

Cancer de la vésicule biliaire

Pr ABDELLOUCHE d'Anatomie Pathologique
CHU de Sétif



Hôpital Paul-Brousse Villejuif,Paris.jpg

Veine sus-hépatique
sagittale (dans la
grande scissure)

Veine sus-hépatique
droite

Canal latéral droit

Canal
paramédian
droit

Veine sus-hépatique
gauche

Canal hépatique
gauche

Canal hépatique
droit

Ligament rond
prolongeant
le récessus de Rex

Vésicule

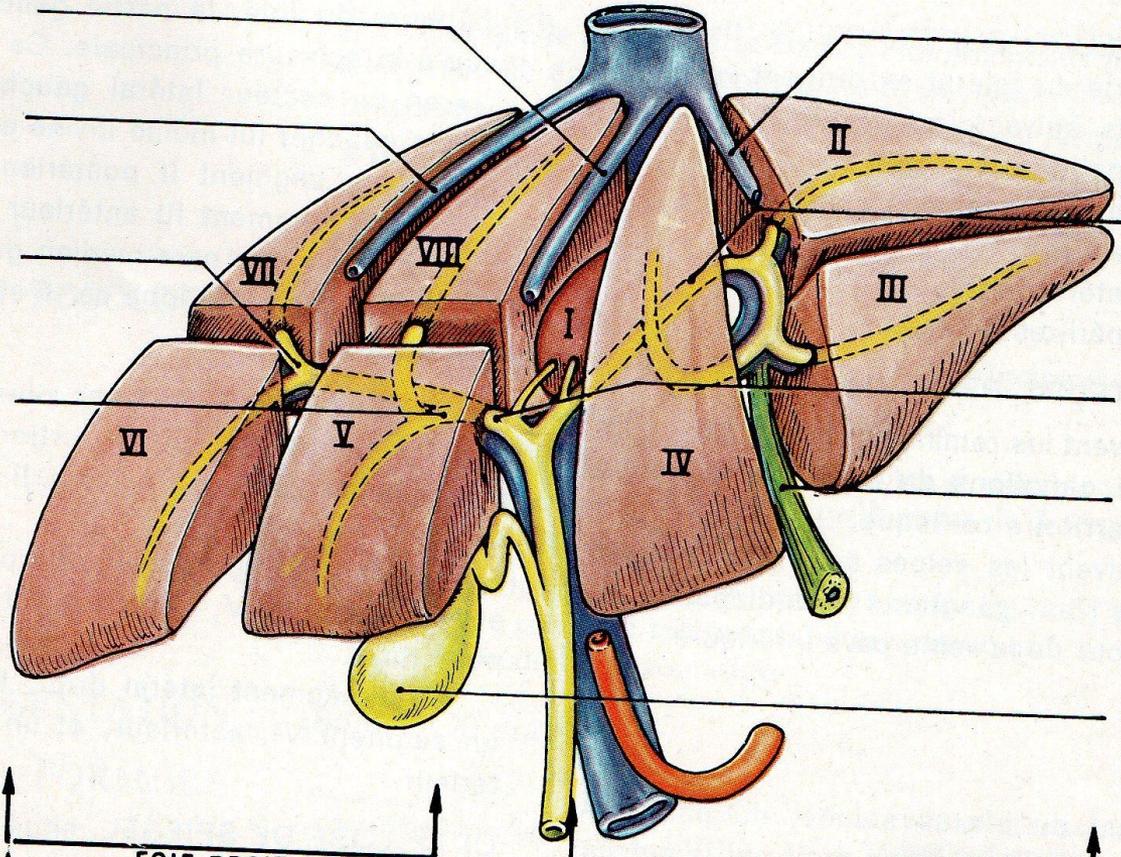


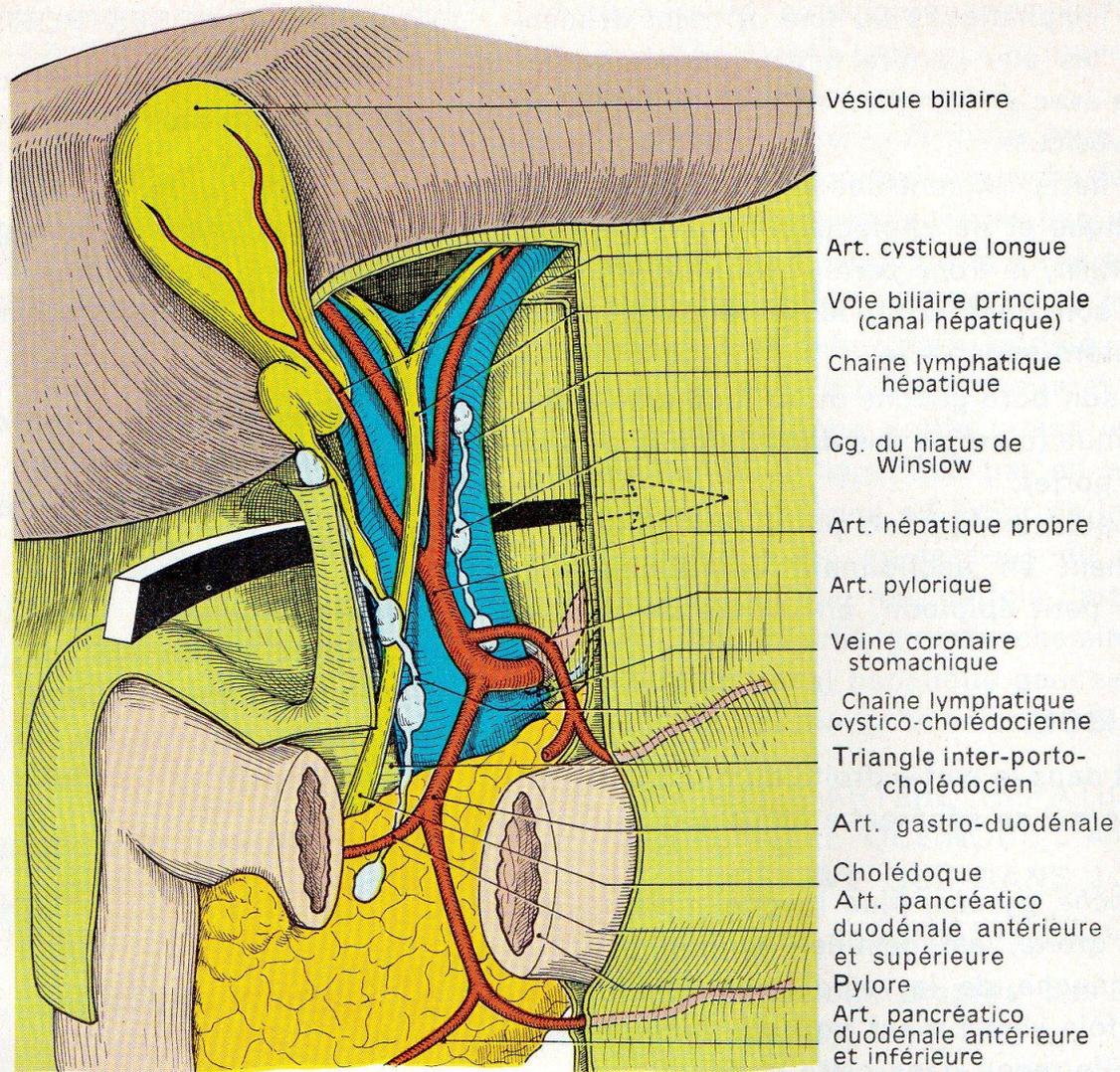
Fig. 9. — Foie « éclaté » montrant l'anatomie intrahépatique (nomenclature de C. Couinaud).

