106 026814 1

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNEE 1995

THESE N° 141/1

UNIVERSITE de LIMOGES
Section
Médecine
Pharmacie
S C D

CANCERS DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE
PLACE DE LA RADIOTHERAPIE

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le:

16 juin 1995

par

Catherine DEMAY

Née le 10 Février 1967 à St Yrieix La Perche

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur ROUSSEAU Jacques	Président
Monsieur le Professeur CUBERTAFOND Pierre	Juge
Monsieur le Professeur LABROUSSE François	Juge
Monsieur le Professeur SAUTEREAU Denis	Juge
Monsieur le Docteur CLAVERE Pierre	Membre invité
Madame le Docteur TUBIANA-MATHIEU Nicole	Membre invité
Madame le Docteur HEYTROI Joëlle	Membre invité

ex: 3

Siril:

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNEE 1995

UNIVERSITE de Limoges
Section
Médecine
Pharmacie
S C D

THESE N°141

CANCERS DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE
PLACE DE LA RADIOTHERAPIE

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le:

16 juin 1995

par

Catherine DEMAY

Née le 10 Février 1967 à St Yrieix La Perche

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur ROUSSEAU Jacques	Président
Monsieur le Professeur CUBERTAFOND Pierre	Juge
Monsieur le Professeur LABROUSSE François	Juge
Monsieur le Professeur SAUTEREAU Denis	Juge
Monsieur le Docteur CLAVERE Pierre	Membre invité
Madame le Docteur TUBIANA-MATHIEU Nicole	Membre invité
Madame le Docteur HEYTROI Joëlle	Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESSEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE,
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

.../...

GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE–EMBRYOLOGIE–CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO–VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean–Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX–ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE A
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean–Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO–GASTRO–ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO–GASTRO–ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean–Pierre (C.S)	OTO–RHINO–LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean–Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	THERAPEUTIQUE
VALLAT Jean–Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean–Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI–TEMPS

MOULIN Jean–Louis	3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A NOTRE REGRETTE MAITRE,

Monsieur le Professeur OLIVIER,

Vous nous avez permis de découvrir la Cancérologie au cours de notre stage dans votre service et nous regrettons de ne pouvoir vous compter parmi les membres de notre jury.

A NOTRE PRESIDENT,

Monsieur le Professeur ROUSSEAU,

Professeur des Universités de Radiologie et Imagerie Médicale,
Electroradiobiologiste des Hôpitaux,
Chef de Service.

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider cette thèse,
Que vous trouviez ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur CUBERTAFOND,

Professeur des Universités de Clinique de Chirurgie Digestive,
Chirurgien des Hôpitaux,
Chef de Service.

Nous vous remercions de la bienveillance avec laquelle vous avez accepter de juger ce travail,
Veuillez trouver ici l'assurance de notre sincère gratitude.

Monsieur le Professeur LABROUSSE,

Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique,
Praticien Hospitalier.

Vous avez accepté avec gentillesse et spontanéité de juger ce travail,
Qu'il nous soit permis de vous remercier et de vous exprimer ici notre respectueuse considération.

Monsieur le Professeur SAUTEREAU,

Professeur des Universités d'Hépato-Gastro-Entérologie,
Praticien Hospitalier.

Nous sommes très sensibles à votre présence dans ce jury,
Veuillez trouvez ici le témoignage de notre reconnaissance.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE,

Monsieur le Docteur CLAVERE,

Praticien Hospitalier.

Qui a inspiré et dirigé ce travail,
Tes conseils et ta grande disponibilité étaient indispensables pour sa réalisation,
Je t'exprime mes plus vifs remerciements.

A Madame le Docteur TUBIANA-MATHIEU ,

Praticien Hospitalier,

J'ai pu apprécier votre accueil chaleureux dans le service,
Nous sommes particulièrement touchés de votre présence dans ce jury.

A Madame le Docteur HEYTROI,

Praticien Hospitalier,
Chef de Service.

Je suis très sensible à la confiance que vous me témoignez en vue de notre futur collaboration,
Je vous remercie d'avoir eu la gentillesse d'accepter d'être membre du jury.

A Madame le Docteur RHEIN,

Praticien Hospitalier.

Je vous remercie pour votre aide précieuse à la constitution de la bibliographie.

A mes parents,

en témoignage de ma reconnaissance pour leur soutien et leur affection durant toutes ces années d'études.

A mon frère,

pour son aide précieuse et sa grande patience.

A Monsieur et Madame RAYNAUD et leur fille Sandrine,

pour leur aimable concours et "le soutien logistique".

A ma famille,

A mes amis,

PLAN

PREMIER CHAPITRE :

VOIES BILIAIRES EXTRA-HEPATIQUES
RAPPELS ANATOMIQUES

I . ANATOMIE DESCRIPTIVE

A : LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE

B : LA VOIE BILIAIRE ACCESSOIRE

II . RAPPORTS ANATOMIQUES

A : DANS LE HILE HEPATIQUE

B : DANS LE PEDICULE HEPATIQUE

C : DERRIERE LE DUODENUM

D : DERRIERE LE PANCREAS

E : DANS LA PARTIE DUODENALE

III . LES VAISSEAUX ET LES NERFS

A : LES ARTERES

B : LES VEINES

C : LES LYMPHATIQUES

D : LES NERFS

IV . VARIATIONS ANATOMIQUES

V.PROJECTION DES VOIES BILIAIRES EXTRA HEPATIQUES

DEUXIEME CHAPITRE :

CANCERS DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE

I . HISTORIQUE

II . EPIDEMIOLOGIE

A : L'INCIDENCE

B : LE SEXE RATIO

C : L'AGE

D : LES FACTEURS ASSOCIES

III . ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A : LA LOCALISATION

B : L'ASPECT MACROSCOPIQUE

C : LE TYPE HISTOLOGIQUE

D : LE GRADE HISTOLOGIQUE

E : LE STADE DE DEVELOPPEMENT

IV . MANIFESTATIONS CLINIQUES

V . EXAMENS COMPLEMENTAIRES

TROISIEME CHAPITRE :

TRAITEMENTS DES CANCERS DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE

I . LA CHIRURGIE

A : CHIRURGIE DU 1/3 SUPERIEUR

B : CHIRURGIE DU 1/3 MOYEN

C : CHIRURGIE DU 1/3 INFERIEUR

II . LA RADIOTHERAPIE

A : BASES PHYSIQUES ET EFFETS BIOLOGIQUES

B : NOTION DE RADIOBIOLOGIE ET DOSIMETRIE

C : MATERIEL ET TECHNIQUE D' IRRADIATION

D : RADIOTHERAPIE ET CANCERS DE LA VBP

III . LA CHIMIOTHERAPIE

IV . LE TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE NON CHIRURGICAL

A : PAR VOIE TRANSHEPATIQUE

B : PAR VOIE ENDOSCOPIQUE

QUATRIEME CHAPITRE :

EXPERIENCE DE LA RADIOTHERAPIE DANS LE SERVICE DE RADIOTHERAPIE ET CARCINOLOGIE DU CHRU DE LIMOGES

I PRESENTATION

A :PRESENTATION DE LA SERIE

B : LE TRAITEMENT

II RESULTATS

CINQUIEME CHAPITRE :

CONCLUSION

INTRODUCTION

Les cancers de la voie biliaire principale sont une affection rare et de pronostic redoutable.

Ils posent de nombreux problèmes diagnostiques et thérapeutiques.

Nous nous proposons à partir d'une série de patients traités dans le service de radiothérapie et carcinologie du CHRU de Limoges et d'une revue de la littérature de faire le point sur cette pathologie notamment sur la place de la radiothérapie dans la prise en charge de cette maladie.

PREMIER CHAPITRE

VOIES BILIAIRES EXTRA-HEPATIQUES
RAPPELS ANATOMIQUES (1;2)

I. ANATOMIE DESCRIPTIVE

Les voies biliaires extra-hépatiques sont constituées de deux ensembles de canaux:

- **la voie biliaire principale** qui draine la bile du foie
- **la voie biliaire accessoire,** réservoir branché sur la voie principale.

A: LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE

Elle est constituée de haut en bas par:

- le confluent biliaire supérieur
- le canal hépatique
- le confluent biliaire inférieur
- le canal cholédoque

1) CONSTITUTION EXTERIEURE

• **Le confluent biliaire supérieur** est formé, au niveau du hile du foie, et en avant du plan vasculaire, par la réunion à angle presque droit des deux canaux hépatiques droit et gauche. Souvent aussi les canaux sectoriels s'y unissent. Chaque branche d'origine mesure environ 2 cm de long.(fig.1)(1)

• **Le canal hépatique** ainsi formé descend dans le bord libre du petit épiploon se portant en bas et à gauche. Il est long de 2 à 3 cm. Son diamètre qui s'accroît légèrement en descendant est d'environ 5 mm.

• **Le confluent biliaire inférieur** est constitué par la réunion des canaux cystique et hépatique. Le canal cystique aborde le canal hépatique sur son flanc droit, sous un angle très aigu, si bien que sur quelques mm les canaux cheminent accolés. Leur union est à l'origine du canal cholédoque. Elle a lieu dans le petit épiploon, au bord inférieur de L1, un peu au dessus du premier duodénum.

• **Le canal cholédoque** continue la direction du canal hépatique dans le bord libre du petit épiploon. Il descend derrière la partie fixe du premier duodénum, puis croise de façon oblique en bas et à droite la face postérieure de la tête du pancréas. Il creuse dans le parenchyme une gouttière plus ou moins profonde, et arrive à la grande caroncule, capuchon muqueux recouvrant l'ampoule de Vater, où il s'abouche au coté du canal de Wirsung. Elle est située à la partie moyenne de la face interne du deuxième duodénum, près de sa face postérieure, à hauteur du bord supérieur de L3. Les canaux se terminent par deux orifices juxtaposés. Le sphincter d'Oddi est un appareil sphinctérien entourant les deux canaux. Il est constitué d'un sphincter commun et d'un sphincter propre à chaque canal. Il est logé dans une déhiscence de la musculeuse duodénale: la fenêtre duodénale. Le calibre du cholédoque est de 5 à 6 mm, et va décroissant pour n'être plus que de 2 à 3 mm à son abouchement à l'ampoule de Vater.(fig.2)(1)

Ainsi la voie biliaire principale décrit une courbe à concavité droite, longue de 8 cm environ, en même temps qu'elle se porte légèrement en avant.

2) CONSTITUTION INTERIEURE

La voie biliaire principale est constituée de deux tuniques:

- une muqueuse
- une conjonctive élastique avec quelques fibres musculaires

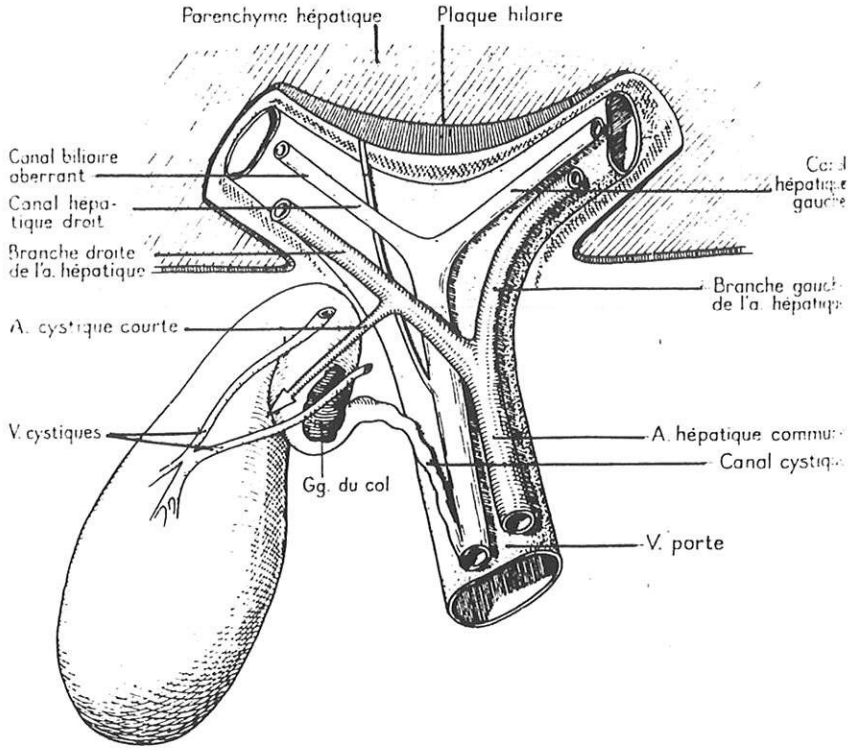


FIG. 1: CONFLUENT BILIAIRE SUPERIEUR

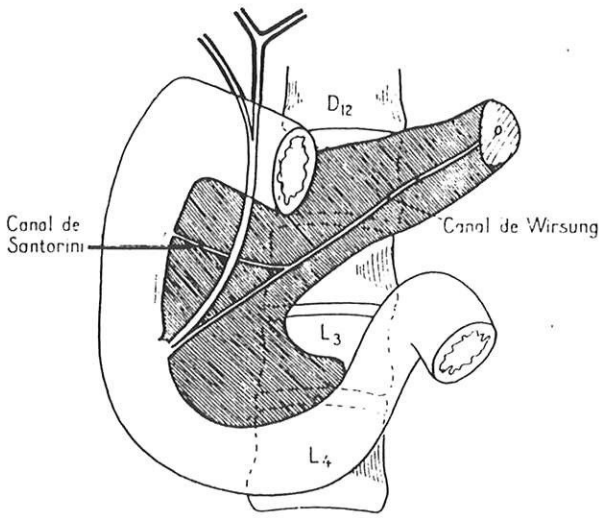


FIG. 2 : CHOLEDOQUE TRAJET ET TERMINAISON

B:LA VOIE BILIAIRE ACCESSOIRE

Elle est composée de **la vésicule biliaire** et du **canal cystique.**

1)CONSTITUTION EXTERIEURE (fig.3)(1)

• **Le canal cystique** relie la vésicule au canal hépatique qui alors prend le nom de canal cholédoque. Il se dirige en bas à gauche et un peu en arrière décrivant ainsi une première courbe à concavité inféro externe. Il se porte alors au contact du canal hépatique pour descendre sur son flanc droit. Le canal cystique est long de 3,5 à 4 cm. Il est très étroit avec un diamètre variant de 2,5 mm à son origine à 4 ou 5 mm à son abouchement sur la voie biliaire principale.

• **La vésicule biliaire** est un réservoir membraneux logé sous la face inférieure du foie dans la fossette cystique. Elle a la forme d'une poire allongée avec trois parties:

- Le fond antérieur, renflé apparaît dans l'échancrure droite du bord antérieur du foie: l'échancrure cystique.
- Le corps légèrement aplati de haut en bas se porte en arrière et à gauche. Il mesure environ 8 cm de long.
- Le col ou bassinet constitue une petite poche délimitée par deux sillons formés par inclinaison du col sur le corps et du col sur le canal cystique. Le col mesure 2 cm environ.

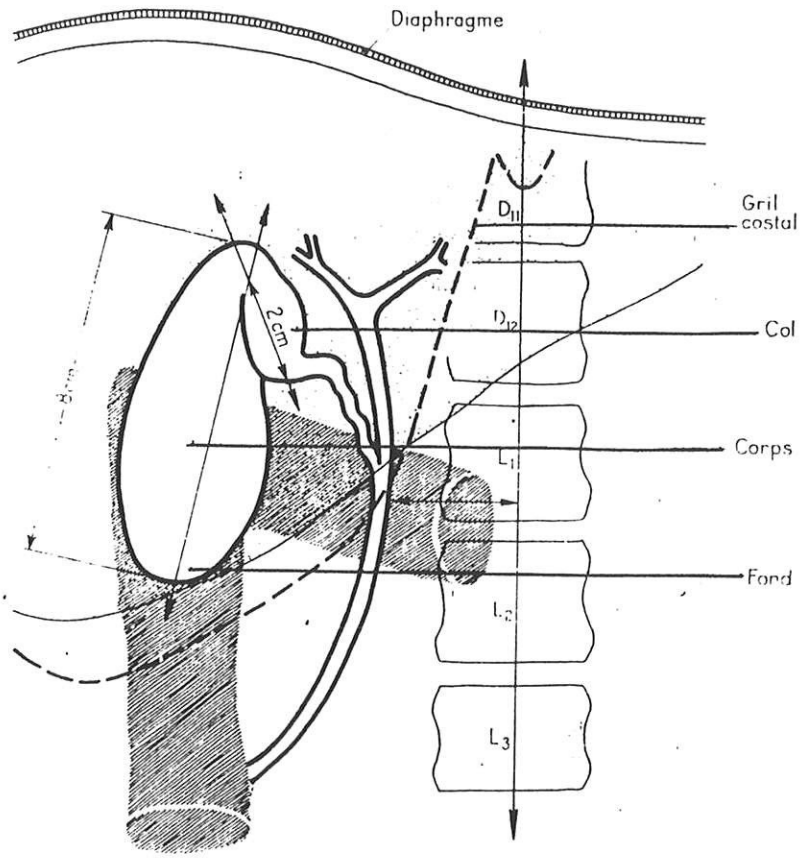


FIG. 3 : VOIE BILIAIRE ACCESSOIRE
DESCRIPTION

2) *CONSTITUTION INTERIEURE*

• **La vésicule** est composée de quatre tuniques:

- une muqueuse
- une sous muqueuse
- une musculeuse
- et d'une séreuse péritonéale à sa face inférieure

La surface intérieure de la vésicule biliaire, même lorsqu'elle est distendue, est parcourue par des replis muqueux qui s'unissant entre eux délimitent de petites dépressions polygonales.

A chaque extrémité du bassinet, l'adossement des parois, au niveau des angles qu'il dessine avec le corps vésiculaire et le canal cystique, réalise une valvule. Ces valvules s'effacent lorsque l'on redresse la voie biliaire.

• **Le canal cystique** a deux tuniques:

- une muqueuse
- une tunique conjonctive élastique avec quelques fibres musculaires.

La surface intérieure du canal cystique est hérissée de plis permanents qui forment une série de valvules disposées en spirale. Lorsque ces valvules se rejoignent elles forment alors la valvule spirale de Heister.

II. RAPPORTS ANATOMIQUES

A: DANS LE HILE HEPATIQUE

Nous assistons ici à la formation du **pédicule hépatique**. (fig.4) (1)

• **Sur un plan postérieur,** le confluent supérieur répond à la bifurcation de la veine porte. Elle se divise selon un angle de 100° environ en deux branches, l'une droite, grosse et courte, l'autre gauche, longue et plus grêle.

• **Dans un plan moyen,** à gauche et en bas il répond à la bifurcation de l'artère hépatique propre. Celle-ci monte sur la moitié gauche de la veine porte et bifurque plus tôt en deux branches; la gauche passe en avant de la branche porte gauche; la droite croise le tronc portal pour aller se placer devant la branche porte droite et cheminer avec elle. Ces deux branches artérielles se divisent souvent à leur tour avant de disparaître dans le parenchyme hépatique.

• **Dans le plan superficiel,** la réunion des deux canaux d'origine donne naissance au canal hépatique, devant la branche portale droite. Aussitôt formé il passe ensuite devant la branche droite de l'artère hépatique.

• **A droite et en avant du hile** se trouve la vésicule biliaire. Elle est plaquée à la face inférieure du foie par du péritoine qui tapisse son fond, sa face inférieure et ses bords. Il ébauche ensuite un méso autour de son col. La vésicule est irriguée par l'artère cystique qui naît en général de la branche droite de l'artère hépatique, avec d'importantes variations anatomiques qu'il est nécessaire de maîtriser pour les cholecystectomies et qui seront précisées dans un autre chapitre.

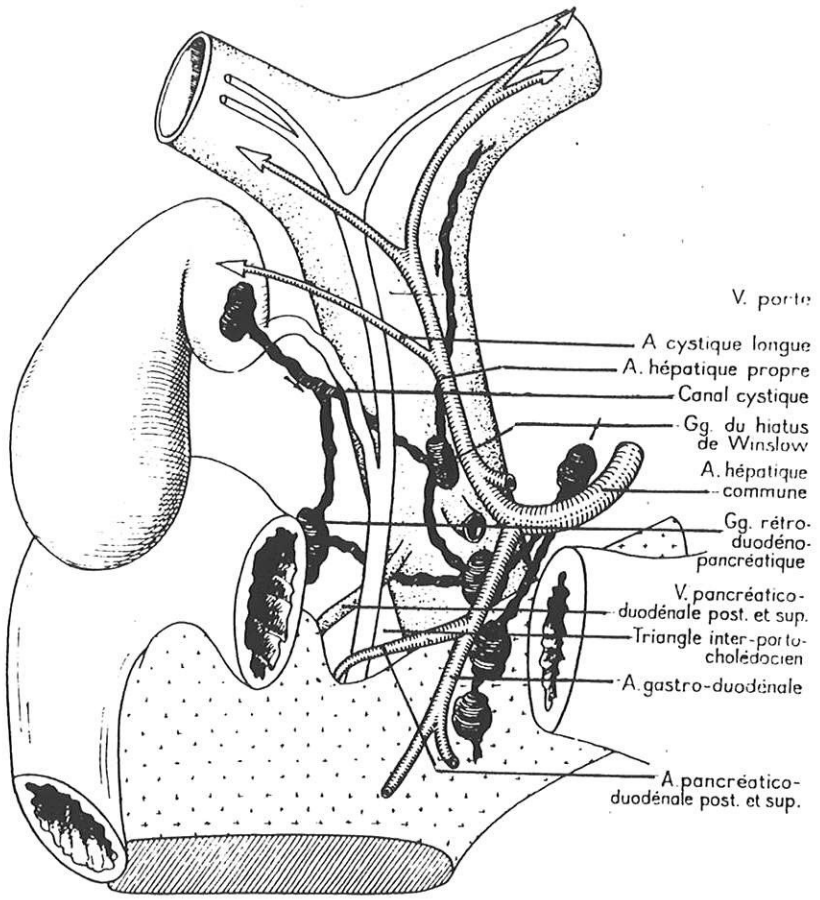


FIG. 4 : PEDICULE HEPATIQUE
RAPPORT DANS LE BORD LIBRE DU PETIT EPIPLOON

Elle se dirige ensuite transversalement sous le foie et on la retrouve dans l'angle très aigu des voies biliaires entre le cystique et le canal hépatique.

Avec ces éléments cheminent encore les lymphatiques satellites de l'artère hépatique et de la voie biliaire ainsi que des nerfs venant du plexus hépatique.

Tout ces organes sont enveloppés par le péritoine du bord libre du petit épiploon, qui autour du hile se réfléchit et se continue avec la séreuse du foie. Lorsque les organes sont en place la vésicule est au contact du duodénum.

B: DANS LE PEDICULE HEPATIQUE

Le pédicule hépatique occupe la portion duodéno-hépatique du petit épiploon. Il forme un relief de 4 cm de long et a la grosseur d'un pouce. Selon la manoeuvre classique d'exploration des voies biliaires, si l'on introduit l'index gauche dans le hiatus de Winslow et que l'on soulève le pédicule on peut par transparence deviner les différents éléments.(fig.5)(2)

D'arrière en avant, on trouve le tronc porte oblique en haut et à droite, l'artère hépatique propre plus superficiellement, et à gauche et le canal hépatique longé sur son flanc par le cystique plus à droite. S'y ajoutent les nerfs sympathiques qui longent l'artère, et les chaînes lymphatiques qui cheminent avec l'artère et la voie biliaire.

