

**UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE**

Année 2008

N° 130

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Chirurgie Générale

Cancer de la Vésicule de découverte fortuite :

Une réaction rapide s'impose.

Etude rétrospective bicentrique portant sur 57 cas traités entre 1993 et 2007.

Milène ISAMBERT

Née le 17 Décembre 1977 à Longjumeau (91)

Thèse dirigée par Madame le Docteur Sylvie METAIRIE

Présentée et soutenue publiquement le 26 Septembre 2008

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Jacques PAINEAU

Madame le Professeur Laurence CHICHE
Monsieur le Professeur Jean-Yves DOUILLARD
Madame le Docteur Marie-Françoise HEYMANN
Madame le Docteur Sylvie METAIRIE

TABLE DES MATIERES

DEDICACES ET REMERCIEMENTS.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLE DES MATIERES.....	2
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	3
TABLE DES TABLEAUX.....	4
TABLE DES ANNEXES.....	5
ABREVIATIONS UTILISEES.....	5
INTRODUCTION.....	6
PREMIERE PARTIE : ETAT DES CONNAISSANCES.....	8
I. VESICULE BILIAIRE.....	8
I A. <i>Anatomie</i> ^{14,15}	8
I B. <i>Histologie normale</i>	11
I C. <i>Physiologie</i>	12
I D. <i>Pathologie</i>	13
I E. <i>Cholécystectomie</i>	16
II. CANCER DE LA VESICULE BILIAIRE.....	18
II A. <i>Epidémiologie</i>	18
II B. <i>Carcinogenèse et lésions précancéreuses</i>	19
II C. <i>Anatomopathologie</i>	23
II D. <i>Classifications</i>	24
II E. <i>Modes de dissémination</i>	26
II F. <i>Pronostic</i>	26
II G. <i>Diagnostic</i>	26
II H. <i>Traitement</i>	30
II I. <i>Surveillance</i>	36
II J. <i>Evolution</i>	36
DEUXIEME PARTIE : PRESENTATION DE NOTRE SERIE.....	38
I. INTRODUCTION.....	38
II. PATIENTS ET METHODE.....	39
II A. <i>Patients</i>	39
II B. <i>Méthode</i>	41
III. RESULTATS.....	47
III A. <i>Résultats descriptifs et Analyses statistiques</i>	47
III B. <i>Résultats : quelques cas particuliers</i>	67
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION.....	72
I. PATIENTS ET METHODE.....	72
I A. <i>Intérêts de l'étude</i>	72
I B. <i>Patients</i>	72
I C. <i>Méthode</i>	74
II. DISCUSSION DES RESULTATS.....	76
II A. <i>Objectif principal : analyses de survie</i>	76
II B. <i>Description du cancer vésiculaire et de sa prise en charge</i>	83
II C. <i>Analyse critique de la prise en charge des KVB fortuits</i>	97
CONCLUSION : PRISE EN CHARGE MODERNE DU CANCER DE LA VESICULE DE DECOUVERTE FORTUITE.....	101
ANNEXES.....	103
BIBLIOGRAPHIE.....	114

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 – Rapports anatomiques de la vésicule biliaire : <i>duodénum, colon transverse, voie biliaire principale</i> ¹⁵	8
Figure 2 – Vésicule biliaire : situation générale ¹⁴	8
Figure 3 – Anatomie du pédicule hépatique ¹⁶	9
Figure 4 – Drainage veineux de la vésicule biliaire ¹⁵ :	9
Figure 5 – Vascularisation artérielle ¹⁴	9
Figure 6 – Drainage lymphatique de la vésicule ¹⁵ 1. <i>Trajets cholécysto-hépatiques</i> 2. <i>Ganglion cystique</i> 3. <i>Ganglions péricholédociens</i> 4. <i>Ganglions rétroduodéno pancréatiques</i>	10
Figure 7 – A et B. Courts-circuits lymphatiques ²²	10
Figure 8 – Innervation de la vésicule biliaire ²²	11
Figure 9 – Aspect histologique normal de la vésicule biliaire <i>muq. : muqueuse musc : musculéuse ss-ser : sous-séreuse</i>	12
Figure 10 – Les différents stades de la lithiase biliaire ²⁹	13
Figure 11 – Polype adénomateux isoéchogène ³¹	15
Figure 12 – Polype cholestérolique ³²	15
Figure 13 – Cholestérolose vésiculaire ³¹	15
Figure 14 – Adénomyomatose ^{32,33}	16
Figure 15 – Incidence du KVB selon sexe et âge ⁴	18
Figure 16 – Etapes de la carcinogénèse : aspects histologiques	21
Figure 17 – Réponse objective des cancers biliaires aux chimiothérapies : n/n : ni 5FU ni gemcitabine ; Fluoro : 5FU ; Gem : gemcitabine ; -P : adjonction d'un sel de platine ¹⁰⁴	34
Figure 18 – Age des patients lors de la chirurgie initiale	47
Figure 19 – Délai de réintervention	57
Figure 20 – Geste réalisé et résidu tumoral selon le stade T <i>CE : cholécystectomie élargie CT :</i> <i>cholécystectomie CI : cholécystectomie incomplète + c : + curage</i>	58
Figure 21 – Survie globale après la chirurgie initiale	63
Figure 22 – Survie sans récurrence	63
Figure 23 – Survie globale en fonction du stade T	63
Figure 24 – Survie globale en fonction du stade N	63

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 – KVB : Types histologiques	24
Tableau 2 – Classification de Nevin (1976) ⁶⁵	24
Tableau 3 – Classification TNM ⁶⁶ et Stades AJCC ⁶⁹ (2002)	24
Tableau 4 – Classification JSBS (2004) ⁶⁷	25
Tableau 5 – Performances diagnostiques du scanner ⁸⁷	29
Tableau 6 – Performances diagnostiques de l'IRM ⁸⁹	29
Tableau 7 – Bilan clinico-biologique initial (N=51)	47
Tableau 8 – Echographie abdominale (N=53)	48
Tableau 9 – Scanner abdomino-pelvien (N=15)	48
Tableau 10 – Diagnostic préopératoire (N=56)	50
Tableau 11 – Contexte de la chirurgie initiale	50
Tableau 12 – Nature de la chirurgie initiale (N = 56)	52
Tableau 13 – Mode de diagnostic selon l'aspect macroscopique (N = 56)	52
Tableau 14 – Mode de diagnostic selon le stade T définitif	52
Tableau 15 – Statut TNM initial (N=56)	53
Tableau 16 – Prélèvement ganglionnaire selon le geste initial réalisé (N=56)	53
Tableau 17 – Résidu tumoral initial selon le stade T (N=56)	54
Tableau 18 – Marge cystique (N = 53)	54
Tableau 19 – Anatomopathologie (N = 56)	54
Tableau 20 – Localisation sur la vésicule (N = 56)	54
Tableau 21 – Contenu du compte-rendu anatomopathologique (N=54)	55
Tableau 22 – Réintervention (N = 56)	56
Tableau 23 – Motifs d'abstention (N = 25)	56
Tableau 24 – Résection définitive (N = 56)	58
Tableau 25 – Geste définitif selon le stade T (N=56)	59
Tableau 26 – Relation entre Résection VBP et Marge cystique initiale	59
Tableau 27 – Statut TNM final (N=56)	59
Tableau 28 – Résidu tumoral final selon le stade T (N=56)	60
Tableau 29 – Maladie résiduelle à la réintervention (N=27)	60
Tableau 30 – Prélèvement ganglionnaire (N=56)	60
Tableau 31 – Résection curative selon le stade T (N=56)	61
Tableau 32 – Motifs de résection non curative (N=32/56)	61
Tableau 33 – Traitement adjuvant (N=49)	61
Tableau 34 – Taux de survie cumulée (N=56)	62
Tableau 35 – Facteurs pronostiques (résumé de l'analyse bivariée)	62
Tableau 36 – Analyse multivariée (résumé)	63
Tableau 37 – Récidive (N = 56)	64

Tableau 38 – Rechutes (N = 35)	64
Tableau 39 – Symptômes cliniques (N = 35).....	64
Tableau 40 – Taux de rechute selon le stade TNM (N=35).....	65
Tableau 41 – Taux de rechute selon le traitement initial réalisé (N=56).....	65
Tableau 42 – Diagnostic des métastases initiales (N=13).....	66
Tableau 43 – Sites métastatiques finaux (N=36).....	66
Tableau 44 – Survie à 5 ans selon le geste et le stade T.....	80
Tableau 45 – Stade TNM et survie à 5 ans.....	80
Tableau 46 – Statut N et M selon le stade T ^{2,8,12,67,76,117,120,132,135,136,165}	94
Tableau 47 – Localisations de la maladie résiduelle lors de la réintervention.....	95
Tableau 48 – Mode de diagnostic (N = 56).....	105
Tableau 49 – Recherche des facteurs influençant la survie globale (N = 56).....	107
Tableau 50 – Recherche des facteurs influençant la survie sans récurrence (N = 56).....	110
Tableau 51 – Analyse multivariée, survie globale.....	113
Tableau 52 – Analyse multivariée, survie sans récurrence.....	113

TABLE DES ANNEXES

1. Questionnaire standardisé de recueil des données.....	105
2. Analyse bivariée : Tableau 48 - mode de diagnostic : comparaison des caractéristiques des groupes « découverte anatomopathologique » et « découverte peropératoire ».....	106
3. Analyse bivariée : Tableau 49 : Recherche des facteurs influençant la survie globale.....	108
4. Analyse bivariée : Tableau 50 : Recherche des facteurs influençant la survie sans récurrence.....	111
5. Analyse multivariée : Tableau 51 : Recherche des facteurs pronostiques indépendants de la survie globale..	114
6. Analyse multivariée : Tableau 52 : Recherche des facteurs pronostiques indépendants de la survie sans récurrence.....	114

Abréviations utilisées

KVB : cancer de la vésicule biliaire

VBP : voie biliaire principale

SG : survie globale

SSR : survie sans récurrence

INTRODUCTION

Cinquième cancer digestif en France, le cancer de la vésicule biliaire (KVB) reste longtemps asymptomatique, et sa découverte tardive est grevée d'un pronostic extrêmement sombre. Dans 50 à 70% des cas, cependant^{1,2}, il est découvert de manière fortuite à l'occasion d'une cholécystectomie réalisée pour une pathologie supposée bénigne : le diagnostic se fait alors soit en peropératoire, soit lors de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

Commentaire [IM1]: est-ce que je mets des chiffres et références dans l'intro ou pas ? sinon : « Dans une majorité des cas »...

C'est une pathologie rare mais qu'il convient de connaître : tous les centres chirurgicaux, quels qu'ils soient, pratiquent de très nombreuses cholécystectomies, le plus souvent par voie laparoscopique. Tout chirurgien peut donc être confronté à cette « mauvaise surprise », parfois plusieurs fois dans sa carrière, or un patient avec un « petit cancer » peut perdre toute chance de survie si les décisions thérapeutiques adaptées ne sont pas prises au bon moment.

Ayant constaté une certaine hétérogénéité des pratiques, nous avons cherché à réaliser une étude se voulant avant tout pragmatique, portant sur les situations cliniques auxquelles patients et praticiens sont confrontés. Le but de notre étude était triple. Nous souhaitons d'une part rechercher les facteurs pronostiques du cancer vésiculaire de découverte fortuite, à travers une analyse de sa présentation, de sa prise en charge actuelle et de son évolution, d'autre part effectuer un bilan critique des décisions prises en étudiant leurs justifications et en les comparant aux connaissances actuelles, enfin tenter de répondre aux questions restant en suspens en utilisant nos résultats et une synthèse de la littérature. L'enjeu de notre travail était de tenter d'améliorer les décisions thérapeutiques et leur précocité, pour si possible améliorer le pronostic du cancer vésiculaire de découverte fortuite.

Commentaire [IM2]: puis-je utiliser le « nous » en intro ?

L'exploration de la littérature montre que la dernière série française de cancers de la vésicule date de l'enquête de l'Association Française de Chirurgie en 1994, incluant l'ensemble des cancers biliaires en France³. Une série plus récente⁴ recense les 484 KVB de la région de Bourgogne, opérés ou non, en étudiant principalement les données épidémiologiques.

Au niveau international, un grand nombre d'équipes ont publié leurs données, mais la plupart des séries de cancers de découverte fortuite sont constituées d'une vingtaine de patients. Les séries chirurgicales remarquables de par leur taille sont celles de Shirai⁵ (N=98 patients) publiée en 1992, Ouchi⁶ (N=498) en 2002, Toyonaga⁷ (N=73) en 2003, Yildirim⁸ (N=65) et Lam⁹ (N=63) en 2005, de Aretxabala¹⁰ (N=139 T2) en 2006, Kang¹¹ (N=57), Pawlik¹² (N=115), et Shih¹ (N=107) en 2007, et Goetze^{2,13} (N=93 T1 et 439≥T2 issues du registre allemand) en 2008. Bien que de taille modeste, notre série fait donc partie des 10 plus importantes séries internationales en recensant 57 cas de KVB de découverte fortuite pris en charge à Nantes et à Caen, entre 1993 et 2007.

Nous présenterons d'abord un bilan de l'état des connaissances concernant la vésicule biliaire d'une part, et le cancer de la vésicule d'autre part, puis les méthodes et résultats de notre série. Notre discussion fera la synthèse des réponses à nos objectifs, en comparant nos résultats aux données publiées. Nous proposerons en conclusion une conduite à tenir pratique adaptée aux différentes situations rencontrées, tout en relevant les questions restant encore sans réponse.

PREMIERE PARTIE : Etat des connaissances

I. VESICULE BILIAIRE

I A. ANATOMIE^{14,15}

1. Définition

La vésicule biliaire est un réservoir de 50mL appartenant aux voies biliaires extra hépatiques. Mesurant 7 à 10 cm de long sur 3 de large, elle comporte 3 parties : le fond ou fundus, le corps et le collet, en siphon, relié à la voie biliaire principale (VBP) par l'intermédiaire du canal cystique.

2. Rapports

La vésicule se situe à la face inférieure du foie, dans la fosse vésiculaire (ou lit vésiculaire), sur la scissure hépatique médiane, à cheval sur les segments IV basal (IVb) et V (Figure 2). Son bord libre est recouvert de péritoine, son versant hépatique étant accolé au foie par du tissu conjonctif et donc non péritonisé.

Le fundus est en contact avec la paroi abdominale antérieure, et avec l'angle colique droit en arrière (Figure 1). Le corps repose au-dessus et en avant du colon transverse et du duodénum. Le collet est sinueux, à proximité du pédicule hépatique contenant artère hépatique propre, canal hépatique commun et veine porte (Figure 3).

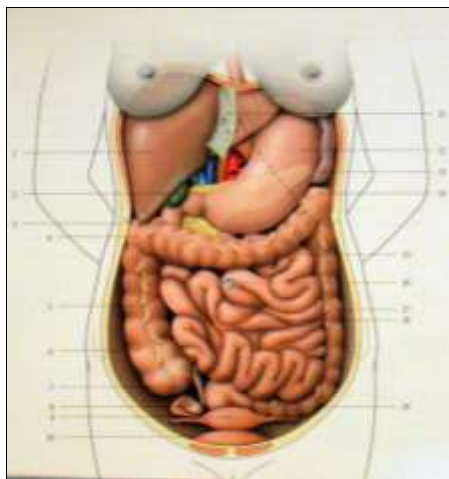


Figure 2 – Vésicule biliaire : situation générale¹⁴

1 Foie. 2 Vésicule biliaire. 3 Pancréas. 4 Angle colique droit.
12 Estomac et duodénum.

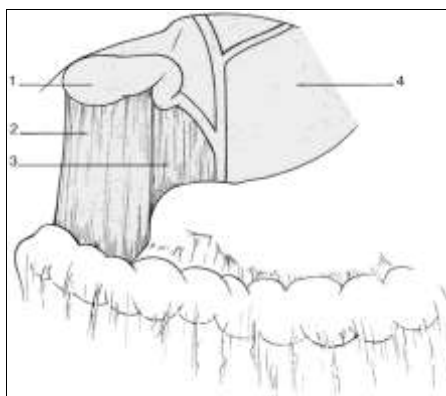


Figure 1 – Rapports anatomiques de la vésicule biliaire : **duodénum, colon transverse, voie biliaire principale**¹⁵

3. Vascularisation

La vésicule est vascularisée par l'artère cystique, naissant le plus souvent de la branche droite de l'artère hépatique propre (Figure 3, Figure 5). Cette artère présente de nombreuses variations : elle peut être multiple ; elle peut naître à tout niveau de l'artère hépatique propre ou commune, de l'artère gastroduodénale ou de l'artère mésentérique supérieure ou de leurs branches (artère hépatique droite notamment). Elle rejoint le collet vésiculaire, où elle se divise en deux branches antérieure et postérieure, vascularisant ainsi l'ensemble du canal cystique et de la vésicule.

Le drainage veineux de la vésicule biliaire (Figure 4) est assuré par les veines cystiques, qui empruntent essentiellement deux systèmes :

- les veines cystiques principales, au nombre de 2 ou 3, rejoignent la veine porte selon le même trajet que l'artère cystique ;
- le réseau cystique accessoire, issu de la paroi vésiculaire juxta-hépatique, traverse le lit vésiculaire et se draine directement dans des veinules portes accessoires et sus-hépatiques¹⁷.

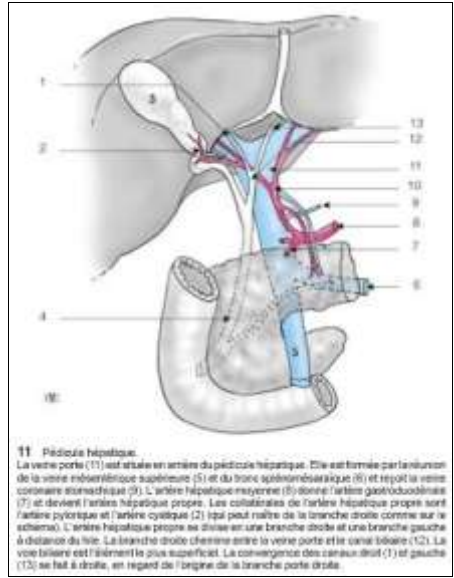


Figure 3 – Anatomie du pédicule hépatique¹⁶

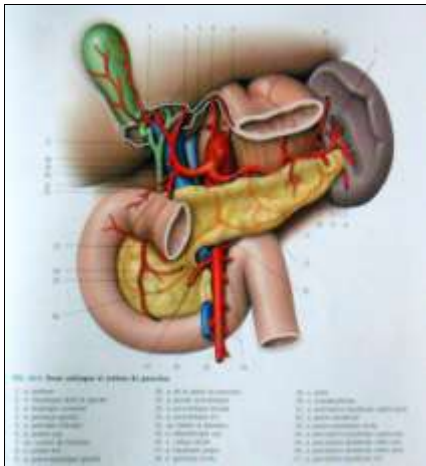


Figure 5 – Vascularisation artérielle¹⁴

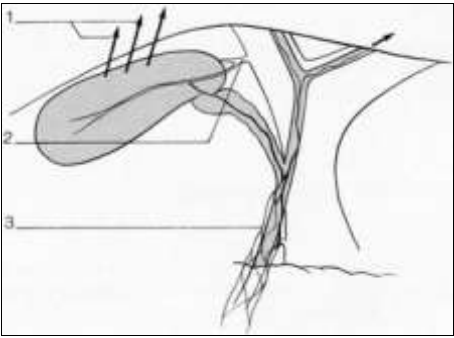


Figure 4 – Drainage veineux de la vésicule biliaire¹⁵ :

1. Veines cystiques accessoires (réseau sus-hépatique)
2. Veine cystique vers la branche portale droite
3. Arcade veineuse parabiliaire

4. Drainage lymphatique

Le drainage lymphatique de la vésicule fut principalement décrit par Clermont en 1909¹⁸, et Fahim en 1962¹⁹, descriptions ultérieurement complétées par de nombreuses équipes japonaises²⁰⁻²². A partir d'un réseau muqueux, les lymphatiques forment un riche réseau dans la sous-séreuse vésiculaire¹⁵, pour rejoindre différents relais ganglionnaires, classiquement hiérarchisés en 3 niveaux (Figure 6) :

- le ganglion cystique et les ganglions péricholécociens,
- les ganglions rétro-duodéno-pancréatiques supérieurs et postérieurs, rétroportes, et de l'artère hépatique commune,
- les ganglions coeliaques, rétro-duodéno-pancréatiques inférieurs et mésentériques supérieurs.

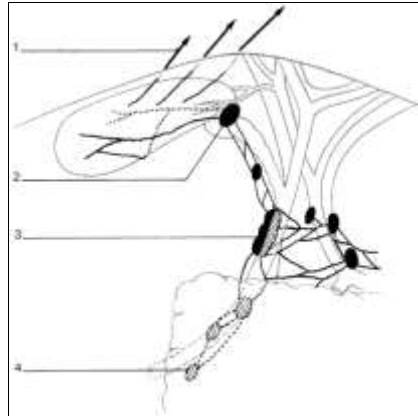


Figure 6 – Drainage lymphatique de la vésicule¹⁵
 1. Trajets cholécysto-hépatiques
 2. Ganglion cystique
 3. Ganglions péricholécociens
 4. Ganglions rétroduodéno-pancréatiques

Outre ces relais classiques, il existe de nombreuses voies de dérivation et des courts-circuits, expliquant la possibilité d'envahissement ganglionnaire à distance sans atteinte du ganglion cystique : trajet cholécysto-hépatique, directement vers les segments IV et V à travers le lit vésiculaire^{23,24}, trajet cholécysto-rétropancréatique, trajet cholécysto-coeliomésentérique, trajet cholécysto-rétroportonéal... (Figure 7).

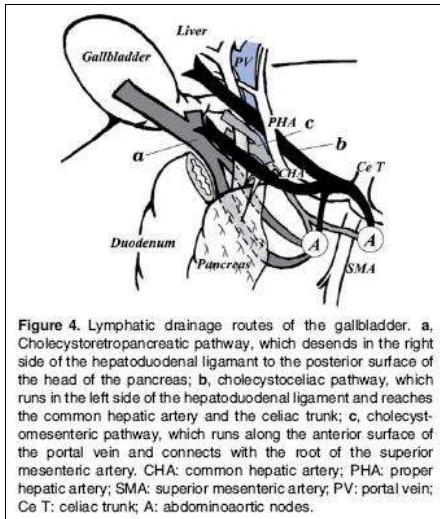


Figure 4. Lymphatic drainage routes of the gallbladder. a, Cholecystoretropancreatic pathway, which descends in the right side of the hepatoduodenal ligament to the posterior surface of the head of the pancreas; b, cholecystoceliac pathway, which runs in the left side of the hepatoduodenal ligament and reaches the common hepatic artery and the celiac trunk; c, cholecystomesenteric pathway, which runs along the anterior surface of the portal vein and connects with the root of the superior mesenteric artery. CHA: common hepatic artery; PHA: proper hepatic artery; SMA: superior mesenteric artery; PV: portal vein; Ce T: celiac trunk; A: abdominoaortic nodes.

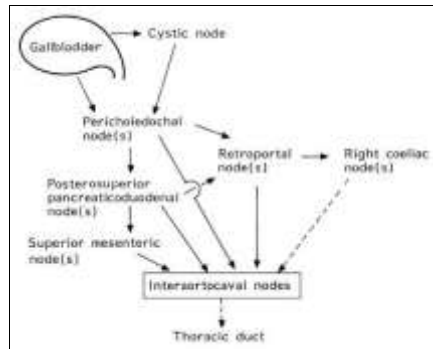


Figure 7 – A et B. Courts-circuits lymphatiques²²

5. Innervation

L'innervation vésiculaire (Figure 8) provient du plexus coeliaque, des ganglions semi-lunaires et du tronc pneumogastrique antérieur, formant le plexus hépatique. C'est un réseau enchevêtré autour de l'artère hépatique commune puis propre, qui donne des branches à destinée cystique et vésiculaire.

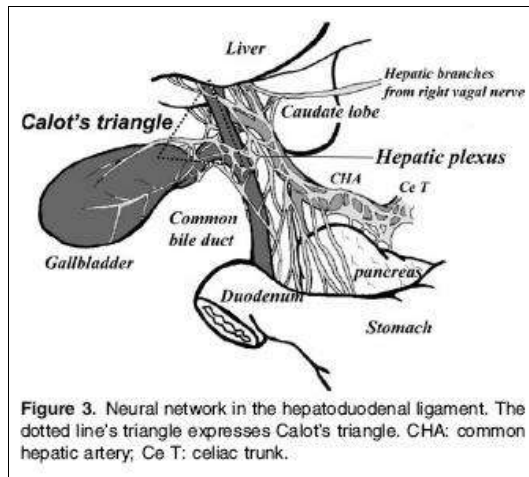


Figure 8 – Innervation de la vésicule biliaire²²

I B. HISTOLOGIE NORMALE

La paroi vésiculaire, souple et mesurant environ 2 mm (Figure 9), n'est constituée que de 4 couches, sans barrière importante entre l'épithélium glandulaire et le réseau vasculaire sous-jacent^{25,26} :

- La **muqueuse** comporte un épithélium cylindrique unistratifié, avec de nombreux replis et des cryptes glandulaires, séparé de son chorion conjonctif (lamina propria) par une fine membrane basale. Il n'y a pas de couche sous-muqueuse individualisable, du fait de l'absence de musculature muqueuse ;
- La **muscleuse**, peu épaisse, est constituée d'une seule couche de fibres musculaires lisses. Elle peut être traversée par des diverticules en continuité avec l'épithélium (sinus de Rokitansky-Aschoff), fréquents en cas de cholécystite chronique. Elle est parfois interrompue par des canaux de Luschka, petits récessus embryonnaires, qui peuvent s'incruster dans le parenchyme hépatique ;
- La **sous-séreuse**, ou tissu conjonctif péri-musculaire, est le seul tissu séparant le parenchyme hépatique de la vésicule sur son versant hépatique. Elle constitue le plan de clivage chirurgical entre foie et vésicule. Cette couche est traversée par les veines accessoires, et par de nombreux vaisseaux lymphatiques ;
- La **séreuse** ou péritoine, sur le bord libre, est en continuité avec la capsule hépatique.

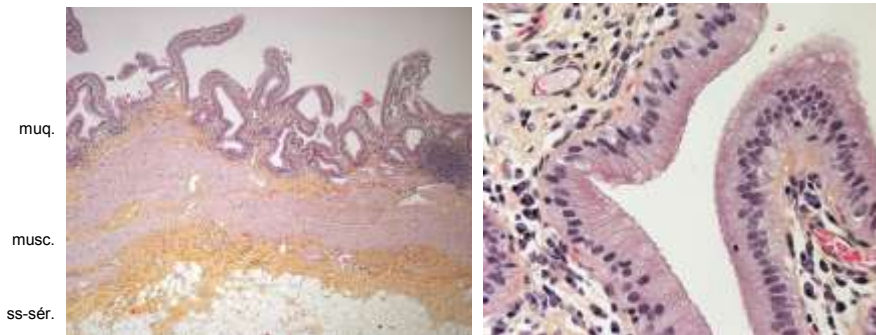


Figure 9 – Aspect histologique normal de la vésicule biliaire
muq. : muqueuse *musc* : musculueuse *ss-ser* : sous-séreuse

I C. PHYSIOLOGIE

1. Vésicule²⁷

En période interprandiale, le sphincter d'Oddi est fermé et la bile sécrétée par les hépatocytes est stockée par reflux passif puis concentrée dans la vésicule biliaire. La motricité vésiculaire est régulée par des mécanismes hormonaux (cholécystokinine), et par des mécanismes nerveux antagonistes (voie parasympathique, cholinergique excitatrice, et voie sympathique, inhibitrice).

Après ingestion, le bol alimentaire se mélange aux sécrétions gastriques, constituant le chyme. Lorsque ce chyme acide et gras parvient au duodénum, les cellules I de la muqueuse, stimulées par la présence de lipides, sécrètent entre autres de la cholécystokinine. C'est principalement cette hormone qui permet l'ouverture du sphincter d'Oddi, l'excrétion des sucs pancréatiques, et la contraction vésiculaire permettant sa vidange. La bile parvient au tube digestif et se mélange au chyme, dont elle neutralise l'acidité pour constituer le chyle.

2. Bile²⁸

Les principales fonctions de la bile sont la facilitation de l'absorption des lipides alimentaires (triglycérides et cholestérol) après leur digestion par la lipase pancréatique, l'homéostasie du cholestérol, et l'élimination de différents produits de dégradation de constituants endogènes et exogènes potentiellement toxiques.

Elle est constituée principalement :

- de phospholipides (lécithine), d'acides et sels biliaires (acides cholique et chénodésoxycholique, synthétisés par les hépatocytes à partir du cholestérol, et réabsorbés dans un cycle entéro-hépatique) permettant l'émulsion des graisses ingérées et l'élimination du cholestérol,
- de bicarbonates et autres sels inorganiques permettant de neutraliser l'acidité du chyme,
- de pigments biliaires (bilirubine) provenant de la dégradation de l'hémoglobine.

I D. PATHOLOGIE

1. Lithiase biliaire (d'après Erlinger, 1986²⁹)

1 a. Lithogénèse et ses conséquences

Les calculs biliaires sont le plus souvent cholestéroliques. Le cholestérol, molécule hydrophobe, est solubilisé dans la bile au sein de micelles, formées par la triade acides biliaires-phospholipides-cholestérol, lorsque les concentrations de chaque partie répondent à un équilibre donné. Lorsque l'équilibre est rompu, par sursaturation de la bile en cholestérol ou par diminution de la concentration en acides biliaires ou en phospholipides, le cholestérol peut précipiter, formant des cristaux qui s'agglomèrent : c'est la nucléation.

Les causes et conséquences de ce déséquilibre peuvent être, successivement (Figure 10) :

- Génétiques ou environnementales, comme en témoignent la prévalence très élevée de la lithiase dans certaines populations (comme les Indiens d'Amérique du Nord, le Chili, ou le Mexique), certaines formes familiales de lithiase, et l'existence de populations quasiment protégées comme dans certaines régions d'Afrique Noire.
- Chimiques : sursaturation en cholestérol de la bile intrahépatique et vésiculaire, par diminution inappropriée de la sécrétion d'acides biliaires, et/ou par augmentation de la sécrétion de cholestérol.
- Physiques : nucléation des cristaux de cholestérol, au sein de la vésicule.
- La croissance des calculs : additions successives de cristaux autour du noyau formé. Tant que la lithiase est asymptomatique, elle reste non pathologique.
- Symptomatiques : lorsque les calculs se bloquent dans l'une des voies biliaires, différents symptômes ou complications peuvent survenir :
 - colique hépatique en cas de blocage intermittent dans le collet vésiculaire ou dans le canal cystique ;
 - hydrocholécyste en cas de blocage permanent à ce niveau, éventuellement suivi d'une cholécystite (aiguë ou chronique) lorsque la bile vésiculaire se surinfecte ;
 - ictère nu, angiocholite ou pancréatite aiguë en cas de blocage dans la voie biliaire principale.

Les calculs peuvent également être pigmentaires, formés en majorité de bilirubine ou de bilirubinate de calcium. Il existe des calculs mixtes.

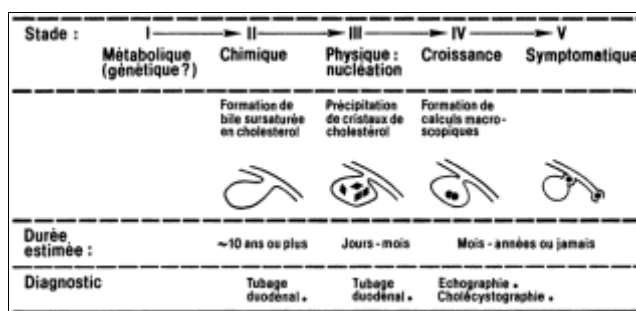


Figure 10 – Les différents stades de la lithiase biliaire²⁹

1 b. Terrain et facteurs de risque

De nombreuses études épidémiologiques descriptives ont été menées, pour identifier les facteurs de risque de la lithiase biliaire :

- l'âge : la prévalence de la lithiase augmente avec l'âge, le pic de fréquence se situant vers 40 à 60 ans pour la lithiase cholestérolique, et vers 80 ans pour la lithiase pigmentaire ;
- le sexe : les femmes ont un risque relatif 2 à 4 fois supérieur aux hommes de constituer une lithiase biliaire. Cette différence de risque diminue avec l'âge ;
- l'origine ethnique ;
- l'obésité ;
- les régimes hypercaloriques ;
- sans preuve formelle, les régimes riches en cholestérol, en acides gras poly-insaturés ou pauvres en fibres végétales ;
- certains traitements : fibrates, oestroprogestatifs ;
- la grossesse.

1 c. Evolution et indications thérapeutiques

Environ 80% des patients porteurs d'une lithiase biliaire restent asymptomatiques. La probabilité cumulée de présenter des douleurs ou des complications de la lithiase est progressive au cours du temps, pour atteindre un plateau autour de 20% après 15 ans d'évolution de la lithiase. Passé ce délai, le risque de devenir symptomatique devient très faible. Seuls 4% des porteurs de lithiase présentent une complication. La mortalité due à la lithiase est évaluée à 0,7%, et fait généralement suite à une cholécystectomie²⁹.

Les patients symptomatiques, en revanche, ont 40 à 70% de risque de présenter à nouveau une douleur et 30% une complication, généralement dans les 2 ans suivant la première douleur. Les calculs d'une taille supérieure à 2 cm se compliqueraient préférentiellement de cholécystite, tandis que les petits calculs donneraient plutôt des pancréatites aiguës²⁹.

La mortalité opératoire après cholécystectomie programmée est estimée entre 0,25 à 1%, pouvant aller jusqu'à 3% chez les patients de plus de 60 ans. Ces taux augmentent encore en cas de complications. La morbidité, principalement représentée par les lésions iatrogènes de la voie biliaire principale, est estimée entre 0,2 et 1%³⁰.

Ces données permettent de proposer les indications de cholécystectomie listées ci-après.

2. Autres pathologies vésiculaires (d'après Erlinger, 1993³¹)

2 a. Adénome ou polype adénomateux



Figure 11 – Polype adénomateux isoéchogène³¹

L'adénome est une tumeur épithéliale bénigne, formée aux dépens des cellules de la muqueuse vésiculaire. Sa prévalence serait de 0,4 à 10% des séries de cholécystectomies. Le diagnostic est échographique, retrouvant une image isoéchogène par rapport au parenchyme hépatique, sans cône d'ombre, liée à la paroi vésiculaire (normale par ailleurs) et fixe aux changements de position du patient. Des fragments de polypes peuvent entraîner les mêmes symptômes et complications que la lithiase.

Le risque de dégénérescence n'est pas négligeable : l'examen histologique retrouve un cancer in situ dans 6 à 13% des adénomes de plus de 1 cm. Ils doivent être surveillés par une échographie annuelle à vie s'ils font moins de 1 cm, et sont considérés comme lésions préneoplasiques au-delà de cette taille, d'indication chirurgicale formelle.

2 b. Polype cholestérolique



Figure 12 – Polype cholestérolique³²

Il s'agit d'une pseudotumeur, sans prolifération cellulaire, correspondant au dépôt de triglycérides et de cholestérol dans les macrophages et les cellules épithéliales de la muqueuse vésiculaire, sans association significative avec la lithiase. Généralement multiple, c'est une lésion liée à la paroi vésiculaire, fixe aux changements de position du patient, sans cône d'ombre mais hyperéchogène.

Il ne présente aucune dégénérescence néoplasique, et la cholécystectomie n'est indiquée que dans les formes symptomatiques ou compliquées, quelle qu'en soit la taille.

2 c. Cholestérolose vésiculaire



Figure 13 – Cholestérolose vésiculaire³¹

Le dépôt de lipides dans la paroi vésiculaire est diffus, formant des petites excroissances de 1 à 2 mm, donnant un aspect de « vésicule fraise » (tâches jaunes sur fond rouge). La cholestérolose s'associe souvent à des polypes cholestéroliques ou à une lithiase biliaire. En échographie, la paroi vésiculaire est normale, ou globalement épaissie et hyperéchogène. L'indication chirurgicale est réservée aux formes symptomatiques ou compliquées (souvent liées à la présence de polypes ou lithiase).

2 d. Adénomyomatose vésiculaire



Cette lésion correspond à un épaississement de la musculature, associé à une hyperplasie muqueuse avec invaginations pseudo-diverticulaires à travers la musculature. Elle peut être localisée (adénomyome), segmentaire (anneau central) ou diffuse. L'échographie retrouve un épaississement pariétal contenant des images anéchogènes, parfois des images échogènes avec cône d'ombre.

Les formes localisées relèvent d'un traitement chirurgical en cas de doute diagnostique, pour éliminer un adénome ou un cancer. Les autres formes relèvent d'une simple surveillance, et d'une abstention thérapeutique en l'absence de modifications.

Figure 14 – Adénomyomatose^{32,33}

2 e. Vésicule porcelaine

Il s'agit d'une calcification diffuse de la paroi vésiculaire. Elle peut intéresser la totalité de la paroi, sans risque de dégénérescence, ou être de forme éparse, localisée à la muqueuse. Ce dernier cas est associé à un risque de cancer de 7 à 60% selon les études et constitue une indication chirurgicale formelle³³⁻³⁵.

I E. CHOLECYSTECTOMIE

1. Indications opératoires

Les principales indications de cholécystectomie correspondent à différentes situations nosologiques :

- Chirurgie programmée : lithiase vésiculaire symptomatique, cholécystite chronique, polype cholestérolique ou cholestérolose symptomatiques ou compliqués ;
- Chirurgie programmée après « refroidissement » d'une complication aiguë : angiocholite, pancréatite biliaire, cholécystite aiguë ;
- Chirurgie en urgence ou urgence différée : hydrocholécyste et cholécystite aiguë, parfois angiocholite ;
- Indications oncologiques : lésions précancéreuses (polype > 1cm), cancer avéré, suspicion de cancer (adénomyomatose localisée).
- Cholécystectomie de rencontre : pour certains chirurgiens, la cholécystectomie peut être systématique au cours d'une autre chirurgie (certaines hépatectomies, colectomie droite), ou lors de la découverte fortuite d'une macrolithiase vésiculaire.

2. Technique opératoire

A l'heure actuelle, la plupart des cholécystectomies sont réalisées par voie coelioscopique. Une conversion en laparotomie est réalisée dans 5 à 20% des cas, lorsque les difficultés opératoires ou les incertitudes anatomiques sont trop importantes, notamment en cas de cholécystite évoluant depuis plus de 48h ou de toute autre complication aiguë de la lithiase biliaire³⁶.

Qu'elle soit par coelioscopie ou par laparotomie, la technique opératoire de la cholécystectomie est maintenant standardisée³⁷ :

- Exposition par traction sur le collet vers le haut et la droite.
- Ouverture du péritoine viscéral, permettant la dissection du triangle de Callot, limité en dedans par le bord droit de la voie biliaire principale, en bas et en dehors par le canal cystique, en haut par l'artère cystique.
- Ligatures sans section du canal cystique et de l'artère cystique (fils ou clips).
- Cysticotomie et cholangiographie.
- Ligature du cystique et section du cystique et de l'artère cystique.
- Cholécystectomie rétrograde par dissection du lit vésiculaire.

Les particularités de la coelioscopie sont :

- La voie d'abord : 3 à 4 orifices de trocars au lieu d'une incision sous-costale, associés à un orifice de ponction pour cholangiographie.
- La nécessité d'utiliser un sac d'extraction, permettant de faciliter la manœuvre d'extraction, et de réduire les risques de contamination pariétale (septique et oncologique).

II. CANCER DE LA VESICULE BILIAIRE

II A. EPIDEMIOLOGIE

1. Epidémiologie générale

Le cancer de la vésicule biliaire (KVB) est une pathologie rare. Son incidence globale est estimée à 1 à 2% des cholécystectomies, ce taux étant très variable selon l'âge et l'origine géographique des patients. Il semble exister dans le monde des zones à forte endémie, jusqu'à 3% des cholécystectomies (Japon, Inde, Amérique du Sud, Europe de l'Est, Israël)^{38,39} et certaines populations plus sensibles comme les Maoris de Nouvelle-Zélande, les Mexicains et les Indiens d'Amérique⁴. Ces régions correspondent en fait aux zones de forte prévalence de la lithiase biliaire^{4,40}. Cette pathologie est très rare en Amérique du Nord et en Afrique, et la France et l'Europe Occidentale sont finalement des zones de prévalence intermédiaire, estimée à 0,8 pour 100 000 hommes et 1,5 pour 100 000 femmes⁴, soit environ 0,35% des cholécystectomies⁴¹.

Cinquième cancer digestif en France, le KVB représente 2% de l'ensemble des cancers. Il est ainsi le plus fréquent des cancers biliaires (58% des cancers biliaires, 68% chez la femme et 37% chez l'homme), au 7^{ème} rang des cancers de la femme et au 20^{ème} rang des cancers de l'homme^{3,4,35,42,43}.

Avec l'avènement de la coelioscopie, l'augmentation massive du nombre de cholécystectomies est probablement responsable d'une tendance à l'augmentation de l'incidence du KVB, sans que cette tendance soit statistiquement significative⁴.

2. Terrain

Le KVB est, avec le cancer de la thyroïde, le seul cancer présentant une très forte prépondérance féminine sans être hormono-dépendant⁴⁴. Quelle que soit la population, le sex ratio est largement féminin, évalué entre 2 et 3,6 selon les séries. L'âge moyen au diagnostic se situe entre 65 et 75 ans, cependant presque un quart des patients a plus de 70 ans, et seuls 7% ont moins de 50 ans (Figure 15)^{2,23,45,46}.

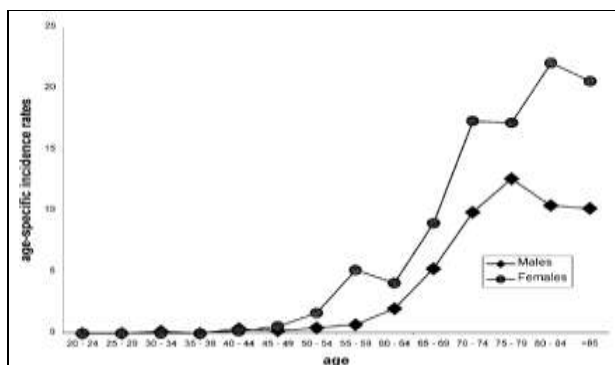


Figure 15 – Incidence du KVB selon sexe et âge⁴

3. Facteurs de risque

Différents facteurs de risque sont reconnus ou discutés dans la littérature :

- L'**âge** et le **sexe** féminin sont donc indiscutables.
- La présence d'une **lithiase** vésiculaire, dont l'ancienneté peut être reflétée par la taille des calculs, reste le principal facteur de risque. En comparaison avec la présence de calculs infracentimétriques, le risque relatif de cancer est multiplié par 3 à 5 lorsque les calculs font plus de 2 cm, et par 10 pour des tailles supérieures à 3 cm⁴⁷⁻⁵⁰. Le cancer est plus fréquemment associé à un calcul unique qu'à des calculs multiples, cependant 20% des patients porteurs de KVB n'ont pas de lithiase associée. La nature du calcul ne semble pas influencer la survenue d'un cancer³⁴.
- Quatre vingt six pour cent des KVB de découverte fortuite sont associés à une **cholécystite**, aiguë ou chronique, généralement associée à une lithiase ancienne. La présence d'un syndrome de Mirizzi semble être un signe d'appel (5% de cancers)⁵¹, tout comme un sepsis sévère sur cholécystite (17% de cancers dont seulement 8% sont résecables)^{9,52,53}. Le risque est encore majoré en cas de **vésicule porcelaine**.
- Le diagnostic d'un **polype adénomateux** est d'autant plus suspect que ce polype est associé à une lithiase, mesure plus de 1 cm, est sessile, iso ou hypoéchogène avec un flux accéléré en mode doppler, ou s'il augmente rapidement de taille entre deux examens successifs³⁵ (cf. p15).
- Une **anomalie de jonction bilio-pancréatique** (AJBP) est responsable d'un reflux pancréato-biliaire chronique, favorisant la séquence métaplasie-dysplasie-carcinome. On la retrouve dans 15% des KVB. Il s'agit plutôt de patients jeunes, asymptomatiques et sans lithiase. Quel qu'en soit le contexte, le diagnostic d'une AJBP doit donc systématiquement amener à proposer une cholécystectomie préventive, associée à une résection complète de la VBP en cas de kyste du cholédoque associé (90% de KVB et 17% de cancers biliaires trouvés sur pièce d'exérèse)^{33,35}.
- La **cholangite sclérosante primitive**, associée dans 80% des cas à une rectocolite hémorragique, est un facteur de risque pour tous les cancers biliaires : 10 à 20% des patients auront un cholangiocarcinome, et 1 à 4% un KVB. Certains proposent donc une cholécystectomie systématique lorsque la chirurgie rectale est réalisée³⁵.
- D'**autres** facteurs sont évoqués mais non consensuels : les facteurs de risque de lithiase que sont l'obésité, l'hyperoestrogénie endogène ou exogène, une parité élevée²¹ ; les autres causes d'inflammation vésiculaire chronique que sont l'infection biliaire chronique à Salmonelle ou Helicobacter³⁵, l'adénomyomatose vésiculaire segmentaire, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, les polyposes coliques³⁴, une cholécystite xanthogranulomateuse²¹ ; certains toxiques cancérigènes pourraient également être incriminés (tabac, et certaines expositions professionnelles), ainsi que des tendances familiales³⁴.

