

PLAN

INTRODUCTION	6
MATERIEL ET METHODES D'ETUDE	8
I. TYPE D'ETUDE	9
II. CRITERES D'INCLUSION	9
III. CRITERES D'EXCLUSION.....	9
IV. NATURE ET MODE DE RECEUILS DES DONNEES.....	9
V. ANALYSE STATISTIQUE	10
RESULTATS	11
I. LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	12
1. Le recrutement annuel	12
2. Le sexe	12
3. L'âge	13
II. ETUDES CLINIQUES	16
1. Délai de consultation	16
2. Antécédents	17
3. Signes fonctionnels	17
4. Examen clinique	22
III. DONNEES PARACLINIQUES	23
1. Bilan biologique	23
2. Bilan radiologique.....	26
IV. RESULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES.....	29
V. MODALITES THERAPEUTIQUES	31
1. Bilan pré thérapeutique	31
a. Opérabilité	31
b. Résécabilité.....	31
2. Prise en charge thérapeutique	32
a. Traitement chirurgical.....	32

b. Traitement endoscopique.....	32
c. Traitement médical.....	33
VI. EVOLUTION	37
VII. SURVIE.....	37
DISCUSION	39
I. LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	40
1. Fréquence	40
2. Sexe	41
3. Age	42
4. Facteurs de risques	42
II. ETUDE CLINIQUE	43
1. Délai de consultation	43
2. Signes fonctionnels.....	43
3. Signes généraux	44
4. Examen clinique	44
III. ETUDE PARACLINIQUE	45
1. Biologie	45
2. Imagerie	47
IV. ANATOMOPATHOLOGIE	58
V. TRAITEMENT.....	64
VI. SURVEILLANCE.....	72
VII. PRONOSTIC	73
CONCLUSION.	74
RESUME.	76
BIBLIOGRAPHIE.....	82

Liste des abréviations

ACE	: Antigène carcino-embryonnaire
ADK	: Adénocarcinome
AEG	: Altération de l'état général
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ATCD	: Antécédents
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
CA19-9	: Antigène Carbo-hydrate 19-9
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CIS	: Carcinome in situ
CPRE	: Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique
CSP	: Cholangite sclérosante primitive
CVB	: Cancer de la vésicule biliaire
ECG	: Electro cardiogramme
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
ESMO	: EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY
FU	: Fluorouracile
Gg	: Ganglionnaire
HER	: Human epidermal growth factor receptor
IHC	: Immunohistochimie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
NCCN	: The National Comprehensive Cancer Network
NFS	: Numération de la formule sanguine
NLR	: neutrophil to lymphocyte ratio
OMS	: Organisation mondiale de la santé

PAL	: Phosphatases alcalines
PS	: Performance Statuts
R0	: Marge de résection
SG	: Survie générale
SSP	: Survie sans progression
TAP	: Thoraco–abdomino–pelvienne.
TDM	: Tomodensitométrie
UICC	: International Union Against Cancer
USA	: United States of America
VB	: Vésicule biliaire
VBEH	: Voies biliaires extra hépatiques
VBIH	: Voies biliaires intra hépatiques
VBP	: Voie biliaire principale

INTRODUCTION

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

En l'absence de signes cliniques spécifiques, le diagnostic est le plus souvent tardif. Il est le plus souvent fait de façon fortuite au décours d'une chirurgie des voies biliaires ou après un examen anatomopathologique.

Ce dernier reste le seul moyen, de confirmation du diagnostic du cancer des voies biliaires. Le type histologique le plus fréquent étant l'adénocarcinome.

Son pronostic dépend essentiellement du stade histologique (classification TNM). Le pronostic des formes découvertes fortuitement reste meilleur que celles diagnostiquées en préopératoire.

Le but de notre travail est de faire une mise au point, à l'aide des revues de la littérature, sur les différents aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques de cette pathologie, à travers l'analyse d'une série constituée de 109 cas de cancer des voies biliaires intra et extra hépatiques, sur une durée de 8ans (2010–2017) dans le service d'oncologie médicale du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès.

Les résultats de la présente étude trouve une prédominance féminine avec un sex-ratio F/H de 5. L'âge médian de nos patients est de 62 ans avec des extrêmes âges entre 36 et 87ans.

Notre étude comporte 90 cas de cancer de la VB, 11 cas de cancer de la VBEH, 8 cas de cancer des VBH. Les métastases sont observées dans 73 cas.

MATERIELS ET METHODES

I. TYPE D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur 8 ans allant de janvier 2010 jusqu'à décembre 2017.

Cette étude concerne 109 patients suivis pour cancer des voies biliaires intra hépatiques et extra hépatiques aux services d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

II. CRITERES D'INCLUSION :

Ont été inclus dans notre étude tous les patients traités au sein du Service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II de Fès, porteurs d'un cancer des voies biliaires prouvé histologiquement.

III. CRITERES D'EXCLUSION :

- absence de preuve histologique.
- Dossier incomplet ou introuvable.

IV. NATURE ET MODE DE RECUEILS DES DONNEES :

Pour réaliser ce travail nous avons eu recours aux documents suivants :

- Le dossier clinique du malade comportant l'observation clinique du malade, les examens para cliniques, l'attitude thérapeutique indiquée et le suivi du patient.
- Le dossier médical électronique sur le système informatique Hosix.
- Les données des malades ont été rapportées sur une fiche d'exploitation, comportant les paramètres suivants : L'âge, le sexe, les antécédents, les circonstances de diagnostic, les données cliniques, biologiques et radiologiques, les traitements réalisés et le suivi.

V. ANALYSE STATISTIQUE :

Les données recueillies ont été saisies et traitées statistiquement à l'aide d'un logiciel Excel 2010.

Pour l'étude descriptive on a utilisé comme paramètres :

La fréquence, l'incidence, le ratio.

La moyenne la médiane et l'écart type.

Pour l'étude analytique on a eu recours à :

L'analyse de la survie sans progression, de la survie globale selon Kaplan Meier.

- **Définitions :**

SSP: Délai entre le diagnostic et la progression de la maladie ou le décès.

SG : Délai entre le diagnostic et le décès quel que soit la cause ou la data de dernières nouvelles.

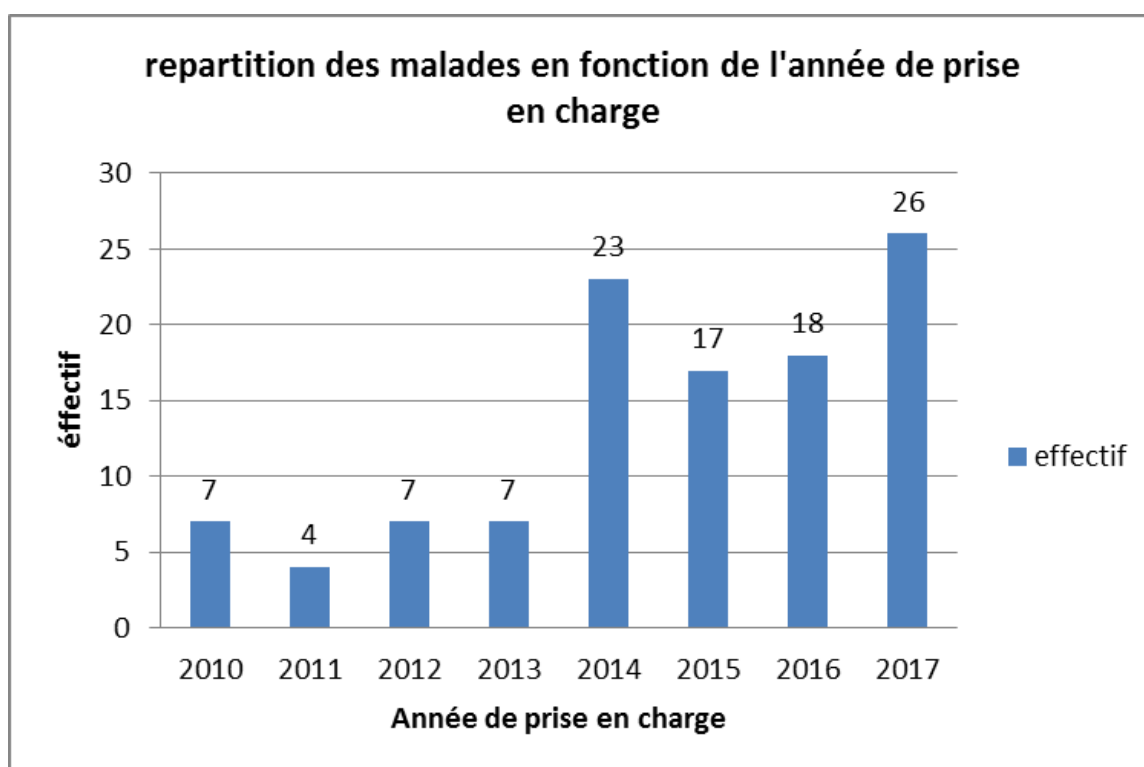
Résultats

I. LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1. Le recrutement annuel :

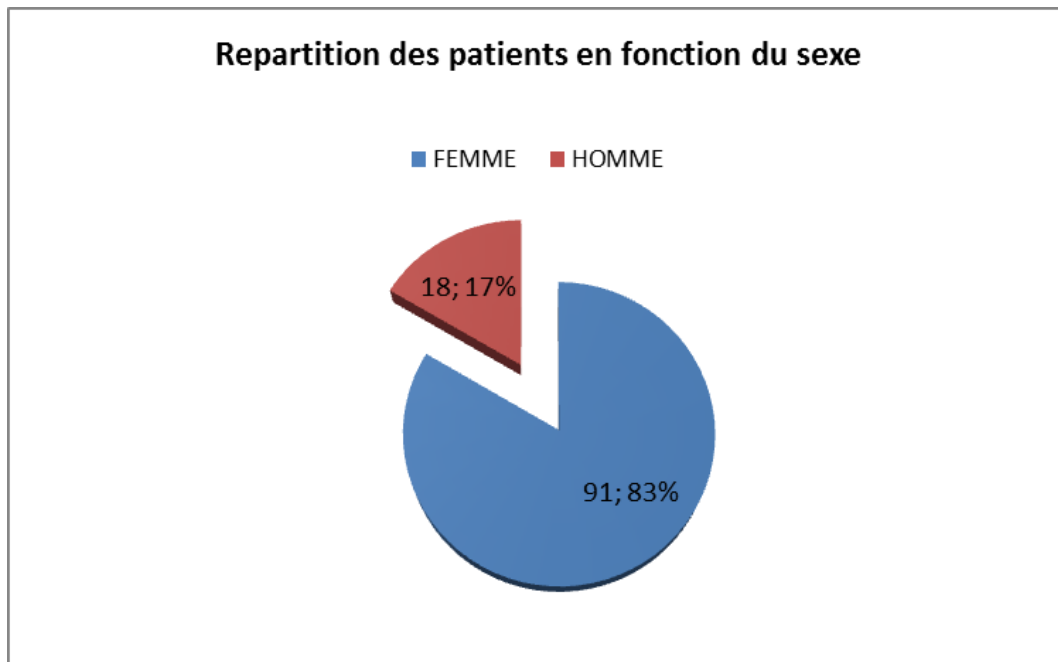
Dans notre service le taux des cancers des voies biliaires est de 0,9% par rapport à tous types de cancers quel que soit la localisation, et constitue 6,7% des autres cancers digestifs.

Depuis 2010 jusqu'au 2017 nous avons colligé 109 patients atteints de cancer des voies biliaires avec une médiane de 13 malades par an et des extrêmes allant de 04 à 26 malades par an.



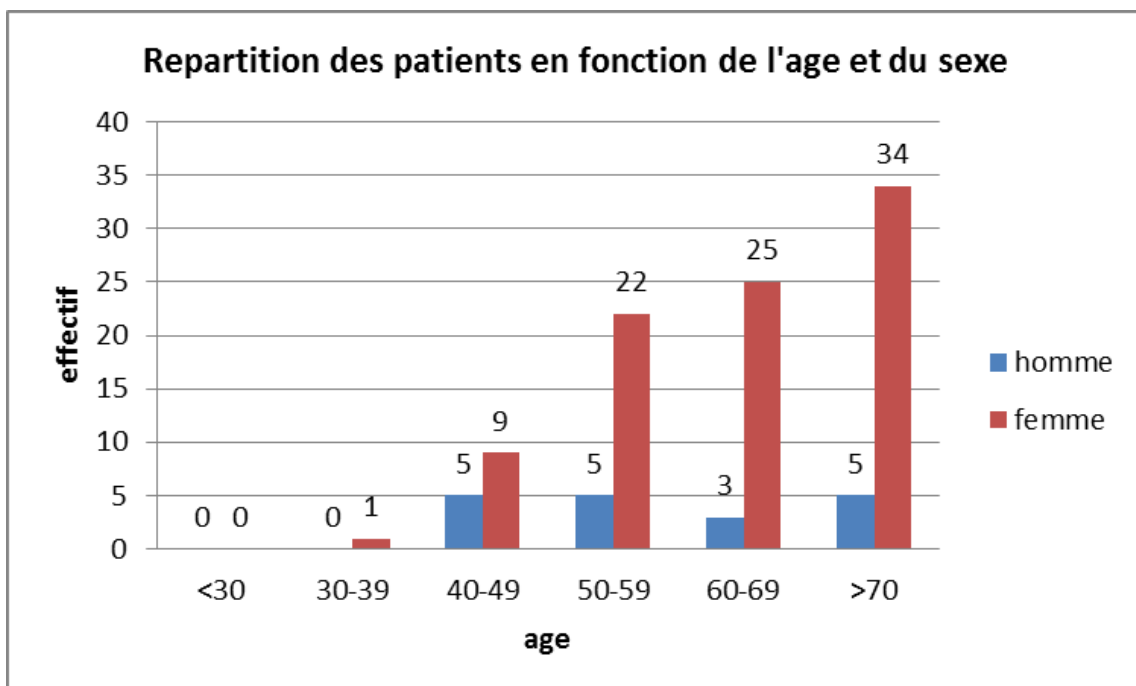
2. Le sexe :

Parmi les 109 patients, on a retrouvé 91 femmes (soit 83,4%) contre 18 hommes (soit 16,6%) soit un sex-ratio F/H de 5.



3. Age :

Parmi les 109 patients recensés dans l'étude dont l'âge était précisé, le pic de fréquence des cancers des voies biliaires était la sixième et la septième décennie, avec une moyenne d'âge de 63 ans +/- 12.



4. Répartitions selon la localisation en fonction de l'âge et du sexe :

Localisation	Moyenne d'âge +/- écart type (ans)		Sexe	
	femme	homme	Femme	homme
VBEH	63,5 +/- 11	46 +/- 0	10(91%)	1(09%)
VB	65 ans +/- 11,2	58,4 ans +/- 10,8	73(81,1%)	17(18,9%)
VBIH	62 ans +/- 14,8	0	8(100%)	0

Dans le cancer de la VBEH, si pour les hommes il a été enregistré un seul cas dont l'âge est de 46 ans, l'âge moyen des femmes est de 63,5 ans +/- 11.

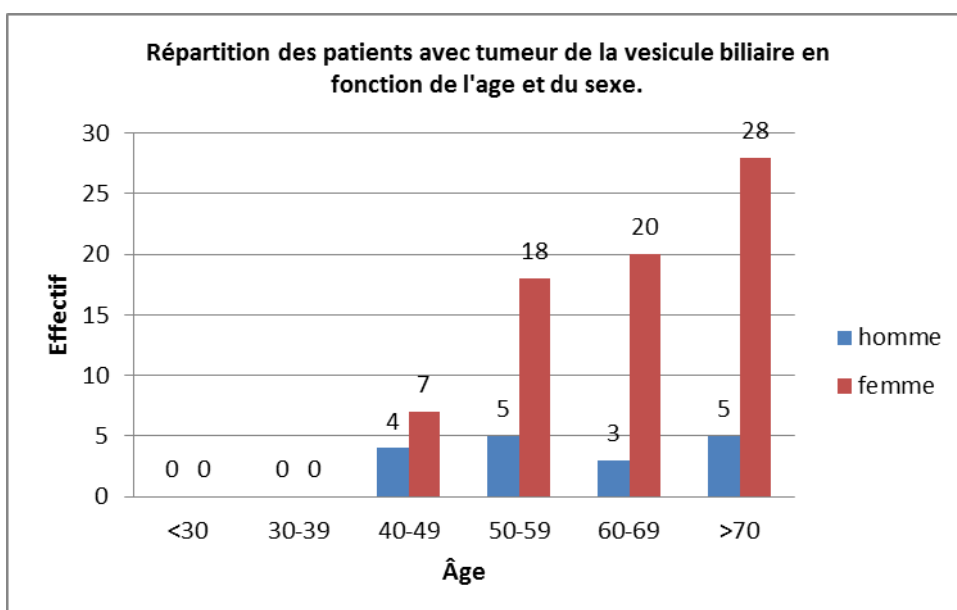
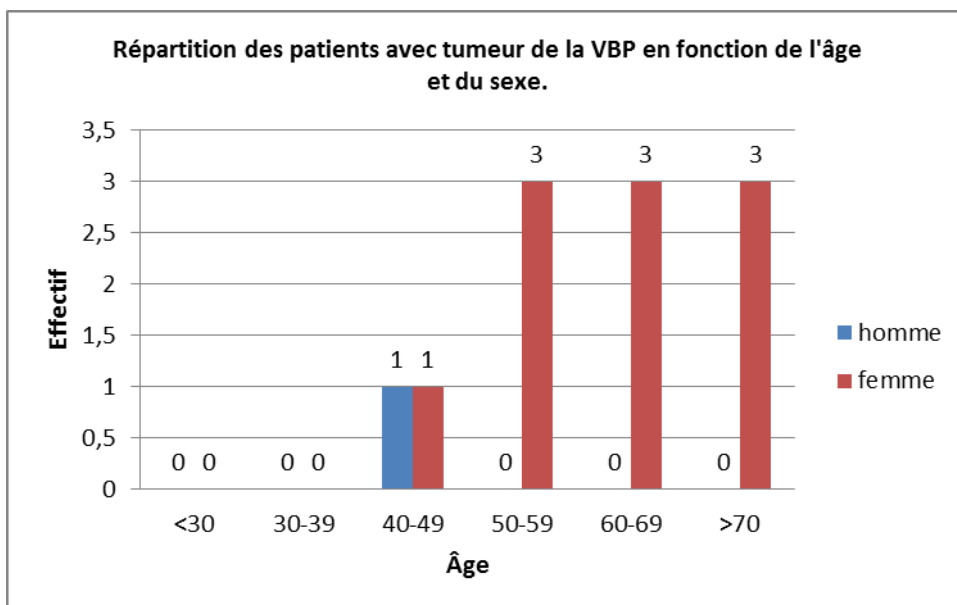
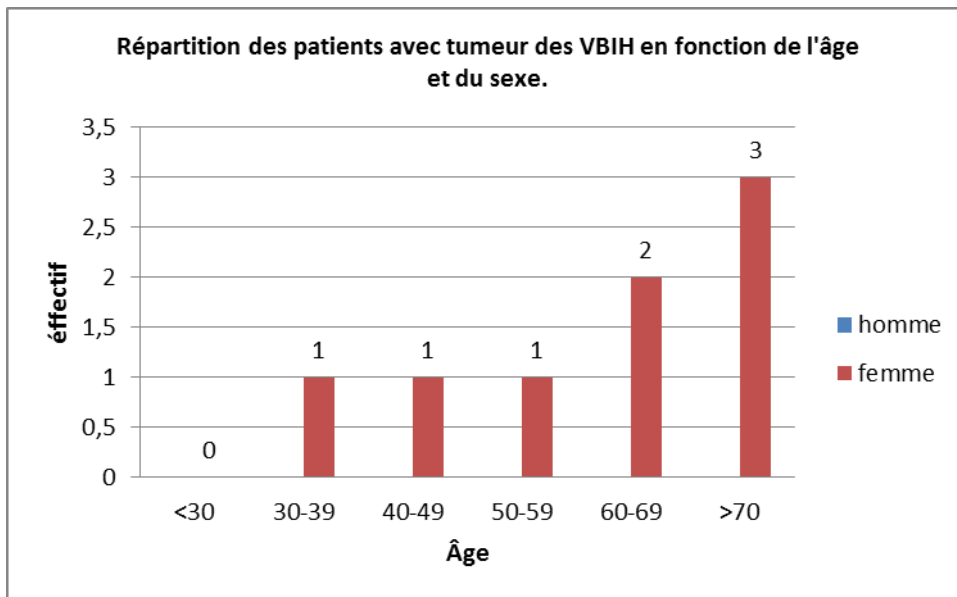
Parmi les 11 cas des tumeurs de la VBEH, on a retrouvé 10 femmes (soit 91%) contre 01 homme (soit 9%).

Dans les cancers de la vésicule biliaire, l'âge moyen des hommes est de 58,4 ans +/- 10,8 ; celui des femmes est de 65 ans +/- 11,2.

Parmi les 90 cas des tumeurs de la VB, on a noté 73 femmes (soit 81,1%) contre 17 hommes (soit 18,9%).

Dans les cancers des VBIH, l'âge moyen des femmes est de 62 ans +/- 14,8 ; en contrepartie aucun cas n'a été enregistré chez les hommes.

Parmi les 8 cas des tumeurs des VBIH, 8 patientes de sexe féminin (soit 100%) contre 0 patient de sexe masculin (soit 0%).

