

DOSSIER THÉMATIQUE : LE CHOLANGIOMCARCINOME

Épidémiologie des cancers des voies biliaires

Epidemiology of biliary duct cancers

Samia Hamza¹, Jean-Marc Phelip², Côme Lepage¹

1. CHU de Dijon, INSERM U866, Université de Bourgogne, Service d'Hépatogastroentérologie, 7, boulevard Jeanne d'Arc, F-21079 Dijon Cedex

2. CHU de Saint-Étienne, Service d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive, avenue Albert Raimond, F-42270 Saint-Priest-en-Jarez Cedex
samia.hamza@yahoo.fr

■ Résumé

Les cancers des voies biliaires sont rares et représentent 3 % des cancers digestifs. Leur progression est insidieuse, aboutissant souvent à un diagnostic tardif et à un pronostic sombre. L'incidence augmente dans les pays occidentaux au cours des trois dernières décennies. Les cholangiocarcinomes intra (60 %) et extra-hépatiques (25 %) sont à distinguer des cancers de la vésicule biliaire (15 %) dont la preuve histologique est souvent

présente, la prédominance plutôt féminine et la répartition géographique différente. Les facteurs de risque sont assez similaires et agissent par l'intermédiaire de l'inflammation des tissus biliaires. Le traitement curatif est la chirurgie, et seule la chimiothérapie palliative des cholangiocarcinomes a fait, récemment, la preuve de sa modeste efficacité.

Mots-clés

Cholangiocarcinome, Vésicule biliaire, Incidence, Pronostic, Facteurs de risque

■ Abstract

Biliary tract cancers are rare and represent 3% of all digestive tract cancers. These tumors progress insidiously and involve a poor prognosis. Their incidence is increasing in Western countries during the last three decades. Cholangiocarcinoma can affect either the intrahepatic (60%) or extrahepatic (25%) biliary ducts and should be separated from gallbladder carcinoma. This latest

is most common in women, gives frequently its histological proof and has different geographic localization. The risk factors induce cancer through inflammatory reaction on the biliary epithelium. Resection is the curative treatment and only palliative chemotherapy is proved efficient in cholangiocarcinoma.

Keywords

Cholangiocarcinoma, Gallbladder carcinoma, Incidence, Prognosis, Risk factors

■ Introduction

Les cancers des voies biliaires se répartissent en deux localisations principales : les cancers de la vésicule biliaire et les cholangiocarcinomes de localisations intra et extra-hépatiques. Ces derniers ont été particulièrement peu étudiés car il est difficile d'obtenir une preuve histologique de la maladie. Les données de

registres sont donc particulièrement utiles pour étudier ces cancers rares. Leur incidence a été estimée à 2 000 nouveaux cas par an en France, en 2000, soit environ 3 % des cancers digestifs [1]. Ces taux, variables dans le monde selon les régions géographiques, ont augmenté au cours des 30 dernières années dans les pays occidentaux. Ils touchent, dans environ deux tiers des cas, les patients de plus de 65 ans.

Un tiers de ces cancers sont des cholangiocarcinomes des voies biliaires intra ou extra-hépatiques et deux tiers des cancers de la vésicule biliaire. Les circonstances de découverte diffèrent selon la localisation mais le diagnostic est le plus souvent tardif à un stade avancé. Environ 5-10 % des cancers biliaires sont diffus ou multifocaux [2].

■ Tumeurs des voies biliaires

Incidence

Le diagnostic des cholangiocarcinomes est souvent difficile. Dans près de la moitié des cas, quelles que soient les séries étudiées [3,4], le diagnostic est posé sans histologie. En France, le taux d'incidence des cholangiocarcinomes est de 1 à 2 cas pour 100 000 habitants, ce qui représente 2 % des cancers digestifs. Des taux plus élevés ont été rapportés en Amérique du Nord, au Royaume-Uni ainsi que dans les pays du Maghreb. Chez les hommes, les taux d'incidence augmentent significativement depuis les années 70 mais, chez les femmes, cette augmentation est moins marquée. Il existe une légère prépondérance masculine avec un pic d'âge autour de 70 ans.

