

**EPU Paris VII**



# *Journée d'Hépatologie de l'Hôpital Beaujon*

Samedi 7 janvier 2006

Palais des Congrès de Paris  
Porte Maillot - Niveau 3

*Organisateur scientifique*

Professeur Dominique VALLA

*Renseignements et inscriptions*

**BCA**

6, boulevard du Général Leclerc  
92118 Clichy Cedex - France  
contact@b-c-a.fr - www.b-c-a.fr  
T : +33 (0)1 41 06 67 70  
F : +33 (0)1 41 06 67 79

## **Cholangiocarcinome. Est-ce bien exceptionnel ?**

**Françoise DEGOS**

Service d'Hépatologie  
Hôpital Beaujon  
100, Bld du Général Leclerc  
92118 CLICHY CEDEX

[francoise.degos@bjn.ap-hop-paris.fr](mailto:francoise.degos@bjn.ap-hop-paris.fr)

## Introduction

On appelle cholangiocarcinomes les cancers primitifs des voies biliaires intra-hépatiques ou extra-hépatiques. Dans cet exposé, les cancers primitifs de la voie biliaire principale ou de la vésicule biliaire ne seront pas envisagés.

Les cholangiocarcinomes représentent la deuxième cause de cancer primitif hépatobiliaires. Ils rendent compte d'environ 2000 cas par an en France, et de 7500 aux Etats Unis. Il s'agit dans la plupart des cas d'adénocarcinomes.

Une fois exclus les cancers primitifs de la voie biliaire principale ou de la vésicule biliaire, on distingue deux types de cholangiocarcinome : **les cholangiocarcinomes hilaires ou péri-hilaires** (ou tumeur de Klatskin) qui sont localisés au niveau de la convergence des voies canaux biliaires droit et gauche qui rendent compte de 40 à 70% de l'ensemble des cholangiocarcinome ; et les **cholangiocarcinomes intra-hépatiques**, périphériques, situés en plein parenchyme, qui sont plus rares (5 à 20%) et sont souvent pris pour des métastases d'adénocarcinome. Il semble bien que ces deux types de tumeur répondant au même vocable, puissent être individualisés sur le plan de l'épidémiologie, des signes cliniques, radiologiques et même histologiques.

L'incidence du cholangiocarcinome a augmenté au cours des vingt dernières années, quel que soit le pays étudié. Les raisons sont en effet peu claires : augmentation de l'incidence des facteurs étiologiques déjà connus, ou apparition de nouveaux facteurs étiologiques (1-2). Fait significatif, cette augmentation affecte exclusivement les cholangiocarcinome intra-hépatiques périphériques alors que l'incidence des tumeurs extra-hépatiques est stable. Ces constatations suggèrent que les facteurs étiologiques de ces deux types de tumeurs diffèrent. L'incidence du cholangiocarcinome intra hépatique a augmenté de 165% aux USA. Il s'agit de tumeurs atteignant les sujets de plus de 65 ans. Cette augmentation de l'incidence ne s'est pas accompagnée d'une augmentation de la détection de petites tumeurs, et ne peut donc être expliquée par une amélioration des méthodes de détection. Elle ne peut être attribuée à une augmentation de l'incidence de la cholangite sclérosante primitive, qui est stable.

### A - Le cholangiocarcinome hilaire ou extra-hépatique

Le cholangiocarcinome extra-hépatique a une incidence stable. Son pronostic a été amélioré au cours des 20 dernières années grâce aux progrès de la prise en charge chirurgicale et

par radiologie interventionnelle. La localisation des sténoses biliaires par rapport à la convergence conditionne la prise en charge chirurgicale ; c'est pourquoi une classification spécifique a été élaborée. On les classe ensuite selon la classification TMN usuelle.

#### A.1. Facteurs de risque des cholangiocarcinomes extra-hépatiques (1-3)

##### *A.1.1. Cholangite sclérosante primitive (CSP)*

Le cholangiocarcinome est une complication connue de la cholangite sclérosante primitive (CSP). Son incidence a été diversement appréciée (8 à 40% des explants en cas de transplantation hépatique). Il semble que le cholangiocarcinome soit majoritairement dans les 2 premières années qui suivent le diagnostic de CSP. Il n'y a pas de relation avec la présence ou l'absence de maladie inflammatoire du tube digestif associée. Le diagnostic précoce de cette complication est un défi pour la surveillance de ces patients. Les méthodes proposées comme l'aspiration à l'aiguille fine, les études cytologiques après brossage et l'étude des marqueurs tumoraux sont décevantes. Les études de la tomographie avec émission de positron, (PET scan) sont en cours. La survenue d'un cholangiocarcinome au cours d'une CSP est une contre-indication à la transplantation mais certaines équipes ont suggéré qu'une radio-chimiothérapie lourde suivie combinée à la transplantation hépatique donne des résultats intéressants.