FOIE DROIT

FOIE GAUCHE

LOBE DROIT

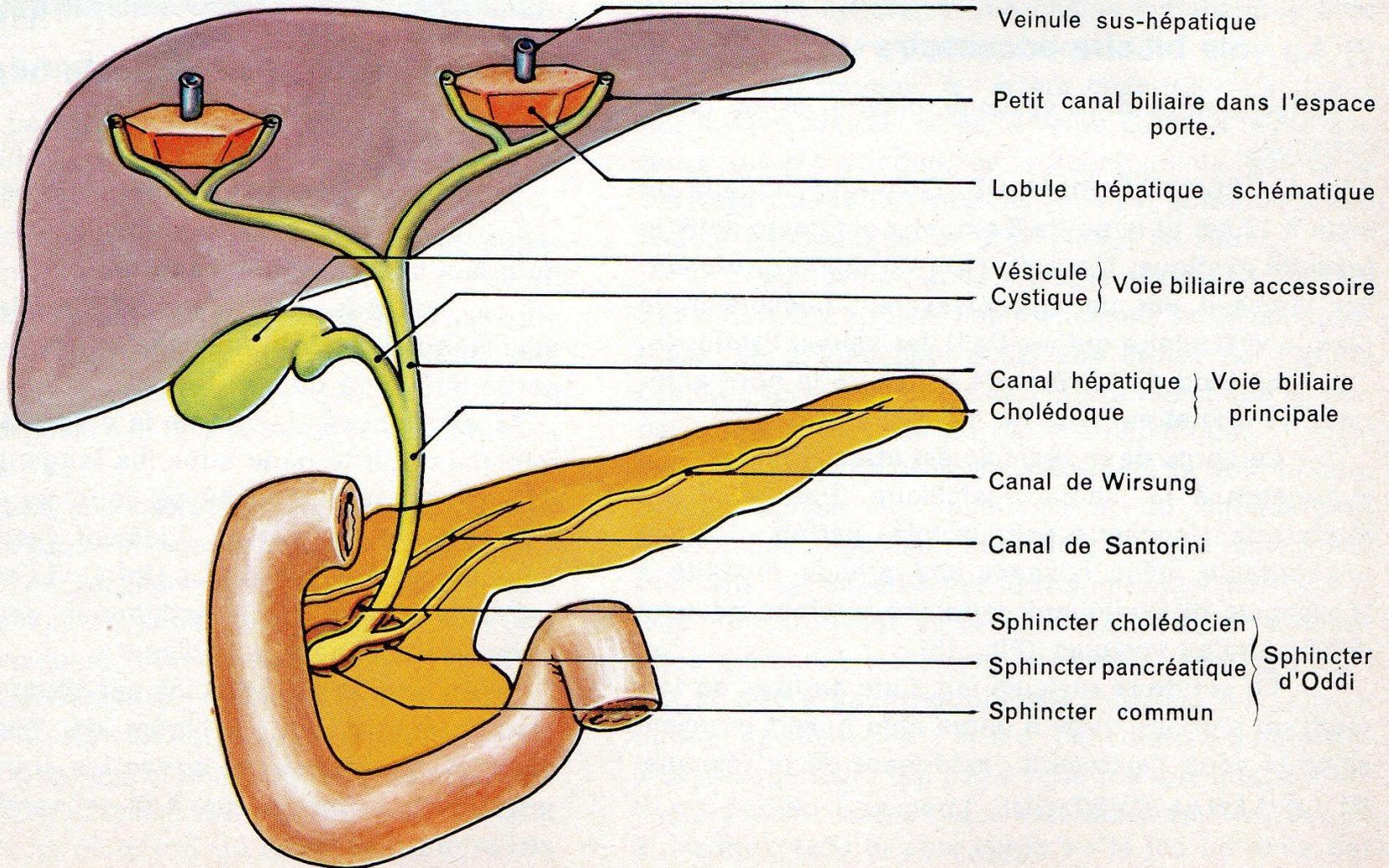
LOBE GAUCHE



- Vésicule biliaire
- Art. cystique longue
- Voie biliaire principale (canal hépatique)
- Chaîne lymphatique hépatique
- Gg. du hiatus de Winslow
- Art. hépatique propre
- Art. pylorique
- Veine coronaire stomachique
- Chaîne lymphatique cystico-choledocienne
- Triangle inter-porto-choledocien
- Art. gastro-duodénale
- Cholédoque
- Art. pancréatico duodénale antérieure et supérieure
- Pylore
- Art. pancréatico duodénale antérieure et inférieure

Fig. 6. — *Le pédicule hépatique.*

Fig. 10. — Schéma du lobule hépatique et des voies biliaires.



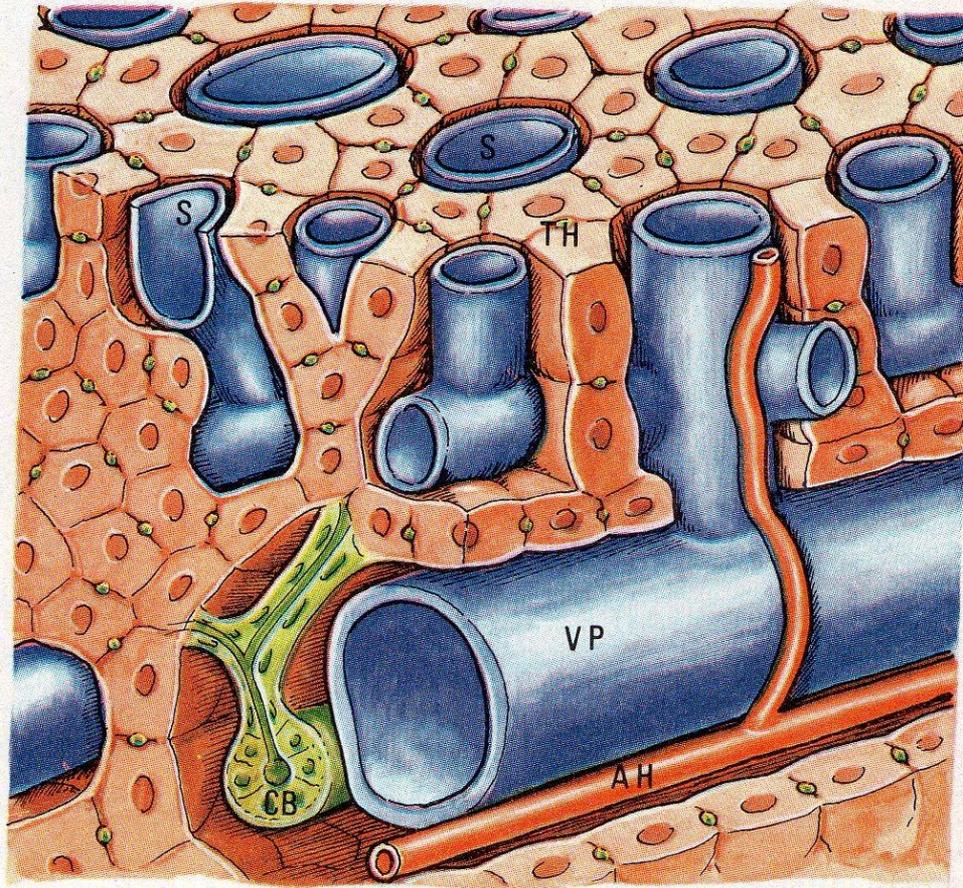


Fig. 14. — *Figuration dans l'espace des rapports entre vascularisation, lames de cellules hépatiques et canaux biliaires.*

VP : veine porte CB : canal biliaire
AH : artère hépatique S : sinusoïde
TH : travées hépatiques.

(D'après Elias, H. Research in the service of Medicine, 1953, 37, 16. G.D. Searle and C^o, Skokie, Ill., U.S.A.).

Rappel: Histologie de la VB



I-INTRODUCTION :

- Tm rare
- âge avancé
- Par son mode silencieux : Dqué à un stade tardif.
- souvent primitif
-
- consécutif à la cholélithiase.
- 6ème rang des cancers digestifs par ordre de fréquence,
- incidence variable 1-21 pour 100.000 Hbts (régions et groupes ethniques)
- L'association : la lithiase biliaire dans les populations à risques, comme chez les indiens d'Amérique, le Chili, le nord de l'inde et Israël . il est rare en Afrique noire (Ouganda et le Burkina Fasso)

- pic de fréquence se situant entre 65 et 85 ans.
- 6-ème place des cancers chez la femme (sein, le col utérin le colon et l'estomac les LMNH)
- 6-ème place des cancers masculins (cancer bronchique, le colon, la prostate, l'estomac et les LMNH)
- femme, avec un sexe ratio de 2,5 pour 1
- Nombreux sont les facteurs de risque, néanmoins le risque de cancer serait plus important pour les patients ayant des calculs dont le diamètre dépasse 3 cm.
- La vésicule porcelaine est également associée à un risque de cancer.
- TRT: chirurgie
- Le cancer de la vésicule : le pronostic est effroyable.

II- Le Passé

- **Entre l'an 945 et 1085, fut décrite la lithiase chez les momies**
- **1661, Bartholinus, relate la 1^{er} crise colique biliaire**
- **1777, Le CVB a été décrit pour la première fois, par l'autrichien Maximilien de stoll.**
- **1789, Fourcroy, analyse la composition chimique de la lithiase**
- **1847, Carnot, établit le lien entre la lithiase et le cancer de la vésicule biliaire, la notion de calculo-cancer est née.**
- **1867, BObbs, réalise la 1^{er} intervention chirurgicale**
- **1890, mise en évidence de la lithiase par les Rayons X**
- **1924, Graham, introduit la cholécystographie orale**
- **1954, Glenn considère que toute vésicule symptomatique doit être réséquée.**

- 1962, Fahim décrit les trois modes d'essaimage du CVB par contigüité, par voie veineuse, et par voie lymphatique.**
- 1970, introduction de l'échographie**
- 1976, Nevin, définit la classification en cinq stades et montre pour la première fois qu'un cancer dépassant la musculature n'est pas guéri par la cholécystectomie**
- 1978, Piehler étudie 6000 cas et montre que la survie globale à cinq ans reste inférieure à 5%**
- 1986, Muhe, la laparoscopie cholécystectomie est née**
- 1990 dans séries japonaises , des résultats encourageants en termes de survie**

-1991, Ogura étudie 984 et montre une survie à 5 ans supérieure à 50%, la notion de chirurgie curative est née.

-Années 80 : introduction de l'échotomographie: le dc précoce du Kc de la Vb est possible

-Puis d'autres examens : écho-endoscopie, écho-Doppler couleur, marqueurs tumoraux, TDM, IRM, biliIRM

III- Problématique :

- le cancer de la vésicule biliaire est un cancer de la femme âgée.
- carcinogénèse est inconnue
- Les facteurs de risques sont nombreux dominés notamment par la relation avec la lithiase
- La symptomatologie est pauvre
- Par son mode silencieux, il est souvent de découverte tardive en per-opératoire ou histologique sur une pièce de cholécystectomie : Pb de prévention

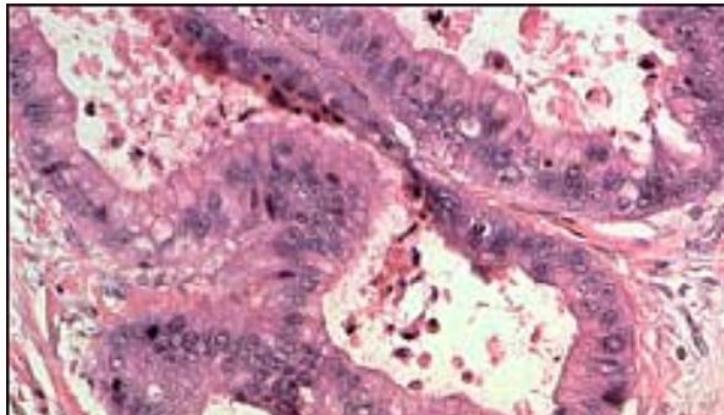
- L'imagerie confirme le stade souvent dépassé (TDM)
- L'histo-anatomie de la vésicule biliaire et ses rapports avec le foie explique la rapidité des métastases locorégionales
- La chirurgie curative est inexistante sauf pour les stades I
- Le traitement chimiothérapique en adjuvant ou en néo-adjuvant seul ou associé à la radiothérapie est souvent décevant
- Le pronostic est mauvais
- L'espérance de survie est courte, souvent inférieure à 5 ans dans 95%

- L'imagerie confirme le stade souvent dépassé (TDM)
- L'histo-anatomie de la vésicule biliaire et ses rapports avec le foie explique la rapidité des métastases locorégionales
- La chirurgie curative est inexistante sauf pour les stades I
- Le traitement chimiothérapique en adjuvant ou en néo-adjuvant seul ou associé à la radiothérapie est souvent décevant
- Le pronostic est mauvais
- L'espérance de survie est courte, souvent inférieure à 5 ans dans 95%

IV- Epidémiologie

- Femme : sexe ratio 2,5/1
- Age : 7-8 décades (occident) . 9 et 11 ans dans le nord de l'inde
- Pays à risques : **Chili 21 /100.000Hts** ,
Indiens mapuche , femmes mexicaines :
18
Pologne : 20
Nord de l'inde : 19
Israel : 13,5
Incidence intermédiaire Japon (nord),
Europe centrale
France (réseau francim, Bas-Rhin : 1,4-
3,3 ; 1,8 calvados)
Maroc : 1,8
Algérie (registre du Kc Sétif : 10-12
voisin de celle d'Alger) âge moyen: 57 ans
Rare en Afrique Noire: Ouganda,
Burkina-Fasso /4000 kcs confondus 10 kc Vb / 20ans

- **Découverte autopsique : 03 cas en 1777 par maximilien de stoll**
- **Pièces de cholécystectomie : 1 - 1,5 %**



Il représente 2/3 (66%) des cancers des voies biliaires et 0,6-3% de tous les cancers

5-6ème rang de tous les cancers digestifs

3ème cancer gastro-intestinal dans le nord est de l'inde

9ème cause de mortalité aux Etats-Unis par cancer gastrointestinal.