La localisation la plus fréquente est représentée par les cholangiocarcinomes de la voie biliaire principale. Les taux d'incidence sont comparables en Europe, en Australie et en Amérique du nord, compris entre 0,6 et 1,0 pour 100 000 chez l'homme et 0,1 et 0,3 pour 100 000 chez la femme. Les taux rapportés dans les états d'Asie du Sud-est et aux États-Unis sont deux fois plus importants. Les données des autres pays sont difficilement exploitables puisqu'elles ne détaillent pas les sous-localisations voire regroupent les données des cholangiocarcinomes avec celles des cancers de la vésicule. Les cholangiocarcinomes intrahépatiques sont 5 fois moins fréquents que les cholangiocarcinomes extra-hépatiques [5].

La classification TNM permet de classer ces cancers en trois stades selon l'extension au moment du diagnostic : stade I – II pour les cancers réséqués sans métastase ganglionnaire ni viscérale ; stade III pour les cancers réséqués avec métastase ganglionnaire ; et enfin stade avancé pour les cancers avec métastase(s) viscérale(s) ou non résécables [6].

Anatomiquement, ils peuvent être (Fig. 1) :

- **extra-hépatiques** (environ 25 % des cholangiocarcinomes) avec, comme conséquences, un ictère obstructif qui entraîne : douleurs, hépatomégalie, signes de cholestase avec urines foncées, selles décolorées et éventuellement prurit, grosse vésicule en cas de tumeur extra-hépatique distale, malabsorption des vitamines liposolubles (A, D, E et K) avec hypoprothrombinémie en cas d'obstruction biliaire prolongée, dénutrition, angiocholite ;
- **péri-hilaires** (tumeurs de Klatskin) (environ 60 % des cholangiocarcinomes) que l'on répartit selon la classification de Bismuth et Colette en quatre types en fonction de l'atteinte de la convergence et des canaux hépatiques droit et gauche ;
- **intra-hépatiques** (environ 15 % des cholangiocarcinomes) avec des symptômes tardifs et peu spécifiques (douleurs,

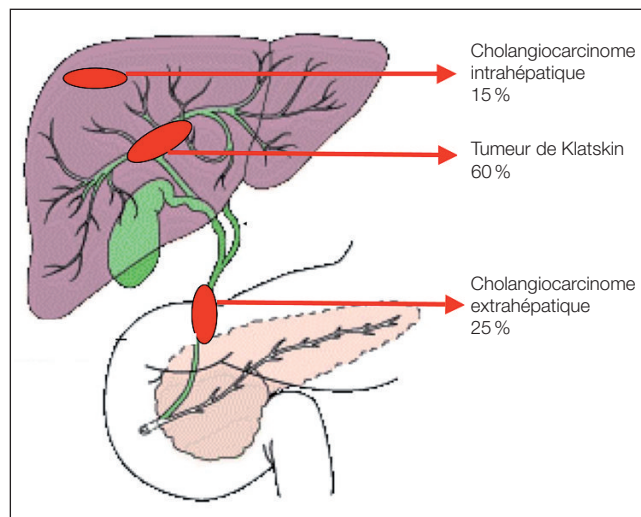


Figure 1
Répartition des tumeurs des voies biliaires

altération de l'état général) voire une découverte fortuite d'une masse hépatique ou d'une cholestase biologique.

Facteur de risque

Un certain nombre de facteurs de risque sont décrits dans la littérature mais leur présence n'est retrouvée que chez une petite proportion de patients. La rectocolite hémorragique et la cholangite sclérosante primitive (CSP) représentent les facteurs de risque essentiels dans le monde occidental. La prévalence de la RCH dans les séries de cholangiocarcinomes est de 5 à 34 %, et le risque relatif de cholangiocarcinome chez les patients ayant une RCH a été estimé à 31 par rapport à la population générale [7]. On estime habituellement que 10 à 15 % des patients avec CSP développeront un cholangiocarcinome [8]. Les autres facteurs décrits sont : la lithiase biliaire intrahépatique (10 % de risque) [9], les malformations biliaires congénitales comme la maladie de Caroli ou le kyste du cholédoque (15 % de risque) [10], les infections parasitaires du foie (Opisthorchis viverrini, Clonorchis sinensis). Ces facteurs de risque ont, pour point commun, de favoriser une inflammation chronique au niveau de l'épithélium des voies biliaires plus ou moins favorisée par une stase biliaire. Les rares *papillomatoses biliaires* sont clairement un facteur de risque de cancer des voies biliaires.