C: DERRIERE LE DUODENUM (fig.6)(1)

• **Les éléments du pédicule** se dispersent: la veine cave disparaît à gauche derrière le tubercule épiploïque du pancréas donc derrière l'arrière cavité des épiploons. Le cholédoque lui s'incline un peu à droite et passe derrière la

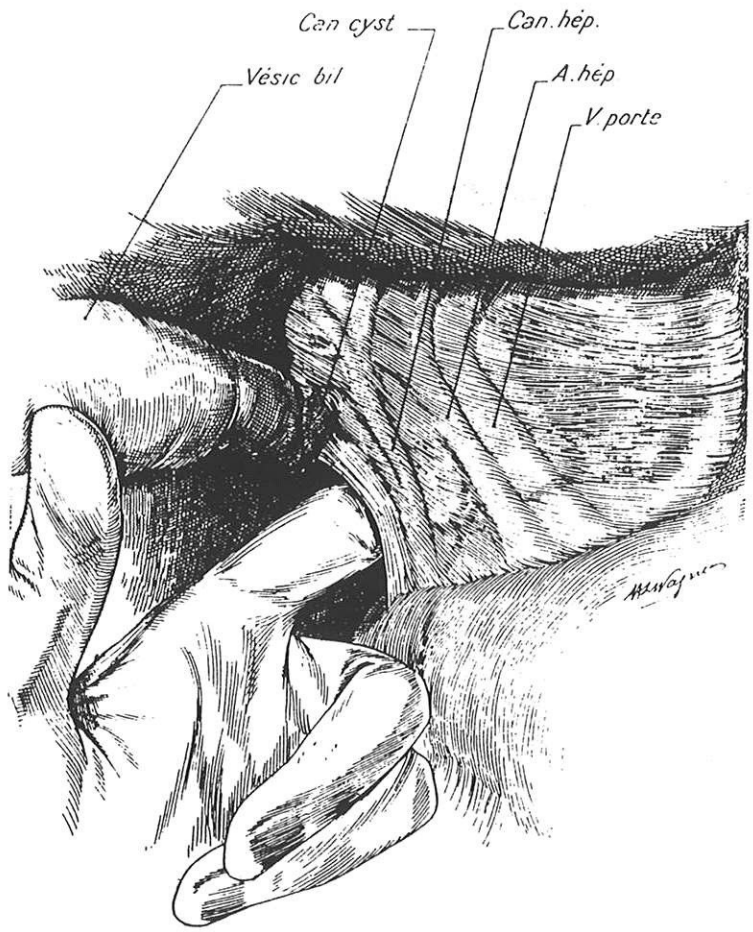
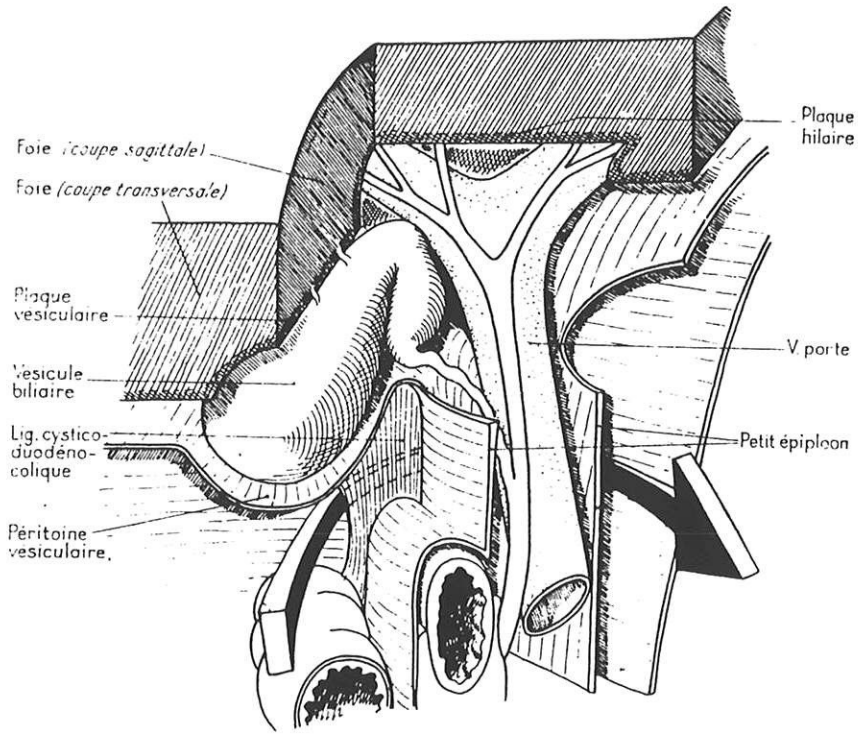


FIG. 5 : PEDICULE DU FOIE



La flèche passe dans l'hiatus de Winslow.

FIG. 6 : PEDICULE DU FOIE
RAPPORTS PARIETAUX

portion accolée du duodénum. Leur divergence crée ainsi le triangle porto-cholédocien dont la base est formée par l'échancrure duodénale de la tête du pancréas et dont le sommet remonte au dessus du duodénum.

• **Le cholédoque** a ici quelques rapports vasculaires avec l'artère hépatique commune qui se divise en artère hépatique propre et artère gastro-duodénale. Cette dernière naît devant la veine porte, se dirige en bas à droite. En avant elle longe l'échancrure duodénale du pancréas. Elle passe ensuite derrière le duodénum marquant la limite droite de l'arrière cavité. L'artère gastro-duodénale donne à droite une collatérale l'artère pancréatico-duodénale supérieure droite qui passe devant le cholédoque puis descend derrière la tête du pancréas, alors que sa veine satellite passe derrière puis se jette dans la veine porte. Elles forment une boucle vasculaire péricholédocienne.

L'artère gastro-duodénale se divise enfin derrière le bord inférieur du duodénum en artère pancréatico-duodénale droite inférieure et artère gastro-épiploïque droite.

• **Le petit épiploon** s'insère à la face postérieure du duodénum plutôt qu'à son bord supérieur. L'incision du feuillet antérieur, à son insertion sur le duodénum, permet de basculer ce dernier en avant et de suivre plus bas la portion rétro-duodénale du cholédoque.

D: DERRIERE LE PANCREAS (fig.7)(2)

Une fois derrière la tête pancréatique le cholédoque se creuse une gouttière dans le parenchyme glandulaire tout en décrivant une courbe à concavité supérieure droite jusqu'à la face interne du deuxième duodénum. Il existe un plan de clivage entre cholédoque et pancréas. En avant donc il est caché par le pancréas. En arrière il est masqué par des ganglions qui cheminent avec lui dans la gouttière. Toujours en arrière il est croisé par l'artère pancréatico-duodénale

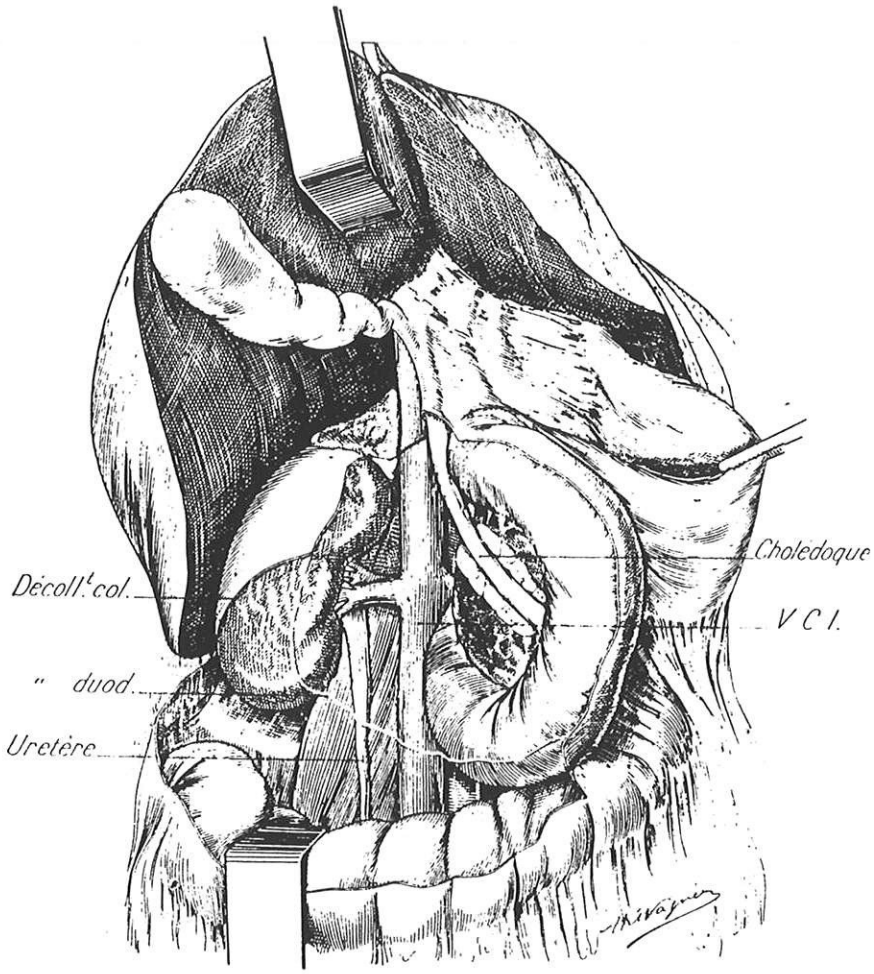


FIG. 7 : TRAJET RETRO DUODENAL ET INTRAPANCREATIQUE DU CHOLEDOQUE

supérieure droite. Le tout est enfin couvert, toujours plus en arrière par le feuillet méso duodéno-pancréas. Au delà on trouve le fascia de Treitz, le péritoine pariétal postérieur et le pédicule rénal avec le lac cave formé par l'abouchement des veines rénales à la veine cave inférieure.

E: DANS LA PARTIE DUODENALE

Le cholédoque atteint enfin le deuxième duodénum à la jonction de sa paroi interne et de sa paroi postérieure, à l'union 1/3 moyen 1/3 inférieur. Il chemine dans l'épaisseur de la paroi obliquement sur 1 cm, accompagné au dessous par le canal de Wirsung. Il s'abouche dans l'ampoule de Vater généralement par un orifice qui lui est propre, à coté de celui du Wirsung. Il existe à ce niveau de nombreuses variations anatomiques détaillées ultérieurement.

III.LES VAISSEAUX ET LES NERFS

A:LES ARTERES (fig.8)(2)

La vascularisation des voies biliaire est assurée par l'**artère hépatique** et ses **collatérales.**

L'artère hépatique commune naît du tronc coeliaque puis se divise en:

- **artère hépatique propre** qui donnera:
  - **l'artère pylorique,** (première collatérale)
  - **l'artère cystique longue,** (deuxième mais inconstante collatérale)

  Elle se divisera ensuite pour donner:
  - **la branche hépatique gauche**
  - **la branche hépatique droite** avec parfois une collatérale: **l'artère cystique courte**

- **artère gastro-duodénale** qui donnera:
  - **l'artère pancréatico-duodénale supérieure**
  - **l'artère pancréatico-duodenale inférieure**
  - **l'artère gastro-épiploïque droite**

La vésicule reçoit une artère cystique qui présente donc deux variations:

- une artère courte, collatérale de la branche droite de l'artère hépatique.
- une artère longue, branche de l'hépatique propre qui croise la voie biliaire principale en avant ou en arrière.

Dans les deux cas l'artère cystique aborde la vésicule au même point: le sillon du col-corps.

L'artère hépatique commune présente elle aussi des variations à sa naissance: elle peut naître de la mésentérique supérieure ou de la coronaire stomachique.(fig.9)(1)

L'artère pylorique peut naître plus haut de l'artère hépatique propre; cette dernière peut bifurquer plus tôt et peut être accompagnée d'une artère hépatique anormale. Enfin la veine pylorique peut longer son artère.

B:LES VEINES (fig.10)(1)

Elles forment une arcade parabiliaire puis gagnent la veine porte. Elles sont satellites de leurs artères. A coté des deux veines cystiques accompagnant l'artère et allant à la veine porte, il existe des veines cystiques profondes venues de la face supérieure de la vésicule qui gagnent directement le parenchyme hépatique.

C:LES LYMPHATIQUES

La connaissance du drainage des lymphatiques est essentielle dans l'abords des cancers des voies biliaires car ils souvent le siège d'une extension néoplasique. Le drainage débute par des réseaux pariétaux qui se jettent par des collecteurs dans les ganglions échelonnés le long des voies biliaires.

- **Les réseaux pariétaux**, primaires, sont situés dans la muqueuse, la sous muqueuse et la sous sereuse, puis donnent naissance à des collecteurs secondaires.

- **Les collecteurs de la vésicule biliaire**, d'après Caplan, se divisent en 4 pédicules certains traversant le parenchyme hépatique.(fig.11)(3)

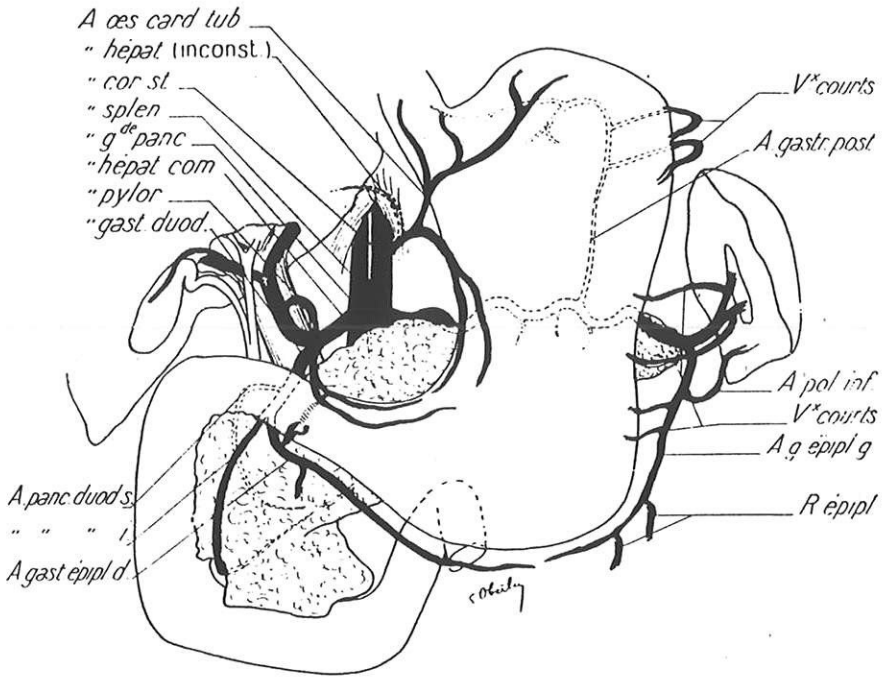
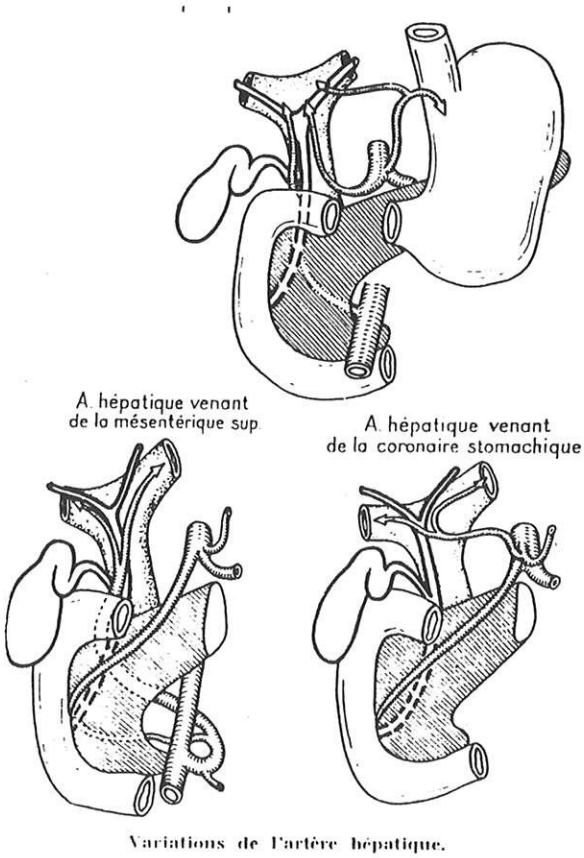


FIG. 8 : LE TRONC COELIAQUE
(D'APRES DA SILVA MODIFIE)



Variations de l'artère hépatique.

FIG. 9 : VARIATION DE L'ARTERE HEPATIQUE

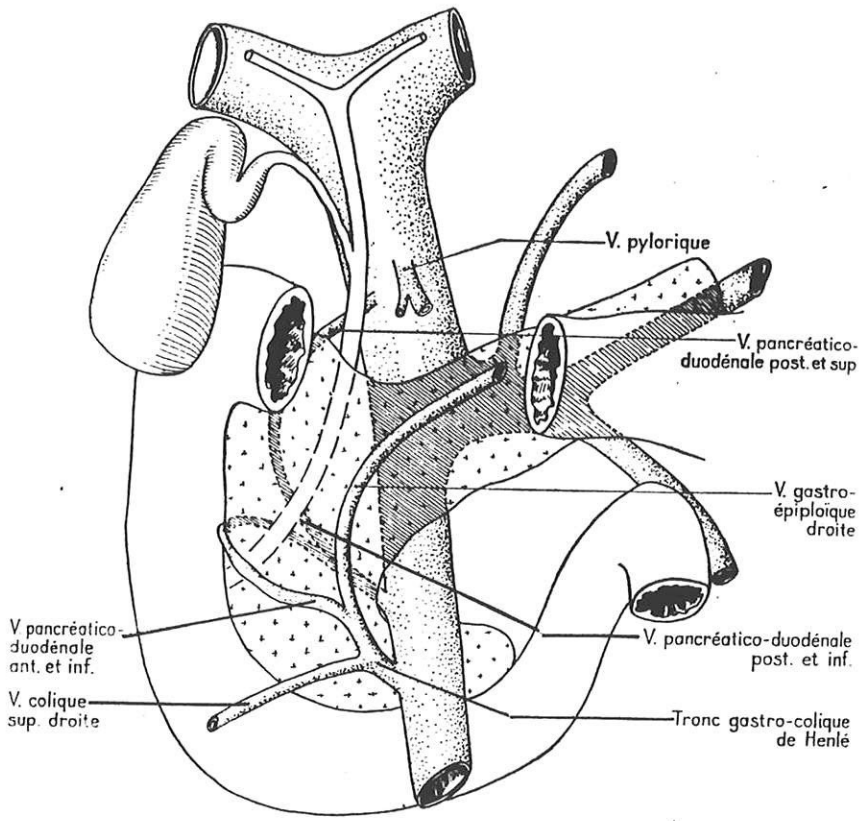


FIG. 10 : ARCADES VEINEUSES PANCREATICO-DUODENALES

- le pédicule supéro-externe traverse le segment 5 du foie et se draine ensuite en sous hépatique dans le pédicule inféro-externe. Il est présent dans 6% des cas.
- le pédicule supéro-interne traverse le segment 4 du foie et rejoint le hile en suivant le ligament rond. Il est présent dans 10% des cas.
- le pédicule inféro-externe chemine entre veine porte et voie biliaire principale puis gagne la voie inférieure (aortico-lombaire). Il est présent dans 82% des cas.
- le pédicule inféro-interne chemine à la face antéro-interne de la veine porte en longeant la voie biliaire et l'artère hépatique. Il se draine ensuite dans les voies inférieure et supérieure (aortico-coeliaque).

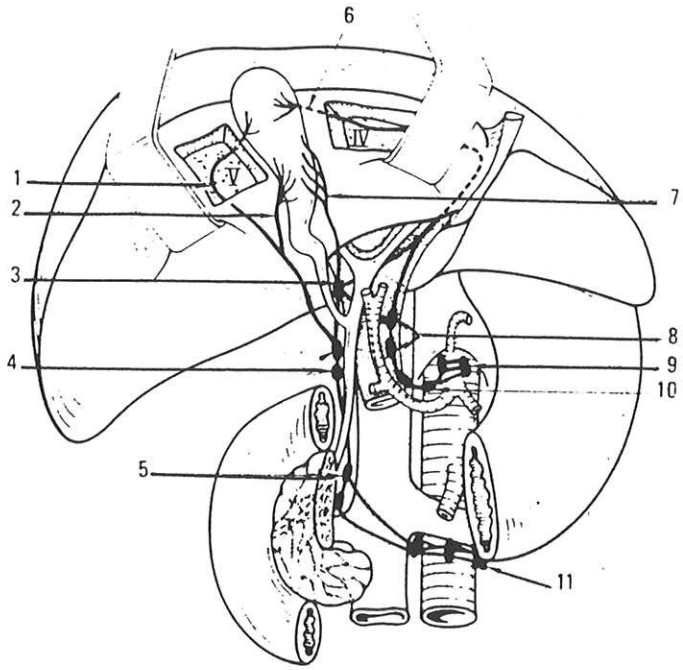
• **Les collecteurs de la voie biliaire principale** sont formés de la réunion des réseaux pariétaux à la surface de la voie biliaire puis se drainent dans des ganglions lymphatiques.

Masato Kayahara a dressé "une carte des lymphatiques" le long de la voie biliaire dans le cadre d'une étude du drainage des cancers du 1/3 inférieur de la VBP.(fig.12 et classification)(4)

Schématiquement ces ganglions se drainent en deux voies (fig.11)(3)

• **La voie supérieure** qui emprunte:

- la chaîne marginale(inconstant ganglion cystique)
- la chaîne porto cholédocienne interne (ganglions échelonnés le long de la veine



1. Pédicule supéro-externe. 2. Pédicule infero-externe. 3. Chaine marginale. 4. Chaine porto-cholédocienne externe. 5. Chaine pancreatico-duodénale postérieure. 6. Pédicule supero-interne. 7. Pédicule infero-interne. 8. Chaine porto-cholédocienne interne. 9. Chaine aortico-cœliaque. 10. Chaine hepatique commune. 11. Chaine aortico-lombaire.

FIG. 11 : DRAINAGE LYMPHATIQUE DES VOIES BILIAIRES (BOUDINET D'APRES CAPLAN)

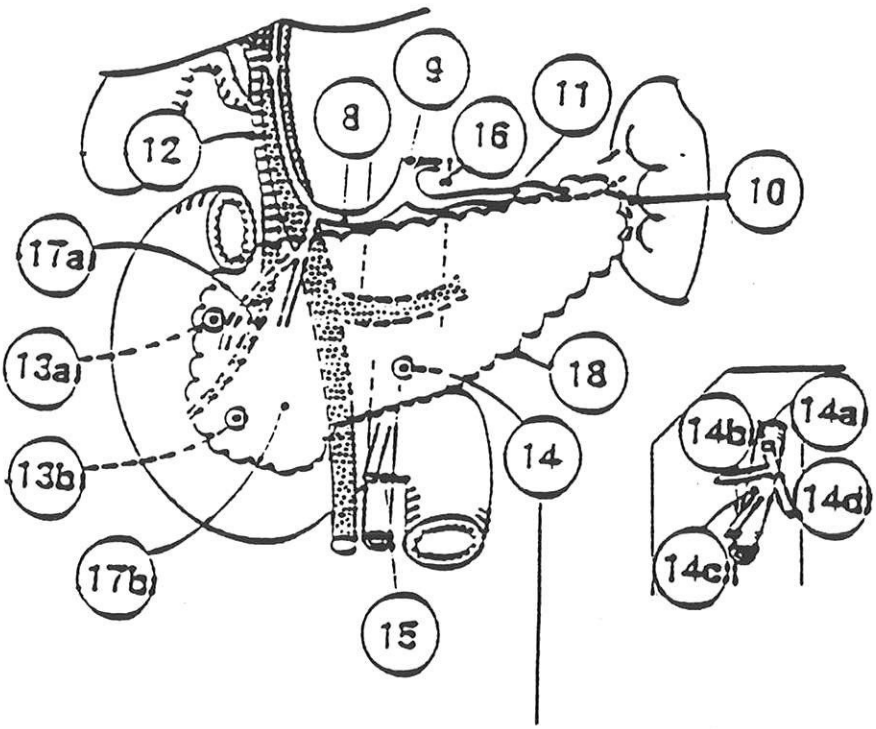


FIG. 12 : « CARTE DES LYMPHATIQUES » DES VOIES BILIAIRES
(D'APRES M. KAYAHARA)

Classification des ganglions lymphatiques des voies biliaires selon M. Kayahara.