##### *A.1.2. Infestations parasitaires*

Des travaux épidémiologiques démontrent clairement une association entre le cholangiocarcinome et l'infestation chronique des voies biliaires par : *Opisthorhynchus veverrini* ou *Clonorchis sinensis*. Ces travaux ont été conduits en Thaïlande et au Laos où ces parasites sont très fréquemment acquis par l'ingestion de poisson cru.

##### *A.1.3. 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 cholangiocarcinome dépassant 15% dans certaines séries. L'âge moyen de survenue est de 34 ans. Le mécanisme de la carcinogénèse est obscur. Il pourrait être lié à l'inflammation chronique des voies biliaires secondaire à la stase biliaire et à un reflux pancréatique. En effet, une anomalie de jonction pancréaticobiliaire est observée dans la plupart des cas. Par ailleurs,

les adénomes des voies biliaires et les papillomatoses biliaires sont un risque accru de transformation en cholangiocarcinome.

#### *A.1.4. Lithiase biliaire intra-hépatique*

La lithiase biliaire intra hépatique, qui est plus fréquente en Asie qu'en Europe de l'Ouest se complique de cholangiocarcinome dans environ 10% des cas. La stase biliaire et les angiocholites répétées pourraient entraîner une inflammation chronique de l'épithélium bilaire, cofacteur de cholangiocarcinome.

### A.2. Certains facteurs seraient plus volontiers associés aux cholangiocarcinomes périphériques

#### *A .2.1. Exposition aux carcinogènes*

Plusieurs substances chimiques toxiques ont été associées au cholangiocarcinome. Il s'agit d'agents toxiques de l'ADN comme le thorotrast, la dioxine et les nitrosamines, l'alcool et le tabac.

#### *A.2.2 .Hépatites virales (4)*

Toutes les causes de cirrhose peuvent être à l'origine de cholangiocarcinome, en particulier les infections virales par les VHB et VHC, comme le montrent des études cas-témoin où a été documentée une augmentation importante du risque chez les patients porteurs chroniques des VHB et surtout VHC. Une étude japonaise a démontré un risque relatif 6 fois supérieur en cas d'infection par le VHC, que le foie non tumoral soit ou non atteint de cirrhose. Un carcinome hépatocellulaire être détecté simultanément. Les hépatocytes et les cholangiocytes sont issus de la même cellule souche pluripotente, ce qui pourrait expliquer le rôle des virus dans la double carcinogénèse. De plus l'ARN du VHC a été retrouvé dans le tissu tumoral de patients atteint de cholangiocarcinome.

#### *A.2.3. Autres facteurs*

D'autres facteurs ont été plus rarement évoqués. La surcharge en fer liée à l'hémochromatose peut se compliquer de tumeurs à différentiation biliaire comme le cholangiocarcinome ou l'hépato-cholangiocarcinome. Le diabète et les syndromes

dysmétaboliques sont associés à une majoration du risque de cholangiocarcinome, tout comme l'infection par le VIH peut aussi être associée au développement de ces tumeurs

## B - Carcinogénèse (5)

Plusieurs mutations d'oncogènes ont été décrites au cours du cholangiocarcinome, suggérant que ces tumeurs surviennent au décours d'altérations de l'ADN. Les altérations du gène *k ras* et de la *P53* ont été décrites dans les formes les plus sévères, et les formes métastatiques les plus graves pourraient être associées à la surexpression de proto-oncogènes comme *c met* et *c-erbB2*.

Il s'agit vraisemblablement d'une carcinogénèse en plusieurs étapes, par interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. La survenue d'un cholangiocarcinome nécessite probablement l'association de mutations génétiques dans certains cas, de phénomènes liés à un polymorphisme génétique des cytochromes p 450 et /ou des transporteurs biliaires, et à la conséquence de phénomènes inflammatoires biliaires chroniques, ou à une infection virale, ou à une infection parasitaire.

On conçoit bien qu'à partir de mutation de certains oncogènes la présence des facteurs associés à des phénomènes inflammatoires chroniques puisse favoriser le développement d'une tumeur à partir de l'épithélium bilaire, (cholangiocarcinome extra-hépatique), tandis que la carcinogénèse des tumeurs périphériques ferait plus appel à d'autres modifications moléculaires liés au métabolisme des xénobiotiques ou à une infection virale. A ce propos, il est important de souligner que le VHC a un tropisme pour les cellules biliaires.

