

**UNIVERSITE DE CONSTANTINE**

**FACULTE DE MÉDECINE DE CONSTANTINE**  
**Département de médecine**

**Module de gastro-entérologie**  
**4<sup>ème</sup> année médecine**  
**Polycopié**

# **Les cancers des voies biliaires**

*Pr A. LAMARA*

**Mai 2021**

# Cancers des Voies Biliaires

## I. Introduction

Les cancers des voies biliaires ou cholangio-carcinomes (CC) sont des tumeurs rares qui se développent à partir de l'épithélium des voies biliaires intra- ou extra hépatiques.

En fonction de leur origine anatomique, les CC peuvent être classés en trois entités distinctes d'étiologie et pathogénie différente. Ces tumeurs sont rares, mais leur incidence est en augmentation permanente. Les examens morphologiques sont indispensables pour le diagnostic, le bilan d'extension et de résecabilité. [1]

Dans la majorité des cas le traitement curatif (chirurgical) n'est pas possible, le recours aux drainages endoscopiques et/ ou radiologiques reste la seule option thérapeutique. En raison d'un taux de récurrence élevé, ces tumeurs restent de très mauvais pronostic.

La chimiothérapie associée ou non à la radiothérapie est actuellement utilisée dans le traitement des CC en palliatif ou en adjuvant et dans certains cas en néo adjuvant.

## II. Épidémiologie

Les cancers de la vésicule biliaire sont plus fréquents chez les femmes et les CC intra-hépatiques chez les hommes (2). L'âge moyen de diagnostic est compris entre 50 et 70 ans, et est plus élevé dans les CC extrahépatiques. La survenue d'un CC chez un sujet jeune (âge inférieur à 50 ans) doit faire rechercher un facteur étiologique. Le pronostic est médiocre, avec une survie globale à cinq ans de 25% après chirurgie curative [2].

Le cancer des VBEH a un pronostic beaucoup plus péjoratif en cas de localisation hilaire.

Les facteurs de risque de la carcinogenèse biliaire sont mal connus ; on distingue :

1. **Les Maladies biliaires congénitales** : Les maladies congénitales des voies biliaires (maladie de Caroli, fibrose hépatique congénitale et kystes du cholédoque) sont associées à un risque de cholangio-carcinome dépassant 15% dans certaines séries. Le mécanisme de carcinogenèse pourrait être lié à l'inflammation chronique des voies biliaires secondaire à la stase biliaire et à un reflux pancréatique. Les anomalies de jonction pancréatico-biliaire sont observées dans la plupart des cas.
2. Les adénomes des voies biliaires et les papillomatoses biliaires sont un risque accru de transformation en cholangio-carcinome.
3. Les cholécystites
4. Les maladies inflammatoires du tube digestif (RCUH).
5. La polypose adénomateuse familiale.
6. Le thorotrast ; produit de contraste radiologique (x risquesx300).
7. Infestations parasitaires : infestation chronique des voies biliaires par : Opisthoris viverrini ou Clonorchis sinensis.
8. Lithiase biliaire intrahépatique
9. La stase biliaire et les angiocholites répétées pourraient entraîner une inflammation chronique de l'épithélium biliaire, responsable de cholangio-carcinome dans environ 10 % des cas.

امضاء : لعمارة عبد الحق

أستاذ في الجراحة العامة

### III. Anatomopathologie :

L'Adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent, d'autres formes histologiques peuvent être observées :

- Le carcinome épidermoïde représente  $\approx 4\%$  des cancers de la vésicule biliaire.
- Le carcinome à petites cellules est un carcinome neuroendocrine dont les cellules se disposent en travées ou en amas.
- Le carcinome indifférencié représente 5% des cancers de la vésicule biliaire
- Les autres tumeurs malignes sont très rares : léiomyosarcomes, rhabdomyosarcomes, lymphomes et mélanomes biliaires primitifs.
- Les tumeurs secondaires sont rares et sont de découverte autoptique

Classifications histopronostiques (Annexes).