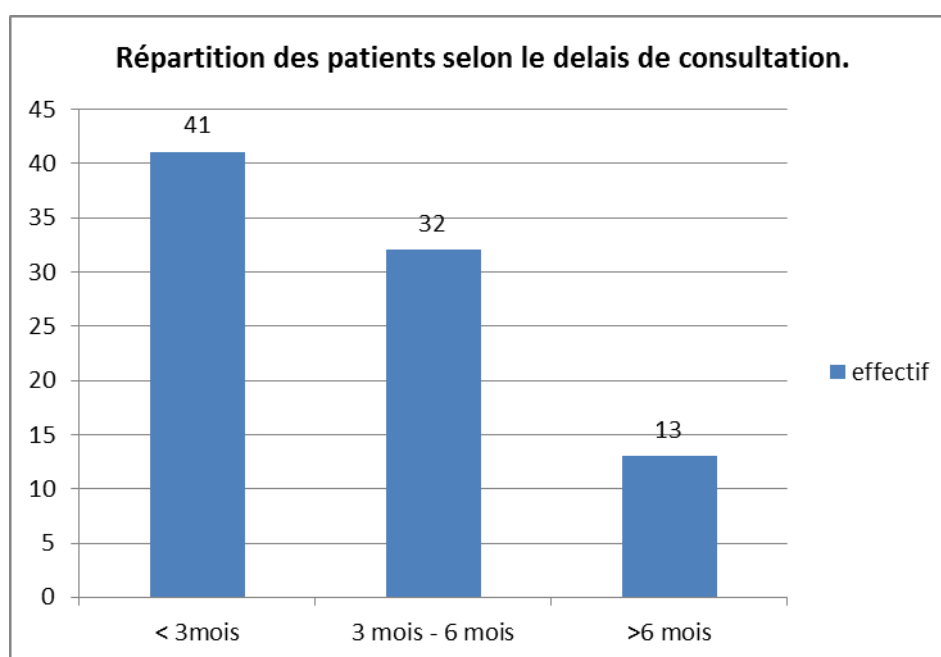


II. ETUDES CLINIQUES :

1. Délai de consultation :

Le délai de consultation n'a été précisé que chez 70 patients soit 64,22% avec une médiane de 6,50mois et des extrêmes allant de 15 jours à 2ans.

81,43% des patients ont consultés dans les premiers 6 mois, par contre 18,57% des patients ont consulté après 6 mois du début de la symptomatologie.



2. Antécédents :

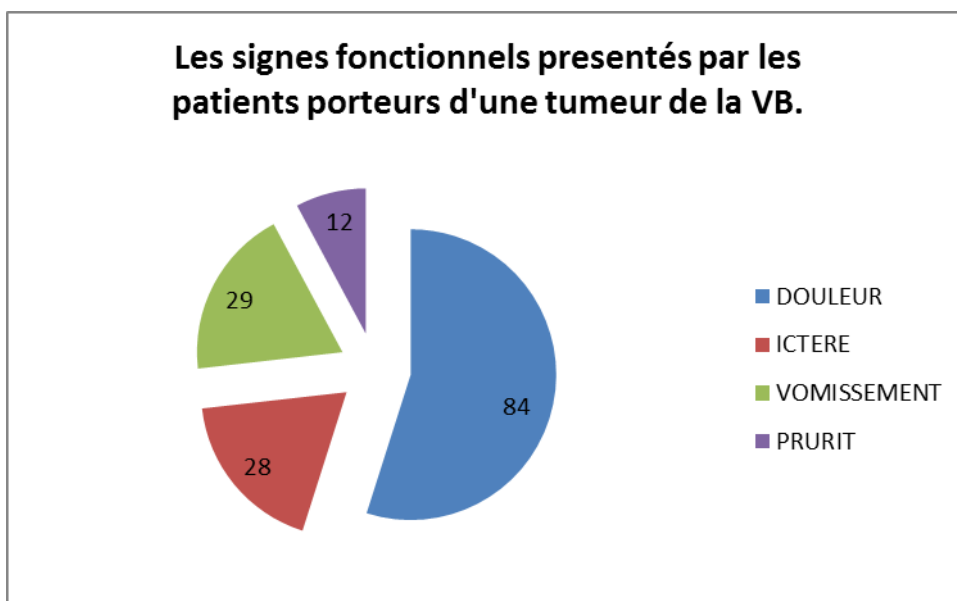
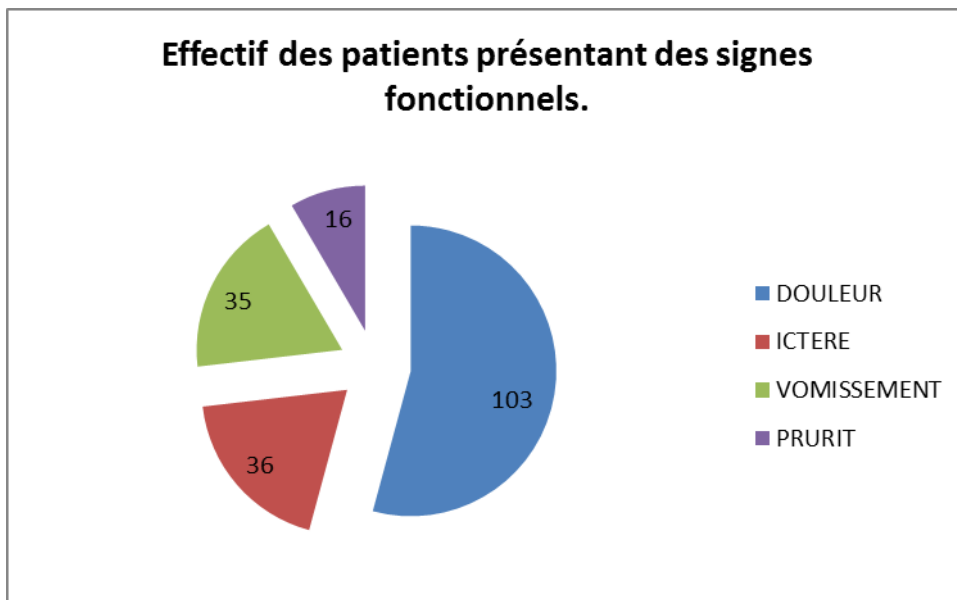
Nous avons noté comme antécédents personnels :

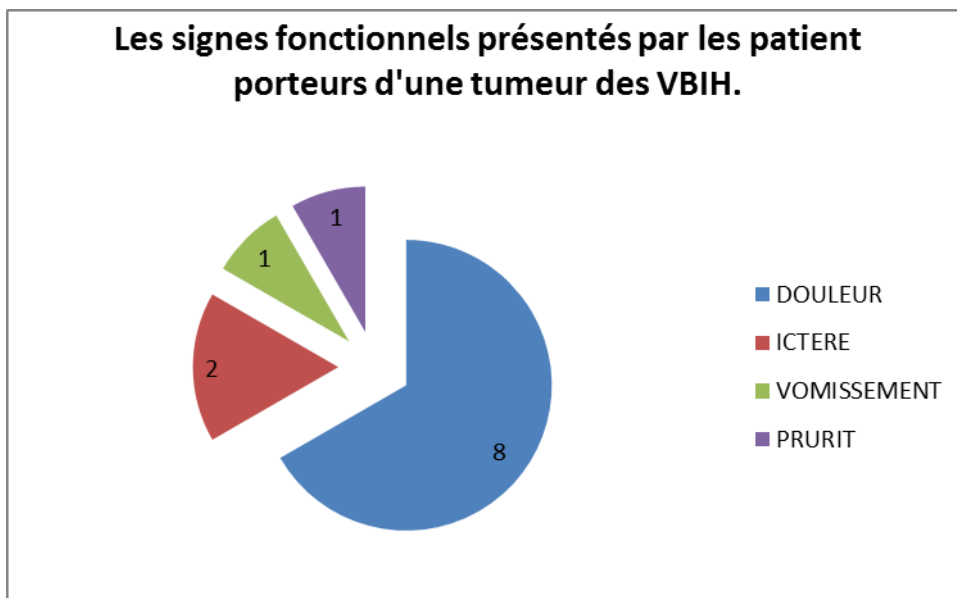
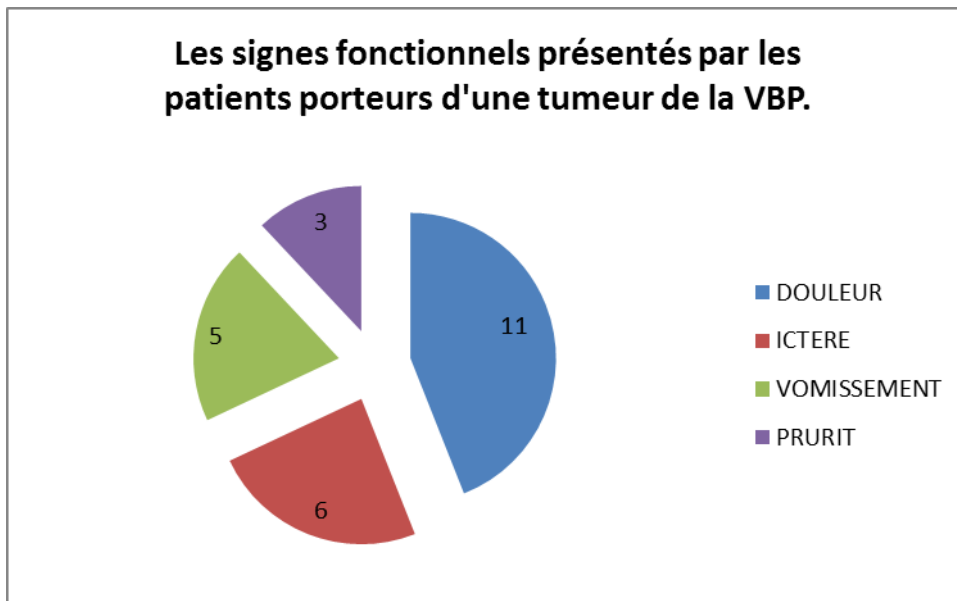
- Une HTA chez 31 malades soit 28,44%.
- Un diabète chez 29 malades soit 26,61%.
- Un tabagisme chronique chez 21 malades soit 19,27%.
- Une obésité chez 27 malades soit 24,77%.
- Une ménopause chez 70 patientes parmi 91, soit 76,92%.
- Nous avons noté aussi l'antécédent de lithiase biliaire chez 70 patients soit 64,22% et de cholécystectomie chez 63 patients soit 57,8%.

A noté qu'une patiente a un antécédent d'hépatite virale C.

3. LES SIGNES FONCTIONNELS.

- Les coliques hépatiques chez 103 patients (94,5%) :
Pour la VBP 11 malades soit 100%.
Pour les VBIH 8 malades soit 100%.
Pour la VB 84 malades parmi 90 soit 91,3%.
- Un ictère était présent chez 36 patients (33,02%).
Pour la VBP 06 malades parmi 11 soit 54,54%.
Pour la VB 28 malades parmi 90 soit 30,43%.
Pour les VBIH 2 malades parmi 8 soit 25%.
- Les vomissements chez 35 patients (32,11%).
Pour la VBP 5 malades parmi 11 soit 45,45%.
Pour la VB 29 malades parmi 90 soit 31,52%.
Pour les VBIH 1 malades parmi 8 soit 12,5%.
- Un prurit chez 16 patients (14,67%).
Pour la VBP 3 malades parmi 11 soit 27,27%.
Pour la VB 12 malades parmi 90 soit 13,04%.
Pour les VBIH 1 malades parmi 8 soit 12,5%.





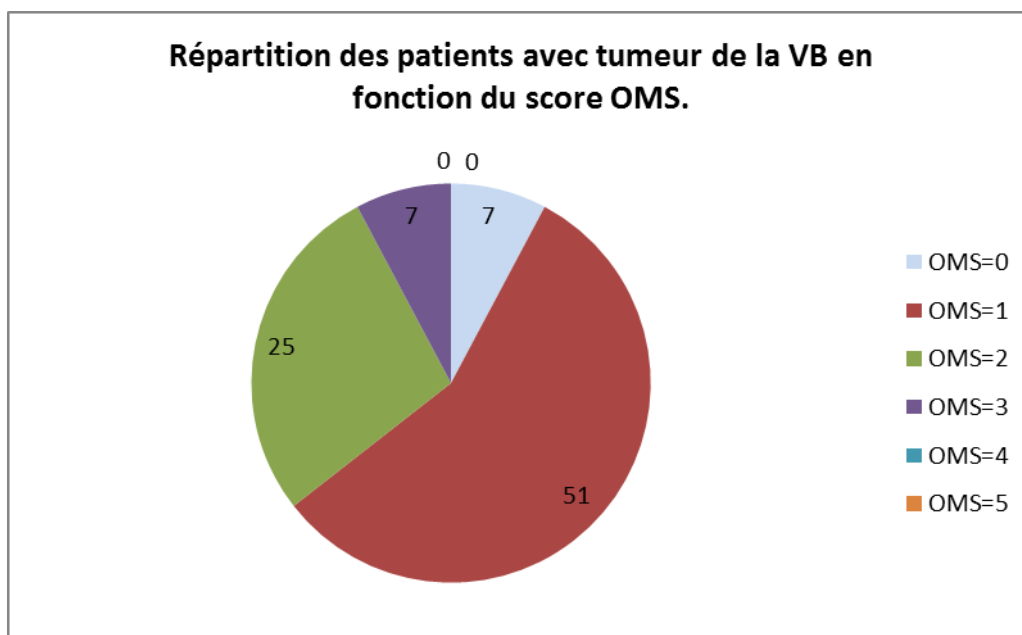
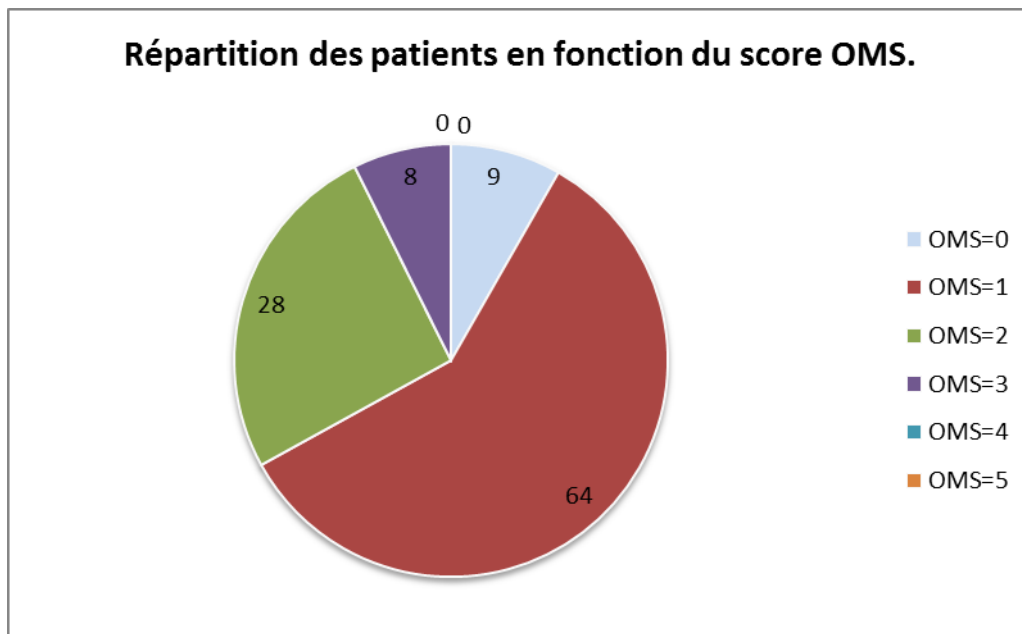
OMS à 0 chez 9 malades dont 7 ayant une tumeur de la VB, 1 ayant une tumeur de la VBP et 1 ayant une tumeur des VBIH.

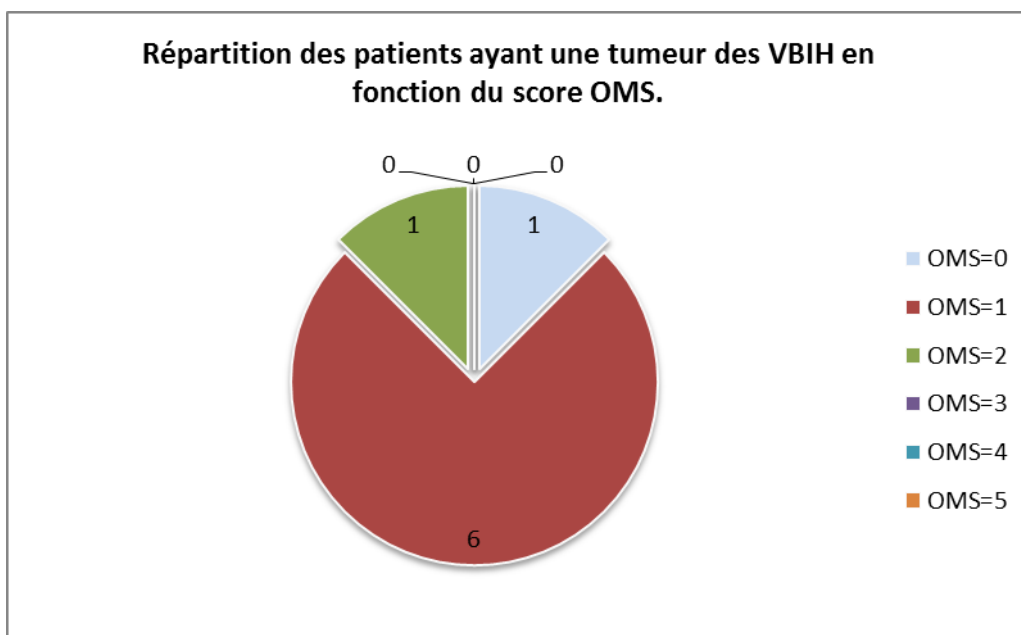
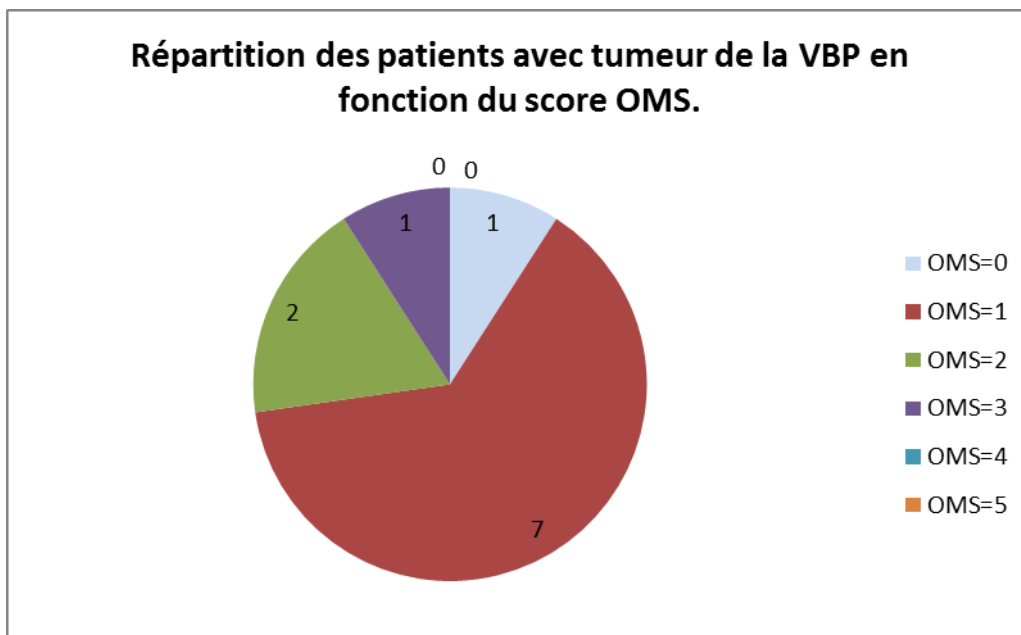
OMS à 1 chez 64 malades dont 51 ayant une tumeur de la VB, 7 ayant une tumeur de la VBP et 6 ayant une tumeur des VBIH.

OMS à 2 chez 28 malades dont 25 ayant une tumeur de la VB, 2 ayant une tumeur de la VBP et 1 ayant une tumeur des VBIH.

OMS à 3 chez 8 malades dont 7 ayant une tumeur de la VB, 1 ayant une tumeur de la VBP et 0 ayant une tumeur des VBIH.

A noté l'absence d'un OMS à 4 ou à 5 dans notre série d'étude.



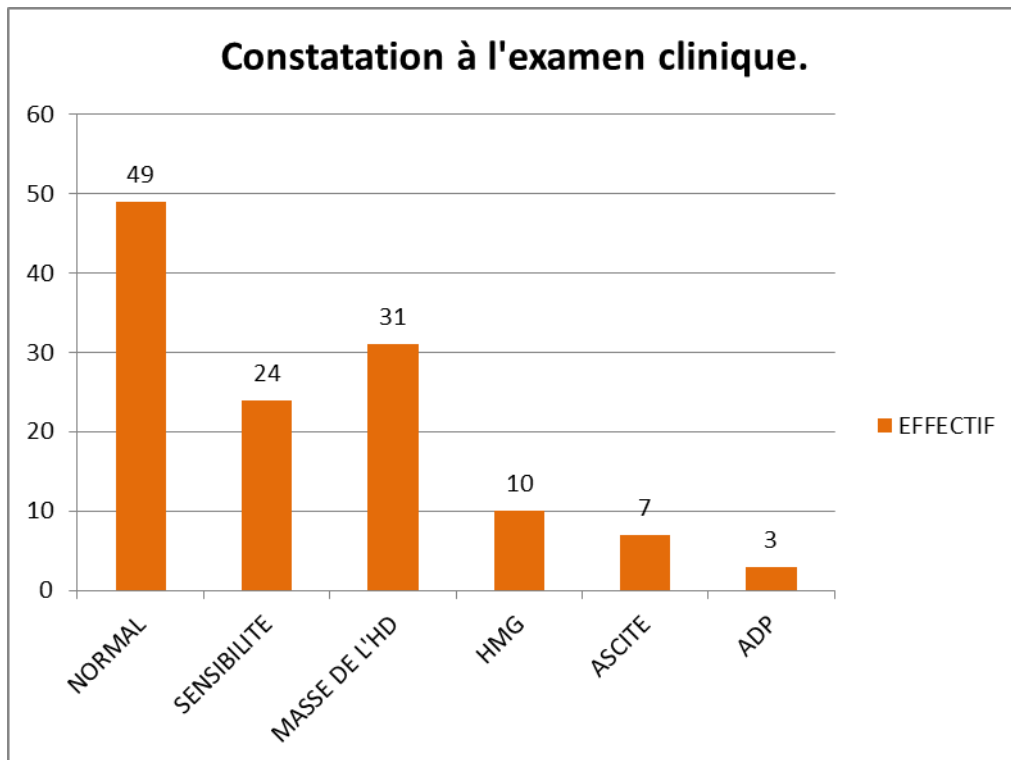


4. Examen clinique :

L'examen clinique a été trouvé normal chez 49 patients soit 45%, surtout pour les patients ayant bénéficié d'une cholécystectomie.