8: ganglions lymphatiques de l'artère hépatique commune

9: ganglions lymphatiques du tronc coeliaque

10: ganglions lymphatiques du hile splénique

11: ganglions lymphatiques de l'artère splénique

12: ganglions lymphatiques du ligament hépato-duodénal

- 12a: ganglions lymphatiques de l'artère propre hépatique
- 12b: ganglions lymphatiques péri cholédociens
- 12c: ganglion lymphatique cystique
- 12p: ganglions lymphatiques de la veine porte

En plus une numérotation 1 est donnée aux ganglions de la partie supérieure du ligament hépato-duodénal, (12abp1), et une numérotation 2 aux ganglions de la partie inférieure (12abp2).

13: ganglions lymphatiques pancréatico-duodénaux postérieurs

- 13a : au dessus de l'ampoule de Vater
- 13b : au dessous de l'ampoule de Vater

14: ganglions lymphatiques de l'artère mésentérique supérieure

- 14a: ganglion de son origine
- 14b: ganglion à l'origine de l'artère pancréatico-duodénale inférieure
- 14c: ganglion à l'origine de l'artère colique moyenne
- 14d: ganglion à l'origine de l'artère jéjunale

15: ganglions lymphatiques le long de l'artère colique moyenne

16: ganglions lymphatiques para-aortiques

17: ganglions lymphatiques pancréatico-duodénaux antérieures

- 17a: au dessus de l'ampoule de Vater
- 17b: au dessous de l'ampoule de Vater

porte à sa face antéro-interne, dans le ligament hépato-duodénal)
- la chaîne hépatique commune (ganglions le long de l'artère hépatique)
- la chaîne aortico-coeliaque (ganglions à l'origine du tronc coeliaque)

- **La voie inférieure** qui emprunte:

  - la chaîne marginale
  - la chaîne porto-cholédocienne externe (ganglions situés sur le flanc antéro-externe de la veine porte, dans le ligament hépato-duodénal)
  - la chaîne pancréatico-duodénale postérieure
  - la chaîne aortico-lombaire

D:LES NERFS

L'innervation est double : **vagale** et **sympathique.**

Des fibres de la sensibilité montent avec le nerf phrénique droit, expliquant l'irradiation scapulo-cervicale lors des affections biliaires (douleur en bretelle).

IV. VARIATIONS ANATOMIQUES

Elles sont nombreuses et à tous les étages des voies biliaires (3)

• **Au niveau du confluent biliaire supérieur:** la distribution des voies biliaires intra-hépatiques est calquée sur la segmentation portale et artérielle. Chaque segment hépatique est drainé par un canal segmentaire, satellite d'une artère et d'une veine, puis les canaux segmentaires s'unissent pour former les canaux sectoriels puis les canaux hépatiques droit et gauche.

Les variations rencontrées à ce niveau sont multiples et résultent d'anomalies d'abouchement d'un canal segmentaire ou sectoriel par glissement latéraux ou duplication. D'après Couinaud ces variations intéressent essentiellement les canaux droits, le canal hépatique droit étant absent dans près de 40%.(fig.13 et classification)

• **Au niveau du confluent biliaire inférieur:** dans 65% des cas le cystique s'unit au canal hépatique sur sa droite après un trajet oblique en bas et à droite d'environ 3 cm. Les principales variations anatomiques sont représentées sur la figure 14.

Elles portent sur anomalies d'abouchement:

- plus bas (20%)
- sur le bord gauche du canal hépatique après avoir contourné la voie biliaire par l'avant ou l'arrière (12%)
- directement dans la papille, pouvant favoriser l'apparition d'un cancer par reflux pancréatico-vésiculaire
- plus haut, directement dans le canal hépatique droit

Le cystique peut être absent ou dédoublé.

Section Médecine Pharmacie S.C.D.

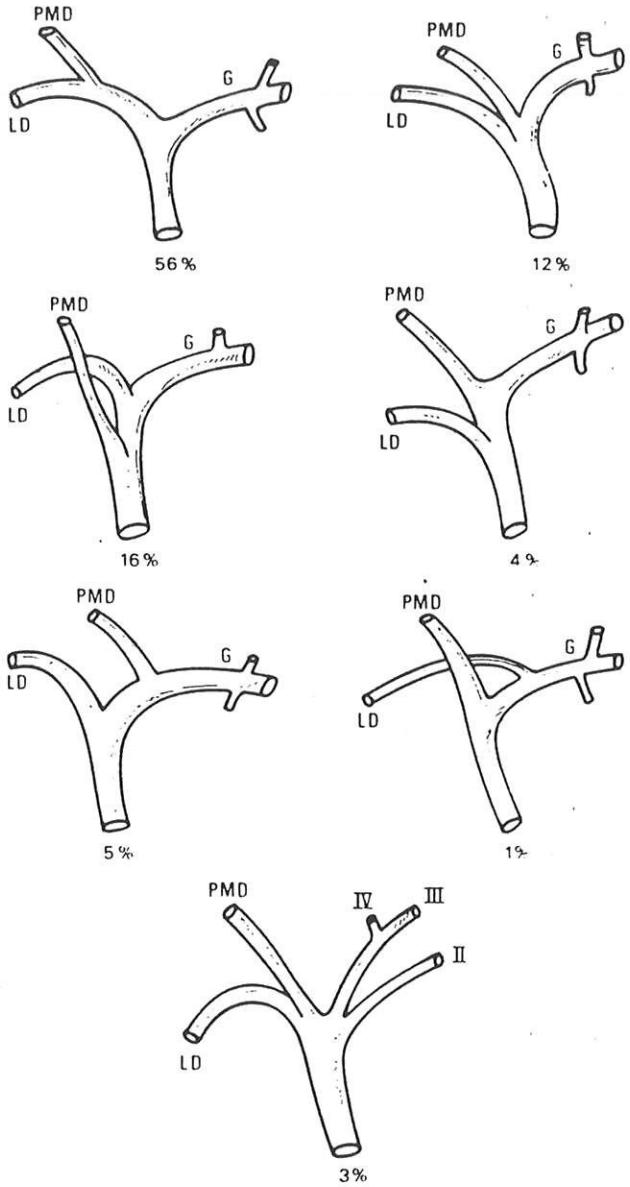


FIG. 13 : VARIATIONS ANATOMIQUES DE LA CONVERGENCE
(D'APRES COUINAUD)

Classification des anomalies de la convergence selon Couinaud.

- convergence modale dans 56% des cas
- trifurcation dans 12%
- paramédian droit dans le canal hépatique commun dans 16%
- latéral droit dans le canal hépatique commun dans 4%
- para médian droit dans le canal hépatique gauche dans 5%
- latéral droit dans le canal hépatique gauche dans 1%
- quadrifurcation dans 3%
- paramédian dans le cystique ou cystique dans le canal hépatique droit dans 3%

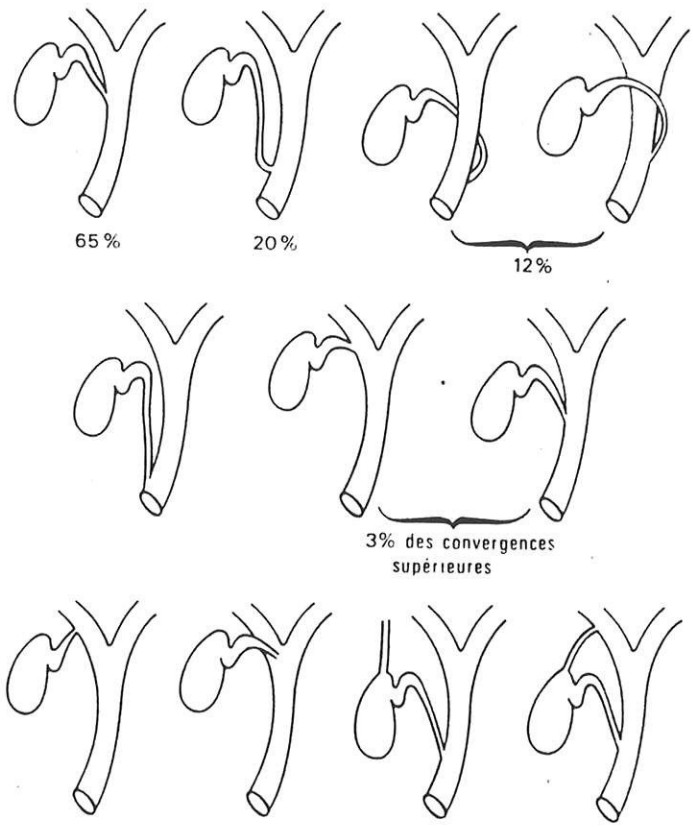


FIG. 14 : VARIATION DU CANAL CYSTIQUE
(D'APRES COUINAUD)

• **Au niveau de la voie biliaire principale,** elles peuvent porter:

- sur le nombre; duplication, avec par exemple un canal hépatique double par convergence basse
- sur le calibre; rétrécissement, diaphragme, dilatation kystique (fréquemment rencontrées dans les cancers des voies biliaires)
- sur la terminaison; le canal de Wirsung et le cholédoque peuvent s'aboucher précocement l'un à l'autre, et avoir ainsi un trajet commun plus ou moins long et enfin avoir des orifices distincts.

L'abouchement au duodénum se situe généralement à l'union 1/3 supérieur 1/3 moyen de D2 mais il peut avoir lieu sur D1 ou D3. Enfin le cholédoque peut s'aboucher à un diverticule duodénal.

Toutes ces variations sont d'une grande importance dans le cadre de la chirurgie des voies biliaires. Elles peuvent aussi engendrer des difficultés diagnostiques en gênant la réalisation et l'interprétation de certains examens complémentaires.

V. PROJECTION DES VOIES BILIAIRES EXTRA-HEPATIQUES (fig.15)

L'ensemble des voies biliaires se projette entre:

- un plan supérieur passant par les extrémités antérieures des 9° cotes
- un plan inférieur passant par le disque L3-L4
- et deux plans latéraux, l'un passant par la ligne médiane l'autre par le bord externe du muscle grand droit.

L'ampoule de Vater se projette sur la paroie abdominale en un point situé sur la ligne unissant l'ombilic et l'aisselle droite à 5 cm de l'ombilic: le point de Desjardins.

En conclusion, la voie biliaire principale est "coincée" dans le hile hépatique. Elle présente des multiples et très étroits rapports anatomiques avec tous les éléments vasculo-nerveux et lymphatiques de la région notamment avec les gros troncs que sont l'artère hépatique et la veine porte. Elle présente aussi un rapport proche de continuité directe avec d'importants organes que sont le foie vers le haut et le pancréas vers le bas. Toutes les conditions sont réunies pour un développement tumoral loco-régional rapidement préjudiciable.

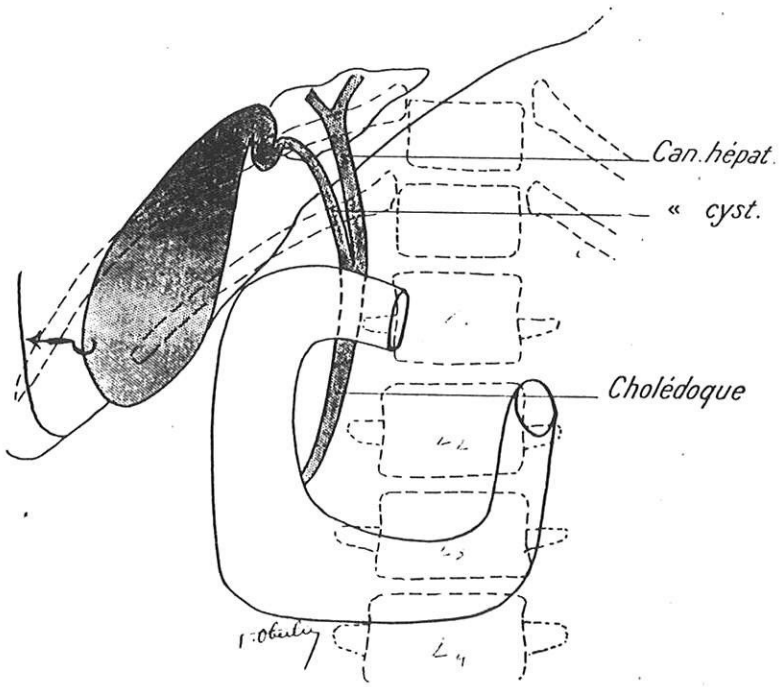


FIG.15 : PROJECTION DES VOIES BILIAIRES EXTRA HEPATIQUES SUR LE SQUELETTE

DEUXIEME CHAPITRE

CANCERS DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE

I. HISTORIQUE

Courvoisier affirme que le premier cancer des voies biliaires a été décrit en 1508 et que Fardel, en 1840, aurait présenté le premier rapport sur les tumeurs des voies biliaires extra-hépatiques.

En 1896, Baudoin réalise la première dérivation biliaire par hépato-cholangio-entérostomie.

En 1903, Mayot réussit la première résection d'un cancer primitif de la voie biliaire.

En 1957, Altemeir décrit les premières tumeurs biliaires malignes du hile; cette étude sera complétée en 1965 par Klatskin qui donnera son nom à ces tumeurs de la convergence.

Depuis une trentaine d'années de formidables progrès ont été réalisés dans le domaine de la chirurgie: les dérivations bilio-digestives sont réalisées de plus en plus aisément, les résections des voies biliaires sont étendues aux gros vaisseaux et au parenchyme hépatique; des greffes hépatiques sont même réalisées. Cette "escalade" dans les techniques chirurgicales n'ayant qu'un but: réaliser autant que faire se peut une résection curative.

Cette avance chirurgicale va de paire bien entendu avec les progrès réalisés dans tous les domaines de la médecine qu'ils soient médicaux ou diagnostiques.

La meilleure prise en charge péri opératoire a autorisé des interventions de plus en plus lourdes (5).

Les progrès de l'imagerie médicale, l'arrivée du traitement informatique des images ont permis une meilleure connaissance anatomique de cette région difficile d'accès (6), un diagnostique de plus en plus précoce de ces tumeurs généralement de petite taille, ainsi qu'une diminution de la durée des symptômes avant prise en charge thérapeutique, laissant ainsi espérer une plus grande résécabilité (5).

L'expansion des techniques endoscopiques a servie non seulement le diagnostic mais aussi le traitement palliatif de ces tumeurs (5). Dans un même temps, qui n'est plus forcement chirurgical, on peut réaliser des images de la tumeur et lever l'obstruction sur la voie biliaire. Ce drainage peut être temporaire si on espère une intervention complémentaire curative, ou définitif dans une optique palliative et de confort (7).

II.EPIDEMIOLOGIE

Le cancer des voies biliaires extra-hépatiques est une affection rare et connue pour son pronostic effroyable.

A:L'INCIDENCE

L'incidence des cancers des voies biliaires est évaluée de 2/100 000 à 8 voir 10/100 000 habitants dans les zones à haut risque (8). Cette plus grande fréquence semble être corrélée à l'infestation fréquente, en Asie, par des parasites à tropisme hépatique (9;10). Aux USA 4000 décès annuels leur sont attribués (9).

L'incidence opératoire des cancers des voies biliaires extra-hépatiques (VBEH) est comprise entre 0,5% et 1,4% des interventions sur la voie biliaire (9); pour le registre du Bas Rhin elle est de 0,6%. Neibling rapporte une incidence opératoire de 1 cas sur 200 (11;12).

Son incidence autopsique varie de 0,01% à 0,85% selon les séries (13).

Lorsque l'on parle de cancer des voies biliaires extra-hépatiques il faut différencier cancer de la vésicule biliaire estimé à 67% des cancers des VBEH (10), et cancer de la voie biliaire principale (VBP), d'où sont exclues les tumeurs de l'ampoule de Vater. Le terme de cholangiocarcinome sera ici réservé aux carcinomes des voies biliaires intra-hépatiques.

Dans des séries plus anciennes les cancers de la VBP sont retrouvés dans 10 à 44% des cas (3;14). Le registre du cancer du Limousin estime à 70% la part des cancers de la vésicule sur les cancers des VBEH, ce taux étant comparable à ceux des autres registres (3).

Les cancers de la VBP sont donc rares: moins de 2% de la totalité des cancers. Ils représenteraient 0,3% à 1,8% de l'ensemble des affections des voies biliaires (3), et environ 30% des cancers des VBEH.

Leur nombre croissant depuis 20 ans peut être corrélé aux progrès de l'imagerie médicale permettant un diagnostic plus précoce dans une région anatomique dense et difficile d'accès notamment pour le hile (5).

L'Association Française de Chirurgie (A.F.C.) a colligé 572 cas entre 1955 et 1987, 90% du recrutement étant effectué après 1974 (3).

Tompkins a un recrutement de 186 cas avec 96 patients sur 25 ans, de 1954 à 1978, et 90 patients soit 48% sur les dix dernières années de son étude (5).

B:LE SEXE RATIO

Si pour les cancers de la vésicule biliaire le sexe ratio est nettement en faveur des femmes il tend à se rapprocher de 1 dans les cancers de la VBP, les hommes étant plus touchés que les femmes (3;14;15). Sur des séries plus anciennes la prédominance masculine était plus nette avec un sexe ratio variant de 3 à 4/1 (3;14). Stohl l'estimait à 3 hommes pour 2 femmes (11). Les séries plus récentes montrent une répartition plus équilibrée. (cf tableau 1)

C:L'AGE

Les cancers de la VBP surviennent en général dans la 6° décade. (cf tableau 1)

L'étude du SEER retrouve des extrêmes de 22 ans et 104 ans, les cas avant 40 ans étant rares (16). Dans de rares séries de grand recrutement il existe une différence significative d'âge de survenue de la pathologie: les femmes étant plus âgées (3;16).

TABLEAU 1 : DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

SERIES	ANNEES	NOMBRE PATIENT	HOMME %	FEMME %	SEXE RATIO	AGE MOYEN années
SEER (16)	1977- 1986	1766	50.6	49.4	1.02	71
A.F.C. (3)	1955-1987	572	52.4	47.6	1.1	64.6
TOMPKINS (7)	1954-1988	186	56	44	1.2	62
ALEXANDER (13)	1965-1978	109	46.8	53.2	0.8	59
CHITWOOD (24)	1953-1981	60	60	40	1.5	61.9
GIBBY (12)	1951-1984	53	47.2	52.8	0.9	65.4

D:LES FACTEURS ASSOCIES

On ne connaît pas de facteurs étiologiques certains au développement des cancers des voies biliaires mais l'inflammation chronique du système biliaire est un facteur commun aux différentes pathologies associées à ces tumeurs (3;5;14;15).

La plus grande incidence est enregistrée dans les pays d'Extrême Orient ou sévit la douve du foie; la population développant essentiellement des cholangiocarcinomes. Les principaux parasites responsables sont:

- le chornichis sinensis pour le Japon et la Chine,
- l'opisthorchis Viverini pour la Thaïlande et le Laos,
- l'opisthorchis Felineus en Asie Centrale.(9)

La rectocolite hémorragique (R.C.H.), et autres maladies chroniques inflammatoires du tube digestif sont associées aux néoplasies biliaires et plus particulièrement aux cholangiocarcinomes. Un peu moins d'1% des patients présentant une R.C.H. développeront un cancer des voies biliaires (9); par rapport au reste de la population le risque de cancer est alors 9 à 21 fois plus grand (14).

• **Pour les cholangiocarcinomes** d'autres facteurs sont évoqués comme:

- la maladie de Crohn,
- la maladie de Carolie dans 8% des cas (dilatation saculaire et segmentaire des voies biliaires intra-hépatiques) (9),
- la cholangite sclérosante dans 9% des cas au moment de la greffe hépatique et dans 33% à 42% au temps autopsique (fibrose progressive de l'arbre biliaire) (9),

- l'atrésie et malformation des voies biliaires intra-hépatiques (9),
- les lithiases intra-hépatiques dans 2 à 10% des cas (9),
- la polykystose hépatique (9;15).

• **Pour la vésicule biliaire** les principaux facteurs associés sont la lithiase biliaire et la vésicule calcifiée des cholécystites chroniques ou vésicule porcelaine (9).

• **Pour la voie biliaire principale** sont évoquées:

- la R.C.H. et autres maladies inflammatoires digestives
- les malformations, notamment kystiques: (l'action chronique cancérigène de substances biliaires sur des lésions kystiques déjà associées à un état inflammatoire est probable) (9;14)
- la transformation d'un adénome biliaire préexistant pour les formes papillaires des adénocarcinomes biliaires extra hépatiques (14;15)
- le rôle d'une lithiase est dans ce cas plus controversé (3;14)

III. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Une tumeur peut se définir par, **sa localisation,** son **aspect macroscopique,** son **type histologique** (nature de sa structure microscopique), **son grade** (degrés de différenciation) et **son stade d'évolution.**

A: LA LOCALISATION

Nous adopterons ici la classification établie par l'American Joint Committee on Cancer (3).

La voie biliaire principale est découpée en trois segments:

- **Le 1/3 supérieur** comprend la portion extra-hépatique des canaux hépatiques droit et gauche, la bifurcation et le canal hépatique commun.

- **Le 1/3 moyen** englobe le cholédoque compris entre la jonction canal cystique/canal hépatique commun et le bord supérieur du pancréas.

- **Le 1/3 inférieur** est composé du cholédoque rétro-pancréatique, ampoule de Vater exclue.

Pour les cancers du 1/3 supérieur une seconde classification comprenant 3 types a été proposée en 1975 par Bismuth (3).

- **Tumeur de type 1:** limitée au canal hépatique commun
- **Tumeur de type 2:** entreprenant la convergence des canaux droit et gauche
- **Tumeur de type 3:** étendue à une ou plusieurs branche de division de ces canaux

1) *LOCALISATION ET FREQUENCE*

Les cancers du 1/3 supérieur sont les plus fréquemment rencontrés dans la majeur partie des séries, viennent ensuite les tumeurs du 1/3 inférieur et moyen. (cf tableau 2)

2) *LOCALISATION ET SURVIE*

Les tumeurs du 1/3 inférieur ont un meilleur pronostic que celle du 1/3 supérieur notamment en raisons de leur plus grand taux de résection, d'une plus grande fréquence de type papillaire qui reste longtemps localisé.(3;5;8)

B:L'ASPECT MACROSCOPIQUE

Macroscopiquement les tumeurs de la VBP et l'adénocarcinome en particulier peuvent se présenter sous différentes formes.

1) *LES FORMES MACROSCOPIQUES*

• **La forme infiltrante:** c'est la forme la plus fréquente (70%). La tumeur se développe dans la paroi canalaire érodant ou détruisant le revêtement. Elle réalise ainsi un manchon scléreux autour de la voie biliaire. En amont de l'obstacle ainsi crée, les voies biliaires se dilatent (63). Ces adénocarcinomes infiltrants sont généralement bien différenciés. Elle est rencontrée surtout pour des cancers du 1/3 supérieur de la VBP. (3;14;63)

• **La forme nodulaire:** la tumeur se présente sous la forme d'une masse tumorale blanchâtre et dure de quelques mm à plusieurs cm de diamètre, en partie sténosante, centrée sur la voie biliaire (3). C'est une forme généralement localisée mais susceptible d'infiltrer le parenchyme hépatique (14). Elle est présente pour 10% des cas (63). Elle ne touche qu'exceptionnellement les 1/3 moyen et inférieur (3;4;63).