### IV. Classifications :

Les cancers biliaires doivent être classés selon la classification TNM-AJCC-UICC (Amin 2017) en fonction de leur localisation :

Cholangiocarcinomes intra-hépatiques (« périphériques ») (10-20%), développés aux dépens des voies biliaires intra-hépatiques de deuxième ordre

Les carcinomes mixtes (hépatocholangiocarcinomes)

Cholangiocarcinomes extra-hépatiques :

Proximaux ou péri-hilaires (tumeurs de Klatskin) (50%), développés aux dépens des canaux hépatiques communs, droit et/ou gauche

Distaux (30-40%), développés sur le cholédoque en aval de l'insertion du canal cystique

Carcinomes de la vésicule biliaire

Carcinomes de l'ampoule de Vater (ampullomes vatriens).

## 1. Le cholangiocarcinome intrahépatique

Le cholangiocarcinome intrahépatique (CCI) est le **cancer primitif** du foie le plus fréquent, après le carcinome hépatocellulaire (CHC). Son incidence varie considérablement dans le monde allant de 0.3 pour 100000 habitants au Canada jusqu'à 80 pour 100000 habitants dans le nord de la Thaïlande.

Les variations géographiques et ethniques dans l'épidémiologie des CCI, reflètent des influences génétiques et environnementales. [2-3]

**A un stade précoce généralement asymptomatique** découvert de manière fortuite ou lors d'examen de dépistage dans le cadre d'une maladie chronique du foie. A un stade plus avancé, les CCI peuvent être révélés par une perte de poids, une altération de l'état général, des douleurs abdominales, un ictère, une hépatomégalie tumorale, une fièvre avec sueurs nocturnes.

Le diagnostic est posé par un faisceau d'arguments anatomopathologiques et radiologiques afin de s'assurer de l'absence de tumeur primitive extrahépatique.

**Au scanner**, l'aspect caractéristique est celui d'une masse hypodense mal limitée avec une rétraction capsulaire et parfois une dilatation segmentaire des voies biliaires. La captation du produit de contraste initialement périphérique en couronne est progressive du temps artériel au temps veineux [4].

**A L'IRM**, un aspect hypointenses en pondération T1 et hyperintenses en T2 avec parfois un hyposignal central correspondant à des zones de fibrose, on note un rehaussement périphérique à la phase artérielle suiv par un remplissage progressif et concentrique de la tumeur [4].

Une élévation du CA19-9 a une valeur pronostique [5].

Un taux d'alpha-fœtoprotéine peut être augmenté dans 20 % des cas.

D'autres marqueurs sériques (fragment de CK19, CA 242) ne sont pas utilisés en routine. Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse histologique montrant un adénocarcinome, parfois muqueux, avec des structures papillaires ou tubulaires et un stroma fibreux qui peut être abondant. La réalisation d'une biopsie est donc nécessaire y compris chez les patients cirrhotiques chez qui le diagnostic différentiel avec un CHC est important.

L'aspect histologique des CCI est très similaire à celui de métastases d'adénocarcinomes d'origine extra-hépatique en particulier d'origine pulmonaire, pancréatique ou digestive rendant le diagnostic histologique de certitude difficile. [1]

Une fois le diagnostic est posé par l'étude histo-immunologique un bilan radiologique est nécessaire pour évaluer la résecabilité et donc l'extension locorégionale et à distance (extra-hépatique) de la maladie. L'angio-scanner en plus de l'évaluation de l'extension locale vasculaire portale. Il permet également de faire une volumétrie hépatique et d'identifier des localisations extra-hépatiques.

Le traitement curatif reste chirurgical et consiste à une hépatectomie en fonction du siège et de l'étendue de la tumeur. La chimiothérapie est utilisée après chirurgie en adjuvant ou en palliatif. La transplantation hépatique est en cours d'évaluation pour des cas sélectionnés.

## 2. Cancer de la voie biliaire principale

Les cancers de la voie biliaire principale regroupent l'ensemble des tumeurs malignes primitives développées à partir des voies biliaires depuis le hile du foie jusqu'à leur abouchement dans le duodénum, on distingue donc les cholangiocarcinome du hile, les cholangiocarcinome moyens et les cholangiocarcinomes distaux.