Le rôle des *sphinctéroplasties* (par l'intermédiaire de la cholangite chronique induite) a été récemment suggéré dans une étude japonaise portant sur 108 patients avec un suivi médian de 18 ans puisque 8 patients (7,4 %) ont développé un cholangiocarcinome [11]. Il n'a pas été trouvé d'association significative avec le portage chronique de l'Ag HBs, la consommation d'alcool, de tabac, d'aflatoxine ou la prise de contraceptifs oraux. Dans les pays occidentaux, l'exposition à un facteur de risque est rarement retrouvée. La lithiase hépatique et les infections parasitaires biliaires sont principalement retrouvées en Asie.

Pronostic et traitement

La chirurgie est le traitement de choix car c'est le seul traitement à visée curative. Même si les taux de résection curative R0 ont nettement augmenté au cours du temps (8 % en 1976 à 28 % en 1995), la proportion de patients opérés reste faible du fait d'un diagnostic souvent tardif. Les facteurs qui influencent significativement la réalisation d'une chirurgie à visée curative sont un âge < 75 ans, une localisation extra-hépatique distale et une période de diagnostic récente. Dans la série du registre bourguignon des cancers digestifs, 90 % des patients étaient métastatiques ou avaient une maladie non résécable au moment du diagnostic et il n'y avait pas d'évolution au cours des 30 ans de l'étude (1976- 2005). Ces chiffres ne sont pas ceux retrouvés dans les séries hospitalières du fait du biais de sélection incontournable qu'elles comportent. Ils sont très décevants si l'on prend en compte l'amélioration des techniques d'imagerie diagnostique au cours de la même période. Durant ces trois dernières décennies, la proportion des patients traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie palliative est passée de 5 à 25 % [12]. Cette proportion reste faible ; elle traduit probablement l'importante fréquence de l'altération de l'état général chez ces patients. Par ailleurs, la démonstration d'un bénéfice associé à l'administration d'une chimiothérapie dans ce type de tumeur est très récente. Le Gemzar associé au Cisplatine devient le traitement standard en première ligne métastatique avec une augmentation de la survie globale significative d'environ 4 mois comparé au Gemzar seul [13]. Le Gemox est une option raisonnable. Il n'y a pas de standard concernant le traitement de deuxième ligne, le traitement adjuvant et néoadjuvant.

Le pronostic des tumeurs biliaires est mauvais avec un taux de survie relative à 5 ans de 7 %. Ce taux de survie à 5 ans varie de 24 % pour les stades I-II ; à 4 % pour les stades plus avancés. En analyse multivariée, les facteurs qui grèvent significativement la survie sont : l'âge avancé, un diagnostic antérieur à 1985 et enfin, l'absence de traitement à visée curative. La localisation n'est pas un facteur pronostique indépendant. L'envahissement ganglionnaire, la taille tumorale, une élévation de l'ACE, la localisation hilare ou multifocale de la tumeur, sa forme nodulaire ont également été rapportés dans la littérature comme étant des facteurs de mauvais pronostic. Cependant, à l'heure actuelle, aucun de ces facteurs pronostiques n'est validé ; ils ne sont donc pas utilisés en pratique quotidienne.

Après résection tumorale avec marges chirurgicales saines, le taux de survie à 5 ans est de 30 à 40 %. La transplantation donnerait des taux de survie à 3 ans de 30 % [14] selon certaines données hospitalières.