TABLEAU 2 : REPARTITION ANATOMIQUE

SERIES	NOMBRE PATIENT	1/3 SUP. %		1/3 MOY. %	1/3 INF. %	DIFFUS
A.F.C. (3)	572	56.1	type 1: 20% type 2: 29% type 3: 51%	12.6	17.7	13.6
TOMPKINS (7)	186	58		17	18	7
ALEXANDER (13)	109	76		11	13	0
CHITWOOD (24)	60	53	type 1: 25% type 2: 53% type 3: 22%	10	30	7
GIBBY (12)	53	43.4		13.2	39.6	NC [1]

[1] NC : non communiqué

• **La forme polypoïde ou papillaire:** elle est plus rare. Elle correspond à une prolifération endocanalaire frangée unique ou multiple, friable et hémorragique, infiltrant souvent la paroi canalaire. Ces formes ont un meilleur pronostic. Elles concernent surtout les cancers du 1/3 inférieur de la VBP (3;4;5;63).

• **La forme diffuse:** les tumeurs diffuses ou multifocales ont le plus mauvais pronostic. Elles sont rarement décrites moins de 5% (63).

2) TYPE MACROSCOPIQUE ET SURVIE

Les formes polypoïdes sont de meilleurs pronostic du fait de leur caractère souvent localisé (14;17).

Sur une série de Kosuka le taux de survie à 2 ans est de:

- 75% dans les formes polypoïdes,
- 23,5% dans les formes nodulaires
- 11,1% dans les formes infiltrantes (14).

Dans les formes papillaires Tompkins rapporte un taux de survie à 5 ans de 31 %.(11)

C:LE TYPE HISTOLOGIQUE

Les tumeurs de la VBP sont généralement des tumeurs malignes, primitives et épithéliales: c'est à dire des adénocarcinomes. De rare cas de tumeurs malignes non épithéliales peuvent être rencontrées (3;4;8).

1) LES TUMEURS BENIGNES: Elles sont rares.

• **Les adénomes:** ils sont classiquement divisés en 3 types: tubulaire (le plus courant), papillaire et tubulo-papillaire (18). Ils présentent souvent des signes de dysplasie sévère ou un cancer in situ (14;18).

• **Les cystadénomes:** ils représentent une forme rare d'adénome dont le potentiel malin est inconnu (3;18). Les risques de récidive sont importants (14).

• **Les papillomatoses:** elles entrent dans le cadre d'adénomes multiples et récidivants. C'est une atteinte rarissime. Le potentiel malin est peu élevé (14). Parfois elles sont interprétées comme des carcinomes papillaires de bas grade (18).

• **Les tumeurs bénignes non épithéliales** sont rarissimes (3;14).

• **Les lésions pseudo tumorales** sont représentées globalement par les adénomyomes, les polypes et les kystes congénitaux cholédociens. Ces derniers peuvent se compliquer d'un adénocarcinome (14).

2) LES DYSPLASIE

Ces lésions sont considérées comme les précurseurs de lésions néoplasiques. La séquence dysplasie-carcinome est maintenant reconnue (14;18).

3) LES TUMEURS MALIGNES

• **Les adénocarcinomes:** ils représentent plus de 95% des tumeurs de la VBP.(3) De nombreuses variantes sont maintenant reconnues (18).

Dans les rares cas d'adénocarcinomes peu différenciés se pose la difficulté d'un diagnostique différentiel avec une cholangite sclérosante, le stroma étant abondant, fibreux, les cellules néoplasiques de petites taille et dispersées. La présence d'embols veineux ou l'envahissement du périnèvre rétablit le diagnostic (3;14).

Les formes nodulaires peuvent présenter des remaniements hémorragiques et nécrotiques. Le diagnostic différentiel se pose avec une tumeur hépatique (14).

Les formes polypoïdes sont en général bien différenciées; les signes d'atypies cytonucléaires et d'envahissement peu nombreux, un diagnostic de tumeur bénigne peut être porté à tort (14).

• **Les autres tumeurs malignes épithéliales** sont les cystadénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes indifférenciés (14).

• **Des mélanomes, des lymphomes, des sarcomes divers** (leiomyosarcome (13) rhabdomyosarcomes (3), Kaposi (18)) sont exceptionnellement décrits (3;14).

D: LE GRADE HISTOLOGIQUE

Une classification selon 3 grades de différenciation est retrouvée sur plusieurs séries (7;13;19;20).

- grade 1: bien différencié
- grade 2: moyennement différencié.
- grade 3: peu différencié

1) GRADE DE DIFFERENCIATION ET FREQUENCE

Dans l'étude du SEER les tumeurs de grade 2 ont été plus fréquemment rencontrées que celle du groupe 3. Ce résultat est comparable dans d'autres séries (6;12;19;20).

SERIE	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3
TOMPKINS (5)	NC[2]	32,1	16,1%
ALEXANDER (13)	13%	47%	40%
GROVE (19)	20%	36%	24%

2) GRADE DE DIFFERENCIATION ET SURVIE

Le taux de survie décroît avec le grade de différenciation.
Les carcinomes les plus différenciés ont le meilleurs taux de survie (5;17;18).

Dans l'étude du SEER, le taux de survie à 2 ans est de 24% pour les tumeurs de grade 1 alors qu'il tombe à 7% pour les tumeurs de grade 3 (18).

A noter que Cameron (21) et Tompkins ne trouvent pas de corrélation entre survie et grade de différenciation (12).

E: LE STADE DE DEVELOPPEMENT

L'extension se fait généralement de façon locale puis régionale.

Les métastases à distances sont rares en dehors du foie.

1) L'EXTENSION LOCALE

L'envahissement local se fait souvent au dépend des filets nerveux et du système vasculaire notamment veineux (6), après envahissement de la paroi de la VBP (22). La propagation peut être aussi intra ducal. Ce mode d'extension dans le périnèvre est fréquemment décrit dans les carcinomes biliaires (3;23).

[2] NC : non communiqué

2) L'EXTENSION REGIONALE

L'extension régionale se fait en fonction de la localisation de la tumeur. Les tumeurs des branches et de la convergence sont rapidement sténosantes et ascendantes vers le foie, alors que les tumeurs du cholédoque et du cystique ont plutôt tendance à enserrer progressivement le paquet vasculo-nerveux (23). L'extension régionale est présente dans près de 75% des cas (22).

L'extension peut se faire vers:

- la vésicule biliaire par continuité et par progression intra ductal,
- le parenchyme hépatique par continuité ou a distance par de véritables métastases,
- les gros vaisseaux (veine porte, artère hépatique),
- la cavité abdominale avec de rare métastases péritonéales.

3) L'EXTENSION GANGLIONNAIRE

L'atteinte ganglionnaire est retrouvée avec des extrêmes de 23% à 81% dans les 1/3 supérieurs (14), et plus généralement dans 40% à 50% des cas (11;63).

- 41% sur une revue de 11 séries chirurgicales ou autopsiques par Kopelson (22)
- 56% dans la série de l'A.F.C. (3)
- 30% pour Lygidakis dans les 1/3 inférieurs(4)
- 61% pour Tio dans les 1/3 supérieurs (4)
- et 68.9% des cas pour Kayahara (4) dans une étude s'intéressant aux néoplasies du 1/3 inférieur: ce taux élevé est attribué, d'après l'auteur, à "un examen précis et détaillé des pièces de résections" et à

"leur politique de pancréatectomie radicale dans les cancers de la tête du pancréas".

Les ganglions les plus souvent atteints sont ceux du ligament hépato-duodénal, du hile, les ganglions rétro-duodéno-pancréatiques et mésentériques supérieurs notamment pour les tumeurs du 1/3 inférieur (4).

4) LES METASTASES ET RECHUTES

Les métastases sont essentiellement lymphatiques puis hépatiques.

Les rechutes sont généralement locales.

Chitwood, au moment de la laparotomie, ne trouve aucune métastase(24).

Pour Mittal les métastases hépatiques sont rencontrées dans 56 % des cas, les métastases péritonéales dans 13% et l'envahissement des gros vaisseaux dans 44% (25).

Grove (1/3 supérieur uniquement), toujours au temps de la laparotomie, trouve une extension locale au hile hépatique chez 59% des patients et un envahissement métastatiques (lymphatique, hépatique ou abdominal) chez les 41% restant (19).

Pour Cameron (1/3 supérieur uniquement), le taux de métastases au temps initial est de 15%: 21% sont hépatiques, 43% péritonéales et 36% pour les deux localisations (26).

Dans la série de la clinique de Lahey, 1/3 des patients présente des métastases lymphatiques, hépatiques ou péritonéales au moment de la chirurgie (32).

Kopelson, après une revue de la littérature portant sur 11 séries chirurgicales ou autopsiques, retrouve un taux de métastases lymphatiques chez 41% des patients, hépatiques

chez 36%. L'invasion périneurale est présente dans 60% des cas (22). Il constate un taux de récidive de 26% après une résection complète.(22)

Mittal retrouve dans le cadre de la VBP une récurrence tumorale locale de 46%, un envahissement hépatique direct ou métastatique de 67%, une rechute péritonéale de 31% et une rechute lymphatique locale de 23%. 81% des patients avaient été réséqués dont une transplantation hépatique (25).

Iwasaki retrouve 29,4% de rechute locorégionale après résection complète et 81,8% après chirurgie palliative (47).

Selon l'étude de Tsuzuki le principal lieu de récidive des tumeurs de la convergence après chirurgie est le hile. Les métastases lymphatiques sont rares et les métastases à distance sont hépatiques, pulmonaires, ovariennes et surrénales (27).

Tsuzuki conclue que les rechutes sont dues à la présence de cellules néoplasiques résiduelles dans le ligament hépato-duodénal, base de récidives locales ou point de départ pour des cellules migrant sur les filets nerveux et les vaisseaux vasculaires et lymphatiques, même après une chirurgie "dite" curative. Il insiste sur la nécessité d'une chirurgie la plus large possible et de traitements adjuvants (27).

Après une étude basée sur la reconstruction en 3 dimensions de la localisation des foyers cancéreux dans l'arbre hépatique, où il constate nombre de foyers multiples (40%), Suzuki suggère que "l'ensemencement" pourrait se faire par dérive dans la bile des cellules cancéreuses (6). Les tumeurs de la VBP pourrait donc être multicentriques et la résection partielle "curative" serait inadéquate (22).

Malheureusement même si ces tumeurs sont de croissance lente et s'il y a peu de métastases, leur extension locorégionale et déjà importante au moment du diagnostique

avec parfois atteinte d'organes vitaux (foie, pancréas) ou des gros vaisseaux amputant sérieusement les chances d'une chirurgie curative et par la même le pronostic vital.

5) STADE DE DEVELOPPEMENT ET SURVIE

Le taux de survie décroît avec le stade de la maladie.

• Dans l'étude du SEER les stades 2 et 3 sont les plus fréquemment rencontrés, respectivement 36% et 30%. Il n'existe par contre pas de différence significative de survie entre ces deux groupes: la médiane de survie étant de 8 mois pour ces deux stades et le taux de survie à 2 ans respectivement de 12% et 17%. Pour les patients de stade 1 le taux de survie à 5 ans et de 11% (16).

• Dans l'étude de l'AFC le taux de survie décroît avec la taille de la tumeur(3). La médiane de survie pour les tumeurs réséquées de stade

- T1 est de 64 mois
- T2 est de 23 mois
- T3 et T4 est de 18 mois

• L'atteinte ganglionnaire ou hépatique raccourcit significativement la durée de survie (3;14;17).

Ces 5 paramètres peuvent être considérés comme des facteurs pronostiques auxquels il faut adjoindre le taux de recevabilité (dépendant de la localisation et du degrés d'extension) et la positivité de l'Antigène Carcino-Embryonaire (ACE) (14).

Le tableau 3 dresse un résumé des facteurs pronostiques des cancers de la VBP (14).

Classification TNM de l'American Joint Commitee on Cancer (9)

T tumeur primitive

- TX tumeur primitive indéterminée
- Tis cancer in situ
- T1 tumeur envahissant la muqueuse ou la musculeuse
  - T1A : tumeur envahissant la muqueuse
  - T1B : " " la musculeuse
- T2 tumeur envahissant le tissus conjonctif péri musculaire
- T3 tumeur envahissant les structures adjacentes
  - foie, pancréas
- T4 tumeur envahissant les structures adjacentes
  - duodénum, vésicule, colon, estomac

N ganglions lymphatiques régionaux

- NX atteinte indéterminée
- NO pas d'atteinte métastatique
- NI métastases lymphatiques régionales
  - N1A: métastases des ganglions cystique, péricholédociens, ou du hile (ligament hépato-duodénal)
  - N1B: métastases des ganglions de la tête du pancréas, péri duodénaux, péri portaux, coeliaques et/ou mésentériques supérieurs

M métastases

- MX métastase indéterminée
- M0 absence de métastase
- M1 présence de métastase

Classification TNM et stadification

STADE		GROUPE
stade 0		Tis
stade 1	tumeur limitée à la VBEH	T1N0M0
stade 2	atteinte canalaire et extension lymphatique régionale	T2N0M0
stade 3	extension directe aux organes adjacents	T2N1M0 T1N1M0
Stade 4A		T3N0M0
Stade 4B	métastase à distance	T1-3 N0-1 M1

TABLEAU 3 : RESUME DES FACTEURS PRONOSTIQUES DES CANCERS DE LA VBP.

	Facteurs de bon pronostic	Facteurs de mauvais pronostic
Sites anatomiques	Tiers inférieur	Tiers supérieur et formes diffuses
	En corrélation avec le taux de résécabilité	
Facteurs histopronostiques	Type macroscopique polypoïde	Type macroscopique infiltrant
	Adénocarcinome bien différencié d'architecture papillaire	Carcinome peu différencié
		Le caratère ACE positif
Stade d'extension	Les cancers limités et localisés	L'atteinte périnerveuse
		L'atteinte ganglionnaire
		L'atteinte des organes de voisinage
		L'envahissement de la limite de résection

IV.MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'ictère cholestatique est le principal signe clinique rencontré dans plus de 80% des cas, généralement accompagné d'un prurit (11). Viennent ensuite l'amaigrissement(50%)(63), les douleurs abdominales (généralement du flanc droit et parfois épigastrique) (26), et plus rarement l'hyperthermie. (cf tableau 4)

L'examen clinique peut retrouver une hépatomégalie et/ou une masse palpable abdominale parfois rapportée à une grosse vésicule (5;24;20).

La biologie retrouve une hyperbilirubinémie dans la majorité des cas, accompagnée d'une augmentation quasi constante du taux des phosphatases alcalines (3;5;13;24;26). Le taux de TGO est généralement peut élevé (4). L'anémie (12;24) et l'hypoalbuminémie (8) sont rarement retrouvées.

Globalement on retiendra que la majorité des patients est ictérique, 1/2 présente un prurit, 1/2 décrit une douleur abdominale, 1/2 est dénutri, 1/5 présenté une hyperthermie pouvant faire craindre une infection.

TABLEAU 4 : MANIFESTATIONS CLINIQUES

SERIES	NOMBRE PATIENT	ICTERE	PRURIT %	DOULEUR ABDO. %	PERTE POIDS %	HYPERθ %	MASSE ABDO. %	HEPATO-MEGALIE %
A.F.C. (3)	572	majorité	NC	45.1	50.7	19.9	10.3	NC
TOMPKINS (5)	186	69%	> 50	< 33	> 50	17	NC	NC
ALEXANDER (13)	109	90%	42	47	45	22	NC	50
CHITWOOD (24)	60	92%	50	65	72	17	30	57
GROVE (19)	56	94%	NC	57	> 50	14	45	38
GIBBY (12)	53	90%	47	45	41	16	NC	NC
BUSKIRK (20)	23	NC	65	35	43	13	NC	NC
FOGEL (53)	34	92%	58	25	26	NC	NC	40

V. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Devant tout ictère la démarche diagnostic présente plusieurs étapes:

- démontrer la présence d'un obstacle sur la voie biliaire
- préciser sa localisation
- déterminer sa nature histologique
- juger des possibilités thérapeutiques.

Tompkins a étudié l'évolution des examens complémentaires réalisés dans le cadre des néoplasies des VBEH et a constaté un abandon de l'opacification des voies digestives supérieures et de la cholangiographie transjugulaire au bénéfice de la cholangiographie percutanée transhépatique (CPTH) et de la cholangiographie endoscopique rétrograde (CRE). L'échographie a été de plus en plus utilisée. La tomodensitométrie (scanner) a fait son apparition après 1979. Le tableau 5 présente les examens complémentaires de quelques séries.

• **L'échographie:** c'est un examen non invasif, de réalisation facile qui permet de diagnostiquer facilement une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques, presque toujours d'affirmer l'obstacle, souvent de le situer, et parfois d'en indiquer la nature (15). Elle peut mettre en évidence des signe d'extension contre indiquant l'exérèse, métastases hépatiques, ascite, carcinose péritonéale. Les complications sont inexistantes. Le taux de sensibilité est de 95% pour les dilatations intra-hépatiques (3;10;63). Elle permet aussi dans environ 70% des cas la localisation précise de l'obstruction (28).

Les tumeurs biliaires intra pancréatiques, par l'échographie, ne sont pas individualisables des tumeurs du pancréas.

TABLEAU 5: EXAMENS COMPLEMENTAIRES

	UCLA 1954 - 1978		UCLA 1979-1983		AFC 1955-1987		CHITWOOD 1953-1981		GIBBY 1951- 1984		
EXAMEN	Nb réalisé	Résult. AN%	Nb réalisé	Résult. AN%	Nb réalisé	Résult. AN%	Nb réalisé	Résult. AN%	Nb réalisé	Résult N%	Résult. AN%
ECHO. ABDO.	9	56	35	91	400	96,8	13	?	10	30	70
SCANNER	0	-	19	95	105	93,3	23	48	16	25	75
CPTH.	13	100	33	100	174	98,3	40	95	16	0	100
CRE.	7	43	12	92	184	97.5	-	-	2	50	50
CHOL. TRANSJUG.	12	100	0	-	0	-	0	-	0	-	-
BIOPSIE					28	53,8	8	100			
CYTOLOGIE					13	92,9					
ARTERIO.									4	25	75

L'échographie est aussi utilisée pour guider des ponction-biopsies transcutanées.

L'écho-endoscopie et l'écho-doppler participent à l'évaluation de l'extension locorégionale et de l'envahissement vasculaire (28).

• **La cholangiographie percutanée transhépatique** (CPTH) permet par opacification des voies biliaires intra-hépatiques puis extra-hépatiques un diagnostic radiologique dans 95% des cas (11;24). Elle est surtout utilisée dans les tumeurs du hile. Elle permettrait de donner avec précision la limite supérieure tumorale dans l'arbre hépatique: il est rapporté une série de Nichols, où sur les 17 patients présentant une tumeur de la convergence, l'angiographie percutanée n'a jamais donné une image pré opératoire sous estimant l'étendue de la tumeur à son pole hépatique (28). D'autres auteurs sont plus nuancés (10;13). Elle fait cependant partie pour beaucoup du bilan préopératoire en vue d'une évaluation de la résécabilité de la tumeur, éventuellement couplée à l'artériographie et/ou à la tomodensitométrie (5;14). Le taux de complication varie de 2% à 18%, sans mortalité (10;11). Les principales complications sont saignement, perforation et surinfection. Elle requiert la correction avant examen des anomalies de la coagulation.

Une intubation percutanée transhépatique peut être réalisée dans le même temps que la CPTH avec drainage interne et/ou externe ou bien mise en place d'endoprothèses (9). Ces drainages préopératoire ont ouvert la porte à différentes attitudes thérapeutiques (11).

La décompression préopératoire des voies biliaires a suscité une grande polémique. En 1978, Nayakama et coll. suggéraient qu'une période de décompression préopératoire diminuerait les taux de morbidité et mortalité post opératoire par amélioration des fonctions hépatiques et de l'état nutritionnel. En 1982, Norlander et coll. ne retrouvaient pas de différence significative sur le taux de

mortalité post opératoire entre le groupe drainé et l'autre. Deux études prospectives randomisées de MacPherson (1984) et Pitt (1985) concluent à une augmentation du temps d'hospitalisation chez les sujets drainés en préopératoire, sans diminution du taux de mortalité postopératoire (11).

Cameron et son équipe ont placé des "ring cathéter" en préopératoire, et de façon bilatérale dans les canaux hépatiques à travers les sténoses de la bifurcation jusque dans le duodénum. Dans un objectif palliatif les deux lobes hépatiques sont drainés et le risque de cholangite par stase dans un lobe est diminué. Par son utilisation "comme aide dans la résection tumorale et par l'utilisation de stents silastic transhépatiques pour la reconstruction une très faible mortalité lors de l'hospitalisation a pu être obtenue" (26).

La mise en place de cathéters lors des cholangiographies permettra de réaliser par la suite une éventuelle curie thérapie.

La CPTH peut être couplée à des prélèvement cytologiques par aspiration du liquide biliaire ou cytobrush.

• **La cholangiographie rétrograde endoscopique** (CRE) est surtout indiquée dans les obstructions basses (12;19). Gibby rapporte un taux de résultats "radiologiques anormaux " de 100%, de 94% de "diagnostique radiologique de malignité" et 18% de complications (12).

Des taux plus bas de complication sont rapportés, de l'ordre de 2% avec moins d' 1% de mortalité (8). Les complications sont globalement les mêmes que pour la CPTH: saignement, infection et perforation. Le taux de cholangite varie de 3% à 40% (8).

La CRE peut elle aussi être complétée par la mise en place de drain ou d'endoprothèse. Elle peut être accompagnée de prélèvements cytologiques ou histologiques.

Elias et coll. ont mené une étude randomisée comparative entre CPTH et CRE et concluent à une précision diagnostique identique (5).

• **La cholangiographie per opératoire** assiste le chirurgien dans la résection de la tumeur (11). Elle permet la visualisation de l'extension tumorale dans l'arbre hépatique et l'éventuelle existence de tumeur multicentrique (11).

Le risque majeur des cholangiographies est infectieux. Il peut être contrôlé si dans les suites de la cholangiographie un drainage correcte des 2 lobes est assuré soit par une intervention dans la foulée ou bien mise en place de drains ou prothèse.

• **L'artériographie coelio-mésentérique** n'est en général pas un examen de routine mais est de plus en plus utilisée, surtout dans le bilan d'extension lorsqu'une résection est envisagée. Au temps retardé de l'artériographie on obtient une visualisation du système porte.

Au J. Hopkins Hospital (Baltimore), Cameron et coll. ont réalisés de façon systématique des artériographies avec temps veineux sur leurs 53 derniers patients leur permettant d'avoir une sélection rigoureuse et un taux de résection élevé: 55% (26).

Pour certains chirurgiens une néovascularisation, un envahissement des gros vaisseaux (artère hepatique, veine porte) ne constituent pas forcément une contre indication à l'exérèse complète (26).

Voyles et coll. estiment d'après leur expérience que l'utilisation conjointe de l'artériographie et de la cholangiographie permet d'obtenir un bon degré de certitude sur la résécabilité d'une tumeur (5).

• **La tomodensitométrie** a une précision diagnostique de 88 à 97% (28).

Elle permet une bonne approche de l'extension locale notamment pour le hile. Elle permet aussi la visualisation d'éventuelles métastases hépatiques ainsi que l'individualisation des tumeurs de la tête du pancréas (11).

Elle est largement utilisée pour la stadification des patients.

• **L'I.R.M.** est encore peut utilisée. Elle permet une bonne visualisation du hile et la réalisation de coupe longitudinale (13;30).