II B. CARCINOGENESE ET LESIONS PRECANCEREUSES

1. Difficultés d'étude

L'étude de la carcinogenèse de la vésicule est difficile car il est impossible d'observer l'évolution spontanée des lésions supposées précancéreuses, dans la mesure où celles-ci ne sont diagnostiquées qu'ex-vivo sur pièce de cholécystectomie. Seuls des arguments indirects peuvent donc être proposés. En outre, la plupart des cholécystectomies étant réalisées pour maladie lithiasique, les observations

scientifiques ne permettent pas de recueillir de données fiables en matière de carcinogenèse et de lésions précancéreuses en l'absence de lithiase vésiculaire⁵⁴.

2. Définitions histologiques^{23,25,26,54}

L'**inflammation chronique** est une hyperplasie muqueuse accompagnée d'une infiltration lymphoïde, pouvant laisser place à des transformations métaplasiques ou à des zones atrophiques cicatricielles.

La **métaplasie** est une transformation de l'épithélium vésiculaire en épithélium d'une autre nature, le plus souvent gastrique ou surtout intestinal (Figure 16 A et B p21).

La **dysplasie** (Figure 16 C) se définit par une perte de la régularité de l'épithélium glandulaire monostratifié qui devient pseudostratifié, associée à une irrégularité de taille des cellules et à des atypies nucléaires : les noyaux sont légèrement augmentés de taille et irréguliers, hyperchromatiques, contenant 1 ou 2 petits nucléoles, les cellules perdent leur polarité mais les mitoses sont rares. Ces critères restent toutefois peu reproductibles et non consensuels, soumis aux difficultés diagnostiques devant les modifications liées à l'inflammation aiguë, à la régénération épithéliale et aux phénomènes de métaplasie. Sans traduction macroscopique, son diagnostic ne repose que sur l'examen microscopique et ne peut jamais être réalisé ou suspecté sur des données pré- ou peropératoires. Les lésions dysplasiques se localisent préférentiellement au niveau du fond et du corps vésiculaire.

Dans l'**adénocarcinome** (Figure 16 E et F), on assiste à une pluristratification vraie de l'épithélium, avec de très nombreuses atypies cellulaires et nucléaires : augmentation du rapport nucléocytoplasmique par nette augmentation de la taille des noyaux, présence de multiples et volumineux nucléoles, mitoses fréquentes et atypiques.

Le **carcinome in situ** (Figure 16 D) ne concerne que la couche épithéliale, contrairement au **carcinome invasif** qui franchit sa membrane basale ou lamina propria.

L'**adénome** est une prolifération cellulaire focale polypoïde, le plus souvent tubulaire ou tubulopapillaire, pouvant contenir certains degrés de dysplasie.

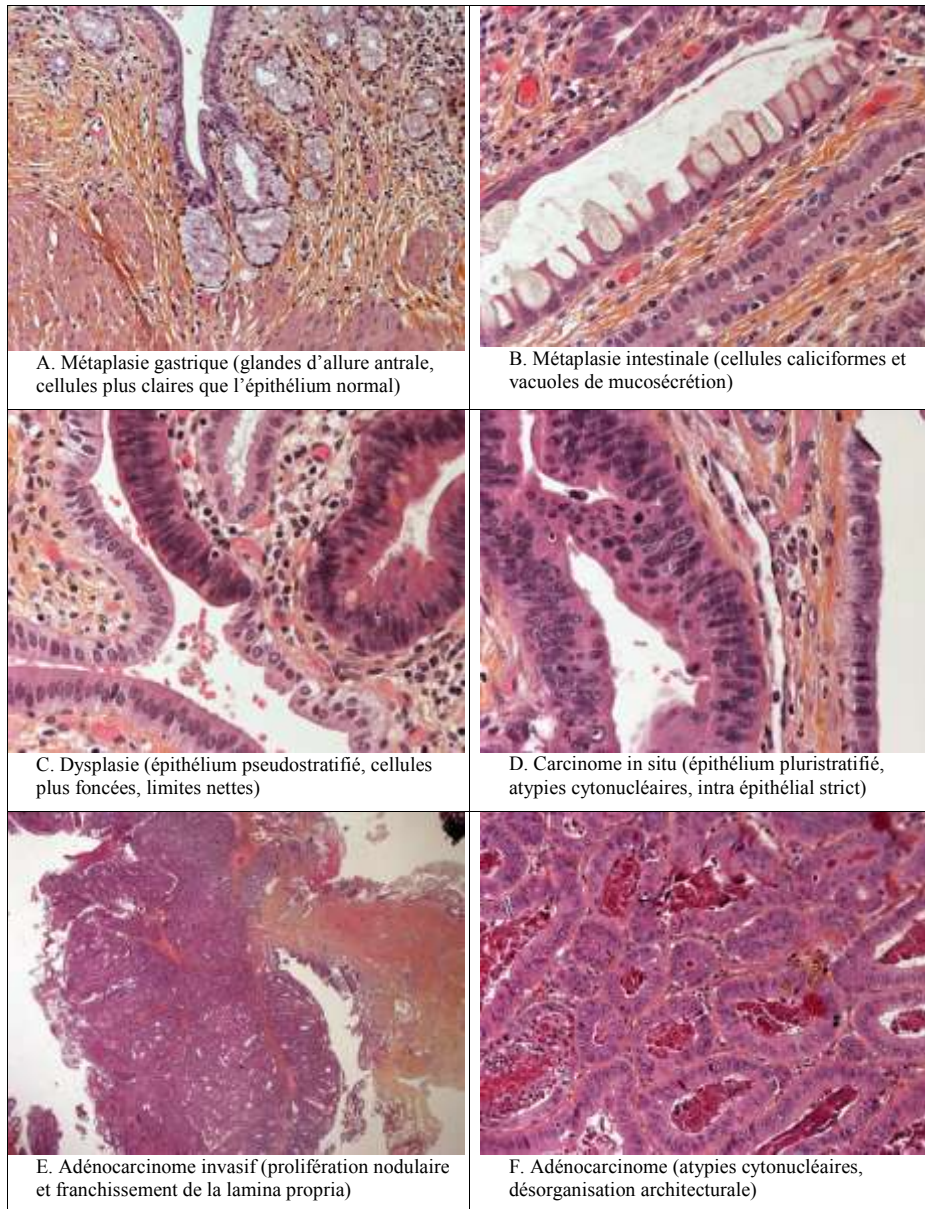


Figure 16 – Etapes de la carcinogénèse : aspects histologiques

3. Carcinogénèse⁵⁴

D'après l'étude de Roa, portant sur 1450 KVB et sur une synthèse de la littérature, il existe deux mécanismes de carcinogénèse de l'adénocarcinome vésiculaire, les autres types de cancer étant trop rares pour permettre ce type d'analyse⁵⁴ :

3 a. Séquence inflammation chronique → dysplasie → adénocarcinome

L'inflammation chronique, secondaire à la présence de calculs, est responsable d'une transformation progressive de l'épithélium de surface, d'abord en dysplasie (éventuellement précédée de métaplasie) puis en carcinome in situ, devenant de plus en plus invasif. Sans possibilité d'observation de l'évolution naturelle des lésions pour prouver la réalité de ce mécanisme, l'observation d'arguments indirects rejoint le raisonnement utilisé initialement pour d'autres cancers beaucoup plus fréquents, comme le cancer colo-rectal.

- Association et proximité des lésions^{34,54,55} :
 - Plus de 50% des vésicules avec inflammation chronique sont associées à des lésions métaplasiques. En l'absence de cancer, des lésions de dysplasie sont retrouvées dans 1% des cholécystectomies réalisées, ce taux atteignant 20% en cas d'intervention pour cholécystite chronique avérée ;
 - presque tous les carcinomes in situ se trouvent au contact de zones de dysplasie, et 95% d'entre eux sont associés à des lésions d'inflammation chronique ;
 - 80 à 90% des cancers invasifs présentent en périphérie tumorale des zones de carcinome in situ (69%), de dysplasie (81%) et de métaplasie (66%).
- L'étude de Roa concernant les lésions prénéoplasiques montre qu'il existe un gradient d'âge incontestable : l'âge moyen des patients présentant des lésions de dysplasie sans cancer est de 52 ans, celui des patients avec KVB précoce est de 57 ans (stades T1a et T1b, cf. Classification page 24), et les patients porteurs d'un cancer évolué sont âgés de 63 ans en moyenne dans cette série. Ces différences sont statistiquement significatives⁵⁴. De même dans d'autres études à grande échelle, l'âge moyen des cancers in situ est de 59 ans alors qu'il est de 69 ans pour les cancers invasifs ($p < 0,05$)²³. L'évolution des lésions, du stade de dysplasie au cancer invasif, se ferait donc progressivement sur une dizaine d'années.
- Les études moléculaires objectivent une altération de l'expression de certains gènes, présente de manière constante dans les zones métaplasiques, dysplasiques et carcinomateuses, preuve génétique que ces lésions sont liées les unes aux autres. On note la fréquence de l'instabilité des microsatellites (reflet de l'altération de l'expression des gènes codant pour les protéines de réparation de l'ADN), de la mutation K-ras, ou des modifications de la protéine p53, des gènes TP53, CDKN2 (LOH), DCC...^{34,56,57}

Ces arguments corroborent donc l'hypothèse que les états de dysplasie, de cancer in situ et de cancer invasif dérivent les uns des autres. Si la séquence inflammation chronique-dysplasie-cancer est maintenant consensuelle, le mécanisme menant de la métaplasie à la dysplasie reste encore à prouver.

Il est intéressant de noter que la cholestérolémie est négativement associée à la dysplasie épithéliale ($p < 0,001$) et ne dégénère pas, évoquant l'existence d'autres mécanismes réactionnels à la surcharge biliaire en cholestérol.

3 b. Séquence adénome → adénocarcinome

Beaucoup plus rares que les phénomènes inflammatoires et dysplasiques, les résidus adénomateux ne sont retrouvés que dans 3 à 5% des KVB^{54,58}. L'incidence globale des adénomes est elle-même faible (0,14% des cholécystectomies), et seul un petit nombre d'entre eux est susceptible de dégénérer, le plus souvent en relation avec une taille de plus de 1cm. Cette voie de carcinogenèse reste donc largement accessoire en terme de fréquence dans le cancer vésiculaire, cependant les arguments permettant de l'évoquer sont sensiblement les mêmes que précédemment : associations lésionnelles, gradient d'âge (44 ans en moyenne pour les adénomes sans cancer, contre 65 ans pour les adénomes dégénérés, $p=0,0001$) et études moléculaires⁵⁴.

Ainsi, le cancer de la vésicule biliaire provient plutôt d'une transformation de l'épithélium vésiculaire lui-même, que de l'épithélium d'un adénome préexistant.

II C. ANATOMOPATHOLOGIE

1. Description macroscopique²³

1 a. Formes précoces

Les formes de début du KVB peuvent n'avoir aucune conséquence macroscopique, ou se traduire par une zone limitée végétante ou indurée qui peut ressembler à des lésions de cholécystite chronique. La recherche des zones suspectes est facilitée par le lavage de la muqueuse après ouverture de la pièce. Les formes plus évoluées peuvent se traduire par de petites masses polypoïdes ou par des indurations ou rétractations de la paroi, détectables par la palpation.

1 b. Formes localisées

Les lésions plus avancées se présentent comme manifestation tumorales, de manière localisée ou diffuse. Les formes localisées sont généralement remarquées à l'œil nu après ouverture de la pièce. Elles peuvent être :

- polypoïdes ou végétantes, friables, dont la taille n'est pas en relation avec l'invasion pariétale sous-jacente ni avec l'envahissement ganglionnaire ;
- infiltrantes, plus fréquentes, sous la forme d'une induration pariétale localisée blanchâtre.

1 c. Formes diffuses

Ces lésions sont généralement diagnostiquées avant toute manipulation vésiculaire, la vésicule ayant une paroi tendue, bosselée et indurée. A l'ouverture de la vésicule, la tumeur peut également être soit végétante soit infiltrante soit mixte. La lumière vésiculaire peut totalement disparaître. La région vésiculaire peut être intégralement remplacée par une masse enchâssée dans le foie et fixée aux organes de voisinage, éventuellement siège d'une fistule cholécysto-duodénale, cholécysto-cholédocienne ou cholécysto-colique. Enfin la tumeur peut présenter une réaction inflammatoire en surface, dont l'aspect peut être trompeur, évoquant une cholécystite, notamment en présence de lithiase.

2. Description microscopique

2 a. Type histologique

Tableau 1 – KVB : Types histologiques	
	%
Carcinomes	
Adénocarcinome	74 - 91
<i>dont : forme papillaire</i>	2 - 9
<i>forme mucineuse</i>	1 - 4
Epidermoïde	0 - 7
Indifférencié	1 - 7
Mixte (adénosquameux)	<1%
Autres : endocrine, petites cellules	<1%
Lymphomes	<1%
Sarcomes	<1%

La quasi-totalité des KVB sont des cancers épithéliaux de type adénocarcinome. Il s'agit plus rarement de carcinome épidermoïde, de forme mixte adénosquameuse ou de carcinome indifférencié (Tableau 1). De nombreux autres types néoplasiques peuvent être exceptionnellement retrouvés, parmi lesquels sarcome, carcinome à petites cellules, carcinome endocrine, lymphome, mélanome.^{1,9-11,38,59,60}

Des métastases de différents autres cancers sont également décrites : sein⁹, poumon, mélanome²³, prostate, colon (données personnelles)... , sortant de l'objet de ce travail.

2 b. Différenciation

Les KVB sont généralement mieux différenciés (jusqu'à 80% des cas) lorsque la découverte est fortuite que lorsque le diagnostic est connu en préopératoire, et pour les stades précoces^{1,11,61-63}.

2 c. Cytologie

Le dépistage du KVB peut s'aider de l'étude des cellules contenues dans la bile, qui, en desquamant, se font le reflet des lésions muqueuses²³. La cytologie sur la bile vésiculaire est positive dans 80% des KVB⁶⁴.

II D. CLASSIFICATIONS

Tableau 2 – Classification de Nevin (1976) ⁶⁵	
Stade I	Atteinte strictement intramuqueuse
Stade II	Atteinte de la muqueuse et de la musculuse
Stade III	Atteinte de toute la paroi vésiculaire
Stade IV	Atteinte de toute la paroi et du ganglion cystique
Stade V	Atteinte hépatique par contiguïté ou par métastases, ou métastases à distance

Différentes classifications histopronostiques sont couramment utilisées dans la littérature, sources de confusion dans l'interprétation des résultats des séries. Initialement décrite par Nevin en 1976⁶⁵, la première classification (Tableau 2 p24) a été progressivement modifiée et sert de base à toutes les autres.

La classification utilisée dans ce travail est la classification de référence à ce jour dans les pays occidentaux : il s'agit de la classification TNM, proposée en 2002 par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Tableau 3 p24)⁶⁶.

Le Tableau 4 (p25) présente la classification actuelle proposée par la Japanese Society of Biliary Surgery (JSBS), plus complexe, mais fréquemment utilisée dans les communications asiatiques⁶⁷.

Dans la Classification Internationale des Maladies de l'OMS, il a fallu attendre la 10^e édition en 1990 pour que le cancer vésiculaire soit identifié comme entité individualisée, sous l'item C23. L'item C22 regroupe les cancers primitifs du foie et des voies biliaires intra-hépatiques, l'item C24 regroupe les autres cancers des voies biliaires⁶⁸.

Tableau 3 – Classification TNM ⁶⁶ et Stades AJCC ⁶⁹ (2002)	
Tumeur :	
Tis Cancer intra-muqueux.	Stade IA : T1 N0
T1a Atteinte de la lamina propria (chorion).	Stade IB : T2 N0
T1b Atteinte de la musculuse.	Stade IIA : T3 N0
T2 Atteinte de la sous-séreuse (tissu conjonctif périmusculaire), sans franchissement de la séreuse.	Stade IIB : T1-3, N1
T3 Perforation de la séreuse sur le bord libre de la vésicule,	Stade III : T4, N0-1
	Stade IV : M1

<p>et/ou envahissement hépatique par contiguïté, et/ou atteinte d'un autre organe ou structure adjacents.</p> <p>T4 Atteinte de la veine porte ou de l'artère hépatique, et/ou atteinte de plusieurs organes extra-hépatiques.</p>	
<p>Ganglions :</p> <p>N0 Pas de ganglion envahi.</p> <p>N1 Au moins 1 ganglion de drainage envahi. Le curage doit contenir au moins 3 ganglions. S'il en contient moins mais que les ganglions prélevés sont indemnes, le patient est tout de même classé pNo et non pNx.</p>	
<p>Métastases :</p> <p>M0 Absence de métastase.</p> <p>M1 Présence d'au moins 1 métastase à distance. Les ganglions coeliaques, para-aortiques et mésentériques sont considérés comme métastases donc classés M1.</p>	

Tableau 4 – Classification JSBS (2004) ⁶⁷																																				
<p>Tumeur :</p> <p>T1 Atteinte muqueuse ou musculuse.</p> <p>T2 Tissu conjonctif périmusculaire sans franchissement de la séreuse.</p> <p>T3 Perforation de la séreuse sur le bord libre de la vésicule, et/ou envahissement hépatique par contiguïté, ≤ 5mm de profondeur, et/ou envahissement du bord droit du pédicule hépatique, sans atteinte du bord gauche ni atteinte vasculaire.</p> <p>T4 Envahissement hépatique par contiguïté > 5mm, et/ou envahissement du bord gauche du pédicule hépatique, et/ou atteinte de la veine porte ou de l'artère hépatique.</p>																																				
<p>Ganglions :</p> <p>N0 Pas de ganglion envahi.</p> <p>N1 Atteinte des ganglions cystique et/ou péricholédociens.</p> <p>N2 Ganglions du pédicule hépatique (sauf N1), et/ou rétropancréatiques postérosupérieurs, et/ou de l'artère hépatique commune.</p> <p>N3 Ganglions péripnéocystiques (sauf N2), coeliaques, mésentériques supérieurs, paraaortiques.</p>			<p>Métastases :</p> <p>H0 Absence de métastase hépatique.</p> <p>H1 Métastases hépatiques limitées à 1 lobe.</p> <p>H2 Quelques métastases hépatiques bilobaires.</p> <p>H3 Nombreuses métastases hépatiques bilobaires.</p> <p>P0 Absence de métastase péritonéale.</p> <p>P1 Métastases sur le péritoine adjacent aux VBEH.</p> <p>P2 Quelques métastases sur le péritoine distant.</p> <p>P3 Carcinose péritonéale diffuse.</p> <p>M- Absence de métastase à distance.</p> <p>M+ Autres métastases à distance.</p>																																	
<p>Stade final :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">H0, P0, M-</th> <th rowspan="2">H1,2,3, P1,2,3, M+</th> </tr> <tr> <th>pN0</th> <th>pN1</th> <th>pN2</th> <th>pN3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pT1</td> <td>I</td> <td>II</td> <td>III</td> <td>IVa</td> <td rowspan="4">IVb</td> </tr> <tr> <td>pT2</td> <td>II</td> <td>III</td> <td>III</td> <td>IVa</td> </tr> <tr> <td>pT3</td> <td>III</td> <td>III</td> <td>IVa</td> <td>IVb</td> </tr> <tr> <td>pT4</td> <td>IVa</td> <td>IVa</td> <td>IVb</td> <td>IVb</td> </tr> </tbody> </table>							H0, P0, M-				H1,2,3, P1,2,3, M+	pN0	pN1	pN2	pN3	pT1	I	II	III	IVa	IVb	pT2	II	III	III	IVa	pT3	III	III	IVa	IVb	pT4	IVa	IVa	IVb	IVb
	H0, P0, M-				H1,2,3, P1,2,3, M+																															
	pN0	pN1	pN2	pN3																																
pT1	I	II	III	IVa	IVb																															
pT2	II	III	III	IVa																																
pT3	III	III	IVa	IVb																																
pT4	IVa	IVa	IVb	IVb																																

II E. MODES DE DISSEMINATION

Le cancer de la vésicule se distingue par ses nombreux modes de dissémination, qui suivent la distribution anatomique des différents éléments. L'infiltration pariétale, la dissémination lymphatique et la voie hématogène sont aspécifiques. Les particularités du cancer vésiculaire sont les possibilités de dissémination biliaire, péritonéale et périnerveuse²¹.

- Le principal mode de dissémination est l'infiltration pariétale en profondeur, pouvant ensuite entraîner un envahissement des organes adjacents par contiguïté (foie, colon, duodénum).
- Dissémination lymphatique : le KVB est extrêmement lymphophile. Les canaux lymphatiques sont très nombreux dans la sous-séreuse⁷⁰, qui est le plan de dissection entre foie et vésicule, ce qui explique la fréquence de l'envahissement ganglionnaire dès les stades pT2²¹.
- Comme toutes les tumeurs vascularisées, le KVB peut également disséminer par voie hématogène : le drainage veineux de la vésicule se fait en partie par les veines cystiques, et en partie directement dans le parenchyme hépatique vers les veines sus hépatiques, d'où la fréquence des métastases hépatiques.
- La vésicule étant en dérivation sur l'arbre biliaire avec lequel son contenu communique, le KVB a également la possibilité de disséminer par voie biliaire, entraînant une contamination précoce de la voie biliaire principale, du hile et des voies biliaires intra-hépatiques. Ce mode de dissémination semble toutefois plus rare que les précédents, et concernerait davantage la forme papillaire des adénocarcinomes.
- Le mode de dissémination le plus redoutable du KVB reste la diffusion péritonéale : les cellules du cancer vésiculaire possèdent des micropodes leur permettant d'adhérer à toutes les structures inertes, pour lesquelles elles ont une très forte affinité. Elles ont donc un haut potentiel de contamination du matériel utilisé en peropératoire et de l'ensemble de la paroi abdominale.
- Enfin et dans une moindre mesure, les cellules tumorales peuvent suivre les nombreux lymphatiques du réseau nerveux péricholécocien.

II F. PRONOSTIC

Le pronostic global du cancer vésiculaire est extrêmement sombre : la médiane de survie est de 9 mois, et la survie à 5 ans va de 4 à 17% selon les séries^{4,59,71-73}. Les cancers de découverte fortuite semblent être grevés d'un pronostic légèrement moins sévère, avec 21 à 35% de survie à 5 ans et une médiane autour de 26 mois, principalement lié au stade de la maladie et à sa prise en charge chirurgicale^{8,9,34,74}. Les différents facteurs pronostiques sont étudiés en détail dans la discussion.

II G. DIAGNOSTIC

1. Découverte fortuite

« Le terme de cancer de découverte fortuite est [...] une entité hétérogène : il s'agit de cancers opérés alors que le diagnostic de néoplasie n'a pas été fait en préopératoire. »⁴³.

Historiquement, avant l'existence du scanner et la généralisation de l'échographie préopératoire, moins de 10% des KVB étaient diagnostiqués avant l'intervention⁵⁹. Les progrès considérables de l'imagerie ont permis d'améliorer ce taux de détection préopératoire, mais à l'heure actuelle encore 50 à 70% des

KVB sont découverts fortuitement^{1,5,12,13,75,76}. Pour certains auteurs, la découverte fortuite d'un KVB serait un facteur de bon pronostic, améliorant la survie à 5 ans de 2-22% pour les non fortuits à 33-48% pour les fortuits ($p < 0,001$)^{1,12,77}, facteur non significatif pour d'autres⁷⁶.

La découverte fortuite concerne préférentiellement des stades plus précoces (89% de fortuits parmi les T1, contre 15% parmi les T4, $p = 0,03$ ⁷⁶), sans pour autant exclure les stades III-IV qui sont présents dans toutes les séries publiées^{72,78}.

Elle survient dans 2 situations : soit en peropératoire, devant un aspect tumoral de la vésicule, une carcinose péritonéale, ou des lésions hépatiques ; soit en post-opératoire, au décours de l'examen anatomopathologique de la pièce de cholécystectomie, dont le résultat est souvent connu plusieurs jours après la fin d'hospitalisation.

1 a. Découverte fortuite peropératoire

Concernant un tiers des patients environ, elle peut survenir dans 2 circonstances^{1,5,12,13}.

- Un aspect macroscopique intra-abdominal suspect, dans les cas suivants :
 - l'existence d'une masse ou d'une lésion vésiculaire suspecte, dont le diagnostic différentiel d'avec un pyocholécyste peut parfois être difficile (61% des cas⁶⁴) ;
 - la présence d'adénopathies pédiculaires macroscopiquement suspectes ;
 - des lésions évocatrices de métastases hépatiques (14% des cas⁶⁴) ;
 - une infiltration du hile, d'interprétation délicate en cas de pédiculite inflammatoire ;
 - la découverte d'une carcinose péritonéale localisée ou diffuse.
- Après son exérèse, l'examen de la pièce de cholécystectomie peut être suspect : l'inspection de la muqueuse et surtout la palpation de la paroi peuvent objectiver un épaississement pariétal focal, une induration pariétale, une ulcération muqueuse, un polype supracentimétrique, un calcul > 3 cm... (cf. Partie 1, Description macroscopique²³ p23)

Dans ces cas, un examen histologique extemporané est souhaitable pour affirmer le diagnostic.

1 b. Découverte fortuite anatomopathologique

La majorité des KVB de découverte fortuite sont diagnostiqués par l'examen anatomopathologique de la pièce de cholécystectomie. En pratique, il s'agit souvent d'un patient opéré d'une cholécystite aiguë, avec pédiculite inflammatoire intense, et les difficultés de dissection amènent souvent à réaliser une exérèse fragmentée laissant en place une partie du fond vésiculaire. Le résultat anatomopathologique est alors une bien mauvaise surprise, face à cette vésicule perforée et d'exérèse incomplète.

2. Diagnostic et signes d'alerte préopératoires

2 a. Signes cliniques

Pour limiter ces difficiles situations de diagnostic fortuit, un certain nombre de signes préopératoires sont à connaître et à ne pas négliger.

Sur le plan clinique, une altération de l'état général sur plusieurs semaines ou plusieurs mois (11 à 40% des cancers non fortuits^{23,59,63}), la présence d'un ictère clinique ou biologique (17 à 41%), ou d'une masse palpable en hypocondre droit (3 à 24%) sont significativement plus souvent associés à un cancer. De fait, ces signes sont généralement pris en compte, puisqu'ils sont plutôt présents dans les tableaux cliniques de KVB non fortuits, et le plus souvent absents pour les KVB fortuits⁵⁹.

En pratique, la présentation clinique la plus fréquente des cancers de découverte fortuite correspond à des signes aspécifiques, comme une douleur dans 60 à 92% des cas, évocatrice de lithiase symptomatique^{23,63,78-81}, ou un tableau de cholécystite aiguë typique dans 4 à 30% des cas^{78,82,83}.

2 b. Signes radiologiques

Sur le plan radiologique, un certain nombre de signes évocateurs doivent être systématiquement recherchés devant toute cholécystite. Ils sont très bien décrits par plusieurs revues publiées^{33,40,84} :

a) Echographie

- Le signe le plus important est l'épaississement localisé ou irrégulier de la paroi vésiculaire, hypo- ou isoéchogène, ou bien une discontinuité de l'écho muqueux.
- Tout polype de plus de 1 cm de diamètre est suspect, notamment s'il est iso- ou hypoéchogène, rehaussé au scanner, avec un signal central au doppler (qui le différencie d'un polype cholestérolique), ou si sa croissance est rapide sur 2 examens successifs. Le polype adénomateux est plus rare que le cancer de la vésicule (0,15 à 0,5% des cholécystectomies), et devient également suspect dès qu'il mesure plus de 1 cm ou qu'il croît rapidement. Le doppler couleur est utile au diagnostic différentiel, les lésions malignes ayant un flux accéléré à plus de 20cm/s³⁴.
- La vésicule peut ne pas être visible, a fortiori si elle est remplacée par une masse tissulaire sous-hépatique, excentrée et en continuité avec la zone vésiculaire, pouvant être rehaussée au scanner injecté. On perd alors l'image du plan normal de clivage entre vésicule et parenchyme hépatique.
- Des adénopathies pédiculaires ou à distance sont fortement suspectes, et leur recherche doit être systématiquement précisée par l'échographiste.
- Une vésicule porcelaine (à parois calcifiées), d'exploration impossible en échographie, est le siège d'un cancer dans 20% des cas et nécessite la réalisation d'un scanner.

Le problème reste de ne pas surtraiter les formes pseudotumorales des cholécystites... mais un principe de précaution doit s'appliquer, et toute suspicion de cancer doit bénéficier d'une prise en charge spécifique.

Les résultats se sont améliorés avec les progrès technologiques, et l'échographie semble aujourd'hui être un examen satisfaisant pour le dépistage et le diagnostic de cancer invasif de la vésicule, avec une sensibilité de 85% environ³⁴ (44 à 94%, la sensibilité augmentant lors des infiltrations hépatiques) et une spécificité de 80 à 100% pour l'évaluation du stade T^{23,40,84,85}. Elle est en revanche beaucoup moins performante pour les lésions précoces, pour lesquelles la sensibilité n'est que de 53%⁸⁵, ainsi que pour le bilan d'extension, la sensibilité pour l'envahissement ganglionnaire étant de 34%. « A partir du moment où le cancer de la vésicule est diagnostiqué, il n'est plus résecable »...⁵⁹

b) Echographie de contraste

L'échographie utilisant des produits de contraste est encore à évaluer dans cette pathologie, mais les premiers résultats montrent une sensibilité de 75% et une spécificité de 100% dans la distinction entre polype et cancer, dans une série de 33 patients⁸⁶.

c) Scanner

Le moindre doute échographique doit amener à compléter le bilan, au minimum par un scanner injecté. Il peut montrer un épaississement pariétal, un polype intraluminal ou une masse au contact de la vésicule ou la remplaçant. Dans ce cas, la masse est hétérogène avec des zones de nécrose, le réhaussement est artériel précoce, plutôt périphérique et hétérogène³⁴. La sensibilité du scanner, globalement de 85%, varie de 30 à 40% pour les T1 et les tumeurs de moins de 2 cm, augmentant jusqu'à 100% pour les T4 (Tableau 5). La détection de l'envahissement ganglionnaire reste faible (36-47%). L'atteinte de la VBP est correctement évaluée dans 50% des cas seulement et la détection de

l'atteinte péritonéale est médiocre^{84,87,88}. Au total, quasiment tous les T4 et un grand nombre de T3 pourraient être connus en préopératoire.

	Sensibilité	Spécificité
T1	33%	94%
T2	64%	80%
T3	80%	81%
T4	100%	95%

	Sensibilité	Spécificité
Atteinte VBP	100%	89%
Atteinte vasculaire	100%	87%
Extension hépatique	67%	89%
Atteinte ganglionnaire	56%	89%

d) Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'IRM peut compléter le bilan des cancers diagnostiqués ou suspectés en échographie ou au scanner. Le KVB se présente comme une tumeur en hypo- ou isosignal en T1, hypersignal en T2, dont le rehaussement est périphérique centripète, précoce, irrégulier et prolongé⁸⁴. Ses performances (Tableau 6) sont maximales lorsque l'examen combine des clichés standard avec des reconstructions biliaires (bili-IRM) et vasculaires après injection de gadolinium (angio-IRM)⁸⁹.

e) Tomographie par émission de positrons (TEP)

L'utilité de la TEP au 18-Fluoro-Déoxy-Glucose (FDG) reste à évaluer. Son intérêt serait de préciser le diagnostic de malignité devant une lésion primitive suspecte. Sa sensibilité serait alors de 80%, et sa spécificité de 82% dans deux études portant sur 16 et 12 patients^{90,91}, et sa précision globale serait de 86% pour 31 patients⁹². Le positionnement de la TEP dans la séquence diagnostique ou dans la surveillance du KVB reste pour l'instant indéfini, son indication restant à discuter au cas par cas⁸⁵.

f) Echoendoscopie

Parfois réalisée pour caractériser un polype et le différencier d'un cancer (avec des résultats discordants³⁴), l'échoendoscopie permet surtout d'étudier l'infiltration pariétale : à partir de sa lumière, la vésicule se présente comme la succession de l'épithélium (couche hyperéchogène inconstante), de la musculature hypoéchogène, puis de la sous-séreuse conjonctive hyperéchogène⁹³. Le KVB se caractérise par une image hypoéchogène, éventuellement associée à des calcifications de la paroi vésiculaire, et peut être biopsié à visée diagnostique.

L'échoendoscopie peut éventuellement être associée à une cholangiographie rétrograde, donnant les mêmes informations qu'une cholangiographie percutanée⁴⁰. Elle n'est cependant que rarement indiquée, et jamais utilisée pour les pathologies supposées bénignes donc pour les découvertes fortuites.

g) Cholangiographie

La cholangiographie percutanée participe au bilan d'extension : recherche d'une compression extrinsèque de la voie biliaire principale, d'une extension carcinomateuse ou d'autres localisations synchrones dans les voies biliaires intra et extrahépatiques, ou bilan d'une lésion sous-jacente favorisante comme une anomalie de jonction bilio-pancréatique. Elle est maintenant largement supplantée par la cholangioIRM, non invasive³⁴.

2 c. Signes biologiques : marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux sont de faible utilité dans le diagnostic initial du KVB, puisqu'ils ne sont par définition jamais réalisés lorsque les patients sont opérés pour pathologie supposée bénigne.

Le dosage du CA 19-9, éventuellement associé au CA 125 et à l'ACE, semble le marqueur le plus fiable, avec une sensibilité de 58 à 79%^{34,63,94,95}, mais peut cependant être faussement positif notamment en cas de cholestase³⁹. Certains auteurs proposent de l'utiliser comme aide au dépistage, en le dosant systématiquement en préopératoire pour tous les patients à risque de cancer vésiculaire (sans préciser où doit être la limite, notamment en présence si courante d'une lithiase biliaire), ou en cas de suspicion échographique²¹. Un dosage systématique après diagnostic de KVB, avant une éventuelle reprise chirurgicale, pourrait être intéressant pour le suivi ultérieur, mais cela reste à évaluer.

Une étude portant sur 38 cancers biliaires semble démontrer la supériorité de l'antigène RCAS-1 sur le CA 19-9, et son caractère indépendant de la cholestase⁹⁶.

3. Diagnostic différentiel

En pratique, par définition pour les KVB de découverte fortuite, le bilan préopératoire le plus souvent réalisé reste l'échographie, parfois accompagnée d'un scanner, rarement d'un cathétérisme rétrograde en cas de lithiase de la voie biliaire principale nécessitant une sphinctérotomie, l'ensemble de ces examens restant non suspect.

Au terme de ce bilan préopératoire, les principaux diagnostics différentiels du cancer vésiculaire sont donc :

- la cholécystite aiguë, le pyocholécyste ;
- toutes les complications des cholécystites : abcès hépatique, fistule cholécysto-cholédocienne ou –duodénale ou –colique ;
- les lésions tumorales et épaissements pariétaux vésiculaires non néoplasiques : polypes adénomateux ou cholestéroliques, adénomyomatose ;
- le cholangiocarcinome de la voie biliaire principale.

II H. TRAITEMENT

1. Chirurgie

1 a. Principes

La chirurgie étant le seul traitement potentiellement curatif du cancer vésiculaire, elle doit être réalisée dans des conditions optimales, et obéir à des règles carcinologiques afin de ne pas compromettre le pronostic déjà sévère de la maladie. Ces principes cherchent à prévenir les différents modes de dissémination propres à ce cancer, en s'appuyant sur les observations cliniques de récidives et d'évolution.

- Eviter toute effraction tumorale, et autant que possible tout contact de la vésicule avec la paroi abdominale ou les autres organes.
- Prévenir tout écoulement de bile.

- Avoir pour objectif une exérèse de type R0, c'est-à-dire sans résidu tumoral ni macroscopique ni microscopique.
- Quelle que soit l'étendue de l'exérèse choisie, elle doit se faire si possible en monobloc.
- Toute suspicion de cancer de la vésicule, et a fortiori tout diagnostic avéré, doivent faire contre-indiquer la coelioscopie, potentiel facteur de risque de dissémination tumorale.
- Enfin, tout diagnostic de cancer de la vésicule doit amener à une discussion multidisciplinaire pour décision thérapeutique.

1 b. Techniques

La chirurgie du cancer vésiculaire repose sur 2 interventions différentes, dont les indications seront débattues dans la discussion.

a) Cholécystectomie simple

La cholécystectomie simple, dont la technique chirurgicale a été présentée dans le chapitre « vésicule » (p17), est l'une des options thérapeutiques, envisageable sous certaines conditions pour les stades très superficiels mais qui sont de découverte anatomopathologique quasi-exclusive. Certains éléments peuvent être déterminants dans la décision thérapeutique ultérieure : résection vésiculaire partielle, écoulement de bile dans la cavité péritonéale, utilisation d'un sac d'extraction en coelioscopie, lavage de la cavité abdominale.

Évaluée à grande échelle de manière prospective, la morbidité des cholécystectomies effectuées en présence d'un cancer, même de découverte fortuite, est d'environ 19%, et semble plus importante que dans les cholécystectomies réalisées pour pathologies bénignes (6%)⁸³. La mortalité opératoire des cholécystectomies pour cancer précoce n'est pas clairement étudiée dans la littérature, les valeurs données correspondant généralement aux résultats des études globales de la chirurgie des KVB.

b) Cholécystectomie élargie

La cholécystectomie élargie est le geste de choix pour la plupart des cancers vésiculaires. Elle fut décrite pour la première fois par Glenn en 1954⁹⁷ Elle correspond à la résection du lit vésiculaire sur 1cm d'épaisseur associée à un curage pédiculaire. Les données ultérieures de la littérature ont permis de proposer progressivement quelques modifications techniques.

Toute chirurgie à visée curative doit commencer par un temps d'exploration abdominale, à la recherche de contre-indications à la résection : carcinose péritonéale, métastases ou irrésécabilité locorégionale. Certaines de ces contre-indications peuvent être relatives, en particulier pour des patients jeunes pour lesquels le seul espoir de survie est une résection élargie : la résection d'une métastase unique ou d'une carcinose localisée peut être envisagée.

Lorsqu'elle est réalisée, la technique chirurgicale de la cholécystectomie élargie comporte classiquement 4 volets :

- **Une résection hépatique, qui peut être de plusieurs types :**

- Cholécystectomie élargie au lit vésiculaire (intervention de Glenn) : il s'agit de l'exérèse de la vésicule et de la totalité du cystique, associée à une résection hépatique atypique du lit vésiculaire, effectuée au dépens des segments IV antérieur (ou IVb) et V sur une épaisseur de 2 à 3 cm.

- Cholécystectomie élargie avec bisegmentectomie IVb-V : l'exérèse hépatique est anatomique, enlevant la totalité du segment V et la partie antérieure du segment IV (d'après Launois²³) :

Commentaire [IM3]: pour toutes ces parties, est-ce que je dois mettre la discussion de la littérature ici, ou me limiter aux données de tk chir pure et discuter dans la discussion en 3è partie ?

- Ouverture de la scissure du ligament rond, à droite de celui-ci. Ligature des éléments vasculo-nerveux antérieurs du segment IV. La tranche hépatique passe dans la scissure sus-hépatique gauche.
- Ouverture de la scissure latérale droite, à mi-distance du bord droit du lit vésiculaire et du bord droit du foie, se dirigeant vers bord droit de la veine cave inférieure. En haut, la tranche hépatique passe dans la scissure portale droite, permettant de contrôler électivement le pédicule glissonien du segment V.
- Les incisions s'arrêtent à l'aplomb du hile (partie moyenne du foie), car il n'y a pas de limite précise visible entre les segments V et VIII.
- La section postérieure sépare la pièce opératoire du parenchyme postérieur, amenant à ligaturer puis à sectionner la veine sus-hépatique médiane.

- Cholécystectomie élargie par résection hépatique majeure : diverses résections hépatiques anatomiques ont été proposées : hépatectomie droite élargie au segment IV (lorsque le volume du lobe gauche est suffisant), tri-segmentectomies IV-V-VIII, ou IVb-V-VI...

- **Un curage cellulo-ganglionnaire, qui peut être :**

- Un curage pédiculaire, correspondant au premier échelon ganglionnaire. Il consiste en une squelettisation des éléments du pédicule hépatique, remontant dans le hile jusqu'à la bifurcation portale, et descendant en bas jusqu'au ganglion suprapylorique, au niveau de l'origine de l'artère gastro-duodénale (au bord supérieur du premier duodénum)^{23,97,98}. C'est le curage le plus souvent réalisé par les équipes Occidentales²⁰.

- Un curage étendu, pédiculaire hépatique et coeliaque, qui consiste en un curage pédiculaire, élargi aux ganglions rétroduodéno-pancréatiques supérieurs le long de la veine porte (nécessitant un décollement duodéno-pancréatique partiel), ainsi qu'aux ganglions de l'artère hépatique commune, permettant de prélever le deuxième échelon lymphatique. Ce curage est recommandé par les écoles Japonaises, qui parfois le poursuivent jusqu'en cœlio-mésentérique (3^{ème} échelon ganglionnaire)²⁰.

- **Une éventuelle résection de la voie biliaire principale (VBP)**

Lorsqu'elle est réalisée, la résection concerne l'ensemble de la voie biliaire principale, de la convergence biliaire supérieure au bord supérieur du pancréas. Elle doit se faire en monobloc avec le curage. La réparation biliaire consiste en une anastomose hépatico-jéjunale sur anse en Y classique.

- **La résection des trajets des trocarts**

La résection des trajets des trocarts peut être proposée lorsqu'une coelioscopie a été réalisée préalablement. Le repérage du trajet réel, parfois oblique ou non rectiligne, peut être difficile en peropératoire, lorsque la cicatrisation péritonéale est acquise et que le seul repère visible est la cicatrice cutanée. Ce geste pose parfois des problèmes de réparation pariétale.

1 c. Cas particulier des découvertes fortuites

La découverte fortuite d'un cancer de la vésicule, qu'elle soit peropératoire ou au décours de l'examen anatomopathologique de la pièce de cholécystectomie, entraîne le plus souvent la nécessité d'une reprise chirurgicale pour cholécystectomie élargie, selon les mêmes techniques et indications qu'un cancer non fortuit, débattues dans notre discussion.

Lorsque le diagnostic est suspecté en peropératoire, il convient de l'affirmer lorsque cela est possible, par la réalisation d'un examen extemporané, ou par la demande d'examen histologique définitif en urgence. Quel que soit le moment du diagnostic, un bilan d'extension devra être réalisé le plus rapidement possible, et la décision de traitement complémentaire (complément de résection, traitement adjuvant) devra être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire.

1 d. Place des résections étendues

Pour les patients jeunes et lorsque ces résections sont nécessaires à l'obtention d'une résection complète, il peut être proposé une résection étendue, qui seule peut permettre un espoir de survie prolongée : résection pancréatique associée, résection hépatique élargie, péritonectomie localisée, résection d'autres organes envahis (colon, patch duodéal, épiploon...) ⁹⁹.