■ Tumeurs de la vésicule biliaire

Incidence

La plupart des études publiées sont des séries hospitalières impliquant un biais de sélection. D'autre part, beaucoup d'études ont

mêlé les cancers de la vésicule à ceux des voies biliaires. Le cancer de la vésicule biliaire est au cinquième rang des cancers digestifs et le plus fréquent des cancers des voies biliaires (deux tiers). Sa prévalence est de 3/100 000 habitants dans les pays occidentaux. En France, le sex-ratio est de 1,9, avec une différence de prévalence en fonction du sexe ; respectivement 3,8 et 1,3/100 000 chez la femme et chez l'homme. La moyenne d'âge est de 72 ans pour les hommes et 74 ans pour les femmes. Ce cancer est rare avant 50 ans mais ensuite l'incidence croît et de façon plus rapide chez les femmes reflétant l'épidémiologie de la lithiase vésiculaire, principal facteur de risque (risque relatif ≥ 3) de ces cancers de la vésicule biliaire. Les taux de cancers de la vésicule les plus élevés ont été observés dans des registres en Amérique du Sud, au Japon et en Europe de l'Est alors que des taux très faibles ont été notés en Amérique du Nord et en Afrique Noire. Il semble exister une susceptibilité ethnique chez les Indiens d'Amérique, les Mexicains et les Maori de Nouvelle-Zélande. Les données concernant les tendances évolutives de l'incidence sont rares avec une tendance à la diminution aux Pays-Bas et à une augmentation à Shanghai [15].

Environ, 50 % des cancers de la vésicule biliaire sont diagnostiqués de façon fortuite lors de l'examen histologique après cholécystectomie [16]. Une preuve histologique est disponible dans 85 % des cas, ce qui contraste avec les cancers des voies biliaires, et 83 % sont des adénocarcinomes. Les autres histologies peuvent être le carcinome épidermoïde et le carcinome adénoquameux.

Facteur de risque

Dans la population caucasienne, le risque relatif de cancer de la vésicule passe de 2,8 à 4,4 chez les personnes atteintes de lithiase vésiculaire [17,18]. Pour certains, la taille des calculs serait un facteur prédictif de cancer [19-21]. La consommation de tabac et d'alcool ainsi qu'un régime hypercalorique ont aussi été avancés comme facteurs de risque avec, respectivement, des risques relatifs de 3,2 ; 3,6 ; et 2,0 [22,23]. Les autres facteurs de risque connus sont les infections biliaires chroniques parasitaires ou bactériennes comme la typhoïde, la CSP et la vésicule porcelaine [24,25].

Dans la mesure où 70 % des patients ont plus de 70 ans au moment du diagnostic du cancer, la cholécystectomie prophylactique pour une lithiase vésiculaire asymptomatique n'est pas justifiée et semble même réduire l'espérance de vie d'après certaines études [26-28].

Pronostic et traitement

Comme pour les cholangiocarcinomes des voies biliaires, le pronostic des cancers de la vésicule biliaire est très sombre. La survie globale à 5 ans est d'environ 5 %. Seuls l'âge au diagnostic et le stade du cancer se révèlent être des facteurs pronostiques indépendants. La chirurgie curative est réalisée dans 37 % des cas et permet une survie à 5 ans de 60 % alors que la survie après chirurgie palliative n'est que de 4 %. Les taux de chirurgie

à visée curative ont doublé depuis 1976, ce qui reflète un progrès considérable en matière de performance diagnostique, une rapidité de prise en charge et une plus grande agressivité des chirurgiens. Parallèlement, l'acte chirurgical s'est amélioré avec une mortalité opératoire qui a été divisée par deux en 20 ans [29]. La place de la radiothérapie et de la chimiothérapie adjuvantes reste encore floue et nécessite la réalisation d'essais randomisés contrôlés futurs pour préciser leur intérêt.

■ Conclusion

Il existe très peu de données épidémiologiques à partir de bases de population décrivant les cancers des voies biliaires et de la vésicule biliaire. La plupart des données dont on dispose, à l'heure actuelle, sont issues de séries hospitalières et comportent des biais de sélection qui les rendent difficilement généralisables. Cependant, on peut retenir que ces deux types de cancer sont rares dans la population générale, surviennent à des âges avancés avec une prépondérance féminine pour le cancer de la vésicule biliaire, et masculine pour les cholangiocarcinomes. Leur pronostic reste sombre malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques, et des études futures sont indispensables à l'amélioration et à la standardisation des modalités de prise en charge en situations adjuvante et palliative [29].