Il a mis en évidence :

- une sensibilité à la palpation chez 24 cas soit 22,01%.
- une masse de l'hypochondre droit chez 31 cas soit 28,44%.
- une hépatomégalie chez 10 cas soit 9,17%.
- une ascite chez 7 cas soit 6,42%.
- une adénopathie sus claviculaire chez 3 cas soit 2,75%.



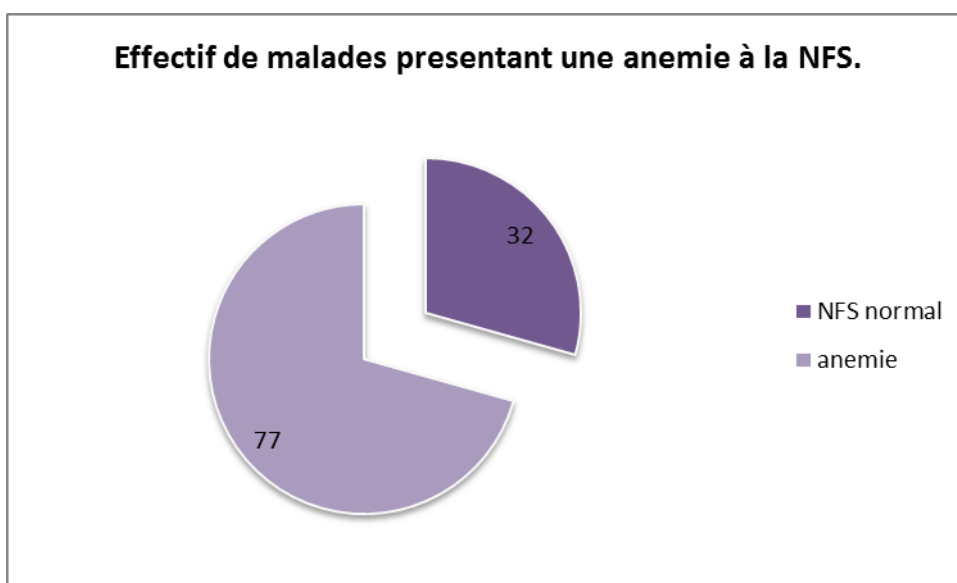
III. DONNEES PARACLINIQUES :

1. Bilan biologique :

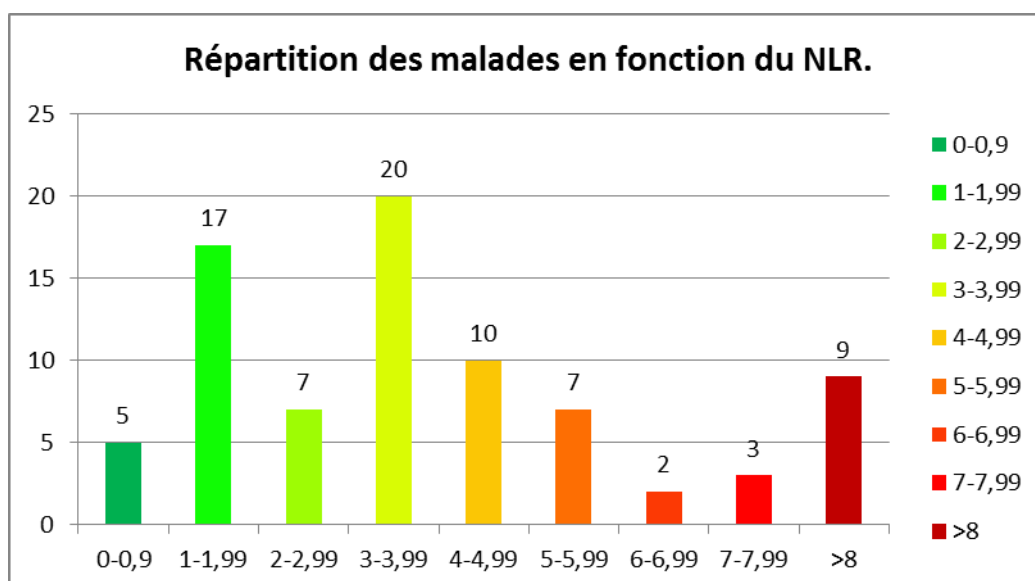
a. La numération formule sanguine :

La numération formule sanguine (NFS) était normale chez 32 cas soit 29,35% des cas.

Une anémie (normo-chrome normo-cytaire) a été retrouvée dans 70,64% des cas soit 77 patients.



Un taux de NLR (neutrophiles-lymphocytes ratio) a été calculé chez 80 malades avec une médiane de 4,43 (0,5-19,6).



b. Bilan hépatique :

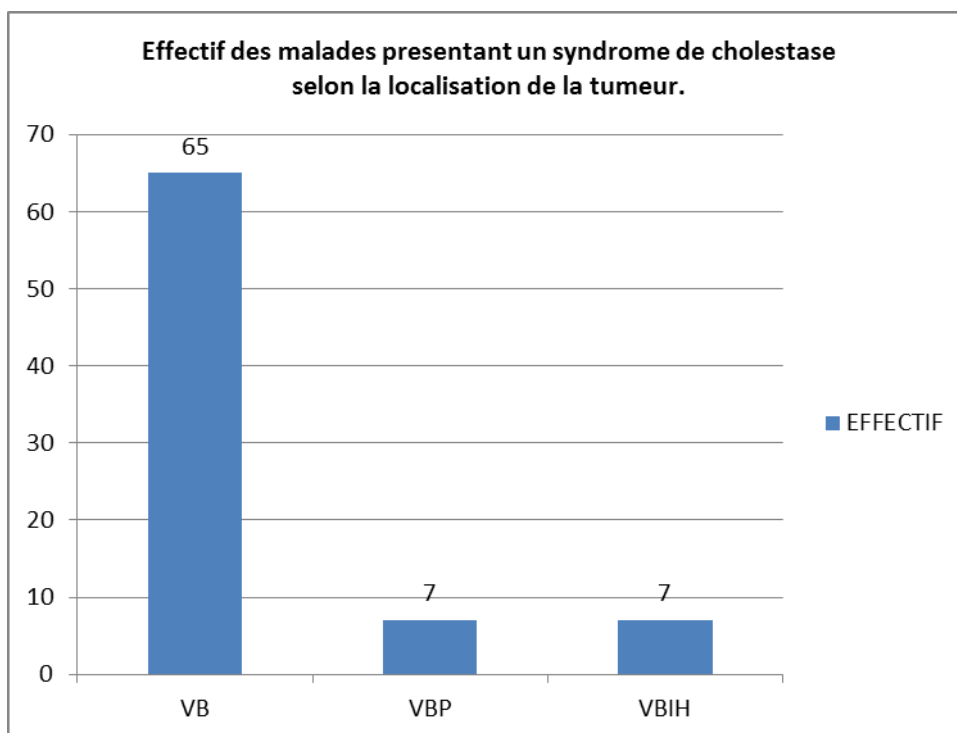
- Syndrome de cholestase :

Dans notre série, 79 patients présentaient un syndrome de cholestase soit (72,47%) avec un taux de bilirubine totale allant jusqu'à 21 fois la normale et une bilirubine conjugué jusqu'à 25 fois la normale.

Pour la tumeur des VBIH, 7 cas parmi 8 soit 87,5%.

Pour la tumeur de la VBP, 7 cas parmi 11 soit 63,63%.

Pour la tumeur de la vésicule biliaire, 65 cas parmi 90 soit 72,22%.



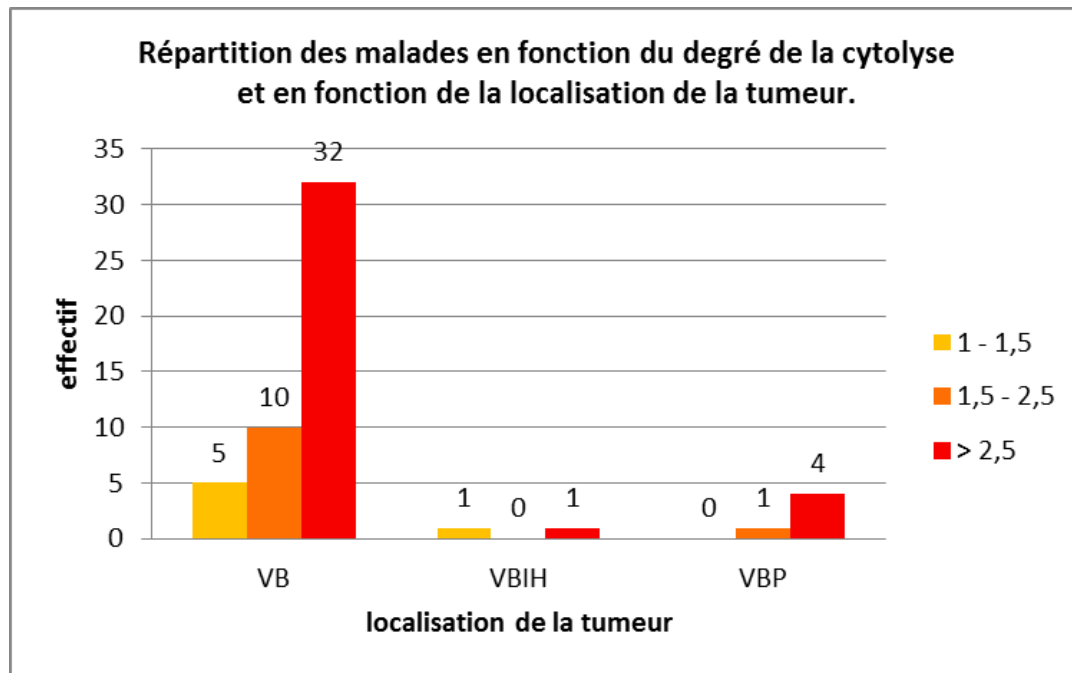
- Syndrome de cytolyse :

A été retrouvé chez 54 patients dans notre série soit 49,54%.

2 cas de tumeur des VBIH parmi 8 soit 25%.

5 cas de tumeur de la VBP parmi 11 soit 45,45%.

47 cas de tumeur de la vésicule biliaire parmi 90 soit 52,22%.



c. Un trouble de coagulation :

Un allongement du temps de quick observé chez 12 patients

2 cas de cancer de la VBP.

10 cas de cancer de la vésicule biliaire.

Aucun cas de cancer des VBIH.

- Une insuffisance hépatique chez 12 patients.
- Un volume tumoral élevé chez 61 malades soit 56%.

5 cas de cancer des VBIH parmi 8 soit 62,5%.

5 cas de cancer de la VBP parmi 11 soit 45,45%.

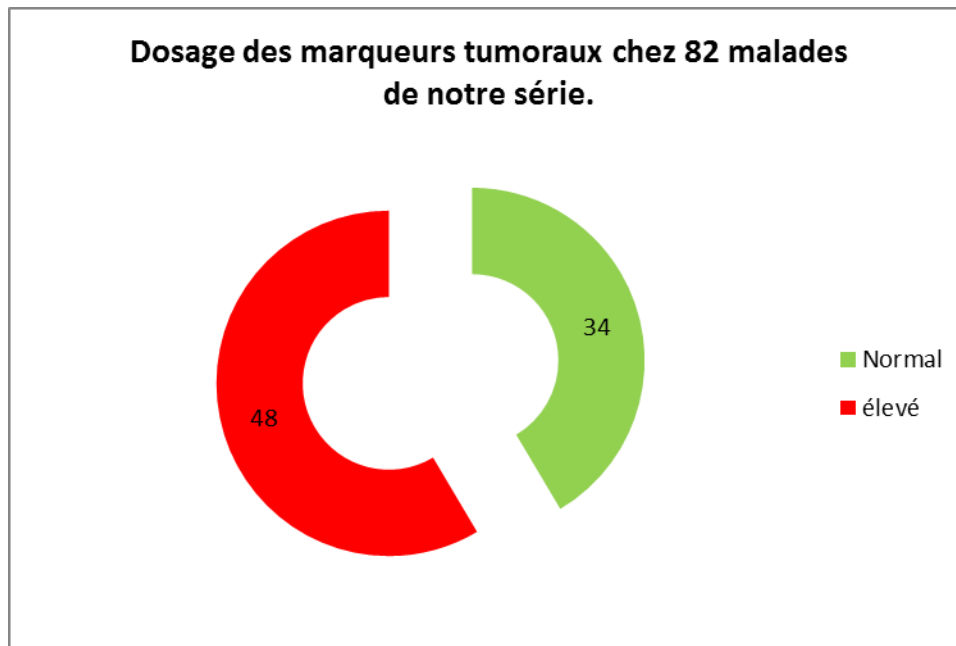
51 cas de cancer de la vésicule biliaire parmi 90 soit 56,67%.

d. Les marqueurs tumoraux :

82 patients de notre série ont bénéficié d'un dosage de taux de CA19-9 et ACE :

34 Patients avaient un taux normal soit 41,46%.

48 patients avaient un taux élevé soit 58,54%.



2. Bilan radiologique :

Dans le cancer de la VBP :

L'échographie a été réalisée chez les 11 patients soit 100%.

La TDM chez 10 patients soit 90,9%.

La cholangio IRM chez 4 patients soit 36,36%.

La CPRE chez 5 patients soit 45,45%.

Ils ont montré une dilatation des voies biliaires chez 8 patients soit 72,72%, des métastases hépatiques chez 8 patients soit 72,73%, et une extension ganglionnaire chez 6 patients soit 54,54%.

Dans les cancers de la vésicule biliaire :

L'échographie a été réalisée chez 88 patients soit 97,7%. Elle a permis de visualiser plus de 50% de cancers de la vésicule biliaire qui se présente sous forme d'un épaissement irrégulier d'allure tumorale de la paroi vésiculaire ou d'une vésicule multi lithiasique a contenu hétérogène.

La TDM chez 89 patients soit 98,8%.

L'IRM chez 20 patients soit 22,22%.

La **CPRE** chez 23 patients soit 26%.

La tomodensitométrie et l'IRM ont mis en évidence :

- une dilation des voies biliaires chez 47 patients soit 52,2%.
- un envahissement hépatique chez 8 patients soit 8,88%.
- des adénopathies profondes chez 48 patients soit 53,33%.
- un envahissement vasculaire chez 9 patients soit 10%.
- Un envahissement locorégional dans 9 cas (10%) répartis comme suit :

5 cas d'envahissement duodéal.

2 cas d'envahissement pancréatique.

2 cas d'envahissement colique.

Dans les cancers des VBIH :

L'échographie, la tomodensitométrie et l'IRM ont été réalisées chez 7 patients, ont mis en évidence une masse hépatique du segment V chez un seul patient, un envahissement du pédicule hépatique chez un seul patient, un envahissement vertébral chez un seul patient et un envahissement du colon chez un autre.

- **Bilant d'extension à distance :**

TDM TAP à la recherche de métastases :

Dans notre série 94 patients ont bénéficié de TDM thoraco-abdomino-pelvienne à la recherche de métastases dont :

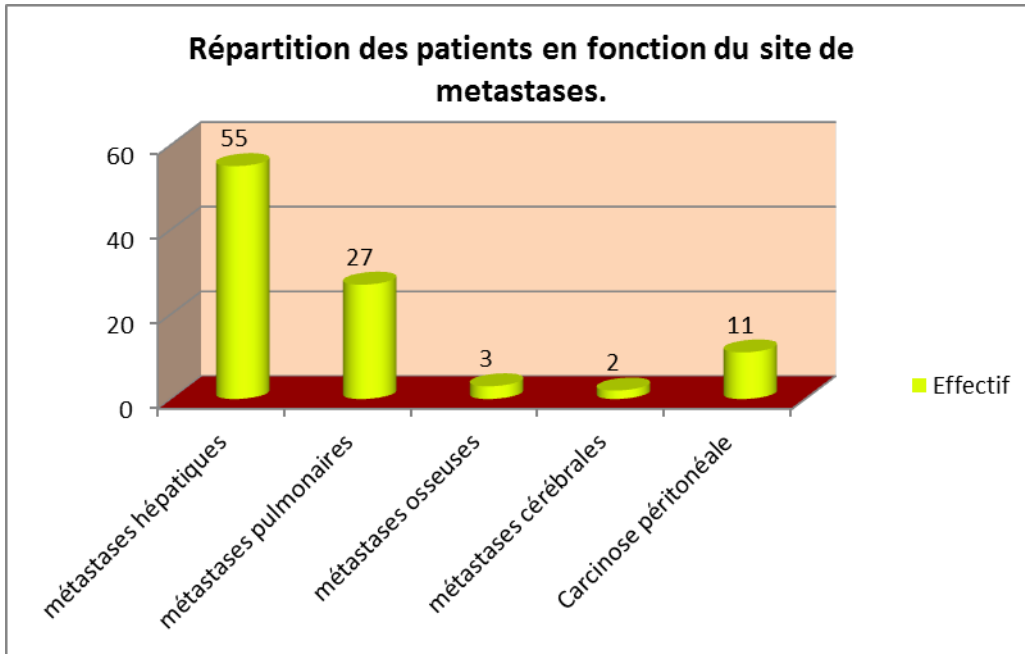
55 cas de métastases hépatiques.

27 cas de métastases pulmonaires.

3 cas de métastases osseuses.

11 cas de carcinose péritonéale.

TDM cérébrale, demandée devant des signes d'appel, a mis en évidence 2 cas de métastases cérébrales.



- **Classification TNM :**

Obtenue grâce aux examens cliniques et para-cliniques et/ou l'intervention chirurgicale, a permis de définir les stades évolutifs suivants :

La VBP :

T2N1M0 : 1 cas ==>» stade II B.

T3N1M0 : 2 cas ==>» stade II B.

T3N1M1 : 1 cas ==>» stade IV.

T4N0M0 : 1 cas ==>» stade III.

T4N1M1 : 1 cas ==>» stade IV.

La vésicule biliaire :

T1N0M0 : 2 cas ==>» stade I A.

T1N1M0 : 1 cas ==>» stade II B.

T2N0M0 : 8 cas ==>» stade I B.

T2N1M0 : 5 cas ==>» stade II B.

T2N1M1 : 6 cas ==>» stade IV.

T3N1M0 : 2 cas ==>» stade II B.

T3N1M1 : 6 cas ==>» stade IV.

T4N1M0 : 1 cas ==>» stade III.

T4N1M1 : 1 cas ==>» stade IV.

Les VBIH :

T2N0M0 : 1 cas ==>» stade IA.

T2N1M0 : 2 cas ==>» stade II B.

T2N1M1 : 1 cas ==>» stade IV.

T2N0M1 : 1 cas ==>» stade IV.

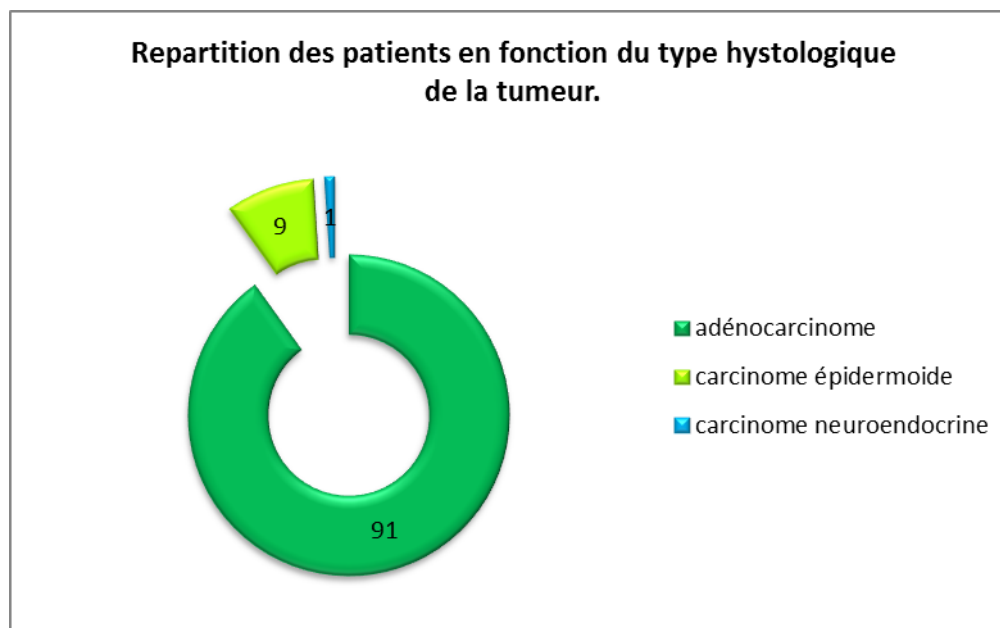
T3N1M1 : 1 cas ==>» stade IV.

IV. Résultats anatomopathologiques :

Notre série est constituée de 109 cas :

- 90 patients ayant une tumeur de la vésicule biliaire.
- 11 patients ayant une tumeur de la voie biliaire principale.
- 8 patients ayant une tumeur des voies biliaires intrahépatiques.

