

Aspects cliniques récents du cholangiocarcinome

Professeur Didier SAMUEL
Centre Hépato Biliaire - Hôpital Paul Brousse

Le cholangiocarcinome est une tumeur maligne de pronostic sombre. On distingue les cholangiocarcinomes intra-hépatiques ou extra-hépatiques. Le caractère sombre du pronostic est dû en partie à la découverte souvent très tardive de cette tumeur. La plupart des patients ont en effet une tumeur non résecable au moment du diagnostic. Actuellement la survie est inférieure à 5% à 5 ans. 90 % des cholangiocarcinomes sont des adénocarcinomes. 60 à 70 % sont des tumeurs à la bifurcation des canaux biliaires ou tumeurs de Klatskin, 20 à 30 % des tumeurs de la voie biliaire principale, 5 à 10 % des cholangiocarcinomes sont périphériques, provenant des petits canaux biliaires et se développant dans le parenchyme hépatique lui-même. Les cholangiocarcinomes intra-hépatiques sont classés dans les tumeurs primitives du foie.

Epidémiologie :

Le cholangiocarcinome représente 3 % de l'ensemble des cancers digestifs. Il est la deuxième tumeur primitive du foie derrière le carcinome hépatocellulaire. Le pic d'âge des patients avec cette maladie est la soixante-dixième année et il y a une légère prépondérance des hommes. Aux Etats-Unis, l'incidence rapportée est de 1 à 2 cas par 100 000 soit 3 500 nouveaux cas par an.

L'élément nouveau de ces dernières années est l'augmentation significative de l'incidence du cholangiocarcinome intra-hépatique. Cette augmentation semble majeure en Grande-Bretagne, aux Etats-Unis, en Australie. Un peu moins significative en France, en Italie, en Japon. Il n'y a pas d'explication actuelle à l'augmentation très importante de l'incidence des nouveaux cas de cholangiocarcinomes intra-hépatiques. Cette augmentation ne semble pas retrouvée pour le cholangiocarcinome extra-hépatique dont l'incidence semble stable ou en très légère diminution.

Facteurs de risques :

Les facteurs de risques de cholangiocarcinome sont en partie inconnus. Cependant certains facteurs de risques sont connus :

a) La cholangite sclérosante primitive (CSP) est la première cause prédisposant à ce cancer en Europe de l'Ouest et aux Etats-Unis. Des taux de cholangiocarcinome de l'ordre de 8 à 40 % ont été rapportés chez des patients avec CSP.

b) Les infections parasitaires, certains parasites comme *opisthorcis viverrini* et *clonorchis sinensis* ont été associés en Thaïlande à la survenue de cholangiocarcinomes.

c) Les maladies polykystiques du foie. Le syndrome de Caroli, la fibrose hépatique congénitale, les kystes du cholédoque, portent un risque de 15 % de transformation maligne. Après une vingtaine d'années, le risque de développement de cholangiocarcinome est de l'ordre de 25 à 30 % dans les kystes du cholédoque non traités. Le mécanisme pourrait être une inflammation chronique de la voie biliaire.

d) Autres causes :

- Les calculs biliaires intra hépatiques.
- L'exposition à des des carcinogènes chimiques (dioxine).
- L'hépatite virale.

Des études cas - contrôle en Corée ont suggéré une association entre le cholangiocarcinome et le virus de l'hépatite C et le virus de l'hépatite B. Ceci a été retrouvé également dans une étude venant d'Italie. Aux Etats-Unis, un lien a été retrouvé avec le virus de l'hépatite C, le VIH, la présence d'une cirrhose hépatique et la présence d'un diabète.

Les symptômes cliniques :

Les symptômes sont variables, ils dépendent en fait de la localisation de la tumeur.

Les lésions à la bifurcation des canaux biliaires provoquent un ictère cholestatique, sans douleur.

Les tumeurs périphériques, cholangiocarcinome intra-hépatique, ne sont souvent détectées que très tardivement à l'occasion de malaises, d'une perte de poids, éventuellement de douleurs abdominales, rarement d'angiocholites.

Diagnostic :

En cas de tumeur de Klatskin, le diagnostic est suspecté devant une sténose hilare associée à un ictère cholestatique. Dans certains cas, le diagnostic histologique est extrêmement difficile et le diagnostic différentiel avec des

sténoses bénignes (iatrogène, cholangite sclérosante primitive, lithiase cholédocienne) ou d'autres cancers comme le cancer de la voie biliaire envahissant le hile.

Eléments biochimiques :

L'élévation du CA 19-9 et de l'ACE sont classiques. La sensibilité du CA19-9 du cholangiocarcinome en cas de cholangite sclérosante primitive est de 38-39 % avec une spécificité de 50 à 98 %. En l'absence de cholangite sclérosante primitive, la sensibilité du CA19-9 pour des valeurs de plus de 100 unités/ml est de 53 % avec des spécificités entre 75 et 90 %.