1er cause de mortalité féminine au chili

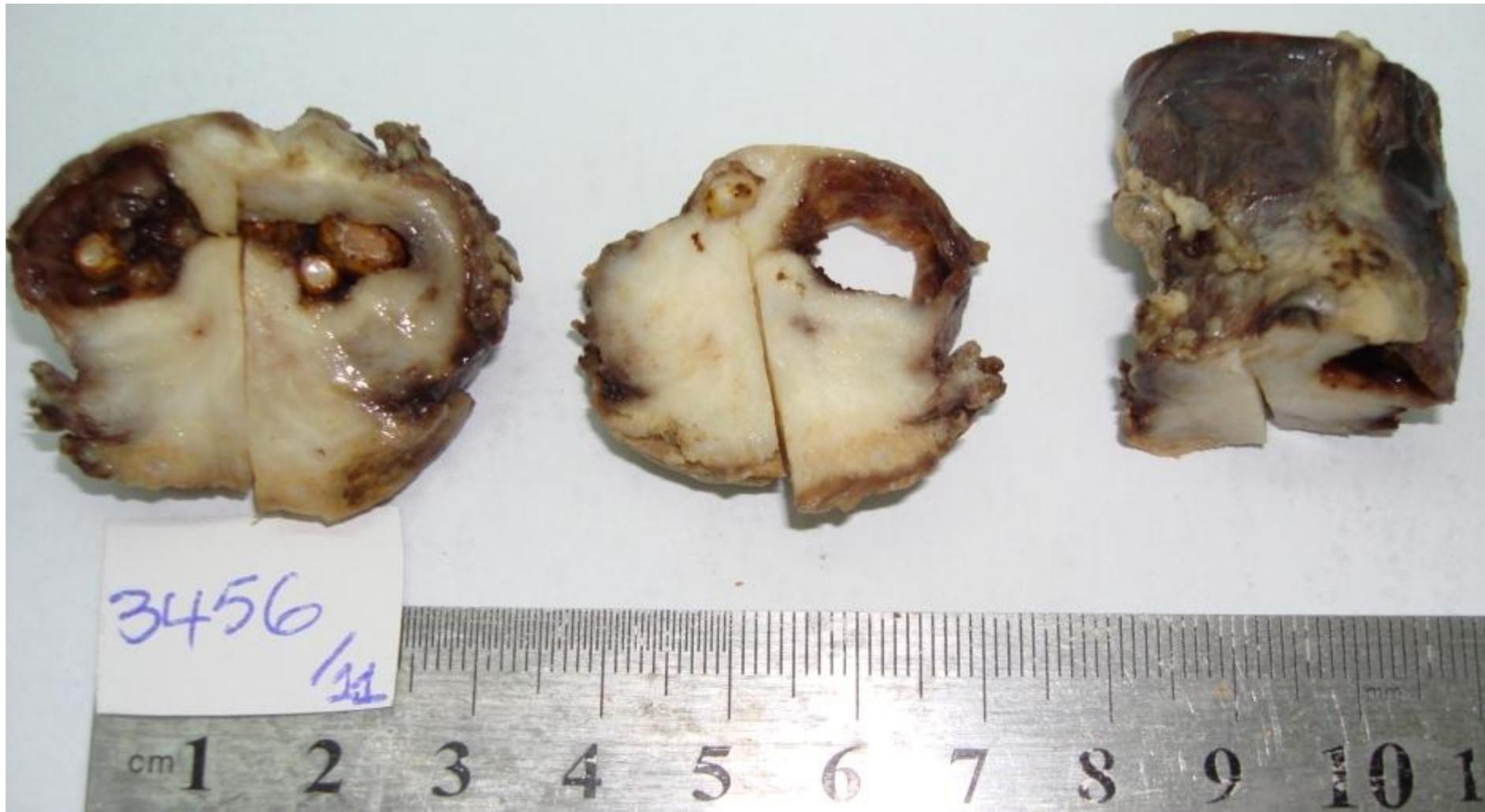
V- FACTEURS DE RISQUES

Nombreux : Favorisants ou associés

- Lithiase : 70-90% pour Ulrich
40-100% pour Hart
74-92% pour Orth

Absence de parallélisme entre kc et constitution biochimique choléstérolosique ou pigmentaire de la lithiase. Exp : Japon

- Cholecystite chronique : 50%
- Vésicule porcelaine : 0,4- 0,8 % risque x par 14 à 20
- Anomalie de la JBP exp : Japon & Asie, risque de reflux du suc pancréatique carcinogène pour la Mq de la VB
- Kyste du choledoque associé à AJBP
- Infections chroniques : salmonelloses
helicobacter pylori
helicobacter hepaticus
helicobacter bilis (PCR, caract bac, et nbre de flagelles)



3456

1/11

cm 1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11



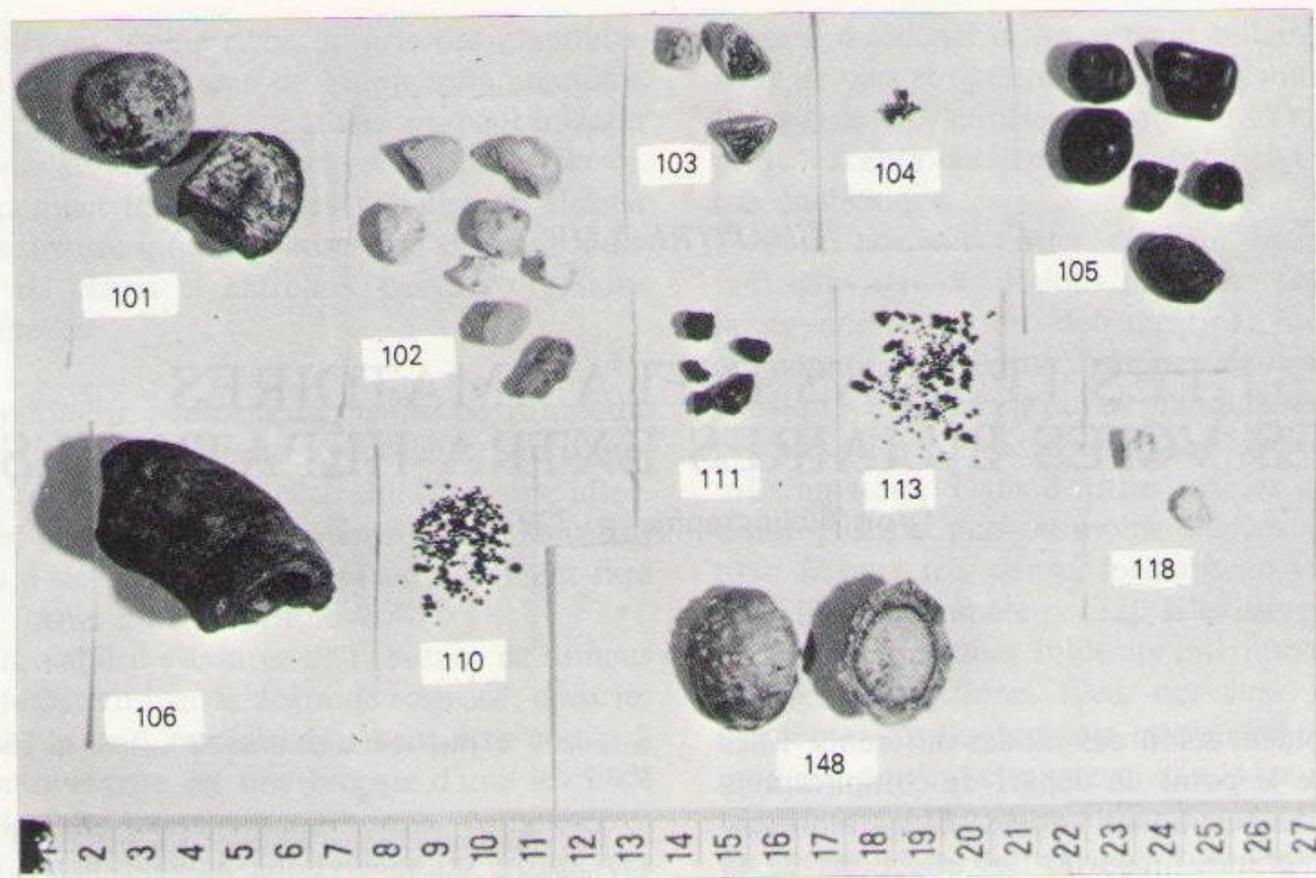


FIG. 24-1. - *Quelques-uns des principaux aspects des calculs vésiculaires.*

101-103-106 : calculs arrondis à facettes et géants mixtes; 102-118 : calculs calciques; 104 : calcul en oursin et 105 arrondi de bilirubinate de chaux; 110-111-113 : microlithiase biliaire; 148 : calcul de cholestérol presque pur.

Tabac : 02 études cohortes au japon : Grand risque

- Radioactivité : lien difficile à établir, données éloquentes sont celles de Hiroshima et Nagasaki après la 2ème GM
- Hormones femelles (Œstrogènes et progestérone) connu dès 1911, Chauffard décrit par hypercholéstérolémie, la cholestithiase est constante chez les gravidiques et les typhiques. L'épithélium muqueux de la Vb est une cible pour O et la P(IHC)
- Obésité : IMC sup 30kg /mc En 1998, Carulli, « Danish record-link age study » / 750000 obèses, 55% des femmes DVP Kc sein, endomètre et VB
- Diabète type II : En 2000, Gabriel, une période de 8 ans / 1639 cas de type II, 10% KC VB

VI- Les lésions précancéreuses

Comme pour les cancers d'autres organes, il existe dans la vésicule biliaire des lésions qui précèdent l'apparition d'un cancer infiltrant.

- Adénome : taille supérieure à 10mm, prévalence de 0,4 à 10%
- Inflammation chronique
- Lésions d'hyperplasie
- Lésions de dysplasie
- Lésions de métaplasie intestinale
- Adénomyomatose (potentiel malin)

VII- Clinique

- 05 signes dominant la scène clinique: La douleur , L'ictère , La masse palpable la fièvre, & l'amaigrissement
- Formes asymptomatiques (découvertes échographiques)
→ Médecin, radiologue et chirurgien
- Biologie: ACE , alphafoeto-proteine. Ils sont utiles dans le diagnostic positif dans certains cas mais leur sensibilité n'est pas très élevée.
- Le bilan hépatique : perturbé dans les formes ictériques et métastatiques.

VIII- Imagerie

- Échographie: C'est l'examen de première intention et suffisant dans la majorité des cas. Images fondamentales:
- Epaissement pariétal: localisé ou généralisé, il est facilement reconnaissable mais sa nature reste méconnue (CAL ou CCL)
- IRM et cholagio-IRM:
C'est un examen de 2° intention très utile en cas d'ictère. Il montre le niveau de l'atteinte et l'extension tumoral aux autres structures de voisinage. Il pourrait être le seul examen après l'échographie chez le patient ictérique.

IX- Anatomie Pathologique

I-Tumeurs Primitives: A- Formes macroscopiques/topographie fond, corps & col

Formes localisées:

- F. Infiltrantes
- F. Végétantes
- F. ex macro nl

fond + corps
col

Formes Diffuses:

- F. diffuses simples
- F. occupant la totalité de la VB
- F .bloc Vésiculo-hépatique

- F . bloc VB + Carcinose
peritonéale :

Masse hépatovésiculaire

- F. adhérentes à l'estomac
- F. Adhérentes au duodénum
- F. Adhérentes Angle colique
Droit
- F. Adhérentes à la veine porte
- F. Adhérantes à l'artère
hépatique

Formes macroscopiques/topographie fond, corps & col

Formes localisées

- F. Infiltrantes
- F. Végétantes
- F. ex macro nl

fond + corps

col

Formes Diffuses

- F. diffuses simples
- F. occupant la totalité de la VB
- F. bloc Vésiculo-hépatique

F. bloc VB + Carcinose péritonéale :

Masse hépatovésiculaire

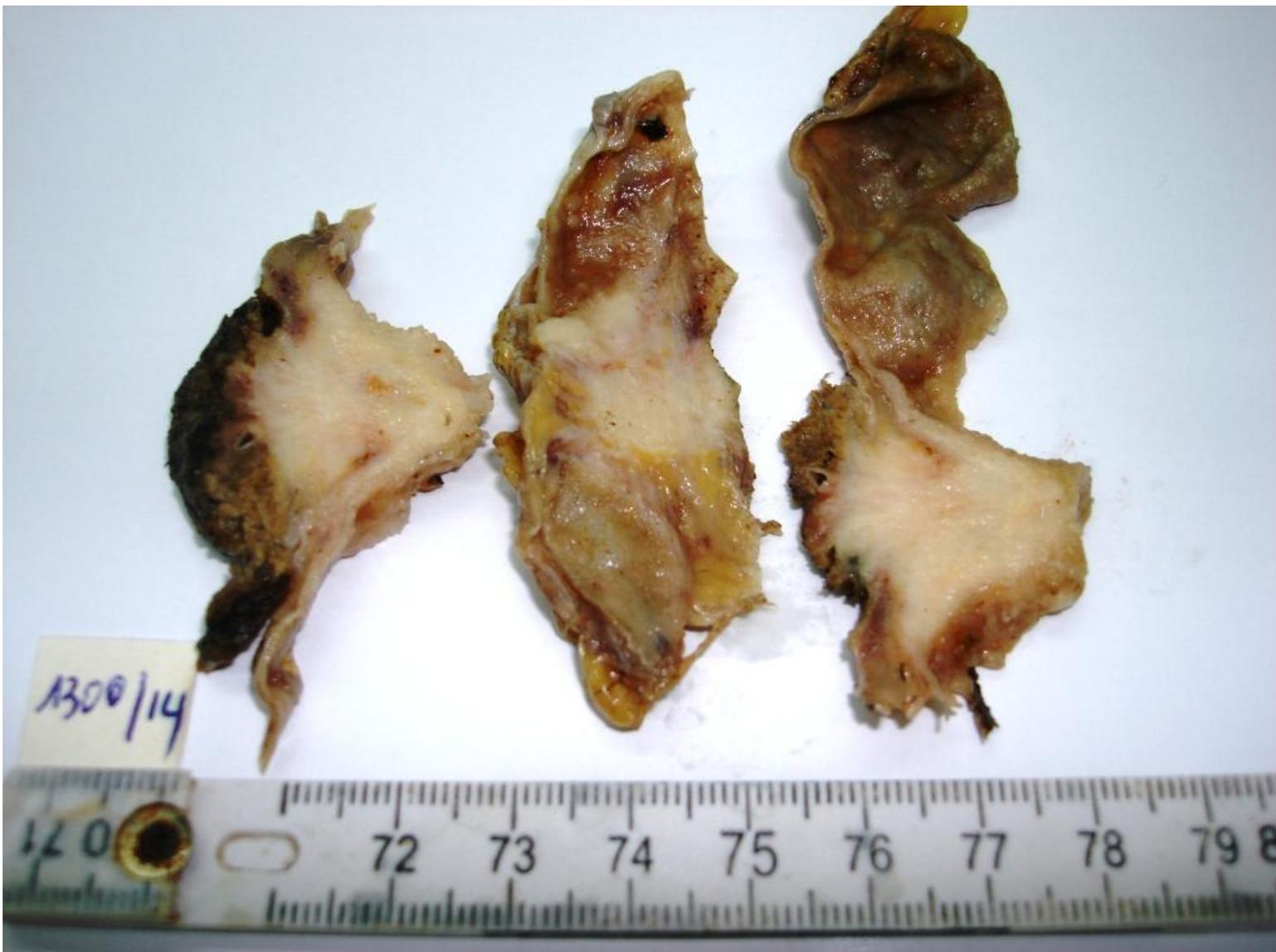
- F. adhérentes à l'estomac
- F. Adhérentes au duodénum
- F. Adhérentes Angle colique
Droit
- F. Adhérentes à la veine porte
- F. Adhérentes à l'artère
hépatique



1837-08

mm
cm 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
0.5mm mm





1300/14

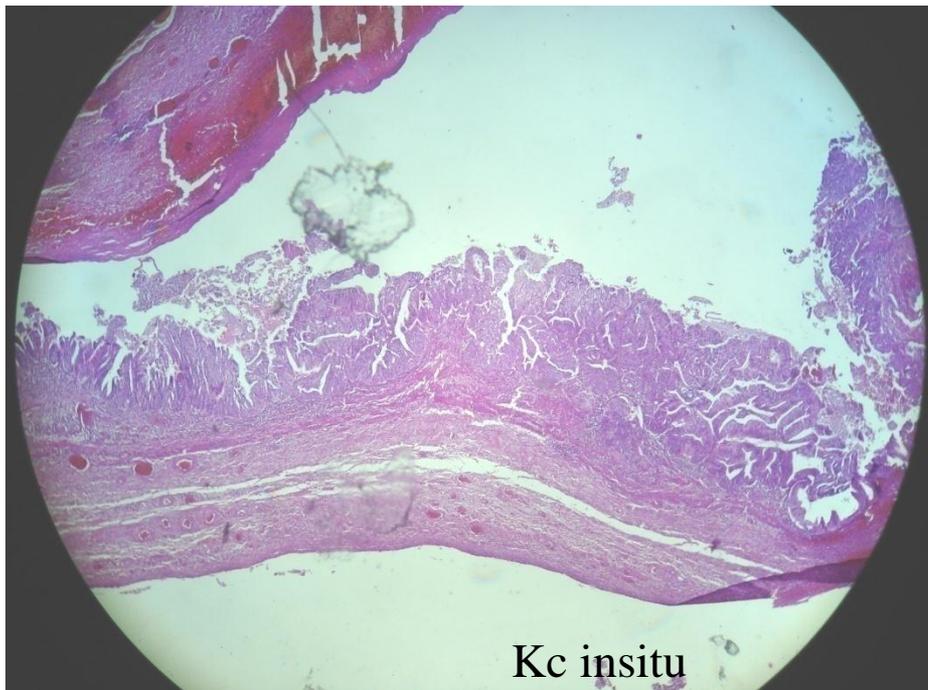


4939/11

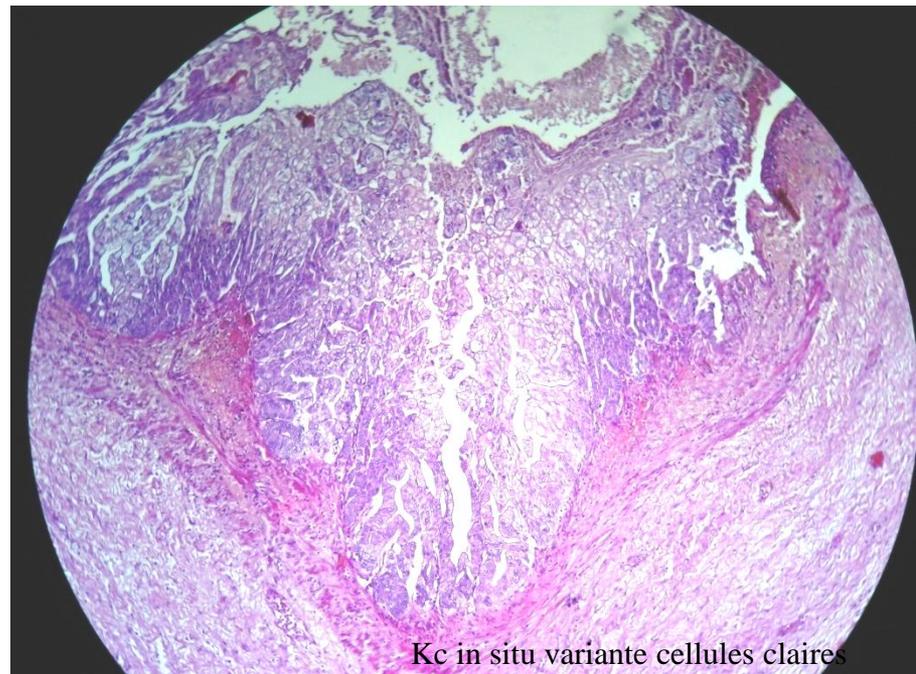


2419/12

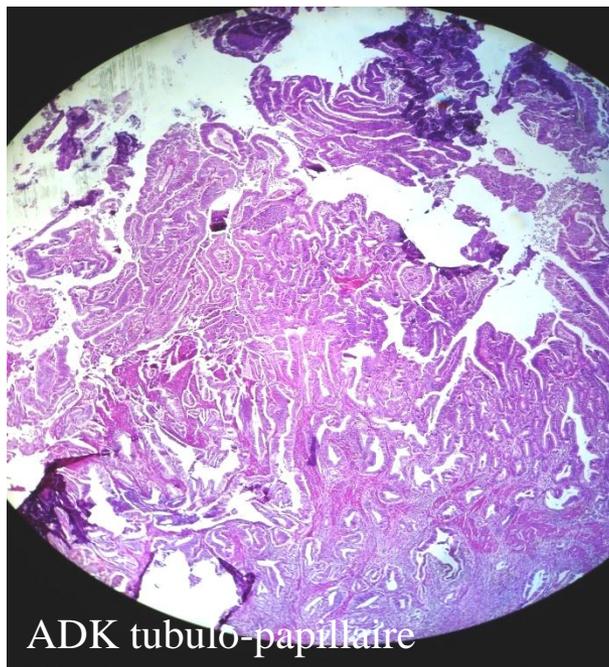
		IHC	
B- Formes histologiques		Pan-Cytokératines AE1 AE3	Chromogranine & synaptophysine
Adénocarcinomes tubuleux	ADK bien différencié ADK moye. différencié ADK faiblement différencié	+	-
Adénocarcinomes tubulo-papillaires		+	-
Carcinomes papillaires		+	-
Carcinome indifférenciés			
Car. Adénosquameux et adéno-acanthome		+	-
Carcinome muco-secretant		+	-
Carcinome à cellules claires		+	-
Carcinome épidermoïde		+	-
Carcinome neuro-endocrine		+	+



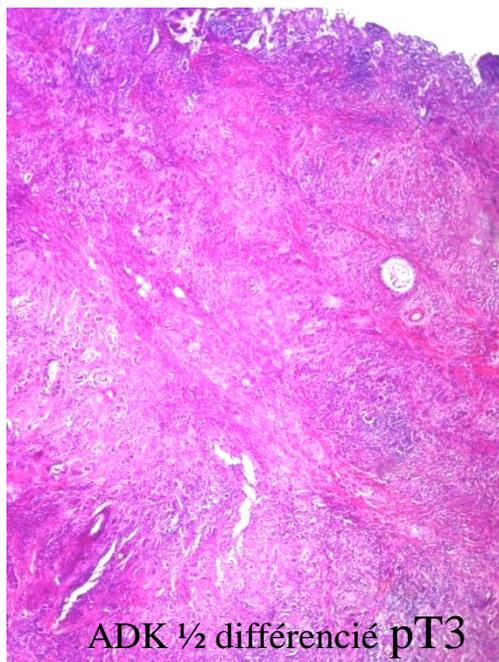
Kc insitu



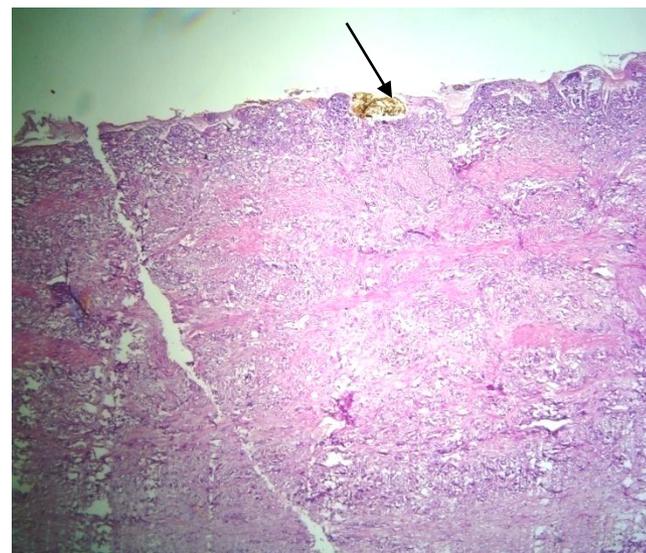
Kc in situ variante cellules claires



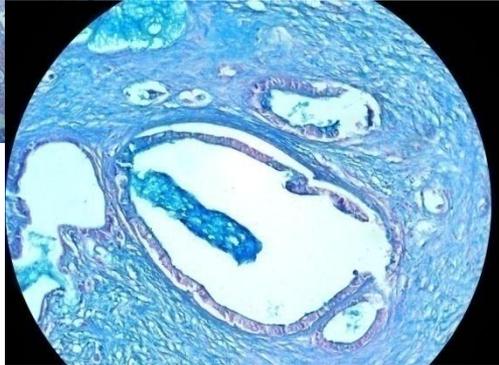
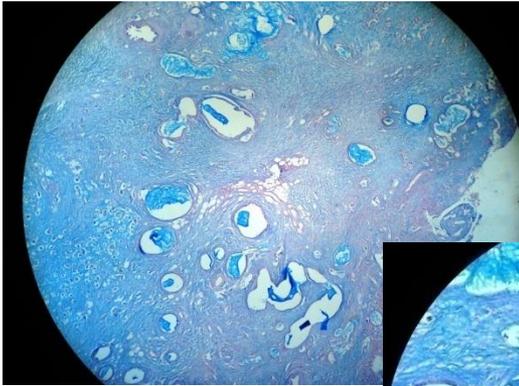
ADK tubulo-papillaire



ADK 1/2 différencié pT3

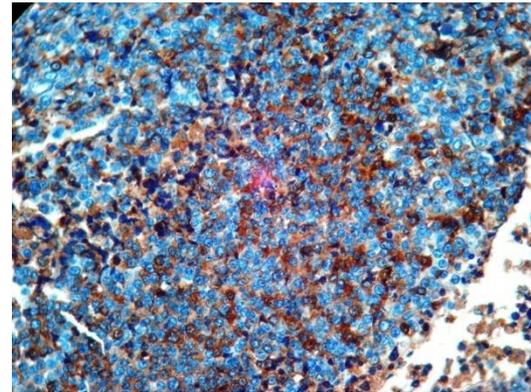
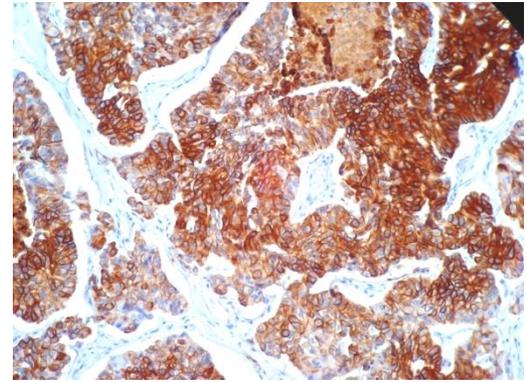


Carcinome peu différencié infiltrant toutes la paroi + micolithiase (→)

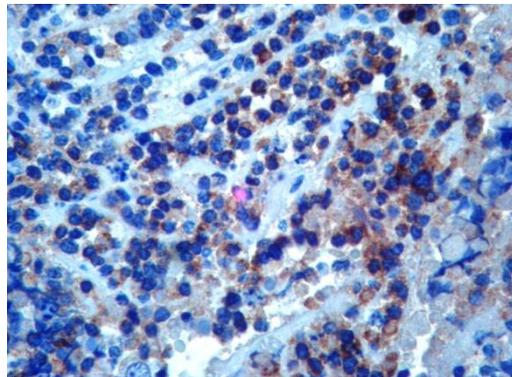


ADK mucosecretant Bleu alcian +

AE1-AE3

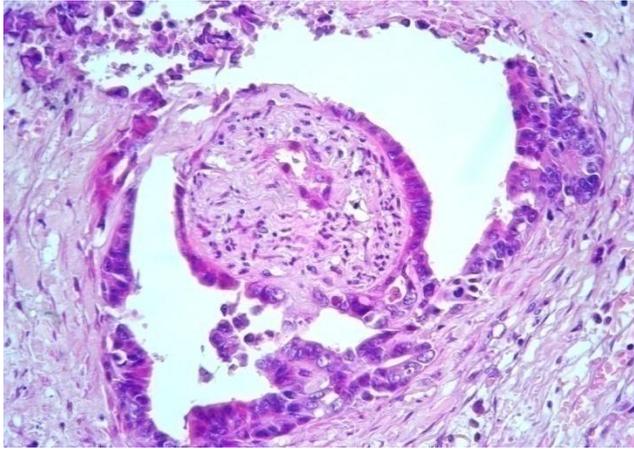


Chromogranine

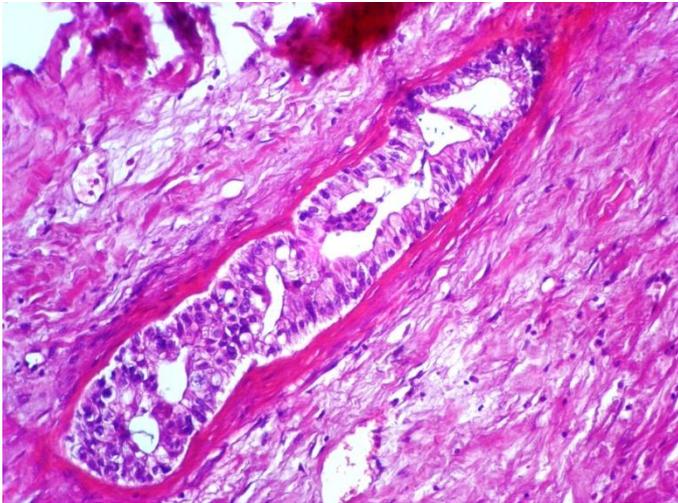


Synaptophysine

Extensions



Engrainements péri nerveux



Embole vasculaire

Paroi vésiculaire	
Vasculaires	
Nerveuses	
Vx et nerveuses	
Curage GG Mascagni (3 gg au - TNM 2002)	
Artère hépatique	
Hépatique	
Veine porte	
Duodénale	
pancréas	
Angle colique droit	
Estomac	
Carcinose péritonéale	

Classification TNM (2002) UICC

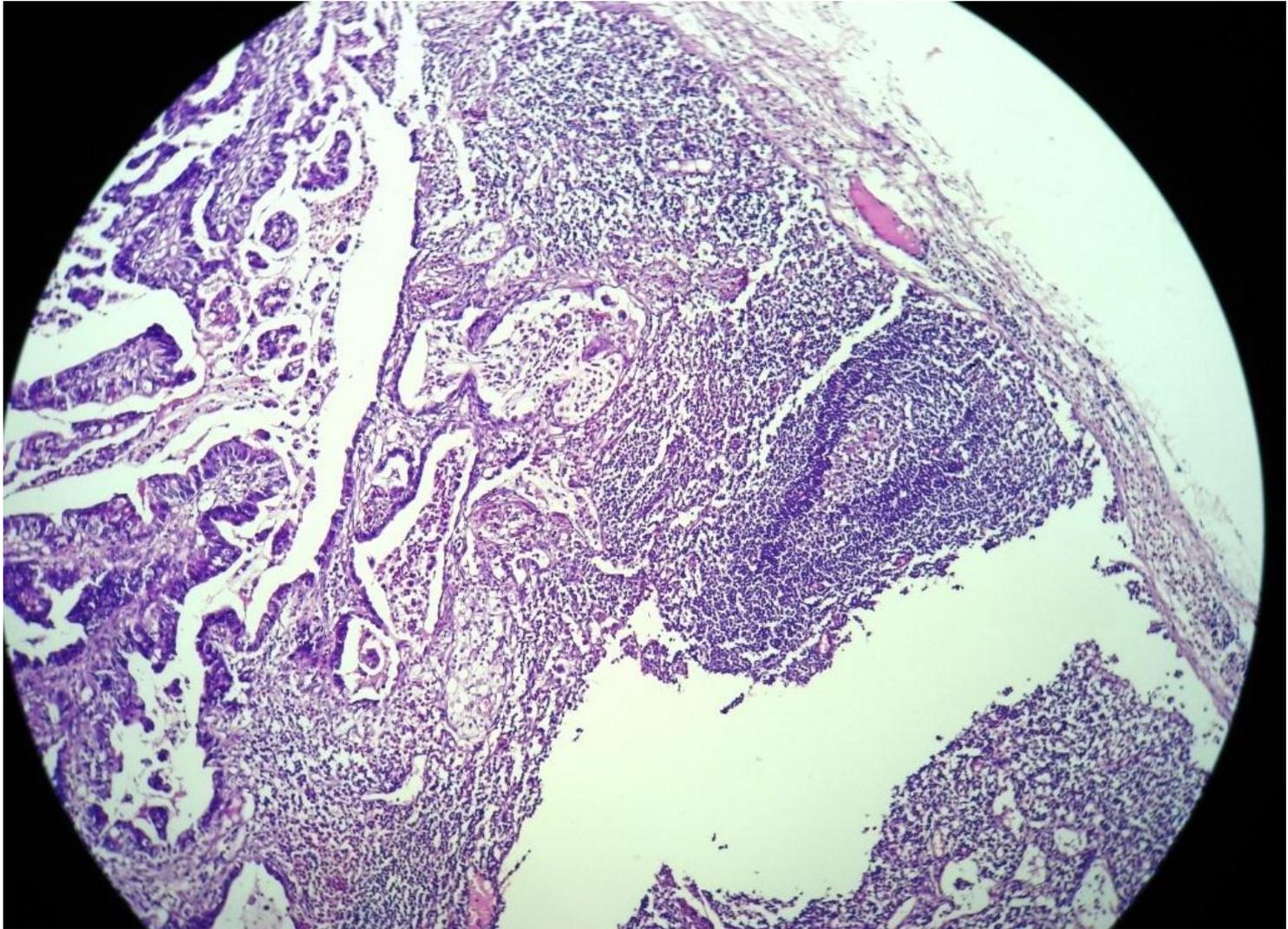
**Intervention
de Glenn**



T - Tumeur primitive	
TX	la tumeur primitive ne peut être évaluée
T0	pas de tumeur primitive décelable
Tis	• carcinome in situ
T1	• tumeur envahissant la lamina propria ou la musculuse
	• T1a tumeur envahissant la lamina propria
	T1b tumeur envahissant la musculuse
T2	• tumeur envahissant le tissu conjonctif péri-musculaire sans extension au-delà de la séreuse ou dans le foie
T3	• tumeur perforant la séreuse (péritoine viscéral) et/ou envahissant par contiguïté le foie et/ou un seul autre organe ou une seule autre structure de voisinage, p.ex., l'estomac, le duodénum, le côlon, le pancréas, l'épiploon, les canaux biliaires extrahépatiques
T4	tumeur envahissant le tronc principal de la veine porte ou de • l'artère hépatique ou deux organes ou structures • extrahépatiques
N - Adénopathies régionales	
NX	les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées
N0	pas d'adénopathie régionale métastatique
N1	adénopathies régionales métastatiques

II – Cancers secondaire de la vésicule biliaire

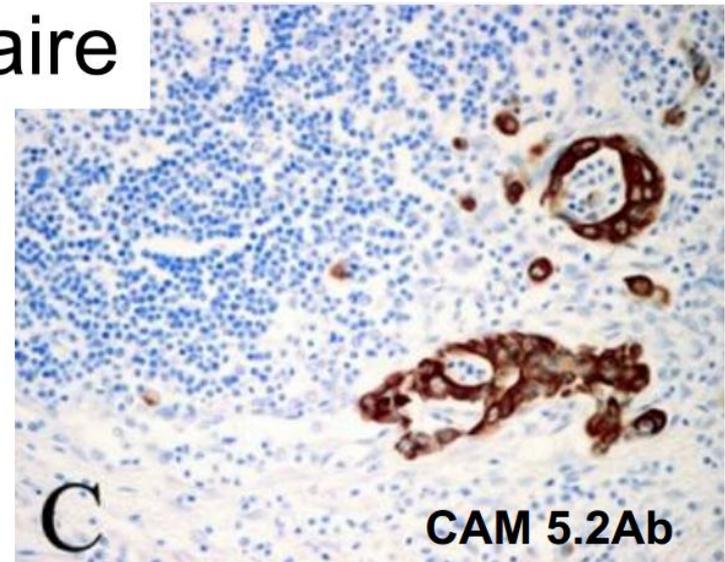
- **Les métastases peuvent provenir des organes comme l'estomac, le pancréas, le colon, et le mélanome malin**



Métastase ganglionnaire cystique au cours d'un CVB

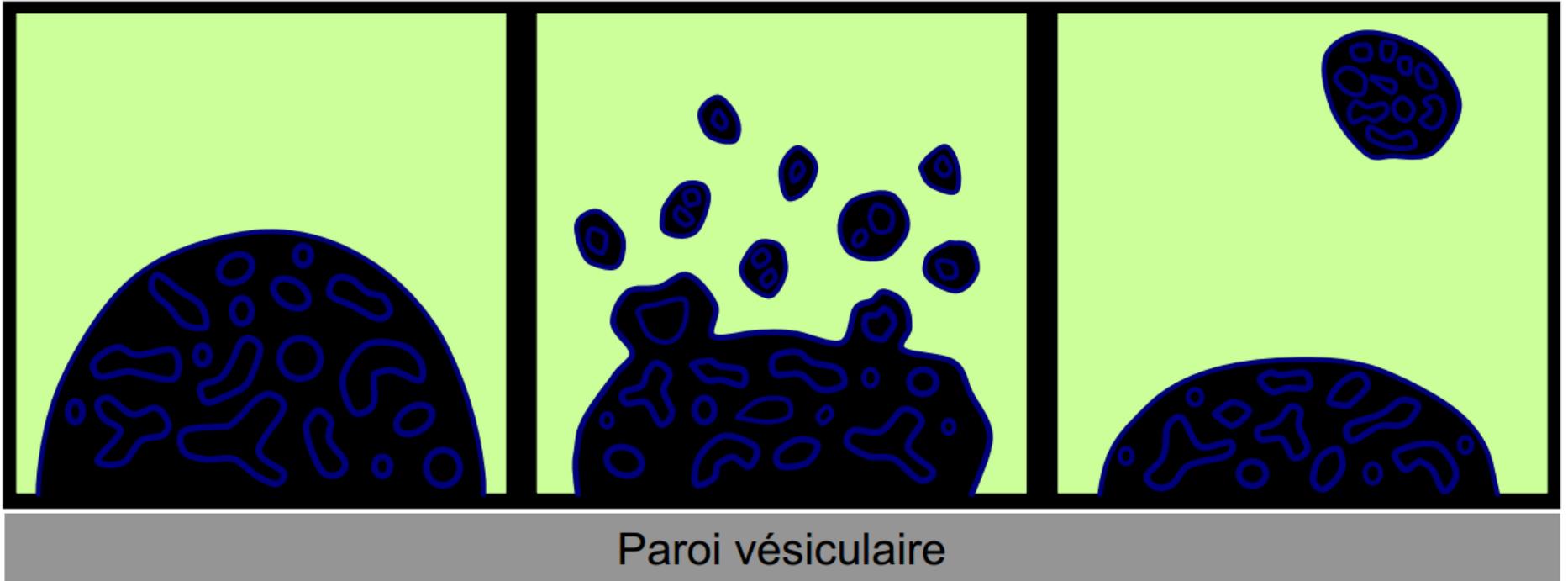
Envahissement ganglionnaire

✓ CIS	0%
✓ T1a	2-5%
✓ T1b	15%
✓ T2	20-62%
✓ T3	> 70%



Sasaki E et al,
*Immunohistochemically
demonstrated lymph node
micrometastasis and prognosis in
patients with gallbladder carcinoma.*
Ann Surgery 2006.

Envahissement du parenchyme hépatique



**Envahissement
direct du foie**

**Embols veineux portaux
Embols angiolymphatiques**

**Nodules
métastatiques à
distance**

FOIE METASTATIQUE (Kc secondaire du foie)



Foie nodulaire ou kc secondaire du foie



Les méthodes chirurgicales radicales

- La cholécystectomie radicale: C'est une méthode radicale pour les cancer classés pT1 (1a et 1b).
- L'intervention de Glenn
- La bisegmentectomie IV-V: C'est une intervention radicale pour un certain nombre de patients et elle suffit pour un envahissement de plus de 2cm
- La trisegmentectomie IV-V-VIII: Elle semble séduisante puisque elle enlève les segments du foie les tributaires de la veine sus-hépatique médiane

Chirurgie palliative

- La cholécystectomie: Elle est indiquée devant un cancer non résecable et douloureux et/ou associée à une cholécystite aiguë.
- La dérivation biliaire: Elle peut être réalisée par une prothèse trans-tumorale ou par une anastomose cholangio-jéjunale sur une anse en Y

Chirurgie élargie

- Hépatectomie élargie au colon et l'épiploon
- Hépatectomie élargie au duodénum
- Hépatectomie gauche élargie au segment V

Le curage ganglionnaire

est obligatoirement associé à l'hépatectomie.

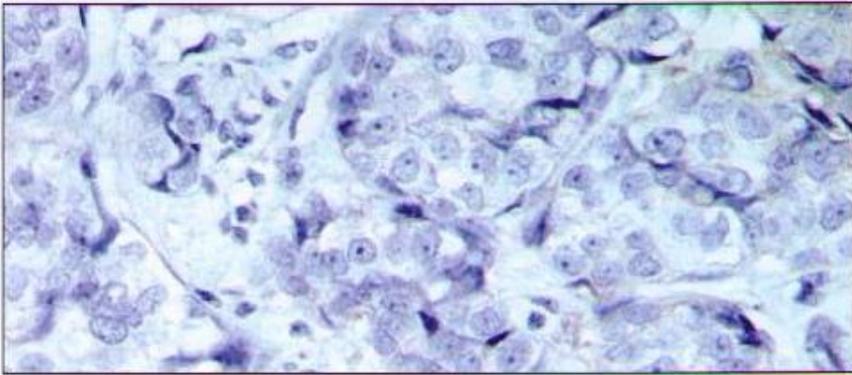
- C'est son étendue qui est discutée.
- 1- La lymphadénectomie du pédicule hépatique
- 2- La lymphadénectomie du pédicule hépatique associée à la région rétro- duodéno-pancréatique et de l'artère hépatique commune.
- 3- La lymphadénectomie extensive qui ajoute à la dernière le curage du tronc coeliaque et en inter-aortico-cave.

Thérapie ciblée (Test à EGFR)

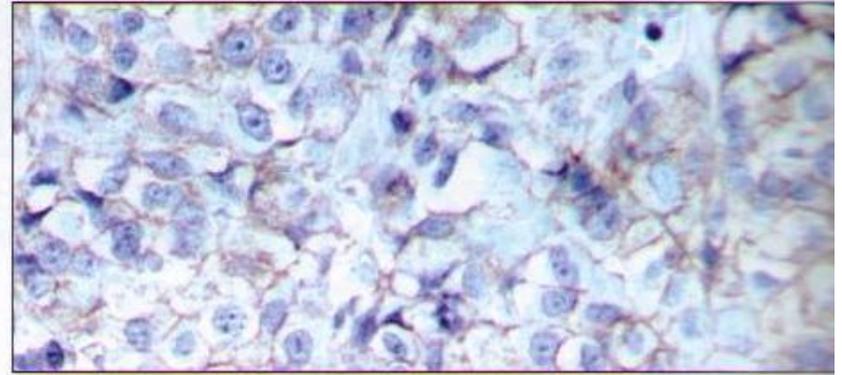


Anticorps EGFR(famille des Her2): Epidermal growth factor receptor (Comment scoré?)

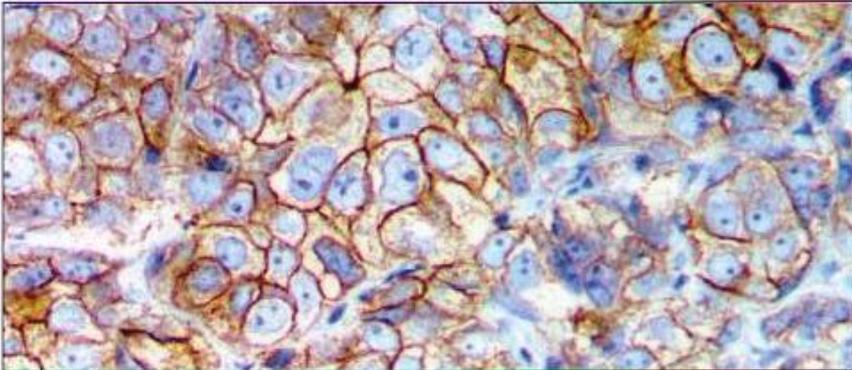
Score: 0 (40x)



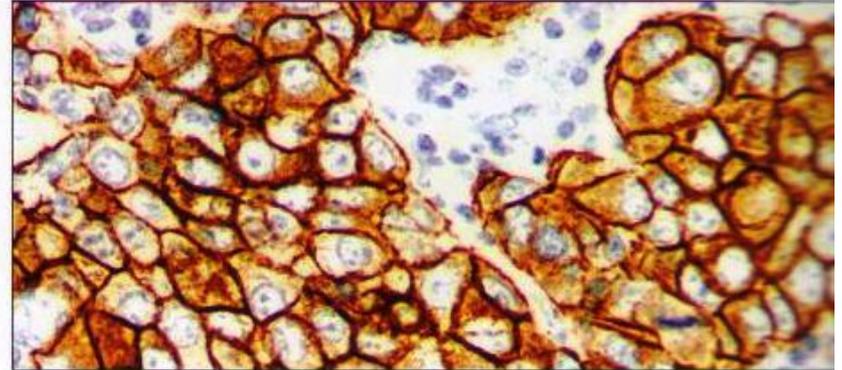
Score: 1+ (40x)



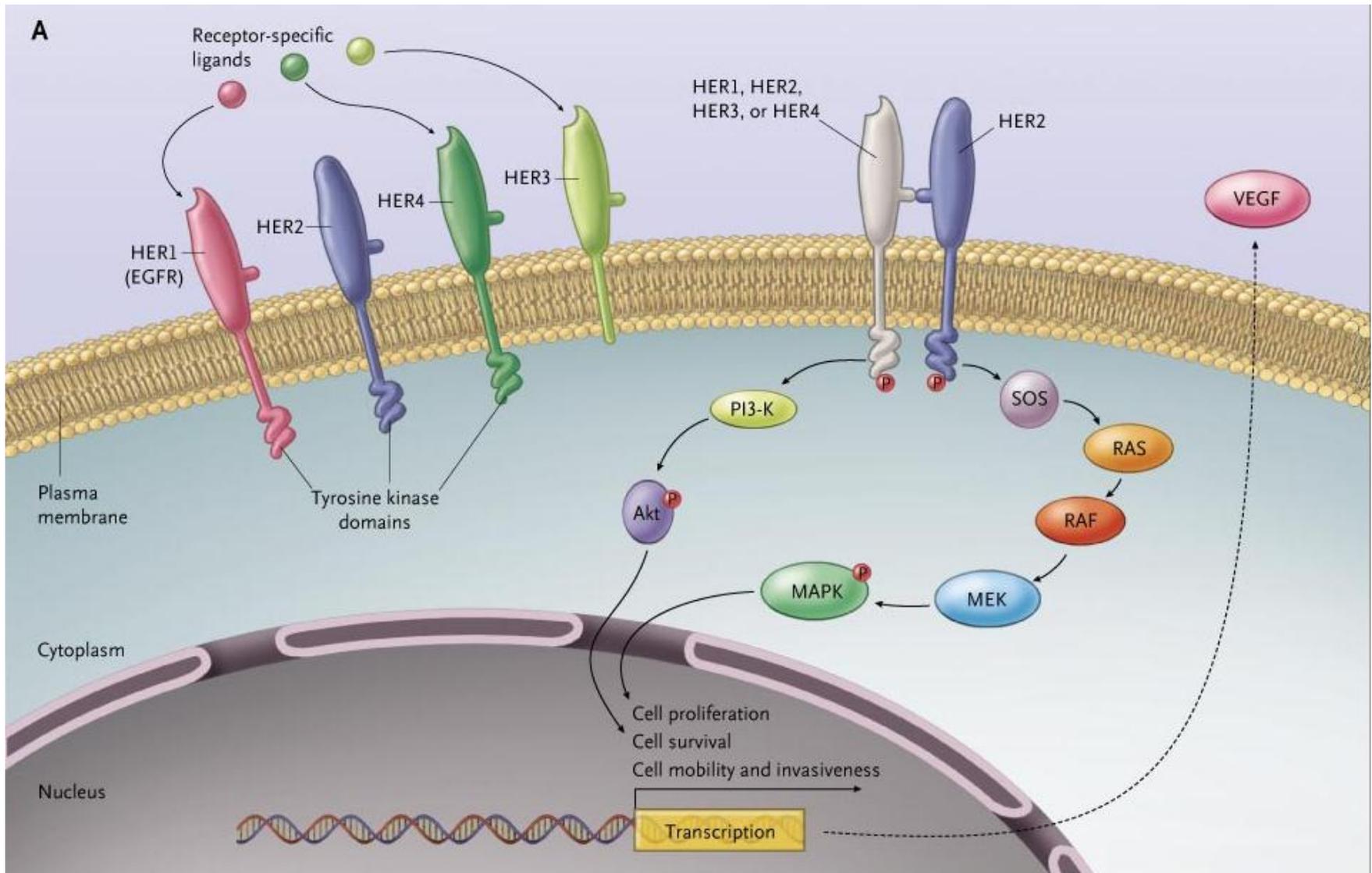
Score: 2+ (40x)

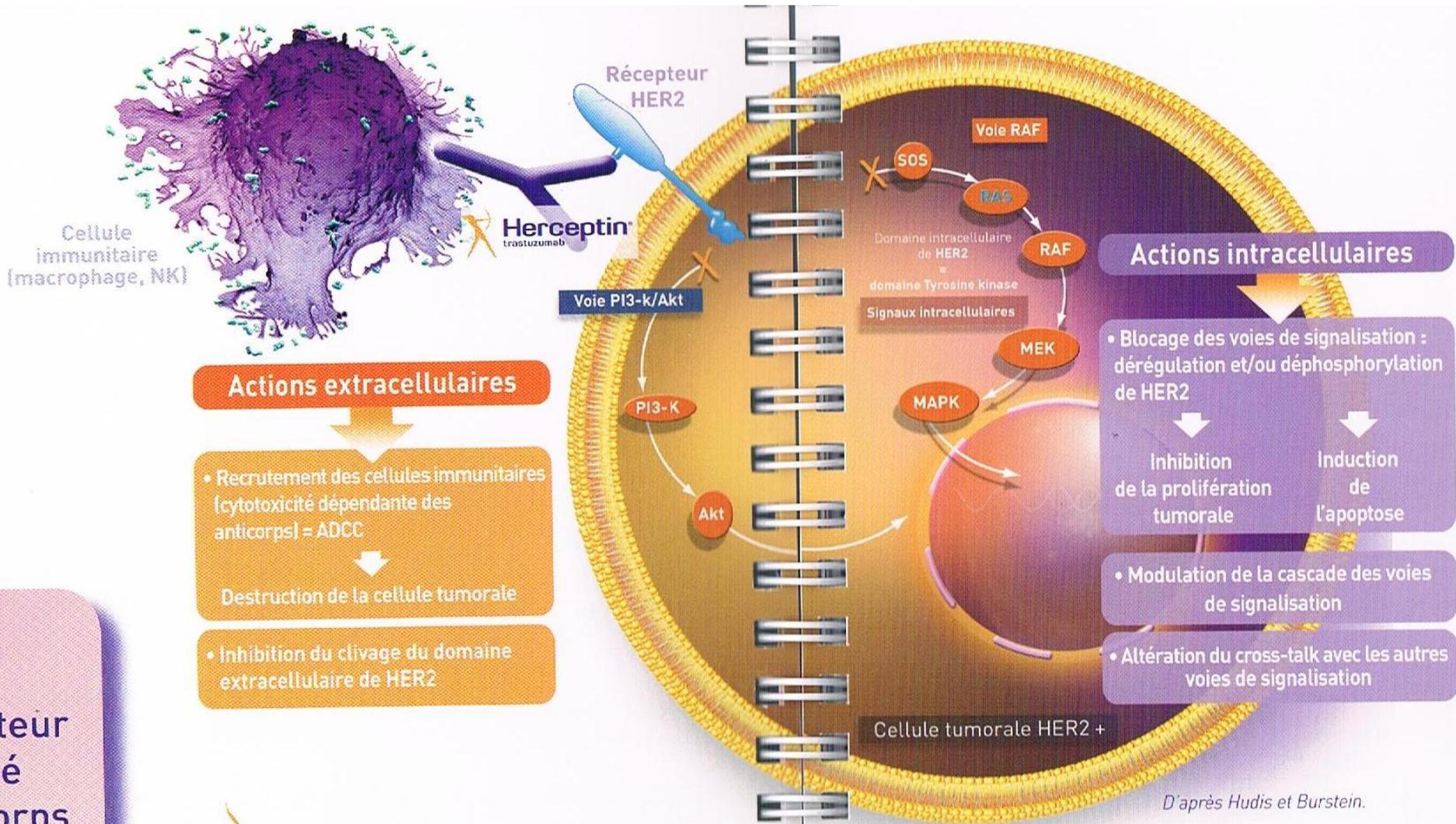


Score: 3+ (40x)



HER-2 et famille des récepteurs de facteurs de croissance à activité Tyrosine Kinase (TK) intrinsèque





ateur
té
orns

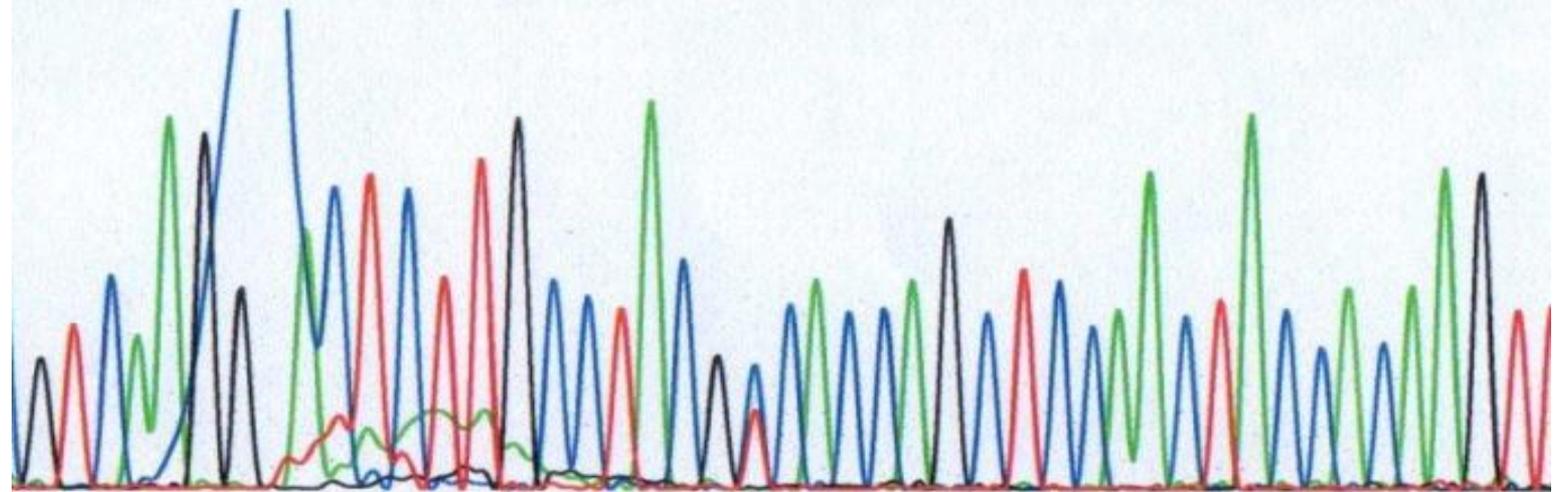
Comment rechercher les mutations du gène K-ras?

- Tout patient dont le cancer de la vésicule biliaire exprime en immunohistochimie le marqueur EGFR scoré à 3+, est candidat à la recherche des mutations du gène K-ras par la méthode de biologie moléculaire faisant appel à la PCR(polymérase chain réaction)
- Si le K-ras est de type sauvage: indication du cetuximab
- Si k-ras est muté: pas d'indication du cetuximab

BDTv3.mob
k1 Loc:1647
/ Bases: 107

Seq
Spa
Plate M

CGTCAAGGCACCTCTTGCCCTACGCCACCAGCTCCAAC TACCA CAAGT

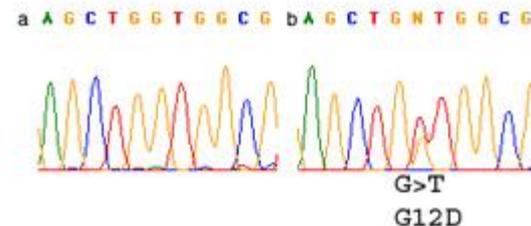


↑
GGT-----GAC
Glycine-----Aspartique
Codon13

Mutations du K-ras du codon 12 dont la séquence mutée est GGT-GAT (flèche indiquant le pic rouge) soit la glycine par l'acide aspartique.

**Les mutations de KRAS :
facteur pronostique et prédictif de réponse au cetuximab dans les
cancers colorectaux métastatiques**

**Astrid Lièvre, Pierre Laurent-Puig.
Unité Inserm 775 « Bases moléculaires de la réponse aux
xénobiotiques »,
Université Paris–Descartes, faculté des Saints–Pères, Paris.
Mutation du codon 12 du gène KRAS
Parallèlement**



Mutation du codon 12 du gène KRAS

• Indications

Erbitux (cetuximab) est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer de la vésicule biliaire avec **gène K-RAS** de type sauvage (non muté) exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

- en association avec une chimiothérapie à base d'irinotecan,
- en association au FOLFOX, en 1ère ligne,
- en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan.

Conclusion

- la majorité des cas le Kc de la vésicule biliaire est de découverte per-opératoire, lors d'une intervention chirurgicale souvent motivée pour une lésion bénigne en l'occurrence une lithiase biliaire.
- Par son mode silencieux, son pronostic effroyable et par son taux d'incidence de 12 / 100 000hpts, le cancer de la vésicule le biliaire pose le problème du dépistage (càd dépistage de masse, échographie systématique devant toute sémiologie biliaire ou non).
- créer d'un centre de chirurgie hépato-biliaire de référence pour une meilleure prise en charge de ce cancer au pronostic mauvais.