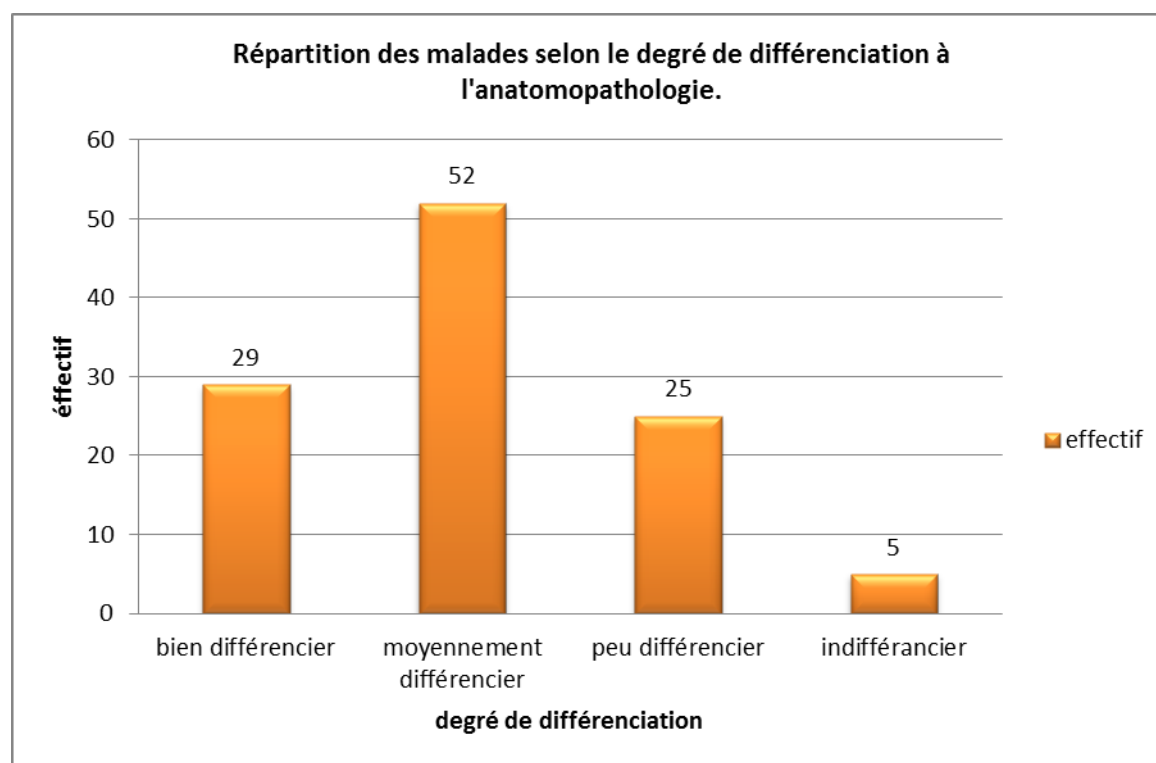
Les résultats ont été recueillis dans 101 cas, et sont revenus en faveur d'un adénocarcinome dans 91 cas soit 90,1%, et 9 cas de carcinome épidermoïde 8,9% et 1 cas de carcinome neuroendocrine 1%.



Le degré de différenciation tumorale a été précisé sur les comptes rendus anatomopathologiques dans 91 cas.

- Adénocarcinome bien différencié : 29 cas (31,86%).
- Adénocarcinome moyennement différencié : 52 cas (57,14%).
- Adénocarcinome peu différencié : 15 cas (16,48%).
- Adénocarcinome indifférencié : 5 cas (5,5%).

A noté la présence d'embolies lymphatiques chez 8 malades soit 8%.



V. Modalités thérapeutiques :

1. Bilan pré thérapeutique :

a. Opérabilité :

Dans toute la série, 67 patients ont été opérés, soit un taux d'opérabilité de 61,47%.

- *Statut nutritionnel :*

On a évalué le statut nutritionnel des patients par le dosage de l'albuminémie, réalisé chez 108 patients, une hypo albuminémie a été retrouvée chez 32 patients, soit 29,63%.

- *Comorbidité :*

L'HTA a été présente chez 31 malades soit 28,44%.

Diabète chez 29 malades soit 26,6%.

Une insuffisance rénale chez 2 malades soit 1,83%.

Un cas d'hépatite virale C soit 0,9%.



b. Résécabilité :

Le taux de résécabilité dans notre série est de 37,61% soit 41 patients.



2. Prise en charge thérapeutique :

a. Traitement chirurgical :

78 patients ont été opérés.

- Une cholécystectomie simple a été réalisée chez 42 patients.
- Une cholécystectomie élargie a été réalisée chez 18 patients.
- Une bi-segmentectomie IV et V chez 12 patients.
- 6 patients ont bénéficié d'une laparotomie exploratrice avec des biopsies du tissu hépatique tumoral vue le stade avancé de la tumeur.

b. Traitement endoscopique :

Tumeur de la VBP :

5 patients ont bénéficié d'un drainage endoscopique.

2 prothèses plastiques ont été mises en place en raison de l'envahissement vasculaire.

Tumeur de la vésicule biliaire :

30 patients ont bénéficié d'un drainage endoscopique.

9 prothèses plastiques ont été mises en place en raison de :

- L'obstruction due à l'envahissement hépatique chez 1 patient.
- Des métastases locorégional chez 6 patients.

- Un envahissement vasculaire chez 1 patient.

Tumeur des VBH :

4 patients ont bénéficié d'un drainage endoscopique.

3 prothèses plastiques ont été mises en place en raison de :

- L'obstruction due à l'envahissement hépatique chez 1 patient.
- Des métastases locorégional chez 2 patients.

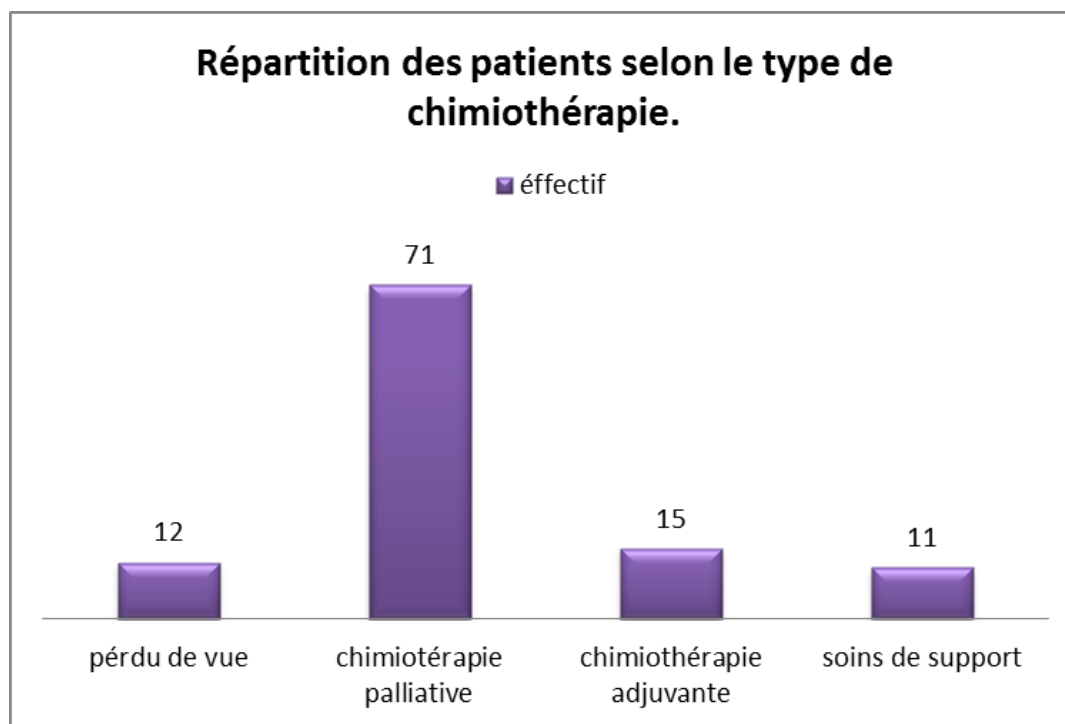
c. Traitement par chimiothérapie :

Chimiothérapie adjuvante :

Dans notre série 8 cas ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante dont un cas de tumeur de la VBP ,6 cas de tumeur de la vésicule biliaire et un cas de tumeur des VBH.

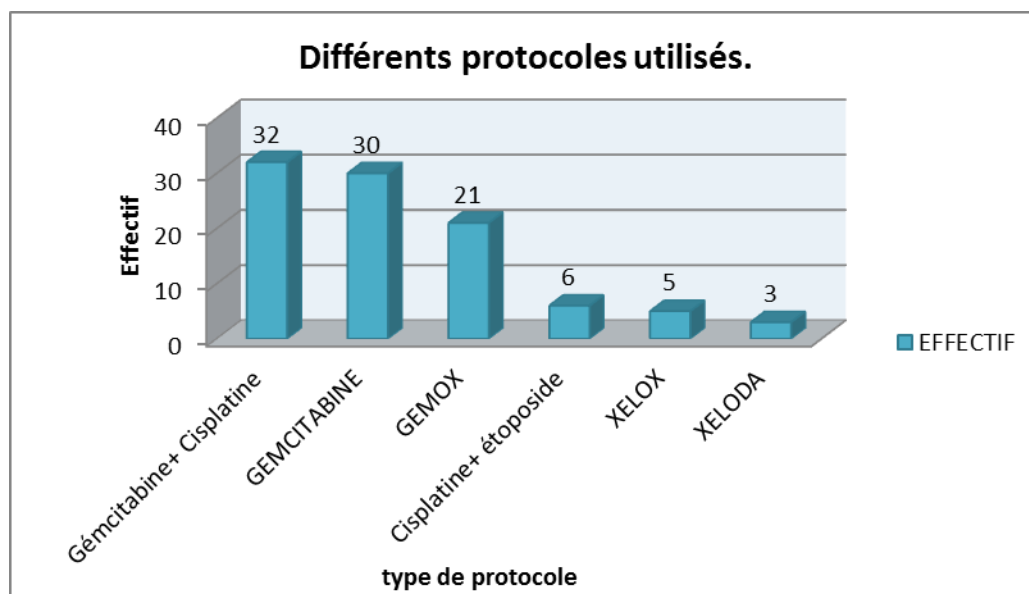
Chimiothérapie palliative :

12 patients ont été perdus de vue, contre 71 ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative et 11 cas bénéficiant de soin de support.



- **Protocoles de chimiothérapie utilisés :**

32 cas sous Gemcitabine+ cisplatine, 30 cas sous Gemcitabine seul, 21 cas sous Gemox, 6 sous cisplatine+ étoposide, 5 cas sous Xelox et 3 sous Xeloda.



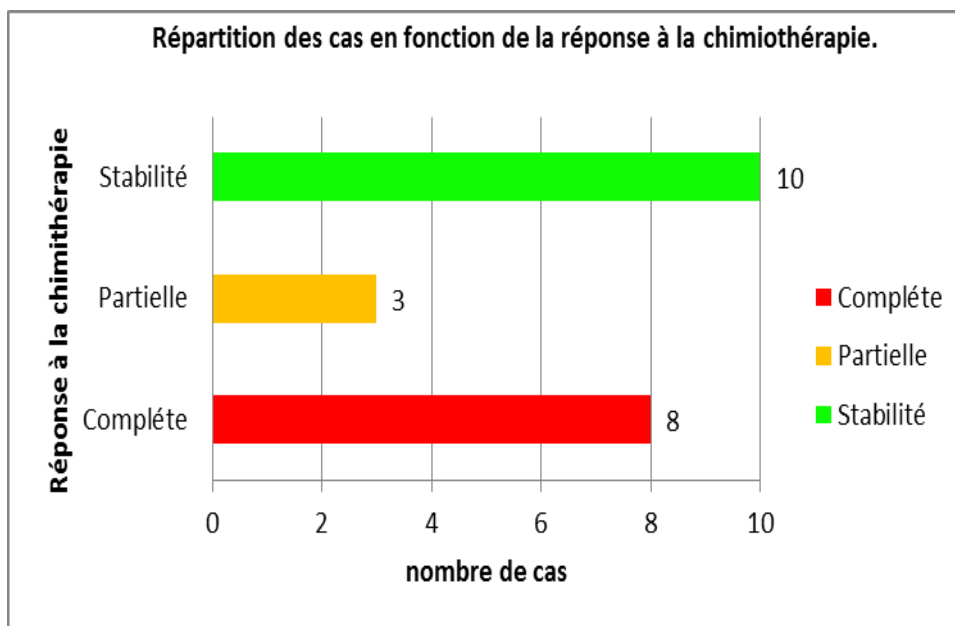
Dans notre série de 109 malades 97 ont bénéficié d'une chimiothérapie soit 89%, sont repartis dans le tableau suivant selon le nombre de cycles et du type de chimiothérapie utilisée en 1ère ligné. (Graphique dans la page suivante).

Tableau1 : Répartition des malades en fonction du nombre de cycles et de type de chimiothérapie administré chez 97 patients.

nombre de cycle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	TOTAL
<i>Gémcitabine+ cisplatine</i>	4	4	5	6	0	1	1	8	3	32
<i>Gémcitabine</i>	9	3	5	6	0	1	2	2	2	30
<i>Gémox</i>	7	1	3	7	1	0	1	1	0	21
<i>cisplatine+ étoposide</i>	1	1	0	2	0	1	1	0	0	6
<i>Xélox</i>	2	0	2	1	0	0	0	0	0	5
<i>Xéloda</i>	0	0	1	1	1	0	0	0	0	3
TOTAL	23	9	16	23	2	3	5	11	5	97

- **Evolution sous chimiothérapie :**

Dans notre série la réponse à la chimiothérapie après 3 mois a été précisée chez 21 patients dont 8 cas ont répondu complètement, 3 cas de réponse partielle et 10 cas ont présenté une stabilité durant cette période.

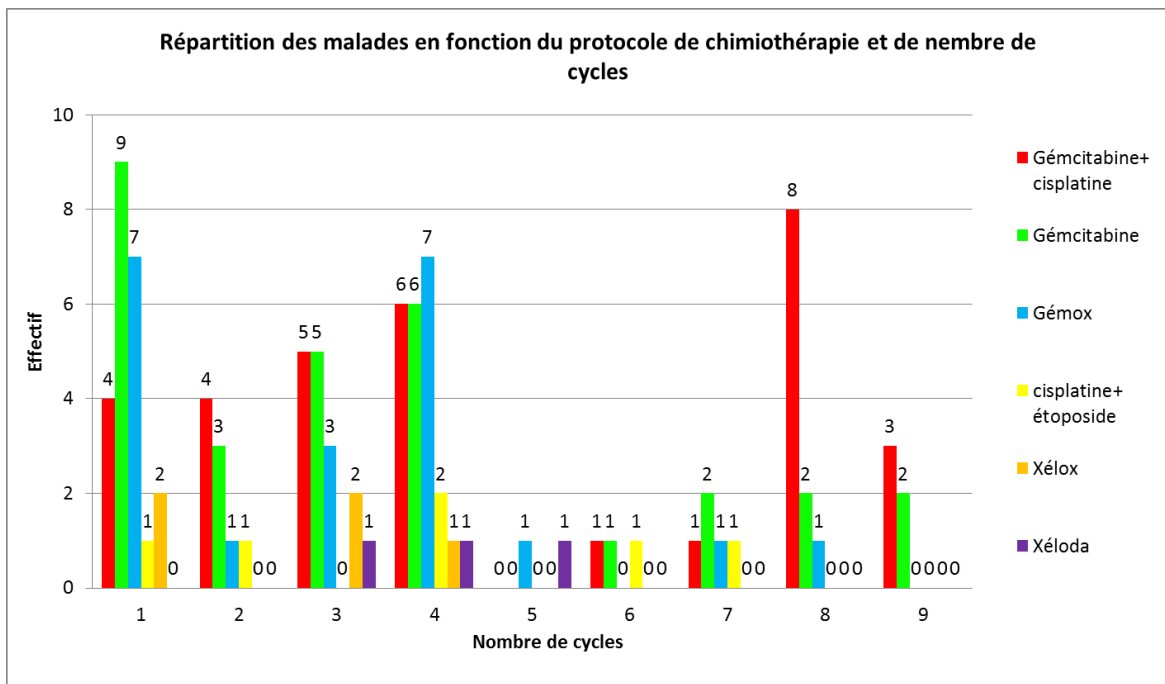
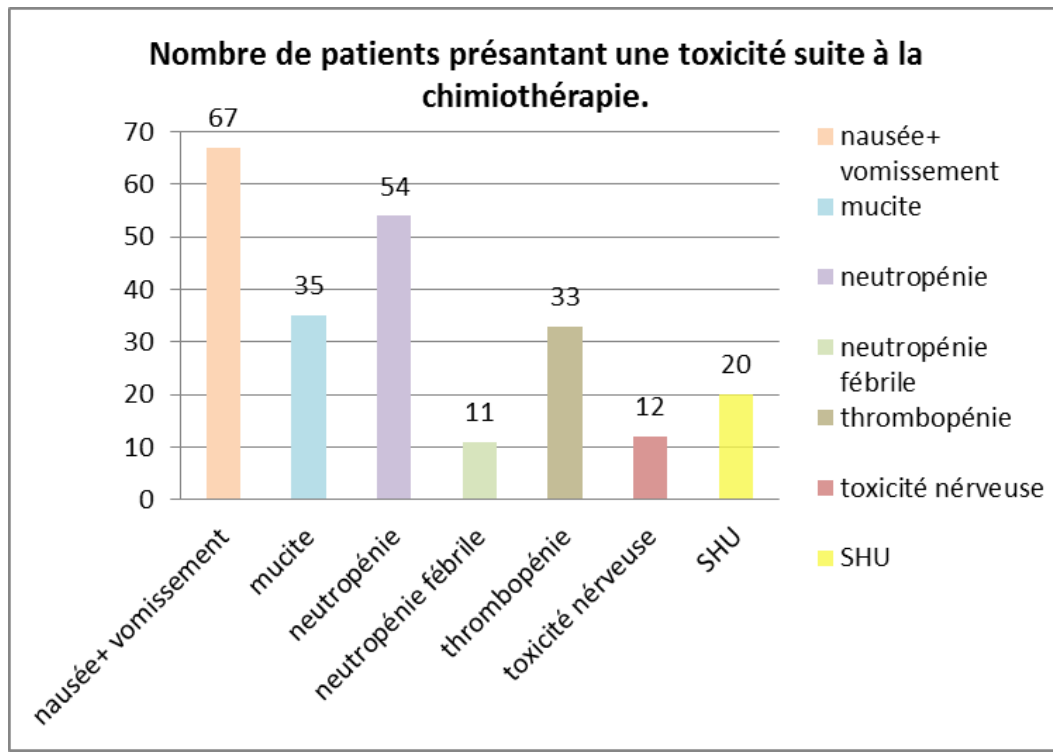


- **LA TOXICITE :**

Dans notre étude, 67 patients ont présenté des nausées et des vomissements, 35 malades ont installé une mucite.

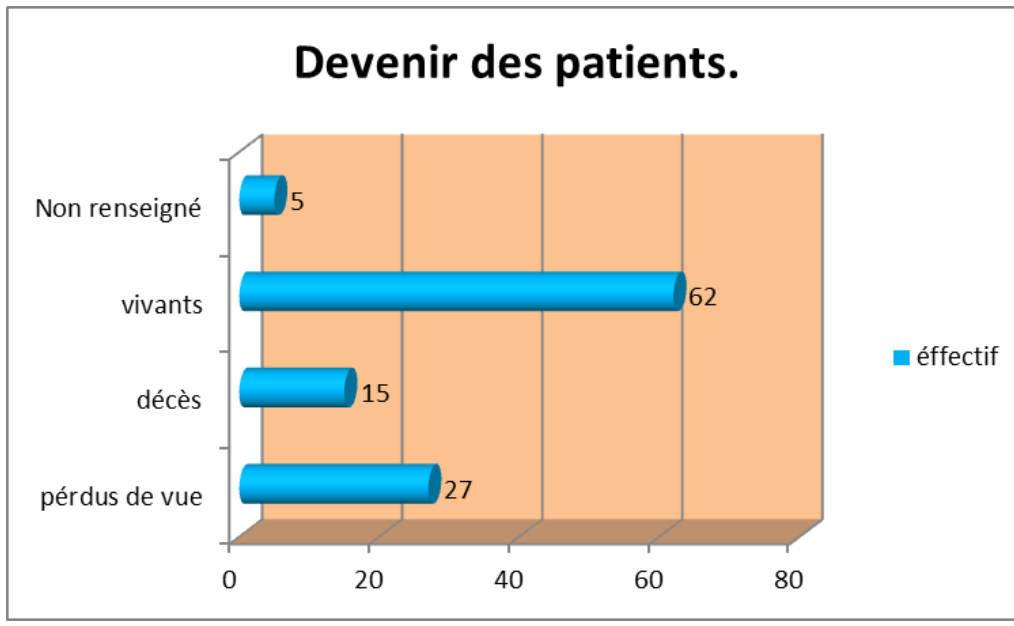
Comme toxicité hématologique, on a trouvé une neutropénie chez 54 malades, une neutropénie fébrile chez 11 malades et une thrombopénie chez 33 malades.

Une toxicité nerveuse est apparue chez 12 malades et Un syndrome urémique et hémolytique chez 20 patients.