• **L'analyse cytologique** du liquide biliaire fait partie pour certains auteurs de l'arbre décisionnel des lésions de la VBP. Le recueil peut se faire par aspiration du liquide biliaire ou brossage et par cytoponction pancréatique pour les tumeurs du 1/3 inférieur (3;9;14). Respectivement ces prélèvements sont effectués lors de la cholangiographie (CPTH ou CRE), ou en per opératoire. Le diagnostic cytologique reste un élément de certitude (s'il est positif) même si les images radiologiques laissent présumer une tumeur néoplasique (9).

Sur une série de 98 patients avec un "diagnostic radiologique" de tumeur de Klatskin, 68 se sont avérées être des cholangites sclérosantes et 8% des affections bénignes (9).

Evanders et coll. rapportent un taux de 53% de diagnostiques correctes après ponction aspiration dans le cadre de néoplasies biliaires et pancréatiques, sans faux positifs et sans complication. Chitwood rapporte un taux de positivité de 67% et 100% de spécificité, sans complication (24). La répétition des examens semble être le seul moyen d'abaisser le taux de faux négatifs (9;14).

• **L'examen histologique** est réalisé sur des tissus obtenus par biopsie à l'aiguille guidée par tomodensitométrie, lors des cholangiographies ou sur pièces opératoires.

S'il reste impératif d'établir un diagnostic certain de malignité avant d'entreprendre un traitement par radio ou chimiothérapie, la cytoponction ne permet pas d'accéder à un diagnostique histologique.

Dalton-Clarke rapporte un taux de positivité pour la biopsie-aspiration de 88% contre 73% pour le cytobrush.(9)

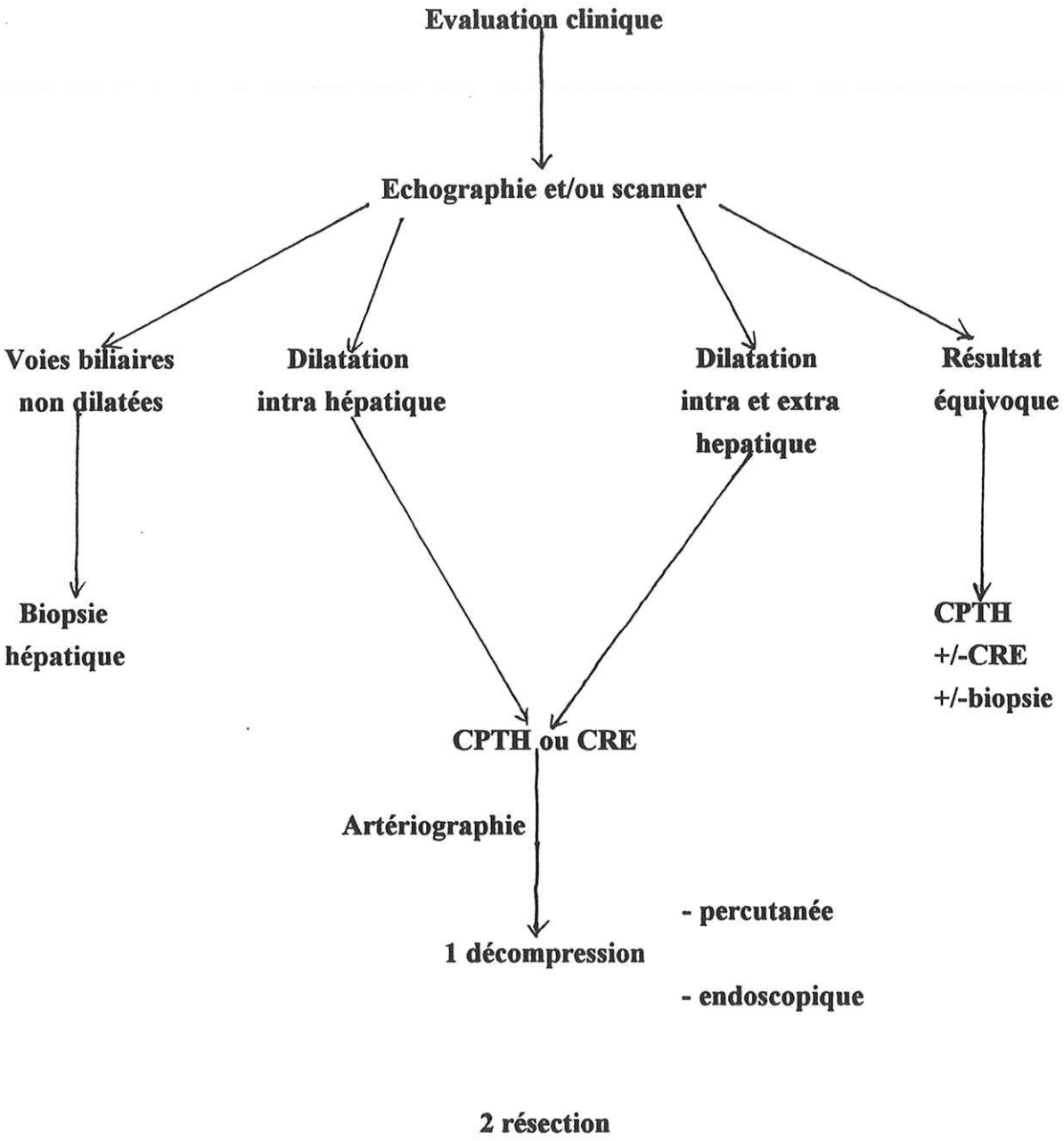
Ces 2 techniques ne peuvent pas s'étendre à tous les patients , notamment à ceux chez qui on espère une résection chirurgicale en raison du risque de dissémination tumorale le long du trajet de l'aiguille (11).

Les cancers de la VBP sont donc de plus en plus souvent découverts en préopératoire par échographie abdominale ou cholangiographie transhépatique ou rétrograde. Dès lors se pose les questions du diagnostic de cancer, d'opérabilitée et de résécabilitée. Le but étant de définir une attitude thérapeutique la plus valable pour le patient. Elle donnait souvent la priorité au temps de survie sur la qualité de survie par défaut de technique palliative. Les progrès de l'endoscopie ont permis cette nouvelle approche.

Dans une attente purement palliative, où l'extension ne laisse envisager aucun bénéfice de la chirurgie et ce d'autant plus qu'un drainage peut être assurer par voie endoscopique, l'obtention d'un résultat positif de malignité par biopsie ou cytologie du liquide biliaire évitera au patient une laparotomie exploratrice.

Le schéma 1 regroupe les différents examens complémentaires sous la forme d'un arbre décisionnel (11).

SCHEMA 1 : ARBRE DECISIONNEL D'APRES WANEBO



TROISIEME CHAPITRE

TRAITEMENTS DES CANCERS DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE

I.LA CHIRURGIE (3)

La chirurgie est la seule solution thérapeutique à visée curative: elle offre les meilleurs taux de survie.
Bengmark rapporte 14% de survie à 10 ans après chirurgie(8).

Elle peut parfois être curative mais malheureusement le plus souvent incomplète et palliative.
Le taux de résécabilité est meilleur pour les cancers du 1/3 inférieur comparativement aux deux autres localisations.

Toutes localisations confondues la médiane dé survie est de 11 mois (3).

A:CHIRURGIE DU 1/3 SUPERIEUR.

1)LES INTERVENTIONS PALLIATIVES

• **Les anastomoses:** Elles sont hépato ou hépatico-jéjunales, avec ou sans résection hépatique. La tranche de section hépatique ou le canal hépatique sont anastomosés à une anse jéjunale en Y.

Pour le foie gauche l'anastomose, habituellement termino-latérale, est réalisée entre le canal biliaire du segment III et l'anse digestive.

Pour le foie droit l'anastomose est réalisée sur le canal biliaire du segment V.

• **les intubations trans-tumorales:** elles sont de réalisation multiple.(Fig.16 et 17)(3)

La mise en place de drain(s) peut se faire par voie ascendante et/ou descendante (transhépatique). Le drainage peut être externe et/ou interne.

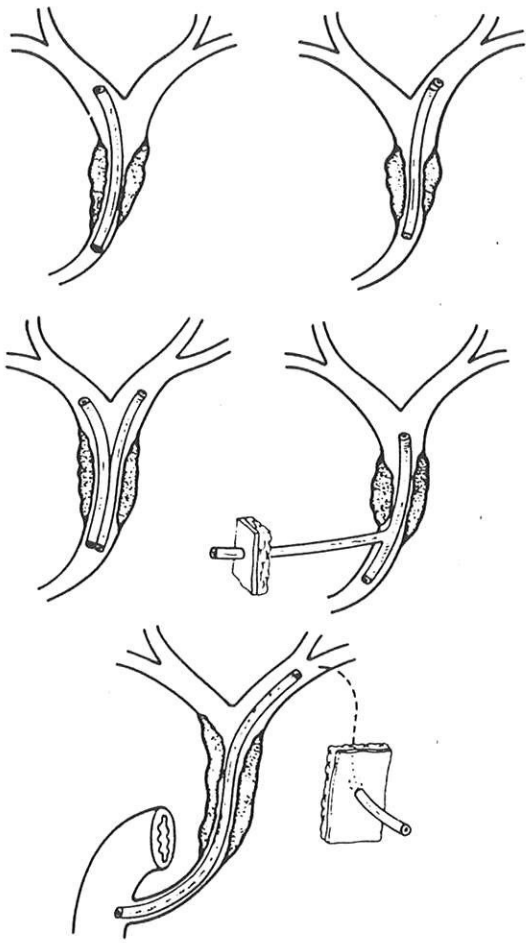


FIG.16 :DRAINAGE A DRAIN PERDU

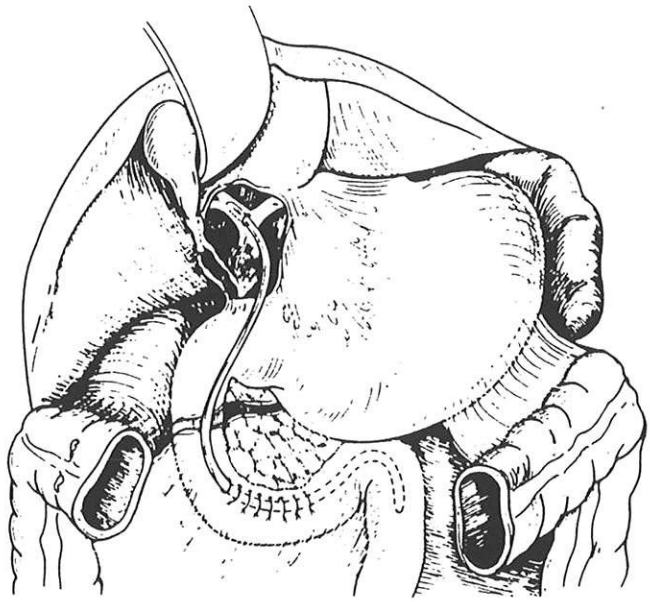


FIG. 17 :PROTHESE DE KRON

Le drainage externe est d'un inconfort certain et demande des soins constants (rinçage, compensation des pertes hydro-électrolitiques, changement régulier) difficilement compatibles avec une bonne qualité de vie. Le risque infectieux est grand.

Lors d'un drainage à "drain perdu " les cathéters ne peuvent être remplacés et en cas d'obstruction, l'ictère et le prurit réapparaissent, signant l'échec de cette technique.

Le drainage peut être aussi assuré par des prothèses en silicone de mise en place chirurgicale: les prothèses de Kron. Ces prothèses ont l'avantage de ne pas migrer dans la voie biliaire.

Il est préférable d'assurer le drainage des 2 lobes par des tubes en T ou Y voir des tubes doubles surtout pour les tumeurs de type 3 atteignant les bifurcations secondaires. Les risques d'angiocholite par infection ascendante sur le drain ou de récidive d'ictère sont ainsi limités (6;21)

Suite à une revue de la littérature B. Launois retrouve

- pour les anastomoses palliatives:
  - un taux de mortalité à 30 jours de 18% à 57%
  - une moyenne de survie de 4 à 19 mois

- pour les intubations:
  - une mortalité à 30 jours de 7% à 27%
  - une moyenne de survie de 9 à 15 mois (3)

Lai a montré que le taux de morbidité est plus élevé pour les résections incomplètes et anastomoses palliatives (42,8%) que pour les intubations chirurgicales seules (25,6%) et que la qualité de survie est moins bonne. Le taux de mortalité à 30 jours est aussi plus élevé (23,8%) comparativement à celui des intubations (15,4%) (7).

Au vue de ces résultats, quand l'exérèse complète est exclue l'intubation trans-tumorale est préférable à la dérivation biliodigestive.

2) *LES EXERESES CHIRURGICALES*

• **L'incision** est médiane ou sous costale droite.

• **L'exérèse tumorale** peut ou non être accompagnée d'une résection hépatique et/ou vasculaire.

La résection tumorale "simple", monobloc, de la voie biliaire extra hépatique est réalisée en l'absence d'extension vasculaire (portale ou artérielle) et d'extension vers une convergence secondaire. La résection ascendante s'étendant le plus haut possible sur les canaux secondaires afin de passer le plus à distance de la tumeur est préconisée par certains auteurs (27). La continuité biliodigestive est assurée par une anse digestive en Y.

• **Les hépatectomies** gauches ou droites sont indiquées lors des atteintes d'une branche portale ou d'une convergence secondaire (hépatectomie homo latérale).

• **Les exérèses vasculaires:** les exérèses de la bifurcation portale avec reconstruction ou anastomoses porto-cave sont plus récentes dans la littérature. Des reconstructions artérielles sont aussi décrites (8).

• **La transplantation hépatique:** c'est une technique encore rarement utilisée dans les cancers du 1/3 supérieur. Une chimiothérapie pré ou post transplantation, ou bien une radiothérapie externe post greffe peuvent être administrées (32).

Le taux de mortalité post opératoire varie de 0 à 20% (1). Penn après une revue de 109 cas de greffe hépatique pour cholangiocarcinome périphérique ou hilaire retrouve une survie à 2 ans de 30% et à 5 ans de 17% (8).

La résection hépatique associée ne semble pas modifier la médiane de survie (9 à 23 mois) (3), mais augmente le taux de mortalité post opératoire et le taux de morbidité (21;7);le taux de complications post opératoires étant, dans l'étude de

Lai, le plus élevé pour le groupe des résections et dérivations palliatives lorsque sont inclues les résections hépatiques. La principale complication est la cholangite (35,7%) avec parfois évolution létale (7).

La transplantation hépatique pourrait être une bonne solution thérapeutique en l'absence d'envahissement lymphatiques d'autant plus que lors des hépatectomies partielles les tranches de section sont rarement saines ,que les récidives locales sont fréquente même après une chirurgie dite curative (22) et en raison du caractère multicentrique de certains cancers (42% pour Suzuki)(6). La qualité de survie des transplantés semble bonne (3).

Longtemps les cancers du 1/3 supérieur ont été réputés non résécables. Depuis une vingtaine d'année une attitude chirurgicale plus agressive se dégage. Le nombre, le taux de résection et le temps de survie augmentent sur les séries plus récentes, mais il n'existe pas corrélation entre taux de résection et moyenne de survie (7).

B:CHIRURGIE DU 1/3 MOYEN

1)LES INTERVENTIONS PALLIATIVES

Elles sont superposables à celles du 1/3 supérieur (3).

2)L'EXERESE CHIRURGICALE

La résection tumorale est souvent possible. Elle s'accompagne d'un curage ganglionnaire du hile et d'une cholécystectomie. Elle peut être complétée par une duodéno-pancréatectomie céphalique en cas d'extension basse (3). La médiane de survie des 1/3 supérieurs et moyens est très proche (3;5).

C:CHIRURGIE DU 1/3 INFERIEUR

1) LES INTERVENTIONS PALLIATIVES

• **les anastomoses** sont cholécysto- ou cholédoco-digestives. Les anastomoses sur anse jéjunale en Y seront préférer a celles sur l'estomac en raison de gastrite alcaline.

2) LA DUODENO-PANCREATECTOMIE CEPHALIQUE

C'est l'intervention à visée curative des cancers du 1/3 inférieur. La résection dans cette localisation est la plus fréquente.

Les cancers du 1/3 inférieur ont le meilleurs taux de résection et le meilleurs taux de survie.

Quelques chiffres concernant les cancers de la VBP et la chirurgie, d'après la revue de littérature de B. Launois (3), sont regroupés sur le tableau suivant:

	1/3 SUP.	1/3 MOY.	1/3 INF.
Taux de résection	10% à 75% 2 taux > 90%	33% à 67%	35% à 60% voir 100%
Mortalité à 30j	0 à 25% 2 taux > 30% avant 1977	20à 25% 2 taux à 0%	0 à 45%
Moyenne de survie	15 à 28 mois	8 à 15 mois	46 mois
Taux de survie à 5 ans	10 à 25%	0 à 7%	20 à 40%

L'attitude agressive chirurgicale pratiquée depuis quelques années qui a permis aux chirurgiens d'acquérir une expérience de ces tumeurs est peut être maintenant à rediscuter si l'on raisonne en terme de qualité de survie et de morbidité. Certes une sélection rigoureuse des patients, notamment pour les 1/3 supérieurs, a permis à certaines équipes d'obtenir un haut taux de résection avec un taux acceptable voir bas de décès post opératoires, mais la prise en charge des tumeurs non résécables ou partiellement résécables ne passe plus forcement par la chirurgie et ce d'autant plus que les techniques endoscopiques de drainage permettent de lever l'obstacle sur la voie biliaire avec de faible taux de morbidité et une bonne qualité de vie.

Les traitements adjuvants trouvent leur place du fait des rechutes fréquentes.

II. LA RADIOTHERAPIE. (35)

A: BASES PHYSIQUES ET EFFETS BIOLOGIQUES

1) BASES PHYSIQUES

Les principales particules utilisées en radiothérapie sont les photons et les électrons. Les effets biologiques recherchés sont l'aboutissement d'une cascade d'événements secondaires aux ionisations produites dans le tissus traversé par les particules utilisées (35).

Les électrons sont des particules chargées, de ce fait leur interaction avec la matière traversée est obligatoire. Ceci explique en partie que les électrons perdent leur énergie dès les premiers mm ou cm des tissus.

A l'inverse les photons ne sont pas chargés et leur interaction avec la matière est aléatoire ce qui explique qu'ils peuvent pénétrer plus profondément les tissus en épargnant relativement les premiers centimètres lorsqu'ils sont de haute énergie.

Les électrons sont produits par des accélérateurs de particules. Leur énergie varie de 4 MeV (mégaélectronvolt) à 32 MeV. Un électron de 1 MeV traversant 1 mm de peau produit 6 000 ionisations

Les photons dits X sont produits par des accélérateurs de particules. Leur énergie s'échelonne de 4 à 42 MV. Les photons dits γ sont produits par des corps radioactifs (cobaltothérapie).

Les radionucleïdes utilisés en radiothérapie pour la production de photons γ sont naturels ou artificiels tels le cobalt ainsi que le césium et l'iridium utilisés en curiethérapie.

Le cobalt (activé par des neutrons) produit des photons γ d'énergie moyenne de 1,25 MV.

L'activité des radionucleïdes s'épuisent avec le temps selon une courbe exponentielle amenant à la notion de 1/2 vie. Ils devront dons être régulièrement renouvelés.

Tant pour les électrons que pour les photons l'importance de l'effet produit en un point du milieu traversé est fonction de la densité d'ionisations produites dans le voisinage du volume considéré avec absorption énergie dans ce même volume. La dose délivrée dans ce volume est définie par la densité massique de l'énergie absorbée exprimée en gray (Gy).

1 Gy = 100 centigray = 100 rad (ancienne unité)

1 Gy représente une densité énergie de 1J/Kg (joule par kilogramme) soit, dans l'eau 2.10 14 ionisations, par gramme de tissu.

2) EFFETS BIOLOGIQUES

La molécule d'ADN peut être lésée directement par les électrons ou plus souvent indirectement par les radicaux libres produits par la radiolyse de l'eau (fig. 18)(36).

La molécule d'ADN est porteuse de l'ensemble des informations génétiques nécessaire à la multiplication et au métabolisme cellulaire. Les lésions peuvent aussi porter sur les molécules de membrane.

Après une irradiation de forte dose (quelques centaines de Gy) en une fraction on observe l'arrêt de toute fonction de la cellule et sa lyse. On parle de mort cellulaire immédiate ou mort en interphase ou en intercinèse.

Pour des doses plus faibles délivrées à des cellules en division ou pouvant se diviser on observe la perte de capacité de prolifération. On parle de mort cellulaire différée. C'est ce que l'on observe en radiothérapie externe classique.

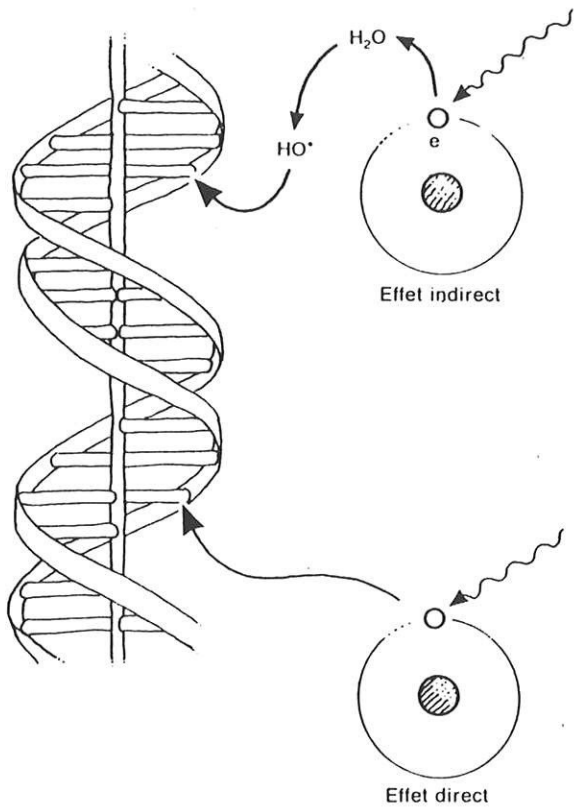


FIG. 18 : MECANISME DE LESION DE L'ADN

En réponse à l'agression ionisante les cellules possèdent des enzymes permettant éventuellement la réparation des lésions radio induites telle l'ADN polymérase.

C'est l'observation et l'études des effets biologiques (lésion radio induite/réparation) et la recherche d'effet différentiel entre cellules saines et cellules tumorales qui sont à la base de l'application des radiations ionisantes en thérapeutique humaine.(fig.19)(37).

B:NOTION DE RADIOBIOLOGIE ET DOSIMETRIE

La radiobiologie étudie entre autre les effets:

- du fractionnement d'une dose d'irradiation
- du débit de dose d'irradiation
- des agents radio sensibilisants ou radio protecteurs, de l'oxygénation, de l'association radio chimiothérapie, de la cinétique cellulaire.

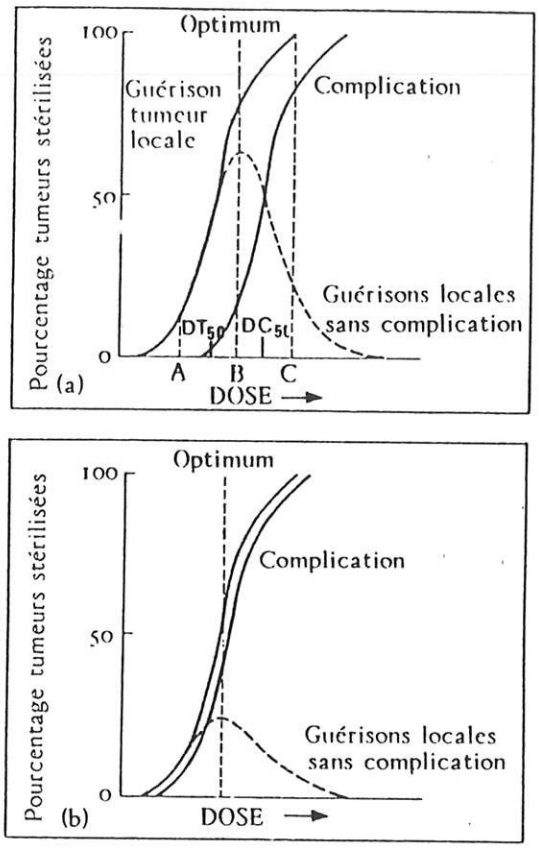
1)LE FACTEUR TEMPS

C'est un élément fondamental de la radiothérapie. On distingue le fractionnement, l'étalement et le débit dose.