L'ACE est surtout un marqueur pour le cancer colo rectal. Il a une sensibilité, une spécificité insuffisantes pour le cholangiocarcinome.

Les examens radiologiques :

Les examens radiologiques sont essentiels : scanners, échographies, cholangio-RMN. Dans les cholangiocarcinomes extra-hépatiques, la cholangiographie directe soit par CPRE, soit par ponction trans-hépatique (selon l'expertise locale), permet de définir les caractéristiques anatomiques.

Le stade clinique des cholangiocarcinomes intra-hépatiques est basé sur la classification TNM. L'envahissement des canaux biliaires par les tumeurs péri-hilaires est habituellement classé selon la classification de Bismuth.

Le traitement :

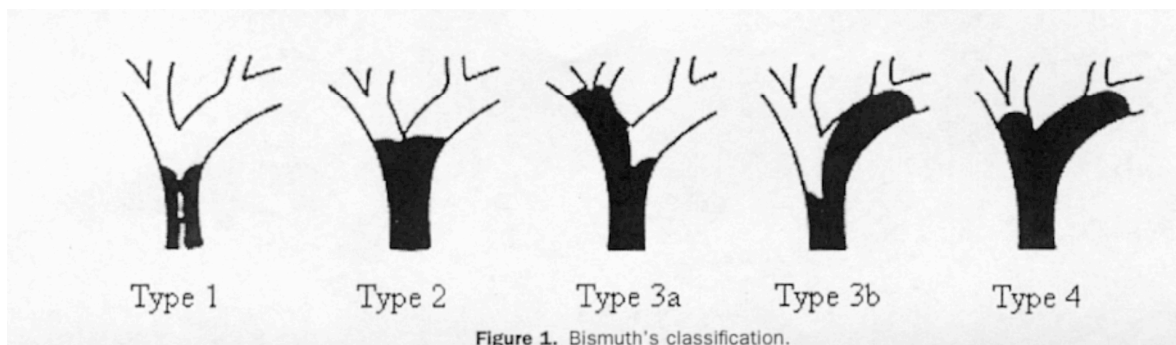
Le traitement de première intention prioritaire est la chirurgie d'exérèse qui lorsqu'elle est possible avec des marges de résection saines, permet d'obtenir des survies allant jusqu'à 45 % à 5 ans. Cependant il s'agit d'une minorité des patients, les métastases ganglionnaires étant très fréquentes dans ce type de cholangiocarcinome. Les traitements adjuvants ou néo-adjuvants par chimiothérapie seront revus plus loin.

La transplantation hépatique n'est réalisée qu'au cas par cas. La plupart des cholangiocarcinomes sont considérés comme des contre-indications à la transplantation. La présence d'un cholangiocarcinome chez un patient ayant une cholangite sclérosante primitive aggrave de façon significative le pronostic après transplantation hépatique. Récemment un protocole très agressif de la Mayo Clinic, chez 28 patients avec cholangiocarcinome péri-hilaire non résécable de stade 1-2, sans envahissement extra-hépatique, traité préalablement par irradiation externe, chimiothérapie par le 5 FU et brachythérapie avec de l'irridium 192, associé à de la Capécitabine, avant la transplantation, a permis d'obtenir des survies de 80 % à 5 ans. Ce protocole

très agressif et ses résultats n'ont pas encore été reproduits par d'autres équipes.

Dans de très nombreux cas, le traitement sera purement palliatif, dans les cholangiocarcinomes intra hépatiques, par chimiothérapie et dans les cholangiocarcinomes extra hépatiques avec ictère par drainage biliaire associé ou non à une chimiothérapie.

Au total, le cholangiocarcinome est une tumeur d'expression multiforme, se différenciant essentiellement en un cholangiocarcinome intra et extra-hépatique dont l'évolution est globalement différente mais le pronostic spontanément mauvais. Pour des raisons peu claires, l'incidence du cholangiocarcinome intra-hépatique est en très nette augmentation dans les dernières années. Une détection plus précoce du cholangiocarcinome, une meilleure compréhension des mécanismes de carcinogénèse, l'apport de nouvelles molécules anti-cancéreuses, ciblées sur ce type de tumeur, doit permettre d'améliorer significativement le pronostic dans les années futures.



Références :

- 1) **Sa.Khan et al** : Cholangiocarcinoma - The Lancet, 2005 ; 366 : 1303-1314.
- 2) **Y.H. Shaib et al** : Risk factors of intra hepatic cholangiocarcinoma in the United States : A case-control study - Gastroenterology 2005 ; 128 : 620-628.
- 3) **S.A. Khan et al** : Changing International trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours - Journal of Hepatology ; 2002 ; 37 : 806-813.
- 4) **H. Malhi et al** : Cholangiocarcinoma : modern advances in understanding a deadly old disease - Journal of Hepatology ; 2006 ; 45 : 856-867.