L'ictère représente le symptôme le plus fréquent des cancers de la VBP, associé à un prurit, une altération de l'état général et une perte de poids, une anorexie et de vagues douleurs abdominales. Une hémorragie digestive basse en rapport avec une hémobilie est rare. La palpation peut révéler une grosse vésicule biliaire, masse abdominale ou d'une hépatomégalie.

Le bilan biologique est le plus souvent celui d'une cholestase ictérique à prédominance de bilirubine conjuguée. Un syndrome inflammatoire (plaquettes, alpha 2 globulines, CRP augmentées) peut être présent. L'antigène CA 19-9 est élevé dans les tumeurs bilio-pancréatiques.

Le scanner thoraco-abdominal permet un diagnostic de siège et un bilan d'extension et ainsi de résecabilité. L'échoendoscopie permet de préciser les rapports de la tumeur avec les axes vasculaires et de réaliser des biopsies ou une cytoponction.

L'opacification de l'arbre biliaire précise le siège et la hauteur de l'obstacle :

La cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) est la technique de choix lorsqu'il s'agit d'un obstacle distal et elle permet la mise en place d'une prothèse biliaire.

La cholangio-pancréatographie reste l'examen de choix pour l'opacification des voies biliaires et l'évaluation de l'extension tumorale.

À partir des données morphologiques, on peut distinguer les tumeurs du hile, et tumeurs de la voie biliaire distale.

Les tumeurs de la voie biliaire distale englobent la localisation sur la voie biliaire en dehors de la convergence, elles peuvent être bourgeonnantes, sténosante ou infiltrantes. Il faut les

- Concernant les tumeurs du hile ou périhilaires, plusieurs classifications ont été proposées, la plus utilisée est: la **classification de Bismuth-Corlette [Bismuth1975]**
- Cette classification est peu utile, car elle n'évalue pas l'envahissement vasculaire.
- Type I : tumeur du canal hépatique commun n'envahissant pas la bifurcation hilaire
- Type II : tumeur envahissant a bifurcation hilaire,
- Type III : tumeur envahissant la bifurcation hilaire et la première bifurcation du canal hépatique droit (type IIIa) ou du canal hépatique gauche (type IIIb),
- Type IV : tumeur multicentrique ou envahissant les bifurcations des canaux hépatiques droit et gauche.

L'examen du produit de broyage endoscopique des voies biliaires permet souvent le diagnostic histologique.

La **chirurgie curative** a pour objectif l'exérèse de la totalité la tumeur primitive et ses ganglions lymphatiques satellites. L'étendue de l'exérèse sera donc conditionnée par le siège et l'extension de la tumeur primitive.

Pour les **tumeurs du hile**, la chirurgie consiste en une résection hépatique droite ou gauche élargie au segment 1 et associée à un curage ganglionnaire.

L'exérèse est en règle toujours possible, avec un curage en bloc du pédicule hépatique et cholécystectomie dans le cas de localisation sur le **cholédoque moyen**. Il serait préférable de réaliser une duodéno pancréatectomie céphalique.

Le traitement des **formes non opérables** repose sur la mise en place de prothèses biliaires le plus souvent par voies rétrogrades, parfois par voie transhépatique dans l'objectif est de lever l'obstacle, les prothèses biliaires définitives, doivent franchir la tumeur pour rétablir un flux biliaire dans le tube digestif, ces prothèses peuvent être un traitement d'attente en vue d'une préparation à une chirurgie curative ultérieure, dans ce cas sont associées à un traitement néo adjuvant. La chimiothérapie peut être donc proposée en néo adjuvant dans le cas de tumeur résécable ou en adjuvant à une chirurgie radicale ou bien en palliatif, aussi elle peut être associée à une radiothérapie.