2. Traitement adjuvant

La fréquence de l'envahissement locorégional et des récurrences incite à considérer les différents traitements adjuvants comme options intéressantes. Il n'existe aujourd'hui ni consensus ni haut niveau de preuve scientifique permettant de poser l'indication d'un traitement adjuvant dans les cancers de la vésicule. La plupart des publications porte sur les cholangiocarcinomes ou sur les cancers bilio-pancréatiques en général, et sont souvent à petite échelle. Le seul élément semblant acquis est que les stades T1a sont efficacement traités par la chirurgie si elle est R0, mais l'incertitude demeure quand à l'attitude à avoir concernant les stades T1a avec résidu tumoral, ou les autres stades.

2 a. Chimiothérapie

• Quelles molécules utiliser

Seuls des essais de phases I et II sont publiés (un seul essai de phase III), la plupart non comparatifs, décrivant l'intérêt potentiel de toutes les molécules, et de certaines associations comme gemcitabine-cisplatine¹⁰⁰, 5FU-irinotécan¹⁰¹, 5FU-oxaliplatine¹⁰², épirubicine-cisplatine-5FU et 5FU-étoposide¹⁰³.

Une méta-analyse publiée en 2007 par l'équipe d'Eckel recense 104 essais de chimiothérapie systémique entre 1985 et juillet 2006, regroupant 2810 patients atteints de cholangiocarcinomes ou de cancers vésiculaires inopérables. L'efficacité et la tolérance étaient étudiées pour la plupart des molécules testées : 5-FU (IV ou oral), gemcitabine, sels de platine (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine), anthracyclines (adriamycine et épirubicine), mitomycine C, taxanes (paclitaxel et docetaxel) et irinotécan. Les nouvelles molécules (erlotinib, lapatinib, dolastatin, exatecan, rebeccamycine et raltitrexed) faisant l'objet de trop peu d'études et incluant trop peu de patients étaient exclues de l'analyse. L'étude portait sur les calculs de réponse objective RO (réponse complète + réponse partielle), de taux de contrôle de la maladie TCM (RO + stabilisation), de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP)¹⁰⁴. Les conclusions sont les suivantes :

- Globalement, le cancer vésiculaire permet une meilleure réponse que les autres cholangiocarcinomes (34% vs 20%), un contrôle identique de la maladie (60%) et une survie globale inférieure (7,2 mois vs 9,3 mois), mais les analyses détaillées ne distinguent pas ces 2 pathologies.

- Les survies globales et sans récurrence sont statistiquement corrélées aux taux de réponse RO et TCM, ces taux pouvant donc être utilisés pour comparer les traitements.
- L'utilisation d'une bi-chimiothérapie donne de meilleurs résultats qu'une mono ou polythérapie.

En terme de molécules (Figure 17) :

- La gemcitabine seule équivaut au 5FU seul (RO 20% vs 17%, ns).
- L'utilisation de sels de platine améliore le pronostic (+9 à 17% de RO).
- Les autres molécules sont nettement moins efficaces.
- L'association gemcitabine-platine est supérieure à l'association 5FU-platine (RO 37% vs 26%). Ce résultat corrobore avec les données physiopathologiques *in vitro*, expliquant le mécanisme de cette synergie par l'effet inhibiteur direct de la gemcitabine sur les protéines visant à réparer les liaisons ADN-platine.

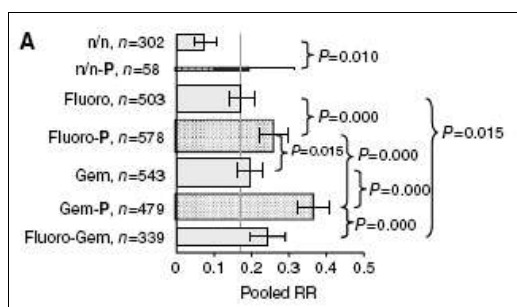


Figure 17 – Réponse objective des cancers biliaires aux chimiothérapies : n/n : ni 5FU ni gemcitabine ; Fluoro : 5FU ; Gem : gemcitabine ; -P : adjonction d'un sel de platine¹⁰⁴.

Pour les cancers biliaires avancés non réséqués, les molécules à utiliser en première intention sont donc une association de gemcitabine et de sels de platine, sans qu'aucune conclusion ne puisse être donnée sur le mode d'administration et sur le type de sel de platine¹⁰⁴. Ces résultats rejoignent ceux présentés par Khan en 2002 dans les recommandations publiées par la British Association for the Study of the Liver¹⁰⁵.

- **Quelles indications**

Les études rétrospectives sont discordantes. Certaines études montrent un bénéfice à un traitement adjuvant¹⁰⁶, d'autres non⁴⁶, sans précision ni homogénéité sur le type de traitement utilisé.

Une seule étude randomisée par l'équipe de Takada en 2002, porte sur 112 KVB de stade \geq II (parmi plus de 500 cancers bilio-pancréatiques). Elle montre un intérêt certain à l'administration intraveineuse postopératoire précoce de 5FU et de mitomycineC suivie d'administration continue de capécitabine jusqu'à récurrence, en comparaison à la chirurgie seule : augmentation significative des survies à 5 ans globale (26% vs 14%) et sans récurrence (20% vs 12%), amélioration de l'état général (prise de poids 13% des patients vs 0%), toxicité acceptable (aucun effet indésirable sévère) et pas d'impact significatif sur la morbidité postopératoire, avec toutefois une tendance à l'augmentation des infections intrapéritonéales. Les analyses de sous-groupe montrent que le traitement n'a d'intérêt que pour les patients ayant eu une chirurgie non curative (Survie à 5 ans 9% avec chimiothérapie vs 0%, $p=0,03$), alors qu'en cas de chirurgie curative la survie passe de 31% à 46% mais la différence n'est pas significative ($p=0,15$). Globalement cependant, la médiane de survie n'est pas significativement différente, et l'analyse multivariée ne montre qu'une tendance (non significative) à améliorer la survie globale et sans récurrence¹⁰⁷. Cette chimiothérapie adjuvante précoce par 5FU-mitomycineC aurait donc un intérêt relatif sur l'état général des patients présentant un KVB de stade \geq II ayant eu une chirurgie incomplète.

Certaines équipes décrivent parfois une chimiothérapie intrapéritonéale per- ou post-opératoire, ou une chimiothérapie intra artérielle hépatique, le plus souvent en traitement ponctuel sans qu'aucune évaluation en soit objectivement possible. Récemment, seules les études de l'équipe de Makela montrent une réponse objective de 48% après chimiothérapie intraartérielle hépatique (mitomycineC), avec pour ces patients une médiane de survie de 34 mois vs 8 mois pour les non répondeurs^{108,109}.

En pratique, selon les équipes, il semble que la chimiothérapie adjuvante soit proposée en alternative à la radiochimiothérapie, pour les patients dont la résection n'a pas été curative (R1 ou R2), ou pour les patients non résécables⁵⁹. Le choix du type de chimiothérapie reste une affaire d'école, mais les données de la littérature semblent montrer un avantage à l'association gemcitabine-platine.

2 b. Radiothérapie et radiochimiothérapie

Les publications concernant radiothérapie et radiochimiothérapie dans le cancer vésiculaire sont encore moins nombreuses. Là-encore, les séries portent le plus souvent sur les cholangiocarcinomes ou sur les cancers biliopancréatiques en général, avec de très faibles effectifs de KVB. Historiquement, le cancer vésiculaire était considéré comme radiorésistant, du fait de sa nature adénocarcinomeuse. Cependant dans les années 70, quelques cas rapportés de survie prolongée après radiothérapie, et l'efficacité de l'irradiation à visée symptomatique sur les ictères rétentionnels et sur les douleurs des métastases osseuses des cholangiocarcinomes, ont amené certaines équipes à réévaluer l'intérêt de ce traitement : les résultats de Vaittinen en 1970 puis de Hanna en 1978, quoique non ou peu significatifs, redonnent une légitimité aux essais de radiothérapie^{110,111}. Bossert en 1989 pour 7 patients (seule série prospective), puis Mahé en 1994 pour 19 patients, obtiennent des survies intéressantes, avec une tolérance satisfaisante prouvant la faisabilité de la technique^{112,113}.

Parmi les séries ultérieures (toutes rétrospectives), retenons celle de Kresl (N=21), dans laquelle une radiothérapie sensibilisée par du 5FU améliore à 64% la survie à 5 ans des patients

R0¹¹⁴, celle de Czito (N=22) où la même radiochimiothérapie permet aux patients R1 de rejoindre le pronostic des R0¹¹⁵, et celle de Mondragon-Sanchez (N=45) montrant que la cholécystectomie simple avec radiothérapie adjuvante est identique à une cholécystectomie élargie avec curage pour les stades I et IV-V de Nevin, mais inférieure pour les Stades II et III¹¹⁶ : la radiothérapie peut donc être une alternative pour les T1b ne pouvant pas être réopérés, et doit remplacer la chirurgie pour les cancers non résécables. D'autres études ne trouvent pas de bénéfice significatif à la radiothérapie ou à la radiochimiothérapie, en adjuvant ou en néoadjuvant^{79,117,118}.

Récemment, 3 études issues des registres nationaux américains portant sur 1799, 4180 et 10301 cancers vésiculaires (dont 13 à 20% ont eu une radiothérapie) montrent que la radiothérapie adjuvante allonge la médiane de survie sans avoir d'impact sur la survie à 5 ans, pour les patients avec maladie locorégionale (T3 par envahissement direct du foie, ou patients N+) et certains patients métastatiques. Aucun bénéfice n'est apporté pour les maladies purement vésiculaires (T1 et T2, N0)^{45,73,119}. Wang propose en outre un modèle statistique intéressant permettant de prédire l'apport de la radiothérapie adjuvante en terme de survie, en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de la forme papillaire ou non, et du stade TNM⁷³.

Au total, la radiothérapie (éventuellement chimio-potentialisée) semble donc présenter un intérêt en situation adjuvante pour les patients T3 ou T4 et les patients N+, ayant eu une chirurgie R0 ou R1. Elle peut être une alternative après cholécystectomie simple pour les patients T1b ne pouvant être réopérés, et présente l'intérêt majeur d'éviter une chirurgie lourde aux patients métastatiques non résécables. Concernant la radiothérapie peropératoire, la littérature ne décrit que des cas ponctuels dont on ne peut tirer de conclusion.

Aucune comparaison objective n'est possible à ce jour entre chimiothérapie et radiothérapie, dont le choix demeure une affaire d'école.

II I. SURVEILLANCE

Après traitement curatif, les patients susceptibles de supporter un traitement spécifique doivent être régulièrement surveillés, selon des modalités que nous étudions dans la discussion.

II J. EVOLUTION

D'une manière générale, plus de la moitié des patients récidivent, dans un délai médian allant de 6 à 13 mois (les extrêmes allant de quelques jours à 6 ans). Ces récives sont généralement locorégionales, ganglionnaires, hépatiques ou péritonéales, et plus rarement d'autres métastases à distance. En l'absence de données scientifiques, le traitement est choisi au cas par cas (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, traitement symptomatique), sans évaluation possible. Le pronostic des récives est généralement défavorable à court ou moyen terme^{23,62,83,120-123}.

DEUXIEME PARTIE : Présentation de notre série

I. INTRODUCTION

1. Résumé des connaissances

Nous l'avons vu, le cancer de la vésicule est une pathologie rare, de pronostic sombre, le plus souvent découvert au décours d'une cholécystectomie réalisée pour pathologie supposée bénigne (lithiasse ou cholécystite), plus rarement en peropératoire. C'est une maladie qui peut diffuser dès les stades précoces, par divers modes de dissémination (pariétale, lymphatique, hématogène, biliaire, péritonéale, périnerveuse). Son seul traitement curatif est chirurgical, reposant sur la cholécystectomie élargie avec curage ganglionnaire, pour tout cancer de stade \geq T1b si l'objectif R0 peut être atteint : après cholécystectomie simple, la découverte d'un tel cancer est une indication théorique à une réintervention, après bilan d'extension et recherche de possible facteurs pronostiques (perforation de la vésicule et/ou écoulement de bile, absence d'utilisation d'un sac d'extraction en cas de coelioscopie, envahissement de la marge cystique). Cette reprise chirurgicale n'est pas toujours réalisée, en général en raison du mauvais état général du patient, ou d'une diffusion précoce de la maladie avec irrésécabilité secondaire, parfois encore par absence de décision.

2. Problématique

Un certain nombre de questions sont encore controversées dans la littérature. L'indication chirurgicale pour les T1b semble s'orienter vers la cholécystectomie élargie avec curage ganglionnaire, sans que les auteurs soient unanimes. Le type de curage à réaliser, le type de résection hépatique, l'indication de résection de la voie biliaire principale et des trajets des orifices de trocars, ainsi que l'indication et le choix d'un traitement adjuvant sont encore mal définis. D'autres questions restent sans réponse : y a-t-il des indices dans la présentation clinique initiale qui pourraient orienter vers un cancer, une résection d'emblée est-elle préférable à une résection en 2 temps, y a-t-il un délai (minimal ou maximal) à observer avant la reprise chirurgicale, quels sont les modes de récidence les plus fréquents et comment les gérer ?

3. Objectifs

L'objectif principal de notre étude était d'identifier de manière rétrospective les facteurs pronostiques, influençant la survie globale ou le risque de récidence, pour les patients atteints de cancer de la vésicule de découverte fortuite pris en charge dans les centres participants entre janvier 1993 et décembre 2007. Les facteurs étudiés portaient sur le terrain, la présentation clinique initiale, la prise en charge chirurgicale initiale et secondaire, les résultats des examens anatomopathologiques, le traitement complémentaire éventuellement instauré.

Les objectifs secondaires étaient centrés sur la description et l'analyse des situations pratiques de découverte de cancer vésiculaire :

- décrire la maladie initiale : population, présentation clinique et radiologique, traitement chirurgical, traitements complémentaires ;
- décrire les récurrences : mode de diagnostic, traitements réalisés, évolution ;
- analyse critique de la prise en charge actuelle des KVB fortuits dans les centres participants :
 - observation et analyse des situations auxquelles les chirurgiens sont confrontés,
 - tentative d'analyse de la qualité des comptes-rendus opératoires et des comptes-rendus anatomopathologiques,
 - comparaison de l'attitude adoptée à ce qu'elle devrait être, au vu des connaissances actuelles ;
- comparaison de notre série aux données de la littérature pour tenter de répondre aux questions pratiques restant en suspens :
 - prise en charge des stades T1b,
 - définition du geste chirurgical idéal à réaliser : quel geste hépatique, quel curage, indications de résection de la VBP, résection des trajets des trocarts,
 - quel bilan réaliser après une cholécystectomie première,
 - quel délai respecter pour une reprise chirurgicale,
 - que faire en cas de découverte peropératoire,
 - quel traitement adjuvant proposer et à qui,
 - comment diagnostiquer et prendre en charge les récurrences.

II. PATIENTS ET METHODE

II A. PATIENTS

1. Population étudiée

La population étudiée était l'ensemble des patients ayant été pris en charge pour cancer vésiculaire de découverte fortuite dans les régions Pays-de-Loire et Basse-Normandie, entre janvier 1993 et décembre 2007.

2. Choix des centres

Les centres participant à l'étude ont été, pour des raisons pratiques de recueil des données :

- le CHU de Nantes
- le CHU de Caen
- le Centre René Gauducheau, Nantes-St Herblain (radio/chimiothérapie)
- la Clinique Jules Verne, Nantes.

Même si la proportion de cholécystectomies standard est relativement faible dans les CHU, ces centres ont été choisis car la plupart des patients dont le diagnostic est fait en structure périphérique ou privée sont secondairement transférés vers ces centres experts pour prise en charge spécialisée, chirurgicale et/ou radio-chimiothérapeutique, permettant donc un recueil presque exhaustif dans les bassins de population considérés.

3. Echantillonnage

Dans chacun des centres participants, les patients concernés ont été identifiés à partir :

- des listes obtenues par interrogation du PMSI : cancer de la vésicule biliaire (C23), cancer des voies biliaires extra-hépatiques ou non spécifiés (C24) ;
- des listes de pathologies propres à chaque service clinique ou à chaque praticien ;
- des listes de diagnostics anatomopathologiques.

La consultation de chaque dossier clinique ainsi identifié a ensuite permis de sélectionner les cas à inclure et à exclure, patients consécutifs traités entre janvier 1993 et décembre 2007.

4. Critères d'inclusion - exclusion

Les 57 patients inclus dans notre étude étaient ceux pris en charge dans les centres participants,

- pour cancer primitif de la vésicule biliaire, dont le diagnostic était une découverte fortuite per- ou post-opératoire après cholécystectomie réalisée pour pathologie supposée bénigne, avec preuve anatomopathologique ;
- identifiés à tout moment de cette prise en charge : cholécystectomie initiale, reprise chirurgicale, avis d'expert anatomopathologique ou chirurgical, radiothérapie, chimiothérapie, diagnostic ou prise en charge d'une récurrence.

Étaient exclus :

- Les localisations vésiculaires secondaires d'un autre cancer ou d'un lymphome (4 patients).
- Les découvertes non fortuites :
 - les patients dont le bilan préopératoire était en faveur d'un cancer vésiculaire ou des voies biliaires, ou d'une néoplasie hépatique ou pancréatique ;
 - les patients dont le diagnostic de cancer vésiculaire n'a pas été fait au cours ou au décours d'une cholécystectomie ;
 - les patients dont le bilan préopératoire mettait en évidence des lésions précancéreuses de la vésicule, particulièrement des polypes de plus de 1 cm de diamètre ;
 - les patients dont le bilan préopératoire faisait état de métastases multiples (hépatiques et/ou pulmonaires) d'un cancer d'origine indéterminée se révélant secondairement être vésiculaire.
- Les patients avec plusieurs cancers simultanés, d'évolution métastatique dont l'origine ne pouvait être identifiée : une patiente opérée pour cancer du colon droit avec

cholécystectomie de rencontre pour macrolithiase, et découverte fortuite anatomopathologique d'un KVB ; un patient avec cancer vésiculaire de découverte peropératoire, associé à une masse tumorale de la tête du pancréas remontant jusqu'au collet vésiculaire.

- Les patients avec un cancer de découverte fortuite, dont l'origine vésiculaire ne pouvait être affirmée avec certitude : une patiente opérée pour fistule cholécysto-colique (nécrosectomie et drainage premiers, puis colectomie droite secondaire), dont l'examen anatomopathologique retrouve des métastases coliques et hépatiques d'un adénocarcinome d'origine indéterminée ; 4 autres patients sans preuve anatomopathologique.
- Les dossiers non contributifs : les patients pour lesquels le dossier médical était perdu ou incomplet, ne permettant de reconstituer ni la présentation clinique initiale, ni la prise en charge thérapeutique, ni le mode évolutif même après interrogation du médecin traitant ; parfois les données informatiques ne permettaient même pas d'être certains de la nature vésiculaire du cancer (5 patients).

A noter l'inclusion d'une patiente dont l'examen de la pièce de cholécystectomie et de la tranche cystique révélait une dysplasie de haut grade sans foyer carcinomateux, et qui a ultérieurement présenté une dégénérescence du moignon cystique se comportant comme une récurrence d'un cancer vésiculaire. Cette patiente, n'ayant pas de cancer initialement (T0), a été exclue de l'analyse statistique, mais incluse dans la description de la prise en charge des récurrences et dans notre discussion.

II B. METHODE

1. Cadre de l'étude

Lieu de l'étude et promoteur : CHU de Nantes.

Investigateur principal : Milène Isambert.

Collaborateurs pour les inclusions, accès aux dossiers médicaux des patients, relectures, étude statistique :

- CHU de Nantes :
 - Clinique de Chirurgie Digestive et Endocrinienne : Dr Métairie, Pr LeBorgne, Pr LeNéel, Pr Le Hur ;
 - Service d'anatomopathologie : Dr Heymann ;
 - Département d'information médicale, service des archives centrales ;
 - Département de Santé Publique (PIMESP) : Christophe Leux, Dr Paillé ;
- Clinique Jules Verne, Nantes : Dr Potiron, Dr Fabre ;
- Centre René Gauducheau, Nantes-St Herblain : Pr Paineau, Pr Douillard, Pr Mahé, Dr Bennouna, Dr Sennellart, Dr Rio, Dr Champion ;
- CHU de Caen :
 - Fédération de chirurgie viscérale et digestive : Pr Chiche, Pr Salamé, Pr Samama, Pr Ségol, Dr Bréfort, Dr Lebreton, Dr Leroux, Dr Auguste, Sophie Le Gall ;

- Service d'anatomopathologie : Dr Bazille ;
- Département d'information médicale, service des archives centrales.

2. Type d'étude, aspects éthiques et réglementaires

Il s'agissait d'une étude épidémiologique longitudinale, descriptive et analytique, rétrospective multicentrique, sous la forme d'une étude de cohorte à visée pronostique.

L'étude étant rétrospective, sans intervention sur les soins délivrés, elle ne nécessitait aucun consentement éclairé, aucune déclaration ou autorisation particulière (comité d'éthique ou autorités de tutelle), aucune assurance spécifique, aucune mesure d'archivage. Par ailleurs, au moment de leur admission dans les centres, les patients acceptaient que les données administratives ou médicales les concernant fassent l'objet d'un traitement informatisé, notamment au sein du PMSI ou des fichiers des services, et étaient informés des dispositions de la loi « informatiques et libertés ».

Les coûts de l'étude étaient supportés par l'investigateur principal.

3. Données recueillies

3 a. Liste des variables étudiées et définitions

Les variables étudiées étaient celles permettant de répondre aux différents objectifs de l'étude. Sont précisées en gras celles dont une définition précise est donnée.

Les variables clés pour l'étude descriptive étaient les suivantes :

- La **date origine** était définie par la date de la chirurgie initiale (2/11/1992 pour le premier patient) ;
- La **date de point** correspond à la date d'arrêt de recueil des données le 16/06/2008 ;
- **Date des dernières nouvelles** : date de décès, ou date de la dernière consultation médicale connue pour les vivants ;
- **Etat aux dernières nouvelles** : décédé (du cancer ou d'une autre cause), vivant sans récurrence, vivant avec maladie évolutive ;
- Présence ou non d'une récurrence, si oui sa date de diagnostic. La **récurrence** était définie par la survenue d'un syndrome tumoral (clinique, radiologique, ou macroscopique peropératoire non résécable lors de la réintervention) alors que le patient n'avait pas de tumeur évidente à l'issue de la dernière chirurgie effectuée. Tout patient porteur d'un résidu tumoral visible et non résécable à l'issue de la chirurgie initiale, ou constaté lors d'un bilan postopératoire précoce (dans un délai de 7 jours), était considéré comme vivant avec **maladie évolutive** (ces patients n'étaient pas concernés par la notion de récurrence, puisque déjà évolutifs).
- Les conséquences cliniques postérieures au diagnostic de récurrence ou de maladie évolutive, éventuellement après rémission ou stabilisation, étaient nommées **poussées évolutives**. L'ensemble des récurrences et des poussées évolutives était décrit sous le terme de **rechute**.

Les variables permettant de décrire la présentation initiale étaient :

- le sexe, l'âge lors de la chirurgie initiale ;
- le bilan clinique et biologique : normal, douleurs abdominales, syndrome infectieux (fièvre et/ou syndrome inflammatoire biologique), ictère clinique ou cholestase biologique, autres signes cliniques, ancienneté des troubles ;
- le bilan radiologique : bilan réalisé et résultats des examens : données échographiques (échographie normale, présence de lithiases, cholécystite, adénopathies, syndrome de masse, dilatation des VBEH/VBIH, autre), données scannographiques (scanner normal, lithiase, cholécystite, adénopathies, syndrome de masse, autres) et autres examens ; liste des signes morphologiques remarquables ;
- le diagnostic pré-opératoire précis posé par le chirurgien, c'est-à-dire l'indication opératoire : lithiase vésiculaire, lithiase de la VBP, cholécystite, angiocholite, pancréatite biliaire, abcès vésiculaire, fistule bilio-biliaire ou bilio-digestive, autre.

Les données recueillies concernant la chirurgie initiale étaient :

- la date de l'intervention, le degré d'urgence (urgence, urgence différée <48h, chirurgie programmée), la voie d'abord utilisée (laparotomie, coelioscopie, coelio-conversion) ;
- les constatations peropératoires et la décision qui en résultait, le geste réalisé (aucun, biopsies, cholécystectomie simple, **cholécystectomie incomplète** si la vésicule était extraite en plusieurs morceaux empêchant d'analyser l'intégralité de la résection ou si le fond vésiculaire était laissé en place, cholécystectomie élargie, curage ganglionnaire), la ponction ou la perforation vésiculaire peropératoire, l'utilisation d'un sac d'extraction en cas de coelioscopie, **l'ouverture de la pièce opératoire** en salle d'intervention (définie par une vésicule parvenue ouverte au laboratoire d'anatomo-pathologie, ce geste étant consigné soit dans le compte-rendu opératoire soit dans le compte-rendu anatomopathologique).

Les données recueillies concernant la réintervention étaient :

- en cas d'abstention chirurgicale : la date de décision, le mode d'évaluation et le motif d'abstention ;
- les dosages de marqueurs tumoraux pré- et post-opératoires ;
- en cas de réintervention : son délai par rapport à la chirurgie initiale ;
- le geste hépatique réalisé : aucun, résection du lit vésiculaire, bisegmentectomie IVb-V, hépatectomie majeure ; dans notre étude, le terme de **cholécystectomie élargie** était utilisé pour toute cholécystectomie associée à, ou suivie d'une de ces 3 résections hépatiques, qu'un curage soit réalisé ou non ;
- le type de curage réalisé : absence, **curage pédiculaire** (concernant uniquement le pédicule hépatique), **curage élargi** (s'il emportait en outre les ganglions rétropancréatiques supérieurs, ceux de l'artère hépatique commune et les ganglions coeliaques), **curage partiellement élargi** (si la résection était intermédiaire) ;
- les résections associées : résection de la VBP, des trajets de trocars, d'autres localisations ou de lésions suspectes ;
- au terme de cette intervention, la **chirurgie était dite curative** si elle comportait au minimum :

- pour les pT1s et pT1a, une cholécystectomie simple, et des marges saines (R0),
- pour les stades \geq pT1b, une cholécystectomie élargie avec curage ganglionnaire, sans résidu tumoral (R0).

Les résultats des examens anatomopathologiques étaient décrits par :

- pour chacune des deux chirurgies : le **statut T N M** à l'issue de chaque chirurgie (basé sur la classification TNM UICC 2002⁶⁶, et redéfini pour chaque patient à partir du compte-rendu anatomopathologique), le nombre de ganglions prélevés et le nombre de ganglions envahis, les **marges de résection (R0** pour des marges saines, **R1** pour des lésions arrivant microscopiquement au contact d'une tranche de section, **R2** pour un résidu macroscopique peropératoire) ;
- pour la chirurgie initiale : le délai de signature du compte-rendu après l'intervention (délai nul en cas de diagnostic extemporané concordant avec le résultat final), la présence d'une suspicion macroscopique de cancer, la présence de signes de cholécystite aiguë ou chronique, la description ou non du statut TNM, la description ou non des marges au niveau du lit vésiculaire et du moignon cystique, la localisation de la tumeur au sein de la vésicule, le type histologique, l'existence de plusieurs localisations ou de foyers de dysplasie associés ;
- pour la réintervention : l'envahissement ou non des prélèvements associés (trajets de trocars, VBP, foie, péritoine, organes adjacents, épiploon...), et au total la présence ou non d'une **maladie résiduelle**, définie par l'existence de cellules tumorales sur les prélèvements de la réintervention, c'est-à-dire une augmentation du statut T, N ou M, une augmentation du nombre de ganglions envahis par rapport aux résultats de la première chirurgie, ou la présence d'un résidu tumoral sur la recoupe cystique ne modifiant pas le statut T.

Les variables concernant le traitement adjuvant étaient son type (aucun, chimiothérapie, radiothérapie, radiochimiothérapie, chimiothérapie intrapéritonéale) et ses principales modalités (molécules utilisées, dose d'irradiation). Le **traitement adjuvant** était défini par tout traitement spécifique instauré au maximum 8 semaines après la dernière chirurgie, pour tout patient n'ayant pas présenté de récurrence ou de poussée évolutive dans l'intervalle (en cas de récurrence dans les 8 semaines, le traitement instauré n'était pas considéré comme adjuvant mais comme un traitement de la récurrence).

Les variables permettant de décrire les récurrences et les poussées évolutives étaient :

- leur délai de survenue après la dernière chirurgie ;
- leur mode de diagnostic : données cliniques, biologiques et radiologiques ;
- leur localisation : **récurrence ganglionnaire** loco-régionale (le long du pédicule hépatique ou de l'artère hépatique commune), carcinose péritonéale (en précisant lorsque existaient à l'évidence des greffes tumorales sur les trajets de trocart), métastases hépatiques, **métastases à distance** (incluant les récurrences ganglionnaires au-delà de l'artère hépatique commune) ;
- le traitement instauré : nécessité de drainage biliaire interne ou externe (délai après le diagnostic de récurrence, et nombre de procédures), traitement chirurgical (délai et type), chimiothérapie (délai après le diagnostic, molécules utilisées, nombre de lignes de

traitement et durée totale du traitement), radiothérapie ou radiochimiothérapie (dose délivrée) ;

- l'évolution des récidives : description du mode de suivi, poussées évolutives, durée de survie après récidive.

3 b. Méthode de recueil des données

Les données ont été recueillies par l'investigateur principal, entre juillet 2007 et juin 2008, dans les locaux mis à disposition par les différents centres participants.

Les sources des données ont été principalement les dossiers médicaux archivés dans les différents centres (consultation des dossiers de tous les centres dans lesquels était suivi un même patient). Les éventuels autres établissements et autres médecins impliqués dans la prise en charge du patient ont tous été consultés par téléphone et par courrier. Le médecin traitant a été systématiquement contacté pour recueillir les données de suivi, et rappelé jusqu'au 16/06/2008 pour les patients vivants, ainsi que les mairies de naissance pour tout patient perdu de vue, afin de recueillir les dates ou l'absence de décès. Ainsi, seuls 2 patients ont été **perdus de vue**, avec une date de dernières nouvelles plus de 30 jours avant la date de point, associée à un temps de participation inférieur à 10 ans.

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'un questionnaire standardisé nominatif figurant en annexe. Une copie des comptes-rendus anatomopathologiques était systématiquement réalisée. Les données étaient ensuite saisies par l'investigateur dans un tableur Excel afin d'en permettre le traitement.

3 c. Validité des données

Validité interne : après saisie informatique de l'ensemble des dossiers, la cohérence des données était vérifiée pour chaque patient, et comparée in fine au questionnaire papier. Toute incohérence ou valeur aberrante donnait lieu à une nouvelle consultation du dossier source.

L'analyse statistique a été réalisée par un statisticien.

Audit partiel : les comptes-rendus anatomopathologiques ont tous été relus par le Dr Heymann, CHU de Nantes, et par le Dr Bazille, CHU de Caen, afin de valider les statuts TNM aux différentes étapes.

Validité externe : un archivage des questionnaires et des fichiers informatiques sera réalisé par l'investigateur et mis à disposition pour tout contrôle ultérieur jugé nécessaire, sous réserve du respect de la confidentialité des données.

4. Plan d'analyse

Les analyses statistiques ont été réalisées conjointement par l'investigateur principal et par Christophe Leux, Interne de santé publique du PIMESP, CHU de Nantes.

Dans un premier temps, nous avons décrit les caractéristiques de chaque variable. Les données de survie ont été analysées selon la méthode de Kaplan-Meier. Les tests statistiques utilisés pour étudier les associations entre les variables qualitatives étaient le test du Chi-2 ou le test de Fisher. Les tests utilisés pour les comparaisons de deux moyennes étaient le test *t* de Student ou le test de Mann et Whitney, et pour les comparaisons de plus de deux moyennes des analyses

de variances paramétriques ou non paramétriques. Des régressions logistiques sans ajustement ont été utilisées pour comparer les caractéristiques des patients dont le diagnostic était porté en peropératoire et de ceux dont le diagnostic était porté lors de l'examen anatomopathologique, les résultats sont alors présentés sous forme d'odds ratio (OR) avec leur intervalle de confiance à 95%. Les variables influençant la survie globale et la survie sans récurrence ont été recherchées en analyse bivariée (sans ajustement) à l'aide de tests du log-rank et de modèles de Cox. Les facteurs pronostiques indépendants de la survie sans récurrence et de la survie globale ont ensuite été recherchés à l'aide de modèles de Cox prenant en compte un ajustement sur les principaux facteurs de confusion. Les variables explicatives testées dans les modèles étaient l'âge, le stade T, N, M, la perforation vésiculaire initiale, la réalisation d'une résection curative, la résection de la VBP, le traitement complémentaire mis en place. Les résultats des modèles de Cox sont présentés sous forme de *Hazard Ratio* (HR) et de *Hazard Ratio* ajustés (HR_a). L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée. Tous les tests statistiques ont été réalisés avec un seuil de première espèce égal à 5%.

La version 2.7.1 du logiciel R¹²⁴ a été utilisée pour l'ensemble des analyses statistiques.

III. RESULTATS

III A. RESULTATS DESCRIPTIFS ET ANALYSES STATISTIQUES

1. Données générales

Echantillon

Cinquante sept patients ont été inclus dans la série, dont 56 ont été pris en compte dans l'analyse statistique. Trente patients (54%) ont été traités à Caen, 26 (46%) à Nantes. Il s'agissait de 38 femmes (68%) et 18 hommes (32%), soit un sex-ratio de 2,2. L'âge lors de la chirurgie initiale était de 66 ans en moyenne (45-90). La répartition des âges est figurée dans la Figure 18.

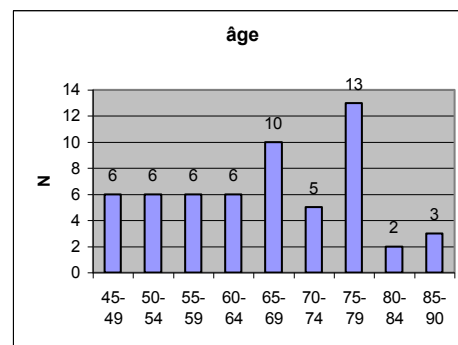


Figure 18 – Age des patients lors de la chirurgie initiale.

Suivi

Le recul total était de 190 mois. Le suivi moyen était de 32 mois (0,7-170), pour une médiane de 11 mois (+/- 46mois). Le suivi des 17 patients toujours en vie à la date de point était de 69 mois en moyenne (1,4-170), pour une médiane de 24 mois. Deux patients étaient perdus de vue, respectivement à 1,4 et 11 mois de la chirurgie initiale, mais n'étaient pas décédés à la date de point. Tous les autres patients avaient soit un temps de participation supérieur à 10 ans, soit une date de dernières nouvelles dans les 30 jours précédant la date de point de l'étude. Les données censurées concernent au total 5 patients (9%) à 1 an, 9 patients (16%) à 3 ans, et 10 patients (18%) à 5 ans.

2. Présentation initiale

Clinique et biologique

Les données cliniques étaient renseignées dans 51 cas (91%), et sont résumées dans le Tableau 7. Les dossiers ne permettaient pas d'évaluer l'ancienneté des symptômes. Les signes les plus fréquents étaient les douleurs abdominales, un syndrome infectieux et une cholestase.

	N (%)
Douleurs abdominales	45 (88)
Syndrome infectieux ou inflammatoire	23 (45)
Ictère clinique ou cholestase biologique	16 (30)
Pancréatite clinique ou biologique	6 (12)
AEG	2 (4)
Masse hypochondre droit	2 (4)
Choc septique	2 (4)
Hémorragie digestive	2 (4)
<i>dont : 1 sur ulcère duodénal post-opératoire</i>	
<i>1 sur fistule cholécysto-duodénale</i>	

Examens complémentaires

Une échographie abdominale était réalisée dans 53 cas (95%). Elle n'était pas réalisée chez les 2 patients pris en charge en urgence pour hémorragie digestive, et dans 1 cas les données n'étaient pas renseignées. Ses résultats sont consignés dans le Tableau 8. Les résultats du scanner abdomino-pelvien réalisé chez 15 patients (27%) sont consignés dans le Tableau 9. Les autres examens complémentaires réalisés étaient :

- Cathétérisme rétrograde endoscopique pour sphinctérotomie : 4 cas dont 1 succès ;
- Fibroscopie oeso-gastro-duodénale pour exploration d'une fistule cholécysto-duodénale (1 cas) ;
- Cholangio-IRM pour bilan étiologique d'une pancréatite, sans lithiase retrouvée sur les examens précédents (1 cas).

Tableau 8 – Echographie abdominale (N=53)	
	N (%)
Lithiase vésiculaire	48 (89)
Cholécystite	27 (49)
Dilatation des VBEH et/ou VBIH	18 (30)
Adénopathies	3 (6)
Masse vésiculaire ou périvésiculaire	3 (6)
Abcès périvésiculaire	2 (4)
Ascite	1 (2)
Normale	2 (4)

Tableau 9 – Scanner abdomino-pelvien (N=15)	
	N (%)
Lithiase biliaire	10 (67)
Cholécystite	5 (33)
Masse vésiculaire ou périvésiculaire	4 (27)
Adénopathies	1 (7)
Normal	1 (7)

Signes particuliers

Les signes morphologiques notables étaient :

- la présence d'adénopathies à l'échographie (3 patients), associées à une cholécystite dans 2 cas, l'autre étant une adénopathie coeliaque isolée de 13mm ;
- dans 5 cas, l'échographie constatait une cholécystite sans retrouver de lithiase, dont un cas (n° 37) avec adénopathies et angiocholite associées à une masse clinique sous costale droite (chirurgie programmée, découverte peropératoire d'un cancer infiltrant non réséqué, T_x≥3N_x R2) ;
- dans 3 autres cas, les images échographiques étaient suspectes :
 - pour un patient (n° 20) pris en charge pour angiocholite, l'échographie constatait une masse végétante intraluminaire suspecte ; cette masse, n'ayant pas été retrouvée au scanner, a été considérée comme un artéfact (cholécystectomie complète en urgence différée, aspect macroscopique non suspect, diagnostic anatomopathologique, T1bN_x R0) ;
 - une patiente (n° 23) présentait une masse clinique de l'hypochondre droit, douloureuse, associée à un syndrome infectieux ; l'échographie constatait une masse semi-liquide latérovésiculaire, interprétée comme un abcès ou un hématome, accompagnée d'ascite (cholécystectomie en urgence, élargie au lit vésiculaire et au colon droit devant le diagnostic peropératoire de cancer, T3N_x R0) ;
 - pour un patient avec un tableau de choc septique (n° 34), l'échographie constatait un abcès hépatique polylobé atypique sur cholécystite alithiasique ; le contexte d'urgence ne permettait pas de réaliser un scanner (cholécystectomie en urgence,

constatation peropératoire d'une compression inexplicée de la VBP à son tiers moyen, aspect macroscopique non suspect, diagnostic anatomopathologique T2Nx R0) ;

- pour 3 patients, le diagnostic de cholécystite alithiasique ou d'hydrocholécyste était porté sur les données du scanner :
 - dans un cas (n° 38), la vésicule n'était pas vue en échographie, qui était considérée comme normale, avec épaissement pariétal au scanner (cholécystectomie complète programmée, aspect macroscopique douteux, diagnostic anatomopathologique, T2Nx R0) ;
 - dans un autre cas (n°6), outre un épaissement pariétal interprété comme cholécystite, le scanner notait de nombreuses adénopathies pédiculaires, mésentériques et interaortico-caves (cholécystectomie complète programmée, aspect macroscopique évocateur, diagnostic anatomo-pathologique, T2N1 R1) ;
 - pour un patient (n° 57), l'échographie retrouvait une adénopathie coeliaque isolée associée à une lithiase vésiculaire ; le scanner objectivait une dilatation inexplicée de la VBP, des VBIH et de la veine cave inférieure, avec hydrocholécyste à paroi fine (cholécystectomie programmée, aspect macroscopique fortement évocateur, diagnostic anatomopathologique, pT1aNx R0) ;
- dans 3 cas, le scanner était suspect :
 - pour un patient (n°40), l'échographie retrouvait un polype de 10mm ; le scanner constatait une masse vésiculaire prenant le contraste, interprétée comme cholécystite lithiasique (cholécystectomie programmée, incomplète en raison de difficultés de dissection du lit vésiculaire, aspect macroscopique non suspect, diagnostic anatomopathologique, TX \geq 2 Nx R1) ;
 - dans un cas (n° 42), l'échographie constatait une cholécystite lithiasique associée à une dilatation de la VBP et à des adénopathies ; le scanner évoquait un « probable adénocarcinome vésiculaire » devant un épaissement pariétal localisé, réinterprété comme fistule cholécysto-cholédocienne associée à une angiocholite et à une cholécystite lithiasiques (cholécystectomie programmée, incomplète, confirmation de la cholécystite avec fistule cholécysto-cholédocienne, aspect macroscopique non suspect, diagnostic anatomopathologique, T3Nx R1) ;
 - un autre patient (n° 44) présentait une cholécystite lithiasique échographique avec dilatation de la VBP et des VBIH ; le scanner notait une « formation nécrotique mal limitée de 4 cm au contact de la vésicule et du segment V », interprétée comme cholécystite (cholécystectomie en urgence différée, constatation d'une cholécystite perforée avec abcès périvésiculaire et péritonite localisée, résection incomplète en raison de difficultés de dissection du fond vésiculaire, examen macroscopique très évocateur, diagnostic anatomopathologique, T3N1 R2) ;

Diagnostic préopératoire

Finalement, le diagnostic pré-opératoire retenu par le chirurgien est résumé dans le Tableau 10. Les indications chirurgicales les plus fréquentes étaient la lithiase vésiculaire symptomatique, avec ou sans cholécystite. La cholécystectomie de rencontre a été réalisée en raison d'une macrolithiase constatée au cours d'une antrectomie d'hémostase.

	N (%)
Lithiase vésiculaire	47 (84)
Cholécystite	32 (57)
Lithiase voie biliaire principale	13 (23)
Angiocholite	10 (18)
Pancréatite biliaire	7 (13)
Abcès vésiculaire	2 (4)
Fistule cholécysto-duodénale ou cholécysto-cholédocienne	2 (4)
Cholécystectomie de rencontre	1 (2)
Non renseigné	3 (6)

	N (%)
Urgence	9 (17)
Urgence différée	16 (30)
Chirurgie programmée	28 (53)
Données manquantes	3

3. Chirurgie initiale

Contexte et voie d'abord

Presque la moitié des patients était opérée pour cholécystectomie dans un contexte d'urgence (Tableau 11). L'intervention débutait en coelioscopie dans 63% des cas, dont 71% étaient menées à leur terme, les autres patients ayant dû subir une conversion en laparotomie soit en raison de la découverte d'un cancer, soit pour des difficultés de dissection (Tableau 12).

Constatations opératoires

Les constatations, difficultés et décisions peropératoires étaient diverses.

Pour 15 patients le chirurgien ne notait pas de constatation particulière, et l'information manque pour un patient.

Une **lithiase de la VBP** était constatée chez 10 patients, dont un a nécessité une anastomose cholédoco-jéjunale.

Une **cholécystite majeure entraînait des difficultés de dissection** pour 20 patients, parmi lesquels :

- 3 patients avaient un obstacle non lithiasique, de nature indéfinie, au niveau de la VBP ou du pancréas, dont un a nécessité une dérivation bilio-digestive. Les autres étaient franchissables par l'endoscope.
- Pour 6 patients, les difficultés ont entraîné une résection vésiculaire incomplète.
- Deux fistules cholécysto-cholédociennes étaient constatées, et 2 fistules cholécysto-duodénales.
- Deux patients présentaient un abcès hépatique à point de départ vésiculaire, l'un d'eux avec lithiase de la VBP et résection vésiculaire incomplète.

Une **cholécystectomie était réalisée pour macrolithiase de rencontre** au cours d'une antrectomie d'hémostase.