• **Le fractionnement:** il permet, entre les séances, la réparation des lésions sub-létales et la restauration des systèmes de réparation.

La dose habituellement délivrée lors d'un traitement "classique" est de 1,8 à 2,5 Gy par jour.

L'hyperfractionnement correspond à une irradiation délivrée en plusieurs "petites séances" (0,7 Gy à 1,5 Gy) dans la même journée, espacées d'au moins 6 à 8 heures afin de permettre de façon privilégiée la réparation des tissus sains.



Relation dose-effet théorique pour, d'une part, le pourcentage de guérison locale d'un type de tumeurs et, d'autre part, l'apparition de complications dans les tissus sains irradiés. Les courbes supérieures (a) correspondent au cas d'une tumeur moyennement radiosensible, les courbes (b) au cas d'une tumeur plutôt radiorésistante ; dans ce dernier cas, la guérison sans complication ne peut s'obtenir que pour une faible proportion de tumeurs. En A, guérison sans complication ; en B, dose optimale ; en C, guérison de toutes les tumeurs mais avec un pourcentage élevé de complications. DT_{50} = dose guérissant 50 % de tumeurs ; DC_{50} = dose provoquant une complication chez 50 % des malades.

FIG. 19 : RELATION EFFET-DOSE

L'augmentation du fractionnement et la diminution de la dose/fraction sans réduction de l'étalement autorise à une augmentation de la dose totale de 10% à 15% (37).

L'hyperfractionnement accéléré consiste à délivrer une dose totale plus importante avec une durée de traitement conservée afin d'obtenir un meilleur index thérapeutique. Les complications à long terme ne semblent pas plus fréquentes.

L'hypofractionnement (ou radiothérapie en flashs) consiste en un nombre réduit de séances délivrant une dose plus élevée qu'en radiothérapie classique. Le but est d'obtenir rapidement l'effet recherché en limitant le nombre de séances chez un patient fatigué et/ou chez qui la maladie cancéreuse est au tout premier plan et dont le pronostic à long ou moyen terme est très réservé. On diminue le fractionnement et l'étalement et on augmente la dose/fraction (37). Le risque majeur de l'hypofractionnement réside dans la majoration des séquelles à long terme.

La radiothérapie classique est donc recommandée dans les traitements à visée curative ou palliative lorsque l'espérance de vie du patient est encore grande, et la radiothérapie hypofractionnée dans les traitements palliatifs lorsque la qualité de vie prime sur la survie et les complications potentielles.

Le fractionnement permet en plus une certaine ré-oxygénation pendant les phases de repos. En l'absence d'oxygène les effets des radiations diminues (**effet oxygène**).

• **L'étalement** est le temps compris entre le début est la fin du traitement. Il permet, en théorie, aux cellules ayant survécues l'irradiation de proliférer en dehors des périodes de traitement. Il favorise donc les tissus à renouvellement rapide, sains ou non. En pratique il permet la bonne tolérance immédiate des traitements.

• **Le débit dose** est la dose délivrée par unité de temps; elle est exprimée en centigray par minute (cGy/min.)

En radiothérapie transcutanée classique le débit dose est généralement élevé de l'ordre de 75 à 120 cGy/min., alors qu'en curie thérapie à bas débit il est plus faible (0,5 à 5 cGy/min.) permettant, en théorie, en cours d'irradiation, une réparation des lésions radio induites.

Ainsi, si à un débit dose donné la capacité de réparation du tissu sains et du tissu tumoral n'est pas identique un effet différentiel peut être obtenu.

Un traitement classique délivre 1,8 à 2,5 Gy par séance à raison de 4 à 5 séances par semaine soit 9 à 10 Gy par semaine.

Le tableau 6 résume les équivalences radio biologiques des différentes modalités d'irradiation (35).

2) *AUTRES FACTEURS INFLUANCANT L'EFFET RADIOBIOLOGIQUE*

Il existe des facteurs intrinsèques (effet oxygène, cycle cellulaire,etc.) et extrinsèques (qualité du rayonnement, etc.).

La recherche de la maîtrise de ces différents facteurs a pour but d'améliorer l'index thérapeutique (rapport efficacité/tolérance)

3) *NOTIONS DE DOSIMETRIE*

Le traitement par radiothérapie doit assurer une irradiation la plus homogène possible dans le volume cible et épargner autant que faire se peut les organes et tissus sains avoisinants afin de limiter les complications immédiates et à long terme.

TABLEAU 6 : SCHEMAS D'IRRADIATION AVEC "EQUIVALENCES RADIOBIOLOGIQUES".

40 Gy/16 fractions/28 jours
40 Gy/20 fractions/28 jours
40 Gy/22 fractions/32 jours
} Fractionnement et étalement dits classiques

30 Gy/10 fractions/15 jours = 45 Gy/18 fractions/35 jours
17 Gy/2 fractions/3 jours = 30 Gy/12 fractions/21 jours
13 Gy/2 fractions/3 jours = 25 Gy/10 fractions/18 jours
10 Gy/2 fractions/3 jours = 20 Gy/8 fractions/14 jours
[13 Gy/2 fractions/3 jours ◄——► 10 Gy/2 fractions/3 jours] = 45 Gy/18 fractions/35 jours
15 jours d'intervalle

} Equivalences

• **Le volume cible:** C'est la tumeur macroscopique ou le lit tumoral après exérèse chirurgicale, les aires ganglionnaires et pour certain la cicatrice abdominale (22).

Si la détermination du volume cible ne pose pas de problème après la chirurgie, elle est plus difficile en l'absence de laparotomie exploratrice.

Le chirurgien a un rôle important dans la description de l'extension macroscopique de la tumeur qu'il peut marquer par des clips de repérage radio opaques qui aideront le radiothérapeute à définir le volume cible.

• **Les organes critiques:** Ce sont les organes et tissus sains avoisinant la tumeur soumis eux aussi à une irradiation lors du traitement. Leur tolérance (immédiate et à long terme) conditionnera la dose délivrée à la tumeur.

Une "balistique" optimale doit être obtenue afin de délivrer une dose homogène sur la zone tumorale et le moins de radiation possible aux organes voisins sains. Dans ce but radiologues et techniciens doivent "jongler" avec les divers techniques d'irradiation à leur disposition. L'utilisation du scanographe et de l'informatique a permis un essor considérable de la dosimètrie. La figure 20 regroupe diagrammes et graphique montrant la distribution des radiations lors d'un traitement de cancer de la VBP par radiothérapie externe ou curie thérapie (38).

C:MATERIEL ET TECHNIQUE D'IRRADIATION

1) LA RADIOTHERAPIE EXTERNE TRANSCUTANEE

Les sources de radiations sont variables en fonction de leur nature et de leur énergie:

- les appareils de radiothérapie superficielle délivrent des rayons X de basse énergie (50 à 250 kV)

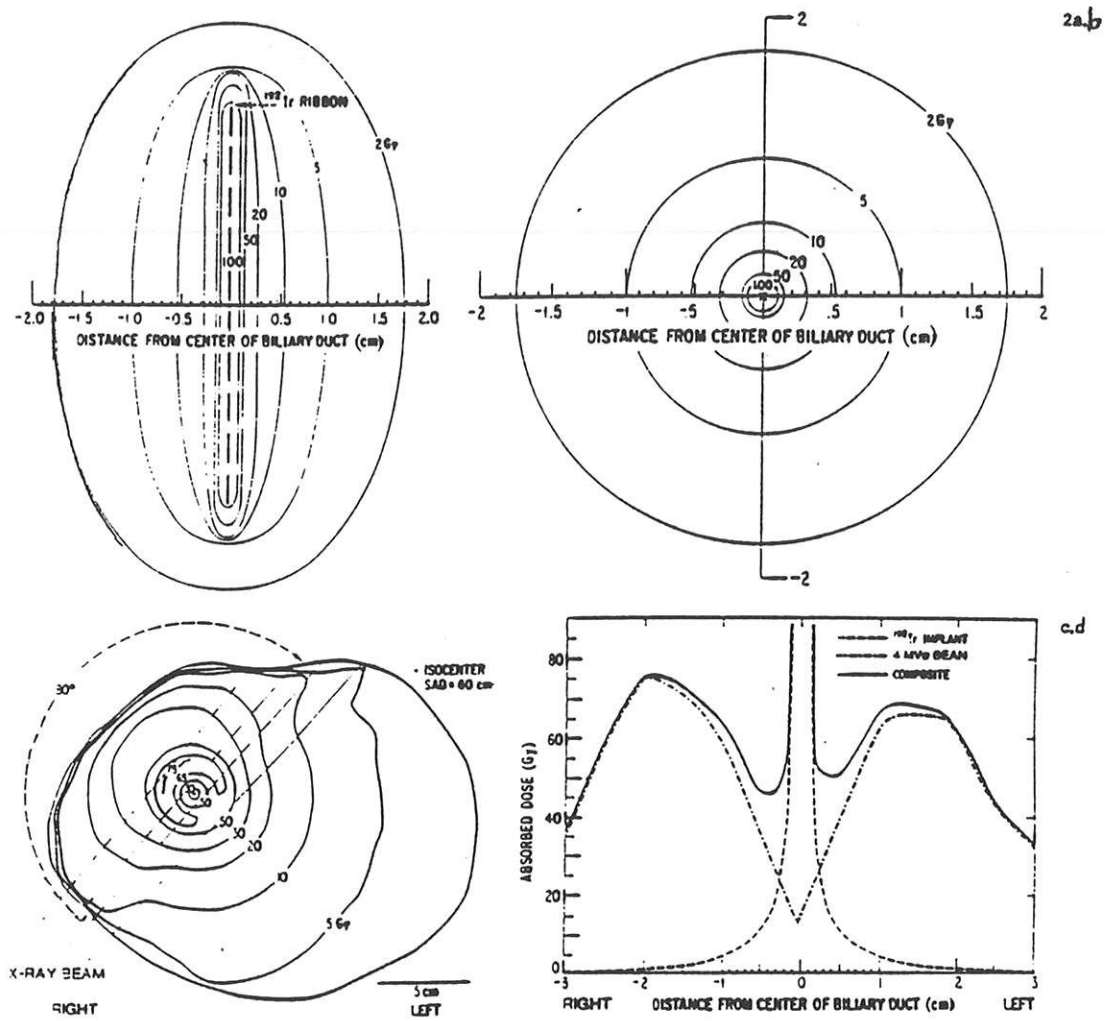


diagramme A et B: distribution de dose lors d'une curie thérapie pour un cancer de la VBP
diagramme C: distribution de dose lors d'une arcthérapie
graphique D: relation entre dose et distance du centre de la voie biliaire irradiée

FIG. 20 : DIAGRAMME DE DISTRIBUTION DE DOSE

- les appareils de télé cobalt délivrent des rayons γ de plus haute énergie (1,25 MV en moyenne) pénétrant de quelques centimètres les tissus
- les accélérateurs de particules produisent des électrons et des photons de très haute énergie pouvant pénétrer plus profondément dans l'organisme.

Les électrons peuvent traiter des tumeurs de quelques mm à 7 cm de profondeur tout en respectant les tissus plus profonds.

La figure 21 montre le rendement en profondeur en fonction des sources de radiation et de leur nature (35).

2) LA CURIE THERAPIE

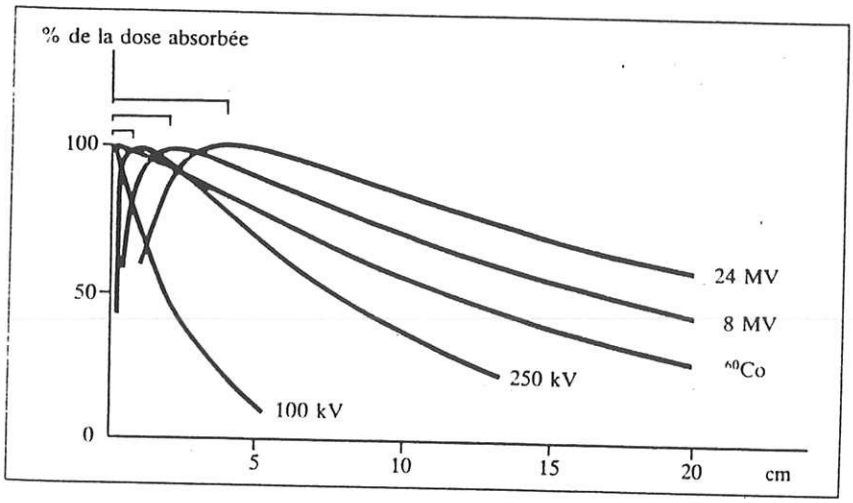
C'est l'utilisation à visée thérapeutique de sources radioactives placées soit dans les tissus à traiter (endocuriethérapie ou curie thérapie interstitielle) soit au contact (plésiocuriethérapie ou curie thérapie de contact). Les sources utilisées sont le césium 137 (rayon γ de 0,66 MV) ou l'iridium 192 (rayon γ de 0,3 MV).

Les principaux facteurs limitant de la curie thérapie sont l'accessibilité de la tumeur et son volume; l'irradiation se faisant sur une profondeur approximative de 1 cm.

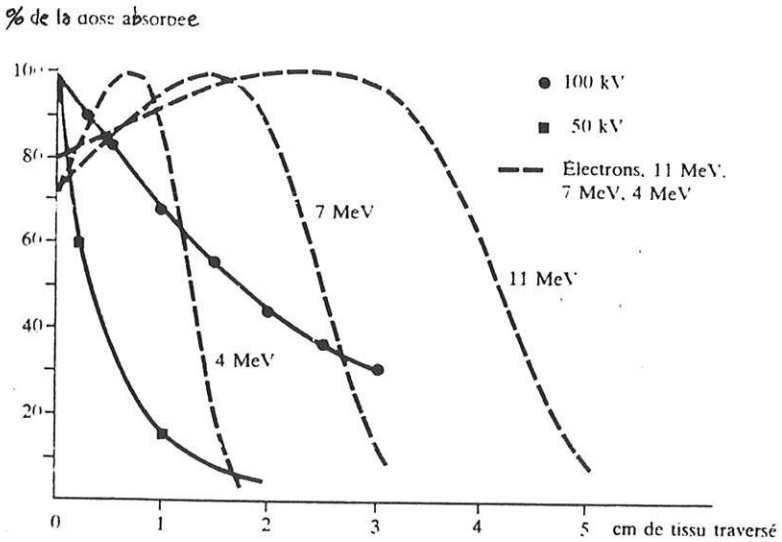
Les sources radioactives sont placées dans des tubes vecteurs initialement introduit dans le volume cible.

3) L'IRRADIATION PAR IONS LOURDS

Ces ions lourds (proton, hélium, néon) sont produits par cyclotron. Ils ont la particularité de donner un pic de dose en profondeur (dépendant de leur énergie) et de décroissance rapide. Ils permettent un relatif sous dosage des organes situés en avant (60% de dose) et un excellent sous dosage des



Rendement en profondeur des photons d'énergie croissante : noter le sous-dosage dans les premiers centimètres en cas d'énergie très élevée.



Rendement en profondeur des photons de faible energie et des électrons d'energie variable : noter la différence d'allure des courbes.

FIG. 21 : RENDEMENT EN PROFONDEUR DES PHOTONS

organes postérieurs au volume cible. En contre partie le repérage tumoral doit être précis afin d'éviter un sous dosage du volume cible (39).

4) LA RADIOTHERAPIE PER OPERATOIRE

Dans ce cas il n'est effectué à ventre ouvert qu'une seule séance d'irradiation par des électrons avec un haut débit de dose. Elle est réalisée avec un accélérateur des particules dont le collimateur est muni d'un cône de résine transparente, de diamètre adapté au volume cible pour venir au contacte de la tumeur (40).

Cette technique cumule plusieurs avantages:

- la définition macroscopique du volume cible est précise puisqu'il est accessible de visu
- les organes critiques (estomac, duodenum, grêle) peuvent être écartes du champs d'irradiation.
- les électrons ont la propriété (du fait qu'ils soient des particules chargés) d'avoir un parcours limité et de ne plus délivrer aucune dose au delà d'une profondeur dépendante de leur énergie initiale. Les organes profonds ne sont que peu irradiés
- la dose délivrée à la tumeur peut donc être augmentée tout en diminuant les risques de séquelles.

Elle présente aussi des inconvénients:

- l'irradiation en cours d'intervention demande une infrastructure adaptée avec un accélérateur de particules à proximité ou dans la salle d'opération (40;41).

- l'effet radiobiologique anti tumoral et le risque de séquelles tardives d'une irradiation en une séance unique à débit élevé demandent à être précisés même si des éléments de réponse ont pu nous être fournis par la méthode des colonies in vitro et l'expérimentation animale.

D:RADIOTHERAPIE ET CANCERS DE LA VBP

Longtemps les cancers de la VBP ont été réputés radio résistants. En fait ce terme est impropre. Il faut parler de radio curabilité incertaine. Les doses pouvants être délivrées à la VBP en radiothérapie conventionnelle ne peuvent guère dépasser 60 Gy en raison de la faible tolérance des organes voisins. Cette dose dans la majorité des cas est insuffisante pour espérer obtenir un contrôle tumoral permanent (42).

1) ORGANES CRITIQUES

Dans le cas de la VBP les organes critiques sont le foie, le duodénum, l'intestin grêle le rein droit et la moelle épinière.

• **Le foie:** Le risque c'est l'hépatite radique; à court terme par congestion veineuse et atrophie des cellules hépatiques; à long terme par fibrose centro-lobulaire et péri portale, et cirrhose. Ce risque existe dès la dose de 25 à 30 Gy délivrée sur la totalité du foie (en fractionnement classique de 2 Gy par séance) (35,43) et augmente rapidement au-delà de 35 Gy (43).

Plusieurs études par histogrammes dose-volume montrent qu'il ne faut pas dépasser 30 à 35 Gy dans plus de 30 % du parenchyme hépatique si l'on veut éviter tout risque d'hépatite radique (43).

• **Le duodenum:** l'ulcère duodénal symptomatique est souvent rencontré. C'est une complication à long terme apparaissant nettement à une dose supérieure à 50 Gy bien que de dans quelques série il ne semble pas être corrélé à la dose délivrée (20;44). Le risque est estimé à 29% à 2 ans.(44)

• **L'intestin grêle:** il est conseillé de ne pas dépasser 45 Gy (35).

• **Le rein:** seul le rein droit est concerné par l'irradiation de la VBP.

Des lésions histologiques définitives apparaissent des la dose de 20 Gy mais les conséquences fonctionnelles sont minimes en raison du petit volume irradié. Les complications importantes (HTA maligne, diminution de la clearance de la créatinine) apparaissent lorsque le volume du rein irradie dépasse 50% (45).

Le risque de néphropathie radique est limite même pour des dose > à 26 Gy en fraction classique si le rein controlatéral est normalement fonctionnel (45).

• **La moelle épinière:** le risque de myélite radique reste inférieur à 5% si la dose délivrée ne dépasse pas 45 Gy en 4 semaine et demie.(35)

• **Les gros vaisseaux:** sur des modèles animaux la dose de 30 Gy à 45 Gy semble être bien tolérée lors d'une irradiation unique (46). Les complications chez l'homme sont rares si la dose de 20 Gy est respectée en irradiation unique (47).

Le tableau 7 schématise les principaux effets à long terme de la radiothérapie (35).

Concernant les cancers de la VBP plusieurs techniques d'irradiation sont utilisées afin de minimiser le rayonnement sur les organes voisins. Une meilleur tolérance de la radiothérapie a pu être obtenue par le fractionnement en plusieurs séances quotidiennes (42).

TABLEAU 7 : EFFETS A LONGS TERME DE LA RADIOTHERAPIE

Organes	Dose critique (en Gy)	Risque (incidence estimée à 5 % environ)
Foie	30	Maladie veino-occlusive
Estomac	45 - 50	Gastrite, ulcère
Intestin grêle	40 - 45	Sténose, malabsorption
Côlon, rectum	45 - 50	Sténose, hémorragie
Moelle épinière	45	Myélite dégénérative
Encéphale	45 - 55	Nécrose
Rein	20	Néphroangiosclérose avec insuffisance rénale chronique
Poumon	20 - 25	Fibrose
Péricarde	40 - 50	Fibrose
Muscles	55 - 70	Fibrose
Vagin	60 - 70	Sténose
Grosses artères	55 - 70	Artériosclérose
Glandes salivaires	45 - 55	Fibrose et atrophie
Hypophyse (adulte)	60 - 75	Fibrose, atrophie
Thyroïde (adulte)	30 - 50	Fibrose, atrophie
Testicule (adulte)	5 - 20	Azoospermie (plus ou moins définitive)
Ovaire (adulte)	5 - 15	Anovulation (définitive)
Oreille moyenne	45 - 65	Fibrose
Cristallin	5 - 15	Cataracte

2) *LA RADIOTHERAPIE EXTERNE*

• **Une première technique utilise 3 ou 4 faisceaux de photons** de haute énergie, dans un plan non axial; les faisceaux antérieurs et postérieurs étant inclinés par rapport à la verticale ce qui permet de minimiser la dose reçue par le rein droit.

• **La deuxième est arc thérapie:** le bras de l'accélérateur de particules est en rotation autour du patient ce qui permet en association avec une inclinaison des rayons d'optimiser la dose au volume cible et de limiter l'irradiation des organes critiques notamment du rein droit.

En 1977, Smoron a montré une efficacité certaine de la radiothérapie externe dans un cadre palliatif avec une régression de l'ictère de cholestase pour 50% des patients traités (49).

EN 1983, Hishikawa publie une série de 25 patients traités par radiothérapie externe après drainage chirurgicaux ou transhépatique. Les doses délivrées s'échelonnent de 10 Gy à 60 Gy. Dans 84% des cas la régression du taux sanguin de bilirubine est obtenue après radiothérapie. On voit apparaître une des complication les plus fréquentes: l'ulcère duodénal. La moyenne de survie après la fin de l'irradiation est de 9,2 mois. La moyenne de survie des patients ayant reçus plus de 40 Gy (10,3 mois) est supérieur à celle du groupe ayant reçu moins de 40 Gy (3 mois). La survie à 1 an est de 20%. 5 autopsies ont été pratiquées: des cellules carcinomateuses sont retrouvées dans les zones irradiées. Cette étude a fait la preuve d'une efficacité, au moins dans une attente palliative, à partir d'une dose 40 Gy (48).

3) *LA CURIE THERAPIE*

Elle a trouvé son essor avec le développement de la cholangiographie per cutanée transhépatique et le cathétérisme descendant permettant de mettre en place dans la voie biliaire les tubes vecteurs des aiguilles d'iridium (isotope le plus utilise dans la localisation biliaire)(50;51;52;).

l'iridium délivre une haute dose concentrée limitant l'exposition et le risque de morbidité des viscères avoisinants (cf diagramme de distribution de dose vu précédemment).

Le premier rapport, anecdotique, concernant la curie thérapie semble remonter à 1935 ou Walters décrit la régression d'un ictère chez un patient présentant un adénocarcinome papillaire après implantation d'aiguille de radium.

De 1984 à 1990 plusieurs séries décrivant des multiples associations thérapeutiques sont publiées (20;50-55). Il est difficile d'en comparer les résultats en raison de l'hétérogénéité de leur recrutement (série de petit nombre, mixage entre patients opères ou non, patient réséqués ou non, patients métastatiques, modalité de traitement adjuvant multiple et dose variable dans une même série).