### 3- Cancer de la vésicule biliaire

Le cancer de la vésicule biliaire, qui a une épidémiologie et une biologie spécifique, devrait être distingué des CC. Le carcinome de la vésicule biliaire est le plus fréquent des cancers biliaires et représente le cinquième cancer gastro-intestinal, retrouvé sur 1-2% des pièces de cholécystectomie.

Le cancer de la vésicule biliaire est depuis longtemps associé à un très mauvais pronostic [6-9]. L'incidence du cancer de la vésicule biliaire est basée sur le facteur étiologique central représenté par la lithiase biliaire, avec des variations selon la géographie et la race reflétant l'incidence de calculs biliaires. [6]. La découverte de cancer sur pièce de cholécystectomie pour lithiase « **Incidental Cancer** » représente 0,2 à 2 % de toutes les cholécystectomies [6] est surtout une forme précoce et de bons pronostics [2]

L'Algérie est considérée comme une zone d'incidence moyenne à élevée avec un taux pouvant atteindre 8 à 10/100 000 habitants (registre du cancer Sétif).

L'incidence du cancer de la vésicule biliaire est estimée à 2 pour 100 000 habitants aux États-Unis. [3] En Europe occidentale, l'incidence est inférieure à 5 cas/100000 habitants et de 1.3/100000 habitant en l'an 2000 en Norvège. [6]

امضاء : لمهارة عبد الحق  
أستاذ في الجراحة العامة

**D'étiologie multifactorielle** [7], plus fréquent chez la femme que chez l'homme, le sexe ratio est de 1,3 [8] en relation en partie avec les facteurs de risque les plus fréquents : la lithiase biliaire, la cholécystite chronique, l'obésité, les adénomes de la vésicule biliaire et les anomalies de la jonction bilio-pancréatique. [7]. 85% des cancers de la vésicule biliaire sont des adénocarcinomes, les adénocarcinomes squameux et les carcinomes épidermoïdes sont rares. [8] Caractérisé par une latence clinique, la découverte tardive à un stade avancé et une survie globale à 5ans de 15 à 27%. [9, 10]

Le cancer de la vésicule est **longtemps asymptomatique**, et la majorité des patients ont une maladie évoluée au moment du diagnostic : le symptôme le plus constant est la douleur, de type biliaire, siégeant dans l'hypocondre droit, intense, irradiant dans le dos et s'accompagnant d'inhibition respiratoire. Les autres signes révélateurs sont l'ictère, un amaigrissement, une fièvre, des nausées et des vomissements, une masse de l'hypocondre droit. La symptomatologie peut être celle d'une **maladie biliaire bénigne** (cholécystite aiguë).

Les marqueurs tumoraux ACE, alphafoetoprotéine, et CA19-9 peuvent être augmentés de façon très importante.

**L'échographie et la TDM** ont un but diagnostique en visualisant la tumeur, et pronostic en évaluant l'extension locorégionale.

La forme bourgeonnante donne un aspect de lésion végétante faisant saillie dans la lumière vésiculaire ; à un stade plus avancé, la lumière vésiculaire, n'est plus visualisée, et il y a une masse dans le lit vésiculaire où on peut, retrouver des zones liquidiennes et des images hyperéchogènes avec cône d'ombre ou hyper denses orientant vers un calculo-cancer. La forme infiltrante réalise un épaississement de la paroi vésiculaire.

**L'écho-doppler couleur** semble avoir un grand intérêt diagnostique ; une élévation anormale du flux sanguin artériel dans une masse vésiculaire ou dans la paroi vésiculaire semble caractéristique du cancer primitif de la vésicule et permet de le différencier des lésions métastatiques et des lésions bénignes de la vésicule biliaire. (Le polype adénomateux, donne une image hyperéchogène arrondie, pédiculée ou sessile, fixée à la paroi, sans cône d'ombre. L'adénomyomatose se traduit par un épaississement pariétal diffus ou localisé avec diverticules intra muraux.

Du fait de son siège, le cancer de la vésicule s'étend avant tout par contiguïté au foie, plus rarement à l'estomac, au duodénum, ou au côlon transverse, pouvant alors entraîner une fistule bilio digestive.