Chez 3 patients, l'aspect était **suspect de cancer** : sans confirmation peropératoire :

- Pour un patient, le compte-rendu opératoire précise l'existence d'un « aspect tumoral de la vésicule », sans poser de diagnostic peropératoire de cancer.
- Pour deux autres patients, le diagnostic était posé en peropératoire devant cet aspect suspect mais sans confirmation histologique immédiate :

- pour un patient, l'épaississement du fond vésiculaire a incité à réséquer le lit vésiculaire sur 5mm d'épaisseur,
- pour un autre patient avec syndrome de Mirizzi, l'aspect de « calculocancer » est noté à l'ouverture de la pièce, sans entraîner de conséquence particulière.

Pour 14 patients, le **diagnostic de cancer était posé en peropératoire de manière évidente**. Le geste alors réalisé était :

- L'absence de geste pour 3 patients, une biopsie étant réalisée dans 2 de ces cas.
- Une cholécystectomie incomplète chez 2 patients, l'état septique local obligeant à une résection même partielle :
 - 1 cas avec cancer associé de la convergence, carcinose, métastases hépatiques et adénopathies hilaires ;
 - 1 cas avec cancer du collet et métastases hépatiques, la dissection du canal cystique s'effectuant dans la tumeur.
- Quatre cholécystectomies, dont :
 - Un KVB associé à une cholécystite perforée-bouchée et à une lithiase de la VBP ;
 - Un KVB perforé, adhérent au duodénum et au colon transverse, associé à des métastases hépatiques et à un ulcère duodéal perforé ;
 - Une cholécystectomie au cours de laquelle une plaie de la VBP est constatée et drainée avant transfert du patient au CHU.
- Quatre cholécystectomies élargies au lit vésiculaire sans curage, dont un échec de curage en raison de l'inflammation, et un élargissement monobloc au colon droit en raison d'une infiltration macroscopique ;
- Un curage ganglionnaire après cholécystectomie seule.

Geste réalisé

Le geste réalisé selon la voie d'abord est résumé dans le Tableau 12. Il s'agissait la plupart du temps d'une cholécystectomie, parfois incomplète (en raison des difficultés de dissection laissant en place le fond vésiculaire, ou lorsque la vésicule extraite en plusieurs fragments ne permettait pas d'en affirmer l'exérèse complète). Un curage ganglionnaire pédiculaire était tenté chez 2 patients (4%), dont un était réalisé avec succès. Pour les 25 résections réalisées intégralement sous coelioscopie, un sac d'extraction était utilisé dans 74% des cas (toute donnée manquante dans le compte-rendu opératoire était considérée comme négative). Le taux de perforation vésiculaire était de 38%, sans différence significative retrouvée entre les différentes voies d'abord.

4. Mode de diagnostic du cancer vésiculaire

La pièce de cholécystectomie était ouverte en salle d'opération dans 71% des cas (Tableau 12), permettant d'augmenter le taux de détection opératoire de 0 à 35% ($p=0,01$). Un examen extemporané était demandé pour 5 patients (soit 9% des cas, et 31% des cas de diagnostic peropératoire). Le mode de diagnostic du cancer vésiculaire est exposé dans le Tableau 13. Pour la moitié des patients, l'aspect macroscopique signalé dans le compte-rendu anatomopathologique était fortement évocateur de cancer. Le diagnostic était porté en peropératoire dans 16 cas (29%).

L'analyse bivariée montre que le diagnostic était plus souvent anatomopathologique pour les stades précoces ($p=0,044$), pour les patients M0, et pour les adénocarcinomes par rapport aux tumeurs indifférenciées ($p=0,026$). Il était plus souvent peropératoire pour les patients métastatiques ($p=0,008$), et ns pour le stade N. En outre, la découverte anatomopathologique était significativement liée à l'obtention d'un résidu tumoral final R0 ($p=0,02$). L'ensemble des autres facteurs étudiés était non significatif (Tableau 14 et annexe 2).

Geste réalisé :	Voie d'abord :			
	Coelioscopie N (%)	Conversion N (%)	Laparotomie N (%)	Total N (%)
Cholécystectomie simple	19 (76)	8 (80)	12 (57)	39 (70)
Cholécystectomie incomplète	3 (12)		6 (29)	9 (16)
Cholécystectomie élargie	1 (8)	2 (20)	2 (9)	5 (9)
Biopsie seule ou absence de résection	2 (4)		1 (5)	3 (5)
Total	25 (45)	10 (18)	21 (37)	56 (100)
Perforation ou ponction vésiculaire (ns)	9 (38)	3 (30)	9 (47)	21 (38)
Sac d'extraction	17 (74)	nc	nc	
Pièce ouverte en salle*	15 (65)	6 (60)	16 (84)	37 (71)
dont : diagnostic peropératoire				16 (29)
diagnostic anatomopathologique				21 (42)

* 3 patients non concernés (pas de résection), 1 donnée manquante

Aspect macroscopique	Diagnostic :		
	Perop. N (%)	Ana.-path. N (%)	Total N (%)
Aspect extérieur évident	12 (100)	0	12 (21)
Evident à l'ouverture de la pièce	4 (25)	12 (75)	16 (29)
dont : polype >1cm	4 ¹	8 ²	
épaississement localisé	0	5	
induration localisée	0	3	
Douteux	0	3 (100)	3 (5)
Non suspect, diagnostic microscopique	0	23 (100)	23 (41)
Non renseigné		2	2 (4)
Total	16 (29)	40 (71)	56 (100)

Perop. : peropératoire. Ana.-path. : examen anatomopathologique

¹ : tous les polypes suspects en peropératoire mesuraient plus de 2 cm.

² : plusieurs aspects simultanés sont possibles.

	1a	1b	2	3	4	x	p
Diag. anatomopathologique	4	7	17	10	0	2	0.044
Diag. opératoire	0	0	6	6	2	2	

Test du chi-2 avec simulations de p, $\alpha = 5\%$

5. Premier examen anatomopathologique

Stade TNM, marges de résection

Le statut T N M est figuré dans le Tableau 15, le stade le plus courant étant le stade T2.

Le taux de prélèvement ganglionnaire était de 30% (Tableau 16), indépendant du geste ($p=0,21$) ou de la voie d'abord ($p=0,24$), et permettant de prélever 1,1 ganglion en moyenne. Parmi les 9 patients ayant un envahissement ganglionnaire, 8 patients avaient un seul ganglion envahi sur l'examen, 1 patient présentait 3 ganglions envahis.

Les patients métastatiques étaient 3 T2N1 et 3 T3Nx (cf. § métastases, Tableau 42).

Les marges de résection étaient saines (R0) dans 46% des cas, plus fréquemment en cas de stades T1 ou T2 qu'en cas de stades plus évolués ($p=0,004$) (Tableau 17). En particulier, lorsqu'elle était précisée, la marge cystique était envahie dans 38% des cas, et un patient présentait une recoupe cystique dysplasique (Tableau 18).

Tableau 15 – Statut TNM initial (N=56)

Stades N / M :	N0	N1	Nx	M1	Total
	N (%) ¹	N (%) ¹	N (%) ¹	N (%) ¹	N (%) ²
1a	2 (50)		2 (50)		4 (7)
1b	2 (29)		5 (71)		7 (13)
2	4 (14)	6 (22)	18 (64)	3 (11)	28 (50)
3		2 (25)	6 (75)	3 (38)	8 (14)
4			1 (100)		1 (2)
x		1 (13)	7 (87)		8 (14)
Total tout stade T	8 (14)	9 (16)	39 (70)	6 (11)	56

¹ : les % sont les taux de N0, N1, Nx, M1 pour chaque stade T.

² : les % de la colonne "total" sont la proportion de chaque stade parmi la totalité des patients.

Tableau 16 – Prélèvement ganglionnaire selon le geste initial réalisé (N=56)

	N	0 ggl		1 ggl		2 ggl		≥3 ggl		p
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Aucun geste	3	3	(100)							$p=0,21$
Cholécystect. incomplète	9	5	(56)	3	(33)	0		1	(11)	
Cholécystectomie seule	39	26	(67)	11	(29)	1	(2)	1	(2)	
Cholécystect. élargie	5	5	(100)							
Total	56	39	(69)	14	(25)	1	(2)	2	(4)	
Curage (cholécyst. simple)	1							1	(100)	
Coelioscopie	25	20	(80)	5	(20)					$p=0,24$
Conversion	10	7	(70)	3	(30)					
Laparotomie	21	12	(57)	6	(29)	1	(5)	2	(9)	

Résidu	T1a	T1b	T2	T3	T4	Tx	Total
	N (%) ¹	N (%) ¹	N (%) ¹	N (%) ¹	N (%) ¹	N (%) ¹	N (%) ²
R0	4 (100)	5 (71)	14 (50)	2 (25)	1 (100)		26 (46)
R1			8 (29)	3 (38)		3 (37)	14 (25)
R2			4 (14)	2 (25)		3 ³ (37)	9 (16)
x		2 (29)	2 (7)	1 (12)		2 (26)	7 (13)
Total	4	7	28	8	1	8	56

¹ : les % sont la proportion de R0, R1, R2 pour chaque stade

² : les % sont la proportion globale de R0, R1, R2

³ : pas de résection réalisée

Taux de R0 selon les stades T1-2 vs T3-4-x :
p=0,004

	N (%)
Précisée ou interprétable	40 (75)
<i>dont positive</i>	15 (38)
<i>négative</i>	24 (60)
<i>dysplasique</i>	1 (2)
Non renseignée	13 (25)

Type histologique et topographie

Le type histologique le plus fréquemment rencontré était l'adénocarcinome (93%), auquel était associée une cholécystite dans la moitié des cas, d'autres localisations synchrones vésiculaires ou cholécociennes dans 13% des cas, et des foyers de dysplasie dans 21% des cas (Tableau 19). La topographie de la tumeur au sein de la vésicule était précisée dans 68% des cas, le plus souvent au niveau du fond vésiculaire (Tableau 20).

Type histologique :	N (%)
Adénocarcinome	53 (95)
<i>dont : Adénocarcinome papillaire</i>	4 (7)
<i>et dont :</i>	
<i>bien différencié</i>	19 (51)
<i>moyennement différencié</i>	16 (43)
<i>peu différencié</i>	1 (3)
<i>indifférencié</i>	1 (3)
<i>non précisé</i>	14
Tumeurs indifférenciées	3 (5)
<i>dont : carcinome indifférencié</i>	1
<i>carcinosarcome</i>	1
<i>sarcome indifférencié</i>	1
Lésions associées :	
Cholécystite	27 (51)
Foyers de dysplasie	12 (21)
Localisations multiples	7 (13)
<i>dont : vésiculaires</i>	5
<i>autre loc. VBEH (hile)</i>	2

	N (%)
Fond	19 (50)
Collet	9 (24)
Bord libre	8 (21)
Diffus	2 (5)
Données manquantes	18 (32)

Compte-rendu d'examen

Le délai du compte-rendu de l'examen était de 10 jours en moyenne (0-135), médiane 8 jours ; 25% des comptes-rendus étaient délivrés au-delà de 12 jours, 10% au-delà de 15 jours, 5% après 21 jours, un compte-rendu après 135 jours (pays étranger).

Le Tableau 21 recense les données présentes dans le compte-rendu anatomopathologique des patients ayant eu une résection. La technique d'inclusion n'était précisée que dans 28% des cas, la localisation tumorale dans moins de la moitié des cas. Le stade T était déterminé ou déterminable pour 92% des patients, le stade N pour 52%. La marge au niveau du cystique était précisée dans 69% des cas, celle du lit vésiculaire dans 20% des cas seulement, et pour 32% supplémentaires il était possible de la déduire des descriptions.

Tableau 21 – Contenu du compte-rendu anatomopathologique (N=54)		N	%
Technique ana.-path.	Inclusion en totalité	1	(2)
	Prélèvements ciblés	5	(9)
	Prélèvements systématiques ¹	9	(17)
	NR	39	(72)
Examen macroscopique	Précisé	50	(93)
Localisation tumorale	Précisée	24	(44)
	Décrite → interprétation possible	14	(26)
	NR	16	(30)
Taille tumorale	Précisée	19	(35)
Nb de localisations	Précisé	15	(28)
Stade T	Précisé ²	14	(26)
	Décrit → interprétation possible	35	(66)
	NR ³	4	(8)
Stade N	Précisé	6	(11)
	Décrit → interprétation possible	22	(41)
	NR	26	(48)
Stade M	Précisé	2	(4)
	Décrit	2	(4)
	NR	50	(92)
Marge lit vésiculaire	Précisée	11	(20)
	Non précisée mais interprétable	17	(32)
	NR	26	(48)
Marge cystique	Précisée	37	(69)
Type histologique	Précisé ³	53	(100)
Différenciation	Précisée	37	(73)
	NR ⁴	14	(27)
Tissu non tumoral : Cholécystite	Précisée	23	(43)
	Décrite → interprétation possible	11	(20)
	NR	20	(37)
Dysplasie	Précisée	8	(15)
	Décrite → interprétation possible	5	(9)
	Autre : métaplasie	1	(2)
	Autre : Kis	1	(2)
	NR	39	(72)

NR = non renseigné.

¹dont 2 prélèvements systématiques, recoups secondairement ciblées après diagnostic de KVB.

²dont 1 stade T précisé mais faux ; aucun ne précisait la classification de référence.

³N=53 car une patiente n'est pas concernée (pas de cancer, mais dysplasie uniquement).

⁴N=51 car 3 patients ne sont pas concernés (2 sarcomes + 1 dysplasie).

6. Réévaluation et décision thérapeutique

6 a. Réévaluation

Le dosage du CA19.9 après la chirurgie initiale et avant une éventuelle réintervention était disponible pour seulement 10 patients :

- 2 étaient élevés à 1,5 et 7 fois la normale (N), difficilement interprétables du fait de la présence d'une cholestase,
- 3 patients avaient un taux entre 3 et 28N (1 R1, 2 R2 à l'issue de la chirurgie initiale),
- 4 avaient un taux normal (2 R0 et 1 R1 initialement, avec maladie résiduelle retrouvée à la réintervention, et 1 Rx sans maladie résiduelle ultérieure),
- 1 patient avait un taux limite à 1,5 fois la normale (R0 sans maladie résiduelle ultérieure).

Les dosages à d'autres temps de la prise en charge ont été trop peu réalisés pour être contributifs. Le bilan radiologique de réévaluation n'a pas été recensé.

6 b. Abstention

Terrain

Quatre patients avaient eu une chirurgie élargie d'emblée et ne justifiaient pas de reprise chirurgicale, 1 patient avec cholécystectomie élargie était réopéré pour curage (Tableau 22). Vingt cinq patients (45%) n'ont pas eu de reprise chirurgicale après cholécystectomie simple ou incomplète, pour des motifs résumés dans le Tableau 23, le plus souvent en raison d'un terrain jugé trop précaire pour une chirurgie lourde (44%), ou dans un tiers des cas pour cause de maladie jugée irrésécable. Il s'agissait de 10 hommes et 15 femmes, d'âge moyen 71 ans (46-90).

	N (%)
Oui	27 (48)
Non	25 (45)
Non concerné ¹	4 (7)

¹ 3 CE d'emblée, 1 CE décédé à J21
1 CE réopéré pour curage.

Décision

La décision de non reprise se prenait en moyenne au vingtième jour post-opératoire (médiane = 16j, limites 0-49j, 2 données manquantes) et au 13è jour après le diagnostic de cancer (médiane = 7, limites 0-43j).

Chez 12 patients (48%), la décision était prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dont le compte-rendu était consigné dans le dossier médical. L'année de traitement des patients non présentés en RCP était 2003 pour 1 patient, et au plus tard en 1998 pour les 12 autres patients.

	N (%)
Terrain	11 (44)
Cancer jugé superficiel	8 (32)
<i>dont : T1a</i>	3
<i>T1b et T2 (avant 1996)</i>	5
Extension contre-indiquant la chirurgie	8 (32)
<i>dont : en peropératoire</i>	4
<i>au bilan de réévaluation</i>	4
Chirurgie considérée curative	1 (4)
<i>Il s'agissait d'un patient T2N0, (1992)</i>	
<i>ayant eu un curage d'emblée avec CT simple</i>	
Décès à J21	1 (4)
Non renseigné	2 (8)

Evolution des patients non réopérés

En excluant les patients T1aR0 ne nécessitant théoriquement pas de réintervention, la médiane de survie des 26 patients non réopérés était de 8 mois (15j-5,5a).

Les 8 patients (31%) ayant survécu plus d'un an avaient tous eu une cholécystectomie complète ou élargie, sans curage. Les stades étaient 2T1b, 4T2, 1T3 et 1T4, aucun N1 et aucun M1. Une patiente était R1. Elle a eu une chimiothérapie adjuvante et a récidivé à 1 mois. Les 7 autres patients étaient R0, 4 ont récidivé à 12, 16, 26 et 36 mois. La seule patiente vivant sans récurrence 12 ans plus tard était classée T1bN0R0.

Les 18 patients décédés avant 1 an étaient 8T2 (un seul N0), 4T3, 1T4 et 4 Tx, parmi lesquels 7 étaient N1, 10Nx et 7M1.

7. Reprise chirurgicale

Terrain

Vingt sept patients ont été réopérés, dans un délai médian de 29 jours, les extrêmes allant de 10 à 68 jours (10 semaines) si l'on exclut une patiente réopérée au 419ème jour après chimiothérapie pseudo-néoadjuvante (26% étaient repris après 7 semaines) (Figure 19).

Il s'agissait de 19 femmes et 8 hommes, âgés de 61 ans en moyenne (45-77). Lors de la réintervention, un patient (4%) présentait une maladie irrésécable sous la forme d'une carcinose diffuse : il avait eu initialement une cholécystectomie élargie au lit vésiculaire sans curage ganglionnaire, classée pT3Nx, et était réopéré 56 jours plus tard.

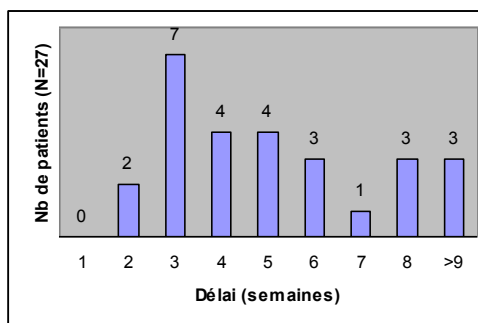


Figure 19 – Délai de réintervention

Geste définitif

Une synthèse du geste finalement réalisé est présentée dans les Tableau 24 et Tableau 25, et sur la Figure 20. A l'issue des deux chirurgies, 46% des patients ont eu une cholécystectomie élargie avec curage ganglionnaire (25% des T1a, 71% des T1b, 43% des T2, 63% des T3 et aucun T4 ni Tx), statistiquement plus fréquente pour les stades T1b-T2-T3 que pour les T1a-T4-Tx (p=0,03).

La résection de la voie biliaire principale a concerné 21% des patients ayant une marge cystique négative lors de la chirurgie initiale, et 33% des patients avec marge positive (p=0,62) (Tableau 26). Tous les autres patients réopérés avec marge cystique initiale envahie ont eu une recoupe du moignon cystique.

Une résection des trajets de trocart a été réalisée chez 44% des patients ayant eu une coelioscopie initiale, soit 71% des patients concernés réopérés. Une résection d'un organe de voisinage a été nécessaire dans 29% des cas.

Tableau 24 – Résection définitive (N = 56)		
		N (%)
Foie et vésicule :	Cholécystectomie simple	18 (32)
	Geste incomplet	7 (13)
	<i>dont : cholécystectomie incompl. aucune résection</i>	6 1
	Cholécystectomie élargie	31 (55)
	<i>dont : lit vésiculaire¹ bisegmentectomie hépatectomie droite élargie</i>	18 (32) 12 (21) 1 (2)
Curage :	Non fait	29 (52)
	Pédiculaire	9 (16)
	Partiellement élargi ²	8 (14)
	Élargi	10 (18)
Résections associées :	VBP ³	12 (21)
	Trajets de trocars ⁴	15 (44)
Autres résections associées :		16 (29)
	<i>Moignon cystique⁵</i>	6
	<i>Epiploon</i>	6
	<i>Duodénum (partielle)</i>	4
	<i>Péritoine (nodules suspects)</i>	3
	<i>Colon droit</i>	2
<i>Nodule hépatique</i>	1	

¹ : dont 5 lors de la chirurgie initiale.

² : dont 1 lors de la chirurgie initiale.

³ : 5 avec marge cystique + sur la 1^{ère} résection.

⁴ : N=34 coelioscopies initiales.

⁵ : 1 avec marge cystique + sur 1^{ère} résection.

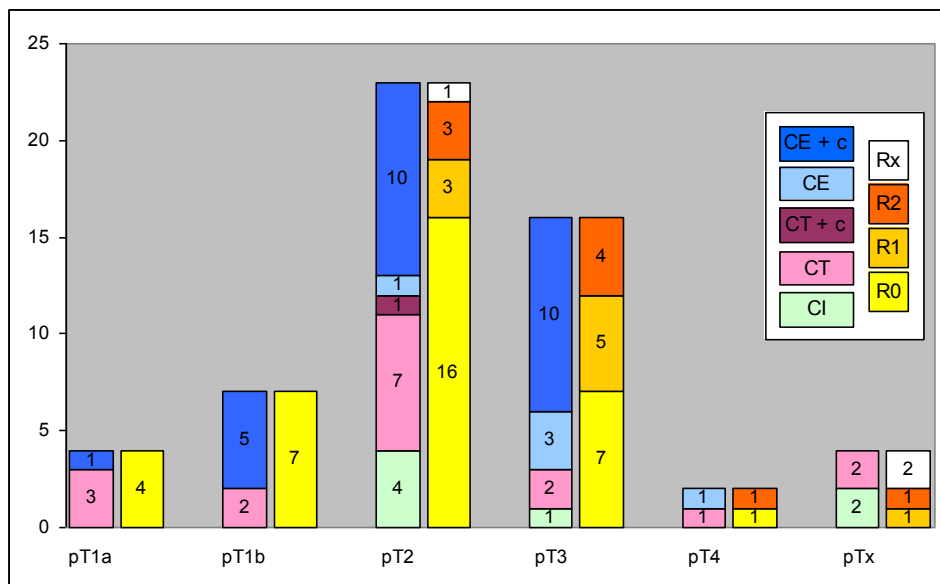


Figure 20 – Geste réalisé et résidu tumoral selon le stade T

CE : cholécystectomie élargie CT : cholécystectomie CI : cholécystectomie incomplète + c : + curage

Geste	T1a	T1b	T2	T3	T4	Tx	Total
	N (%) ¹	N (%) ¹	N (%) ¹	N (%) ¹	N (%) ¹	N (%) ¹	N (%) ²
CE+curage	1 (25)	5 (71)	10 (44)	10 (63)			26 (46)
CE			1 (4)	3 (19)	1 (50)		5 (9)
CT	3 (75)	2 (29)	8 ³ (35)	2 (12)	1 (50)	2 (50)	18 (32)
CI			4 (17)	1 (6)		2 (50)	7 (13)
Total	4	7	23	16	2	4	56

¹ : les % sont la proportion de CE+c, CE, CT, CI pour chaque stade

p=0,22

² : les % sont la proportion globale de chaque geste

³ : 1 CT+curage.

Résection VBP :	Marge cystique -	Marge cystique +	p
	N (%)	N (%)	
Non	19 (79)	10 (67)	0.62
Oui	5 (21)	5 (33)	

Test du chi-2, $\alpha = 5\%$

8. Deuxième examen anatomopathologique

Stade TNM, marges de résection, maladie résiduelle

Les résultats anatomopathologiques finaux sont présentés dans le Tableau 27. La réintervention a permis de rectifier à la hausse 18% des stades T, 16% des stades N et 23% des stades M, et surtout d'augmenter à 63% le taux de résection R0 (Tableau 28) : une résection complète R0 était finalement obtenue pour 79% des T1-2, contre 36% des T3-4-x (p=0,001).

Les métastases étaient significativement plus fréquentes en cas de stade T3-4-x qu'en cas de stade T1-2 (p=0,012), et pour les statuts N1-x (p=0,04).

Des cellules cancéreuses résiduelles étaient constatées chez 70% des patients réopérés (40% des patients T1b réopérés, 70% des T2 et 91% des T3 réopérés, p=0,04), dont la localisation est résumée dans le Tableau 29. Des localisations secondaires sur les trajets de trocarts étaient constatées et réséquées chez 3 patients.

Stade T	Stade N / M :	N0	N1	Nx	M1	Total
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
1a		2 (50)		2 (50)		4 (7)
1b		4 (57)	2 (29)	1 (14)		7 (12)
2		6 (26)	9 (39)	8 (35)	4 ¹ (17)	23 (41)
3		5 (31)	6 (38)	5 (31)	8 ² (50)	16 (29)
4			1 (50)	1 (50)		2 (4)
x				4 (100)	1 ³ (25)	4 (7)
Total Stade N / M		17 (30)	18 (32)	21 (38)	13 (23)	56

En rouge : chiffre modifié à la hausse En vert : chiffre modifié à la baisse

¹ les 4 T2 M1 sont tous N1. ² les 8 T3M1 : 1N0, 2N1, 5Nx. ³ 1 TxM1 : Nx.

M1 pour T1-2 vs T3-4-x : p=0,01

M1 pour N1-x vs N0 : p=0,04

Résidu	T1a	T1b	T2	T3	T4	Tx	Total
	N (%) ¹	N (%) ¹	N (%) ¹	N (%) ¹	N (%) ¹	N (%) ¹	N (%) ²
R0	4 (100)	7 (100)	16 (70)	7 (44)	1 (50)		35 (63)
R1			3 (13)	5 (31)		1 (25)	9 (16)
R2			3 (13)	4 (25)	1 (50)	1 (25)	9 (16)
Rx			1 (4)			2 (50)	3 (5)
Total	4	7	23	16	2	4	56

En rouge : chiffre modifié à la hausse En vert : chiffre modifié à la baisse

¹ : les % sont la proportion de R0, R1, R2 pour chaque stade ;

² : les % sont la proportion globale de R0, R1, R2.

R0 pour T1-2 vs T3-4-x :

p=0,001

	N (%)
Globale	19 (70)
Ganglionnaire	11 (41)
Lit vésiculaire	8 (30)
Métastases	5 (19)
dont trocarts	3 (11)

Prélèvement ganglionnaire

En moyenne, le taux de prélèvement ganglionnaire final était de 62% : 34% en l'absence de curage, 93% après curage ($p < 10^{-6}$). Le curage permettait de prélever 5 ganglions en moyenne (Tableau 30). Le nombre moyen de ganglions envahis parmi les patients prélevés était de 1,1 (0-5), significativement plus élevé en cas de curage, mais indépendant de la résection de la VBP.

Statut N :	Sans curage		Avec curage		Total	
	N=29	N (%)	Résection VBP :			Total curage
			Sans (N=15)	Avec (N=12)		
	N	N (%)	N	N (%)	N (%)	
N0	3	(10)	8	6	14 (52)	17
N1	7	(24)	6	5	11 (41)	18
Nx	19	(66)	1	1	2 (7)	21
Nombre de ganglions :						
Moyenne	0.45		4.8	5.75	5.22	2.75
Médiane	0		5	5	5	1
Minimum	0		0	0	0	0
Maximum	3		10	12	12	12

Comparaison de moyennes (test de Mann&Whitney) :

Avec curage vs sans curage : **p<0,0001**

En cas de curage : résection VBP vs pas de résection VBP : **p=0,59**

Résection curative

Au total, à l'issue du processus chirurgical en 1 ou 2 temps, la résection était curative pour 43% des patients, plus fréquente en cas de T1-2 ($p=0,016$) (Tableau 31). Hormis pour 3 patients de stade T1a, tous les cas de résection curative ont été obtenus en 2 temps. Les causes de résection non curative sont résumées dans le Tableau 32.

	T1a	T1b	T2	T3	T4	Tx	Total
Curative	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Oui	4 (100)	5 (71)	9 (39)	6 (38)			24 (43)
Non		2 (29)	14 (61)	10 (62)	2 (100)	4 (100)	32 (57)
Total	4	7	23	16	2	4	56

Les % sont la proportion de résection curative ou non curative pour chaque stade.

Pour T1-2 vs T3-4-x :
 $p=0,058$

	N (%)
Résidu tumoral	21 (38)
R1 ¹	9
R2 ²	9
Rx	3
Absence de curage	26 (46)
dont après cholécystectomie élargie	5
Absence de cholécystectomie élargie	21 (38)
CT incomplète ou non faite	6
CT seule stade \geq T2 ou Tx	15

¹ 1T2N0M0, et 4 T3 (dont 2N1 et 3M1).

² 3T2, 4T3, 1T4, 1Tx ; 7N1, 2Nx ; 6M1.

9. Traitement adjuvant

A l'issue du traitement chirurgical, 49 patients n'étaient pas considérés comme évolutifs ou avec une récurrence précoce. Vingt huit pour cent d'entre eux ont eu un traitement adjuvant, comportant une radiothérapie dans 71% des cas (Tableau 33). La dose de rayonnements délivrée était de 45 à 50 Gy (30 pour un patient). La chimiothérapie reposait sur l'utilisation de 5FU – sel de platine pour 2 patients, de 5FU – mitomycine pour 2 patients (en intrapéritonéal postopératoire pour 1 patient, en radiochimiothérapie concomitante pour un autre), ou de 5FU seul pour 3 patients (radiochimiothérapie concomitante). Une patiente a reçu l'association gemcitabine – sel de platine en situation pseudo-néoadjuvante pendant 9 mois avant réintervention.

La décision de traitement adjuvant s'est prise au cas par cas, pour 14% des T1b, 35% des T2, et 31% des T3.

	N (%)
Non	35 (72)
Oui	14 (28)
dont :	
Chimiothérapie	4 (29)
Radiothérapie	6 (42)
Radiochimiothérapie	4 (29)
T1b	T1bN1M0 R0 1 (14)
T2	8 (35)
dont :	
T2N0 M0 (dont 1R1)	3
T2N1 M0 R0	3
M1 R0	1
T2Nx M0 R0	1
T3	5 (31)
dont :	
T3N0 M0 (dont 1R1)	2
T3N1 M0 R2	1
M1 R1	1
T3Nx M1 R1	1

10. Survie

La médiane de survie globale (SG) à l'issue de la chirurgie initiale était de 11,6 mois (Figure 21), la survie sans récurrence (SSR) était de 8,9 mois (Figure 22). Les survies par stade T,N,M sont résumées dans le Tableau 34 et sur la Figure 23 et la Figure 24. La moitié des patients étaient vivants à 1 an et 28% à 5 ans. Cinq (13%) des décès étaient liés à une autre cause.

	Survie globale		Survie sans récurrence	
	1 an	5 ans	1 an	5 ans
Tous stades	50%	28%	40%	26%
N0	71%	61%		
N1	30%	18%		
Nx	24%	6%		
M0	53%	34%		
M1	0%	0%		

Le Tableau 35 et le Tableau 36 résument les résultats de la recherche de facteurs influençant la survie globale et sans récurrence, par analyse bivariée et multivariée. Les détails de ces analyses figurent en annexes (Tableau 49, Tableau 50, Tableau 51, Tableau 52).

	SG : p	SSR : p
Terrain : âge > 65 ans	0.03	0.01
Chirurgie initiale :		
cholécystectomie incomplète ou non réalisée	(0.065)	0.04
cholécystectomie élargie	ns	0.04
cholécystectomie élargie en 1 temps vs en 2 temps	(0.051)	0.02
Perforation vésiculaire initiale	0.02	(0.059)
Mode de diagnostic peropératoire	0.003	0.0005
Anatomopathologie initiale :		
tumeurs indifférenciées	0.008	(0.08)
localisation diffuse sur la vésicule	0.01	0.005
Geste chirurgical final :		
absence de réintervention	0.0004	0.004
absence de cholécystectomie élargie	0.001	0.011
absence de curage ganglionnaire	0.0005	0.0012
Résection hépatique définitive :		
cholécystectomie simple (ref)		
cholécystectomie élargie	0.03	ns
cholécystectomie incomplète	0.002	0.0002
Stade T :		
stade T2	0.04	0.03
stade > T2	0.003	0.0007
Stade N :		
stade N1	0.02	0.006
stade Nx	0.002	0.002
Stade M1	<0.0001	<0.0001
Résidu tumoral R2 :		
initial	0.0001	<0.0001
final	<0.0001	<0.0001
Résection finale curative	0.001	0.002

Tableau 36 – Analyse multivariée (résumé)		
	SG : p	SSR : p
Age	0.03	ns
Perforation vésiculaire initiale	0.007	ns
Stade T final :		
stade T2	(0.07)	ns
stade > T2	0.01	0.01
stade Tx	ns	0.04
Stade N final :		
stade N1	0.03	0.03
stade Nx	ns	0.11
Stade M1 final	0.31	0.006
Résection curative	ns	(0.09)
Résection VBP	ns	ns
Traitement complémentaire	ns	ns

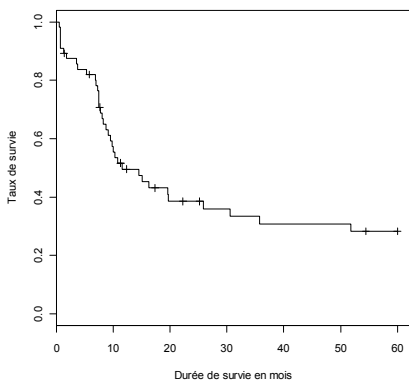


Figure 21 – Survie globale après la chirurgie initiale

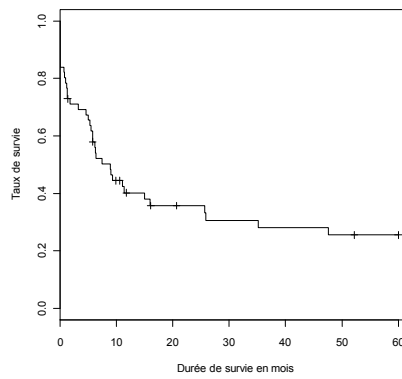


Figure 22 – Survie sans récidence

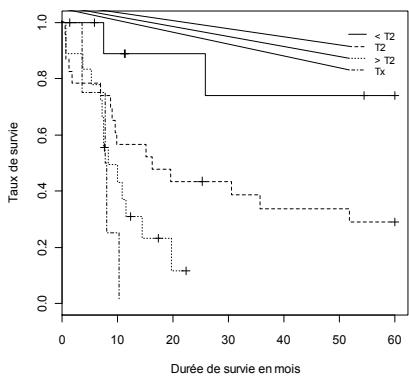


Figure 23 – Survie globale en fonction du stade T

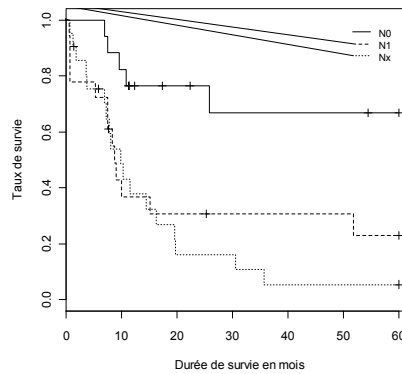


Figure 24 – Survie globale en fonction du stade N

11. Récidives et poussées évolutives

11 a. Maladie évolutive

Sept patients (13%) étaient porteurs d'une maladie évolutive à l'issue du procédé chirurgical : 13% des T2 et des T3, 50% des T4, 25% des Tx. L'évolution ultérieure de ces patients est appelée « poussées évolutives ».

Deux patients, bien que R2, n'ont pas été considérés comme tels :

- l'un était une découverte de carcinose irrésécable au cours de la 2^e chirurgie, il est considéré comme récidivant le jour de la chirurgie et non comme malade évolutif ;
- l'autre était suspect d'envahissement de la lame rétroportale en peropératoire, sans aucune preuve histologique, et avec des marges microscopiques saines sur les résections effectuées. En l'absence de preuve nous ne l'avons pas considéré comme malade évolutif.

11 b. Récidives

Après résection tumorale, la moitié des patients a récidivé (Tableau 37), dans un délai médian de 6 mois après la dernière chirurgie (0,8 à 62 mois). Un quart des récurrences survenait dans les 3 mois, 75% dans la première année, 10% au-delà de 3 ans. Le mode de récurrence et de poussées évolutives est résumé dans le Tableau 38.

	N (%)
Oui	28 (50)
Maladie évolutive	7 (12)
Non	21 (38)

11 c. Diagnostic

Plus de la moitié des rechutes (incluant récurrences et poussées évolutives) a eu une traduction clinique qui en a permis le diagnostic (Tableau 38, Tableau 39). Les taux de rechute selon le stade TNM, et selon le traitement effectué, sont figurés dans les Tableaux 40 et Tableau 41. Les rechutes étaient significativement moins fréquentes pour les stades T1 ($p=4.10^{-5}$), les N0 ($p=7.10^{-5}$), les M0 ($p=0,01$), les R0 ($p=0,005$), les patients ayant eu un geste curatif ($p=0,003$). La différence n'était pas significative pour les facteurs cholécystectomie élargie, curage, ou traitement complémentaire pris isolément.

	N (%)
Mode de diagnostic :	
Réévaluation post-opératoire initiale	4 (12)
Découverte à la réintervention	1 (3)
Surveillance	26 (73)
<i>dont :</i>	
<i>clinique</i>	19 (54)
<i>radiologique</i>	6 (16)
<i>biologique</i>	1 (3)
Non concerné (décès <3 semaines)	4 (12)
Localisation des rechutes :	
Récidive ganglionnaire loco-régionale	22 (63)
Métastases hépatiques	16 (46)
Carcinose péritonéale	11 (31)
<i>dont :</i>	
<i>sur trajets de trocars</i>	5 (14)
Métastases à distance	7 (20)

	N (%)
Ictère	13 (37)
Douleurs	7 (20)
AEG	4 (11)
Nodule de perméation	4 (11)
Masse hypochondre droit	3 (9)
Autres	7 (20)
<i>dont :</i>	
<i>ascite +/- OMI</i>	3
<i>occlusion fébrile</i>	1
<i>dysphagie</i>	1
<i>épanchement pleural</i>	1
<i>fistule biliaire externe</i>	1

Stade T	Stade N / M :	N0	N1	Nx	M1	Total rechutes
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
1a		(0)		(0)		0 (0)
1b		(0)	1 (50)	(0)		1 (14)
2		2 (33)	8 (89)	6 (75)	4 (100)	16 (70)
3		2 (40)	6 (100)	4 (80)	7 (88)	12 (75)
4			1 (100)	1 (100)		2 (100)
x				4 (100)	1 (100)	4 (100)
Total rechutes		4 (24)	16 (89)	15 (71)	12 (92)	35 (63)
(p) T : 0.00004		N : 0.00007		M : 0.01		

Les % donnés sont le taux de patients présentant une rechute, parmi le nombre total de patients du même stade.

		N (%)
Résection et curage :	Cholécystectomie élargie	18 (58)
	<i>dont : avec curage</i>	14 (54)
	<i>sans curage</i>	4 (80)
	Cholécystectomie simple	11 (61)
	Cholécystectomie incomplète	6 (86)
Résidu tumoral final :	R0	17 (49)
	R1	7 (78)
	R2	9 (100)
	Rx	2 (67)
Geste curatif :	Oui	11 (46)
	Non	24 (67)
Traitement complémentaire :	Oui	10 (71)
	Non	25 (60)

Les % donnés sont le taux de patients présentant une rechute, parmi le nombre total de patients ayant eu la même procédure thérapeutique.

11 d. Maladie métastatique

Le Tableau 42 résume les 13 cas de maladie métastatique constatée soit d'emblée, soit précocement au cours de la prise en charge (au plus tard lors de la réintervention). Tous ces patients ont rechuté, même après résection initiale complète. Leur médiane de survie était de 7 mois (0,5-15). Un patient a survécu plus d'un an.

En fin d'évolution, 36 patients (64%) étaient porteurs de métastases à distance, au niveau hépatique pour 3 cas sur 4. L'ensemble des localisations est résumé dans le Tableau 43.

Tableau 42 – Diagnostic des métastases initiales (N=13)

Age	DECOUVERTE INITIALE				REEVALUATION		DECOUVERTE CHIR 2					SURVIE			
	Geste	pT	pN	R	Localisation M	Délai	Localisation M	Délai	Geste	pT	pN	ggl+	Localisation M	R	(mois)
83	Incomp	2	1	2	Foie									2	0,7
90	Incomp	2	1	2	Foie + carcinose									2	0,7
46	Incomp	2	1	2	Foie + os + adp	3	Foie + os + adp							2	0,5
79	CE	3	x	0	Colon									0	0,7
66	CE	3	x	1	Foie									1	14,7
67	B	=3	x	2	Foie									2	7,8
57	CT	3	1	2		5	Poumon + adp							2	5,4
53	CT	3	x	1		24	Foie + carcinose + adp							1	7,4
77	CT	2	x	x				70	CE + c	2	1	5/7	Foie + trocars	0	6,9
76	CT	2	x	0				19	CE + c	3	x	0/0	Foie + trocars + épiploon	0	3,1
62	CT	3	x	x				52	CE + c	3	0	0/3	Trocarts	0	9,2
67	CE	3	x	0				56	3	x	0/0	Carcinose	2	9,9	
69	B	x	x	2				16	CE + c	3	1	3/5	Foie	1	7,8

Délais en jours

B : biopsie. CT : cholécystectomie. CE : Cholécystectomie élargie. Incompl : Cholécystectomie incomplète. CE+c : CE + curage. R : résidu tumoral. M : métastase. Adp : adénopathie.

Tableau 43 – Sites métastatiques finaux (N=36)

	N	(%)
Foie et lit vésiculaire	26	(72)
Carcinose	16	(44)
dont : carcinose péritonéale	12	
trajets de trocars	6	(17)
nodules de perméation	6	
Poumons	5	(14)
Epanchement pleural	2	(6)
Colon	4	(11)
Duodénum	1	(3)
Os	2	(6)
Adénopathies médiastinales	1	(3)

Les % donnés sont la proportion d'atteinte du site étudié, parmi tous les patients métastatiques.

11 e. Traitement des rechutes et évolution

Parmi les 35 patients atteints de rechute, 12 (35%) ont eu une chimiothérapie, d'une durée médiane de 5 mois (0-43). Le traitement était à base de 5FU dans 7 cas (4 fois associé à du cisplatine), de gemcitabine dans 9 cas (2 fois associée à de l'oxaliplatine), du taxotère dans 1 cas en troisième ligne de traitement. Quatre patients ont eu plusieurs lignes de traitement. Les médianes de survie étaient de 7,6 mois (0,5-71) après le diagnostic de récurrence, et de 1,7 mois (0-9) après l'arrêt de la chimiothérapie.

Quinze patients ont nécessité une dérivation biliaire, soit interne par endoprothèse soit interne-externe par drainage percutané (3 patients ont eu une deuxième procédure après obstruction de la première prothèse). La survie médiane après drainage était de 4 mois (3j-13m), et 75% des patients sont décédés dans les 5 mois.

Six patients ont eu une réintervention : 2 laparotomies diagnostiques sans geste thérapeutique, 2 dérivations gastro-jéjunales, 1 résection d'un nodule de perméation laissant en place de nombreux foyers métastatiques, enfin 1 calcaire pleural. La médiane de survie après procédure était de 2,7 mois (3j-44m).

Trois patients ont été traités par radiothérapie externe, pour une survie médiane de 9 mois (7-49).

III B. RESULTATS : QUELQUES CAS PARTICULIERS

- **Dysplasies**

Cas N°1 : pT0, localisation ombilicale 13 mois après exérèse d'une vésicule dysplasique

Mme MA... Fr..., 61 ans, se présente en urgence le 2/3/1997 pour ictère nu, secondaire à une lithiase de la voie biliaire principale associée à une lithiase vésiculaire, diagnostiquées en échographie. Elle est opérée en urgence sous coelioscopie avec cholédocoscopie, sans problème particulier. Le compte-rendu opératoire ne donne pas de précision sur une perforation vésiculaire ou un écoulement de bile, ni sur l'utilisation d'un sac d'extraction. La pièce est ouverte en salle, l'aspect macroscopique est normal, le compte-rendu anatomopathologique est délivré en 3 jours : vésicule scléro-atrophique avec un petit territoire muqueux de 0,7 cm de dysplasie sévère au niveau du corps, le reste de la vésicule ne présentant aucune zone saine, aucune couche identifiable (fibrose) ; absence de précision concernant la technique d'examen, les marges de résection, ni un éventuel ganglion. En l'absence de cancer, aucun complément d'exérèse n'est envisagé, la patiente présente donc un stade pT0NxMx, dont les marges de résection ne peuvent être déterminées.