La radiothérapie externe est souvent associées à une curie thérapie ou à une irradiation per opératoire afin de délivrer un surdosage localisé à la VBP, tout en épargnant les organes critiques.

Une chimiothérapie par 5-FU est parfois couplée à l'irradiation externe.

On peut dégager cependant quelques grandes lignes:

- l'irradiation externe est réalisée par faisceau d'électron de 4 MeV à 8 MeV ou par cobalt 60. La dose délivrée est généralement comprise entre 45 Gy et 50 Gy.

- le surdosage par curie thérapie ou RTPO est de l'ordre de 15 GY à 25 Gy
- l'association à une chimiothérapie pendant l'irradiation externe est décrite avec une bonne tolérance; 5-FU 500 mg/m2 (20;34;50).
- la principale complication est l'ulcère duodénal qui, même si son apparition ne semble pas dépendante de la dose délivrée, survient pour des doses supérieurs à 50 Gy.(20;54;55). L'autre complication est le sepsis biliaire qui ne semble pas lié a l'irradiation.
- la palliation des symptômes liés à ictère retentionel est obtenus dans plus de 90% des cas.
- difficulté d'obtenir des éléments statistiques en raison du petit nombre de patients

Le tableau 8 regroupe quelques résultats de ces séries.

En 1985, Johnson montre que moyenne de survie (15,4 mois) semble plus longue si le traitement par radiothérapie est débute dans le mois suivant le diagnostic (54).

En 1987, Fields trouve une survie significativement plus longue si un surdosage par Iridium est réalisé après la RTE. La médiane de survie est alors de 15 mois contre 7 (55).

A partir de 1990 des séries de plus grands nombres ou se différenciant par l'originalité de leurs approche sont présentées.

En 1990, l'étude de Cameron porte sur 66 patients. 95% reçoivent une radiothérapie externe (50 Gy à 60 Gy) complétée dans 46% des cas par une curie thérapie (20 Gy)(26).

La survie est meilleurs s'il y eu résection complète. Elle est encore significativement prolongée en cas d'irradiation. La restriction d'un meilleur état général des patients sélectionnés pour une radiothérapie peut être émise. Cependant, les quelques survivants à 5 et 10 ans ont tous eu une résection complète et une radiothérapie.(fig.22)

TABLEAU 8 : RADIOTHERAPIE. RESULTATS DE QUELQUES SERIES

SERIES	TTT	MOY. DE SURVIE	SURVIE
FOGEL (53)	CHIR + RTE	11 mois	6% > 5 ans
FIELDS (55)	CHIR + RTE CHIR + RTE + Ir	7 mois 15 mois	
JOHNSON (54)	CHIR + RTE + Ir	15,4 mois	
BUSKIRK (20)	CHIR + RTE + CHIMO CHIR + RTPO ou Ir	12,5 mois	
MINSKI (34)	CHIR + RTE + CHIMIO CHIR + RTE + Ir ou I	17 mois	20 % à 3 ans
MAHE (56)	CHIR + RTE + Ir	12 mois	55 % à 1 an 28,5 % à 2 ans 15 % à 3 ans
FLICKINGER	GREFFE + RTE		22 % à 2 ans 18 % > 5 ans

Cette étude est la première démontrant un allongement de la survie par une irradiation palliative après dérivation.

L'étude de Grove comptait sur ses 51 patients 16 patients métastatiques pour lesquels la radiothérapie n'a apporté aucun bénéfice.(10)

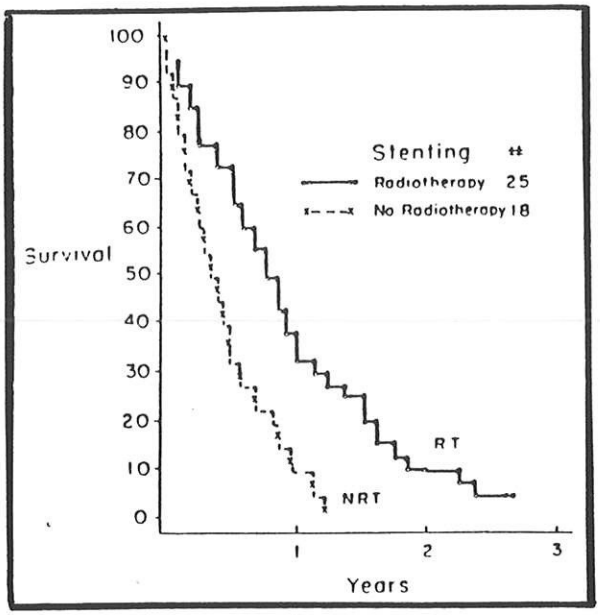
La particularité de l'étude de Flickinger est d'intégrer dans son pool 11 patients ayant subis une transplantation hépatique et éventuellement une radiothérapie externe (44). La survie à 2 et 4 ans du groupe de transplantés est de 22%. Les 2 survies supérieurs à 50 mois et sans signe de maladie sont retrouves dans ce même groupe.

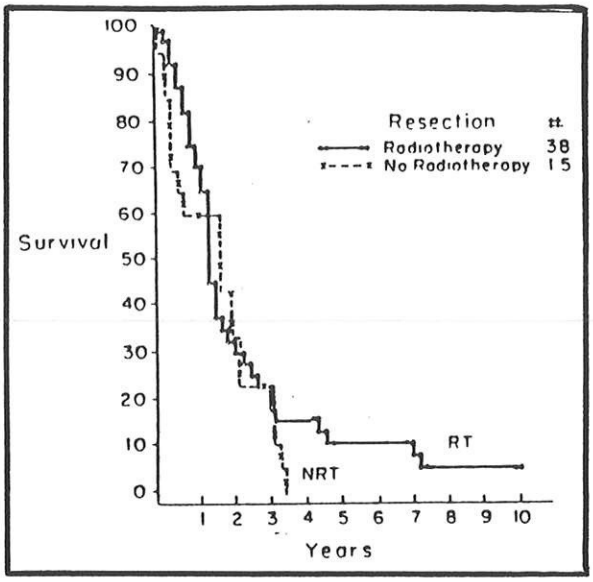
L'étude Minsky a porté sur l'association radio-chimiothérapie avec surdosage par iridium ou iode (34). La toxicité hématologique a été acceptable.

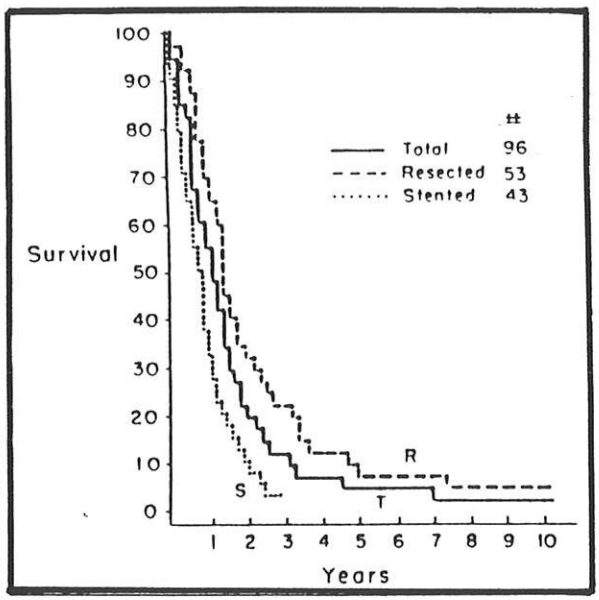
Le rôle palliatif de la radiothérapie est certain et semble même influencer le temps de survie. Son rôle curatif est plus discuté, même si entre autre, Terblanche a rapporte une survie > 6 ans laissant penser à un potentiel curatif (55).

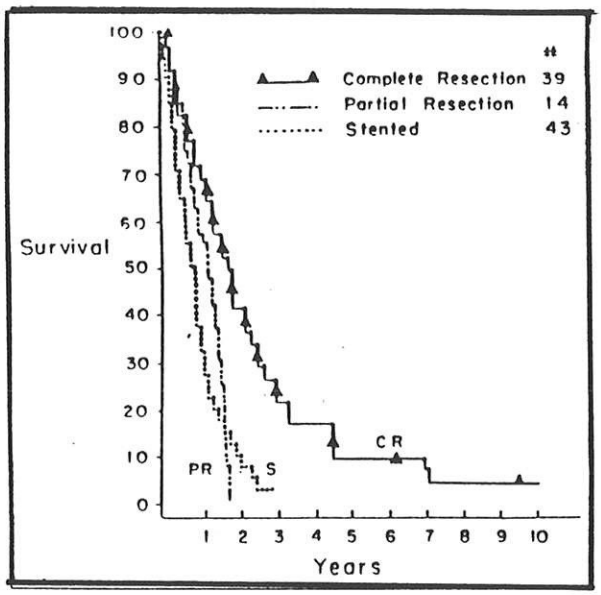
4) L'IRRADIATION PAR IONS LOURDS

L'étude rétrospective de Schoenthaler portant sur le traitement des cancers de la voie biliaire principale par photons ou particules chargées comme l'hélium et/ou le néon a montrer que la survie est significativement supérieure en cas d'irradiation par ions lourds sans majorations des complications.(39).









	No of Patients	Actuarial Survival in Years (%)					
		1	2	3	4	5	10
Total series	96	49	20	12	7	5	2
Resection	53	66	32	21	13	8	4
Total	39	70	41	27	16	11	5
Plus lobe	8	68	20	...	...	...	...
Partial	14	57	...	...	...	...	...
Radiotherapy	38	70	31	21	16	11	5
No radiotherapy	15	60	43	21	...	...	...
Palliative stenting	43	27	6	...	...	...	...
Radiotherapy	25	38	10	...	...	...	...
No radiotherapy	18	9	0	...	...	...	...

FIG. 22 : CAMERON. RESULATS

Le tableau suivant en résume les principaux résultats.

	TOUT PATIENT	PHOTONS	IONS LOURDS
SURVIE MEDIANE ACTUARIELLE	15 MOIS	12 MOIS	23 MOIS
SURVIE A 2 ANS	28%	18%	44%
SURVIE A 5 ANS	12%	6%	18%

Comme pour toutes les études précédantes la principale cause d'échec et de décès et la récidive locale.
Cette technique est peut répandue et limitée aux centres possédant un cyclotron.

5) LA RADIOTHERAPIE PER OPERATOIRE

Le concept de radiothérapie per opératoire (RTPO) pour néoplasie est très ancien. Un premier cas est rapporte par Beck en 1909 pour un cancer abdominal.

Elle est largement appliquée aux cancers gastriques puis étendue aux organes du thorax, abdomen et petit bassin dès les années 30 mais n'a vraiment été développée qu'a partir des années 70 par une équipe Japonaise avec les progrès de la chirurgie de la radiothérapie et de l'anesthésie (57;58). Abe publie les premiers "résultats encourageants" (chirurgie + RTPO versus chirurgie seule) dans le cadre de cancers gastriques. Leur approche d'une irradiation à ventre ouvert par "irradiation de contact" a été reprise par plusieurs centres dans le monde (57).

En 1980, Todoroki publie 5 cas de traitement par RTPO de cancers de la VBP avec une irradiation unique d'électron de 25 Gy à 30 GY. Les cholangiographies réalisée 2 à 3 semaines après la fin de l'irradiation révèlent une levée de l'obstruction. Cette efficacité locale est confirmée par examens histopathologiques montrant des zones de nécrose hémorragique dans la tumeur irradiée.(58)

En 1981, Abe a recensé 59 patients sur 12 centres, traités par RTPO (20 Gy à 30 Gy) , la majorité ayant subi une résection palliative. La moyenne de survie était de 10,2 mois avec une survie maximale de 18 mois. La reperméabilisation de la voie biliaire était observée chez près de 90% des patients.
Suite à des constatations autopsiques la dose de 35 Gy est considérée comme potentiellement curative pour des tumeurs de diamètre inférieur à 3 cm (59;60).

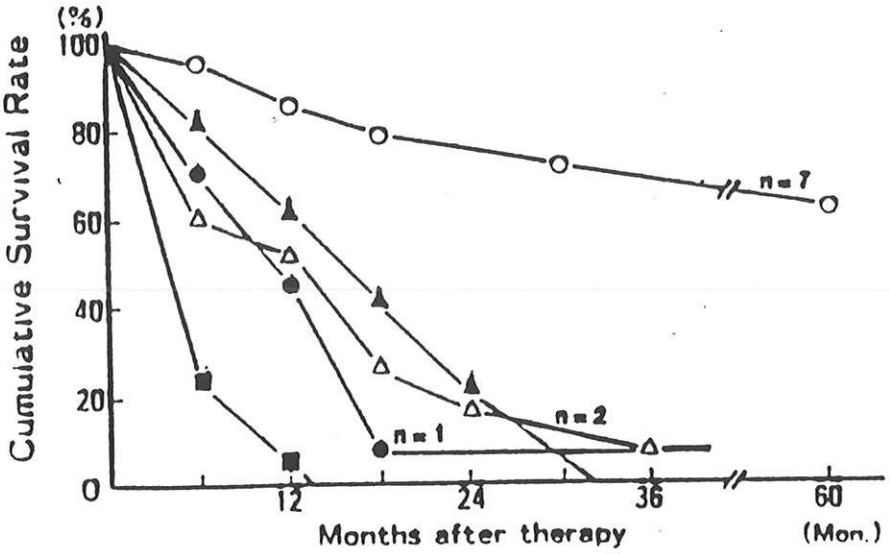
En 1986, Deziel montre qu'il existe une différence significative de survie entre les patients traités par irradiation (RTPO ou radiothérapie externe (RTE) plus ou moins curie thérapie (1/3 supérieurs plus vésicule biliaire). Ses résultats sont regroupés dans le tableau suivant (61):

	CHIR + RTPO	CHIR + RTE +/-Ir	CHIR
MEDIANE DE SURVIE	13 mois (3 à 40 mois)	11 mois	4,6 mois
MOYENNE DE SURVIE	16,8 mois	7 mois	/
SURVIE A 1 AN	56 %	46 %	0 %

L'étude de Iwasaki s'intéresse à un groupe de 81 patients traités pour néoplasie de la VBP par différentes modalités dont 20 par RTPO (47).

- Un premier groupe de 12 patients traités entre 1976 et 1982 a reçu une dose moyenne de 27,5 Gy avec un champ de 7,4 cm de diamètre moyen et des électron de 15 MeV. Les complications furent responsables de 4 décès. L'autopsie a mis en évidence d'importants remaniements de l'artère hépatique (sténose, obstruction, anévrisme).
- Le deuxième groupe formé de 8 patients a reçu une dose diminuée à 20 GY avec un diamètre ramené à 3,7 cm et des électron d'énergie moyenne de 7,3 MeV

Les courbes de survies selon les différentes modalités thérapeutiques sont représentées sur la fig.23.



○ résection curative seule
● résection non curative seule
△ résection non curative plus RTPO
▲ RTPO plus drainage
■ drainage seul

FIG. 23 : IWASAKI. COURBE DE SURVIE

Les conclusion de cette étude sont les suivantes

- la résection curative offre le meilleur taux de survie avec un taux de survie à 5 ans de 59,3%. Aucun patient ne survit à 5 ans dans les autres groupes
- le taux de survie à 2 ans en cas de chirurgie incomplète est de 9%. Il passe a 17,1% lorsqu'une RTPO a eu lieu.
- le taux de survie a 2 ans pour la combinaison drainage plus RTPO est de 20,5% Il est nul à 3 ans.

La radiothérapie per opératoire a donc fait la preuve de sa faisabilité avec des complications acceptables ainsi que son efficacité en terme palliatif mais aussi en terme de durée de survie.

III. LA CHIMIOTHERAPIE

La majorité des études portent sur des séries de petit nombre. L'étude comparative entre ces séries se heurte à plusieurs difficultés: pas d'homogénéité du recrutement des patients ni des protocoles employés et difficulté d'évaluation de la réponse carcinologique en dehors du taux de survie et de l'évolution clinique; les volumes cibles éventuellement mesurables sont difficiles d'accès en dehors des métastases hépatiques.

Le but de la chimiothérapie est purement palliatif par contrôle loco-régional de la tumeur dont la croissance entraîne ictère récidivant et cachexie néoplasique en plus de la dissémination générale (3).

La chimiothérapie peut être classiquement systémique ou intra artérielle par cathétèrisation de l'artère hépatique (3;32).

L'espérance d'un contrôle tumoral, notamment par perfusion intra artérielle, repose sur plusieurs constatations (3;32):

- l'extension est longtemps locorégionale
- la dissémination générale est tardive
- la vascularisation de la VBP est essentiellement assurée par l'artère hépatique, les concentrations locales obtenues sont ainsi plus élevées
- une sclérose des voies biliaires après chimiothérapie intra-artérielle sélective a été rapportée (32;33;34).

Les drogues les plus utilisées sont le 5-FU, la mitomycine C, l'adriamycine et les nitroso-urées (3;8;32;34). L'utilisation de bléomycine est évoquée.(32)

En monothérapie la mitomycine C semble avoir le meilleurs taux de réponse objective avec 47%.(8)

Le 5-FU est utilisé en association avec une radiothérapie externe en raison de son potentiel radio sensibilisant (8;34). C'est le produit présentant le moins d'effets nocifs avec un taux de réponse partielle de 10% à 20% (32) voir 25%(3)

L'association 5-FU, adriamycine et mitomycine (FAM) est la plus efficace avec un taux de réponse est de 31% (8). L'emploi d'adriamycine et de mitomycine est conditionné par un bon drainage biliaire, leur élimination se faisant par la bile. L'obstruction de la VBP entraîne une adaptation de dose ou un arrêt du traitement pour prévenir un risque accru de toxicité notamment médullaire (3;32;34).

En moyenne le taux de réponse à 1 agent est de 16% et de 18% pour une polychimiothérapie (9).

L'infusion intra-hépatique de 5-FU, parfois en combinaison avec la mitomycine C ou l'adriamycine donne un taux de réponse de 30 % à 45% (3;8;9;32). Il existe un important taux de morbidité du au cathéter intra artériel (8).

Les principales complications rencontrées sont la sclérose biliaire, la cytolyse hépatique (96%) sans rapport avec l'évolution de la pathologie néoplasique et cholécystite alithiasique (9%) (33).

La chimiothérapie ne donne pas de résultats spectaculaires sur la survie mais semble améliorer la qualité de survie. Le contrôle local de la croissance tumorale permet de retarder l'apparition d'un nouvel ictère de cholestase et son cortège de complications.

Quelques résultats sont pourtant encourageants: Warren rapporte que sur 41 patients traités par chimiothérapie, 16 passèrent le cape des 1 ans et 1 celui des 3 ans. 56% de ces patients étaient traités par infusion intra artérielle (32). 1 cas de survie supérieur à 2 ans est rapporté.(33)

IV. LE TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE NON CHIRURGICAL

C'est un traitement purement palliatif envisagé lorsque le traitement chirurgical est in approprié: (grand âge, état général précaire, antécédents médicaux contre indiquant l'intervention) ou lorsque l'évolution tumorale est telle que le bénéfice de la chirurgie sera nulle (tumeur inextirpable, métastases à distances).

A: PAR VOIE TRANSHEPATIQUE

L'abord transhépatique fût le premier proposé avec un drainage externe qui présentait un grand inconfort et d'importants risques d'infections. Puis le drainage fût interne par prothèse perdue qui ne pouvait être changée en cas d'obstruction. La mise en place de "prothèse interne externe" visait à pallier ce défaut: la prothèse trans papillaire était abouchée à la peau ou laissée en sous cutanée. Elle était ainsi accessible en vue de son remplacement.

L'abord transhépatique présente des risques d'hémobilie, de cholépéritoine liés à la ponction du parenchyme hépatique et la recherche de la voie hépatique à drainée même si ce geste est réalisé dans le même temps que l'angiographie percutanée.(3)

B: PAR VOIE ENDOSCOPIQUE

Le drainage interne par mise en place endoscopique de prothèse est devenu le traitement palliatif de choix depuis 1979.

Les avantages de cette méthode sont multiples:

- l'abord se fait par voie anatomique, les risques hémorragiques sont moindres même si une papilotomie est nécessaire
- le drainage est réalisé dans le même temps que la CRE
- le drainage est interne et ne demande pas de soins rapprochés
- les endoscopes plus récents permettent la mise en place de prothèse de "gros calibre"; les risques d'obstruction sont moindres

En terme de taux de réussite et de taux de mortalité le drainage endoscopique présente de meilleurs résultats que le drainage per cutané. Le taux de mortalité immédiate est de 2%, avec une mortalité à 30 jours de 10% à 20%(31).

Une fois la perméabilité de la voie biliaire rétablie l'ictère diminue le prurit disparaît. Le but palliatif est atteint.

Qu'il soit chirurgical ou endoscopique le drainage peut être raisonnablement entrepris sur une tumeur d'évolution avancée car les métastases à distance sont tardives et que les principales causes de décès sont insuffisance hépatique et angiocholite. La décompression de la voie biliaire s'accompagne d'une diminution rapide et sensible de la bilirubinémie (24) et le risque infectieux est limité si le drainage des 2 lobes est effectif.

Il peut être suivi de traitement adjuvant: chimiothérapie, radiothérapie, curiethérapie.

QUATRIEME CHAPITRE

EXPERIENCE DE LA RADIOTHERAPIE DANS LE SERVICE DE RADIOTHERAPIE ET CARCINOLOGIE DU CHRU DE LIMOGES

I. PRESENTATION

A: PRESENTATION DE LA SERIE

Notre série est composée de 19 patients traités dans le service radiothérapie et carcinologie du CHRU de Limoges entre mars 1983 et septembre 1992. Les principales données concernant cette série sont regroupées dans les tableaux 9 et 10.

1) AGE ET SEXE

Elle est composée de 6 femmes soit 31,5% et 13 hommes soit 68,5%. Le sexe ratio (H/F) est de 2,16.

Les âges s'échelonnent de 36 ans à 83 ans.

La moyenne d'âge de la population entière est de 61 ans. Celle des femmes est de 58,2 ans et celle des hommes de 62,2 ans.

2) MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les manifestations cliniques et leur fréquence sont regroupées dans le tableau suivant:

SIGNES CLINIQUES	%
ICTERE	89.4%
DOULEUR ABDO	52.6%
AMAIGRISSEMENT	42.1%
HYPERTHERMIE	15.8%

3) LA LOCALISATION

La répartition selon la localisation de la tumeur est la suivante:

1/3 SUP.	47,4%
1/3 MOY.	21%
1/3 INF.	21%
DIFFUS	10,6%

4) TYPE HISTOLOGIQUE ET SURVIE

L'anatomopathologie est inconnue pour 5 patients soit 26%. 100% des tumeurs examinées sont des adénocarcinomes.

Plus de précisions histologiques sont retrouvées dans 63% des cas. Elles sont résumées dans le tableau suivant.