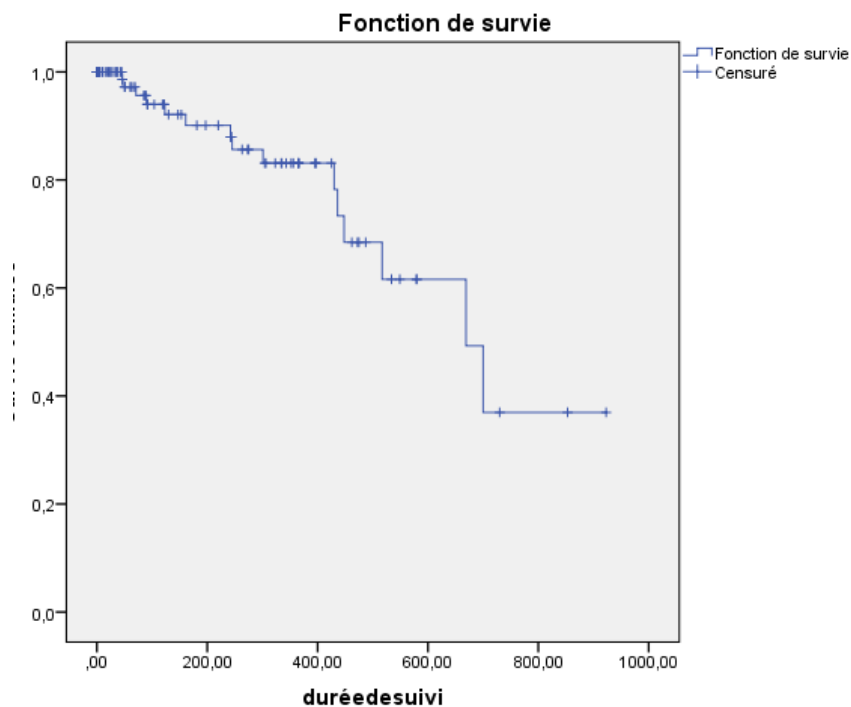
VI. EVOLUTION :

Dans notre série l'évolution est marquée, comme suit, par :

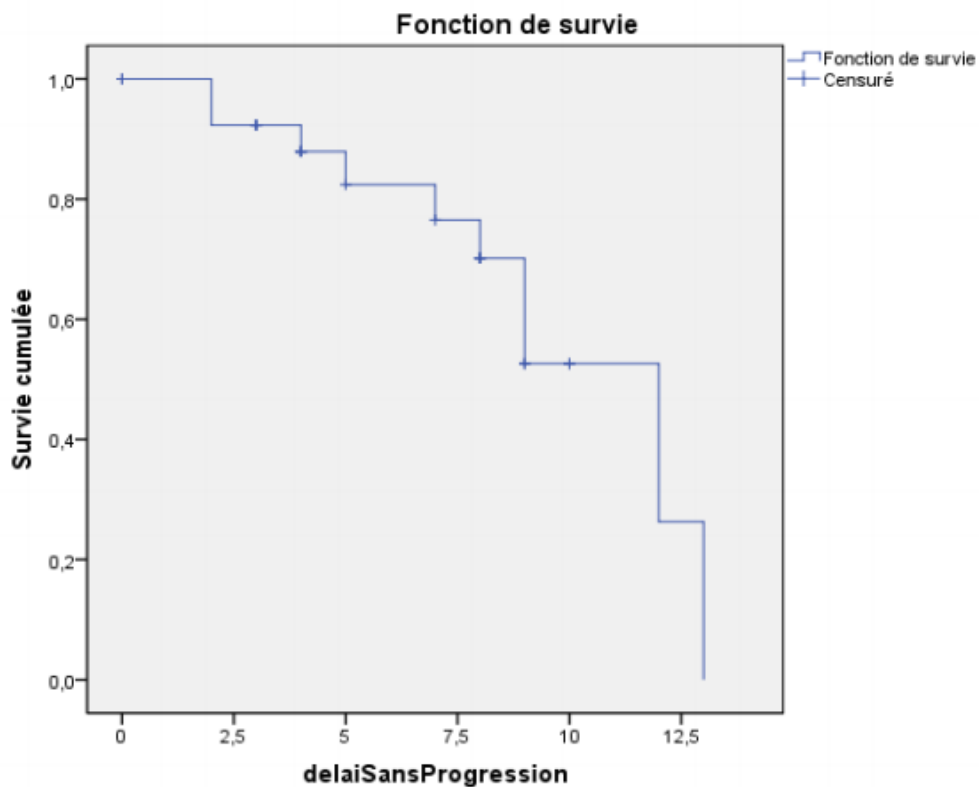


VII. LA SURVIE :

La durée du suivi de notre série avait des extrêmes allant de 1 et 31 mois, La survie médiane était de 21 mois (GRAPHIQUE a) et la survie sans progression était 7 mois (GRAPHIQUE b).



GRAPHIQUE a : la probabilité de la survie globale chez nos patients selon Kaplan-Meier



GRAPHIQUE b : Survie sans progression de notre série de malades

DISCUSSION

I. LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1. Fréquence :

- **Au monde :**

Les cancers des voies biliaires sont relativement rares. Leur incidence a été estimée à 2000 nouveaux cas par an en France, soit environ 3 % des cancers digestifs.

Ces taux, ont augmenté au cours des 30 dernières années dans les pays occidentaux.

Le taux le plus élevé dans le monde se voit au Japon et en sud-est de l'Asie pour le cancer des voies biliaires intra et extra hépatiques,

Pour le cancer de la vésicule biliaire, le taux le plus élevé se voit en Inde, Pakistan, Equateur, Mexique, Chili et Japon. (1-2)

- **Au Maroc :**

Le REGISTRE DES CANCERS DE LA REGION DU GRAND CASABLANCA pour la période 2008 - 2012, a rapporté une incidence de 186 nouveaux cas, soit 37 nouveaux cas par an. (3)

Le REGISTRE DES CANCERS RABAT 2005 a rapporté une incidence de 12 malades par an. (4)

Selon le registre des cancers de 2009 du service d'oncologie médicale de CHU Hassan II de FES, le cancer des voies biliaires a représenté 2% des cas colligés au service.



NOUVEAUX PATIENTS 2009

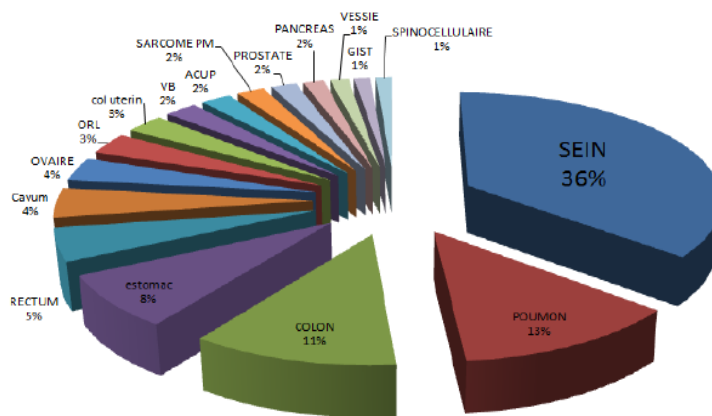


FIGURE 1 : pourcentage du cancer des voies biliaires dans le registre des cancers du service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès en 2009.

Dans notre étude nous avons colligé 109 patients atteints de cancer des voies biliaires, Depuis 2010 jusqu'au 2017 avec une médiane de 14 nouveaux cas par an avec des extrêmes allant de 4 à 26.

2. Sexe :

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. (1)

Dans les cancers des voies biliaires intra-hépatiques on trouve que ce cancer touche les hommes et les femmes de façon équivalente. (5-6)

Dans notre série on a trouvé une exclusivité chez les femmes contre aucun cas chez les hommes.

Dans le cancer de la VBEH il existe une nette prédominance masculine, le sexe ratio est de 3 à 4/1. (4-7)

Notre étude a montré une prédominance féminine avec un sexe ratio F/H de 10.

Pour le cancer de la VB, dans la littérature, on trouve toujours une prédominance féminine. (4-8)

Dans notre série la prédominance féminine est retrouvée avec un sexe ratio de 4,3. Ce résultat est concordant avec les données de la littérature.

3.Age :

Au Maroc, selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca 2008-2012 et le registre des cancers de Rabat 2005, le pic de fréquence des cancers des voies biliaires se situe à la sixième et la septième décennie (3-4), il est de même pour les données de la littérature internationale. (6-9)

Dans Notre série l'âge moyen, en fonction de la localisation, est de

46 ans (+/-0ans) pour les hommes et de 63,4 ans (+/- 11 ans) pour les femmes pour le cancer de la VBP.

En ce qui concerne les cancers de la vésicule biliaire : 65 ans (+/-11,2ans) et de 58,4 ans (+/-10,8ans) pour les femmes et les hommes respectivement.

Pour les cancers des VBH, l'âge moyen est de 62ans (+/- 14,8ans) chez les femmes, cependant aucun cas n'a été enregistré chez les hommes.

4.Facteurs de risques :

Dans notre étude le facteur de risque majeure était La lithiase celle était présente dans plus de la moitié des cas. En effet les lithiases biliaires sont étroitement associées aux cancers des VB.

C'est le facteur de risque le plus important avec un risque relatif trois fois plus élevé. En effet, il a été décrit une lithiase vésiculaire dans 60 à 90 % des cas de cancers des voies biliaires dans la littérature. (10)

La rectocolite hémorragique et la cholangite sclérosante primitive (CSP) représentent les facteurs de risque essentiels des cancers de la voie biliaire principale dans le monde occidental.

Les autres facteurs décrits sont : la lithiase biliaire intrahépatique, les malformations biliaires congénitales comme la maladie de Caroli ou le kyste du cholédoque, les infections parasitaires et virales du foie. (11)

II. ETUDE CLINIQUE :

1. Délai de consultation :

Le diagnostic du cancer des voies biliaires se fait, dans la majorité des cas, à un stade tardif. Un délai de la consultation court est considéré comme un facteur de bon pronostic. (12)

Dans notre série le délai de consultation n'a été précisé que chez 70 patients soit 64,22% avec une médiane de 6,5mois et des extrêmes allant de 15 jours à 2 ans.

2. Signes fonctionnels :

Sur le plan clinique, la symptomatologie des cancers des voies biliaires est le plus souvent vague et peu spécifique. Les signes évocateurs de ce type de cancer apparaissent plus tardivement.

Dans notre série, et comme pour les données de la littérature, les signes cliniques de la maladie se présentent sous forme de :

Coliques hépatiques siégeant au niveau de l'hypochondre droit et /ou de l'épigastre, dans les tumeurs de la VB (91,3%), des VBIH (100%) et des VBEH (100%). Nos résultats étaient proches de ceux de la plupart des séries de la littérature.

Pour les VBIH par exemple, le taux était 77,8% pour Miin-Fu Chen et al. (13)

Une étude à Rabat en publié en 2007, le taux était de 81,8% pour les patients porteurs de tumeur des VBEH. (14)

Et pour le cancer de la vésicule biliaire, l'étude d'Imran Khan et al a montré un taux de 87,30%, ce qui rejoint a peu près les résultats de notre étude. (15)

L'ictère était un mode de révélation du cancer de la VB dans 33,02% des cas de notre série, sa présence témoigne du caractère invasif de la tumeur qui envahit la VBP, Il s'agit donc d'un facteur de mauvais pronostic et oriente habituellement vers une prise en charge palliative : drainage biliaire et chimiothérapie. (16)

Nausées et de vomissements dans 32,11% des cas, et rejoignent les données de la littérature (20%). (17)

3. Les signes généraux :

Représentés essentiellement par un amaigrissement avec une altération de l'état général dans 33,84% des cas. L'étude d'Imran et al rapporte un taux de 10 % décrivant une cohorte de patients bien sélectionné et dont le pronostic pourrait être meilleur du fait du bon performance sauts de cette population. (17)

4. L'examen clinique :

Notre étude a trouvé une hépatomégalie dans 9,17% des cas. Ce signe est plus représenté dans l'étude de Rabat et dans la littérature, il représente entre 20% et 42,8%. (18)

La présence d'une masse de l'hypochondre ou de l'hypogastre est un facteur de mauvais pronostic et témoigne d'un stade avancé du cancer. 28,44% des cas de notre étude avaient une masse de l'hypochondre droit au moment du diagnostic. Ce chiffre rejoint celui de l'étude de Rabat 2004 : 20%. (19)

A un stade plus tardif, l'examen peut trouver une ascite en rapport avec une carcinose péritonéale. Notre étude a noté 7 cas d'ascite soit 6,42% des cas.

III. ETUDE PARACLINIQUE :

1- biologie :

Les examens biologiques demandés ne sont pas spécifiques aux cancers des voies biliaires, mais contribuent surtout au bilan de retentissement et au bilan thérapeutique.

a. Hématologie :

Une **anémie** inflammatoire (normochrome normocytaire) est retrouvée chez 72,22% des patients de notre série.

Le ratio NLR (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio) définie par le rapport neutrophile sur lymphocyte avant le début du traitement par chimiothérapie est évoqué comme un facteur pronostique des cancers des voies biliaires métastatiques. Ainsi, selon l'étude de Hyerim Ha et al., un taux inférieur à 3,45 est un marqueur de bon pronostic puisque ces patients avaient une survie globale plus longue. Dans son étude le NLR médian était de 2,6 avec des extrêmes allant de 0,64 à 17,60. (20)

Dans notre étude, le NLR médian est de 4,43 avec des extrêmes allant de 0,5 à 19,6 corrélé à la survie de nos patients.

b. Bilan hépatique :**▪ Syndrome de cytolyse :**

En cas d'envahissement hépatique. Dans notre étude il a été de l'ordre de 49,54%. Present dans 25% des cas de cancer des VBIH, dans 45,5% des cas de cancer des VBEH et dans 52,2% des cas de cancer de la VB.

▪ Syndrome de cholestase :

En cas d'obstruction des voies biliaires. Dans notre étude, les patients qui ont présentés une cholestase étaient de l'ordre de 72,47%, dont 87,5% ayant un cancer des VBIH, 63,63% de cancer des VBEH et 72,22% de cancer de la VB.

c. Bilan de coagulation :

Troubles de coagulation avec allongement de temps de Quick s'observe à un stade avancé de la maladie en raison de la baisse des facteurs du complexe prothrombinique vitamine k dépendant, alors que le facteur V reste normal. (21)

Cela a été observé chez 12 patients dans notre série dont 2 ayant un cancer de la VBP et 10 cas de cancer de la VB.

d. Marqueurs tumoraux :**▪ CA19-9 :**

La valeur du CA19-9 est élevée chez les patients suspects de cholangiocarcinomes mais elle n'est pas spécifique du fait qu'elle peut être élevée aussi dans d'autres pathologies du tube digestif.

Il est reporté dans la littérature qu'une augmentation du CA19-9 de plus de 100 UI/ml a une sensibilité de 75% et une spécificité de 80% chez les patients avec une cholangite sclérosante primitive (CSP), mais sa valeur est inconnue chez les patients qui n'en souffraient pas. (22)

- **ACE :**

L'antigène carcinoembryonnaire augmente chez environ 30% des patients avec cholangiocarcinome, mais peut être élevé aussi dans d'autres situations telle l'obstruction des voies biliaires, autres types de tumeurs et dans d'autres pathologies malignes du foie. (22)

Dans notre étude, 82 patients ont bénéficié d'un dosage de taux de CA19-9 et ACE : 34 Patients avaient un taux normal soit 41,46% : 48 patients avaient un taux élevé soit 58,54%.

2- Imagerie :

a. **Echographie :**

C'est l'examen de première intention en cas de suspicion d'obstruction biliaire, permet de mettre en évidence :

En cas de cancer de la vésicule biliaire :

- Les signes directs :

- Un épaissement irrégulier de la paroi vésiculaire, et d'une épaisseur supérieure à 1 cm qui doit faire évoquer le diagnostic de cancer vésiculaire plutôt que de cholécystite. (16)
- Assez souvent, une masse tissulaire hétérogène de la région vésiculaire de taille supérieure à 20 mm avec envahissement hépatique. (23)

- Les signes indirects :

- Une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques due à une compression du cholédoque.
- Des calculs vésiculaires (parfois visibles) puisque le cancer vésiculaire se développe le plus souvent sur une vésicule lithiasique.

Dans les cancers des voies biliaires :

Intra-hépatiques : le cancer se manifeste sous forme d'une masse intra-hépatique.

Extra-hépatiques : sont le plus souvent mal individualisés par cet examen. (22)

Dans notre étude, l'échographie a été réalisée chez 106 patients (97.2%).

Dans le cancer de la vésicule biliaire, l'échographie a été réalisée chez 88 patients soit 97,7%. Elle a permis de visualiser plus de 50% de cancers de la vésicule biliaire qui se présente sous forme d'un épaissement irrégulier d'allure tumorale de la paroi vésiculaire ou d'une vésicule multi lithiasique a contenu hétérogène.

Dans le cancer des VBIH l'échographie a été réalisée chez 7 patients soit 8,7%. Elle a mis en évidence une masse hépatique du segment V chez un seul patient.

Dans le cancer des VBEH l'échographie, réalisée chez 100% des cas, a mis en évidence une dilatation des voies biliaires chez 8 patients soit 72,72%, des métastases hépatiques chez 8 patients soit 72,73%.



Figure 2 : échographie abdominale : lésion échogène légèrement hétérogène au niveau du hile hépatique englobant la vésicule biliaire avec une importante dilatation des VBIH. (18)



Figure 3 : échographie abdominale : Formation tissulaire occupant le lit vésiculaire de 32X25mm.

(Image du service de Radiologie CHU Hassan II de Fès).

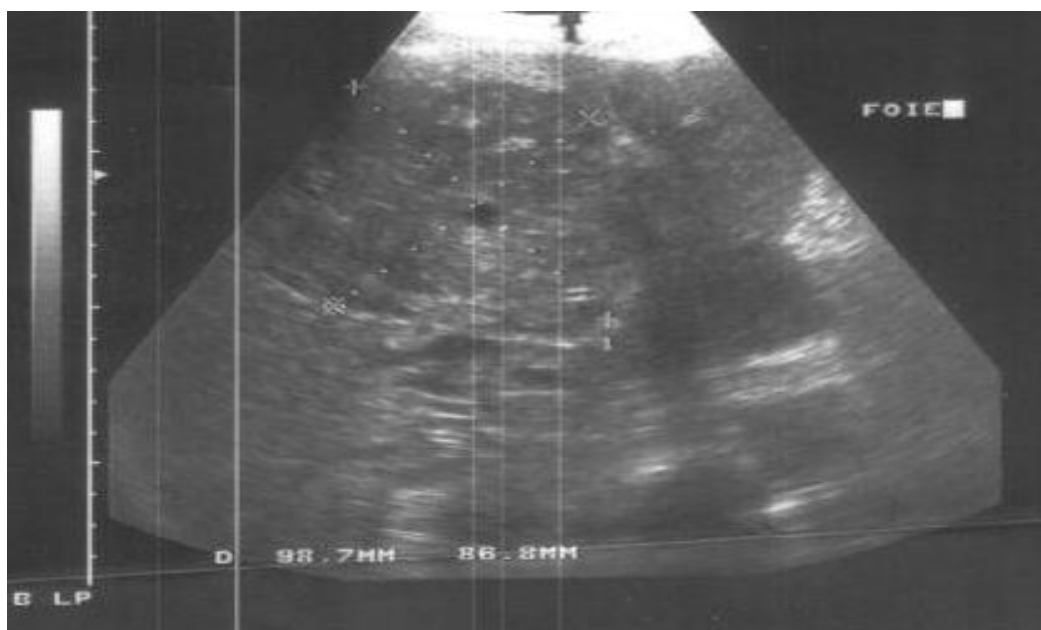


Figure 4 : Coupe échographique montrant une volumineuse masse tumorale hétérogène de 9cm occupant le lit vésiculaire et débordant sur les segments IV et V. Elle refoule le TP et comprime la VBP. (24)

b. Tomodensitométrie (TDM) :

Elle est plus performante que l'échographie pour définir l'extension locorégionale et générale à savoir : le lit vésiculaire, les voies biliaires, l'estomac, le duodénum, l'angle colique droit, les métastases péritonéales et hépatiques.

Le cancer vésiculaire peut se traduire par :

- Une vésicule non vue, remplacée par une masse tissulaire sous-hépatique pouvant se rehausser après injection ; c'est la situation la plus fréquente.
- Une masse polyploïde faisant saillie dans la lumière de la vésicule ou la comblant complètement, dont le diamètre est souvent supérieur à 1 cm avec ou sans épaissement de sa base d'implantation.
- Un épaissement diffus ou focal de la paroi vésiculaire.

Dans notre étude et chez nos 90 patients atteints de cancer de la vésicule biliaire, La TDM a été réalisée chez 89 patients soit 98,8%.

Dans le cancer de la VBP, la TDM apporte des éléments complémentaires à ceux de l'échographie, et est légèrement plus performante que l'échographie pour la détection des dilatations des VBIH. Le scanner spiralé avec injection de produit de contraste est plus performant En cas de suspicion une tumeur peri-hilaire ou des tumeurs envahissant le système porte.

La présence d'ADP n'est pas obligatoirement le signe d'une extension néoplasique car elle est fréquente en cas de cholangite sclérosante. (22)

Dans notre étude, chez les 11 patients atteints du cancer de la VBP, 10 patients ont bénéficié d'une TDM soit 90,9%

Dans le cancer des VBIH, la TDM permet une bonne visualisation des masses intra-hépatiques et la dilatation des VBIH. (22)

Dans notre série, 7patients ont bénéficié de cet examen soit 87,5%.



Figure 5 : image scanographique d'une tumeur vésiculaire localement avancée.
(Service de radiologie du CHU Hassan II de Fès.)



Figure 6 : TDM abdominale : processus lésionnel tissulaire du bas cholédoque de 20 mm de diamètre déterminant une importante dilatation de la VBP et des VBIH avec distension vésiculaire importante. (18)

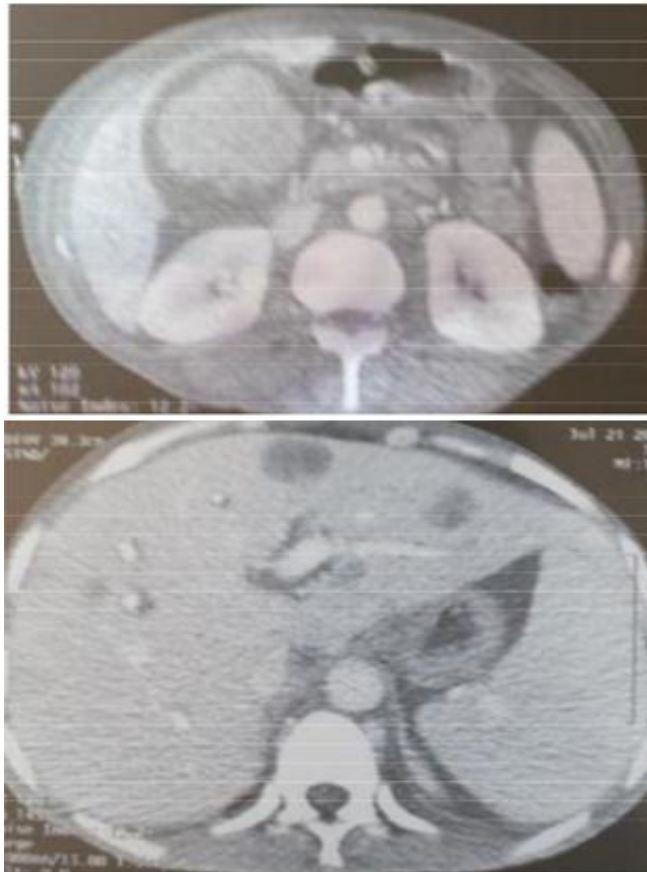


Figure 7 : processus tumoral de la vésicule biliaire s'étend jusqu'au canal cystique et la partie proximale de la VBP qui est dilatée avec métastases hépatiques du segment III. (Image du service de radiologie du CHU Hassan II de Fès).

c. Imagerie par résonance magnétique :

C'est la méthode d'imagerie de choix en cas de suspicion de cholangiocarcinome donnant des informations sur l'anatomie biliaire, l'extension locorégionale de la tumeur et les anomalies du parenchyme hépatique à la recherche de métastases.