13 mois plus tard, la patiente présente un nodule tumoral au niveau de la cicatrice ombilicale. Une omphalectomie est réalisée le 20/4/1998, dont l'examen met en évidence 4 jours plus tard une métastase d'un adénocarcinome excréto-biliaire, associée à la présence de microcalculs cholestérolo-pigmentaires. Une recoupe aponévrotique était envahie en extemporané, sans qu'il soit possible de conclure sur le résidu tumoral après recoupe. Les lames de cholécystectomie sont relues : la zone suspecte présentait d'importantes atypies cyto-nucléaires, sans envahissement du chorion ni du reste de la paroi, et est réinterprétée comme probable adénocarcinome. Les pathologistes concluent à un transport au niveau ombilical de matériel biliaire contaminé par des cellules tumorales, et non à une greffe cellulaire à partir de la paroi vésiculaire puisque celle-ci n'était pas envahie en profondeur.

Un scanner post-opératoire est réalisé, retrouvant une collection du lit vésiculaire, un nodule hépatique suspect, et un nodule paraaortique gauche de 4 cm. Une laparotomie est réalisée le 25/5/1998 à visée curative : cytologie péritonéale (positive), résection du lit vésiculaire sur 1cm d'épaisseur (indemne), double métastastectomie du segment VI, omentectomie (envahie), curage élargi (3 ganglions envahis sur 7 examinés, dont un avec effraction capsulaire au niveau coeliaque), résection des trajets de trocarts (indemnes), reprise des berges d'omphalectomie (envahies), résection du ligament rond (envahi), péritonectomie diaphragmatique (indemne) et de l'hypochondre droit (envahi). Les marges de ces résections ne sont pas précisées.

Suite à une décision pluridisciplinaire, une chimiothérapie adjuvante est débutée le 9/07/1998, à base de 5FU-acide folinique tous les 14 jours. Echographies et scanners permettent de surveiller une collection épigastrique de 10 cm qui s'est reconstituée après ponction et qui reste stable. Après 8 cures, une altération de l'état général apparaît fin novembre 1998, avec anorexie et douleurs, puis vomissements, associés à une majoration de la masse épigastrique. Un traitement palliatif est instauré, et la patiente décède le 9/02/1999 soit 23 mois après la chirurgie initiale et 10 mois après le diagnostic de récidence.

Cas N°2 : pT1aN0, marge cystique dysplasique

M. BA... Ma..., 79 ans, est opéré par laparotomie le 25/05/1998 après traitement médical pour angiocholite et cholécystite lithiasiques. Le scanner préopératoire mettait en outre en évidence un obstacle pancréatique, de nature indéterminée. Une cholécystectomie est réalisée après ponction vésiculaire peropératoire première ramenant du pus franc, suivie d'une dérivation

bilio-digestive dans le même temps. L'examen histologique ne constate pas d'anomalie macroscopique, et conclut 22 jours plus tard à une cholécystite subaiguë associée à un adénocarcinome vésiculaire pT1aN0, la marge de résection cystique étant en zone dysplasique. Aucun geste ou traitement complémentaire n'est réalisé, en raison de la nature superficielle du cancer, et du terrain fragile du patient, qui décèdera 8 mois plus tard d'une cause indépendante de tout cancer, sans avoir présenté de récurrence.

- **Survies prolongées malgré un résidu R1**

Cas N°3 : pT2Nx R1, chimiothérapie pseudo-néoadjuvante, reprise à 1 an, récurrence à 6 mois, survie 5 ans ½ après la chirurgie initiale, 3 ans après la récurrence

Mme AU... El..., 53 ans, est prise en charge en urgence en mars 2000 pour angiocholite et cholécystite lithiasiques diagnostiquées par échographie, qui retrouve en outre une image « curieuse » du bas cholédoque sans en préciser la nature. Une laparotomie, réalisée le 25/5/2000 après traitement médical, objective la persistance d'une cholécystite sans lithiase cholédocienne, avec une sténose de la voie biliaire principale au bord supérieur du pancréas, franchie par l'endoscope. La cholédocotomie réalisée est fermée sur drain de Kehr. La vésicule n'est pas perforée et n'est pas ouverte en salle. L'examen anatomo-pathologique constate à J14 un aspect macroscopique suspect (épaississement localisé de 2 cm de diamètre), qui est le siège d'un adénocarcinome papillaire infiltrant, pT2Nx R1 : la marge cystique est envahie, la marge du lit vésiculaire n'est pas précisée mais semble être négative. Le scanner thoracique et l'IRM abdominale réalisés sont sans particularité.

Un avis est pris auprès de l'équipe de l'hôpital Paul Brousse, dont la RCP considère que ce cancer vésiculaire envahit la voie biliaire principale et que la cholédocotomie a été réalisée en zone tumorale, et recommande une chimiothérapie pseudo-néoadjuvante avant réévaluation pour bisegmentectomie et duodéno pancréatectomie céphalique. Quatre cycles de gemcitabine et cisplatine (cycles de 28 jours) sont réalisés de juillet à septembre 2000, puis un relais est pris par gemcitabine bimensuelle seule jusqu'en mars 2001. L'IRM réalisée ne retrouvant qu'une anomalie isolée de la voie biliaire principale et en l'absence d'évolution après 3 mois sans traitement, la patiente est réopérée.

Une laparotomie exploratrice est réalisée le 23/07/2001 soit 15 mois après la chirurgie initiale, réalisant une cholécystectomie élargie (résection du lit vésiculaire sur 2 cm d'épaisseur) avec curage pédiculaire et résection de la voie biliaire principale : aucune maladie résiduelle n'est constatée, un seul ganglion est examiné. Le stade final est donc pT2N0R0.

La patiente présente vingt mois plus tard une récurrence pleurale droite diagnostiquée par ponction le 30/01/2002, associée à une masse épigastrique suspecte. Malgré un talcage pleural réalisé un mois plus tard avec biopsies confirmant la localisation secondaire d'origine biliaire, l'épanchement carcinomateux se reconstitue. Une chimiothérapie est instaurée par gemcitabine (2 semaines sur 3), interrompue en juillet 2002 après 8 cycles en raison de la stabilité clinique et radiologique.

Le même traitement est reconduit pour 11 cycles (3 semaines sur 4) devant une nouvelle rechute pleurale en février 2003 (7 mois après l'arrêt). Une nouvelle fenêtre thérapeutique est réalisée pendant 6 mois, puis reprise thérapeutique pendant 16 mois. En octobre 2005 une dyspnée apparaît, nécessitant une oxygénothérapie à domicile. La patiente décède le 18/10/2005, 66 mois après la chirurgie initiale et 45 mois après la récurrence.

Cas N°4 : pT2N1 R1, survie 4 ans sans récurrence

Mme LA... Cl..., 65 ans, est opérée le 27/03/2001 pour lithiase vésiculaire symptomatique. La voie coelioscopique est convertie après la découverte d'un empierrement du cholédoque, sans effraction vésiculaire. La pièce opératoire est ouverte en salle, l'aspect macroscopique est sans particularité en dehors d'une cholécystite, et le diagnostic de cancer est porté par le pathologiste à J9 : adénocarcinome du collet, pT2N1 R1 (le cystique n'est pas repéré car perdu dans la tumeur). Echographie et scanner sont sans particularité, une cholécystectomie élargie (bisegmentectomie) avec curage coeliaque et résection de la voie biliaire principale et des trajets de trocart, est réalisée le 23/04/2001, sans maladie résiduelle au niveau hépatique mais avec un nouveau ganglion envahi (2/7 au total) : pT2N1 R0. La RCP décide d'un traitement complémentaire par radiochimiothérapie associant du 5FU à une irradiation de 30 Gy.

La patiente est surveillée cliniquement et par scanner tous les 6 mois, sans particularité. En septembre 2004 apparaît une perturbation du bilan hépatique accompagnée d'une ascite, supposées secondaires à une stéatose non alcoolique sur obésité. Celle-ci se majore, un nouveau scanner émet un doute sur la possibilité d'une infiltration hépatique en mars 2005. La patiente présente une hémorragie digestive massive sur ulcère duodénal, suivie d'une angiocholite avec abcès hépatiques et épanchement pleural gauche. Devant l'absence de régression des abcès sous traitement médical, une ponction exploratrice est réalisée, ne retrouvant pas de cellule maligne. La patiente décède le 21/07/2005 d'une pneumopathie, plus de 4 ans après la chirurgie initiale, sans preuve de récurrence.

- **Récurrences tardives**

Cas N°5 : pT2N1 R0, récurrence à 5 ans ½, survie 9 ans après le diagnostic et 3 ans ½ après récurrence

Mme HI... Od..., 63 ans, est opérée par laparotomie le 7/10/1994 d'une lithiase vésiculaire symptomatique, sans effraction vésiculaire. La pièce est ouverte en salle sans conclusion péjorative, mais l'examen anatomo-pathologique retrouve à J4 un aspect macroscopique suspect, sous la forme d'un bourgeonnement intraluminal de 1,5 cm de diamètre. Il s'agit d'un adénocarcinome pT1bNx R0, la marge cystique étant saine et celle du lit vésiculaire semblant être négative. Une cholécystectomie élargie avec curage coeliaque, omentectomie et résection de la voie biliaire principale est réalisée à J17, retrouvant un envahissement ganglionnaire massif (4 ganglions envahis sur 4 examinés) : pT1bN1 R0. Une radiochimiothérapie adjuvante est réalisée (45 Gy + 5FU) de la 6^{ème} à la 10^{ème} semaines postopératoires.

La patiente est surveillée par échographie et dosage du CA19-9 tous les 3 mois. Quelques adénopathies profondes sont notées en décembre 1999 (à 62 mois), puis en mai 2000 sur un scanner qui constate des adénopathies centimétriques interaortico-caves et préaortiques, associées à une hypodensité du lit vésiculaire. Celles-ci restent stables et aucun traitement spécifique n'est mis en route. En avril 2001, au décours d'une angiocholite, la taille des adénopathies augmente (3 à 5 cm). Une biopsie chirurgicale prouve la récurrence en juin 2001, et la RCP propose une nouvelle radiochimiothérapie par 5FU et 45 Gy. En septembre 2001, la patiente présente une altération de l'état général et des angiocholites à répétition, et une chimiothérapie par gemcitabine hebdomadaire est instaurée pendant 2 mois, arrêtée de novembre 2001 à mars 2002, puis reprise pendant 1 mois, permettant une amélioration clinique et échographique.

Après 6 mois sans traitement, un scanner permet le diagnostic d'une nouvelle récurrence ganglionnaire diffuse, pédiculaire, mésentérique et rétro-péritonéale en septembre 2002, sans traduction clinique initiale. La gemcitabine est reprise en février 2003 suite à l'apparition d'une ascite importante et à la majoration de taille des adénopathies. La patiente échappe au

traitement deux mois plus tard, avec majoration de l'ascite, oedèmes des membres inférieurs et altération de l'état général : elle décède le 30/12/2003, 9 ans après la chirurgie initiale, et plus de 3 ans après le diagnostic de récurrence.

Cas N°6 : pT2Nx R0, récurrence à 3 ans, rapidement létale

Mme MA... De..., 88 ans, est opérée par coelioscopie le 26/11/2003 suite à une pancréatite biliaire, avec cholécystectomie et ablation d'une lithiasie de la voie biliaire principale par cholédocoscopie. La vésicule n'est pas rompue en peropératoire, est extraite dans un sac et ouverte en salle. L'aspect macroscopique est sans particularité, le diagnostic est posé par l'examen anatomopathologique à J8 : adénocarcinome pT2Nx de 3,5 cm, R0. Devant l'âge de la patiente, aucun geste ni traitement adjuvant n'est proposé par la RCP.

La patiente est surveillée par échographie tous les 3 mois, constatant la persistance de 2 pseudokystes et d'une infiltration péripancréatique attribués à la pancréatite initiale. Le 31/10/2006, soit 3 ans après la cholécystectomie, Mme Ma... présente un ictère nu par infiltration hilaire tumorale, traitée par endoprothèse mais entraînant son décès 18 jours plus tard.

Cas N°7 : pT2Nx, récurrence à 2 ans ½, survie 4 mois

Mme BA... Kh..., 69 ans, est opérée par coelioscopie le 15/12/1993 suite à une pancréatite biliaire, convertie pour inflammation locale majeure. La vésicule n'est pas rompue, elle est ouverte en salle, l'aspect macroscopique est aspécifique et l'examen anatomopathologique conclut à J8 à un adénocarcinome pT2Nx R0 de 2 cm, du bord libre du corps de la vésicule. La RCP ne retient pas d'indication chirurgicale complémentaire, devant cette résection complète et en l'absence de preuve scientifique à cette époque.

La patiente est suivie tous les 3 mois par un dosage de CA19-9 qui reste normal. En février 1996 (à 26 mois), elle présente des douleurs de l'hypochondre droit liées à un foie multinodulaire et à une métastase osseuse costale, pour lesquels aucun traitement spécifique n'est instauré. La patiente décède le 1/07/1996, 2 ans ½ après la chirurgie initiale et 4 mois après le diagnostic de récurrence.

- **Cholangiocarcinomes biliaires multifocaux ou diffus**

Cas N°8 : cholangiocarcinome diffus

Mme SI... Ma..., 59 ans, est opérée en urgence différée sous coelioscopie le 9/10/2007 pour angiocholite et cholécystite lithiasiques. Le diagnostic de cancer est porté devant l'aspect tumoral de la vésicule (confirmé en extemporané), qui est ponctionnée pour permettre sa préhension et son exérèse. Une cholédocotomie est réalisée pour permettre une cholangiographie, objectivant une plaie de la voie biliaire principale immédiatement sous la convergence. Un drain de Kehr est mis en place. A J2, un scanner est réalisé devant la constatation d'un hémopéritoine (hémorragie sur l'orifice de trocart ombilical) : infiltration diffuse des voies biliaires extrahépatiques et du hile. La patiente est réopérée (hémostase locale et décaillottage) puis transférée au CHU. L'examen définitif constate un adénocarcinome pT2N1 du collet, avec microfoyers au niveau du corps et du fond vésiculaire, R1 (cystique envahi).

Une échographie et une IRM sont réalisées à J7, mettant en évidence une atteinte du hile, de l'artère hépatique propre et de la branche portale gauche. Devant l'inefficacité du drain de Kehr, un drainage percutané est réalisé, la cholangiographie confirmant le caractère non

résécable des lésions (atteinte biliaire intrahépatique bilatérale étendue jusqu'aux branches sous-segmentaires), puis une endoprothèse est mise en place dans les voies droites. La RCP décide d'un traitement adjuvant bimensuel par gemcitabine-oxaliplatine, débuté 12 semaines après la chirurgie initiale. Après 3 cures, la patiente présente un nouvel épisode d'ictère dû à une obstruction de la prothèse le 7/02/2008, nécessitant la pose d'une 2^{ème} endoprothèse. La chimiothérapie est reprise le 25/03, toujours en cours aux dernières nouvelles le 28/05/2008 (à 8 mois), mais avec une importante altération de l'état général.

Cas N°9 et 10 : cholangiocarcinomes diffus métastatiques

M. LE... Ya..., 46 ans, est opéré en urgence différée par laparotomie le 10/11/1997 pour angiocholite et cholécystite lithiasiques, associées à une altération de l'état général (perte récente de 15 kg). Le chirurgien constate une tumeur du collet vésiculaire inextirpable confirmée par examen histologique extemporané, associée une tumeur d'aspect secondaire du segment V. En raison de l'état septique, une dissection est menée dans la tumeur pour repérer le canal cystique et réaliser une cholangiographie : celle-ci constate une atteinte diffuse de la voie biliaire principale, dont seule la convergence supérieure semble intacte, ainsi qu'une atteinte des voies biliaires intra-hépatiques. Un drain de Kehr est mis en place. L'examen définitif de la pièce montre un adénocarcinome peu différencié pT2N1M1 R2, atteignant la séreuse, sans atteinte massive de la muqueuse, posant la question d'un envahissement vésiculaire à partir de la voie biliaire principale. Le scanner postopératoire retrouve des métastases hépatiques multiples, des adénopathies rétropéritonéales et une métastase osseuse fémorale. La RCP confirme la décision d'impossibilité thérapeutique, le patient décède à J15 le 25/11/1997.

Mme DE... Bl..., 90 ans, est opérée le 26/08/1996 dans le même contexte que le patient n°9, après échec de sphinctérotomie endoscopique. La cholécystectomie est également réalisée dans la tumeur, qui est associée à des métastases hépatiques, à une carcinoïde, et à une tumeur de la convergence à travers laquelle une sonde de Foley est forcée pour permettre un drainage biliaire externe. Il s'agit d'un adénocarcinome pT2N1M1 R2, pour lequel une abstention thérapeutique est décidée, et la patiente décède à J21.

TROISIEME PARTIE : Discussion

I. PATIENTS ET METHODE

I A. INTERETS DE L'ETUDE

Aucune série française clinique ou chirurgicale n'a été publiée depuis 14 ans sur ce sujet. Notre ambition était de faire un état des lieux de la prise en charge du cancer vésiculaire de découverte fortuite dans 2 régions françaises. Notre série de 57 cancers fortuits, bien que de taille modeste, se situe parmi les 10 séries les plus larges de la littérature sur ce sujet.

Ayant eu l'impression d'une certaine hétérogénéité des pratiques médicales, nous avons voulu chercher à en comprendre la cause dans la pratique quotidienne. Les publications décrivent généralement la prise en charge des patients et les résultats en terme de survie, cependant très peu d'informations sont données concernant les situations pratiques auxquelles sont confrontés patients et praticiens. Nous avons voulu rapporter puis tenter d'analyser les situations cliniques et radiologiques particulières, les difficultés d'interprétation des examens, les constatations opératoires, la nécessité de décisions parfois difficiles, parfois immédiates, le contenu des comptes-rendus opératoires et anatomopathologiques, ainsi que les difficultés de décisions thérapeutiques face aux récidives en l'absence de données scientifiques.

I B. PATIENTS

1. Choix des centres

L'étude se voulant observatrice de l'hétérogénéité des pratiques médicales, le recours à une inclusion multicentrique était une évidence. Cette hétérogénéité semblait exister non seulement entre les centres, mais aussi au sein même de chaque centre entre les différents praticiens. Notre objectif n'était toutefois pas de décrire ces différences, mais d'en rechercher l'explication dans les situations pratiques.

Les centres participants ont été choisis pour des raisons pratiques de facilité de recueil des données, en raison de la présence de l'investigateur principal. La proportion de cholécystectomies simples est relativement faible dans les CHU, et ne permet pas d'étudier en amont les données générales sur les cholécystectomies, ni de comparer les groupes de patients avec et sans cancer. Cependant la plupart des patients dont le diagnostic est fait en structure périphérique ou privée sont secondairement transférés vers ces centres experts pour prise en charge spécialisée, chirurgicale, radiologique interventionnelle et/ou radiochimiothérapeutique, permettant donc un recueil presque exhaustif dans les bassins de population considérés.

Le biais de sélection n'est toutefois pas négligeable : une certaine proportion de patients n'est pas transférée, pour diverses raisons, notamment très probablement la majorité des stades pT1a, ne nécessitant pas de traitement complémentaire, ainsi que les patients non réopérables ou porteurs d'une maladie jugée localement non curable. La répartition par stade, ainsi que le taux

de réintervention dans notre étude ne sont donc pas le reflet absolu de la réalité pratique et doivent être considérés avec mesure.

2. Population étudiée et échantillonnage

En l'absence de registres, il est extrêmement difficile d'étudier une région de manière exhaustive, le circuit des patients dépendant étroitement de la carte sanitaire. Le CHU de Caen étant la seule structure importante de Basse-Normandie, il draine probablement la quasi-totalité des cas de la région, cependant la proximité de Paris doit amener à modérer ces propos. Les choses sont plus difficiles dans la région des Pays de Loire, au sein de laquelle plusieurs structures avec des chirurgiens hépatiques peuvent prendre en charge cette pathologie : CHU de Nantes, CHU d'Angers, CHD de la Roche sur Yon et du Mans, CH de St Nazaire dans une moindre mesure, et certaines cliniques privées. Sans être absolument exhaustive dans cette région, notre étude va tout de même au-delà du seul département de Loire-Atlantique, puisque nous avons inclus des patients provenant de La Roche Sur Yon (hôpital et centres privés), et certains patients transférés du Morbihan.

L'identification des cas concernés était basée sur les listes de patients de chaque centre, dont la constitution reste le même problème pour tous les centres et toutes les études : elle repose principalement sur le codage informatique des pathologies, avec son lot de dossiers non codés et d'erreurs de codage, notamment dans les années les plus anciennes où peu de vérifications étaient faites. Les listes propres à chaque service étaient parfois complétées par la mémoire des praticiens, forcément biaisée. Le croisement de toutes les listes disponibles (administratives, chirurgicales, anatomopathologiques, oncologiques et radiothérapeutiques) doit en avoir amélioré l'exhaustivité, mais une fois les cas identifiés, certains dossiers étaient soit indisponibles, soit de contenu inutilisable.

Le recul total de l'étude était de 190 mois. Nous avons limité le début de notre étude en 1993, car d'une part dans les centres participants, 1993 était la date de début de disponibilité des dossiers ; d'autre part, cette date nous semble correspondre au début d'une certaine homogénéité des techniques d'imagerie et de chirurgie. Les inclusions s'arrêtaient fin 2007 (4 patients) afin de permettre le plus grand nombre possible de patients étudiés, tout en permettant un minimum de recul pour les derniers patients, pour lesquels le suivi était respectivement de 12,5 mois (vivant sans récurrence (vsr)), 11,4 (vsr), 7,7 (vivant avec maladie évolutive) et 5,9 mois (vsr).

3. Inclusion-exclusion

Le caractère réellement fortuit de la découverte d'un cancer est parfois difficile à définir. Dans tous les cas, la présence de métastases ou d'autres lésions néoplasiques au bilan préopératoire constitue une exclusion évidente, ainsi que les lésions connues pour être précancéreuses (polypes de plus de 1 cm). Les choses sont plus délicates lorsque le radiologue décrit certains signes suspects au cours d'un examen, en écrivant même dans un cas les mots « suspicion de cancer » dans son compte-rendu, mais que le chirurgien réinterprète l'ensemble des examens à sa disposition en concluant à une lésion bénigne. Cette non concordance était retrouvée plusieurs fois, nous amenant à nous baser, pour la définition du caractère fortuit, sur l'indication opératoire considérée par le chirurgien.

I C. METHODE

1. Type d'étude

Les biais d'une cohorte rétrospective sont nombreux, et les résultats des analyses statistiques sont à considérer prudemment. Il est cependant extrêmement difficile de réaliser des enquêtes prospectives pour les maladies rares, dont la durée serait très longue. Bien sûr il est toujours possible de constituer des registres prospectifs et d'en tirer des séries à grande échelle, comme l'ont fait Goetze en Allemagne, Manfredi en Bourgogne, Kiran ou Mojica aux USA, ou Kayahara au Japon, cependant les données de ces registres sont obligatoirement limitées pour pouvoir être standardisées, ignorant la description des situations pratiques^{2,4,13,45,46,119}.

2. Variables recueillies

Nous souhaitons ici discuter les définitions proposées pour certaines variables.

- Nous entendons par cholécystectomie incomplète toute pièce extraite en plusieurs fragments, dont l'examen anatomopathologique ne pouvait conclure à l'intégralité de la résection vésiculaire, et a fortiori toute cholécystectomie décrite comme incomplète par le chirurgien (fond vésiculaire non réséqué).
- Dans notre étude, nous avons considéré la cholécystectomie élargie comme la description pure du geste hépatique réalisé, indépendamment des notions de curage et de résections associées (trocart et VBP). Cette définition nous permettait de décrire et d'analyser de manière indépendante les conséquences de la résection hépatique et celles du curage.
- Notre définition de la chirurgie curative était basée sur les données actuelles de la littérature, soit la réalisation au minimum de :
 - pour les pTis et pT1a, une cholécystectomie simple, et des marges saines (R0),
 - pour les stades \geq pT1b, une cholécystectomie élargie avec curage ganglionnaire pédiculaire, sans résidu tumoral (R0).
- Respectant les pratiques habituelles en terme de traitement adjuvant dans les cancers digestifs, nous avons considéré que celui-ci devait avoir commencé dans les 8 semaines post-opératoires. De plus, nous avons considéré « adjuvant » un traitement réalisé dans un objectif curatif, après chirurgie curative, ce qui excluait les patients ayant récidivé dans l'intervalle.
- Afin d'étudier l'évolution des patients traités de manière curative, nous avons introduit la notion de maladie évolutive pour les patients avec un résidu tumoral R2 à l'issue d'une chirurgie, ou constaté lors d'un bilan postopératoire précoce (dans un délai de 7 jours). Ces patients n'étaient pas concernés par la notion de récurrence définie dans la 2^{ème} partie (cf. Méthode, liste des variables étudiées, page 45), puisque déjà évolutifs.

Souhaitant décrire conjointement toutes les formes d'évolutivité, nous avons ensuite observé de manière groupée toutes les « rechutes », incluant d'une part les poussées des patients porteurs de maladie évolutive à l'issue de la chirurgie, et d'autre part les authentiques récurrences constatées à distance d'une chirurgie.

3. Biais

Outre les biais déjà décrits, d'autres sont notables.

- Nous avons tout d'abord un biais d'interprétation : pour certaines variables, l'investigateur a été contraint d'interpréter les données des dossiers médicaux, manquant parfois de précision. C'est notamment le cas des données cliniques et de l'indication opératoire initiale, de l'ouverture de la pièce opératoire, de la localisation de la tumeur sur la vésicule, ou des marges de résection initiale (parfois non précisées sur le compte-rendu anatomopathologique mais pouvant être interprétées à partir de la description microscopique et de la localisation tumorale).
- Le pouvoir statistique est très faible pour certains tests réalisés sur de petits effectifs (comme par exemple les analyses concernant les stades pT1b).
- Le biais de perdu de vue est limité dans notre étude puisque seuls 2 patients étaient perdus de vue à 1,4 et 11 mois (mais non décédés à la date de point, comme le confirme l'interrogation des registres d'état civil). La médiane de suivi des 17 patients survivants était de 24 mois, l'une des plus longues des études publiées. Bien qu'imparfait, ce suivi global nous paraît satisfaisant, dans la mesure où les trois quarts des récidives survenaient dans la première année, et seulement 14% au-delà de 2 ans.

4. Validité interne

Même si la validité interne des données était contrôlée à de nombreuses étapes, l'étude souffre probablement du manque de vérifications extérieures indépendantes, notamment de l'absence de relecture des examens d'imagerie ou des lames des prélèvements histologiques. Nous avons cependant voulu assurer une certaine qualité concernant les points pivots de l'étude :

- Le stade TNM a été contrôlé par 2 anatomopathologistes sur la base des comptes-rendus d'examen figurant dans les dossiers. Ce contrôle est certes moins performant qu'une relecture microscopique des prélèvements, mais reste cohérent avec notre volonté d'être au plus près des situations cliniques : en pratique courante les lames ne sont pas relues par des experts.
- Par ailleurs, l'étude statistique a été menée par un interne de santé publique, sous la direction de spécialistes diplômés.

II. DISCUSSION DES RESULTATS

II A. OBJECTIF PRINCIPAL : ANALYSES DE SURVIE

Tous stades confondus, la survie globale à 5 ans était de 28%, avec une médiane de 11,6 mois, rejoignant les taux des séries publiées de cancers de découverte fortuite^{8,9,74}. En analyse multivariée, les facteurs pronostiques indépendants pour la survie globale étaient l'âge, le stade T \geq 2, le stade N1, et la perforation vésiculaire au cours de la chirurgie initiale.

La survie sans récurrence était de 26%, avec une médiane à 8,9 mois. Conformément à la littérature, les facteurs pronostiques indépendants identifiés dans notre étude étaient le stade T>T2 ou Tx, le stade N1, la présence de métastases. La réalisation d'une chirurgie curative montrait une tendance à la significativité.

Les critères significatifs en analyse bivariée, généralement en accord avec les données de la littérature (Tableau 35), étaient les suivants.

1. Age

Conformément aux données quasiment unanimes de la littérature, l'âge au diagnostic (66 ans en moyenne dans notre série) est un facteur pronostique fondamental, aussi bien pour la survie globale (HR = 2,1 après 65 ans) que pour la survie sans récurrence^{4,45,46}.

2. Geste chirurgical initial

- **Cholécystectomie incomplète ou non réalisée**

La littérature procure peu de données concernant les gestes effectués lors de la chirurgie initiale. Dans une série de 56 patients, 73% avaient une résection vésiculaire, mais seulement 55% une chirurgie radicale⁶³. Dans notre série, l'exérèse était non réalisée ou incomplète pour 21% des patients, facteur de mauvais pronostic en analyse bivariée pour la survie sans récurrence (HR=2,2), avec une tendance à la significativité pour la survie globale, mais une cholécystectomie incomplète est obligatoirement liée à un écoulement de bile peropératoire. Le nombre de variables étudiées en analyse multivariée étant limité par l'effectif global de notre série, nous avons choisi d'étudier la perforation vésiculaire, variable nous semblant plus pertinente, et ne pouvons conclure à l'indépendance statistique du facteur « cholécystectomie incomplète ».

En outre, le problème sous-jacent à la résection incomplète est la difficulté d'analyse anatomopathologique : non seulement l'intégralité de la résection est impossible à affirmer, mais les marges sont également délicates à établir lorsque la pièce est en plusieurs lambeaux. Par ailleurs, ces états de cholécystite sévère sont souvent associés à une importante destruction muqueuse du fait de l'inflammation, avec difficulté d'analyse de l'infiltration tumorale en profondeur.

- **Cholécystectomie élargie d'emblée**

Seuls 9% de nos patients ont eu une cholécystectomie élargie (CE) lors de la chirurgie initiale (soit 29% de l'ensemble des cholécystectomies élargies), geste que nous constatons être de mauvais pronostic.

Plusieurs facteurs de confusion existent dans notre série. Les CE d'emblée sont, par définition, secondaires à une découverte peropératoire du KVB, elles-mêmes de pronostic défavorable. Elles étaient statistiquement associées à un stade plus avancé de la maladie (1 stade T2, 3 stades T3 et 1 T4), également de plus mauvais pronostic, et n'ont été accompagnées d'aucun curage. Nous ne pouvons donc pas considérer la CE d'emblée comme facteur pronostic indépendant dans notre série, et le mauvais pronostic est probablement davantage en rapport avec le stade T et l'absence de curage.

La littérature montre pourtant ce facteur comme non significatif^{1,8,125,126}. La résection immédiate se heurte tout de même à plusieurs obstacles potentiels :

- des incertitudes concernant l'importance de l'envahissement pariétal (stade T), et sur l'extension à distance en l'absence de bilan préopératoire orienté. L'indication chirurgicale n'est donc pas absolument certaine dans ce contexte ;
- un problème éthique, avec un patient non informé des risques radicalement différents d'une chirurgie large ;
- parfois, des limites techniques immédiates : une inflammation locale (rappelons qu'une cholécystite existe dans la moitié des cas) peut sérieusement compliquer voire compromettre une chirurgie étendue. D'autre part, les compétences locales (chirurgicales, anesthésiques, aide-opératoires ou matérielles) ne permettent pas forcément la réalisation d'un tel geste en toute sécurité pour le patient ;
- des risques anesthésiques immédiats : les techniques de prise en charge ne sont pas nécessairement les mêmes pour une cholécystectomie de routine ou pour un geste lourd ;
- un risque d'insuffisance hépato-cellulaire postopératoire chez un patient non préparé, risque toutefois modéré en raison du faible volume hépatique généralement réséqué ;
- des limites organisationnelles souvent, la disponibilité du bloc opératoire dans son ensemble n'étant pas toujours instantanément extensible.

Les recommandations sont donc discordantes à ce sujet : certains auteurs préconisent une résection immédiate en cas de découverte peropératoire, qui reste cependant la moins fréquente^{5,34,127}. Nous partageons plutôt l'avis des autres équipes, qui proposent d'attendre les résultats anatomopathologiques définitifs, de réaliser les compléments de bilan d'extension et d'investigations anesthésiques si nécessaire, et d'obtenir le consentement éclairé du patient pour organiser une réintervention dans de meilleures conditions^{122,128}.

Découle de cette attitude en 2 temps rapides la question de la décision à prendre en peropératoire : faut-il faire une cholécystectomie simple, ne pas la faire et réaliser des biopsies, ne rien faire, transférer le patient ? La décision dépend de la situation rencontrée :

- Lorsque le diagnostic est évident devant l'aspect macroscopique extérieur, aucun geste complémentaire n'est nécessaire avant décision thérapeutique, et il nous paraît préférable d'organiser une réintervention, sans réaliser ni cholécystectomie ni biopsie afin d'éviter tout risque de dissémination (traumatismes tumoraux ou écoulement de bile). Le bon sens chirurgical reste fondamental, en présence d'un foyer infectieux sévère pour lequel un traitement médical semble voué à l'échec (pyocholécyste, abcès...).

Si avant manipulation, l'aspect de la vésicule est suspect macroscopiquement sans être formellement néoplasique, aucune recommandation n'existe. Il nous paraît raisonnable de

convertir en laparotomie si la voie d'abord était coelioscopique, de protéger au maximum parois et champ opératoire, et de tenter d'obtenir du matériel pour examen extemporané : soit en réalisant la cholécystectomie si la zone suspecte n'atteint pas le lit vésiculaire, en prenant toutes précautions utiles pour éviter perforation vésiculaire et écoulement de bile, soit en réalisant des biopsies prudentes si elles sont possibles, en prévenant à nouveau toute dissémination de bile dans le champ opératoire. Dans ces rares cas d'incertitude sur la présence ou non d'un cancer, les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur la supériorité des risques liés à la biopsie ou à la cholécystectomie, mais il paraît nécessaire d'avoir un diagnostic avant d'imposer au patient la morbidité d'une résection élargie.

- Lorsque le cancer est suspecté ou découvert à l'ouverture de la pièce, il convient de demander un examen extemporané, de laver abondamment la cavité abdominale, de refermer toutes les brèches péritonéales, et d'organiser rapidement bilan d'extension, réévaluation et réintervention.
- Dans les situations où l'examen extemporané n'est pas possible (nuit, week-end ou organisation locale), il convient de prévenir le pathologiste pour lui demander une analyse en urgence, afin d'organiser la suite de la prise en charge le plus rapidement possible.

Le recours au transfert en centre spécialisé doit être large et sans hésitation si les conditions locales présentent la moindre limite à la prise en charge secondaire. L'étude du registre bourguignon semblait montrer une mortalité supérieure dans les centres non spécialisés ; l'auteur posait la question de l'intérêt d'une centralisation systématique de ce cancer rare, dont le pronostic dépend fondamentalement de la qualité de la résection chirurgicale⁴.

3. Perforation vésiculaire et écoulement de bile

Indépendant de la voie d'abord utilisée et du stade tumoral, le taux de 38% de ponction ou de perforation vésiculaire au cours de la chirurgie initiale est un facteur pronostique très important, majorant le risque de décès de 2,2, avec une tendance à majorer le risque de récurrence (notamment péritonéale et sur trajets de trocart, Lundberg 1999), conformément aux données des autres séries^{6,41,122,123,129,130}.

Nous n'avons pas étudié les causes de perforation vésiculaire, mais la littérature rapporte des perforations vésiculaires pendant la dissection de son lit ou une déchirure par les pinces de traction dans 3/4 des cas, un lâchage de clips dans 6 à 13% des cas, une perforation pendant les manœuvres d'extraction de l'abdomen dans 7 à 11% des cas, et un écoulement de bile après une exceptionnelle cholécystoscopie^{82,122,123}.

L'écoulement de bile péroopératoire est donc à éviter le plus possible au cours de toute cholécystectomie, qu'il s'agisse de la prévention de la dissémination d'un exceptionnel cancer, ou beaucoup plus fréquemment de la prévention des complications post-opératoires. Il faut donc limiter au maximum les ponctions évacuatrices, et prévenir les fuites de bile lorsque la ponction est inévitable : refermer la brèche quand cela est possible, protection du champ opératoire par des compresses... Ceci constitue pour certains auteurs l'une des justifications de l'utilisation systématique d'un sac d'extraction pour les cholécystectomies coelioscopiques¹²³.

4. Mode de diagnostic du cancer

Dans notre série, le diagnostic peropératoire du cancer était très fortement péjoratif sur la survie globale et sans récurrence. La comparaison des 2 groupes de patients montre que plusieurs facteurs influencent le mode de diagnostic. Le diagnostic était plus souvent anatomopathologique pour les stades précoces, pour les patients M0, et pour les adénocarcinomes différenciés. Le diagnostic peropératoire concernait davantage les tumeurs indifférenciées, et était statistiquement associé à une absence de curage et à un résidu tumoral final R1 ou R2. Chacun de ces critères étant eux-mêmes d'importants facteurs pronostiques, le diagnostic peropératoire ne peut être considéré dans notre étude comme facteur indépendant. Nous n'avons pas retrouvé de données similaires dans la littérature.

5. Geste chirurgical final

- **Abstention**

Conformément aux données unanimes de la littérature, l'absence de reprise chirurgicale après cholécystectomie seule (45% de notre série) est un facteur de mauvais pronostic, ne permettant pas les gestes curatifs que sont la cholécystectomie élargie et le curage ganglionnaire.

- **Absence de cholécystectomie élargie**

Historiquement, la prise en charge du KVB était difficile, en l'absence de recommandations objectives. D'après la publication fondamentale de Nevin en 1976, des guérisons ou survies prolongées étaient possibles pour les stades T1 après cholécystectomie simple. Les autres stades étant de pronostic dramatique quelle que soit la chirurgie effectuée, peu de patients étaient réopérés après découverte fortuite⁶⁵. Le travail de Shirai en 1992 a été une révolution dans les indications chirurgicales du cancer vésiculaire⁵, en démontrant par leur impact sur la survie :

- qu'une cholécystectomie simple (CT) suffit à traiter les cancers de stade pT1 réséqués en marges saines, sans effraction tumorale ni écoulement de bile. Le faible nombre de T1b dans cette étude (9 cas) ne permettait pas de conclusion formelle pour ce stade ;
- qu'une cholécystectomie élargie au lit vésiculaire sur 2 cm d'épaisseur (CE) avec curage est impérative si l'on veut traiter les stades \geq T2 de manière curative. Ces cancers, lorsqu'ils sont diagnostiqués après cholécystectomie simple, doivent amener à proposer une réintervention, si l'état du patient le permet.

Le consensus est donc formel pour les stades T2, toutes les études ultérieures ayant conforté ces données (Tableau 44)^{2,6,8,67,126,131,132}. Seule une étude portant sur 139 patients ne retrouve pas d'amélioration statistique de la survie après cholécystectomie élargie¹⁰.

Pour les stades T3 et T4, les études sont plus contradictoires. La plupart des analyses statistiques ne dégagent pas de différence significative sur la survie globale, entre cholécystectomie seule et complément d'exérèse. Les résections élargies sont pourtant le seul espoir d'obtenir de rares survies prolongées chez des patients sélectionnés (jeunes, en bon état général, avec une maladie intégralement résécable). Pour ces patients, la réintervention sera donc discutée au cas par cas^{2,5,67}.

En ce qui concerne les stades T1b, les séries sont plus discordantes, toutes concernant moins de 30 patients. Le risque d'envahissement ganglionnaire est de 10 à 16% environ, incitant à une attitude agressive^{8,12,133}. La conduite adoptée est jusque là une affaire d'école et d'intuition du chirurgien. Misra recommande de ne pratiquer de résection élargie qu'entre des mains entraînées, car « en l'absence de preuve, mieux vaut pécher par excès »²¹. Il a fallu attendre la

récente publication du registre prospectif allemand, présentant un nombre plus important de stades T1b (N=72) : la cholécystectomie élargie permet une nette amélioration de la survie à 5 ans, qui passe de 42% en cas de cholécystectomie simple, à 79% après cholécystectomie élargie (p=0,03), et diminue le taux de récurrence de 25% à 9%¹³.

Dans notre étude, les effectifs étaient trop faibles pour réaliser des analyses de sous-groupe selon le stade tumoral. La réalisation d'une cholécystectomie élargie, pour 55% des patients, était toutefois globalement significative, tant sur la survie globale que sur la survie sans récurrence. Nous proposons donc sa réalisation chez tous les patients dont l'état le permet, pour tout stade > T1a potentiellement résectable.

Stade	Série	n	CT	CE	p	
T1b	Goetze ² , N=439 fortuits	S5a (%)	72	42%	79%	0,03
	Wakai ¹³⁴ , N=25	S5a (%)	25	100%	75%	0,16
	Ouchi ⁶ , N=498	S5a (%)	67			ns
T2	Yildirim ⁸ , N=42	S5a (%) Med (m)	34	0% 22m	47% 56m	0,002
	Shirai ⁵ N=98 fortuits	S5a (%)	48	40%	90%	<0,05
	de Aretxabala ¹⁰ , N=139	S5a (%)	139	68%	77%	ns
	Goetze ² , N=439 fortuits	S5a (%)	200	35%	55%	0,04
	Ouchi ⁶ , N=498	S5a (%)	201		(+)	0,051
	Gourgiotis ³⁴ , revue	S5a (%)		10-22%	60-80%	
T3	Ouchi ⁶ , N=498	S5a (%)	40		++	<0,05
	Goetze ² , N=439 fortuits	S5a (%)	85	15%	25%	ns
T4	Goetze ² , N=439 fortuits	S5a (%)	33			ns
	Ouchi ⁶ , N=498	S5a (%)	11			ns

N=nombre de patients dans la série, n= nombre de patients dans le sous-groupe,
CT=cholécystectomie seule, CE=cholécystectomie élargie,
S5a=survie à 5ans, Med = médiane de survie, (m)=mois

• Absence de curage ganglionnaire

Comme dans toutes les séries publiées, notre série montre que l'absence de curage ganglionnaire (52% des patients) est un facteur de mauvais pronostic, quels que soient le stade T et le statut N à l'issue de la chirurgie^{5,10,67}. Que la résection se fasse d'emblée ou lors d'une reprise chirurgicale, un curage doit donc être indiscutablement associé à la réalisation d'une cholécystectomie élargie. Le type de curage, non significatif, sera discuté ci-après.

6. Stade TNM

T1a	95 – 100%
T1b	50 – 95%
T1 global	45 – 94%
T2	35 – 70%
T3	18 – 27%
T4	0 – 32%
N0	37 – 87%
N1	0 – 56%

Un stade $T \geq 2$, un statut N1 ou Nx et la présence de métastases à distance étaient des facteurs péjoratifs dans notre étude, conformément aux données de la littérature.

M1	0%
----	----

Les séries à grande échelle montrent de manière unanime que le pronostic est étroitement lié au stade de la maladie (Tableau 45)^{2,5,6,8,74,135,136}. Les stades T1 gardent un pronostic relativement bon, à condition d'avoir eu une chirurgie curative, tandis que le pronostic s'effondre très rapidement dès le stade T2.

L'envahissement ganglionnaire est également un facteur pronostique fondamental, sans toutefois contre-indiquer la chirurgie : bien que de moins bon pronostic, un patient N1 aura tout de même une meilleure survie en cas de chirurgie curative^{5,8,10,12,67,76,79,80,119-121,137,138}. Le statut N1 est par ailleurs généralement fortement corrélé à la profondeur de l'infiltration tumorale (T)³⁴. Une seule étude ne trouve pas de différence de survie entre les N0 et les N1¹³⁶.