La perforation tumorale de la vésicule est responsable d'une dissémination péritonéale pouvant se compliquer d'une atteinte ovarienne réalisant une tumeur de Krukenberg. L'atteinte ganglionnaire est souvent rapide et présente chez la moitié des malades au moment du diagnostic. Les métastases par voie hématogène sont moins fréquentes et concernent surtout le foie et les poumons, l'extension locorégionale, par contiguïté ou par métastase, est souvent présente au moment du diagnostic d'où l'intérêt d'une exploration radiologique par scanner thoracoabdominal (TAP) et éventuellement une IRM pelvienne.

**La chirurgie radicale (résection R0)** reste le seul traitement curatif il s'agit de la cholécystectomie élargie avec curage ganglionnaire, les résultats dépendent en grande partie du stade de la maladie [11, 12] plusieurs facteurs influencent le type et l'étendu des résections, essentiellement le stade et les circonstances de découverte. Cette résection peut être une simple cholécystectomie, une cholécystectomie radicale, une hépatectomie du segment V et IV antérieur avec résection ou non de la voie biliaire [13] Voir même une résection élargie aux organes de voisinage (foie, pancréas, duodénum et/ou le colon). La chimiothérapie est utilisée en adjuvant après une chirurgie curative et en palliatif dans les formes non résecables.

## V. Conclusion

Ces dernières années de grands progrès ont été réalisés dans la prise en charge des cancers des voies biliaires par l'introduction de nouvelles techniques d'imagerie non invasives en association avec les études en immunohistochimie permettant de poser un diagnostic de certitude. En plus de l'apport au diagnostic, les explorations radiologiques et endoscopiques sont très utiles dans le traitement par la mise en place de prothèses et/ou de stents biliaires qu'il soit dans le cadre d'une préparation à une chirurgie curative ou dans le cadre d'un traitement palliatif associé à une chimiothérapie. En pratique, il est conseillé d'opérer les patients si cela est possible, car seule la chirurgie permet d'obtenir une survie prolongée, une radiochimiothérapie peut être indiquée chez les sujets jeunes. Malgré les avancées récentes, le pronostic des cancers des voies reste mauvais en partie lié au retard diagnostic.

## Références

1. Jarnagin W, Winston C. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis and staging. *HPB*. 2005;7:244-51.
2. Kawarada Y, Ymagiwa K, Das BC (2002) Analysis of relationship between clinicopathologic factors and survival time in Intrahepatic cholangiocarcinoma *Am J Surg* 183: 679-85
3. Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, Brooks GA. Forty-Year Trends in Cholangiocarcinoma Incidence In the U.S.: Intrahepatic Disease on the Rise. *Oncologist*. 2016;21(5):594-9.
4. Ciresa M, De Gaetano AM, Pompei M, Savlano A, Infante A, Montagna M, et al. Enhancement patterns of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma at multiphasic computed tomography and magnetic resonance imaging and correlation with clinicopathologic features. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(15):2786-97.
5. Bergquist JR, Ivanics T, Storlie CB, Groeschl RT, TeeMC, Habermann EB, et al. Implications of CA19-9 elevation for survival, staging, and treatment sequencing in intrahepatic cholangiocarcinoma: A national cohort analysis. *Surg Oncol*. 2016;114 (4):475-82.
6. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* 2003; 4:167-176.
7. Varshney S, Butturini G, Gupta R. Incidental carcinoma of the gallbladder. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28:4-10
8. Randi, G., et al. (2006). "Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors." *Int J Cancer*118(7): 1591-1602.
9. Roa, I., et al. (2014). "Gallbladder cancer in Chile: Pathologic characteristics of survival and prognostic factors: analysis of 1,366 cases." *Am J ClinPathol*141(5): 675-682.
10. Kim, S. H., et al. (2016). "Optimal assessment of lymph node status in gallbladder cancer." *Eur J Surg Oncol*42(2): 205-210.
11. Shibata, K., et al. (2009). "Lymphatic invasion: an important prognostic factor for stages T1b-T3 gallbladder cancer and an indication for additional radical resection of incidental gallbladder cancer." *World J Surg*33(5): 1035-1041.
12. Wiggers, J. K., et al. (2014). "Patterns of recurrence after resection of gallbladder cancer without routine extrahepatic bile duct resection." *HPB (Oxford)*16(7): 635-640.
13. Rai, A., et al. (2004). "A review of association of dietary factors in gallbladder cancer." *Indian J Cancer*41(4): 147-151.