## C - Clinique

Les manifestations clinique et radiologique des deux types de tumeurs sont très différentes (1-2) .

### C.1. Le cholangiocarcinome extra-hépatique

#### C.1.1. Signes cliniques et biologiques

Le cholangiocarcinome est rare avant 40 ans. L'âge moyen de survenue est voisin de 60 ans dans toutes les séries. Il existe une prédominance masculine (sex ratio 1.5 environ). Les cholangiocarcinome de la convergence biliaire se révèlent par un ictere et un prurit. Au cours

de la CSP, la survenue d'un cholangiocarcinome est associée à une asthénie, et une aggravation de la cholestase.

Les signes biologiques de cholestase sont souvent prédominants mais une augmentation des transaminases est possible. Il n'existe pas de marqueur tumoral spécifique de cholangiocarcinome. Cependant, on peut observer une augmentation dans le sérum du Ca 19-9 et de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE). La sensibilité du CA 19-9 est de 38 à 89% selon les séries, la spécificité de 50 à 98%. L'ACE qui est un marqueur du cancer colo-rectal, n'est pas un bon marqueur de cholangiocarcinome. Cependant lorsque son augmentation s'accompagne de celle du CA 19-9, le diagnostic de cholangiocarcinome doit être suspecté. D'autres marqueurs sont à l'étude, sans résultat probant pour le moment.

#### C.1.2. Examens radiologiques (6)

Le premier examen est l'échographie qui montrera une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques et l'absence de lithiasis biliaire, et qui localisera le niveau de l'obstruction biliaire.

L'examen tomodensitométrique hélicoïdal multiphasique avec injection de produit de contraste permettra la détection des tumeurs de diamètre supérieur à 1 cm, la présence d'adénopathies et le niveau de l'obstruction biliaire.

L'IRM et la cholangio-IRM permettent une étude en trois dimensions de l'arbre biliaire, permettant une étude de la morphologie des voies biliaires au dessus et au dessous de l'obstacle. Ces images rendent inutiles les opacifications biliaires par voie trans-hépatique ou par voie rétrograde. Cet examen permet aussi l'évaluation de l'extension de la tumeur, de l'atteinte vasculaire, de l'envahissement du parenchyme hépatique en cas de cholangiocarcinome hilaire, et de l'existence d'adénopathies locales ou de métastases à distance.

L'apport de l'étude de la fixation du <sup>18</sup>F-FDG au cours de la tomographie à positron (PET scan) n'est pas encore établi. Cet apport serait particulièrement important pour la détection des métastases.

Il est de plus en plus rare d'avoir recours aux méthodes d'opacification directe des voies biliaires (CPRE ou cholangiographie trans-parietale) (1). Pourtant ces techniques peuvent aider à préciser le siège et les caractéristiques de l'obstacle, et surtout permettre des biopsies intra-canalaires, le brossage pour étude cytologique de la paroi biliaire, ou des

études par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH). La présence d'adénopathies profondes est au mieux appréciée par l'écho-endoscopie, qui permet une étude histo- ou cytologique de ces ganglions.

L'ensemble des renseignements ainsi fournis permet de déterminer l'étendue et le siège de la tumeur, et son stade dans la classification TNM des tumeurs.

#### C.1.3 *Traitemen chirurgical*

Le seul traitement efficace est la résection chirurgicale avec ablation de la tumeur lorsque la tranche de section passe en tissu non tumoral. Ce traitement nécessite souvent une résection de la voie biliaire, de la plaque hilaire voire une hépatectomie partielle. La résécabilité des tumeurs dépend du bilan d'extension locale (atteinte de la veine porte ou de l'artère hépatique) et à distance (recherche de métastases). Les métastases péritonéales et hépatiques superficielles sont parfois détectées lors de la laparotomie, (1/3 des cas). Les suites opératoires sont difficiles en raison de la cholestase chronique, de la dénutrition avec hypo-albuminémie et des co-morbidités).

#### C.1.4 : *Histologie (7)*

L'étude histologique de la pièce opératoire montre : soit un épaississement des parois des canaux biliaires, obstruant progressivement la lumière, parfois difficile à mettre en évidence macroscopiquement ; soit la présence d'une tumeur papillaire des canaux biliaires. La tumeur est faite de masses polyplôïdes, couverte de cellules épithéliales, produisant de la mucine. Ces tumeurs obstruent la lumière des canaux biliaires qui sont alors dilatés en amont de la zone tumorale.