Le statut métastatique était significativement lié aux stades T et N dans notre étude : 17% des stades T2, 50% des stades T3 et 25% des stades Tx étaient métastatiques ($p=0,007$), et 6% des patients N0, contre 33% des N1 et 29% des Nx ($p=0,04$). La présence de métastases à distance est pour tous les auteurs une contre-indication absolue à toute résection, en raison du pronostic dramatique de la maladie dans cette situation (aucune survie supérieure à un an). Rappelons que l'envahissement des ganglions coeliaques, mésentériques ou inter-aortico-caves est considéré comme métastases à distance, grevé du même pronostic, représente la même contre-indication formelle à l'exérèse, et doit être recherché au début de toute intervention^{67,139}. Exceptionnellement, une carcinose très localisée et intégralement résécable, une greffe néoplasique isolée sur orifice de trocart, ou une lésion hépatique à proximité de la vésicule peuvent faire l'objet d'une résection si celle-ci peut être classée R0.

7. Résidu tumoral initial ou final

• Résidu tumoral global

A l'issue de la chirurgie initiale, 46% des patients de notre série étaient R0, plus fréquemment parmi les stades précoces T1-T2, et 13% étaient Rx. La réintervention permettait d'augmenter globalement le taux de R0 à 63%, et de diminuer le taux de Rx à 5%. Même si nous présentons 2 cas de survie prolongée (Cas N°3 et 4, 54 et 66 mois) après résidu R1, l'analyse bivariée montre qu'un résidu macroscopique, qu'il soit à l'issue de la chirurgie initiale ou de la reprise chirurgicale, était extrêmement péjoratif. Un résidu microscopique était non significatif après la chirurgie initiale, et ne montre qu'une tendance péjorative après réintervention.

Même si les taux de R0 publiés sont assez variables, entre 49 et 100% des patients, le résidu tumoral est unanimement reconnu comme facteur pronostique fondamental^{12,76,79,80,132}. C'est même parfois le seul facteur indépendant en analyse multivariée⁷⁶.

Nous avons considéré comme R2, une patiente avec CE et curage, mais suspecte en peropératoire d'envahissement de la lame rétroportale qui n'était pas réséquée. L'ensemble des prélèvements effectués avaient des marges microscopiques saines : en l'absence de certitude chirurgicale ou de preuve histologique, il était difficile de conclure formellement à une maladie évolutive, et les 6 mois d'intervalle libre avant l'expression clinique d'une récurrence tendent à confirmer cette décision.

• Cas particulier de la marge du cystique

Dans notre série, la marge au niveau du canal cystique était saine chez 60% des patients pour lesquels elle était précisée. En faisant abstraction du geste complémentaire réalisé, ce résidu tumoral particulier n'apparaît pas significatif en terme de survie dans notre étude. Les données

publiées sont discordantes : constatée dans 27 à 31% des cas, une marge cystique positive n'est généralement pas significative en cas de reprise chirurgicale, sauf pour une étude de 42 patients montrant une survie à 5 ans abaissée à 8% vs 47% pour les R0²². Aucune étude ne montre de relation significative entre l'atteinte du moignon cystique et l'atteinte de la VBP²².

Nous décrivons 2 cas de marge cystique dysplasique (cas N°1 et 2), l'un sans récurrence tumorale mais décédé à 7 mois d'une autre cause, l'autre sans lésion cancéreuse initialement mais la dysplasie cystique ayant ultérieurement évolué pour son propre compte. La dysplasie étant reconnue comme première étape de carcinogénèse, il paraît légitime de s'interroger sur la conduite à tenir en cas de marge cystique dysplasique à l'issue d'une cholécystectomie standard avec ou sans cancer : faut-il réopérer les patients ? quel geste réaliser ? faut-il simplement les surveiller ? selon quelles modalités ? Aucune donnée actuelle ne permet de répondre à ces questions.

- **Cas particulier des stades T1a**

Ces tumeurs superficielles sont quasiment exclusivement de découverte anatomopathologique, et le geste est le plus souvent déjà réalisé au moment du diagnostic. Si les stades T1a sont efficacement traités par cholécystectomie seule, l'impact du résidu tumoral sur la survie nous amène à apporter la précision suivante : la cholécystectomie seule n'est envisageable que si toutes les marges de résection sont saines avec certitude (avec les réserves émises ci-dessus pour les marges en territoire dysplasique). La littérature rapporte des cas de récurrence après résection R1 de stades très précoces (Tis et T1a)⁵, et sans qu'elle n'évoque précisément cette situation, nous déduisons de l'ensemble des données actuelles que toute marge envahie ou non analysable doit conduire à une réintervention, au minimum pour reprise du moignon cystique (par définition, aucune autre marge ne peut être envahie dans un stade T1a). En l'absence de preuves, l'indication d'une chirurgie plus large reste à l'appréciation du chirurgien, éventuellement guidée par l'examen extemporané des recoups.

Par ailleurs, aucune donnée ne permet de recommandation concernant l'attitude à adopter en cas de cancer T1a avec écoulement de bile pérohépatique.

8. Résection curative

La définition actuelle de la résection curative est donc celle que nous avons utilisée dans cette étude. Regroupant les notions de cholécystectomie élargie, de curage ganglionnaire et d'absence de résidu tumoral, c'est un facteur pronostique indiscutable en analyse bivariée, mais avec seulement une tendance à la significativité pour la survie sans récurrence en analyse multivariée. Elle était finalement réalisée chez 43% de nos patients, toujours en 2 temps hormis pour 3 T1a, le taux étant corrélé au stade T : 100% des T1a, 71% des T1b, 39% des T2, 38% des T3 et aucun T4 ou Tx (P=0,058 selon T1-2 vs T3-4-x. Le taux global est d'environ 30% dans la littérature¹¹⁷, qui confirme son impact pronostique pour les patients avec maladie localisée à la vésicule, ou avec envahissement loco-régional (ganglions et/ou organes de voisinage)¹¹⁹.

Il est certes difficile voire impossible d'améliorer la prise en charge chirurgicale des patients non résécables (R2 et/ou cholécystectomies incomplètes de nécessité). Mais la principale cause de résection non curative, chez les patients initialement résécables, était dans notre étude un geste chirurgical incomplet, concernant 36% des patients : absence de cholécystectomie élargie après cholécystectomie complète dans 15 cas, ou absence de curage ganglionnaire pour 5 CE, pour lequel des progrès peuvent être réalisés.

9. Critères pronostiques microscopiques

Plusieurs auteurs montrent que les atteintes microscopiques périnerveuse ou veineuse ainsi que les micrométastases ganglionnaires ont un impact pronostique, parfois indépendant^{132,138}, parfois corrélé au stade tumoral^{82,134} ou à l'invasion de la VBP¹⁴⁰. Ces critères n'étaient pas étudiés dans notre travail, en raison de la trop grande disparité de données entre les comptes-rendus anatomopathologiques, et de l'important taux de données manquantes.

II B. DESCRIPTION DU CANCER VESICULAIRE ET DE SA PRISE EN CHARGE

1. Terrain et facteurs de risque

Conformément aux données de la littérature, le KVB de découverte fortuite touchait préférentiellement les femmes (sex ratio 2,2), et 60% des patients avaient entre 60 et 80 ans. La quasi-totalité des patients étaient porteurs d'une lithiase biliaire (95%), et la moitié d'entre eux présentaient des signes de cholécystite aiguë ou chronique à l'examen histologique.

2. Présentation initiale

2 a. Clinique et biologie

Par définition pour une tumeur de découverte fortuite, le cancer était en lui-même asymptomatique. Les signes cliniques et biologiques étaient donc aspécifiques, principalement représentés par les douleurs abdominales (88%) et un syndrome infectieux (45%), évocateurs des diagnostics courants que sont la lithiase symptomatique ou la cholécystite^{10,78,82,83}. L'altération de l'état général ou une masse de l'hypochondre droit étaient rares, ces signes étant plus souvent associés aux cancers non fortuits^{59,81}. En revanche, un ictère clinique ou biologique, témoin d'une lithiase de la voie biliaire principale et/ou d'une angiocholite, était toutefois constaté dans 1/3 des cas, taux se rapprochant plutôt des séries de cancer non fortuits (non étudiés sur le plan statistique)^{23,59,63,80}.

2 b. Bilan radiologique

Dans l'exploration de ces tableaux cliniques évocateurs de pathologie lithiasique courante, les examens pratiqués étaient relativement standard, avec une échographie quasi systématique, rarement complétée par un scanner. Les rares autres examens complémentaires permettaient la prise en charge d'une lithiase de la VBP ou d'une exceptionnelle fistule cholécysto-duodénale.

Certains signes radiologiques auraient peut-être pu être des signes d'alarme, surtout lorsqu'ils étaient associés les uns aux autres^{33,40,84}. Notons parmi les signes particuliers, pour 15 patients :

- La présence d'adénopathies, toujours suspectes, a fortiori si elles sont à distance du pédicule hépatique, ou une vésicule non vue.
- L'existence d'une cholécystite alithiasique, d'autant plus suspecte que l'échographie est non concluante et que le diagnostic de cholécystite est porté au scanner, mauvais examen pour cette pathologie¹⁴¹.
- Une masse intraluminaire détectée à l'échographie, mais non retrouvée au scanner. L'échographie est pourtant nettement plus sensible que le scanner pour l'exploration de la paroi vésiculaire et la détection des petites lésions intraluminales¹⁴¹. Notons ici l'importance de regarder les images échographiques, à la recherche d'images anormales

localisées, et d'éviter de se contenter du seul compte-rendu écrit. Un scanner doit être réalisé après la découverte d'une lésion suspecte à l'échographie, cependant son but ne doit pas être la confirmation du diagnostic, mais un bilan d'extension de la maladie ; son résultat ne doit donc jamais être considéré comme faussement rassurant.

- Les masses périvésiculaires ou hépatiques sont à considérer avec prudence lorsque l'aspect n'est pas formellement celui d'un abcès : masse en partie solide ou « semi-liquide », abcès polylobé atypique (a fortiori s'il est accompagné d'une cholécystite non lithiasique et d'adénopathies), formation nécrotique.
- Les dilatations inexplicables des voies biliaires (VBIH et/ou VBEH), diffuses ou localisées.

Ces signes particuliers n'étaient pas tous en relation avec le cancer. Parmi ces 15 patients, seuls 5 ont eu un diagnostic peropératoire de cancer : 4 devant un aspect extérieur évident et 1 à l'ouverture de la pièce. Six patients n'avaient aucun signe peropératoire ou macroscopique suspect et le diagnostic fut anatomopathologique (mais 3 pièces n'avaient pas été ouvertes en salle). En revanche, pour les 4 autres patients, le diagnostic était fait par le pathologiste sur un aspect macroscopique évident (1 pièce n'avait pas été ouverte en salle), alors qu'il aurait pu être aisément porté en peropératoire.

Ainsi, si le contexte d'urgence ou la disponibilité des examens ne permet pas toujours de préciser le diagnostic préopératoire, le moindre signe suspect doit amener à la plus grande prudence, techniquement pendant la réalisation de l'intervention, mais aussi par l'examen macroscopique attentif de la pièce opératoire en salle, en demandant très largement des examens histologiques extemporanés, ou au minimum un examen définitif rapide.

2 c. Diagnostic pré-opératoire

Au total, le diagnostic pré-opératoire était dans la quasi-totalité des cas celui d'une lithiase biliaire ou de ses complications, parmi lesquelles une cholécystite aiguë était supposée dans 57% des cas, avec une tendance à influencer négativement la survie sans récurrence.

3. Chirurgie initiale

3 a. Contexte d'urgence

La moitié des patients était opérée dans un contexte d'urgence immédiate ou différée, l'autre moitié était programmée. Nous n'avons pas trouvé de données sur le contexte de la chirurgie initiale dans les séries publiées.

3 b. Voie d'abord

Dans notre série, 63% des patients avaient une coelioscopie première, parmi lesquels 10 patients (29% des coelioscopies, 18% de l'ensemble la série) nécessitaient une conversion en laparotomie : dans 2 cas pour réaliser une cholécystectomie élargie en raison de la découverte d'un cancer, dans un cas en raison de difficultés d'extraction une lithiase de la VBP, dans les 7 autres cas en raison de difficultés de dissection attribuées à l'inflammation. La proportion de chaque voie d'abord est en accord avec les séries de KVB fortuits publiées récemment, notamment la série du registre allemand (56% de coelioscopies, 16% de conversions)^{13,122}. Les motifs de conversion sont également ceux retrouvés dans la littérature, dans les mêmes proportions : 80% des conversions pour difficultés techniques, 20% suite au diagnostic de cancer dans une série de 63 KVB fortuits⁹.

Si l'avènement de la coelioscopie a permis d'augmenter le taux de découverte fortuite des KVB, pour des stades plus précoces³⁴, elle n'est cependant pas dénuée de risques spécifiques à cette pathologie.

- **Voie d'abord, métastases sur orifice de trocart et prévention :**

Historiquement, alors que cela n'avait jamais été décrit après laparotomie, plusieurs cas de greffe tumorale sur cicatrices de trocart ont été rapportés après les premières cholécystectomies laparoscopiques des années 1980. Le premier était publié par Drouard en 1991¹⁴². Les cas étaient nettement plus fréquents pour les KVB que pour les cancers digestifs d'autres origines^{143,144}. L'inquiétude grandissante dans la communauté scientifique amenait ensuite à publier la plupart des cas de greffe pariétale, négligeant le report des cas sans récurrence. Ce biais de publication fut responsable d'une surestimation majeure du risque.

La greffe de cellules tumorales sur des zones de péritoine cruenté serait responsable de récurrences locales le plus souvent isolées, touchant jusqu'à 17 à 19% des KVB^{41,127}. Celle-ci peut survenir pour tout stade tumoral (y compris les Tis ou T1a)¹⁴⁴. Elle serait favorisée par l'hyperpression liée au pneumopéritoine au CO₂⁸², et par les manipulations vésiculaires plus traumatisantes et plus fréquentes en coelioscopie qu'en laparotomie^{42,145} : en raison de la forte affinité des cellules du KVB pour tout matériel inerte, les microtraumatismes et microperforations de la paroi vésiculaire sont responsables d'une contamination des instruments par les cellules cancéreuses, contaminant à leur tour la paroi abdominale^{83,143}. Une contamination directe au moment de l'extraction de la vésicule est également incriminée, cependant plus de la moitié des récurrences se font en dehors du site d'extraction¹⁴⁴, et l'utilisation d'un sac d'extraction ne semble pas suffisante pour la prévention de ce risque puisqu'elle n'est jamais un facteur significatif dans les études publiées^{41,145}. Dans notre série, un sac d'extraction était utilisé pour 74% des cholécystectomies coelioscopiques, et n'influait ni le risque de récurrence, ni la survie globale, ni la survie sans récurrence.

Ces récurrences peuvent survenir extrêmement tôt, quelques semaines ou quelques mois après la chirurgie. Dans sa série internationale portant sur 409 KVB, associée à une métaanalyse de la littérature, Paolucci évalue la fréquence de ces greffes pariétales à 4% des KVB opérés par coelioscopie première, contre 0,8 à 1,5% après laparotomie⁴¹, sans que cette différence entre les voies d'abord ne soit significative dans aucune étude^{21,41,83}. Le même risque dans le cancer du colon est évalué à 1% environ¹⁴³. Dans notre série, la récurrence péritonéale concerne 23% des coelioscopies premières et 14% des laparotomies, différence non significative.

Il existe par ailleurs quelques cas rapportés de greffes métastatiques après coelioscopie exploratrice sans aucun geste de résection. Peu de temps après cholécystectomie banale, d'autres patients ont présenté des métastases sur sites de trocart, révélatrices de cancers du pancréas ou de l'ovaire non connus auparavant^{41,146}.

Enfin, la résection des trajets de trocart, proposée et réalisée par prudence de manière unanime, n'a jamais été statistiquement prouvée comme étant un moyen efficace de prévention du risque de récurrence locale, ni comme facteur pronostique significatif. Pour certains auteurs, elle n'est qu'un élément du staging, à la recherche de métastases microscopiques, sans effet thérapeutique¹⁴⁷. Dans notre série, elle a été réalisée chez 44% des patients ayant eu une coelioscopie initiale (71% des patients concernés réopérés), et n'était ni un facteur pronostique, ni un facteur de récurrence péritonéale. Notons qu'en l'absence de cicatrice péritonéale, la difficulté de repérage du trajet réel du trocart dans la paroi abdominale, parfois oblique ou non rectiligne, est une limite évidente à l'efficacité supposée de ce geste. Les difficultés de réparation pariétale peuvent également être une limite à sa réalisation.

- **Voie d'abord et perforation vésiculaire :**

Par ailleurs, certains auteurs affirment que la coelioscopie pourrait être à l'origine d'une augmentation du risque d'écoulement péroopérateur de bile après perforation vésiculaire, avec donc un impact potentiel sur la survie, sans que nous n'ayons trouvé aucun chiffre dans la littérature pour étayer cette théorie. Dans les séries de KVB de découverte fortuite, le taux de perforation vésiculaire au cours de la chirurgie initiale (toutes voies d'abord confondues) est décrit entre 14 et 44%^{83,130,143}, 38% dans notre série, sans différence significative selon la voie d'abord utilisée.

- **Voie d'abord et survie :**

Finalement, malgré ces risques énoncés, ni notre étude ni les séries publiées ne montrent de différence statistique de survie, selon la voie d'abord utilisée pour la chirurgie initiale^{6,9,21,74,78,123,148}. En l'absence de preuve indiscutable, la prudence est donc de mise pour limiter ces possibles risques, et il nous paraît raisonnable :

- de contre-indiquer toute coelioscopie en cas de diagnostic ou de suspicion péroopérateur de KVB, respectant les consignes de la conférence de consensus américaine de l'Institut National du Cancer, datant de 1992 et toujours d'actualité¹⁴⁹ ;
- de convertir en laparotomie en cas de découverte ou de suspicion péroopérateur de KVB ;
- d'éviter le plus possible l'effraction vésiculaire et l'écoulement et la dissémination de la bile ;
- d'utiliser systématiquement un sac d'extraction, et d'élargir systématiquement l'orifice d'extraction autant que nécessaire pour éviter toute rupture du sac¹⁵⁰. Par ailleurs, en terme de fréquence, ces 2 dernières mesures sont largement plus utiles à la prévention des complications septiques locales qu'à la prévention de l'exceptionnel risque de greffe néoplasique sur les cholécystectomies standard ;
- de réséquer les trajets de trocart en cas de reprise chirurgicale pour cancer, à condition que la réparation pariétale soit possible.
- Certains auteurs proposent en outre l'utilisation d'instruments les moins traumatisants possibles en exerçant la plus petite pression possible sur la vésicule¹⁴⁵, un lavage abondant de la cavité péritonéale au sérum physiologique ou à la Bétadine^{145,151}, ou encore une fermeture systématique de toutes les brèches péritonéales^{43,60,152}. L'instillation locale de cytotoxiques ou autres substances (héparine, taurolidine) a été proposée, sans preuve de son efficacité in vivo¹⁵³.

3 c. Constatations opératoires et difficultés de dissection

En dehors des cas de diagnostic péroopérateur discutés ci-dessous, les constatations décrites dans les résultats montrent la sévérité particulière du sepsis biliaire dans ce contexte : obligation de cholécystectomie incomplète parfois malgré le diagnostic de cancer, taux particulièrement élevé des fistules biliaires (7% des patients) et des abcès hépatiques.

A noter un patient pour lequel un aspect tumoral de la vésicule est noté, sans conclure au diagnostic ni même à la suspicion de cancer, montrant la difficulté en routine courante d'évoquer cette pathologie si rare.

4. Mode de diagnostic (compléments)

4 a. Ouverture des pièces et diagnostic péroopérateur

Soixante et onze pour cent des vésicules étaient ouvertes en salle d'opération, le taux de détection peropératoire du KVB passant ainsi significativement de 0% en l'absence d'ouverture, à 35%. Le diagnostic n'était porté en peropératoire que dans 16 cas (29%), alors que le compte-rendu anatomopathologique signalait un aspect macroscopique évident ou fortement suspect dans 28 cas (50%), et un aspect douteux (mais infracentimétrique, que nous avons considéré comme affaire de spécialistes) pour 3 patients (5%). Ces taux restent inférieurs à ceux de la littérature, puisque dans sa revue Gourgiotis remarque que 10 à 37% des KVB sont indétectables macroscopiquement³⁴.

Parmi les KVB de découverte fortuite, les séries publiées recensent un diagnostic peropératoire dans 20 à 30% des cas en moyenne^{1,5,9,12} : 0% pour Goetze², 46% pour Z'Graggen en prospectif⁸³, jusqu'à 74% pour Kwon¹⁵⁴. Même si notre taux de détection peropératoire s'inscrit dans la moyenne des publications, il aurait pu être nettement amélioré dans cette série : parmi les vésicules ouvertes en salle, douze patients supplémentaires (21%) auraient pu avoir un diagnostic peropératoire. Quinze vésicules supplémentaires auraient pu être ouvertes et examinées en salle.

Il ressort de ces chiffres que les vésicules ouvertes ne sont pas toutes examinées en salle par le chirurgien. Dans un certain nombre de cas, la pièce est ouverte par l'aide opératoire au moment du rangement du matériel, alors que le patient est réveillé (ou sur le point de l'être) et que le chirurgien a bien souvent quitté la salle. Les aides-opératoires ne sont pas formées aux aspects macroscopiques suspects et à l'impact potentiel de leur détection pour le patient ; elles se limitent généralement à évacuer les calculs et à adresser la vésicule au laboratoire. Comme le recommandent un certain nombre d'auteurs sans pourtant publier leurs chiffres à ce sujet^{5,122,127,155}, il nous semble de la responsabilité du chirurgien d'examiner toute pièce d'exérèse, par une inspection mais surtout une palpation minutieuse de la paroi, éventuellement facilitée par un lavage préalable, et de demander au moindre doute un examen histologique extemporané, ou au minimum un examen définitif rapide.

4 b. Examen extemporané

Le recours à cet examen était rare dans notre série, concernant seulement 5 patients, soit 31% des 16 cas de diagnostic peropératoire. Il affirmait dans tous les cas le diagnostic de malignité, mais avec peu de conséquences thérapeutiques. Dans 2 cas, l'examen précisait les marges de résection (saines) et décrivait l'infiltration pariétale (pT1b et pT2). Ces résultats immédiats ont été suivis dans un cas d'une cholécystectomie élargie au lit vésiculaire et au colon droit sans curage ganglionnaire, et dans un autre cas (pT2) un curage pédiculaire a été réalisé. Pour les 3 autres patients, seule une cholécystectomie a été réalisée (l'une d'entre elles étant incomplète en raison de l'irrésécabilité de la tumeur).

L'étude de la littérature ne permet pas d'obtenir d'information sur le taux de réalisation de l'examen extemporané et sur ses conséquences immédiates. Ses performances sont pourtant satisfaisantes dans ce cancer : pour Kwon, l'examen extemporané a une sensibilité de 90% et une spécificité de 100%¹⁵⁴. Il n'est malheureusement pas réalisable en permanence, notamment en cas d'urgences nocturnes ou dominicales. On ne peut en outre pas le demander pour toutes les cholécystites opérées, au risque de saturer le laboratoire. Lorsqu'il existe un doute peropératoire mais que l'examen extemporané n'est pas disponible, il convient de prévenir le plus tôt possible le pathologiste de la suspicion de cancer, afin d'obtenir un résultat le plus rapide possible permettant une reprise précoce.

4 c. Conséquences du diagnostic peropératoire

Parmi les 8 patients opérés par laparotomie avec découverte peropératoire de KVB, la conduite adoptée nous paraît raisonnable, même si 3 interventions à visée curative dans l'esprit du chirurgien n'étaient pas adaptées aux données de la littérature :

- 4 patients ont eu un geste avec volonté curative du chirurgien : 2 résections élargies au lit vésiculaire mais sans curage, 1 cholécystectomie simple avec curage pédiculaire, 1 cholécystectomie simple avec examen extemporané montrant un cancer pT1b et des marges saines (résection considérée comme suffisante en 1996).
- 4 patients avaient une maladie irrésécable : 3 avec cholécystite perforée nécessitant une résection (cholécystectomie incomplète), 1 patient ayant simplement eu des biopsies.

Malgré le diagnostic peropératoire de cancer, seules 2 coelioscopies sur 8 ont été converties en laparotomie pour cholécystectomie élargie. Le déroulement des coelioscopies sans conversion était le suivant :

- Deux coelioscopies ont été arrêtées sans résection pour transfert en centre spécialisé. Pour 2 autres patients, le diagnostic était fait à l'ouverture de la pièce (cholécystectomie complète), et aucun geste complémentaire n'était réalisé dans le même temps.

Comme nous l'avons vu, la résection élargie d'emblée est discutable, et ces 2 décisions nous paraissent prudentes.

- Un patient a eu une cholécystectomie élargie sans curage sous coelioscopie, et une cholécystectomie a été menée à son terme sous coelioscopie, malgré un examen extemporané positif.

Pour les raisons discutées plus haut sur les risques potentiels de la coelioscopie, ces décisions nous paraissent inadaptées voire dangereuses dans l'état actuel des connaissances.

Au total, à l'issue des diagnostics peropératoires au cours de cette première chirurgie, aucun patient n'a eu de résection curative au sens actuel du terme, malgré l'intention curative du chirurgien dans 6 cas. Comme nous l'avons vu, les indications thérapeutiques sont maintenant bien codifiées, et un complément de formation des chirurgiens paraît nécessaire.

4 d. Diagnostic anatomopathologique

La découverte anatomopathologique reste donc à l'heure actuelle le mode diagnostique le plus fréquent, soulevant elle aussi plusieurs difficultés.

- Le diagnostic est généralement inattendu, au cours de la lecture d'un compte-rendu pour lequel le chirurgien n'avait aucune inquiétude. La lecture de ces résultats d'examen de routine est même parfois repoussée, ou réalisée sans grande attention... jusqu'à l'arrivée de cette exceptionnelle « mauvaise nouvelle ».
- A la date du diagnostic, le patient est le plus souvent rentré à domicile, se sentant guéri d'une pathologie bénigne, non préparé au diagnostic de cancer. Il doit donc être reconvoqué pour annonce du diagnostic et poursuite de la prise en charge, dont la compréhension est parfois difficile.
- Le bilan doit alors débiter par l'analyse du déroulement de l'intervention initiale, à la recherche des facteurs de mauvais pronostic (prouvés ou débattus) déjà énoncés : coelioscopie et localisation des trocars, perforation vésiculaire et écoulement de bile, utilisation d'un sac d'extraction, stade tumoral et marges de résection.
- La somme des délais de réponse anatomopathologique, de lecture du compte-rendu d'examen par l'opérateur, d'organisation du bilan d'extension et du complément d'exercice peut parfois être très longue, et le délai total avant geste curatif peut parfois

compromettre tout espoir de guérison pour le patient. L'alarme donnée soit par le chirurgien soit par le pathologiste dès la suspicion du diagnostic devient ici capitale par le gain de temps qu'elle peut entraîner.

Après diagnostic, l'attitude à avoir rejoint celle de la situation postopératoire, lorsque la résection en 2 temps rapides a été choisie : bilan d'extension, décision thérapeutique et organisation rapide de l'éventuelle réintervention.

5. Réévaluation et abstention

5 a. Réévaluation biologique : marqueurs tumoraux

Le dosage des marqueurs tumoraux n'était pas suffisamment réalisé dans notre étude pour en permettre une quelconque analyse. Sans aucune valeur scientifique, notons toutefois que les patients dont le CA19-9 était significativement élevé avaient une masse tumorale résiduelle importante, et que ceux dont le taux était normal avaient une maladie résiduelle soit minime soit absente.

5 b. Réévaluation radiologique : bilan d'extension

Le bilan de réévaluation n'a pas été recensé dans notre étude.

Le scanner multidétecteurs thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste est incontournable, permettant l'évaluation loco-régionale avec une sensibilité de 71%, l'évaluation ganglionnaire (24-40%), et la recherche de métastases à distance (thoracique, hépatique, carcinose péritonéale, os)^{84,156}.

Plusieurs auteurs montrent l'intérêt de la TEP dans la détection de la maladie résiduelle (la sensibilité serait de 78 à 100%, la spécificité de 80%) et des métastases à distance ou de la carcinose péritonéale (sensibilité de 50 à 100%), permettant d'éviter une chirurgie inutile pour 17 à 23% des patients jugés résécables à l'issue d'un bilan radiologique. Ses performances restant médiocres pour l'évaluation ganglionnaire, sans que cela n'ait de conséquence sur la décision thérapeutique puisque l'envahissement ganglionnaire n'est pas une contre-indication chirurgicale^{84,91,92,156-158}.

Sans publier de données cliniques, Shih propose donc de réaliser systématiquement scanner haute résolution et imagerie biliaire (cholangio-IRM plutôt que cholangiographie percutanée), associée à une TEP pour les patients jugés résécables à l'issue de ce premier bilan¹.

5 c. Abstention

- **Délai et mode de décision**

Le délai médian de décision était de 7 jours après diagnostic de cancer, ce qui semble satisfaisant. La décision d'abstention était systématiquement prise en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire depuis leur instauration obligatoire par le plan Cancer de 2003. Excepté un patient début 2003 pour lequel aucune mention de RCP n'était retrouvée dans le dossier (ce qui n'exclut pas sa présentation), les 12 patients non présentés en RCP dataient d'avant 1998, prouvant le respect de l'ensemble des équipes pour ce principe de décision multidisciplinaire.

- **Motifs d'abstention**

Les causes de non réintervention sont peu ou pas détaillées dans la littérature, qui, lorsqu'elle les évoque, se limite à l'irrésécabilité secondaire après bilan d'extension, ou au défaut de proposition¹²³. Du fait de son important biais de recrutement, notre série ne comporte aucun défaut de proposition sauf peut-être les 2 cas non renseignés, cependant d'après les données de la littérature une meilleure formation des chirurgiens serait souhaitable pour éviter cet écueil. Certains auteurs dénoncent également le refus des patients^{39,82,123}. Nous pensons qu'il appartient au médecin de convaincre son patient de la nécessité de traitement, et que si un refus est toujours possible, ce motif d'abstention doit rester exceptionnel.

L'irrésécabilité secondaire diagnostiquée avant réintervention concernait 32% des patients de notre série. Seul un patient réopéré (4%) n'a pas pu avoir de résection en raison d'une carcinose péritonéale étendue. Fong rapporte un taux de 70% d'irrésécabilité secondaire après bilan d'extension¹⁵⁹. Les autres auteurs ne publient que le taux d'irrésécabilité des patients réopérés : 16 à 28% des patients tous stades confondus^{12,78,82}, exceptionnellement 89% des T3⁷⁸.

De rares auteurs proposent l'idée d'une coelioscopie exploratrice avant reprise chirurgicale, pour éviter des laparotomies inutiles : sans être performante dans l'évaluation de la résécabilité locale, elle permettrait le diagnostic de carcinose et de métastases hépatiques à distance¹⁶⁰. Un seul patient en aurait bénéficié dans notre étude. Aucun argument formel ne permet de la contre-indiquer, cependant les risques énumérés précédemment incitent à la plus grande prudence, d'autant plus que des cas de dissémination ont été décrits au décours de coelioscopies exploratrices⁴¹. Si elle est réalisée, cette coelioscopie doit se faire sans manipulation tumorale ou du lit vésiculaire pour limiter un nouveau risque de dissémination, mais un bilan préopératoire rigoureux nous paraît préférable.

Non évoquée dans les séries publiées, la fragilité des patients reste un problème majeur dans notre série, concernant 44% des motifs d'abstention.

- **Evolution des patients non réopérés**

L'évolution des patients non réopérés ne présente pas de particularité, et sera étudiée globalement ci-après.

6. Réintervention

6 a. Terrain et taux de réintervention

Dans notre série, vingt cinq patients n'étaient pas réopérés après cholécystectomie simple ou incomplète : 51% des patients n'ayant pas eu de chirurgie élargie d'emblée étaient réopérés (43 à 55% selon le stade, ns). Si l'on exclut les séries anciennes pour lesquelles les indications chirurgicales étaient peu codifiées, les séries récentes font état d'un taux de réintervention très variable, notre série se situant dans la moyenne : 42% des T2 et 37% des T3 dans le registre allemand², 77% des T2 et 50% des T3 au Chili⁷⁸, 45% des T1b, 76% des T2, 75% des T3 au Japon (48% des KVB)⁶, et 30% en Italie¹²³.

6 b. Délai

Le délai médian de réintervention était d'un mois après la chirurgie initiale, et un quart des patients étaient repris après 7 semaines, plaçant notre étude dans la moyenne des séries publiées, qui montrent un délai moyen de 11 à 52 jours^{2,8,12,76,159}. Ce délai n'avait pas d'impact en terme de survie dans notre étude, comme dans les deux seules publications ayant présenté ce test statistique^{6,122}.

Le seul patient pour lequel était constatée une maladie irrésécable lors de la réintervention était réopéré 8 semaines après la chirurgie initiale. Même si on ne peut en conclure une relation de causalité, le but de la réintervention est le traitement curatif de la maladie pour prévenir les récurrences. Il paraît donc logique de réopérer le plus tôt possible, pour éviter de laisser évoluer une éventuelle maladie résiduelle à haut potentiel métastatique. La seule recommandation précise que nous ayons trouvée à ce sujet est allemande, conseillant de réopérer dans les 45 jours après chirurgie initiale².

Nous proposons une attitude pragmatique : si le délai anatomopathologique, radiologique (bilan d'extension) et l'organisation locale le permettent, une réintervention la plus rapide possible, avant 10 jours pour limiter les adhérences postopératoires, peut être envisagée en l'absence d'inflammation majeure (cholécystite, pédiculite...). Lorsqu'il n'est pas possible de réintervenir aussi rapidement, il est probablement préférable d'attendre 3 à 4 semaines que les adhérences et l'inflammation locales postopératoires aient diminué, et dans tous les cas une réintervention avant 6 semaines paraît souhaitable.

6 c. Geste définitif réalisé (compléments)

• Type de résection hépatique

Dans notre travail, 32% des patients avaient une cholécystectomie élargie au lit vésiculaire, 21% une bisegmentectomie IVb-V, et un seul patient une hépatectomie droite élargie.

La résection hépatique se justifie par l'anatomie des drainages veineux et lymphatique de la vésicule, qui peuvent se faire directement vers les segments IVb et V²¹. En pratique sur le plan microscopique, il existe différents types d'infiltration hépatique :

- un mode tumoral expansif, par contiguïté, où la masse pariétale vésiculaire envahit progressivement et massivement le parenchyme hépatique, avec une limite souvent nette ;
- un mode infiltratif, également par contiguïté, où le parenchyme est infiltré par des travées tumorales microscopiques, avec la possibilité de bourgeons indépendants ou micrométastases hépatiques, se détachant de ces travées (jusqu'à 2 cm dans le parenchyme), présentes chez un quart des stades T2¹⁶¹. Cette infiltration insidieuse est difficile à évaluer macroscopiquement en peropératoire ;
- un mode métastatique par voie veineuse ou lymphatique, donnant d'authentiques métastases hépatiques des segments sus-jacents^{17,24,161,162}.

Si l'indication d'une cholécystectomie élargie est maintenant indiscutable, ni notre série, ni aucune publication n'a pu montrer la supériorité d'un type de résection hépatique (résection du lit vésiculaire, bisegmentectomie IVb-V ou hépatectomie droite élargie) en terme de survie ou de récurrence^{2,12,121}. Ogura observe toutefois que la résection du lit vésiculaire enlève moins d'épaisseur de parenchyme en regard de la vésicule que les résections plus étendues : 15,6 mm en moyenne (maximum 20mm), contre 25,6 (max 35mm) pour la bisegmentectomie, et 44 mm (max 58mm) pour les hépatectomies plus larges ($p < 0,01$)¹⁶². Sans preuve formelle, une attitude pragmatique pourrait donc être de réserver la résection du lit vésiculaire (sur une épaisseur de 2 cm au minimum) aux tumeurs strictement intrapariétales (T1, voire T2), et de préférence localisées au niveau du fond ou du lit vésiculaire. Les formes plus invasives (T3, T4) bénéficieraient plutôt d'une résection plus large, adaptée au bilan d'extension. Il en est de même pour les cancers du collet vésiculaire, dont le drainage lymphatique est plus souvent dérivé vers le foie en raison d'un blocage précoce des voies pédiculaires²⁴.

Il est à noter que dans notre série, l'épaisseur de résection du lit vésiculaire n'était pas étudiable en raison du manque d'information précise à ce sujet. A partir des descriptions contenues dans

les comptes-rendus opératoires et anatomopathologiques, notre impression était que l'épaisseur minimale de 2 cm était rarement respectée.

- **Type de curage ganglionnaire**

Le curage ganglionnaire se justifie par le caractère très lymphophile du KVB, sa réalisation étant comme nous l'avons vu un facteur pronostique essentiel. Mais ni notre série, ni les rares études comparant les résultats du type de curage (pédiculaire ou étendu) ne trouvent de différence statistique en terme de survie, et la morbidité n'est pas évaluée^{67,80}. Nous remarquons seulement une tendance péjorative pour le curage partiellement élargi (« picking », résection basée sur l'aspect macroscopique des ganglions). Les données à prendre en compte sont les suivantes :

- De manière unanime, les métastases ganglionnaires coeliaques, mésentériques et paraaortiques sont associées à une survie nulle après un an, quelle que soit la résection réalisée. Elles sont possibles pour tout stade tumoral^{34,67,80,139}.
- Il existe des micrométastases ganglionnaires, qui sont des embols de moins de 5mm, non vues en examen histologique standard, nécessitant le recours à des techniques d'immunofluorescence. Elles sont constatées dans 35% des cas de stade T2-4, dans 30% des stades N0, et 41% des N1, non étudiées dans notre série. Elles sont pour certains auteurs un facteur pronostique péjoratif indépendant, aussi bien pour les stades N0 que pour les N1^{138,161,163}. Cette éventualité limite très fortement les possibilités de décision peropératoire d'extension du curage en fonction de l'aspect macroscopique des ganglions, ainsi que la valeur de l'examen extemporané.

A ce jour, nous ne pouvons donc pas conclure à l'indication de l'une ou l'autre des techniques de curage. Certains proposent d'adapter l'extension de la résection ganglionnaire à l'extension de la maladie : il faudrait emporter au moins un relais ganglionnaire dépassant le niveau de l'envahissement métastatique (au moins un ganglion pédiculaire si le cystique est envahi, au moins un ganglion de l'artère hépatique commune si des ganglions pédiculaires sont envahis, au moins un ganglion coelio-mésentériques si des ganglions de l'artère hépatique commune sont atteints)^{79,80}. Cela impose de réaliser un curage ganglionnaire étagé et repéré, ainsi que des examens histologiques extemporanés sur le curage pour décider de son extension, méthodes qui ne sont pas utilisées en pratique courante dans nos équipes. Le problème reste de toute manière la détermination peropératoire du niveau atteint, avec les limites citées ci-dessus, et ce principe ne peut donc servir qu'à affirmer, a posteriori, le statut R0 de la résection.

La classification TNM proposée par l'UICC ne retient pas d'indication à classer séparément les ganglions des différents niveaux de drainage : si l'envahissement du niveau N3 est de manière consensuelle un facteur extrêmement péjoratif, la différence pronostique entre l'atteinte N1 et l'atteinte N2 est nettement moins clairement établie, et le curage étagé repéré n'est pas une obligation à ce jour^{10,67,80}.

La seule attitude recommandable avec niveau de preuve acceptable, est de rechercher un envahissement coeliomésentérique au début de toute intervention (avec examen extemporané, malgré ses limites), et de contre-indiquer toute résection en cas d'atteinte N3, afin d'éviter un geste lourd aux patients qui n'en tireront aucun bénéfice⁴³.

- **Résection de la voie biliaire principale**

L'indication de la résection de la voie biliaire principale reste débattue. Les arguments théoriques qui la justifient sont :

- d'améliorer la qualité du curage, en réséquant davantage de tissu pédiculaire. Cependant, pas plus que dans l'étude de Pawlik¹², nous ne constatons d'augmentation significative du nombre de ganglions prélevés après résection de la VBP ;

- d'éviter les complications à type de nécrose ou de sténose de la VBP, par dévascularisation secondaire à une dissection étendue, sans qu'aucune donnée de morbidité n'ait été publiée dans ce contexte. Dans notre série, les seules sténoses décrites sont des sténoses néoplasiques après récurrence locorégionale ;
- de réséquer une éventuelle extension muqueuse du cancer, dépassant l'extension macroscopiquement visible dans 66% des cas¹⁶⁴. Cette extension muqueuse atteindrait plus facilement la VBP du fait de sa proximité anatomique dans les localisations cystiques ou du collet, mais n'a pas été étudiée dans notre série ;
- de réséquer une éventuelle extension périnerveuse de la maladie, le long du réseau cystique puis péricholédocien, non étudiée dans notre série. Cette atteinte concernerait 25 à 35% des stades $\geq T2$, et serait un facteur de mauvais pronostic pour certains auteurs^{82,132,140}.

Ni notre étude ni aucun auteur ne montrent de différence de survie avec ou sans résection de la VBP^{1,12,67,120,121}. Dans notre étude, 33% des patients avec marge cystique initiale envahie ont eu une résection de la VBP (et 21% des patients avec marge saine, ns), tous les autres ayant une résection du moignon cystique, sans que cette différence n'influe sur la survie. Nous proposons donc de réaliser au minimum une résection complète du canal cystique avec ligature au ras de la VBP pour les tumeurs limitées au fond vésiculaire (avec examen extemporané des berges), et de réséquer la VBP de manière systématique lorsque la marge cystique initiale était envahie ou dysplasique, ou pour les tumeurs atteignant le collet ou le canal cystique. La résection pourra également être proposée en cas de plaie iatrogène de la VBP, ou en cas d'aspect macroscopique suspect de dévascularisation à l'issue du curage.

Pour préciser ces indications, il serait utile d'étudier :

- l'intérêt d'un examen cytologique extemporané sur la bile cholédocienne, dont la positivité pourrait être une indication de résection,
- et l'intérêt d'une résection de la VBP en cas d'examen extemporané positif sur les ganglions du curage.

- **Réséction élargie à d'autres organes**

Hormis les 5 recoupes cystiques isolées, 11 (20%) patients nécessitaient un geste supplémentaire, du fait d'une impression macroscopique peropératoire d'envahissement. Il s'agissait le plus souvent de nodules épiploïques ou péritonéaux suspects, ou d'adhérences duodénales, plus rarement du colon droit ou d'un nodule hépatique suspect en dehors de la zone concernée par la cholécystectomie élargie. L'envahissement était confirmé histologiquement pour seulement 4 (36%) de ces patients : deux au niveau colique droit, un au niveau des trajets de trocars et de l'épiploon, le dernier étant une carcinose diffuse non résécable (R2). Un seul de ces patients était R2 à l'issue de la chirurgie, un autre était R1, tous les autres (82%) étant R0.

La littérature ne procure que des reports de cas sur ces résections complémentaires. Même si les deux tiers de ces gestes étaient finalement inutiles dans notre étude car non envahis, l'objectif le plus important lors de la réintervention étant l'obtention d'une résection R0, toute zone suspecte doit être réséquée si cela est possible sans risque majeur surajouté. Ces résections étant trop différentes les unes des autres, nous n'avons pas étudié leur impact sur la survie.

7. Examens anatomopathologiques

7 a. Données histologiques et topographiques

Conformément aux données unanimes de la littérature, l'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent, dont 94% étaient bien ou moyennement différenciés, formes également plus fréquentes dans les KVB de découverte fortuite¹¹. Lorsque cela était précisé, quatre d'entre eux avaient une forme papillaire et l'un avait une différenciation colloïde. Une cholécystite histologique était présente dans 51% des cas, non renseignée pour 27%.

Les lésions associées étaient des foyers de dysplasie pour 13 patients, une deuxième localisation vésiculaire pour 5 patients, 1 foyer de métaplasie, et 1 carcinome in situ, corroborant l'hypothèse de la séquence de carcinogénèse inflammation – métaplasie – dysplasie – carcinome. Nous présentons en outre 3 cas de cholangiocarcinomes multifocaux ou diffus, d'évolution dramatique (cas N° 8, 9, 10).

