

# Cholangiocarcinome (CCK) sur foie cirrhotique : Epidémiologie, diagnostic et prise en charge médicale

**Professeur Olivier Rosmorduc**

*Service Hépatologie  
Hôpital St-Antoine  
Paris*

Les facteurs étiologiques classiques pour le cholangiocarcinome intrahépatique (CCIH) comme l'inflammation chronique des voies biliaires intrahépatiques et les infections parasitaires sont absents chez la plupart des patients provenant des pays occidentaux. Bien que la cirrhose et les autres causes de maladies chroniques du foie aient été impliquées dans la carcinogenèse biliaire, leur contribution n'est pas définitivement établie. Onze études comprenant des patients provenant de régions de faible ou de forte incidence ont permis d'étudier l'association potentielle entre cirrhose, diabète et obésité et la survenue d'un CCIH. Une méta-analyse incluant 7 de ces études a montré que la cirrhose était effectivement associée à un RR de CCIH de 22.92 (95% CI : 18.24-28.79). Parallèlement, il existait aussi un risque augmenté de CCIH pour des facteurs étiologiques habituellement impliqués dans les maladies chroniques du foie : RR 4.84 (2.41-9.71) pour l'hépatite C, RR 5.10 (2.91-8.95) pour l'hépatite B, RR 1.89 (1.74-2.07) pour le diabète de type II et RR 2.81 (1.51-5.21) pour l'alcool (1). Ces résultats suggèrent que ces facteurs étiologiques sont aussi des facteurs de risque majeurs pour le CCIH et qu'il existe probablement un mécanisme physiopathologique commun pour les différentes tumeurs épithéliales primitives hépatiques (1). Une prévalence élevée d'AgHBs a d'ailleurs été retrouvée chez des patients asiatiques de moins de 40 ans (avec ou sans cirrhose) atteints de CCIH (2).

Environ 14 % des CCIH sont associés à une cirrhose sous-jacente (vs 4 % pour le CCEH) (3). Il existe une dysplasie des canaux biliaires dans 2% des foies explantés pour cirrhose liée au VHC et/ou à l'alcool (4) et des lésions néoplasiques intraépithéliales biliaires, précurseurs reconnus des cholangiocarcinomes intrahépatiques, ont été retrouvées au niveau des canaux biliaires hilaires d'explants hépatiques de patients cirrhotiques. Les foies cirrhotiques dont l'origine était alcoolique ou mixte (alcool et VHC) avaient la prévalence la plus élevée de ces lésions néoplasiques intraépithéliales de haut grade par rapport aux foies cirrhotiques liés au VHC seul ou aux foies non cirrhotiques (5).

Dans une série Européenne de 67 patients avec CCIH, l'âge moyen des patients était de 66 ans. Les patients avec CCIH sur foie pathologique étaient le plus souvent asymptomatiques et des stigmates biologiques d'infections par le VHB ou le VHC étaient présents dans 37.3% des cas de CCIH ou de tumeurs mixtes (CHC + CCIH). Une maladie chronique du foie était présente chez 38.7% de ces patients (25.3% avec une cirrhose et 13.4% avec une hépatite chronique). Les tumeurs survenant sur un foie cirrhotique ou fibreux étaient de plus petite taille que celles survenant sur un foie sain (4.6 cm vs 8 cm). La majorité des CCIH étaient des CC purs (74%) et 26% étaient des formes mixtes (CHC + CCIH). Plus de la moitié (56%) des tumeurs développées sur un foie pathologique étaient des formes mixtes (CHC-CCIH) alors que ce phénotype était plus rare lorsque le foie était sain (15.3%) (6). Dans cette grande série, le diagnostic de CCIH sur foie pathologique n'a été établi en préopératoire que chez 19% des patients (vs 53% en cas de foie sain).

L'aspect le plus caractéristique du CCIH sur foie cirrhotique en IRM est une captation progressive du produit de contraste aux différentes phases (80.6%) sans lavage au temps tardif (à la différence du CHC). Dans les autres cas (19,4%), une prise de contraste stable à tous les temps a été observée. Cet aspect en imagerie peut varier en fonction de la taille tumorale : une prise de contraste progressive étant plus fréquente pour les tumeurs de diamètre supérieur à 20 mm et une prise de contraste stable étant plus fréquente plus les lésions inférieures à 20 mm (7). L'évaluation

de la phase tardive est donc nécessaire pour pouvoir différencier le CCIH du CHC sur foie cirrhotique. En l'absence de lavage, une biopsie de la lésion est nécessaire pour confirmer la suspicion de CCIH.

Une résection a été possible chez la quasi-totalité des patients avec CCIH sur foie pathologique (96%) et chez 63% des patients avec foie normal (6). Les meilleurs résultats de la chirurgie ont été observés dans le groupe des patients cirrhotiques chez lesquels le CCIH a été diagnostiqué au cours d'un programme de dépistage pour le CHC avec une survie à 5 ans de 76,6 %. La présence de métastases ganglionnaires était un facteur péjoratif mais la survie des patients N+ a été de 14.7 mois après résection et curage ganglionnaire.

Ces patients avec CCIH développés sur une cirrhose compensée sont, en cas de contre-indication opératoire, aussi éligibles aux traitements médicaux des CC incluant la chimiothérapie systémique (gemcitabine-oxaliplatine ou -cisplatine) mais ils pourraient bénéficier de thérapies ciblées (sorafenib ; sunitinib) et de traitements loco-régionaux comme la radioembolisation (8).

## Références

- (1) Palmer W, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancer? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012 ;57: 69-76
- (2) Zhou HB, Wang H, Zhou DX et al. Etiological and clinicopathologic characteristics of intrahepatic cholangiocarcinoma in young patients. *World J Gastroenterol* 2010 ;16:881-885.
- (3) Alvaro A, Consiglia Bragazzi M, Benedetti A et al. Cholangiocarcinoma in Italy: a national survey on clinical characteristics, diagnostic modalities and treatment. Results from the "cholangiocarcinoma committee" of the Italian Association for the Study of Liver Disease. *Digestive and Liver Disease* 2011; 43:60-65.
- (4) Torbenson M, Yeh MM, Abraham SC. Bile duct dysplasia in the setting of chronic hepatitis C and alcohol cirrhosis. *Am J Surg Pathol* 2007 ;31:1410-1413
- (5) Wu TT, Levy M, Correa AM et al. Biliary Intraepithelial Neoplasia in patients without chronic biliary disease. *Cancer* 2009 ; 115:4564-4575
- (6) Portolani N, Baiocchi GKL, Coniglio A et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a western experience. *Annals of Surgical Oncology* 2008;15:1880-1890.
- (7) Rimola J, Forner A, Reig M et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009 ;50:791-798
- (8) Ibrahim S, Mulcahy M, Lewandowski R et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using Yttrium-90 microspheres. *Cancer* 2008 ;113:2119-2128