Le cancer de la vésicule biliaire apparaît en hypo-signal en T1 et hyper-signal en T2 par rapport au signal hépatique.

L'IRM est intéressante, a la recherche des atteintes de la VBP et des envahissements vasculaires lorsqu'elle est associée à une bili-IRM et à une angio-IRM. (22)

En cas de cancer des voies biliaires, en complément d'un bilan par une imagerie en coupe avec injection (par TDM ou IRM), la bili-IRM sera très utile pour localiser la lésion et pour fournir une cartographie biliaire préthérapeutique avant un geste endoscopique, chirurgical ou de radiologie interventionnelle (Fig A B C). La bili-IRM permet en particulier de préciser l'extension biliaire locale d'un cholangiocarcinome de la convergence (tumeur de Klatskin). Les arguments suivants sont à rechercher en faveur d'une sténose biliaire maligne :

- un épaissement $> 1,5$ mm des parois de la voie biliaire principale.
- une sténose sur plus d'un centimètre de longueur.
- une paroi biliaire au rehaussement anormalement accentué.

Dans notre étude cet examen a été réalisé chez 31 patients soit 28,5%.

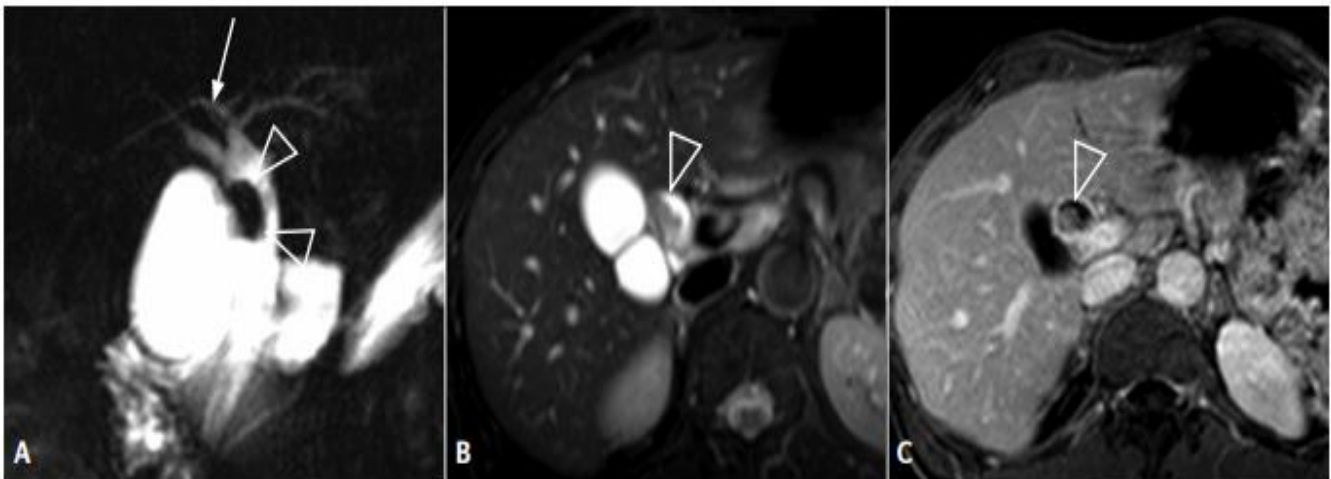


Figure 8 : Mise en évidence d'une formation polypoïde (A, têtes de flèche) dans la lumière du canal hépatique commun. Cette coupe de bili-IRM montre les rapports entre le pôle supérieur de la lésion et la convergence biliaire supérieure. On note par ailleurs un abouchement variant sur le canal hépatique gauche du canal sectoriel

postérieur droit (flèche). L'hyper signal tissulaire en T2 de la lésion (B) et son rehaussement en T1 après injection de gadolinium (C) montrent qu'il s'agit d'une tumeur et non d'un simple calcul ou d'un conglomérat de sludge. L'analyse de la pièce de résection chirurgicale a retrouvé un adénome tubulo-villeux de 2,5 cm de grand axe, dégénéré sous la forme d'un adénocarcinome bien différencié de type biliaire.

(25)

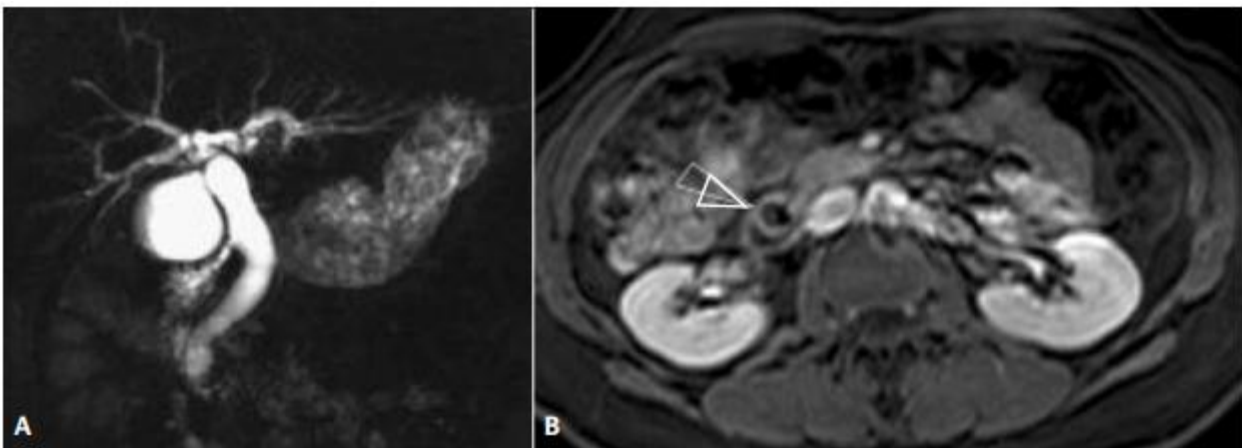


Figure 9 : Patiente présentant une cholestase, avec en bili-IRM une dilatation de l'ensemble de la VBP jusqu'à la papille (A). Le canal pancréatique n'est pas dilaté. L'acquisition en coupes axiales T1 après injection de gadolinium (B) montre une hypertrophie de la papille qui bombe dans la lumière duodénale, et dont le rehaussement est accentué (tête de flèche). L'épaississement des parois reste relativement modéré et régulier ; cependant, la biopsie sous duodénoscopie a permis de poser le diagnostic d'adénocarcinome de l'ampoule de Vater. (25)

d. Cholangio-pancreatographie rétrograde endoscopique :

Dans la littérature, En cas de sténose des voies biliaires, une CPRE avec brossage sera couramment requise pour affirmer le diagnostic de cholangiocarcinome et faire la différence avec une sténose bénigne, par exemple postlithiasique. (25)

La CPRE est aussi utile pour la pose d'une prothèse biliaire palliative en cas d'ictère.

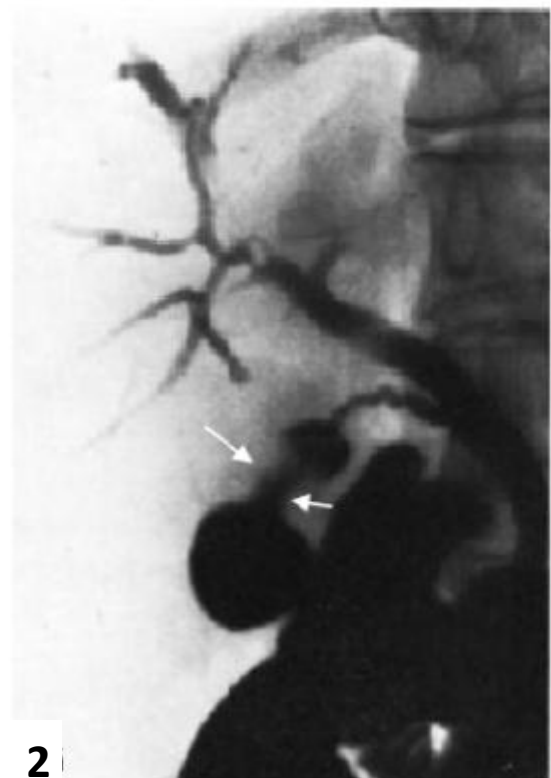


Figure 10 : Cholangiographie rétrograde per endoscopique,

Aspect de rigidité et de rétraction des parois de la vésicule (image 1).

Aspect en « trognon de pomme » d'un cancer de la vésicule biliaire (image 2). (18)

e. Bilan d’extension :

Est basé surtout sur l’examen clinique est le scanner

Selon les recommandations international (NCCN), le bilan d’extension à distance du cancer des voies biliaires comprend un examen clinique, un scanner thoraco-abdomino-pelvien, un bilan hépatique ainsi que les marqueurs tumoraux.

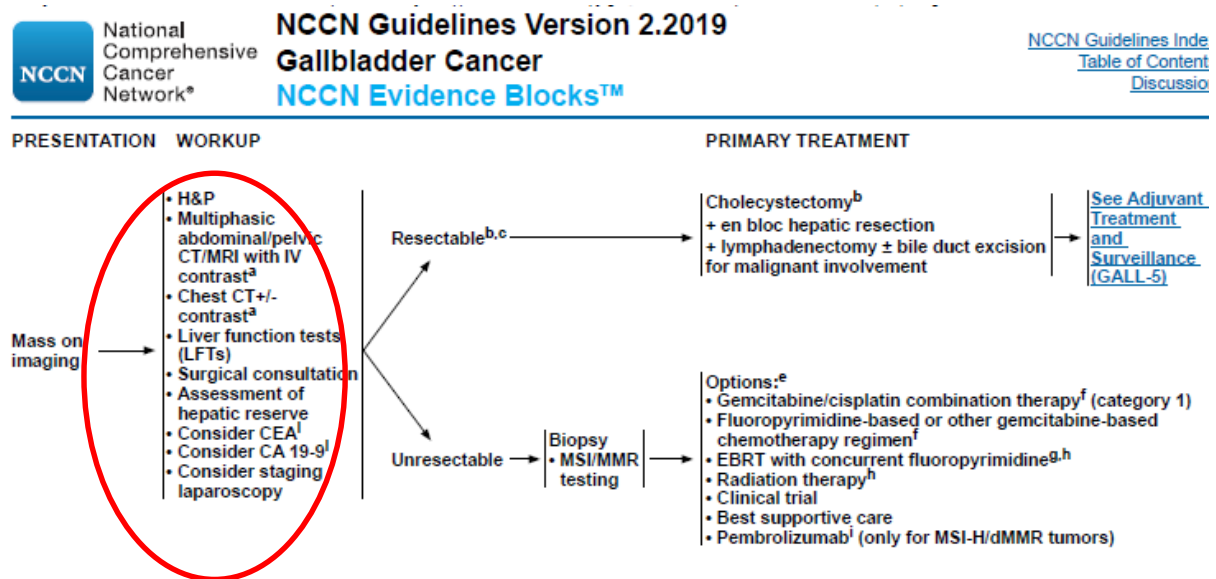


Figure 11 : recommandation du diagnostic du cancer de la vésicule biliaire selon le NCCN 2019. (26)

En plus des examens cités précédemment, et selon les données de la littérature, on ajoute une œsogastrodéodénoscopie et une colonoscopie en cas de cancer des VBIH.

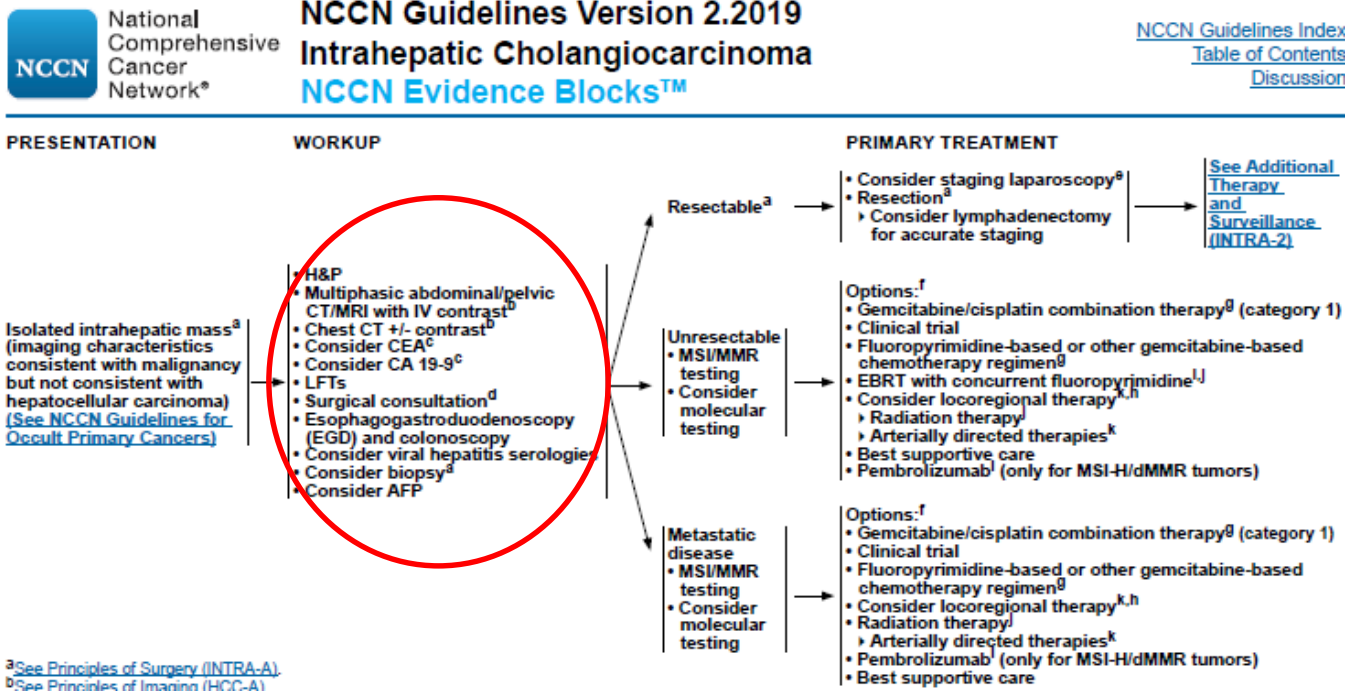


Figure 12: recommandation du diagnostic du cancer des VBIH selon le NCCN 2019.

(26)

Et pour le cancer des VBEH il est recommandé de réaliser une écho-endoscopie en addition aux autres examens.

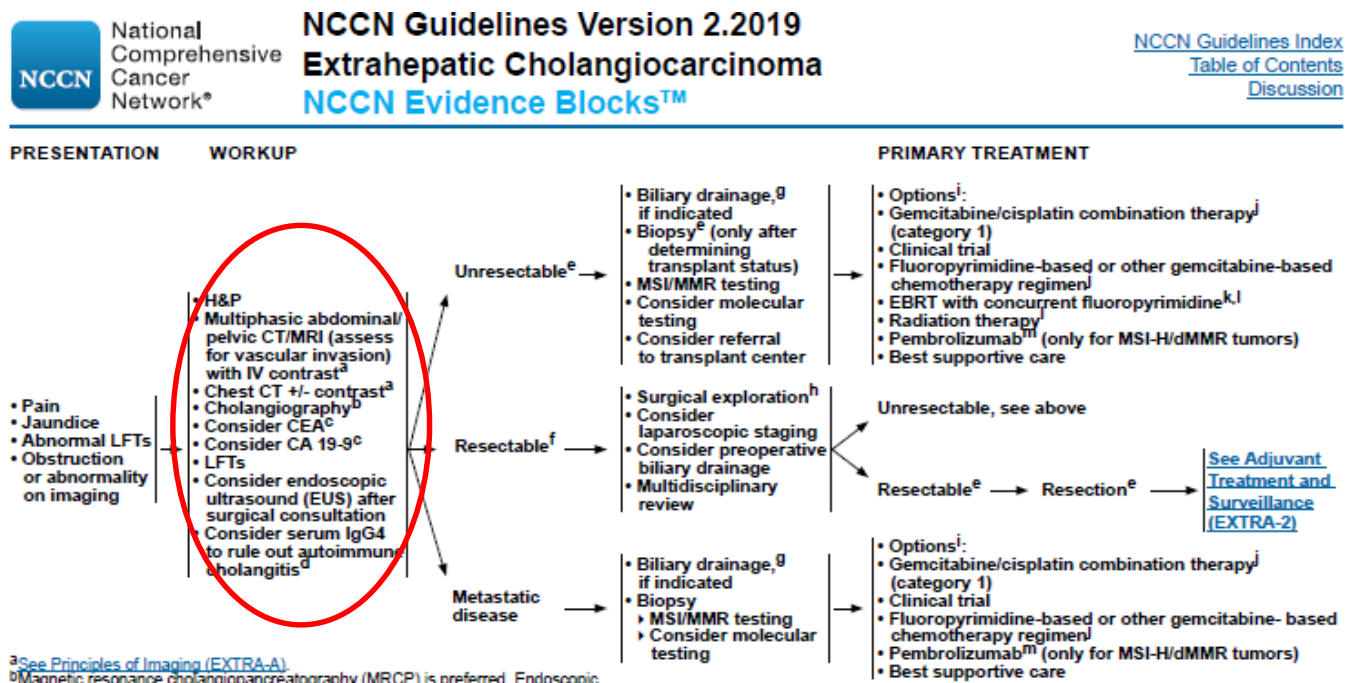


Figure 13: recommandation du diagnostic du cancer des VBEH selon le NCCN 2019.

(26)

Dans notre série 94 patients ont bénéficié de TDM thoraco-abdomino-pelvienne à la recherche de métastases mettant en évidence, 55 cas de métastases hépatiques, 27 cas de métastases pulmonaires, 3 cas de métastases osseuses et 11 cas de carcinose péritonéale.

TDM cérébrale demandée devant des signes d'appel a mis en évidence 2 cas de métastases cérébrales.

IV- ANATOMOPATHOLOGIE :

L'étude anatomopathologique des pièces opératoires reste le seul examen qui permet de confirmer le diagnostic des cancers des voies biliaires.

Une vue macroscopique associée à une analyse morphologique standard permettent le plus souvent de poser le diagnostic de malignité et de déterminer le type histologique de la tumeur.

Le recours à une étude immuno-histochimique s'avère nécessaire dans certains cas de cancers indifférenciés pour faire le diagnostic différentiel (carcinomes, sarcomes, mélanomes, lymphomes) ou des métastases.

Le type histologique le plus fréquent des cholangiocarcinomes (95%) est L'adénocarcinome. (22)

Les tumeurs non épithéliales sont très rares. Il existe très peu de cas publiés sur ces entités.

Les résultats de notre étude histologique rejoignent ceux de la littérature. 90,10% des cas décrits étaient des adénocarcinomes.

Un carcinome épidermoïde a été retrouvé chez 9 patients, soit 8,9% et 1 cas de carcinome neuroendocrine soit 1%.

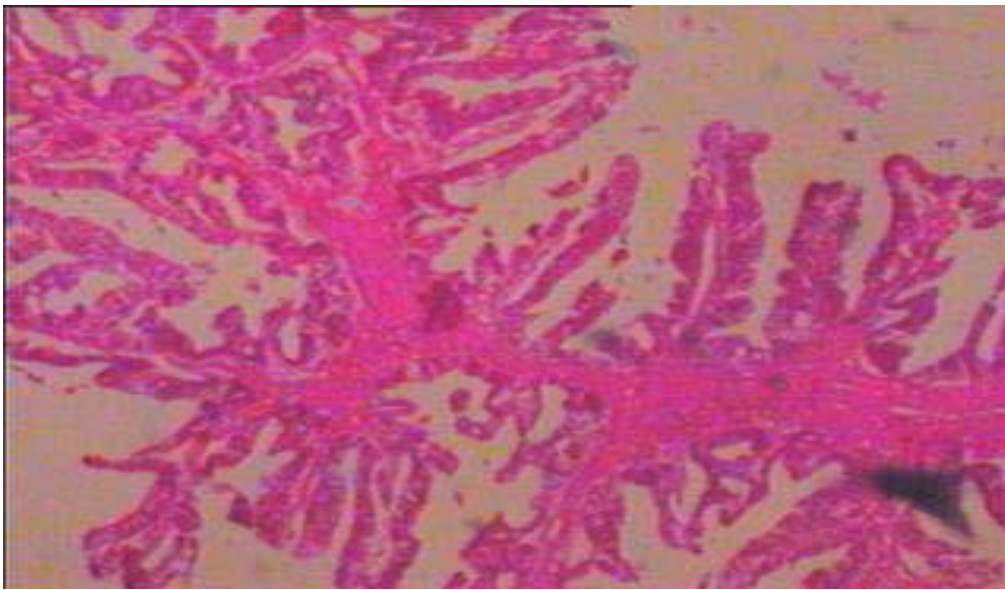


Figure 14: Adénocarcinome papillaire de la vésicule biliaire
(Iconographie du service d’anatomie pathologique CHU-Fès).