Les tumeurs indifférenciées étaient grevées d'un moins bon pronostic (HR=5,18, p=0,008), concordant avec les données de la littérature, qui montrent en outre que ce grade histologique semble lié au stade tumoral : les stades précoces sont souvent mieux différenciés (92%) que les stades tardifs (6%)^{1,11,59,61-63}. Les effectifs des autres formes particulières étaient trop faibles pour réaliser des tests statistiques dans notre étude, mais pour certains auteurs la forme papillaire semble être de meilleur pronostic^{21,60,73}.

La topographie était sans particularité pour des cancers de découverte fortuite, touchant préférentiellement le fond et le corps vésiculaire (71%), moins souvent le collet (24%)^{7,34,61}. La localisation diffuse sur la vésicule, évocatrice de formes plus évoluées, était associée à un moins bon pronostic (HR=7,4, p=0,01), malgré des effectifs extrêmement faibles.

7 b. Stades TNM

Au total, comme dans la plupart des séries de KVB fortuits, le stade T2 était le plus fréquent (41%), et 60% des patients avaient des stades précoces (T1a-1b-2)^{2,7,83,121,135}. La réintervention permettait de rectifier à la hausse 18% des stades T, 16% des stades N, 23% des stades M, et de diminuer de moitié le nombre de stades Tx. Ce restaging n'influait pas la survie.

Le statut ganglionnaire était connu dans 62% des cas seulement, le stade N1 (32%) étant corrélé au stade T. Presque un quart des patients étaient métastatiques, statut statistiquement lié aux stades T et N. Ces taux concordent avec les données de la littérature, quoiqu'un peu élevés pour les stades précoces, mais l'importance du nombre de patients Nx dans notre série peut être source de biais (Tableau 46).

	N1 (%)		M1 (%)	
	Littérature	Notre série	Littérature	Notre série
T1	0-16 % médiane 13 %	18 %	0	0
T2	9-47 % médiane 25 %	39 %	0-18 % médiane 8 %	17 %
T3	39-72 % médiane 62 %	38 %	11 %	50 %
T4	39-80 % médiane 68 %	50 %	17-24 % médiane 20 %	0

7 c. Taux de prélèvement ganglionnaire

Dans notre étude, 70% des patients étaient Nx après la chirurgie initiale au cours de laquelle un seul curage était réalisé, indépendamment du type de cholécystectomie et de la voie d'abord. Une cholécystectomie classique s'accompagne donc du prélèvement du ganglion du cystique dans 30% des cas. La très faible incidence du cancer vésiculaire ne nous paraît pas justifier l'exérèse systématique et obligatoire du ganglion cystique au cours de ces cholécystectomies simples, d'autant plus que si un curage est indiqué, l'exérèse préalable de ce ganglion ne modifie pas la nécessité de reprise chirurgicale.

Le taux de Nx diminuait globalement à 38% à l'issue de l'ensemble des procédures chirurgicales. Sans surprise, il était significativement lié à l'absence de curage ganglionnaire (66%, vs 7% après curage, $p < 0,00001$). Ceci concorde avec les données publiées, qui font état de 70% environ de Nx après cholécystectomie seule (32 à 97%), et de 18% environ après réintervention (12 à 81%)^{5,8,11,12}.

Le nombre moyen de ganglions prélevés était également lié à la réalisation d'un curage, mais indépendant de la résection de la VBP, concordant également avec la littérature^{8,12,120,134}.

7 d. Maladie résiduelle

Le taux de maladie résiduelle constatée lors de la réintervention était de 70% (19 patients), corrélée au stade T final ($p=0,04$). La littérature fait état d'un taux de 45 à 61% des réopérés, augmentant également avec le stade T, avec un impact significatif sur la survie à 5 ans (37% vs 85%, $p=0,01$)^{5,12,122}. Les localisations de la maladie résiduelle figurent dans le Tableau 47.

Maladie résiduelle	T1 ¹²	T2 ¹²	T3 ¹²	Notre série
Globale	38%	57%	77%	70%
Ganglionnaire	13%	31%	46%	41%
Lit vésiculaire	0%	10%	36%	30%
Métastases dont trocars	np	np	np	19% 11%

Huit de ces patients étaient R0 initialement. Il est intéressant de noter que 2 patients avaient des marges R1 à l'issue de la première chirurgie, sans maladie résiduelle constatée lors de la reprise, et une patiente avait une marge cystique saine, mais un foyer carcinomateux a été retrouvé sur le moignon cystique lors de la reprise : la présence d'une maladie résiduelle étant parfaitement imprévisible, elle justifie à elle seule les réinterventions.

7 e. Limites de l'examen anatomopathologique

Cet examen anatomopathologique a ses propres limites, notamment dans les lésions de petite taille ou peu visibles macroscopiquement : Duarte décrit seulement 34 à 46% de sensibilité pour la détection des métaplasies et dysplasies vésiculaires avec les techniques habituelles d'échantillonnage, insistant sur la nécessité de réaliser des coupes sériées sur des échantillons suffisants, voire d'inclure systématiquement les pièces en totalité^{5,55,75,82}. L'inclusion en totalité nous paraît donc souhaitable, non seulement pour la détection du cancer, mais aussi pour la recherche d'autres localisations, et pour une précision indiscutable du stade T.

8. Traitement adjuvant

Les traitements adjuvants réalisés dans notre étude étaient très disparates et ne concernaient que de petits groupes de patients, sans analyse statistique détaillée possible. Globalement le traitement adjuvant ne permettait pas d'amélioration de la survie globale ou sans récurrence, ne permettant pas d'alimenter le débat de la littérature résumé en introduction.

9. Surveillance

Aucune étude n'analyse les modalités de la surveillance ni ses indications. Elle était trop variable dans notre série pour pouvoir être synthétisée. Certains auteurs affirment que les patients ne doivent pas être surveillés, considérant qu'il n'existe aucun traitement spécifique efficace³⁴. Nous présentons tout de même les cas de 2 patients ayant eu des survies prolongées et une amélioration de l'état général, sous chimiothérapie après récurrence (cas N°3 et 5). Le traitement a pu être séquentiel après stabilisation de la maladie, interrompu pendant de longues périodes, permettant un confort de vie satisfaisant. Ces observations n'ont aucune valeur scientifique, et on ne peut conclure à une relation de causalité entre la survie prolongée et l'efficacité du traitement. Ces patients présentaient probablement une maladie faiblement évolutive, sur laquelle la chimiothérapie a pu avoir un certain contrôle.

Les récurrences avec expression clinique sont généralement liées à un volume tumoral important, aggravées par l'altération de l'état général qu'elles entraînent, au-delà de tout espoir thérapeutique. Nous pensons que seule une surveillance régulière peut permettre la détection infraclinique des récurrences, de faible volume tumoral, encore accessibles à un traitement spécifique : éventuelle chirurgie en cas de récurrence très localisée chez des patients très sélectionnés, radiothérapie en cas d'irrésécabilité, ou chimiothérapie si l'état du patient le permet.

Nous proposons donc une surveillance initiale régulière, tous les 3 à 4 mois, pour les patients en bon état général, susceptibles de supporter un éventuel traitement. Elle sera clinique, biologique par le dosage du CA19-9, mais surtout radiologique, par exemple par l'alternance d'échographies et de scanners, avec décision thérapeutique précoce en cas d'apparition d'anomalies.

10. Evolution et rechutes

L'étude de la littérature concernant les récurrences et poussées évolutives est assez délicate, les larges séries ne décrivant généralement pas cet aspect de la pathologie, et les données des séries plus petites ressemblant davantage à des listes de cas rapportés. Cela illustre la grande diversité du mode de récurrence, du traitement instauré et de l'évolution spécifique après récurrence^{23,62,83,120-123}.

Les résultats de notre étude concordent avec les quelques données publiées. La moitié des patients a récidivé, taux statistiquement corrélé à un stade > T1, à une atteinte ganglionnaire ou métastatique initiale, à la réalisation d'une chirurgie curative, et à la présence d'un résidu tumoral à l'issue de la chirurgie. Les récurrences survenaient dans un délai médian de 6 mois (0,8-62) dans notre étude (75% la première année), de 6 à 13 mois dans la littérature avec des extrêmes allant de quelques jours à 6 ans.

La littérature ne fournit pas de description du mode de diagnostic, hormis les présentations de cas cliniques isolés. Dans plus de la moitié des cas de notre série, la rechute était diagnostiquée suite à une manifestation clinique. L'ictère et les douleurs étaient les symptômes dominants.

Confirmant les données de la littérature, les localisations les plus fréquentes des rechutes étaient ganglionnaires dans 63% des cas (loco-régionales, mésentériques, para-aortiques ou rétro-péritonéales), hépatiques (46%) et/ou péritonéales (31%). Les sites métastatiques à distance publiés sont plus rares et très divers (poumon, os, peau, région cervicale, médiastin, cerveau, surrénale).

Non détaillées dans notre série, il semble toutefois exister plusieurs formes de récurrence pariétale (sur les trajets de trocart) : les récurrences précoces les plus fréquentes, survenant avant 6 mois, d'évolution extrêmement rapide ; les récurrences tardives après 2 ans, généralement d'évolution beaucoup plus lente ; des récurrences à répétition après résection itérative (malgré des marges saines)⁶⁰. Ces récurrences pariétales répondent mal à tout traitement, sauf peut-être les récurrences tardives qui semblent moins agressives⁴³.

Il existe également des récurrences non pariétales tardives, dont nous présentons 3 cas très différents (cas N° 5 à 7) : récurrences à 26 mois (survie 4 mois), 35 mois (rapidement létale), et 62 mois (survie 49 mois). Certaines peuvent être traitées de manière satisfaisante,

Comme dans les données publiées, le traitement était choisi au cas par cas (rare résection chirurgicale lorsqu'elle était possible, radiothérapie, chimiothérapie, traitement symptomatique avec fréquente nécessité de drainage biliaire) sans aucune évaluation possible. Le pronostic des récurrences était généralement défavorable à court terme, avec une médiane de survie de 3,4 mois (8 jours à 50 mois) après le diagnostic de rechute : 25% avant un mois, 75% des décès dans les 6 premiers mois. Trois patients ont eu une survie prolongée après récurrence (14, 45 et 50 mois).

II C. ANALYSE CRITIQUE DE LA PRISE EN CHARGE DES KVB FORTUITS

1. Situations pratiques auxquelles les chirurgiens sont confrontés

1 a. Bilan préopératoire

- Un certain nombre de signes présents sur le bilan préopératoire peuvent être des signes d'alerte, mais sont parfois négligés. Il est fondamental que le chirurgien digestif connaisse parfaitement la sémiologie radiologique des pathologies qu'il prend en charge, afin de savoir détecter et interpréter ce genre d'anomalies. Cependant certains contextes d'urgence peuvent faire passer outre ces signes, du fait de l'instabilité du patient ne permettant pas de bilan complémentaire.
- Il arrive souvent que le chirurgien soit amené à réinterpréter les examens dont il dispose, en fonction de l'évolution clinique et des résultats d'éventuels examens ultérieurs. Par exemple pour une de nos patientes, le diagnostic de cancer avait été (timidement) évoqué par le radiologue, mais redressé par le chirurgien qui a suspecté (et constaté en peropératoire) la présence d'une fistule cholécysto-cholédocienne. Le diagnostic de cancer (qui n'était donc effectivement pas en rapport avec les images radiologiques) a été porté par le pathologiste.

Réinterpréter les examens n'est bien entendu pas interdit, et est même plutôt conseillé. Il nous semble cependant que ces réinterprétations pourraient utilement se faire au cours d'une discussion entre radiologue et chirurgien avec tous les nouveaux éléments, et avec les compétences cumulées de 2 spécialistes, plutôt qu'isolément devant des images. Elles pourraient peut-être en outre faire l'objet d'un complément de compte-rendu consigné dans le dossier.

- Parfois le radiologue n'évoque pas clairement le diagnostic, mais se contente de le sous-entendre, dans un compte-rendu parfois ambigu. Il nous semble que toute suspicion devrait être clairement formulée (au minimum par oral auprès du prescripteur de l'examen) afin de ne pas être malencontreusement ignorée.

1 b. Constatations et décisions peropératoires

En cours d'intervention, le chirurgien se heurte souvent à d'importantes difficultés.

- Nous l'avons vu, le contexte d'urgence lié au sepsis (général ou local) impose parfois la réalisation de gestes, tout en sachant qu'ils sont inadaptés à la présence d'un cancer.
- Le diagnostic peropératoire fait souvent suite à l'ouverture de la pièce d'exérèse, et à son examen attentif... qui mériteraient d'être plus systématiques.
- Il peut être difficile de prendre une décision peropératoire lourde ne reposant que sur un examen extemporané, dont on connaît les limites, et qui n'est généralement pas réalisé par un pathologiste spécialisé.
- Avec ou sans examen extemporané, la décision peropératoire est toujours une décision difficile, qui doit être rapide, généralement prise par le chirurgien seul. Il est essentiel mais parfois difficile de connaître et reconnaître ses propres limites et celles de son équipe, avant de débiter une chirurgie lourde. Cette décision nécessite en outre de connaître parfaitement les indications thérapeutiques, ce qui n'est pas si simple en dehors d'un centre spécialisé, face à une pathologie aussi rare.
- En cas de suspicion percoelioscopique, il est parfois difficile mais néanmoins nécessaire d'accepter une conversion sans preuve formelle de cancer, dans le contexte actuel où la reconnaissance du patient et celle de ses pairs peuvent en être altérées.
- Quoiqu'il arrive, le principe « primum non nocere » reste fondamental, et il faut savoir ne pas persister dans l'erreur. L'exemple de notre patiente avec un cholangiocarcinome diffus, une cholécystectomie coelioscopique avec ponction vésiculaire, cholédocotomie et une plaie iatrogène irréparable de la VBP reste dramatique, et il est important de savoir renoncer quand il en est encore temps.

1 c. Décisions postopératoires

- Le nombre de patients pris en charge initialement en centre périphérique et secondairement transférés en centre expert montre que cette attitude est maintenant largement acceptée, aussi bien par les praticiens que par les patients.
- Le principe d'une décision rapide, prise en RCP, semble acquis dans les centres participants. Cependant dans la littérature internationale, le faible taux de patients réopérés sans motif d'abstention clairement défini laisse à penser qu'un certain nombre de patients « échappent » à la réintervention dont ils auraient besoin.
- De même, en l'absence de recommandations et de niveaux de preuve suffisants, la décision de traitement adjuvant doit se prendre de manière multidisciplinaire.
- Le choix des modalités de surveillance est généralement fait et suivi par le chirurgien.

1 d. Décisions thérapeutiques face aux récidives

- Le KVB étant une pathologie initialement strictement chirurgicale, c'est généralement le chirurgien qui assure le suivi de ses patients, et donc le diagnostic des récidives. C'est donc au chirurgien qu'il appartient d'évoquer avec le patient les différentes options

thérapeutiques, et c'est le chirurgien que le patient considèrera comme responsable de la décision prise, même si celle-ci doit toujours être discutée en RCP.

2. Compte-rendu opératoire (CRO) et demande d'examen histologique

Nous n'avons malheureusement pas recensé les données contenues dans les comptes-rendus opératoires, cependant les informations concernant l'indication chirurgicale, l'éventuelle perforation vésiculaire ou l'utilisation d'un sac d'extraction étaient souvent difficiles à obtenir. L'ouverture de la pièce opératoire était parfois mentionnée dans le CRO, mais l'aspect macroscopique n'y figurait qu'exceptionnellement. La localisation des trocars, incluant le point de ponction pour introduction du cathéter de cholangiographie et les éventuels trajets de drainage, devrait également être systématiquement consignée.

Hormis pour les examens extemporanés, quasiment aucun compte-rendu anatomopathologique ne précisait de renseignement clinique, témoin d'un net manque d'information de la part du chirurgien lors de sa demande d'examen. Il pourrait pourtant être utile de prévenir le pathologiste d'une éventuelle lésion suspecte, afin que la pièce soit traitée en priorité, éventuellement par un pathologiste spécialisé.

3. Compte-rendu anatomopathologique initial (CRAP)

3 a. Délai

Le délai médian de compte-rendu d'examen était de 8 jours, ce qui nous paraît assez performant pour des examens effectués pour cholécystectomie de routine. En revanche, ce délai n'était pas ou peu raccourci en cas d'aspect macroscopique évocateur (7 jours), ce qui est un peu discutable : lors d'une telle suspicion à l'examen macroscopique, il peut être souhaitable de délivrer un compte-rendu en urgence, ou au minimum de prévenir le chirurgien afin qu'il organise la suite de la prise en charge (cela n'a été fait que pour un patient, résultat téléphoné à J6).

3 b. Contenu

Le Tableau 21 à la page 55 résume le contenu des CRAP des patients ayant eu une résection initiale.

L'aspect macroscopique, l'envahissement pariétal (stade T), le type de cancer et sa différenciation étaient le plus souvent précisés, ou suffisamment décrits pour pouvoir en déduire l'information attendue.

En revanche, certaines informations fondamentales faisaient défaut, de manière plus ou moins fréquente :

- La présence ou l'absence d'un ganglion sur la pièce n'était signalée que dans 52% des cas, ce qui paraît peu pour un examen de cancer.
- La marge du cystique était précisée dans 69% des cas, en revanche la marge au niveau du lit vésiculaire ne l'était que dans 20% des CRAP. Les descriptions données permettaient parfois d'en déduire l'envahissement, sans que la certitude ne puisse être absolue dans ce contexte n'acceptant pas d'approximation.
- La localisation de la tumeur au sein de la vésicule était précisée dans 44% seulement des CRAP. Il est vrai que celle-ci était impossible à déterminer pour les 9 résections

incomplètes parvenues en fragments non orientés. Pour les autres cependant, la localisation sur le bord libre de la vésicule, sur son versant hépatique, sur le collet, ou son caractère diffus sont importants à préciser, n'ayant pas le même impact en terme d'interprétation des marges et de décision de geste complémentaire.

- La technique utilisée pour l'examen faisait défaut dans 72% des cas. L'inclusion en totalité ou le nombre de prélèvements réellement ciblés sur une lésion permettent pourtant d'évaluer la précision de l'analyse, et de demander des prélèvements supplémentaires en cas de nécessité.

D'autres résultats moins cruciaux n'étaient précisés que dans un tiers des cas : la taille de la tumeur, d'éventuelles autres localisations synchrones, ainsi que l'étude du tissu non tumoral.

3 c. CRAP : Synthèse

La cholécystectomie étant initialement réalisée pour pathologie bénigne sans particularité, l'examen de ces vésicules de routine est généralement réalisé par un pathologiste sans hyperspécialisation, à qui on ne peut reprocher de méconnaître les implications thérapeutiques, même si l'envahissement ganglionnaire et les marges de résection sont des informations communes à tous les cancers.

En cas de manque, c'est au chirurgien qu'il revient de réclamer toutes les informations nécessaires à la décision thérapeutique. Nous rapportons l'exemple d'un patient pour lequel le CRAP initial ne décrivait que le type histologique, l'infiltration pariétale (sans conclure sur le stade T) et la marge du lit vésiculaire : suite à une discussion entre chirurgien et pathologiste, un complément d'examen a pu préciser toutes les informations manquant initialement (technique d'examen, localisation et taille, stades T et N, marge cystique).

4. Synthèse des décisions prises

Comme nous avons pu le voir, la prise en charge globale des patients de cette série s'inscrit dans la moyenne des données publiées, les résultats étant parfois même plutôt plus favorables. Même si certains paramètres pourraient être améliorés, l'attitude globale des équipes des centres participants est donc en adéquation avec les données actuelles des connaissances médicales. Il reste délicat de juger les prises en charge adoptées avant 1996-1998, les indications thérapeutiques étant à l'époque nettement moins claires.

Au total, chacune des décisions doit se prendre autant que possible au terme d'une collaboration multidisciplinaire, qu'elle soit entre radiologue et chirurgien, entre chirurgien et pathologiste, ou en RCP.

CONCLUSION : Prise en charge moderne du cancer de la vésicule de découverte fortuite

Rare et de pronostic sombre, le cancer de la vésicule est découvert de manière fortuite dans 70% des cas environ, le plus souvent lors de l'examen anatomopathologique après cholécystectomie pour pathologie supposée bénigne.

Les principaux facteurs pronostiques péjoratifs reconnus sont l'âge, le stade T, l'envahissement ganglionnaire, la présence de métastases à distance, l'absence de chirurgie curative, l'existence d'un résidu tumoral après chirurgie d'exérèse, et l'écoulement de bile peropératoire.

Le traitement repose sur la résection chirurgicale, dont les principes fondamentaux sont l'obtention de marges saines, et la résection monobloc sans effraction tumorale. En l'absence de preuve formelle, la coelioscopie reste contre-indiquée dans ce contexte. Lorsque ces principes sont respectés, seuls les stades T1a sont efficacement traités par une cholécystectomie simple. Le traitement curatif de tous les autres stades repose sur la cholécystectomie élargie avec curage ganglionnaire systématique.

Sans avoir d'impact pronostique significatif, la réactivité après découverte fortuite, qui devrait être à la fois chirurgicale et anatomopathologique, reste fondamentale, pour obtention d'un diagnostic définitif rapide, bilan d'extension, décision thérapeutique en RCP, organisation et réalisation d'une réintervention la plus précoce possible, et mise en place d'éventuels traitements complémentaires. La communication inter et multidisciplinaire est essentielle à tous les niveaux de la prise en charge : diagnostic, traitement ou surveillance.

Après découverte fortuite, le bilan complémentaire comporte 3 volets :

- l'analyse des CRO et CRAP à la recherche de facteurs de mauvais pronostic, avec éventuels compléments d'examen en cas de nécessité ;
- un bilan d'extension reposant sur l'analyse de la cholangiographie peropératoire lorsqu'elle a été réalisée, à la recherche d'une extension biliaire, accompagnée au minimum d'un scanner thoracique, d'un scanner ou d'une IRM abdominaux, du dosage du CA19-9, et d'une éventuelle TEP selon sa disponibilité ;
- enfin, une réévaluation de l'opérabilité du patient.

Les résultats de notre étude en terme de survie, de qualité de résection et de prise en charge, étaient globalement comparables à ceux de la littérature, même si certains points peuvent être améliorés.

Par la synthèse de la littérature et par nos résultats, nous proposons les réponses suivantes aux questions restant encore en suspens :

- Concernant la prise en charge des stades T1b, notre étude avait trop peu de cas pour en permettre une étude statistique fiable. Par principe de précaution devant une survie dramatique en l'absence de traitement curatif, et les dernières séries publiées étant dans ce sens, nous pensons que ce stade justifie également une chirurgie élargie.
- Hormis l'absolue nécessité de résection R0, la cholécystectomie élargie idéale reste à définir. Après vérification de l'absence de contre-indication évidente, notamment de l'absence d'envahissement des ganglions coeliaques, nous proposons de réserver la résection du lit vésiculaire (avec un minimum de 2 cm d'épaisseur) aux tumeurs $\leq T2$ strictement limitées au fond vésiculaire, et d'effectuer une bisegmentectomie IVb-V

réglée pour toutes les autres lésions. Le curage ganglionnaire systématique et monobloc sera au minimum pédiculaire, un élargissement pouvant éventuellement être adapté aux constatations locales. Une résection de la voie biliaire avec reconstruction classique sera réalisée pour les toutes les tumeurs atteignant le collet ou le cystique, ou lorsque la marge cystique initiale était envahie ou dysplasique. La résection des trajets de trocart reste débattue et techniquement relativement illusoire.

Dans des cas très sélectionnés, une résection d'organes de voisinage peut être réalisée en monobloc avec la cholécystectomie élargie, lorsqu'elle est nécessaire à l'obtention de marges de sécurité et lorsque sa morbidité reste acceptable.

- En cas de découverte peropératoire, nous proposons une attitude en 2 temps rapides, afin d'informer le patient, de procéder à la réévaluation qui s'impose, et de rassembler les ressources nécessaires à la réalisation d'une chirurgie lourde (vérification des indications avec éventuel deuxième avis s'il est rapide, ressources techniques et humaines, ou éventuel transfert en centre spécialisé). La chirurgie initiale doit s'attacher à ne pas aggraver le pronostic, en prenant toute mesure utile pour éviter les manipulations tumorales et l'écoulement de bile (limiter au maximum les biopsies), cependant des gestes non oncologiques sont parfois nécessaires en cas de sepsis sévère.
- Lorsqu'elle s'impose, la réintervention pourra être réalisée au mieux dans les 10 jours après chirurgie initiale, sinon dans les 3 à 4 semaines, un délai de 6 semaines semblant être un maximum.
- Un traitement complémentaire peut être proposé aux patients dont la résection n'a pas été curative (R1 ou R2, absence de cholécystectomie élargie avec curage), et aux patients non résécables pour lesquels la chirurgie est contre-indiquée. L'indication d'un traitement adjuvant après chirurgie curative mais facteurs de mauvais pronostic (T3 ou 4, écoulement de bile, tumeurs indifférenciées) reste une affaire d'école, ainsi que le choix entre radiothérapie, chimiothérapie ou traitement combiné. En cas de chimiothérapie, l'utilisation de gemcitabine associée à un sel de platine semble la plus intéressante.
- Une surveillance radiologique régulière peut permettre la détection précoce des récurrences infracliniques, de volume tumoral suffisamment faible pour permettre d'espérer l'efficacité d'un traitement spécifique.
- Chez les patients en bon état général, toute récurrence (a fortiori si elle est tardive) doit amener à une tentative de traitement spécifique, dans la mesure où l'évolution est imprévisible, avec possibilité de survie prolongée et/ou d'amélioration de l'état général, avec une tolérance acceptable. Une résection chirurgicale peut être proposée pour les récurrences localisées et résécables sans morbidité majeure ; dans les autres cas le traitement sera adapté au patient. Le traitement symptomatique reste fondamental.

Le principal déterminant du cancer vésiculaire est avant tout d'y penser à tout moment pour l'évoquer, et pouvoir adapter sa prise en charge : traitement des lésions précancéreuses, identification des patients à risque, recherche de signes d'alarme dans le bilan préopératoire, aspect peropératoire, ouverture et examen systématiques de toutes les pièces de cholécystectomie, technique chirurgicale sécurisée (prévention de l'écoulement de bile, utilisation d'un sac d'extraction et élargissement de l'orifice d'extraction pour éviter sa rupture), comptes-rendus opératoires et anatomopathologiques rapides et rigoureux en toute circonstance...

La formation de tous les intervenants impliqués, chirurgiens, radiologues, pathologistes, mais aussi en amont gastro-entérologues et médecins traitants, est ici fondamentale pour permettre une détection si possible précoce et une prise en charge adaptée.

ANNEXES

1. Questionnaire standardisé de recueil des données
2. Analyse bivariée : Tableau 48- mode de diagnostic : comparaison des caractéristiques des groupes « découverte anatomopathologique » et « découverte peropératoire »
3. Analyse bivariée : Tableau 49 : Recherche des facteurs influençant la survie globale
4. Analyse bivariée : Tableau 50 : Recherche des facteurs influençant la survie sans récurrence
5. Analyse multivariée : Tableau 51 : Recherche des facteurs pronostiques indépendants de la survie globale
6. Analyse multivariée : Tableau 52 : Recherche des facteurs pronostiques indépendants de la survie sans récurrence

Annexe 1 – Questionnaire standardisé

NOM
Prénom

IPP
DDN

Méd ttt :

Autre :

PRE OP : date prise en charge _____ urgence

CLI <input type="checkbox"/> Nle	ECHO <input type="checkbox"/> NF	TDM <input type="checkbox"/> NF
<input type="checkbox"/> Dlr	<input type="checkbox"/> Nle	<input type="checkbox"/> NI
<input type="checkbox"/> Sd inf	<input type="checkbox"/> Li	<input type="checkbox"/> Li
<input type="checkbox"/> ictère/cholestase	<input type="checkbox"/> Cholecystite	<input type="checkbox"/> Cholecystite
<input type="checkbox"/> Autre : _____	<input type="checkbox"/> Sd masse	<input type="checkbox"/> Sd masse
<input type="checkbox"/> NR	<input type="checkbox"/> Dilat VB	<input type="checkbox"/> Adp loc _____
	<input type="checkbox"/> NR	<input type="checkbox"/> NR

BIO CA 19.9 Date _____ Valeur _____ normale _____

CHIRURGIE : date _____

<input type="checkbox"/> urg <24h	<input type="checkbox"/> coelio	<input type="checkbox"/> perfo VB
<input type="checkbox"/> urg différée	<input type="checkbox"/> laparo	<input type="checkbox"/> ponction
<input type="checkbox"/> programmée	<input type="checkbox"/> conversion	<input type="checkbox"/> sac <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NR
<input type="checkbox"/> NR	cause _____	<input type="checkbox"/> pièce ouverte en salle

diagn perop → csq ____
 diagn anapath

ANAPATH : date _____

Marges lit : <input type="checkbox"/> neg <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> NR	Mascagni <input type="checkbox"/> prélevé <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -
cystq : <input type="checkbox"/> neg <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> NR	<input type="checkbox"/> non prélevé
pT_	Loc T _____
	Etendue _____

REPRISE : date _____ ou cause si abst _____

FOIE <input type="checkbox"/> lit VB	CURAGE <input type="checkbox"/> péd hép	<input type="checkbox"/> RESECTION VBP
<input type="checkbox"/> bisegm	<input type="checkbox"/> a hép com	<input type="checkbox"/> RESEC SITES TROCARTS
<input type="checkbox"/> hép	<input type="checkbox"/> rétroP	
<input type="checkbox"/> NF	<input type="checkbox"/> coeliaque	R_
<input type="checkbox"/> NR	<input type="checkbox"/> NF	

ANAPATH Définitif pT_ pN_ pM_ R_

TTT compl

Chttt _____
 Rxttt _____
 RxChttt _____
 NR

RECIDIVE date _____
ttt _____
loc _____

DDN _____

<input type="checkbox"/> VSR
<input type="checkbox"/> VME
<input type="checkbox"/> DCD

Annexe 2 – Comparaison groupes « découverte anatomopathologique » et « découverte peropératoire »

Tableau 48 – Mode de diagnostic (N = 56)					
	Anapath (N = 40)	Peropératoire (N = 16)	OR	IC 95%	p
	N (%)	N (%)			
PRESENTATION INITIALE					
Age moyen (ans)	64.9	69.0	1.03	[0.98-1.09]	0.24
Sexe					
Hommes ¹	14 (77.8)	4 (22.2)			
Femmes	26 (68.4)	12 (31.6)	1.62	[0.44-5.96]	0.47
Diagnostic. préop = Lithiase vésicule					
Non ¹	5 (83.3)	1 (16.7)			
Oui	33 (70.2)	14 (29.8)	2.12	[0.23-19.8]	0.51
Diagnostic. préop = Lithiase VBP					
Non ¹	29 (72.5)	9 (27.5)			
Oui	11 (69.2)	4 (30.8)	1.17	[0.30-4.60]	0.82
Diagnostic. préop = Cholécystite					
Non ¹	16 (72.7)	6 (27.3)			
Oui	23 (71.9)	9 (28.1)	1.04	[0.31-3.51]	0.94
CHIRURGIE INITIALE					
Contexte					
Programmée ¹	21 (75.0)	7 (25.0)			
Urgence	7 (77.8)	2 (22.2)	0.86	[0.14-5.13]	0.87
Urgence différée	10 (62.5)	6 (37.5)	1.80	[0.49-6.77]	0.38
Voie d'abord					
Laparotomie ¹	8 (80.0)	2 (20.0)	1		
Coelioscopie	19 (76.0)	6 (24.0)	0.51	[0.14-1.83]	0.30
Conversion	13 (61.9)	8 (38.1)	0.41	[0.07-2.41]	0.32
Ponction/perforation vésicule					
Non ¹	24 (75.0)	8 (25.0)			
Oui	15 (71.4)	6 (28.6)	1.20	[0.35-4.15]	0.77
Pièce ouverte en salle					
Non ¹	15 (100)	0 (0)			
Oui	24 (64.9)	13 (35.1)	-	-	0.01 ³
Sac d'extraction					
Non ¹	5 (83.3)	1 (16.7)			
Oui	14 (82.4)	3 (17.6)	1.07	[0.09-12.8]	0.96
ANATOMO-PATHOLOGIE INITIALE					
Cholécystite anatomopathologique					
Non ¹	19 (73.1)	7 (26.9)			
Oui	20 (74.1)	7 (25.9)	0.95	[0.28-3.22]	0.93
Type histologique					
Adénocarcinome ¹	37 (75.5)	12 (24.5)			
Adénocarcinome papillaire	3 (75.0)	1 (25.0)	-	-	0.026 ²
Tumeurs indifférenciées	0 (0.0)	3 (100)	-	-	
Marge cystique					
Négative ¹	18 (75.0)	6 (25.0)			
Positive	11 (73.3)	4 (26.7)	1.09	[0.25-4.75]	0.91
REINTERVENTION					
Reprise chirurgicale					
Non ¹	17 (68.0)	8 (32.0)			
Oui	23 (85.2)	4 (14.8)	0.37	[0.10-1.43]	0.15
Résection hépatique définitive					
Cholécystectomie simple ¹	17 (68.0)	8 (32.0)			
Cholécystectomie élargie	23 (74.2)	8 (25.8)	0.74	[0.23-2.37]	0.61
Cholécystectomie élargie					
En 2 temps ¹	23 (88.5)	3 (11.5)			
En 1 temps	0 (0.0)	5 (100)	-	-	0.0003 ³

Annexe 2 – Comparaison groupes « découverte anatomopathologique » et « découverte peropératoire »

Tableau 48 – Mode de diagnostic (N = 56)					
	Anapath (N = 40)	Peropératoire (N = 16)	OR	IC 95%	p
	N (%)	N (%)			
Curage définitif					
Absence de curage¹	17 (58.6)	12 (41.4)			
Curage	23 (85.2)	4 (14.8)	0.25	[0.07-0.90]	0.03
Résection voie biliaire principale					
Non ¹	31 (70.5)	9 (29.5)			
Oui	13 (75.0)	3 (25.0)	0.79	[0.18-3.42]	0.76
Résection trajets orifices de trocart					
Non ¹	13 (68.4)	6 (31.6)			
Oui	13 (86.7)	2 (13.3)	0.33	[0.06-1.98]	0.23
ANATOMO-PATHOLOGIE DEFINITIVE					
Stade T définitif					
< T2	11 (100)	0 (0.0)			
T2	17 (73.9)	6 (26.1)	-	-	0.047 ²
> T2	10 (55.6)	8 (44.4)	-	-	
X	2 (50.0)	2 (50.0)			
Différence pT chir initiale / pT définitif					
Non ¹	32 (76.2)	10 (23.8)			
Oui	6 (60.0)	4 (40.0)	2.13	[0.50-9.10]	0.31
Stade N définitif					
0 ¹	15 (88.2)	2 (11.8)			
1	11 (61.1)	7 (38.9)	4.77	[0.83-27.6]	0.08
X	14 (66.7)	7 (33.3)	3.75	[0.66-21.2]	0.13
Stade M					
0 ¹	35 (81.4)	8 (18.6)			
1	5 (38.5)	8 (61.5)	7.00	[1.80-27.2]	0.005
Résidu tumoral final					
Résection complète¹	29 (82.9)	6 (17.1)			
Résection incomplète	9 (50.0)	9 (50.0)	4.83	[1.35-17.3]	0.02
TRAITEMENT COMPLEMENTAIRE					
Traitement complémentaire					
Non ¹	27 (77.1)	8 (22.9)			
Oui	11 (78.6)	3 (21.4)	0.92	[0.20-4.13]	0.91

¹Régressions logistiques, $\alpha = 5\%$: ¹ = Modalité de référence

²Test du chi-2 avec simulations de p, $\alpha = 5\%$

³Test de Fisher, $\alpha = 5\%$

Annexe 3 – Analyse bivariée : Recherche des facteurs influençant la survie globale

Tableau 49 – Recherche des facteurs influençant la survie globale (N = 56)					
	N	Evénements	HR	IC 95%	p
PRESENTATION INITIALE					
Age					
< 65 ans ¹	23	12			
≥ 65 ans	33	27	2.14	[1.08-4.27]	0.03
Sexe					
Hommes ¹	18	12			
Femmes	38	27	1.02	[0.51-2.03]	0.95
Lithiase vésiculaire préop					
Non ¹	6	5			
Oui	47	32	0.76	[0.30-1.96]	0.58
Lithiase VBP préop					
Non ¹	40	28			
Oui	13	9	1.09	[0.51-2.30]	0.84
Cholécystite préop					
Non ¹	22	13			
Oui	32	24	1.71	[0.88-3.32]	0.11
CHIRURGIE INITIALE					
Contexte					
Programmée ¹	28	20			
Urgence	9	6	1.20	[0.49-3.06]	0.67
Urgence différée	16	10	1.08	[0.51-2.31]	0.84
Voie d'abord initiale					
Laparotomie ¹	21	17	1		
Coelioscopie	25	15	0.60	[0.30-1.20]	0.15
Conversion	10	7	0.66	[0.27-1.59]	0.35
Geste initial					
Cholécystectomie simple ¹	39	25			
Cholécystectomie élargie	5	5	1.90	[0.71-5.08]	0.20
Chol. Incompl. / Pas de geste	12	9	2.07	[0.96-4.48]	0.065
Ponction/perforation vésicule					
Non ¹	32	20			
Oui	21	16	2.24	[1.14-4.39]	0.019
Pièce ouverte en salle					
Non ¹	15	7			
Oui	37	28	1.95	[0.84-4.50]	0.11
Sac d'extraction					
Non ¹	6	3			
Oui	17	10	1.14	[0.31-4.16]	0.84
ANATOMO-PATHOLOGIE INITIALE					
Mode de diagnostic					
Anatomopathologique ¹	40	24			
Peropératoire	16	15	2.71	[1.39-5.27]	0.003
Cholécystite ana.-path.					
Non ¹	26	17			
Oui	27	19	1.28	[0.66-2.46]	0.46
Type histologique					
Adénocarcinome¹	49	33			
Adénocarcinome papillaire	4	3	0.64	[0.20-2.10]	0.46
Tumeurs indifférenciées	3	3	5.18	[1.55-18.0]	0.008
Délai chirurgie 1 → anapath 1	-	-	1	[0.98-1.02]	0.83
Localisation cancer sur vésicule					
Fond¹	19	12			
Bord libre	8	5	2.01	[0.66-6.03]	0.22
Collet	9	6	1.93	[0.70-5.21]	0.22
Diffus	2	2	7.38	[1.51-36.5]	0.01
Résidu tumoral initial					
R0 ¹	26	17			
R1	14	9	1.22	[0.54-2.75]	0.64
R2	9	8	6.57	[2.52-17.1]	0.00012
X	7	5	2.06	[0.74-5.74]	0.17

Annexe 3 – Analyse bivariée : Recherche des facteurs influençant la survie globale

Tableau 49 – Recherche des facteurs influençant la survie globale (N = 56)					
	N	Evénements	HR	IC 95%	p
Marge cystique					
Négative ¹	24	16			
Positive	15	9	1.02	[0.45-2.32]	0.96
REINTERVENTION					
Reprise chirurgicale					
Oui ¹	27	14			
Non	25	21	3.44	[1.72-6.67]	0.0004
Délai chirurgie 1 → chirurgie 2	-	-	1	[0.99-1.01]	0.94
Résection hépatique définitive					
Cholécystectomie simple ¹	18	14	1		
Cholécystectomie élargie	31	18	0.45	[0.22-0.91]	0.026
Cholécystectomie incomplète	7	7	4.54	[1.74-11.9]	0.002
Type de résection hépatique					
Lit vésiculaire ¹	18	12			
Bisegmentectomie + hépatectomie	13	7	1.27	[0.49-3.31]	0.62
Cholécystectomie élargie					
En 2 temps ¹	26	13	1		
En 1 temps	5	5	2.90	[0.99-8.61]	0.051
Curage définitif					
Curage ¹	27	14			
Absence de curage	29	25	3.22	[1.67-6.25]	0.0005
Curage définitif					
Curage pédiculaire ¹	9	3			
Curage partiellement élargi	8	6	4.01	[0.98-16.4]	0.053
Curage élargi	10	5	1.09	[0.26-4.63]	0.91
Résection VBP					
Non ¹	44	31			
Oui	12	8	0.76	[0.35-1.65]	0.49
Résection trajets de trocart					
Non ¹	19	13			
Oui	15	8	0.65	[0.27-1.56]	0.33
ANATOMO-PATHOLOGIE DEFINITIVE					
Stade T définitif					
T1 ¹	11	3			
T2	23	18	3.58	[1.05-12.2]	0.04
> T2	18	14	7.46	[2.01-27.7]	0.003
X	4	4	12.4	[2.56-60.1]	0.002
Différence pT chir initiale / pT définitif					
Non ¹	42	29			
Oui	10	6	1.17	[0.48-2.86]	0.73
Stade N définitif					
0 ¹	17	7			
1	18	14	3.08	[1.24-7.65]	0.015
X	21	18	3.99	[1.65-9.69]	0.002
Stade M					
0 ¹	43	26			
1	13	13	5.11	[2.40-10.9]	< 0.0001
Résidu tumoral final					
R0 ¹	35	21			
R1	9	7	2.20	[0.91-5.28]	0.079
R2	9	8	6.33	[2.54-15.8]	< 0.0001
Résidu tumoral final					
R0 ¹	35	21			
R1-2	18	15	3.22	[1.59-6.50]	0.0011
Synthèse : résection curative					
Non ¹	32	28			
Oui	24	11	0.32	[0.16-0.64]	0.0014
TRAITEMENT COMPLEMENTAIRE					
Traitement complémentaire					
Non ¹	35	23			
Oui	14	10	0.74	[0.35-1.56]	0.43

Annexe 3 – Analyse bivariée : Recherche des facteurs influençant la survie globale

Tableau 49 – Recherche des facteurs influençant la survie globale (N = 56)					
	N	Evénements	HR	IC 95%	p
En cas de traitement complémentaire					
Chimiothérapie [†]	4	3			
Radiothérapie	6	3	0.75	[0.15-3.74]	0.73
Radiochimiothérapie	4	4	1.41	[0.31-6.37]	0.65

[†]Modalité de référence

Annexe 4 – Analyse bivariée : Recherche des facteurs influençant la survie sans récurrence

Tableau 50 – Recherche des facteurs influençant la survie sans récurrence (N = 56)					
	N	Evénements	HR	IC 95%	p
PRESENTATION INITIALE					
Age			1.04	[1.01-1.07]	0.014
Sexe					
Hommes ¹	18	12			
Femmes	38	28	1.10	[0.56-2.17]	0.80
Lithiase vésiculaire préop					
Non ¹	6	5			
Oui	47	33	0.65	[0.25-1.68]	0.38
Lithiase VBP préop					
Non ¹	40	29			
Oui	13	9	1.16	[0.56-2.47]	0.69
Cholécystite préop					
Non ¹	22	13			
Oui	32	25	1.97	[1.00-3.88]	0.05
CHIRURGIE INITIALE					
Contexte					
Programmée ¹	28	20			
Urgence	9	7	1.36	[0.57-3.24]	0.48
Urgence différée	16	10	1.02	[0.48-2.19]	0.95
Voie d'abord initiale					
Coelioscopie ¹	25	16			
Laparotomie	21	17	1.37	[0.70-2.68]	0.13
Conversion	10	7	1.00	[0.41-2.42]	0.88
Geste initial					
Cholécystectomie simple¹	39	26			
Cholécystectomie élargie	5	5	2.83	[1.07-7.51]	0.036
Biopsie / Pas geste / Chol. Incompl.	12	9	2.26	[1.05-4.85]	0.037
Ponction/perforation vésicule					
Non ¹	32	21			
Oui	21	16	1.89	[0.98-3.65]	0.059
Pièce ouverte en salle					
Non ¹	15	8			
Oui	37	28	1.58	[0.72-3.46]	0.26
Sac d'extraction					
Non ¹	6	3			
Oui	17	11	1.30	[0.36-4.69]	0.69
ANATOMO-PATHOLOGIE INITIALE					
Mode de diagnostic					
Anatomopathologique¹	40	25			
Peropératoire	16	15	3.19	[1.66-6.11]	0.0005
Cholécystite ana.-path.					
Non ¹	26	17			
Oui	27	20	1.29	[0.67-2.46]	0.45
Type histologique					
Adénocarcinome ¹	49	34			
Adénocarcinome papillaire	4	3	0.71	[0.22-2.32]	0.57
Tumeurs indifférenciées	3	3	2.88	[0.87-9.57]	0.08
Délai chirurgie 1 → anapath 1	-	-	1	[0.98-1.02]	0.91
Localisation cancer sur vésicule					
Fond¹	19	12			
Bord libre	8	5	1.95	[0.70-5.42]	0.22
Collet	9	6	1.67	[0.62-4.49]	0.34
Diffus	2	2	11.2	[2.09-60.5]	0.005
Résidu tumoral initial					
R0¹	26	17			
R1	14	10	1.54	[0.70-3.41]	0.29
R2	9	8	17.3	[5.96-50.4]	< 0.0001
X	7	5	1.97	[0.71-5.47]	0.19