DIFFERENCIATION	NOMBRE	%
BIEN DIFFERENCIE	10	52,6
MOYENNEMENT DIFF.	1	5,3
PEU DIFFERENCIE	1	5,3

TABLEAU 9

CAS	SEXE	AGE année	ICTERE	DOULEUR ABDO.	PERTE POIDS	HYPER THERMIE
N° 1	F	46	oui	oui	oui	oui
N° 2	F	55	oui	oui	non	non
N° 3	F	52	oui	non	non	non
N° 4	F	58	oui	oui	oui	non
N° 5	F	66	oui	oui	oui	non
N° 6	F	72	oui	non	oui	non
N° 7	M	38	oui	non	non	non
N° 8	M	47	oui	oui	non	non
N° 9	M	48	non	non	non	non
N° 10	M	58	oui	oui	non	oui
N° 11	M	61	oui	non	non	non
N° 12	M	59	oui	oui	non	oui
N° 13	M	65	non	oui	oui	non
N° 14	M	54	oui	oui	oui	non
N° 15	M	71	oui	non	oui	non
N° 16	M	70	oui	oui	oui	non
N° 17	M	80	oui	non	non	non
N° 18	M	75	oui	non	non	non
N° 19	M	83	oui	non	non	oui

TABLEAU 10

CAS	LOCAL.	ANAPATH.	EXTENSION	CHIRURGIE	RX TTT. en Gy	RECHUTE	SURVIE
N° 1	1/3 sup.	?	hile N+	résection incomplète	55	/	32 mois
N° 2	1/3 sup.	ADC peu diff.	hépatique	cholécyst.	24 arrêt AEG	/	?
N° 3	1/3 sup.	ADC	?	résection complète (?)	refusée lors rechute	locale à 5 ans	61 mois
N° 4	1/3 inf.	ADC bien diff.	pancréas section + N +	DPC	50	/	11 mois
N° 5	1/3 inf.	ADC	pancréas	DPC	45 ascite radique	/	6 mois
N° 6	1/3 sup.	ADC bien diff.	hépatique	cholédocot. transverse	55	/	?
N° 7	1/3 inf.	ADC bien diff.	pancréas	DPC	50	carcinose péritonéale après 7 mois	11 mois
N° 8	1/3 sup.	ADC bien diff.	hépatique	greffe hépatique	30 arrêt AEG sur rechute	hile grêle colon à 7 mois	12 mois
N° 9	diffus	ADC bien diff. muco secrét.	miliaire hépatique	cholécystec.	non chimio	/	4 mois
N° 10	1/3 sup.	ADC bien diff. muco secrét.	section +	résect.incpl. dérivation biliodigestive	45	/	16 mois
N° 11	1/3 sup.	ADC bien diff.	vésicule N +	résect.incpl. dérivation biliodigestive	50	anastomose gastrique	25 mois
N° 12	1/3 inf.	ADC bien diff.	pancréas	DPC	50 grêle radique	/	31 mois
N° 13	1/3 moy.	ADC moy. diff.	section +	résect.incpl. dérivation biliodigestive	50	hile 8 cm à 15 mois	?
N° 14	1/3 moy.	ADC bien diff.	sténose D1 section +	résect.incpl. dérivation biliodigestive	55	carcinose péritonéale	5 mois
N° 15	diffus	?	-	cholécystec. ITT	45	/	5 mois
N° 16	1/3 sup.	?	hépatique	cholécystec. ITT	55	hépatique ascite	5 mois
N° 17	1/3 moy.	ADC bien diff.	section +	résect.incpl. dérivation biliodigestive	_	/	14 mois
N° 18	1/3 sup.	?	hile	ITT	28 arrêt	/	?
N° 19	1/3 moy.	?	?	ITT	55	/	9 mois IDM

B:LE TRAITEMENT

1)LA CHIRURGIE

Les 19 patients ont bénéficié d'une chirurgie.

Une résection est réalisée dans 17/19 cas. Aucune ne semble avoir et faite dans un but curatif. Il existe un doute pour le cas N°3: la patiente n'a été vue dans le service de radiothérapie que pour une rechute à 5 ans d'une tumeur de la VBP, la résection initiale n'ayant pas été effectuée au CHRU de Limoges.

1 greffe hépatique a été réalisée chez un patient jeune de 47 ans pour un adénocarcinome bien différencié du 1/3 supérieur (cas N°8).

4 intubations chirurgicales ont été réalisées, 2 complétées par une cholécystectomie et, 2 en traitement unique purement palliatif chez des patients de 75 ans et 83 ans.

2)LA RADIOTHERAPIE

Elle a été réalisée chez 17 des 19 patients et menée à son terme pour 81% d'entre eux.

Le traitement a été interrompu chez 2 patients pour une AEG lors de l'irradiation à 24 Gy et 30 Gy, chez 1 patient à 28 Gy sur sa demande. Une irradiation a été proposée mais refusée dans 1 cas (cas N°3) pour une récidive à 5 ans. Un patient a été traité par une chimiothérapie (cas N°9).

L'irradiation a toujours fait suite à la chirurgie initiale sauf dans le cas de la greffe hépatique (cas N°8)

La dose délivrée varie de 24 Gy à 55 Gy.
Pour les traitement menés à leur terme la dose est comprise entre 45 Gy et 55 Gy avec une moyenne de 50,77 Gy.

L'irradiation a été généralement bien supportée:

- 2 arrêts en cours de traitement pour AEG
- 2 complications sont relevées: une ascite apparemment sans rapport avec la néoplasie) et un grêle radique.

II RESULTATS

La survie est connue dans 15 cas.

La moyenne de survie de toute la série est de 16,5 mois avec des extrêmes de 4 mois et 61 mois.

La moyenne de survie des patients traités par irradiation externe est de 14 mois.

Si l'on ne tient compte que des patients dont le traitement par irradiation externe a été mené à terme et si l'on ne retient pas la durée de survie du patient décédé d'IDM, la moyenne de survie est de 14,6 mois.

Les moyennes de survies par localisation des patients ayant reçu leur traitement complet par irradiation sont reportées dans le tableau suivant:

LOCALISATION	MOYENNE DE SURVIE
TOUTES LOCALISATIONS	14,6 mois
1/3 SUP.	19,5 mois
1/3 MOY.	9,3 mois
1/3 INF.	14,8

La survie la plus courte est observée pour un cancer diffus traité par chimiothérapie. Elle est de 4 mois.

Une survie supérieure à 5 ans (61 mois) est rapportée pour une patiente présentant une rechute à 60 mois. Tout traitement de la rechute sera refusé, le décès surviendra dans le mois suivant.

Le patient ayant bénéficié d'une greffe hépatique a présenté une rechute locale à 7 mois.

Tous les patients sauf 1 (cas N°19) sont décédés de suite de leur néoplasie de la voie biliaire principale.

Les taux de survie sont reportés dans le tableau suivant:

médiane de survie: 12 mois
survie à 1 ans: 46,6%
survie à 2 ans: 26,7%
Survie à 3 ans: 13,3%
Survie à 5 ans: 6,6%

Cette série de petit nombre présente de résultats comparables à ceux des autres séries quant aux manifestations cliniques peu spécifiques, à la localisation le long de la VPB ainsi qu'en terme de survie, de l'ordre de 50% à 1 an, 25% à 2 ans et moins de 10% à 5 ans.

UNIVERSITE de Limoges
Section
Médecine
Pharmacie
SCD

CINQUIEME CHAPITRE

CONCLUSION

Le cancer de la voie biliaire principale est une affection rare .et reste redoutable malgré une croissance lente et un faible taux de métastase à distance.

Du fait de leur petite taille, de leur localisation difficile d'accès par les examens complémentaires d'imagerie de leur symptomatologie atypique leur diagnostique est parfois tardif. En raison de leur rapports anatomiques étroits avec le pédicule hépatique le foie et le pancréas l'extension locorégionale est souvent présente et compromet les chances d'une résection complète.

La chirurgie reste le traitement curatif de référence. Elle seule offre des survies à long terme.

La mortalité opératoire reste élevée bien quelle est nettement diminuée depuis 20 ans.

Les récidives sont encore nombreuses même après une chirurgie dite curative.

La chimiothérapie et la radiothérapie ont fait la preuve de leur efficacité sur le contrôle local des tumeurs de la VBP.

En particulier la curie thérapie et la RTPO permettent de délivrer une dose plus importante au volume cible tout en préservant les tissus sains avoisinants limitant ainsi les risques de complications.

Quelques séries associent les thérapeutiques entres elles selon des modalités multiples. Leur comparaison est difficiles voir impossible en raison de la grande hétérogénéité de leurs recrutements, des modalités thérapeutiques et de l'impossibilité d'analyse statistique en raison de leur petit effectif.

La réalisation d'études randomisées restent le problème et la doléance de beaucoup de centre de traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1.GREGOIRE R., OBERLIN S.

Précis d'anatomie et atlas.
Tome 2,p.335-342
10°édition,Baillière

2.WALIGORA J., PERLEMUTER L.

Anatomie des universités
Tome 1,chap.VI,p.131-146
Masson

3.LAUNOIS B.,CUBERTAFOND P.

Les cancers des voies biliaires extra-hépatiques.
Monographie de l'Association Française de Chirurgie,p.58-145
1988,Masson

4.KAYAHARA M. et coll.

Lymphatic flow in carcinoma of the distal bile duct based on a clinicopathologic study.
Cancer,1993,vol.72,p.2112-2117

5.TOMPKINS R.K. et coll.

Changing patterns in diagnosis and management of bile duct cancer.
Ann.Surg.,1990,vol.211,p.614-621

6.SUZUKI M. et coll.

The development and extension of hepatohilar bile duct carcinoma.
Cancer,1989,vol.64,p.658-666

7.LAI E.C.S. et coll.

Proximal bile duct cancer. Quality of life.
Ann.Surg.,1987,vol.205,p.111-118

8.BENGMARK S., JEPPSSON B.

Biliary tract cancer.Treatment options
Ann. Chir.,1989,vol.43,p.189-193

9.DE VITA V.T., HELLAN S., ROSENBERG S.A.

Cancer. Principles and practice of oncology.
Hepatobiliary neoplasms.p.894-914
1993, Lippincott, Philadelphia

10.BISMUTH H. et coll.

Current concepts in cancer.
Carcinoma of biliary tract.
New Engl. J. of Med.,1979,vol.301,p.704-706

11.WANEBO H.J., FALKON G., ORDER S.E.

Cancer of hepatobiliary system
p.856-874

12.GIBBY D.et coll.

Bile duct carcinoma. Diagnosis and treatment.
Ann. Surg.,1985,vol.202, p.139-144

13.ALEXANDER F. et coll.

Bilary carcinoma.
Am. J. Surg.,1984,vol.147,p.503-509

14.LAVOINE E.

Tumeurs de la voie biliaire principale: Anatomie pathologique étude
des marqueurs de prolifération cellulaire et expression de la proteine p 53.
Thèse, 1994,p.14-55

15.DIVE C., GEUBEL A.

Gastro-entérologie clinique
Volume 3: Foie, Voies biliaires, Pancréas exocrine. Chapitre.2: p.269-282
1993,Dieu-Brichart,Ottignies-Louvain-La-Neuve
Belgique

16.HENSON D.E. et coll.

Carcinoma of the extrahepatic bile ducts.
Histologic type, stage of diseases, grade and survival rates.
Cancer,1982,vol.70,p.1498-1501

17.OUCHI K. et coll.

Long-terme survival in carcinoma of the biliary tract.
Arch.Surg.,1989,vol.124,p.248-252

18. ALBORES-SAAVEDRA J. et coll.

The WHO histological classification of tumors of the gallblader and extrahepatic bile ducts.
A commentary on the second edition.
Cancer,1992,vol.70,p.410-414

19.GROVE M. K. et coll.

Role of radiation after operative palliation cancer of the proximal bile ducts.
Am. J. Surg.,1991, vol.161, p454-458

20.BUSKIRK S.J. et coll.

Analysis of failure following curative irradition of gallblader and extrahepatic bile duct carcinoma.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.,
1984,vol.10,p.2013-2023

21.CAMERON J.L. et coll.

Surgical management with silastic transhepatic biliary stents
Ann. Surg.,1982,vol.196,p.12-419

22.KOPELSON G. et coll.

The role of radiation in cancer of the extra-hepatic biliary system: an anlysis of thirteen patients and a review of the literature of the effectiveness of surgery, chemotherapy and radiotherapy.
Int. J. Radition Oncilogy Biol. Phys.
1977,vol 2,p.883-894

23.MARTIN E., FELDMANN G.

Histpathologie du foie et des voies biliaires.
P.336-337

24.CHITWOOD W.R. et coll.

Diagnosis and treatment of primary extrahepatic bile duct tumor.
Am. J. Surg.,1982,vol.143,p99-106

25.MITTAL. B. et coll.

Primary cancers of extrahepatic biliary passages.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.,
1985,vol.11,p.849-854

26.CAMERON J.L.et coll.

Management of proximal cholangiocarcinomas by surgical resection and radiotherapy.
Am. J. Surg.,1990,vol.159,p.91-98

27.TSUZUKI T.et coll.

Postresection autopsy finding in patients with cancer of the main hepatic duct junction.
Cancer,1991,vol.67,p.3010-3013

28.HOERNI B., TUBIANA M.

Encyclopedie des cancers .
Cancers digestifs.p.
1987,Flammarion,Medecine science

29.MINSKY B. et coll.

Ultrasound directed extrahepatic bile duct intraluminal brachytherapy.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.,
1992,vol.23,p.165-167

30.MINSKY B. et coll.

Combined modality therapy of hextrahepatic biliary system cancer.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.,
1990,vol.18,p.1157-1163

31.NEUHAUS H.

Endoscopic tumor therapy
Endoscopy,1989,vol.21,p.357-360

32.OBERFIELD R.A. et coll.

The role of chemotherapy in the treatment of bile duct cancer.
World J. Surg.,1988,vol.12,p.105-108

33.DAVIS H.L. et coll.

Adenocarcinomas of stomac, pancreas, liver et biliary tracts.
Survival of 328 patients treated with fluoropyrimidine therapy.
Cancer,1974,vol.33,p.193-197

34.MINSKY B. et coll.

Extrahepatic biliary system cancer:
An update of a combi,ed modality approach.
Am. J. Clin. Oncol.,1991,vol.14,p.433-437

35.GANEM G.

Idées clefs en cancérologie.
Traitements loco-régionaux en cancérologie.
p.97-125
Laboratoire Sandoz

36.MAZERON J.J., LOCOCHE T., MAUGIS A.

Techniques d'irradiation des cancers.
p.127-129
Vigot

37.TUBIANA M., DUTREIX J., WANBERSIC A.

Radiobiologie p.144
1986,Herman éditeur Paris

38.HERSKOVIC A. et coll.

Irradiation of biliary carcinoma
Radiology,1981,vol.139,p.219-222

39.SCHOENTHALER R. et coll.

Definitive postoperative irradition of bile duct carcinoms whith charge particles and/or photons.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.,
1993,vol.27,p.75-83

40.BIGGS P.J. et coll.

Dosimetrie, field shaping and other considerations for intra-operative electron therapy.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.
1981,vol.7,p.875-884

41.TEPPER J.E. et coll.

Quality control parameters of intraoperative radiation therapy.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.,
1986,vol.42,p.1687-1695

42.GLIMELIUS B.

Radiation therapy in G.I. tract tumors
SUISSE

43.AUSTIN-SEYMOUR M.M.et coll.

Dose volume histogram analysis of liver radiation tolerance.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.,
1986,vol.12,p.31-35

44.FLICKINGER J.C.et coll.

Radiation therapy for primary carcinoma of the extra biliary system.
Cancer,1991,vol.68,p.289-294

45.WILLETT C.G. et coll.

Renal complications secondary to radiation treatment of upper abdominal malignancies.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.,
1896,vol.12,p.1601-1604

46.KINSELLA T.J. et coll.

Tolerance of peripheral nerve to intraoperative radiotherapy (IORT): clinical and experimental studies.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.,
1985,vol.11,p.1579-1585

47.IWASAKI Y. et coll.

The role of intraoperative radiation therapy in the treatment of bile duct cancer.
World J. Surg.,1988,vol.12,p.91-98

48.HISHIKAWA Y. et coll.

Radiation therapy of carcinoma of the bile ducts
Radiology,1993,vol.146,p.787-789

49.SMORON G.L. et coll.

Radiation therapie of carcinoma of gallbladder and biliary tract.
Cancer,1977,vol.40,p.1422-1424

50.DOBELBOWWER R.R. et coll

I interstitial implant, precision higt-dose external beam therapy, and 5-FU for unresecable adenocarcinoma of pancreas and biliary tree.
Cancer,1986,vol.58,p.2185-2195

51.YOSHIMURA H. et coll.

Afterloading intracavitary irradiation end expanding stent for malignant biliary obstruction.
Radiation medecine,1989,vol.7,p.36-41

52.KURISU K.et coll.

High-dose-rate intraluminal brachytherapy for bile duct carcinoma after surgery.
Radiotherapy and oncology,1991,vol.21,p.65-66

53.FOGEL T.D. et coll.

The role of radiation therapy in carcinoma of the extrahepatic bile duct.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.,
1984,vol.10,p.2251-2258

54.JOHNSON D.W. et coll.

Malignant obstructive jaundice:treatment with external-beam and intracavitary radiotherapy.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.,
1985,vol.11,p.411-416

55.FIELDS J.N., et coll.

Carcinoma of the extrahepatic biliary system-results of primary and adjuvant radiotherapy.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.,
1987,vol.13,p.331-338

56.MAHE M. et coll.

radiation therapy in extrahepatic bile duct carcinoma.
Radiotherapy and Oncology,1991,vol.21,p.121-127

57.RICH T.A. et coll

Orthovoltage intraoperative radiotherapy:a new look at an old idea.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.,
1984,vol.10,p.1957-1965

58.TOROKI T. et coll.

Intraoperative raiation for advanced carcinoma of the biliary system.
Cancer,1980,vol.46,p.2179-2184

59.ABE M. et coll.

Intraoperative radiothrapy: the japanese experience.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.,
1981,vol.7,p.863-868

60.ABE M. et coll.

Clinical experiences with intraoperative radiotherapy of localy advanced cancers.
Cancer,1980,vol.45,p.40-48

61. DEZIEL D.J. et coll.

Intraoperative radiation therapy in biliay tract cancer.
The American Surgeon,1988,vol.54,p.402-407

62.BUSSE P. et coll.

Intraoperative radiation therapy for biliary tract carcinoma:results of a 5-year experience.
Surgery,1989,vol.105,p.724-733

63.NAGORNEY D.M. et MACPHERSON G.A.D.

Carcinoma of the gallblader and extrahepatic bile ducts.
Seminars in Oncologie,1988,vol.15,p.106-115

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE PREMIER : 17

VOIES BILIAIRES EXTRA-HEPATIQUES
RAPPELS ANATOMIQUES

I . ANATOMIE DESCRIPTIVE **18**

A : LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE 18

1 CONSTITUTION EXTERIEURE 18

2 CONSTITUTION INTERIEURE 19

B : LA VOIE BILIAIRE ACCESSOIRE 21

1 CONSTITUTION EXTERIEURE 21

2 CONSTITUTION INTERIEURE 23

II . RAPPORTS ANATOMIQUES **24**

A : DANS LE HILE HEPATIQUE 24

B : DANS LE PEDICULE HEPATIQUE 26

C : DERRIERE LE DUODENUM 26

D : DERRIERE LE PANCREAS 29

E : DANS LA PARTIE DUODENALE 31

III . LES VAISSEAUX ET LES NERFS **32**

A : LES ARTERES 32

B : LES VEINES 33

C : LES LYMPHATIQUES 33

D : LES NERFS 40

IV. VARIATIONS ANATOMIQUES 41

V. PROJECTION DES VOIES BILIAIRE EXTRA-HEPATIQUES 46

DEUXIEME CHAPITRE 48

CANCERS DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE

I . HISTORIQUE 49

II . EPIDEMIOLOGIE 51

A : L'INCIDENCE 51

B : LE SEXE RATIO 52

C : L'AGE 52

D : LES FACTEURS ASSOCIES 54

III . ANATOMIE PATHOLOGIQUE 56

A : LA LOCALISATION 56

1 LOCALISATION ET FREQUENCE 57

2 LOCALISATION ET SURVIE 57

B : L'ASPECT MACROSCOPIQUE 57

1 LES FORMES MACROSCOPIQUES 57

2 TYPE MACROSCOPIQUE ET SURVIE 59

C : LE TYPE HISTOLOGIQUE 59

1 LES TUMEURS BENIGNES 59

2 LES DYSPLASIES 60

3 LES TUMEURS MALIGNES 60

D : LE GRADE HISTOLOGIQUE 61

1 GRADE DE DIFFERENCIATION ET FREQUENCE 61

2 GRADE DE DIFFERENCIATION ET SURVIE 62

E : LE STADE DE DEVELOPPEMENT 62

1 L'EXTENSION LOCALE 62

2 L'EXTENSION REGIONALE 63

3 L'EXTENSION GANGLIONNAIRE 63

4 LES METASTASES ET RECHUTES 64

5 STADE DE DEVELOPPEMENT ET SURVIE 66

IV . MANIFESTATIONS CLINIQUES 70

V . EXAMENS COMPLEMENTAIRES 72

TROISIEME CHAPITRE : 81

TRAITEMENTS DES CANCERS
DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE

I . LA CHIRURGIE 81

A : CHIRURGIE DU 1/3 SUPERIEUR 81

1 LES INTERVENTIONS PALLIATIVES 81

2 LES EXERESES CHIRURGICALES 85

B : CHIRURGIE DU 1/3 MOYEN 86

1 LES INTERVENTIONS PALLIATIVES 86

2 L'EXERESE CHIRURGICALE 86

C : CHIRURGIE DU 1/3 INFERIEUR 87

1 LES INTERVENTIONS PALLIATIVES 87

2 LA DUODENO-PANCREATECTOMIE CEPHALIQUE 87

II . LA RADIOTHERAPIE 89

A : BASES PHYSIQUES ET EFFETS BIOLOGIQUES 89

1 BASES PHYSIQUES 89

2 EFFETS BIOLOGIQUES 90

B : NOTION DE RADIOBIOLOGIE ET DOSIMETRIE 92

1 LE FACTEUR TEMPS 92

2 AUTRES FACTEURS INFLUENÇANT L'EFFET RADIO BIOLOGIQUES 95

3 NOTION DE DOSIMETRIE 95

C : MATERIEL ET TECHNIQUE D' IRRADIATION 97

1 LA RADIOTHERAPIE EXTERNE TRANS CUTANEE 97

2 LA CURIE THERAPIE 99

3 L'IRRADIATION PAR IONS LOURDS 99

4 LA RADIOTHERAPIE PER OPERATOIRE 101

D : RADIOTHERAPIE ET CANCERS DE LA VBP 102

1 LES ORGANES CRITIQUES 102

2 LA RADIOTHERAPIE EXTERNE 105

3 LA CURIE THERAPIE 106

4 L'IRRADIATION PAR IONS LOURDS 109

5 LA RADIOTHERAPIE PER OPERATOIRE 111

III . LA CHIMIOTHERAPIE **115**

IV . LE TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE NON CHIRURGICAL **117**

A : PAR VOIE TRANSHEPATIQUE 117

B : PAR VOIE ENDOSCOPIQUE 117

QUATRIEME CHAPITRE : 119

EXPERIENCE DE LA RADIOTHERAPIE DANS LE SERVICE DE RADIOTHERAPIE ET CARCINOLOGIE DU CHRU DE LIMOGES

I . PRESENTATION **120**

A : PRESENTATION DE LA SERIE 120

B : LE TRAITEMENT 124

II . RESULTATS **125**

CINQUIEME CHAPITRE : 127

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE 129

TABLE DES MATIERES 138

Section Médecine Pharmacie S.C.D.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 41

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

LES CANCERS DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE.

PLACE DE LA RADIOTHERAPIE

Les cancers de la voie biliaire principale sont une affection rare mais de pronostic redoutable par leur extension locorégionale souvent avancée au moment du diagnostic.

La chirurgie reste le traitement curatif de référence.

La radiothérapie, la chimiothérapie ont un rôle certain dans le contrôle local de la tumeur mais restent palliatives. La curie thérapie et la radiothérapie per opératoire permettent de délivrer une dose plus forte au volume cible tout en épargnant les tissus sains.

Une approche multi disciplinaire est ébauchée dans quelques centres.

MOTS CLEFS: - cancers
- voie biliaire
- traitement
-radiothérapie.

UNIVERSITE de Limoges
Section
Médecine
Pharmacie
S C D