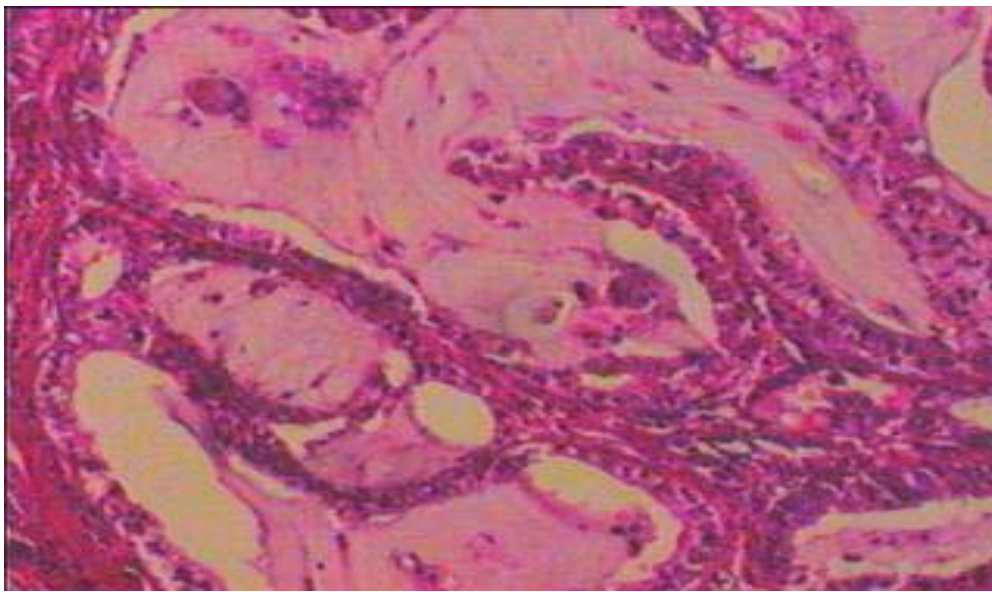


Figure 15: Adénocarcinome mucineux de la vésicule biliaire
(Iconographie du service d’anatomie pathologique CHU-Fès).

En fonction de la différenciation cellulaire et de l'architecture tumorale, dans notre série, on distingue les adénocarcinomes bien différenciés retrouvés dans 31,86% des cas, les adénocarcinomes moyennement différenciés dans 57,14% des cas, les adénocarcinomes peu différenciés notés dans 16,47% des cas et les adénocarcinomes indifférenciés dans 5,5% des cas.

La présence d'embolies vasculaires à l'anatomopathologie est un facteur de mauvais pronostic, ils ont été observés dans 8% des cas dans notre série.

Classification TNM: (26)

Les cancers biliaires doivent être classés selon la classification TNM-AJCC-UICC 2017 (8e édition) en fonction de leur localisation :

- Cholangiocarcinomes:
 - O intra-hépatiques.
 - O extra-hépatiques proximaux.
 - O extra-hépatiques distaux.
- Carcinomes de la vésicule biliaire.

Tableau 1: Classification TNM (8e édition) – UICC – AJCC (2017) des cancers des voies biliaires intra-hépatiques. (26)


	National Comprehensive Cancer Network* NCCN Guidelines Version 4.2018 Hepatobiliary Cancers	NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion																																			
American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging for Intrahepatic Bile Duct Tumors (8th ed., 2017)																																					
Table 5. Definitions for T, N, M																																					
T Primary Tumor TX Primary tumor cannot be assessed T0 No evidence of primary tumor Tis Carcinoma <i>in situ</i> (intraductal tumor) T1 Solitary tumor without vascular invasion, ≤5 cm or >5 cm T1a Solitary tumor ≤5 cm without vascular invasion T1b Solitary tumor >5 cm without vascular invasion T2 Solitary tumor with intrahepatic vascular invasion or multiple tumors, with or without vascular invasion T3 Tumor perforating the visceral peritoneum T4 Tumor involving local extrahepatic structures by direct invasion N Regional Lymph Nodes NX Regional lymph nodes cannot be assessed N0 No regional lymph node metastasis N1 Regional lymph node metastasis present M Distant Metastasis M0 No distant metastasis M1 Distant metastasis present	Table 6. AJCC Prognostic Groups <table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">T</th> <th style="text-align: center;">N</th> <th style="text-align: center;">M</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stage 0</td> <td style="text-align: center;">Tis</td> <td style="text-align: center;">N0</td> <td style="text-align: center;">M0</td> </tr> <tr> <td>Stage IA</td> <td style="text-align: center;">T1a</td> <td style="text-align: center;">N0</td> <td style="text-align: center;">M0</td> </tr> <tr> <td>Stage IB</td> <td style="text-align: center;">T1b</td> <td style="text-align: center;">N0</td> <td style="text-align: center;">M0</td> </tr> <tr> <td>Stage II</td> <td style="text-align: center;">T2</td> <td style="text-align: center;">N0</td> <td style="text-align: center;">M0</td> </tr> <tr> <td>Stage IIIA</td> <td style="text-align: center;">T3</td> <td style="text-align: center;">N0</td> <td style="text-align: center;">M0</td> </tr> <tr> <td>Stage IIIB</td> <td style="text-align: center;">T4</td> <td style="text-align: center;">N0</td> <td style="text-align: center;">M0</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">Any T</td> <td style="text-align: center;">N1</td> <td style="text-align: center;">M0</td> </tr> <tr> <td>Stage IV</td> <td style="text-align: center;">Any T</td> <td style="text-align: center;">Any N</td> <td style="text-align: center;">M1</td> </tr> </tbody> </table> Histologic Grade (G) GX Grade cannot be assessed G1 Well differentiated G2 Moderately differentiated G3 Poorly differentiated		T	N	M	Stage 0	Tis	N0	M0	Stage IA	T1a	N0	M0	Stage IB	T1b	N0	M0	Stage II	T2	N0	M0	Stage IIIA	T3	N0	M0	Stage IIIB	T4	N0	M0		Any T	N1	M0	Stage IV	Any T	Any N	M1
	T	N	M																																		
Stage 0	Tis	N0	M0																																		
Stage IA	T1a	N0	M0																																		
Stage IB	T1b	N0	M0																																		
Stage II	T2	N0	M0																																		
Stage IIIA	T3	N0	M0																																		
Stage IIIB	T4	N0	M0																																		
	Any T	N1	M0																																		
Stage IV	Any T	Any N	M1																																		

Tableau 2: Classification TNM (8e édition) – UICC – AJCC (2017) des cancers des voies biliaires extra-hépatiques proximales (canaux hépatiques commun, droit et gauche). (26)


	National Comprehensive Cancer Network* NCCN Guidelines Version 4.2018 Hepatobiliary Cancers	NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion																																			
American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging for Perihilar Bile Duct Tumors (8th ed., 2017)																																					
Table 7. Definitions for T, N, M																																					
T Primary Tumor TX Primary tumor cannot be assessed T0 No evidence of primary tumor Tis Carcinoma <i>in situ</i> /high-grade dysplasia T1 Tumor confined to the bile duct, with extension up to the muscle layer or fibrous tissue T2 Tumor invades beyond the wall of the bile duct to surrounding adipose tissue, or tumor invades adjacent hepatic parenchyma T2a Tumor invades beyond the wall of the bile duct to surrounding adipose tissue T2b Tumor invades adjacent hepatic parenchyma T3 Tumor invades unilateral branches of the portal vein or hepatic artery T4 Tumor invades main portal vein or its branches bilaterally, or the common hepatic artery; or unilateral second-order biliary radicals bilaterally with contralateral portal vein or hepatic artery involvement N Regional Lymph Nodes NX Regional lymph nodes cannot be assessed N0 No regional lymph node metastasis N1 One to three positive lymph nodes typically involving the hilar, cystic duct, common bile duct, hepatic artery, posterior pancreaticoduodenal, and portal vein lymph nodes N2 Four or more positive lymph nodes from the sites described for N1	M Distant Metastasis M0 No distant metastasis M1 Distant metastasis Table 8. AJCC Prognostic Groups <table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">T</th> <th style="text-align: center;">N</th> <th style="text-align: center;">M</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stage 0</td> <td style="text-align: center;">Tis</td> <td style="text-align: center;">N0</td> <td style="text-align: center;">M0</td> </tr> <tr> <td>Stage I</td> <td style="text-align: center;">T1</td> <td style="text-align: center;">N0</td> <td style="text-align: center;">M0</td> </tr> <tr> <td>Stage II</td> <td style="text-align: center;">T2a-b</td> <td style="text-align: center;">N0</td> <td style="text-align: center;">M0</td> </tr> <tr> <td>Stage IIIA</td> <td style="text-align: center;">T3</td> <td style="text-align: center;">N0</td> <td style="text-align: center;">M0</td> </tr> <tr> <td>Stage IIIB</td> <td style="text-align: center;">T4</td> <td style="text-align: center;">N0</td> <td style="text-align: center;">M0</td> </tr> <tr> <td>Stage IIIC</td> <td style="text-align: center;">Any T</td> <td style="text-align: center;">N1</td> <td style="text-align: center;">M0</td> </tr> <tr> <td>Stage IVA</td> <td style="text-align: center;">Any T</td> <td style="text-align: center;">N2</td> <td style="text-align: center;">M0</td> </tr> <tr> <td>Stage IVB</td> <td style="text-align: center;">Any T</td> <td style="text-align: center;">Any N</td> <td style="text-align: center;">M1</td> </tr> </tbody> </table> Histologic Grade (G) GX Grade cannot be assessed G1 Well differentiated G2 Moderately differentiated G3 Poorly differentiated		T	N	M	Stage 0	Tis	N0	M0	Stage I	T1	N0	M0	Stage II	T2a-b	N0	M0	Stage IIIA	T3	N0	M0	Stage IIIB	T4	N0	M0	Stage IIIC	Any T	N1	M0	Stage IVA	Any T	N2	M0	Stage IVB	Any T	Any N	M1
	T	N	M																																		
Stage 0	Tis	N0	M0																																		
Stage I	T1	N0	M0																																		
Stage II	T2a-b	N0	M0																																		
Stage IIIA	T3	N0	M0																																		
Stage IIIB	T4	N0	M0																																		
Stage IIIC	Any T	N1	M0																																		
Stage IVA	Any T	N2	M0																																		
Stage IVB	Any T	Any N	M1																																		

Tableau 3: Classification TNM (8e édition) - UICC - AJCC (2017) des cancers des voies biliaires extra-hépatiques distales (au-delà de l'insertion du canal cystique).

(26)



National
Comprehensive
Cancer
Network®

**NCCN Guidelines Version 4.2018
Hepatobiliary Cancers**

American Joint Committee on Cancer (AJCC)
TNM Staging for Distal Bile Ducts Tumors (8th ed., 2017)

Table 9. Definitions for T, N, M

T	Primary Tumor
TX	Primary tumor cannot be assessed
Tis	Carcinoma in situ/high-grade dysplasia
T1	Tumor invades the bile duct wall with a depth less than 5 mm
T2	Tumor invades the bile duct wall with a depth of 5–12 mm
T3	Tumor invades the bile duct wall with a depth greater than 12 mm
T4	Tumor involves the celiac axis, superior mesenteric artery, and/or common hepatic artery
N	Regional Lymph Nodes
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in one to three regional lymph nodes
N2	Metastasis in four or more regional lymph nodes
M	Distant Metastasis
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

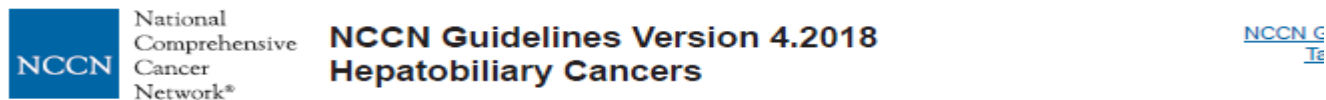
Table 10. AJCC Prognostic Groups

	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T1	N1	M0
Stage IIB	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
Stage IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
Stage IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Histologic Grade (G)

GX	Grade cannot be assessed
G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated

Tableau 4: Classification TNM (8e édition) - UICC - AJCC (2017) des cancers de la vésicule biliaire. (26)



American Joint Committee on Cancer (AJCC)
TNM Staging for Gallbladder Carcinoma (8th ed., 2017)

Table 3. Definitions for T, N, M

T	Primary Tumor
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor invades lamina propria or muscular layer
T1a	Tumor invades lamina propria
T1b	Tumor invades muscle layer
T2	Tumor invades the perimuscular connective tissue on the peritoneal side, without involvement of the serosa (visceral peritoneum) Or tumor invades the perimuscular connective tissue on the hepatic side, with no extension into the liver
T2a	Tumor invades the perimuscular connective tissue on the peritoneal side, without involvement of the serosa (visceral peritoneum)
T2b	Tumor invades the perimuscular connective tissue on the hepatic side, with no extension into the liver
T3	Tumor perforates the serosa (visceral peritoneum) and/ or directly invades the liver and/or one other adjacent organ or structure, such as the stomach, duodenum, colon, pancreas, omentum, or extrahepatic bile ducts
T4	Tumor invades main portal vein or hepatic artery or invades two or more extrahepatic organs or structures

N	Regional Lymph Nodes
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastases to one to three regional lymph nodes
N2	Metastases to four or more regional lymph nodes
M	Distant Metastasis
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Table 4. AJCC Prognostic Groups

	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T2a	N0	M0
Stage IIB	T2b	N0	M0
Stage IIIA	T3	N0	M0
Stage IIIB	T1-3	N1	M0
Stage IVA	T4	N0-1	M0
Stage IVB	Any T	N2	M0
	Any T	Any N	M1

Histologic Grade (G)

GX	Grade cannot be assessed
G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated

Dans notre série :

La VBP :

T2N1M0 : 1 cas ==> stade II B.

T3N1M0 : 2 cas ==> stade II B.

T3N1M1 : 3 cas ==> stade IV.

T4N0M0 : 1 cas ==> stade III B.

T4N1M1 : 3 cas ==> stade IV.

Les VBIH :

T2N0M0 : 1 cas ==> stade II.

T2N1M0 : 2 cas ==> stade III B.

T2N1M1 : 2 cas ==> stade IV.

T3N1M1 : 3 cas == => stade IV.

La vésicule biliaire :

T1N0M0 : 2 cas == => stade I.

T1N1M0 : 1 cas == => stade III B.

T2N0M0 : 3 cas == => stade II B.

T2N1M0 : 4 cas == => stade III B.

T2N1M1 : 21 cas == => stade IV B.

T3N1M0 : 2 cas == => stade II B.

T3N1M1 : 28 cas == => stade IV B.

T4N1M0 : 1 cas == => stade IV A.

T4N1M1 : 13 cas == => stade IV B.

Dans notre série 67% des patients sont d'emblée métastatiques.

V- TRAITEMENT :

1. But :

La prise en charge thérapeutique a un but qui diffère selon le stade de la maladie. Pour les stades opérables, on vise un traitement curatif. Tandis que pour les stades non opérables ou métastatiques, le but du traitement est palliatif et vise à traiter les symptômes et améliorer la qualité de vie et la survie.

2. Moyens :

a. Chirurgie :

La chirurgie est le seul traitement potentiellement curatif pour les stades localisés. Cependant la majorité des patients consultent à un stade avancé de la maladie, contre-indiquant tout geste chirurgical.

Selon les différentes études, le taux des interventions à visée curative est très faible. La résection n'est possible que dans environ 20 % des cas tous stades et localisations confondus. (27)

- **Pour cholangiocarcinome IH :**

La résection R0 est impérative. Par assimilation aux autres tumeurs, une marge de sécurité de 1 cm est recommandée (accord d'experts). (27)

Le groupe d'étude italien de Ribero et al reporte que la résection avec marge négative du cholangiocarcinome intra hépatique a été associée à un taux de survie plus élevée (l'estimation des survies à 5 ans étaient à 39,8% contre 4,7% des patients avec marges positives) et un taux de récurrence plus diminué (53,9% contre 73,6% chez ceux avec des marges positives). (26)

- **Pour le cancer de la vésicule biliaire :**

Pour les cancers de la vésicule biliaire le traitement se base essentiellement sur la cholécystectomie associé la plus part du temps a une bi-segmentectomie IV B et V et une lymphadenectomie portale, parfois une résection plus élargis s'avère nécessaire dans des stades plus avancés. (26)

Pour les stades localisés (Tis et T1a) le taux d'envahissement ganglionnaire vari entre nul pour Tis et faible (2-5%) pour le T1a. La survie à 5 ans après cholécystectomie seule est de 85 à 100%. (28-29)

Pour les cancers T1b et T2 le taux d'envahissement ganglionnaire est de 15-20% pour T1b et de 20-60% pour T2. (30)

La survie est meilleure et le taux de récidence tumorale plus faible chez les patients ayant eu une résection secondaire (la bi-segmentectomie IVb-V avec curage ganglionnaire) précoce. (28)

- **Pour cholangiocarcinome EH :**

Pour les tumeurs résecables, le seul traitement curatif de ce type de cancer est la résection complète avec marges négatives qui permet une survie à 5ans de l'ordre de 20% à 42% et de 16% à 52% respectivement pour des patients avec cholangiocarcinome hilair et distal.

Pour les tumeurs du hile hépatique, une résection de la tumeur avec une hépatectomie droite ou gauche avec résection du segment I sont recommandées.

Une excision des tumeurs proximale et distale associées à une pancréaticoduodénectomie sont recommandées en cas des tumeurs du tiers moyen et distal des voies biliaires.

Dans les études, on trouve une préférence d'un drainage biliaire au lieu d'une résection définitive en cas d'ictère. Pour faire un drainage des précautions doivent être prises puisque ce geste est associé une morbidité significative. La décision d'un drainage doit être prise par une équipe multidisciplinaire dans un centre spécialisé.

(26)

Dans notre série :

71,5% des patients ont été opérés. 53,8% ont bénéficié d'une cholécystectomie seule, complétée par un curage ganglionnaire et une bi-segmentectomie IV B et V dans 15,3% des cas.

Le drainage biliaire représente le traitement palliatif le plus utilisé avec un taux de 35,77% par contre la chirurgie palliative juste 5,5%.

La mise en place d'une prothèse plastique chez 1,8% des cas.

b. Radiothérapie :

Dans notre série aucun de nos patients n'a bénéficié d'une radiothérapie puisque la majorité des données recommandant son utilisation isolée ou en association avec la chimiothérapie en adjuvant ou en néo-adjuvant, sont basées sur des essais de phase I ou II.

c. Chimiothérapie :

- *Chimiothérapie palliative :*

Une étude phase III (essai ABC-02) publiée dans « the New England Journal of Medicine » incluant 410 cas de cancers des voies biliaires, a conclu que l'association entre Gemcitabine et Cisplatine permet une extension de la survie globale (8,1 mois versus 11,7 mois) et de la survie sans progression (8mois contre 5 mois) en comparaison avec la Gemcitabine seule.

Dans cette étude, la toxicité de grade 3-4 était relativement la même pour les deux types de chimiothérapie.

Dans le protocole associant la Gemcitabine et la cisplatine, on trouve une légère accentuation de la neutropénie. Le risque de neutropénie fébrile étant le même pour les deux protocoles.

En fin, pour cet essai, l'association Gemcitabine-Cisplatine s'avère plus bénéfique en termes de survie par rapport à une monochimiothérapie par Gemcitabine seul avec une toxicité toujours gérable. (31-32)

Un autre essai de phase III indien de Sharma et al, a montré une amélioration de la survie globale en cas d'utilisation de bithérapie par Gemcitabine et Oxaliplatine (GEMOX) par rapport aux soins de support exclusifs, ou par rapport à une chimiothérapie par 5FU et acide Folinique. (33)

Tableau 5: études phase II évaluant la place de la mono-chimiothérapie dans les cancers des voies biliaires. (34)

Table I. Selection of phase II studies of monochemotherapy in advanced biliary tract cancer.

	Location	n	Response rate (%)	Progression free survival (months)	Overall survival (months)
5-Fluorouracil/folinic acid Chen et al. 1998 [7]	Cholangiocarcinoma	13	33	4	7
	Gallbladder	6			
Choi et al. 2000 [8]	Biliary tract	28	32	NR	6
Gemcitabine Kubicka et al. 2001 [9]	Cholangiocarcinoma	23	30	NR	NR
	HCC	20	5	NR	NR
Gallardo et al. 2001 [10]	Gallbladder	26	35	NR	7.5
Park et al. 2005 [11]	Cholangiocarcinoma	15	26.1	8.1	13.1
	Gallbladder	8			
S1 (oral fluoropyrimidine derivative) Ueno et al. 2004 [12]	Gallbladder	16	21.1	3.7	8.3
	Cholangiocarcinoma	3			

NR: not reported; HCC: hepatocellular carcinoma.

Tableau 6: Etudes phases II évaluant l'intérêt d'une poly chimiothérapie dans les cancers des voies biliaires. (34)

Table II. Phase II studies of combination chemotherapy in advanced biliary tract cancer.

	Location	n	Response rates (%)	Progression free survival (months)	Overall survival (months)
Gemcitabine + oxaliplatin André et al. 2004 [13]	Gallbladder	11	30	5.7	15.4
	Intrahepatic CC	16	21		
	Extrahepatic CC	4	25		
Gemcitabine + cisplatin Kim et al. 2006 [14]	Gallbladder	10	34.5	3	11
	Non-gallbladder CC	19			
Gemcitabine + capecitabine Riechelmann et al. 2007 [15]	Gallbladder	27	29	6.2	12.7
	Non-gallbladder CC	48			
Capecitabine + oxaliplatin Nehls et al. 2008 [16]	Gallbladder	27	25	4.7	8.0
	Intrahepatic CC	18	0	2.2	5.2
	Extrahepatic CC	20	30	11.3	16.6
5FU/folinic acid + cisplatin Taieb et al. 2002 [17]	Gallbladder	10	34	6.5	9.5
	Cholangiocarcinoma	19			
S1 + cisplatin Kim et al. 2008 [18]	Gallbladder	16	30	4.8	8.7
	Non-gallbladder CC	35			

CC: cholangiocarcinoma.

Dans notre série, 71.6% des malades ont reçu une chimiothérapie palliative. Parmi les patients qui ont reçus une chimiothérapie palliative 41,02% ont reçu le protocole cisplatine–gemcitabine, 26,9% GEMOX, et 38,4% ont reçu de la gemcitabine seule.

- *Chimiothérapie adjuvante :*

Malgré la résection chirurgicale, le taux de survie reste toujours diminué étant donné que la résection dans la plus part du temps n'est pas carcinologique (R1 dans 74%). On observe dans ce cas un taux élevé de récurrence locale ou de métastases à distances ce qui peut imposer une thérapie adjuvante. (35)

L'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante a été étudiée dans des études de phase III, mais des patients avec un cancer de la tête du pancréas ont été aussi inclus. (36)

l'étude BILCAP, qui est un essai clinique randomisé de Phase III présenté en 4 Juin à « the 2017 American Society of Clinical Oncology (ASCO) », a étudié l'effet de l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante par capécitabine pendant 6 mois chez des patients opérés en résection radicale et macroscopiquement complète des tumeurs des voies biliaires contre un groupe d'observation.