Annexe 4 – Analyse bivariée : Recherche des facteurs influençant la survie sans récurrence

Tableau 50 – Recherche des facteurs influençant la survie sans récurrence (N = 56)					
	N	Evénements	HR	IC 95%	p
Marge cystique					
Négative ¹	24	16			
Positive	15	10	1.26	[0.57-2.79]	0.56
REINTERVENTION					
Reprise chirurgicale					
Oui ¹	27	15			
Non	25	21	2.63	[1.35-5]	0.004
Délai chirurgie 1 → chirurgie 2	-	-	1	[0.99-1.01]	0.48
Réséction hépatique définitive					
Cholécystectomie simple ¹	31	19	1		
Cholécystectomie élargie	18	14	0.59	[0.29-1.18]	0.13
Cholécystectomie incomplète	7	7	6.81	[2.46-18.8]	0.0002
En cas de résection hépatique définitive					
Lit vésiculaire ¹	18	12			
Bisegmentectomie + hépatectomie	13	7	1.49	[0.58-3.80]	0.41
Cholécystectomie élargie					
En 2 temps ¹	26	14			
En 1 temps	5	5	3.68	[1.29-10.5]	0.015
Curage définitif					
Curage ¹	27	15			
Absence de curage	29	25	2.86	[1.51-5.56]	0.0012
Curage définitif					
Curage pédiculaire ¹	9	4			
Curage partiellement élargi	8	6	2.91	[0.81-10.5]	0.10
Curage élargi	10	5	0.95	[0.25-3.56]	0.93
Réséction VBP					
Non ¹	44	32			
Oui	12	8	0.81	[0.37-1.75]	0.59
Réséction trajets de trocart					
Non ¹	19	13			
Oui	15	9	0.64	[0.27-1.49]	0.30
ANATOMO-PATHOLOGIE DEFINITIVE					
Stade T définitif					
T1 ¹	11	3			
T2	23	19	3.95	[1.17-13.4]	0.027
> T2	18	14	9.25	[2.54-33.7]	0.0007
X	4	4	16.9	[3.49-81.7]	0.0005
Différence pT chir initiale / pT définitif					
Non ¹	42	32			
Oui	6	6	1.13	[0.47-2.73]	0.79
Stade N définitif					
0 ¹	17	7			
1	18	15	3.58	[1.46-8.81]	0.006
X	21	18	4.13	[1.70-10.0]	0.002
Stade M					
0 ¹	43	27			
1	13	13	10.5	[4.62-24.0]	< 0.0001
Résidu tumoral final					
R0 ¹	35	22			
R1	9	7	2.48	[1.05-5.87]	0.075
R2	9	8	101	[11.9-849]	< 0.0001
Résidu tumoral final					
R0 ¹	35	22			
R1-2	18	15	4.15	[2.08-8.22]	< 0.0001
TRAITEMENT COMPLEMENTAIRE					
Traitement complémentaire					
Non ¹	35	24			
Oui	14	10	0.90	[0.43-1.90]	0.79

Annexe 4 – Analyse bivariée : Recherche des facteurs influençant la survie sans récurrence

Tableau 50 – Recherche des facteurs influençant la survie sans récurrence (N = 56)					
	N	Evénements	HR	IC 95%	p
En cas de traitement complémentaire :					
Chimiothérapie ¹	4	3			
Radiothérapie	6	3	0.52	[0.10-2.59]	0.42
Radiochimiothérapie	4	4	0.95	[0.21-4.31]	0.95

¹Modalité de référence

Annexe 5 – Analyse multivariée : survie globale

Tableau 51 – Analyse multivariée, survie globale					
	HR ²	IC 95%	HR _a ³	IC 95%	p ³
Age	1.05	[1.02-1.08]	1.05	[1.01-1.10]	0.026*
Ponction/perforation vésicule					
Non ¹					
Oui	2.24	[1.14-4.39]	4.35	[1.49-12.7]	0.0071**
Stade T définitif					
< T2 ¹					
T2	3.58	[1.05-12.2]	3.62	[0.91-14.4]	0.067
> T2	7.46	[2.01-27.7]	9.16	[1.65-50.8]	0.011*
X	12.4	[2.56-60.1]	3.46	[0.41-29.2]	0.25
Stade N définitif					
0 ¹					
1	3.08	[1.24-7.65]	4.09	[1.18-14.1]	0.026*
X	3.99	[1.65-9.69]	2.22	[0.50-9.87]	0.30
Stade M					
0 ¹					
1	5.11	[2.40-10.9]	2.04	[0.51-8.08]	0.31
Synthèse résection curative					
Non ¹					
Oui	0.32	[0.16-0.64]	0.70	[0.21-2.29]	0.55
Résection VBP					
Non ¹					
Oui	0.76	[0.35-1.65]	0.88	[0.24-3.22]	0.85
Traitement complémentaire					
Non ¹					
Oui	0.74	[0.35-1.56]	1.07	[0.25-4.53]	0.93

¹Modalité de référence ; ²analyse bivariée ; ³analyse multivariée
* p < 0,05 ; ** p < 0,01 ; ***p < 0,001

Annexe 6 – Analyse multivariée : survie sans récidive

Tableau 52 – Analyse multivariée, survie sans récidive					
	HR ²	IC 95%	HR _a ³	IC 95%	p ³
Age	1.04	[1.01-1.07]	1.01	[0.96-1.05]	0.78
Ponction/perforation vésicule					
Non ¹					
Oui	1.89	[0.98-3.65]	1.65	[0.56-4.83]	0.36
Stade T définitif					
< T2 ¹					
T2	3.95	[1.17-13.4]	2.60	[0.67-10.1]	0.17
> T2	9.25	[2.54-27.7]	7.38	[1.55-35.2]	0.012*
X	16.9	[3.49-81.7]	10.9	[1.15-103]	0.037*
Stade N définitif					
0 ¹					
1	3.58	[1.46-8.81]	4.25	[1.19-15.2]	0.026*
X	4.13	[1.70-10.0]	3.01	[0.77-11.8]	0.11
Stade M					
0 ¹					
1	10.5	[4.62-24.0]	9.78	[1.93-49.7]	0.0058**
Synthèse résection curative					
Non ¹					
Oui	0.33	[0.17-0.65]	0.35	[0.10-1.18]	0.090
Résection voie biliaire principale					
Non ¹					
Oui	0.81	[0.37-1.76]	1.50	[0.44-5.17]	0.52
Traitement complémentaire					
Non ¹					
Oui	0.90	[0.43-1.90]	0.79	[0.21-2.97]	0.73

¹Modalité de référence ; ²analyse bivariée ; ³analyse multivariée
* p < 0,05 ; ** p < 0,01 ; ***p < 0,001

BIBLIOGRAPHIE

1. Shih SP, Schulick RD, Cameron JL, Lillemoe KD, Pitt HA, Choti MA, Campbell KA, Yeo CJ, Talamini MA: **Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection.** *Ann Surg* 2007, **245**(6):893-901.
2. Goetze TO, Paolucci V: **Benefits of reoperation of T2 and more advanced incidental gallbladder carcinoma: analysis of the German registry.** *Ann Surg* 2008, **247**(1):104-108.
3. Cubertafond P, Gainant A, Cucchiario G: **Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder. Results of the French Surgical Association Survey.** *Ann Surg* 1994, **219**(3):275-280.
4. Manfredi S, Benhamiche AM, Isambert N, Prost P, Jouve JL, Faivre J: **Trends in incidence and management of gallbladder carcinoma: a population-based study in France.** *Cancer* 2000, **89**(4):757-762.
5. Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T: **Inapparent carcinoma of the gallbladder. An appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy.** *Ann Surg* 1992, **215**(4):326-331.
6. Ouchi K, Mikuni J, Kakugawa Y: **Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of a Japanese survey of 498 patients.** *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002, **9**(2):256-260.
7. Toyonaga T, Chijiwa K, Nakano K, Noshiro H, Yamaguchi K, Sada M, Terasaka R, Konomi K, Nishikata F, Tanaka M: **Completion radical surgery after cholecystectomy for accidentally undiagnosed gallbladder carcinoma.** *World J Surg* 2003, **27**(3):266-271.
8. Yildirim E, Celen O, Gulben K, Berberoglu U: **The surgical management of incidental gallbladder carcinoma.** *Eur J Surg Oncol* 2005, **31**(1):45-52.
9. Lam CM, Yuen AW, Wai AC, Leung RM, Lee AY, Ng KK, Fan ST: **Gallbladder cancer presenting with acute cholecystitis: a population-based study.** *Surg Endosc* 2005, **19**(5):697-701.
10. de Aretxabala X, Roa I, Burgos L, Losada H, Roa JC, Mora J, Hepp J, Leon J, Maluenda F: **Gallbladder cancer: an analysis of a series of 139 patients with invasion restricted to the subserosal layer.** *J Gastrointest Surg* 2006, **10**(2):186-192.
11. Kang CM, Choi GH, Park SH, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, Kim BR: **Laparoscopic cholecystectomy only could be an appropriate treatment for selected clinical R0 gallbladder carcinoma.** *Surg Endosc* 2007, **21**(9):1582-1587.
12. Pawlik TM, Gleisner AL, Viganò L, Kooby DA, Bauer TW, Frilling A, Adams RB, Staley CA, Trindade EN, Schulick RD *et al*: **Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection.** *J Gastrointest Surg* 2007, **11**(11):1478-1486; discussion 1486-1477.
13. Goetze TO, Paolucci V: **Immediate re-resection of T1 incidental gallbladder carcinomas: a survival analysis of the German Registry.** *Surg Endosc* 2008.
14. Kamina P: **Anatomie Clinique**, vol. 3, 2ème edn. Paris: Maloine; 2007.
15. Bouchet YP, JG. Lopez, JF: **Anatomie des voies biliaires extra-hépatiques**, vol. Techniques chirurgicales - Appareil digestif. Paris: Elsevier Masson; 1990.
16. Castaing D, Smail A: **Anatomie du foie et des voies biliaires**, vol. Hépatologie. Paris: Elsevier Masson; 1999.
17. Yoshimitsu K, Honda H, Kaneko K, Kuroiwa T, Irie H, Chijiwa K, Takenaka K, Masuda K: **Anatomy and clinical importance of cholecystic venous drainage: helical CT observations during injection of contrast medium into the cholecystic artery.** *AJR Am J Roentgenol* 1997, **169**(2):505-510.
18. Clermont: **Lymphatiques des voies biliaires : cancer de la vésicule (anatomie pathologique et traitement chirurgical)**. Toulouse; 1909.
19. Fahim RB, Mc DJ, Richards JC, Ferris DO: **Carcinoma of the gallbladder: a study of its modes of spread.** *Ann Surg* 1962, **156**:114-124.
20. Shirai Y, Wakai T, Hatakeyama K: **Radical lymph node dissection for gallbladder cancer: indications and limitations.** *Surg Oncol Clin N Am* 2007, **16**(1):221-232.
21. Misra MC, Guleria S: **Management of cancer gallbladder found as a surprise on a resected gallbladder specimen.** *J Surg Oncol* 2006, **93**(8):690-698.
22. Nakata T, Kobayashi A, Miwa S, Soeda J, Miyagawa S: **Impact of tumor spread to the cystic duct on the prognosis of patients with gallbladder carcinoma.** *World J Surg* 2007, **31**(1):155-161; discussion 162-153.
23. Launois BC, P: **Les cancers des voies biliaires extra-hépatiques**. Paris: Masson; 1988.
24. Terazawa T, Miyake H, Kurahashi M, Tashiro S: **Direct lymphatic spreading route into the liver from the gallbladder: an animal experiment using pig.** *J Med Invest* 2004, **51**(3-4):210-217.
25. Rosai J: **Atlas of tumor pathology. Tumors of the gallbladder**. Washington: Armed forces Institute of Pathology; 1998.
26. Hamilton S, Aaltonen L: **WHO classification of tumours. Pathology and genetics of Tumours of the digestive system.** Lyon: IARC; 2000.
27. Vitton BG, JC. Barthet, M: **Motricité vésiculaire et oddienne : physiologie et physiopathologie**, vol. Hépatologie. Paris: Elsevier Masson; 2007.
28. Chignard NC, O. Housset, C.: **Sécrétion biliaire**, vol. Hépatologie. Paris: Elsevier Masson; 2006.
29. Erlinger S: **Physiopathologie, épidémiologie et histoire naturelle de la lithiase biliaire**, vol. Hépatologie. Paris: Elsevier Masson; 1986.
30. Moreaux J: **Traitement des complications de la cholécystectomie**, vol. Techniques chirurgicales - Appareil digestif. Paris: Elsevier Masson; 1993.
31. Erlinger S: **Tumeurs et pseudotumeurs bénignes de la vésicule biliaire**, vol. Hépatologie. Paris: Elsevier Masson; 1993.

32. Erlinger S: **Pathologie non lithiasique de la vésicule biliaire**, vol. Radiodiagnostic IV - Appareil digestif. Paris: Elsevier Masson; 1988.
33. Zins M, Boulay-Coletta I, Molinie V, Mercier-Pageyral B, Julles MC, Rodallec M, Petit E, Berrod JL: **Imagerie des épaissements de la paroi vésiculaire. [Imaging of a thickened-wall gallbladder]**. *J Radiol* 2006, **87**(4 Pt 2):479-493.
34. Gourgiotis S, Kocher HM, Solaini L, Yarollahi A, Tsiambas E, Salemis NS: **Gallbladder cancer**. *Am J Surg* 2008, **196**(2):252-264.
35. Kianmanesh R, Scaringi S, Castel B, Flamant Y, Msika S: **[Precancerous lesions of the gallbladder]**. *J Chir (Paris)* 2007, **144**(4):278-286.
36. Mourot J: **Cholécysectomie par laparotomie pour lithiasé vésiculaire**, vol. Techniques chirurgicales - Appareil digestif. Paris: Elsevier Masson; 2006.
37. Borie FM, B.: **Cholécysectomie et exploration de la voie biliaire principale par coelioscopie**, vol. Techniques chirurgicales - Appareil digestif. Paris: Elsevier Masson; 2003.
38. Sicklick JK, Choti MA: **Controversies in the surgical management of cholangiocarcinoma and gallbladder cancer**. *Semin Oncol* 2005, **32**(6 Suppl 9):S112-117.
39. Mori T, Souda S, Hashimoto J, Yoshikawa Y, Ohshima M: **Unsuspected gallbladder cancer diagnosed by laparoscopic cholecystectomy: a clinicopathological study**. *Surg Today* 1997, **27**(8):710-713.
40. Reid KM, Ramos-De la Medina A, Donohue JH: **Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer: a review**. *J Gastrointest Surg* 2007, **11**(5):671-681.
41. Paolucci V, Schaeff B, Schneider M, Gutt C: **Tumor seeding following laparoscopy: international survey**. *World J Surg* 1999, **23**(10):989-995; discussion 996-987.
42. Wysocki A, Bobrzynski A, Krzywon J, Budzynski A: **Laparoscopic cholecystectomy and gallbladder cancer**. *Surg Endosc* 1999, **13**(9):899-901.
43. Chiche L, Metairie S: **Le cancer de la vesicule de decouverte fortuite**. *J Chir (Paris)* 2001, **138**(6):336-341.
44. Pandey M, Shukla VK: **Lifestyle, parity, menstrual and reproductive factors and risk of gallbladder cancer**. *Eur J Cancer Prev* 2003, **12**(4):269-272.
45. Mojica P, Smith D, Ellenhorn J: **Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival for gallbladder carcinoma with regional metastatic disease**. *J Surg Oncol* 2007, **96**(1):8-13.
46. Kayahara M, Nagakawa T: **Recent trends of gallbladder cancer in Japan: an analysis of 4770 patients**. *Cancer* 2007, **110**(3):572-580.
47. Diehl AK: **Gallstone size and the risk of gallbladder cancer**. *Jama* 1983, **250**(17):2323-2326.
48. Lowenfels AB, Walker AM, Althaus DP, Townsend G, Domellof L: **Gallstone growth, size, and risk of gallbladder cancer: an interracial study**. *Int J Epidemiol* 1989, **18**(1):50-54.
49. Lowenfels AB, Lindstrom CG, Conway MJ, Hastings PR: **Gallstones and risk of gallbladder cancer**. *J Natl Cancer Inst* 1985, **75**(1):77-80.
50. Zou S, Zhang L: **Relative risk factors analysis of 3,922 cases of gallbladder cancer**. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2000, **38**(11):805-808.
51. Prasad TL, Kumar A, Sikora SS, Saxena R, Kapoor VK: **Mirizzi syndrome and gallbladder cancer**. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006, **13**(4):323-326.
52. Charalampopoulos A, Lazaris A, Misiakos E, Liakakos S, Macheras A, Peschos D, Batistatou A, Fotiadis K, Charalabopoulos K: **Acute septic cholelithiasis cholecystitis and adenocarcinoma of the gallbladder; an interesting association**. *Acta Gastroenterol Belg* 2007, **70**(3):267-270.
53. Liu KJ, Richter HM, Cho MJ, Jarad J, Nadimpalli V, Donahue PE: **Carcinoma involving the gallbladder in elderly patients presenting with acute cholecystitis**. *Surgery* 1997, **122**(4):748-754; discussion 754-746.
54. Roa I, de Aretxabala X, Araya JC, Roa J: **Preneoplastic lesions in gallbladder cancer**. *J Surg Oncol* 2006, **93**(8):615-623.
55. Duarte I, Llanos O, Domke H, Harz C, Valdivieso V: **Metaplasia and precursor lesions of gallbladder carcinoma. Frequency, distribution, and probability of detection in routine histologic samples**. *Cancer* 1993, **72**(6):1878-1884.
56. Roa JC, Roa I, Correa P, Vo Q, Araya JC, Villaseca M, Guzman P, Schneider BG: **Microsatellite instability in preneoplastic and neoplastic lesions of the gallbladder**. *J Gastroenterol* 2005, **40**(1):79-86.
57. Wistuba II, Albores-Saavedra J: **Genetic abnormalities involved in the pathogenesis of gallbladder carcinoma**. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999, **6**(3):237-244.
58. Kozuka S, Tsubone N, Yasui A, Hachisuka K: **Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder**. *Cancer* 1982, **50**(10):2226-2234.
59. Pandey M, Pathak AK, Gautam A, Aryya NC, Shukla VK: **Carcinoma of the gallbladder: a retrospective review of 99 cases**. *Dig Dis Sci* 2001, **46**(6):1145-1151.
60. Sandor J, Ihasz M, Fazekas T, Regoly-Merei J, Batorfi J: **Unexpected gallbladder cancer and laparoscopic surgery**. *Surg Endosc* 1995, **9**(11):1207-1210.
61. Xu LN, Zou SQ: **A clinicopathological analysis in unsuspected gallbladder carcinoma: a report of 23 cases**. *World J Gastroenterol* 2007, **13**(12):1857-1860; discussion 1860-1851.
62. Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K: **Extensive surgery for carcinoma of the gallbladder**. *Br J Surg* 2002, **89**(2):179-184.
63. Zhang BH, Yi B, Peng LH, Zhang BH, Jiang XQ, Wu MC: **The relationship between surgery and prognosis of gallbladder carcinoma**. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003, **2**(4):581-586.
64. Bhargava DK, Sarin S, Verma K, Kapur BM: **Laparoscopy in carcinoma of the gallbladder**. *Gastrointest Endosc* 1983, **29**(1):21-22.
65. Nevin JE, Moran TJ, Kay S, King R: **Carcinoma of the gallbladder: staging, treatment, and prognosis**. *Cancer* 1976, **37**(1):141-148.
66. Sobin: **UICC:TNM classification of malignant tumors**, 6th edn. New York: Wiley; 2002.

67. Kai M, Chijiwa K, Ohuchida J, Nagano M, Hiyoshi M, Kondo K: **A curative resection improves the postoperative survival rate even in patients with advanced gallbladder carcinoma.** *J Gastrointest Surg* 2007, **11**(8):1025-1032.
68. **International Classification of Diseases (ICD)**
69. Greene: **Cancer staging manual**, 6th edn. New York: Springer; 2002.
70. Nagahashi M, Shirai Y, Wakai T, Sakata J, Ajioka Y, Hatakeyama K: **Perimuscular connective tissue contains more and larger lymphatic vessels than the shallower layers in human gallbladders.** *World J Gastroenterol* 2007, **13**(33):4480-4483.
71. Schauer RJ, Meyer G, Baretton G, Schildberg FW, Rau HG: **Prognostic factors and long-term results after surgery for gallbladder carcinoma: a retrospective study of 127 patients.** *Langenbecks Arch Surg* 2001, **386**(2):110-117.
72. Ishikawa T, Horimi T, Shima Y, Okabayashi T, Nishioka Y, Hamada M, Ichikawa J, Tsuji A, Takamatsu M, Morita S: **Evaluation of aggressive surgical treatment for advanced carcinoma of the gallbladder.** *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003, **10**(3):233-238.
73. Wang SJ, Fuller CD, Kim JS, Sittig DF, Thomas CR, Jr., Ravdin PM: **Prediction model for estimating the survival benefit of adjuvant radiotherapy for gallbladder cancer.** *J Clin Oncol* 2008, **26**(13):2112-2117.
74. Goetze T, Paolucci V: **Does laparoscopy worsen the prognosis for incidental gallbladder cancer?** *Surg Endosc* 2006, **20**(2):286-293.
75. Otero JC, Proske A, Vallilengua C, Lujan M, Poletto L, Pezzotto SM, Fein L, Otero JR, Celoria G: **Gallbladder cancer: surgical results after cholecystectomy in 25 patients with lamina propria invasion and 26 patients with muscular layer invasion.** *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006, **13**(6):562-566.
76. Puhalla H, Wild T, Barek E, Pokorny H, Ploner M, Soliman T, Stremitzer S, Depisch D, Laengle F, Gruenberger T: **Long-term follow-up of surgically treated gallbladder cancer patients.** *Eur J Surg Oncol* 2002, **28**(8):857-863.
77. Kang CM, Lee WJ, Choi GH, Kim JY, Kim KS, Choi JS, Kim BR: **Does "clinical" R0 have validity in the choice of simple cholecystectomy for gallbladder carcinoma?** *J Gastrointest Surg* 2007, **11**(10):1309-1316.
78. de Aretxabala XA, Roa IS, Mora JP, Orellana JJ, Riedeman JP, Burgos LA, Silva VP, Cuadra AJ, Wanebo HJ: **Laparoscopic cholecystectomy: its effect on the prognosis of patients with gallbladder cancer.** *World J Surg* 2004, **28**(6):544-547.
79. Behari A, Sikora SS, Waghlikar GD, Kumar A, Saxena R, Kapoor VK: **Longterm survival after extended resections in patients with gallbladder cancer.** *J Am Coll Surg* 2003, **196**(1):82-88.
80. Chijiwa K, Tanaka M: **Carcinoma of the gallbladder: an appraisal of surgical resection.** *Surgery* 1994, **115**(6):751-756.
81. Pandey M: **Risk factors for gallbladder cancer: a reappraisal.** *Eur J Cancer Prev* 2003, **12**(1):15-24.
82. Suzuki K, Kimura T, Ogawa H: **Is laparoscopic cholecystectomy hazardous for gallbladder cancer?** *Surgery* 1998, **123**(3):311-314.
83. Z'Graggen K, Birrer S, Maurer CA, Wehrli H, Klaiber C, Baer HU: **Incidence of port site recurrence after laparoscopic cholecystectomy for preoperatively unsuspected gallbladder carcinoma.** *Surgery* 1998, **124**(5):831-838.
84. Miller G, Schwartz LH, D'Angelica M: **The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies.** *Surg Oncol Clin N Am* 2007, **16**(2):343-368.
85. Miller G, Jarnagin WR: **Gallbladder carcinoma.** *Eur J Surg Oncol* 2008, **34**(3):306-312.
86. Numata K, Oka H, Morimoto M, Sugimori K, Kunisaki R, Nihonmatsu H, Matsuo K, Nagano Y, Nozawa A, Tanaka K: **Differential diagnosis of gallbladder diseases with contrast-enhanced harmonic gray scale ultrasonography.** *J Ultrasound Med* 2007, **26**(6):763-774.
87. Yoshimitsu K, Honda H, Shinozaki K, Aibe H, Kuroiwa T, Irie H, Chijiwa K, Asayama Y, Masuda K: **Helical CT of the local spread of carcinoma of the gallbladder: evaluation according to the TNM system in patients who underwent surgical resection.** *AJR Am J Roentgenol* 2002, **179**(2):423-428.
88. Kim SJ, Lee JM, Lee JY, Choi JY, Kim SH, Han JK, Choi BI: **Accuracy of preoperative T-staging of gallbladder carcinoma using MDCT.** *AJR Am J Roentgenol* 2008, **190**(1):74-80.
89. Kim JH, Kim TK, Eun HW, Kim BS, Lee MG, Kim PN, Ha HK: **Preoperative evaluation of gallbladder carcinoma: efficacy of combined use of MR imaging, MR cholangiography, and contrast-enhanced dual-phase three-dimensional MR angiography.** *J Magn Reson Imaging* 2002, **16**(6):676-684.
90. Oe A, Kawabe J, Torii K, Kawamura E, Higashiyama S, Kotani J, Hayashi T, Kurooka H, Tsumoto C, Kubo S *et al*: **Distinguishing benign from malignant gallbladder wall thickening using FDG-PET.** *Ann Nucl Med* 2006, **20**(10):699-703.
91. Rodriguez-Fernandez A, Gomez-Rio M, Llamas-Elvira JM, Ortega-Lozano S, Ferron-Orihuela JA, Ramia-Angel JM, Mansilla-Rosello A, Martinez-del-Valle MD, Ramos-Font C: **Positron-emission tomography with fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose for gallbladder cancer diagnosis.** *Am J Surg* 2004, **188**(2):171-175.
92. 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, **206**(1):57-65.
93. Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Yago A: **Diagnosis of the depth of invasion of gallbladder carcinoma by EUS.** *Gastrointest Endosc* 1999, **50**(5):659-663.
94. Chaube A, Tewari M, Singh U, Shukla HS: **CA 125: a potential tumor marker for gallbladder cancer.** *J Surg Oncol* 2006, **93**(8):665-669.
95. Shukla VK, Gurubachan, Sharma D, Dixit VK, Usha: **Diagnostic value of serum CA242, CA 19-9, CA 15-3 and CA 125 in patients with carcinoma of the gallbladder.** *Trop Gastroenterol* 2006, **27**(4):160-165.
96. Enjoji M, Yamaguchi K, Nakamura M, Nakashima M, Kotoh K, Tanaka M, Nawata H, Watanabe T: **Movement of a novel serum tumour marker, RCAS1, in patients with biliary diseases.** *Dig Liver Dis* 2004, **36**(9):622-627.
97. Glenn F, Hays DM: **The scope of radical surgery in the treatment of malignant tumors of the extrahepatic biliary tract.** *Surg Gynecol Obstet* 1954, **99**(5):529-541.

98. Dixon E, Vollmer CM, Jr., Sahajpal A, Cattral M, Grant D, Doig C, Hemming A, Taylor B, Langer B, Greig P *et al*: **An aggressive surgical approach leads to improved survival in patients with gallbladder cancer: a 12-year study at a North American Center.** *Ann Surg* 2005, **241**(3):385-394.
99. Araida T, Yoshikawa T, Azuma T, Ota T, Takasaki K, Hanyu F: **Indications for pancreatoduodenectomy in patients undergoing lymphadenectomy for advanced gallbladder carcinoma.** *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004, **11**(1):45-49.
100. Meyerhardt JA, Zhu AX, Stuart K, Ryan DP, Blazskowsky L, Lehman N, Earle CC, Kulke MH, Bhargava P, Fuchs CS: **Phase-II Study of Gemcitabine and Cisplatin in Patients with Metastatic Biliary and Gallbladder Cancer.** *Dig Dis Sci* 2007.
101. Feisthammel J, Schoppmeyer K, Mossner J, Schulze M, Caca K, Wiedmann M: **Irinotecan with 5-FU/FA in advanced biliary tract adenocarcinomas: a multicenter phase II trial.** *Am J Clin Oncol* 2007, **30**(3):319-324.
102. Nehls O, Oettle H, Hartmann JT, Hofheinz RD, Hass HG, Horgan MS, Koppenhofer U, Hochhaus A, Stieler J, Trojan J *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**(2):309-315.
103. Rao S, Cunningham D, Hawkins RE, Hill ME, Smith D, Daniel F, Ross PJ, Oates J, Norman AR: **Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer.** *Br J Cancer* 2005, **92**(9):1650-1654.
104. Eckel F, Schmid RM: **Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials.** *Br J Cancer* 2007, **96**(6):896-902.
105. Khan S, Davidson B, Goldin R, Pereira S, Rosenberg W, Taylor-Robinson S, Thillainayagam A, Thomas H, Thursz M, Wasan H: **Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document.** *Gut* 2002, **51**(Suppl 6):VI1-V19.
106. Memon MA, Anwar S, Shiwani MH, Memon B: **Gallbladder carcinoma: a retrospective analysis of twenty-two years experience of a single teaching hospital.** *Int Semin Surg Oncol* 2005, **2**(1):6.
107. Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, Nagakawa T, Nakayama T: **Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma.** *Cancer* 2002, **95**(8):1685-1695.
108. Bode MK, Perala J, Makela JT, Leinonen S: **Intra-arterial chemotherapy with mitomycin C in gallbladder cancer: a follow-up study.** *J Surg Oncol* 2005, **91**(2):102-106.
109. Makela JT, Kairaluoma MI: **Superselective intra-arterial chemotherapy with mitomycin for gallbladder cancer.** *Br J Surg* 1993, **80**(7):912-915.
110. Vaittinen E: **Carcinoma of the gall-bladder. A study of 390 cases diagnosed in Finland 1953-1967.** *Ann Chir Gynaecol Fenn Suppl* 1970, **168**:1-81.
111. Hanna SS, Rider WD: **Carcinoma of the gallbladder or extrahepatic bile ducts: the role of radiotherapy.** *Can Med Assoc J* 1978, **118**(1):59-61.
112. Bosset JF, Manton G, Gillet M, Pelissier E, Boulenger M, Maingon P, Corbion O, Schraub S: **Primary carcinoma of the gallbladder. Adjuvant postoperative external irradiation.** *Cancer* 1989, **64**(9):1843-1847.
113. Mahe M, Stampfli C, Romestaing P, Salerno N, Gerard JP: **Primary carcinoma of the gall-bladder: potential for external radiation therapy.** *Radiother Oncol* 1994, **33**(3):204-208.
114. Kresl JJ, Schild SE, Henning GT, Gunderson LL, Donohue J, Pitot H, Haddock MG, Nagorney D: **Adjuvant external beam radiation therapy with concurrent chemotherapy in the management of gallbladder carcinoma.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, **52**(1):167-175.
115. Czito BG, Hurwitz HI, Clough RW, Tyler DS, Morse MA, Clary BM, Pappas TN, Fernando NH, Willett CG: **Adjuvant external-beam radiotherapy with concurrent chemotherapy after resection of primary gallbladder carcinoma: a 23-year experience.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, **62**(4):1030-1034.
116. Mondragon-Sanchez R, Gonzalez-Geroniz M, Onate-Ocana LF, Garduno-Lopez AL, Mondragon-Sanchez A, Bernal-Maldonado R, Ruiz-Molina JM: **A retrospective analysis of patients with gallbladder cancer treated with radical resection versus cholecystectomy plus external radiotherapy.** *Hepatogastroenterology* 2003, **50**(54):1806-1810.
117. de Aretxabala X, Roa I, Berrios M, Hepp J, Gallardo J, Cordova A, Roa JC, Leon J, Maluenda F: **Chemoradiotherapy in gallbladder cancer.** *J Surg Oncol* 2006, **93**(8):699-704.
118. Mahantshetty UM, Palled SR, Engineer R, Homkar G, Shrivastava SK, Shukla PJ: **Adjuvant radiation therapy in gall bladder cancers: 10 years experience at Tata Memorial Hospital.** *J Cancer Res Ther* 2006, **2**(2):52-56.
119. Kiran RP, Pokala N, Dudrick SJ: **Incidence pattern and survival for gallbladder cancer over three decades--an analysis of 10301 patients.** *Ann Surg Oncol* 2007, **14**(2):827-832.
120. Yokomizo H, Yamane T, Hirata T, Hifumi M, Kawaguchi T, Fukuda S: **Surgical treatment of pT2 gallbladder carcinoma: a reevaluation of the therapeutic effect of hepatectomy and extrahepatic bile duct resection based on the long-term outcome.** *Ann Surg Oncol* 2007, **14**(4):1366-1373.
121. Yagi H, Shimazu M, Kawachi S, Tanabe M, Aiura K, Wakabayashi G, Ueda M, Nakamura Y, Kitajima M: **Retrospective analysis of outcome in 63 gallbladder carcinoma patients after radical resection.** *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006, **13**(6):530-536.
122. Suzuki K, Kimura T, Ogawa H: **Long-term prognosis of gallbladder cancer diagnosed after laparoscopic cholecystectomy.** *Surg Endosc* 2000, **14**(8):712-716.
123. Sarli L, Contini S, Sansebastiano G, Gobbi S, Costi R, Roncoroni L: **Does laparoscopic cholecystectomy worsen the prognosis of unsuspected gallbladder cancer?** *Arch Surg* 2000, **135**(11):1340-1344.
124. R, Development, Core, Team: **R : A language and environment for statistical computing.** In: *ISBN 3-900051-07-0*. Edited by Computing RFFS, 2.7.1 edn. Vienna, Austria; 2008.
125. Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH: **Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention.** *Ann Surg* 2000, **232**(4):557-569.
126. Foster JM, Hoshi H, Gibbs JF, Iyer R, Javle M, Chu Q, Kuvshinov B: **Gallbladder cancer: Defining the indications for primary radical resection and radical re-resection.** *Ann Surg Oncol* 2007, **14**(2):833-840.

127. Yamaguchi K, Chijiwa K, Ichimiya H, Sada M, Kawakami K, Nishikata F, Konomi K, Tanaka M: **Gallbladder carcinoma in the era of laparoscopic cholecystectomy.** *Arch Surg* 1996, **131**(9):981-984; discussion 985.
128. Morris DM: **Early gallbladder cancer discovered at the time of laparoscopic cholecystectomy.** *Surg Laparosc Endosc* 1995, **5**(1):80.
129. Sarli L, Costi R, Roncoroni L: **Laparoscopy and gallbladder cancer.** *Am J Gastroenterol* 2002, **97**(1):206.
130. Lundberg O, Kristoffersson A: **Port site metastases from gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy. Results of a Swedish survey and review of published reports.** *Eur J Surg* 1999, **165**(3):215-222.
131. Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, Ajioka Y, Watanabe H, Hatakeyama K: **Depth of subserosal invasion predicts long-term survival after resection in patients with T2 gallbladder carcinoma.** *Ann Surg Oncol* 2003, **10**(4):447-454.
132. Chijiwa K, Nakano K, Ueda J, Noshiro H, Nagai E, Yamaguchi K, Tanaka M: **Surgical treatment of patients with T2 gallbladder carcinoma invading the subserosal layer.** *J Am Coll Surg* 2001, **192**(5):600-607.
133. Kim EK, Lee SK, Kim WW: **Does laparoscopic surgery have a role in the treatment of gallbladder cancer?** *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002, **9**(5):559-563.
134. Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, Nagakura S, Watanabe H, Hatakeyama K: **Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection.** *Br J Surg* 2001, **88**(5):675-678.
135. Ishihara S, Miyakawa S, Takada T, Takasaki K, Nimura Y, Tanaka M, Miyazaki M, Nagakawa T, Kayahara M, Horiguchi A: **Status of surgical treatment of biliary tract cancer.** *Dig Surg* 2007, **24**(2):131-136.
136. Principe A, Del Gaudio M, Ercolani G, Golfieri R, Cucchetti A, Pinna AD: **Radical surgery for gallbladder carcinoma: possibilities of survival.** *Hepatogastroenterology* 2006, **53**(71):660-664.
137. Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, Brennan MF, Blumgart LH: **Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management.** *Ann Surg* 1996, **224**(5):639-646.
138. Sasaki E, Nagino M, Ebata T, Oda K, Arai T, Nishio H, Nimura Y: **Immunohistochemically demonstrated lymph node micrometastasis and prognosis in patients with gallbladder carcinoma.** *Ann Surg* 2006, **244**(1):99-105.
139. Endo: **Indications for curative resection of advanced gallbladder cancer with hepatoduodenal ligament invasion.** *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001, **2001**;8(6):505-10.
140. Yamaguchi R, Nagino M, Oda K, Kamiya J, Uesaka K, Nimura Y: **Perineural invasion has a negative impact on survival of patients with gallbladder carcinoma.** *Br J Surg* 2002, **89**(9):1130-1136.
141. Prat FP, G.: **Diagnostic de la lithiase biliaire et de ses complications**, vol. Hépatologie. Paris: Elsevier Masson; 1998.
142. Drouard F, Delamarre J, Capron JP: **Cutaneous seeding of gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy.** *N Engl J Med* 1991, **325**(18):1316.
143. Lundberg O: **Port site metastases after laparoscopic cholecystectomy.** *Eur J Surg Suppl* 2000(585):27-30.
144. Schaeff B, Paolucci V, Thomopoulos J: **Port site recurrences after laparoscopic surgery. A review.** *Dig Surg* 1998, **15**(2):124-134.
145. Hewett P, Texler M: **Implantation carcinoma developing late after laparoscopic cholecystectomy for superficial carcinoma of the gall bladder: comment.** *Aust N Z J Surg* 1999, **69**(12):883.
146. Rieger N, McIntosh N: **Port site metastasis from synchronous primaries of the colon and ovary following laparoscopic cholecystectomy.** *Eur J Surg Oncol* 1998, **24**(2):144-145.
147. Mekeel KL, Hemming AW: **Surgical management of gallbladder carcinoma: a review.** *J Gastrointest Surg* 2007, **11**(9):1188-1193.
148. Chan KM, Yeh TS, Jan YY, Chen MF: **Laparoscopic cholecystectomy for early gallbladder carcinoma: long-term outcome in comparison with conventional open cholecystectomy.** *Surg Endosc* 2006.
149. **Consensus conference : gallstones and laparoscopic cholecystectomy.** In: 1992; 1992.
150. de Aretxabala X, Roa I, Burgos L, Araya JC, Silva J, Siegel S: **Laparoscopic cholecystectomy and gallbladder cancer.** *Surgery* 1995, **117**(4):479-480.
151. Lee SW, Gleason NR, Bessler M, Whelan RL: **Peritoneal irrigation with povidone-iodine solution after laparoscopic-assisted splenectomy significantly decreases port-tumor recurrence in a murine model.** *Dis Colon Rectum* 1999, **42**(3):319-326.
152. Aoki Y, Shimura H, Li H, Mizumoto K, Date K, Tanaka M: **A model of port-site metastases of gallbladder cancer: the influence of peritoneal injury and its repair on abdominal wall metastases.** *Surgery* 1999, **125**(5):553-559.
153. Jacobi CA, Peter FJ, Wenger FA, Ordemann J, Muller JM: **New therapeutic strategies to avoid intra- and extraperitoneal metastases during laparoscopy: results of a tumor model in the rat.** *Dig Surg* 1999, **16**(5):393-399.
154. Kwon AH, Imamura A, Kitade H, Kamiyama Y: **Unsuspected gallbladder cancer diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy.** *J Surg Oncol* 2008, **97**(3):241-245.
155. Ohtani T, Takano Y, Shirai Y, Hatakeyama K: **Early intraperitoneal dissemination after radical resection of unsuspected gallbladder carcinoma following laparoscopic cholecystectomy.** *Surg Laparosc Endosc* 1998, **8**(1):58-62.
156. Petrowsky H, Wildbrett P, Husarik DB, Hany TF, Tam S, Jochum W, Clavien PA: **Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma.** *J Hepatol* 2006, **45**(1):43-50.
157. Anderson CD, Rice MH, Pinson CW, Chapman WC, Chari RS, Delbeke D: **Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma.** *J Gastrointest Surg* 2004, **8**(1):90-97.
158. Ohtani T, Shirai Y, Tsukada K, Muto T, Hatakeyama K: **Spread of gallbladder carcinoma: CT evaluation with pathologic correlation.** *Abdom Imaging* 1996, **21**(3):195-201.
159. Fong Y, Brennan MF, Turnbull A, Colt DG, Blumgart LH: **Gallbladder cancer discovered during laparoscopic surgery. Potential for iatrogenic tumor dissemination.** *Arch Surg* 1993, **128**(9):1054-1056.

160. Weber SM, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR: **Staging laparoscopy in patients with extrahepatic biliary carcinoma. Analysis of 100 patients.** *Ann Surg* 2002, **235**(3):392-399.
161. Endo I, Shimada H, Takimoto A, Fujii Y, Miura Y, Sugita M, Morioka D, Masunari H, Tanaka K, Sekido H *et al*: **Microscopic liver metastasis: prognostic factor for patients with pT2 gallbladder carcinoma.** *World J Surg* 2004, **28**(7):692-696.
162. Ogura Y, Tabata M, Kawarada Y, Mizumoto R: **Effect of hepatic invasion on the choice of hepatic resection for advanced carcinoma of the gallbladder: histologic analysis of 32 surgical cases.** *World J Surg* 1998, **22**(3):262-266; discussion 266-267.
163. Nagakura S: **Clinical significance of lymph node micrometastases in gallbladder carcinoma.** *Surgery* 2001, **2001**;129(6):704-13.
164. Eguchi H, Ishikawa O, Ohigashi H, Kasugai T, Yokoyama S, Yamada T, Doki Y, Murata K, Miyashiro I, Sasaki Y *et al*: **Surgical significance of superficial cancer spread in early gallbladder cancer.** *Jpn J Clin Oncol* 2005, **35**(3):134-138.
165. Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I, Uchida K, Shirai Y, Muto T, Yoshida K: **Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage.** *Surgery* 1996, **120**(5):816-821.

ISAMBERT Milène

Cancer de la Vésicule de découverte fortuite : une réaction rapide s'impose.

Etude rétrospective bicentrique portant sur 57 cas traités entre 1993 et 2007.

RESUME

Rare et de pronostic sombre, le cancer de la vésicule (KVB) est souvent de découverte fortuite au cours ou au décours d'une cholécystectomie. Son traitement est chirurgical, nécessitant souvent une réintervention. Le but de notre étude était d'identifier ses facteurs pronostiques, de procéder à une analyse critique des décisions prises, et de tenter de répondre aux questions restant en suspens. Il s'agissait d'une cohorte rétrospective bicentrique portant sur 57 cas entre 1993 et 2007. Résultats : la survie à 5 ans était de 28%, corrélés à l'âge, la perforation vésiculaire au cours de la chirurgie initiale, le stade TNM, et la réalisation d'une chirurgie curative. Celle-ci était obtenue pour 43% des patients et consistait en une cholécystectomie simple pour les stades T1a et une cholécystectomie élargie avec curage ganglionnaire pour les autres stades, sans résidu tumoral. Ni le type de résection hépatique ou de curage, ni la résection de la voie biliaire principale et des orifices de trocart ni le traitement complémentaire n'étaient significatifs. Conclusion : Le traitement du KVB repose sur la cholécystectomie élargie avec curage ganglionnaire sans résidu tumoral pour les stades \geq T1b. Il faut prévenir les risques de perforation vésiculaire lors de toute cholécystectomie.

MOTS-CLES

Vésicule – Cancer – Découverte fortuite – Diagnostic – Traitement – Facteurs pronostiques