### C.2. Les cholangiocarcinomes périphériques

#### C.2.1 *Signes cliniques et biologiques*

Les tumeurs périphériques se manifestent par des signes généraux, malaise, perte de poids, douleurs abdominales. Il est rare qu'on trouve une ascite ou des signes d'hypertension portale. Elles surviennent vers 60 ans, il existe une prédominance masculine (sex ratio :2/1). Il n'y a pas de signe biologique évocateur, mais parfois les signes associés à la maladie hépatique sous jacente. Les marqueurs tumoraux peuvent orienter le diagnostic, en

particulier s'il existe une augmentation conjointe du CA19-9 et du l'ACE. Le taux de l'alpha foetoprotéine est normal.

#### *C.2.2. Signes radiologiques (6)*

L'échographie montre une image nodulaire, et permet la biopsie guidée de ce nodule. L'examen tomodensitométrique avec injection de produit de contraste et étude dynamique montre une masse mal limitée, à bords irréguliers, et prise de contraste périphérique précoce, avec un remplissage concentrique progressif, qui traduit la présence de bandes fibreuses intra-tumorales. L'IRM montre que la tumeur est hypo-intense en T1 et T2, et prend le contraste par la périphérie, alors que l'on met en évidence une prise de contraste à la partie centrale de la tumeur à la phase tardive. La tumeur est souvent associée à des nodules satellites, et à des adénopathies profondes. On peut observer une rétraction capsulaire en regard de la tumeur. Ces tumeurs sont souvent prises à tort pour de métastases d'adénocarcinome, et la biopsie est nécessaire au diagnostic avant toute décision thérapeutique.

#### *C.2.3 .Signes histologiques (7)*

L'examen histologique de la tumeur montre qu'il s'agit d'un adénocarcinome tubulaire peu différencié, siégeant dans un stroma abondant. Les cellules tumorales infiltrent volontiers les petits vaisseaux porte, entraînant à terme une thrombose portale. Il existe fréquemment des tumeurs satellites dans le parenchyme avoisinant.

#### *C .2.4. Traitement des cholangiocarcinome périphériques (1)*

- Les chimiothérapies pourraient être efficaces, en particulier la Gemcitabine associée au cisplatine (GEMOX) ou l'association Gemcitabine-Capécitabine sont actuellement proposées aux patients inopérables.
- Le traitement chirurgical doit être discuté en fonction de la taille et de la localisation de la tumeur, et de l'état du patient. La taille des tumeurs est généralement grande, et justifie donc des résections hépatiques importantes. La survie de ces patients est courte (médiane de 12 à 28 mois après résection chirurgicale).

## **Conclusion**

Les cholangiocarcinomes sont la deuxième cause de tumeur primitive du foie et des voies biliaires. La forme la plus anciennement connue affecte les voies biliaires extra-hépatiques et a un retentissement bilaire prédominant. On voit émerger une nouvelle entité, dont l'incidence augmente, les cholangiocarcinome périphériques, tumeurs parfois associées aux CHC, de pronostic sévère, et dont les facteurs de risques doivent faire l'objet d'étude dans l'avenir. Il faut savoir les reconnaître au cours des cirrhoses en particulier devant une tumeur hypervasculaire et fibreuse, et proposer une biopsie percutanée pour en faire le diagnostic. En effet les modalités de prise en charge thérapeutique diffèrent de celles du carcinome hépatocellulaire.

## **Bibliographie**

1. Khan SA, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. Lancet 2005; 366:1303-15.
2. Lazaridis KN, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. Gastroenterology 2005; 128:1655-1667.
3. Shaib YH, El Serag HB, Davila JA, Morgan R, McGlynn KA. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case control study. Gastroenterology 2005; 128:620-626.
4. Yamamoto S, Kubo S, Hai S, Uenishi T, Yamamoto T, Shuto T, Takemura S, Tanaka H, Hirohashi K, Tanaka T. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. Cancer Sci 2004; 95:592-95.
5. Sirica AE. Cholangiocarcinoma: molecular targeting strategies for chemoprevention and therapy. Hepatology 2005; 41: 5-15.
6. Choi BI, Lee JM, Han JK. Imaging of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma. Abdom Imaging 2004; 29:548-557.
7. Lim JH, Park CK. Pathology of cholangiocarcinoma. Abdom Imaging 2004; 29:540-547.