■ Références

- Bouvier AM, Remontet L, Jouglu E, et al. Incidence of gastrointestinal cancers in France. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ;28:877-81.
- Thésaurus National de Cancérologie Digestive 2008; http://www.snfge.asso.fr/01_bibliotheque/0g-thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp
- Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998;48:6-29.
- Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer* 2002;2:10.
- Erichsen R, Jepsen P, Vilstrup H, et al. Incidence and prognosis of cholangiocarcinoma in Danish patients with and without inflammatory bowel disease: a national cohort study, 1978-2003. *Eur J Epidemiol* 2009;24:513-20. Epub 2009 Jun 26.
- Ishak K, Anthony P, Sobin L. Histological typing of tumours of the liver. WHO International Histological Classification of Tumours. Berlin: Springer Verlag 1994.
- Callea F, Sergi C, Fabbretti G, et al. Precancerous lesions of the biliary tree. *J Surg Oncol* 1993;3:131-3.
- Burak K, Angulo P, Pasha TM, et al. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:523-6.
- Lesurtel M, Regimbeau JM, Farges O, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatolithiasis: an unusual association in Western countries. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1025-7.
- Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol* 1999;10:308-11.
- Hakamada K, Sasakil M, Endoh M, et al. Late development of bile duct cancer after sphincteroplasty: a ten- to twenty-two-year follow-up study. *Surgery* 1997;121:488-92.
- Lepage C, Cottet V, Chauvenet M, et al. Trends in the incidence and management of biliary tract cancer: a French population-based study. *J Hepatol* 2011;54:306-10. Epub 2010 Sep 7.
- Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1273-81.
- Robles R, Figueras J, Turrión VS, et al. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2004;239:265-71.
- Hsing AW, Gao YT, Devesa S, et al. Rising incidence of biliary tract cancers in Shanghai, China. *Int J Cancer* 1998;75:368-70.
- Shih SP, Schulick RD, Cameron JL, et al. Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection. *Ann Surg* 2007;245:893-901.
- Maringhini A, Moreau JA, Melton LJ, et al. Gallstones, gallbladder cancer, and other gastrointestinal malignancies. *Ann Intern Med* 1987;107:30-5.
- Chow WH, Johansen C, Gridley G, et al. Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas. *Br J Cancer* 1999;79:640-4.
- Lowenfels AB, Walker AM, Althaus DP, et al. Gallstone growth, size, and risk of gallbladder cancer: an interracial study. *Int J Epidemiol* 1989;18:50-4.
- Diehl AK. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *JAMA* 1983;250:2323-6.
- Moerman CJ, Lagerwaard FJ, Bueno de Mesquita HB, et al. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:482-6.
- Strom BL, Soloway RD, Rios-Dalenz JL, et al. Risk factors for gallbladder cancer: an international collaborative case-control study. *Cancer* 1995;76:1747-56.
- Yagyu K, Kikuchi S, Obata Y, et al. JACC Study Group. Cigarette smoking, alcohol drinking and the risk of gallbladder cancer death: a prospective cohort study in Japan. *Int J Cancer* 2008;122:924-9.
- Tewari M, Mishra RR, Shukla HS. Salmonella typhi and gallbladder cancer: report from an endemic region. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010;9:524-30.
- Rustagi T, Dasanu CA. Risk factors for gallbladder cancer and cholangiocarcinoma: similarities, differences and updates. *J Gastrointest Cancer* 2011. [Epub ahead of print].
- Ransohoff DF, Grassie WA, Wolfenson LB, et al. Prophylactic cholecystectomy or expectant management for silent gallstones. *Ann Intern Med* 1983;99:199-204.
- Fendrick AM, Gleeson SP, Cabana MD, et al. Asymptomatic gallstones revisited. Is there a role for laparoscopic cholecystectomy? *Arch Fam Med* 1993;2:959-68.
- Friedman LS, Roberts MS, Brett AS, et al. Management of asymptomatic gallstones in the diabetic patient. A decision analysis. *Ann Intern Med* 1988;109:913-9.
- Manfredi S, Benhamiche AM, Isambert N, et al. Trends in incidence and management of gallbladder carcinoma: a population-based study in France. *Cancer* 2000;89:757-62.