إمضاء : لعمارة عبد الحق  
أستاذ في الجراحة العامة

## ANNEXES

Classification TNM-UICC-AJCC (8ème édition 2017) des cholangiocarcinomes extra-hépatiques distaux (au-delà de l'insertion du canal cystique)

T	Cholangio
TX	Non évaluable
T0	Pas de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ / dysplasie de haut grade
T1	Tumeur envahissant la paroi de la voie biliaire sur moins de 5 mm de profondeur
T2	Tumeur envahissant la paroi de la voie biliaire sur plus de 5 mm et moins de 12 mm de profondeur
T3	Tumeur envahissant la paroi de la voie biliaire sur plus de 12 mm de profondeur
T4	Atteinte du tronc cœliaque, de l'artère mésentérique supérieure et/ou de l'artère hépatique commune
N	Non évaluable
NX	
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	1 à 3 métastases ganglionnaires régionales
N2	≥ 4 métastases ganglionnaires régionales
M	Pas de métastase à distance
M0	Métastase(s) à distance
M1	

Stades pronostiques de l'AJCC des cholangiocarcinomes extra-hépatiques distaux (au-delà de l'insertion du canal cystique)

0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0-N1	M0
IIIA	T1-T2-T3	N2	M0
IIIB	T4	Tcut N	M0
IV	Tout T	Tcut N	M1

Classification TNM-UICC-AJCC (8ème édition 2017)  
des cancers biliaires intra-hépatiques

T	Critères
TX	Non évaluable
T0	Pas de tumeur primitive
Ta	Carcinome in situ (tumeur intra-canaliculaire)
T1	Tumeur unique, sans invasion vasculaire
T1a	≤ 5 cm de grand axe
T1b	> 5 cm de grand axe
T2	Tumeur unique avec invasion vasculaire intra-hépatique, ou tumeurs multiples (avec ou sans invasion vasculaire)
T3	Tumeur avec perforation du pariétale viscéral
T4	Tumeur envahissant localement les structures extra-hépatiques via une invasion hépatique directe
N	
NX	Non évaluable
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s)
M	
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance

Stades pronostiques de l'AJCC des cholangiocarcinomes extra-hépatiques proximaux (péri-hilaires ou tumeurs de Klatskin)

0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a-b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	Tout T	N1	M0
IVA	Tout T	N2	M0
IVB	Tout T	Tout N	M1

Classification TNM-UICC-AJCC (8ème édition 2017) des cancers de la vésicule biliaire (canal cystique inclus)

T	Critères
TX	Non évaluable
T0	Pas de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur envahissant la lamina propria ou la musculéuse
T1a	Tumeur envahissant la lamina propria
T1b	Tumeur envahissant la musculéuse
T2	Tumeur envahissant les tissus périmusculaires, sans extension à la séreuse ou dans le tissu hépatique
T2a	Tumeur envahissant les tissus périmusculaires, sans extension à la séreuse (face péritonéale)
T2b	Tumeur envahissant les tissus périmusculaires, sans extension au foie (face hépatique)
T3	Tumeur avec perforation du péritoine viscéral et/ou invasion directe du foie et/ou d'un organe/structure extra-hépatique (par contiguïté) (estomac, duodénum, colon, pancréas, omentum, voies biliaires extrahépatiques)
T4	Atteinte du tronc porte, de l'artère hépatique commune ou envahissant plus de 2 organes/structures extra-hépatiques (par contiguïté)
N	
NX	Non évaluable
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	1 à 3 métastases ganglionnaires régionales
N2	≥ 4 métastases ganglionnaires régionales
M	
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance