

# Traitement chirurgical des cholangiocarcinomes périhilaires

➔ Karim Boudjema<sup>1</sup>, Éveline Boucher<sup>2</sup>, Tanguy Rohou<sup>3</sup>, Michel Rayar<sup>1</sup>, Laurent Sulpice<sup>1</sup>

(✉) 1. Service de Chirurgie Hépatobiliaire et Digestive, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, Université de Rennes 1, France

2. Département d'oncologie médicale, centre Eugène-Marquis, Rennes cedex, France

3. Service d'Imagerie Abdominale et Générale, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, Université de Rennes 1, France

## Objectifs pédagogiques

- Connaître la définition des cholangiocarcinomes extrahépatiques et leur classification
- Savoir faire le diagnostic et connaître les pièges de cette étape
- Savoir évaluer la résecabilité
- Connaître les modalités thérapeutiques non chirurgicales
- Indication de la transplantation

Le cholangiocarcinome est un adénocarcinome développé à partir de l'épithélium des voies biliaires. Cette description exclut l'adénocarcinome de la vésicule. On lui reconnaît quelques facteurs favorisants, au premier rang desquels l'inflammation chronique des voies biliaires. Cependant, dans la grande majorité des cas, il n'y a pas de cause apparente et le foie est histologiquement normal [1]. Dans la moitié des cas, le cholangiocarcinome implique la convergence biliaire, c'est-à-dire le canal hépatique droit et/ou le canal hépatique gauche et/ou le canal hépatique commun [2]. Cette forme topographique regroupe les cholangiocarcinomes nés dans la lumière des voies biliaires et les cholangiocarcinomes au départ intrahépatique, développés dans le parenchyme adjacent à la convergence biliaire, puis l'envahissant. Le terme actuel proposé pour désigner ces lésions est celui de cholangiocarcinomes périhilaires (CPH) [3] plutôt que de cancers du hile ou de tumeur de Klatskin dans la mesure où le comportement et la prise en charge thérapeutique de ces formes sont identiques même si le pronostic des formes extra-hépatiques semble meilleur après traitement. L'exérèse radicale de la tumeur reste le traitement le plus efficace du CPH. Elle n'est possible que dans un faible pourcentage de cas en raison de l'extension locale et de la diffusion métastatique de la tumeur.

Les questions qui se posent aujourd'hui sont de savoir comment avoir la preuve histologique du cholangiocarcinome et juger de son extirpabilité avant la chirurgie, quelle est la place du drainage biliaire et de l'embolisation portale préopératoires pour « optimiser » l'état du foie restant, si les exérèses étendues avec reconstructions vasculaires artérielles et veineuses sont capables de faire pencher la balance

vers le bénéfique face au risque important de complications postopératoires, et enfin, si l'exérèse complète du foie et la transplantation ont une place dans la prise en charge des cancers localement étendus jugés inextirpables.

## Faire la preuve du diagnostic

Le diagnostic de CPH est simple lorsqu'il s'agit d'un cholangiocarcinome intrahépatique envahissant le hile. La tumeur est parenchymateuse et accessible à la biopsie percutanée transhépatique. Encore faut-il éviter de ponctionner dans un parenchyme en rétention biliaire parce qu'il y a un risque de fistule et de péritonite. Le drainage biliaire préalable, percutané ou endoscopique rétrograde, est un moyen de contourner cette difficulté. Le drainage percutané a sur le drainage rétrograde l'avantage de permettre de choisir le côté à drainer et d'accéder aux voies biliaires sans risque de contamination par les germes digestifs. Le risque de déplacement du drain est cependant plus important et la gestion quotidienne du drain extériorisé à la peau altère le confort du malade.

Les cholangiocarcinomes développés dans la lumière de la convergence des voies biliaires sont encore souvent affirmés devant une image radiologique. Ils sont en effet difficilement accessibles à la ponction percutanée et cette ponction est associée à une augmentation significative du taux de carcinose péritonéale probablement par ensemencement [4]. La cytologie biliaire par aspiration directe sous contrôle endoscopique a un rendement diagnostique faible, de l'ordre de 50 % [5]. L'examen du produit de brossage endoscopique des voies biliaires est plus intéressant avec une sensibilité,

spécificité, valeur prédictive positive et négative de respectivement 83 %, 100 %, 100 % et 33 % [6]. Ainsi, lorsqu'il est négatif, le brossage n'exclut pas le cancer. Le risque est évidemment de conclure abusivement à un cholangiocarcinome de la convergence sur les simples données radiologiques. Ce risque est estimé à 8 à 10 % [7]. Il s'agit alors de cholangites auto-immunes ou de cholécystites. Le dosage sérique des IgG4 est indispensable lorsqu'existe un doute.

---

## Évaluer la possibilité d'une exérèse

---

C'est en règle une cholestase, souvent ictérique, qui amène à découvrir le CPH. L'échographie montre la dilatation des voies biliaires intrahépatiques alors que la vésicule est plate. Deux examens sont alors nécessaires et suffisants : le scanner triphasique en coupes millimétriques, thoracique et abdomino-pelvien injecté ainsi que l'IRM avec injection de gadolinium comportant une cholangio IRM. Ces examens, demandés en urgence, permettront de préciser le diagnostic et de savoir si la chirurgie sera capable d'extirper la totalité de la tumeur en laissant un parenchyme hépatique fonctionnel suffisant.

Juger de la résécabilité est une démarche simple lorsque la maladie est diffuse, voire extrahépatique. Par exemple, lorsqu'existe une métastase intrahépatique ou extrahépatique tissulaire, visible au scanner ou à l'IRM préopératoire. La chirurgie n'a pas d'intérêt parce que grevée d'une morbidité importante sans bénéfice de survie à court terme. Plus difficile est le diagnostic de métastase ganglionnaire, en particulier dans le pédicule. La fréquence des adénomégalies inflammatoires associées à la cholangite qui complique la rétention biliaire ne permet pas d'associer l'hypertrophie ganglionnaire à un processus métastatique. Pour le diagnostic d'envahissement ganglionnaire, le TEP-scanner au 18FDG a une sensibilité et une spécificité de, respectivement, 67 % et 68 %. La laparoscopie avant la laparotomie est rarement réalisée et n'est rentable que dans 25 % des cas [8]. Ainsi, des adénomégalies dans le hile, objectivées par le scanner ou l'IRM, ne constituent pas une contre-indication à la chirurgie et seule la preuve d'un envahissement

sur l'examen histologique extemporané des ganglions est de nature à remettre en question l'intérêt de l'exérèse.

En l'absence de métastases, les classifications de Bismuth-Corlette [9] (basée sur le niveau proximal de l'envahissement tumoral) ou du Memorial Sloan Kettering [10] (qui tient aussi compte de la présence d'une oblitération veineuse porte) sont la référence, mais d'utilisation difficile. Nous leur préférons une classification personnelle, simple, basée sur l'état de la confluence des canaux du lobe gauche (canaux biliaires des segments 2 et 3, B2-B3), facile à reconnaître (Fig. 1) [11]. Lorsque la confluence B2-B3 est libre (type Y, la lettre Y symbolise une confluence libre), l'exérèse est toujours possible par la réalisation d'une hépatectomie droite élargie et les CPH type Y, dans notre classification, n'excluent pas de l'exérèse les cancers bilatéraux (type IV de Bismuth et Corlette) qui atteignent le canal biliaire du segment 4 et laissent libres ceux des segments 2 et 3.

Lorsque la confluence B2-B3 est envahie (type X, la lettre X symbolise l'obstruction), l'exérèse est en fait rarement possible, surtout si le malade est ictérique (confluence droite gauche envahie) sauf dans les rares cas où le canal sectoriel postérieur est libre (c'est le cas en cas d'implantation basse séparée du canal postérieur droit) une hépatectomie gauche très élargie à droite imposant des reconstructions veineuses et artérielles. Classiquement, l'envahissement des branches artérielles hépatiques et l'infiltration tumorale des convergences biliaires de second ordre à droite et à gauche constituent un obstacle à la chirurgie d'exérèse. Dans ces conditions, des dérivations palliatives sont proposées avec l'objectif d'assurer au malade un confort de survie optimal et la possibilité de bénéficier d'une chimiothérapie.

Les prothèses biliaires définitives, posées par voie percutanée ou rétrograde, doivent franchir la tumeur pour rétablir un flux biliaire dans le tube digestif. Cette prise en charge, palliative, se complique souvent de la survenue d'angiocholites liés à d'obstruction des prothèses et la persistance de territoires hépatiques en rétention biliaire. Ces angiocholites imposent des désobstructions fréquentes et sont de nature à interrompre une chimiothérapie efficace. La mise en place de prothèses définitive doit donc être

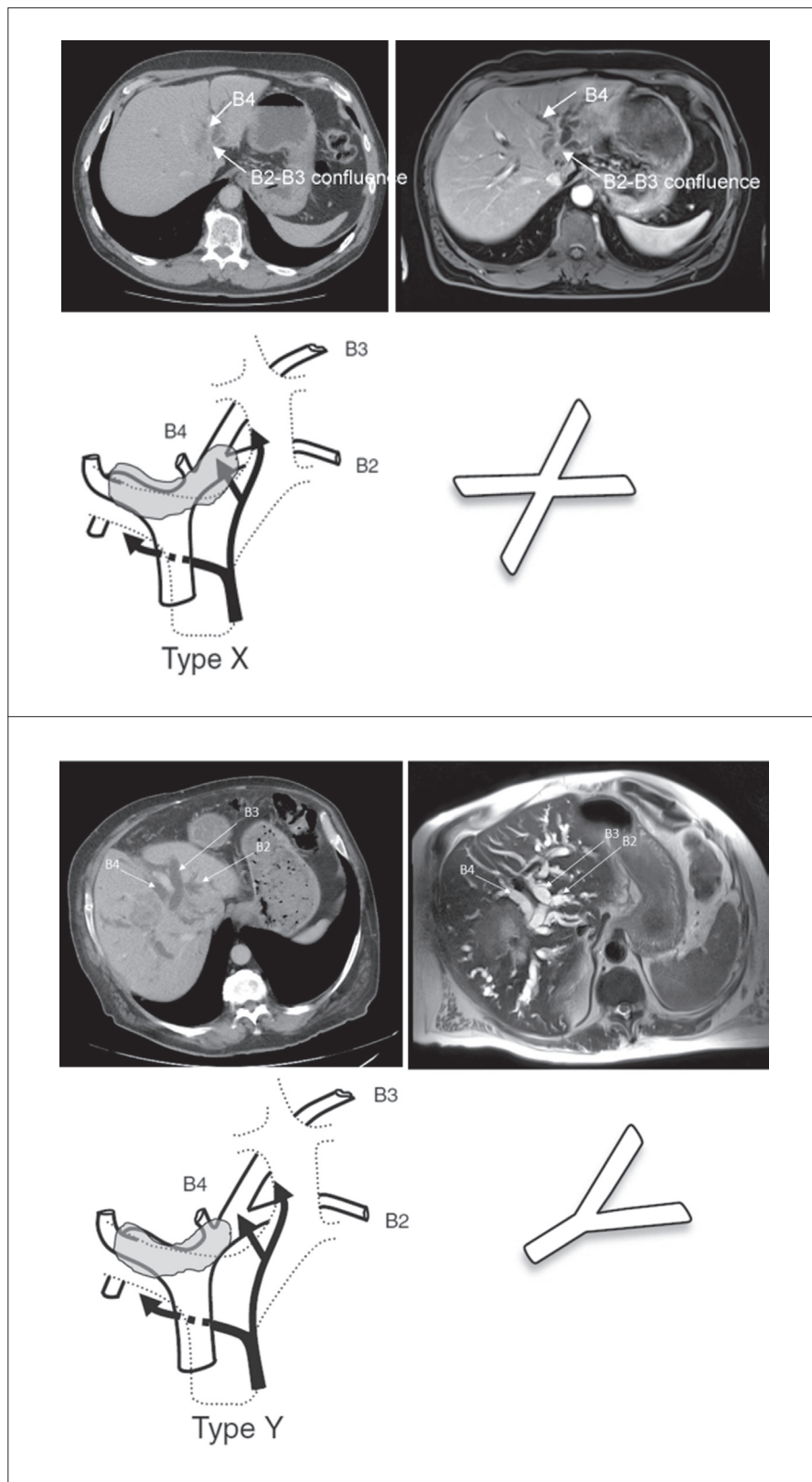
minutieusement pesée, débattue en centre spécialisé, en intégrant deux notions importantes : la première est que le niveau d'extension périphérique des CPH est difficile à définir avec précision, surtout lorsque l'exploration biliaire est rétrograde ou percutanée puisque ces deux examens n'opacifient pas tout l'arbre biliaire, même lorsque l'exploration biliaire est une cholangio-IRM. En effet, les CPH évoluent lentement, de manière asymétrique et la distension chronique des premiers canaux envahis favorisent l'inflammation des parois biliaires qui rehausse artificiellement le niveau de l'envahissement [13]. La deuxième tient aux progrès réalisés en chirurgie hépatique qui autorisent des exérèses de plus en plus larges et des reconstructions de plus en plus complexes. Quelques expériences asiatiques récentes rapportent d'excellents résultats après hépatectomies associées à des exérèses artérielles et veineuses ou des reconstructions biliaires très proximales [14, 15]. Ces gestes, importants et à risque d'insuffisance hépatique postopératoire chez un malade en rétention biliaire, exigent une préparation soignée.

---

## Préparer l'exérèse

---

Les CPH latéralisés à droite et associés à un ictère ne sont accessibles à une exérèse complète que par la réalisation d'une hépatectomie droite élargie au segment I et au segment IV antérieur. Se discute dans ce contexte l'intérêt d'une « optimisation » hépatique préopératoire. Il s'agit par le drainage biliaire gauche et l'embolisation portale droite simultanée d'améliorer la fonction et augmenter le volume du futur foie restant (FFR) c'est-à-dire en règle du foie gauche restant pour réduire le risque de décès et de complications postopératoires. Il s'agit aussi de restaurer un flux biliaire dans le tube digestif pour maintenir la trophicité villositaire et par là diminuer le risque de translocations bactériennes postopératoires. L'intérêt de l'optimisation hépatique reste débattu. Il n'est indiqué que lorsque le volume du FFR est spontanément inférieur à 40 % du volume hépatique total, soit en pratique lorsqu'est programmée une hépatectomie droite élargie. Dans les rares cas où un CPH latéralisé à gauche est résécable (au moyen une hépatectomie gauche élargie au secteur anté-



**Figure 1. Classification de Rennes (XY) pour évaluer la résectabilité des cancers périhiliaires localisés.** Le point d'intérêt est la confluence des canaux des segments 2 et 3 du foie (lobe gauche) parce qu'il s'agit de la plus petite unité conservable. Dans le type X (figure du haut), la confluence B2-B3 est envahie. La tumeur est presque toujours importante, envahit l'artère hépatique gauche et souvent l'artère hépatique propre. La résection est rarement possible à moins de reconstruire les vaisseaux. Dans le type Y (figure du bas), la confluence B2-B3 est préservée. L'exérèse de la tumeur est possible à travers une hépatectomie droite élargie au segment 1 et au segment 4. La reconstruction biliaire porte sur la confluence B2-B3.

rieur), l'embolisation concerne les branches porte gauche et sectorielle antérieure droite et le drainage biliaire réalisé dans le territoire sectoriel postérieur droit. Dans notre expérience [12], pour des malades atteints d'un CPH type III (classification de Bismuth), l'optimisation du foie et la réinstillation biliaire à l'aide d'une sonde nasogastrique 7 jours avant la chirurgie réduisaient significativement le taux d'abcès intra-abdominaux postopératoires et tendait à améliorer la survie globale et sans récurrence des malades. Par rapport au drainage endoscopique rétrograde, le drainage biliaire externe percutané transhépatique présente l'avantage, à gauche, d'être facile et d'éviter le franchissement de la tumeur, peut-être source de dissémination. Son inconvénient réside dans la gêne importante que représente la présence d'un drain externe, dans le risque de déplacement et de cholépéritone et dans l'importante logistique qu'il faut mettre en œuvre pour instiller la bile recueillie.

### Place de la transplantation hépatique

La transplantation hépatique a naturellement été envisagée comme un traitement possible des CPH limités au foie, chez les malades jeunes, sans possibilité d'exérèse du fait d'une importante extension locale ou de l'existence d'une hépatopathie sous-jacente. Dans cette situation, l'équipe de la Mayo Clinic a proposé que la transplantation soit précédée d'un traitement « néoadjuvant » associant radiothérapie, brachythérapie et chimiothérapie [16]. Le rationnel de ce traitement préopératoire résidait dans la nécessité de contenir la progression tumorale pendant la période d'attente d'un greffon hépatique, période atteignant souvent plusieurs mois. Le détail du protocole de la Mayo Clinic est rapporté dans le Tableau I. Dans son dernier rapport, en 2010 [17], cette expérience faisait état de 184 malades inclus depuis 1993 après qu'aient été exclus les malades présentant à l'évidence une extension ganglionnaire métastatique. Soixante-quatre (34 %) des 184 inclus avaient un envahissement péritonéal ou ganglionnaire lors de la laparotomie exploratrice et étaient exclus. La survie actuarielle à 5 ans calculée à partir du début du traitement néoadjuvant, donc en intention de traiter, était de, respec-

**Tableau I. Protocole de la Mayo Clinic tel qu'il est appliqué avant transplantation chez les malades atteints d'un CPH localisé non résecable**

Étapes	
1. Indication	CPH non résecables (infiltration locale ou cholangite sclérosante associée)
2. Diagnostic	Établi par l'un des examens suivants : – cytologie sur recueil de brossage intraluminal ou biopsie – CA19.9 > 100 ng/ml + imagerie évocatrice de CPH
3. Évaluation	Scanner pulmonaire et abdominal spiralé injecté Échographie hépatique Scintigraphie osseuse Échoendoscopie avec biopsie des ganglions suspects d'être métastatiques
4. Critères d'exclusion	Métastases ganglionnaires ou à distance Tentatives de biopsie ou de chirurgie de la tumeur Tentatives de radiochimiothérapie Infection non contrôlée Autre cancer (autre que cutané ou cervical) dans les 5 dernières années Contre-indication générale à la transplantation
5. Radiothérapie ciblée	Radiothérapie 4500 cGy [150 cGy x 2 / jour + bolus de 5-FU iv (500 mg/m <sup>2</sup> /j) pendant 3 jours]
6. Radiothérapie endobiliaire	Endocurithérapie / Iridium 192 (2 000 à 3 000 cGy sur 1 rayon de 1 cm) + 5-FU iv (225 mg/m <sup>2</sup> /j) ou capécitabine orale (2 g/m <sup>2</sup> /j en 2 doses 2 semaines sur 3) jusqu'à la greffe
7. Laparotomie exploratrice	Laparotomie exploratrice – exploration de toute la cavité abdominale, biopsie de chaque ganglion suspect – palpation du hile du foie pour préciser le pôle inférieur de la tumeur – vérification de l'absence d'envahissement cave à travers le secteur dorsal du foie – prélèvement systématique du ganglion coélique – recherche d'une métastase extrahépatique et d'un envahissement au contact
8. Transplantation	À partir d'un greffon cadavérique ou prélevé sur donneur vivant intrafamilial

CPH = Cholangiocarcinome périhilaire ; 5-FU = 5-Fluorouracile

tivement, 54 % et 62 % selon qu'il existait ou non une cholangite sclérosante associée. Vingt et un (18 %) malades récidivaient après un délai de 25 mois. Le délai le plus long avant récurrence était de 64 mois et 33 des 42 malades qui avaient passé le cap des 5 ans étaient vivants sans récurrence. Les facteurs indépendants associés à la récurrence étaient un CA19.9 > 100 ng/ml au moment de la transplantation, un cancer formant une masse visible à l'imagerie préopératoire, et un long délai d'attente de la greffe. Un cancer résiduel de plus de 2 cm, un faible niveau de différenciation et l'existence d'un envahissement ganglionnaire microscopique à l'examen histologique de l'explant étaient aussi associés à un risque élevé de récurrence.

Ces résultats, d'une qualité exceptionnelle, méritent cependant d'être interprétés à la lueur d'un taux anormalement élevé de complications postopératoires en rapport avec l'irradiation préopératoire (respectivement 20 % de sténoses ou thromboses de la veine porte et de l'artère hépatique) et d'une sélection drastique de la population des malades qui donne à la méthode moins d'intérêt au niveau d'une population qu'à l'échelon individuel.

En France, la transplantation pour CPH non extirpable est un traitement validé et les malades éligibles, après application du protocole de la Mayo Clinic, font l'objet d'une priorisation sur la liste d'attente, N'oublions pas enfin que le nombre des greffons est limité et qu'à chaque organe utilisé dans une indication en devenir, c'est un greffon perdu dans une indication établie. Le recours au donneur vivant apparenté prend dans ce contexte tout son intérêt.

## Conclusion

La chirurgie reste le traitement le plus efficace des CPH. Tout dans ces conditions doit être mis en œuvre pour en favoriser la possibilité aujourd'hui accrue par les progrès de la radiologie interventionnelle et des techniques d'exérèse. Cette ambition commence au moment du diagnostic où la concertation pluridisciplinaire doit s'efforcer de ne pas orienter trop vite vers la dérivation palliative, des malades qui, analysés par un centre expert, pourraient bénéficier d'une exérèse complète et d'une survie prolongée de qualité.

## Références

1. Shaib YH, El-Serag HB, Nooka AK, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A hospital-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1016-21.
2. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma, a spectrum of intrahepatic, perihilar and distal tumors. *Ann Surg* 1996;224:463-73.
3. Deoliveira ML, Schulik RD, Nimura Y, et al. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 53:1363-71.
4. Heimbach JK, Sanchez W, Rosen CB, et al. Trans-peritoneal fine needle aspiration biopsy of hilar cholangiocarcinoma is associated with disease dissemination. *HPB* 2011;13:356-60.
5. Hattori M, Nagino M, Ebata T, et al. Prospective study of biliary cytology in suspected perihilar cholangiocarcinoma. *BJG* 2011;98:704-9.
6. Kawada N, Uehara H, Katayama K, et al. Combined brush cytology and stent placement in a single session for presumed malignant biliary stricture. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1247-51.
7. Corvera CU, Blumgart LH, Darvishian F, et al. Clinical and pathologic features of proximal biliary strictures masquerading as cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2005;201:862-9.
8. Ruys AT, Bennink RJ, van Westreenen HL, et al. FDG-positron emission tomography/computed tomography and standardized uptake value in the primary diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *HPB* 2011;13:256-62.
9. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140:170-8.
10. Matsuo K, Rocha FG, Ito K, et al. The Blumgart preoperative staging system for hilar cholangiocarcinoma: analysis of resectability and outcomes in 380 patients. *J Am Coll Surg* 2012;215:343.
11. Boudjema K, Sulpice L, Garnier S, et al. A simple system to predict perihilar cholangiocarcinoma resectability. *J Gastrointest Surg* 2013;71:247-56.
12. Grandadam S, Compagnon P, Arnaud A, et al. Role of preoperative optimization of the liver for resection in patients with hilar cholangiocarcinoma type III. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3155-61.
13. Chryssou E, Guthrie JA, Ward J, et al. Hilar cholangiocarcinoma: MR correlation with surgical and histological findings. *Clinical Radiology* 2010;65:781-8.
14. Nagino M, Nimura Y, Nishio H, et al. Hepatectomy with simultaneous resection of the portal vein and hepatic artery for advanced perihilar cholangiocarcinoma. An audit of 50 consecutive cases. *Ann Surg* 2010;252:115-23.
15. Chen XP, Lau WY, Huang ZY, et al. Extent of liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *Brit J Surg* 2009;96:1167-75.

16. De Vreede I, Steers JL, Burch PA, et al. Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adju-

vant chemoirradiation for cholangiocarcinoma. Liver Transpl 2000;6:309-16.

17. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. Transplant Int 2010;23:692-7.

## LES CINQ POINTS FORTS

On ne parle plus de cancer du hile ou de tumeur de Klatskin mais de cancer périhilaire (CPH) et il s'agit presque toujours d'un cholangiocarcinome.

Les explorations diagnostiques doivent être réalisées en urgence et comporter un scanner triphasique, une IRM et une bili-IRM. La CPRE n'est pas un bon examen diagnostique de première intention.

Le seul traitement à visée curative est la chirurgie d'exérèse. Elle n'est indiquée qu'en l'absence de métastases et relève de centres experts.

La classification XY de Rennes permet de reconnaître facilement les tumeurs qui sont résécables de celles qui ne le sont pas ou le sont difficilement.

L'optimisation hépatique par l'embolisation portale controlatérale au futur foie restant (FFR) et le drainage biliaire du FFR réduit le risque infectieux postopératoire.

## Questions à choix multiple

### Question 1

Les cholangiocarcinomes périhilaires (*une seule réponse exacte*)

- A. représentent la moitié des cholangiocarcinomes
- B. incluent les cancers de la vésicule qui envahissent le hile
- C. intéressent toujours la confluence des canaux hépatiques droit et gauche
- D. sont la seule cause d'obstruction de la confluence biliaire

### Question 2

Devant une suspicion de CPH, les investigations diagnostiques à réaliser de première intention sont :

- A. un scanner thoracique et abdominal injecté triphasique
- B. une IRM avec injection de produit de contraste
- C. une cholangio-IRM
- D. un PET Scanner
- E. une CPRE

### Question 3

La transplantation hépatique est un traitement possible des CPH :

- A. quel que soit le niveau de l'envahissement
- B. uniquement dans certaines formes non résécables
- C. dans le cadre d'un protocole rigoureux associant radio-chimiothérapie et exploration chirurgicale prégreffe
- D. donne les meilleurs résultats