Les résultats ont mis en évidence une survie médiane à 51 mois chez les sujets ayant reçu du capécitabine versus 36 mois chez le groupe d'observation. Mais cette différence, statistiquement, non significative. (37)

Pour le traitement néo–adjuvant, il est fréquemment impossible de l'administré, du fait de l'ictère et de l'altération de l'état général.

Dans notre série, 8 malades ont reçu une chimiothérapie adjuvante et aucun cas n'a reçu de chimiothérapie néo–adjuvante.

d. Thérapies ciblées :

Dans la nouvelle version du NCCN de 2018, les auteurs ont été mis d'accord sur l'inclusion de pembrolizumab comme une option pour le traitement des patients avec des tumeurs des voies biliaires MSI-H/dMMR non résecables ou métastatiques.

Dans une revue rétrospective de 8 patients souffrant de cancer de la vésicule biliaire avec amplification ou surexpression du gène HER2/neu, 5 parmi 8 patients qui ont reçus trastuzumab ont exprimé une réponse soit partielle soit complète, contre une absence de réponse pour les 5 patients souffrant d'un cholangiocarcinome et recevant la même thérapie.

Les études de phase II sont toujours en cour pour évaluer l'efficacité de ce type de thérapie ciblée dans les tumeurs solides. (26)

Dans notre série, aucune thérapie ciblée n'était prescrite chez nos malades.

❖ Toxicité :**○ Toxicité de la chimiothérapie :****- Toxicité hématologique :**

C'est la toxicité la plus fréquente dans les essais cliniques, surtout avec le protocole Gemcis, dominés par la neutropénie, suivi par la thrombopénie et l'anémie.

- Toxicité digestive :

Des nausées et vomissement surviennent chez presque tous les malades qui ont reçu la cisplatine, un traitement préventif, voire curatif, par des antiémétiques puissants est conseillé pour s'assurer de la compliance du patient.

- Toxicité hépatique :

Notamment une élévation des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT), des phosphatases alcalines et de la bilirubine.

- Retentissement sur l'état général :

L'asthénie et l'amaigrissement avec une anorexie peut altérer l'état du patient nécessitant une réévaluation clinique systématique avant chaque cure.

- *Toxicité muqueuse :*

Il s'agit le plus souvent d'un syndrome main pied, d'une mucite, atteignant la muqueuse buccale, est responsable d'une anorexie parfois très invalidante. Les autres muqueuses peuvent être également atteintes. Cette toxicité se voit surtout avec le 5FU et ses prodrogues.

Moins fréquemment, on rencontre les infections, les événements thromboemboliques, toxicité cardiaque surtout liée à la 5FU et ses prodrogues. (38)

Dans notre série, la toxicité Hématologique à type de neutropénie a été constatée dans 50% des cas, une anémie dans 39% des cas, la thrombopénie dans 20% des cas, toxicité digestive type vomissement dans 61,4% des cas, et neurologique type neuropathie périphérique dans 11% des cas. Un syndrome hémolytique et urémique rencontré chez 18% des cas.

e. Soins palliatifs :

Ils ont pour but l'amélioration de la qualité de vie en soulageant les symptômes suivant :

▪ L'ictère :

Sa prise en charge repose sur le drainage biliaire soit cutané soit endoscopique puis la chimiothérapie après normalisation du bilan hépatique.

Une seule étude prospective randomisée a comparé les deux voies d'abord. (39-40)

Elle a démontré que la voie endoscopique était significativement supérieure à la voie percutanée pour le drainage (81% versus 61%). Dès lors, la pose de prothèse par voie endoscopique a été considérée comme la méthode de référence.

Dans notre série, 35% des cas ont bénéficié d'un drainage biliaire avec mise en place d'une prothèse.

- La douleur et la dénutrition :

Au fur et à mesure que le cancer évolue, la douleur peut s'accroître. Elle peut alors être traitée par radiothérapie externe. De même qu'une anorexie peut survenir entraînant une dénutrition, d'où le recours à des régimes hyperprotéiques.

Dans notre série, tous les malades ont reçu un traitement antalgique, dont plus que la moitié ont reçu des morphiniques.

VI- Surveillance :

Le suivi post opératoire du cancer des voies biliaires a pour buts principaux de détecter les récurrences locales ou à distance et de suivre l'évolution de la maladie.

- **Cholangiocarcinomes :**

Selon le NCCN, la surveillance après résection du cholangiocarcinome se fait par la clinique, l'imagerie par TDM TAP et la biologie par dosage de la CA 19-9 et ACE, tous les 6 mois pendant 2 ans puis chaque année pendant 5ans.

- **Cancer de la vésicule biliaire :**

Selon le NCCN, il est recommandé que la surveillance après une cholécystectomie large du cancer de la vésicule biliaire se fasse par la clinique, l'imagerie par TDM TAP et la biologie par dosage de la CA 19-9 et ACE, tous les 6 mois pendant 2 ans puis chaque année pendant 5ans.

Une réévaluation est toujours indiquée en cas de récurrence ou de progression.

Selon le TNCD (thesaurus national de cancérologie digestive chapitre 8), après résection curative :

- La surveillance clinique se fait tous les 3mois pendant une année, puis tous les 6 mois pendant 5ans.
- La surveillance radiologique :

Imagerie abdominale (échographie, TDM) tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans.

Imagerie thoracique (radiographie, TDM) annuelle pendant 5 ans.

Autres examens (scintigraphie osseuse, TDM cérébrale,...) si signe d'appel.

Dans notre série, l'examen clinique, la TDM TAP et le dosage des marqueurs tumoraux chaque 3mois et la modalité de surveillance adoptée par notre service.

VII– Pronostic :

Les cancers des voies biliaires ont globalement un pronostic péjoratif, mais les études et les essais à travers le monde ont permis une amélioration du pronostic.

Les facteurs pronostiques d'un cancer des voies biliaires comprennent la taille de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire, présence d'embolies néoplasiques et l'existence d'un ictère au moment du diagnostic.

La médiane de survie globale dans notre série était de 21 mois et la survie sans progression étaient de 7 mois.

CONCLUSION

Le cancer des voies biliaires est une pathologie grave avec un pronostique sombre en raison du retard diagnostique qui se fait à des stades très avancés.

L'exérèse chirurgicale agressive est le traitement de référence pour les tumeurs résécables. Mais le taux de résécabilité reste faible en raison du caractère souvent évolué des lésions tumorales au moment du diagnostic.

La chimiothérapie est le traitement de choix pour les stades avancés, permettant une amélioration de la qualité de vie et la survie.

Les taux de survie dans ce type de cancer restent très courts ce qui pose un problème majeur dans la prise en charge.

Actuellement, nous espérons améliorer la qualité de vie et la survie ,on passant tous les dossiers en RCP réunissant des chirurgiens viscérales, des oncologues, des radiothérapeutes, et des anatomopathologiques pour assurer au mieux une bonne prise en charge de nos patients et dans les meilleurs délais possibles.

Résumé

Résumé

➤ INTRODUCTION :

Le cancer des voies biliaires est un cancer relativement rare, il s'agit dans la majorité des cas d'un adénocarcinome. Son diagnostic précoce est exceptionnel rendant son pronostic extrêmement péjoratif.

➤ MATERIELS ET METHODES :

C'est une étude rétrospective de 109 cas de cancers primitifs des voies biliaires, colligés entre les années 2010 et 2017 au service d'oncologie médicale CHU Hassan II de Fès. L'analyse statistique a été réalisée par EXCEL et le logiciel statistique SPSS.

Pour cette étude, nous avons relevé et analyser les paramètres suivants : Les données épidémiologiques, circonstances de diagnostic, les données paracliniques et anatomopathologiques et les traitements réalisés.

➤ RESULTATS :

Nous avons colligé 109 cas des patients suivis pour un cancer des voies biliaires.

L'âge moyen était de 63 ans avec un écart-type de 12. Une prédominance du sexe féminin (sexe ratio =0,24) .Les facteurs de risque sont prédominés par les antécédents des lithiases vésiculaire dans 64,2% des cas.

Le délai médian de consultation était de 6,5 mois [15jour, 24mois].

Les signes cliniques révélateurs étaient représentés essentiellement par des coliques hépatiques dans 94% des cas, et l'ictère dans 33% des cas.

La biologie a objectivé un taux de NLR médian de 4,43 [0,5–19,6], une cholestase hépatique dans 72,47% et un syndrome de cytolyse dans 49,54% des cas. Le dosage des marqueurs tumoraux a révélé une augmentation chez 58,54% de nos patients.

Le diagnostic a été retenu sur les données radiologiques (Echo, TDM, IRM).

15,3% des patients ont bénéficié d'une résection curative. 5,5% des patients ont reçu un traitement chirurgical palliatif.

Le type histologique le plus rencontré est l'adénocarcinome représentant 90,1% des cas.

Le foie était le site plus touché par les métastases (50,4%).

Le drainage biliaire était effectué chez 29,4% des cas.

Pour la chimiothérapie palliative, l'association du protocole Cisplatine + Gemcitabine était administrée dans 41% des cas, avec un nombre de cure en moyenne de 5 cures.

Parmi les malades qui ont reçu une chimiothérapie palliative ,61% des cas ont gardé une stabilité après 3 mois et 34% ont progressé au cours de la même période du traitement.

La médiane de la survie globale dans notre série est de 21 mois, et la survie sans progression est de 7 mois.

➤ **CONCLUSION :**

Le cancer des voies biliaires est une maladie rare et agressive, son pronostic dépend de plusieurs facteurs. Son traitement repose sur la résection chirurgicale mais il ne trouve sa place que dans les stades localisés, tandis que la chimiothérapie reste l'attitude thérapeutique la plus adéquate devant des situations métastatiques. Les progrès en endoscopie et radiologie interventionnelle ont permis une amélioration de la prise en charge palliative de ces patients donc cette prise en charge doit être discutée dans une réunion de concertation multidisciplinaire.

Abstract

INTRODUCTION:

Bile duct cancer is relatively a rare cancer, in most cases it is an adenocarcinoma. His early diagnosis is exceptional making his prognosis extremely pejorative.

MATERIELS AND METHODS:

It is a retrospective study of 109 cases of primary cancers of the bile ducts, collected between the years 2010 and 2017 at the medical oncology department of univercial hospital center Hassan II of Fez.

Statistical analysis was performed by EXCEL and SPSS statistical software.

For this study, we identified and analyzed the following parameters: Epidemiological data, diagnostic circumstances, paraclinical and pathological data and treatments performed.

RESULTS

We collected 109 cases of patients followed for bile duct cancer.

The mean age was 63 years with a standard deviation of 12. A female predominance (sex ratio = 0.24) .The risk factors are predominated by the antecedents of vesicular lithiasis in 64.2% of cases.

The median consultation time was 6.5 months [15 days, 24 months].

Significant clinical signs were represented mainly by hepatic colic in 94% of cases, and jaundice in 33% of cases.+

Biology showed a median NLR of 4.43 [0.5–19.6], hepatic cholestasis in 72.47% and a cytolysis syndrome in 49.54% of cases. The dosage of the markers tumors revealed an increase in 58.54% of our patients.

The diagnosis was retained on the radiological data (Echo, CT, MRI).

15.3% of patients underwent curative resection. 5.5% of patients received palliative surgical treatment.

The most common histological type is adenocarcinoma representing 90.1% of cases.

The liver was the site most affected by metastases (50.4%).

Biliary drainage was performed in 29.4% of cases.

For palliative chemotherapy, the combination of the Cisplatin + Gemcitabine protocol was administered in 41% of cases, with an average of 5 courses of treatment.

Among patients who received palliative chemotherapy, 61% of cases remained stable after 3 months and 34% progressed during the same period of treatment.

The median of overall survival in our series is 21 months, and progression-free survival is 7 months.

CONCLUSION:

The bile duct cancer is a rare and aggressive disease. Its prognosis depends on several factors. Its treatment is based on surgical resection but it only finds its place in the localized stages, while chemotherapy remains the most appropriate therapeutic attitude in metastatic situations. The progress in endoscopy and interventional radiology has led to an improvement in the palliative care of these patients which must be discussed in a multidisciplinary meeting.

ملخص

مقدمة

يعتبر سرطان القنوات الصفراوية سرطانا نادرا نسبيا لأنه يمثل فقط 3٪ من مجموع أورام الجهاز الهضمي، ويمثل السرطان الغددي 90٪ من الحالات. التشخيص المبكر استثنائي مما يجعل التنبؤ به سيئ للغاية

مواد وطرق

يعتبر عملنا عبارة عن دراسة استرجاعية همت 109 حالة سرطان القنوات الصفراوية الأولى ثم حصرها في قسم الانكولوجيا الطبية التابع للمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس خلال المدة المتراوحة بين يناير 2010 و دجنبر 2017 هذا العمل عبارة عن دراسة تحليلية للمعطيات الوبائية والسريرية والإشعاعية والعلاجية الخاصة بهذا الداء

نتائج

تمثل النساء أغلبية الحالات بنسبة 83.4٪ مع متوسط عمر يناهز 63 سنة، يعتبر الحصى الصفريوي واستئصال المرارة هم العوامل الرئيسية لظهور المرض، لم تكن الأعراض السريرية محددة وكان ألم في الربع العلوي الأيمن همت 94٪ من الحالات والاصفرار لدى 33٪ من المرضى، التحاليل البيولوجية تؤكد في 72،47٪ من الحالات وجود الركود الصفراوي، في 49.54٪ من الحالات انحلال الخلايا وعالمات الورم بنسبة عالية عند 58 في المائة تم التشخيص بالاعتماد على البيانات الإشعاعية. استفادت نسبة 15.3٪ من المرضى باستئصال جراحي ونسبة 5.6٪ من الحالات بجراحة تلطيفية. بينما 89٪ تلقوا علاج الكيماوي وكانت نسبة الوفيات ما بعد الجراحة مباشرة 1٪، 89 أظهرت الدراسة النسيجية هيمنة نوع السرطان الغددي الذي مثل 90٪ من الحالات وقد مثل ضياع 27 مريض من المراقبة في سلسلتنا عائقا كبيرا لدراسة تطور المرض والبقاء على قيد الحياة بالنسبة للمرضى .

خاتمة

يعتبر سرطان القنوات الصفراوية من بين السرطانات النادرة نسبيا، وعالجه يتمركز حول الاستئصال الجراحي لكن نسبته تبقى ضئيلة بسبب الطابع المتطور للأورام خلال مرحلة التشخيص، لذلك يبقى تطورها غير مطمئن، ولقد مكن التطور في التنظير والأشعة التداخلية من تحسين العناية الملطفة لهؤلاء المرضى.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Hamza Samia, Phelip Jean-Marc, Lepage Côte. Epidémiologie des cancers des voies biliaires. *Cancerodig* 2012;(1):22-25
- 2- Gallbladder Cancer: a Subtype of Biliary Tract Cancer Which is a Current Challenge in China Article in *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* · April 2012
DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.4.1317 · Source: PubMed
- 3- Registre des cancers de la Région du Grand Casablanca pour la période 2008 - 2012
- 4- Registre des cancers rabat 2005
- 5- J.H. Maillochaud : Cholangiocarcinomes intrahépatiques. France- cancer : juillet 2001.
- 6- P. Callard : Tumeurs des voies biliaires ou cholangiocarcinome: aspect anatomopathologiques. <http://www.bmlweb.org> : Cours du Diplôme d'Université Faculté de Médecine Saint Antoine. Juin 1999.
- 7- OHTSUKA M., ITO H, K1MURA F., SHIMIJU H., TOGAWA A., YOSHIDOME H., MIYASAKI M. Results_ of surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma factors influencing survival. *Br J Sur* 2002; 89: 1525-1531.
- 8- RANDTI G., FRANCESHI S. & LA VECCHIA C., Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors, *Int J. Cancer*: 118, 1591-1602 (2006).
- 9- Khan, Davidson, Goldin et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002 ; 51(Suppl VI):vi1-vi9
<http://www.gutjnl.com/>
- 10- Dominique S. Michaud, ScD: The epidemiology of pancreatic, gallbladder, and other biliary tract cancers December 2002 Volume 56, Issue 6, Supplement, Pages S195-S200

- 11- Ibrahima Ka et al. Cancers biliaires: aspects épidémiologiques cliniques et thérapeutiques à propos de 20 cas Pan African Medical Journal ; Published: 04/01/2018
- 12- M.REGIMBEAU ; F.-R.PRUVOT ; O,FARGES ; chirurgie des cholangiocarcinomes intrahépatiques, hilaires et vésiculaires. AFC 1988/ 2009.
- 13- MIIN-FU CHEN et al: Peripheral cholangiocarcinome (cholangiocellular carcinoma): clinical features, diagnosis and treatment. Journal of gastroenterology and hepatology. 1999 : 14, 1144-1149
- 14- les tumeurs des voies biliaires extra-hépatiques expérience de clinique chirurgicale C (1996 2006), université med V, faculté de medecine et de pharmacie rabat ; these N : 32 année 2007
- 15- Epidemiological Factors in Gall Bladder Cancer in Eastern India-A Single Centre Study Imran Khan, Nilanjan Panda, Manju Banerjee, and Ruchira Das
- 16- Isambert M1, Leux C, Métairie S, Paineau J.Incidentally-discovered gallbladder cancer: When, why and which reoperation?
- 17- M G Keane et al. A case-control study comparing the incidence of early symptoms in pancreatic and biliary tract cancer PubMed Central, Table 4_ BMJ Open. 2014; 4(11) _ e005720. Published online 2014 Nov 19.
- 18- Le cancer des voies biliaires, usmba, faculté de médecine et de pharmacie de Fès Thèse N : 050 année 2017
- 19- Le cholangiocarcinome intrahépatique, université sidi med V, faculté de médecine et de pharmacie rabat, these N: 86 année 2005
- 20- Hyerim Ha et al. Soluble programmed death-ligand 1 (sPDL1) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts survival in advanced biliary tract cancer patients treated with palliative chemotherapy. Oncotarget, Vol. 7, No. 47

- 21- CREMER M, Le diagnostic des voies biliaires extra-hépatiques. Le point de vue du médecin. Monographies de l'association française de chirurgie. Paris : Masson, 1988 : 10-22
- 22- Khan, Davidson, Goldin et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. Gut 2002; 51(Suppl VI):vi1-vi9 <http://www.gutjnl.com/>
- 23- Pandey M., Sood B.P., Shukla R.C. et al. Carcinoma of the gallbladder: role of sonography in diagnosis and staging. J Clin Ultrasound 2000;28:227-32
- 24- Zouaoui W., Mormeche Y. et al. Aspect en imagerie du cancer de la vésicule biliaire : à propos de 40 cas. Feuilles de Radiologie, Elsevier Masson SAS Vol 49, N° 1 - février 2009 .p :15-23.
- 25- Ivan Bricault. Apports et pièges de la bili-IRM, Service de Radiologie et Imagerie médicale, Centre hospitalier universitaire de Grenoble page : 51
- 26- Hepatobiliary cancers, NCCN Guidelines, Practice Guidelines in oncology, version 2.2019-Juillet 29, 2019. Disponible sur: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site
- 27- Thésaurus national de cancérologie digestive ; chapitre 8 : cancer des voies biliaires, version 24/1/2007
- 28- Shirai, Y, Yoshida, K, Tsukada, K, Muto, T 1992Inapparent carcinoma of the gallbladder. An appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy Ann Surg21532631
- 29- Yamaguchi, K, Tsuneyoshi, M 1992Subclinical gallbladder carcinoma Am J Surg1633826
- 30- Toyonaga, T, Chujiwa, K, Nakano, K, Noshiro, H, Yamaguchi, K, Sada, M, et al. 2003Completion radical surgery after cholecystectomy for accidentally undiagnosed gallbladder carcinoma World J Surg2726671.

- 31– M.D., et al., Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer, for the ABC-02 Trial Investigators
- 32– M.D., et al., A Step Forward in the Treatment of Advanced Biliary Tract Cancer
- 33– Dwary A.D., Sharma A., Mohanti B.K., Pal S., Garg P., Raina V. et al. A randomized controlled trial (RCT) comparing best supportive care (BSC), 5 – FU plus folinic acid (FUFA) and, gemcitabine plus oxaliplatin (Gem – Ox) in management of unresectable gallbladder cancer (GBC). JCO 2009; 27: 452.
- 34– C. Verslype et al. The role of chemotherapy in biliary tract carcinoma. HPB, 2008; 10: 164_167
- 35– Adjuvant treatment in biliary tract cancer: To treat or not to treat? Stefano Cereda, Carmen Belli, Michele Reni
- 36– C. Verslype et al. The role of chemotherapy in biliary tract carcinoma. HPB, 2008; 10: 164_167
- 37– Primrose et al. Capecitabine Extends Survival for Biliary Tract Cancer
- 38– Valle J.W., Wasan H.S., Palmer D.D., Cunningham D., Anthony D.A., Maraveyas A. et al. Gemcitabine with or without cisplatin in patients (pts) with advanced or metastatic biliary tract cancer (ABC): result of a multicenter, randomized phase III trial (the UK ABC – 02trial). J ClinOncol 2009; 7:593 – 60]
- 39– Lepisto AJ et al. A phase I/II study of a MUC1 peptide pulsed autologous dendritic cell vaccine as adjuvant therapy in patients with resected pancreatic and biliary tumors. Cancer Ther. 2008; 6(B):955–64. 97.
- 40– Shimizu K et al. Clinical utilization of postoperative dendritic cell vaccine plus activated T-cell transfer in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012;19(2):171–8.]

سرطان القنوات الصفراوية (بصدد 109 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2019/09/18

من طرف

السيدة بنعمير أميمة

المزداة في 1992/07/04 برباط الخير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

سرطان القنوات الصفراوية - الحويصلة الصفراوية - القنوات الصفراوية الداخلية - القنوات الصفراوية الخارجية
TNM - NLR - العلاج الكيماوي

اللجنة

الرئيس	السيد ملاس نوفل أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية
المشرف	السيدة أريفي سامية أستاذة مبرزة في بيولوجيا الخلية
أعضاء	السيد البشير بنجلون أستاذ في الجراحة العامة
	السيدة ليلي شباني أستاذة في علم التشريح المرضي
	السيد مولاي يوسف العلوي الامراني أستاذ مبرز في علم الأشعة