

ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BENABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE-FES-



MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES DE RESIDANAT  
SPECIALITÉ : ONCOLOGIE MÉDICALE

**Prise en charge des cancers de la vésicule  
Biliaire métastatiques: expérience de l'Hôpital  
Militaire d'instruction MOHAMED V de Rabat**

**Dr NAMAD Tariq**

**Rapporteur : Pr.ICHOU Mohamed**

***Année universitaire : 2014 – 2015***

*Que nos maîtres trouvent ici le  
témoignage de notre reconnaissance Et de  
notre grande estime.*

# **Sommaire :**

**INTRODUCTION**-----

## **Partie théorique :**

**Epidémiologie** -----

**Rappel anatomique** -----

**Facteurs de risque des cancers de la vésicule biliaire** -----

**Histoire naturelle de la carcinogénèse de la vésicule biliaire et biologie moléculaire** -----

**Anatomopathologie** -----

**Diagnostic positif et bilan d'extension** -----

## **Partie pratique :**

**Matériel et méthodes** -----

**Résultats** -----

**DISCUSSION** -----

**CONCLUSION** -----

**ANNEXE (fiche d'exploitation)** -----

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES** -----

# **INTRODUCTION**

Le cancer primitif de la vésicule biliaire est la tumeur maligne la plus fréquente des voies biliaires et représente la 5ème tumeur du tractus gastro-intestinal (1,2,3). Son pronostic est mauvais avec un taux de survie à 5 ans inférieur à 5 % (3).

La symptomatologie est non spécifique, ce qui fait que son diagnostic est le plus souvent tardif, ne permettant pas un traitement curatif.

Le but de notre travail vise à faire une mise au point sur les différents aspects

épidémiologiques, cliniques, et thérapeutiques et évolutifs des cancers de la vésicule biliaire (VB) métastatiques à travers une étude rétrospective comportant 24 cas de cancers de VB stade IV colligés au service d'oncologie médicale de l'Hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat sur une durée de 4 ans (janvier 2010-Janvier 2014) avec une revue de la littérature.

**PARTIE  
THEORIQUE**

# EPIDEMIOLOGIE :

## 1. Dans le monde :

### 1.1- L'incidence

Le cancer de la vésicule biliaire (VB) représente 3% de toutes les tumeurs malignes. Il se place au 5ème rang des cancers digestifs après les cancers du colon, du rectum, de l'estomac et du pancréas. Son incidence globale est de 2 à 6/100 000 habitants. Elle varie selon le sexe, les groupes ethniques et les régions géographiques.

Les incidences les plus élevées du CVB sont retrouvées en Inde et au Pakistan où elle atteint jusqu'à 7.5/100000 hommes et 23/100000 femmes. Cette incidence est également élevée en Asie de l'est (Corée et Japon), en Europe de l'est, en Amérique du sud (Colombie, Pérou, Chili) et en Alaska. (4-10). Par contre, l'Europe du nord et l'Amérique du nord présentent les incidences les plus basses.

### 1.2 Le sexe :

Le cancer de la VB touche préférentiellement les femmes. Selon la littérature, le sexe ratio femme/homme s'étend entre 2:1 et 3:1. Cette fréquence est probablement liée à la haute prévalence de la lithiase vésiculaire chez la femme. (10)

### 1.3- L'âge

L'incidence des cancers de la VB augmente avec l'âge dans les deux sexes. Elle atteint un maximum à la 6ème et 7ème décennie. Ils surviennent rarement avant 50 ans. L'âge moyen est compris entre 55 ans et 68 ans (10-11).

## 2. Au Maroc :

Au Maroc, il est difficile d'apprécier l'incidence exacte du cancer de la VB en absence d'un registre épidémiologique national.

Selon le registre de Rabat publié en 2012, le cancer de la vésicule biliaire représente 1% de l'ensemble des cancers. Il est placé au 4ème rang après les cancers colorectaux, gastriques et œsophagiens(12).

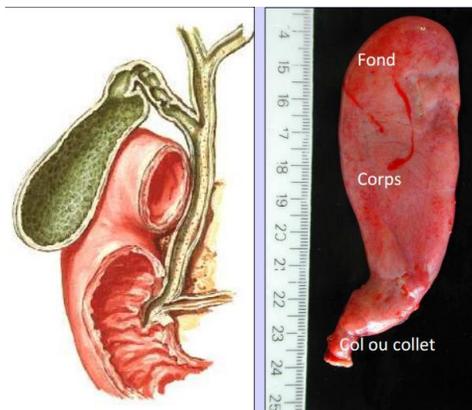
D'après le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC) (13).

L'incidence des cancers de VB enregistrée entre 2005 et 2007, était de 1,2%. Cette tumeur atteint surtout les femmes âgées de plus de 60 ans.

## RAPPEL ANATOMIQUE :

La vésicule biliaire est un petit sac avec un fond, un corps et un col (ou collet). (Figure 1). Elle est collée à la face antérieure du foie. On a souvent du parenchyme hépatique sur les pièces opératoires de cholécystectomie.

Figure 1



# Facteurs de risque :

## 1-Sexe féminin

L'incidence des lithiases vésiculaire et des CVB sont plus élevées chez la femme. Ceci peut être lié à une exposition prolongée aux œstrogènes. Ceci pourra être expliqué vu que les œstrogènes augmentent la sécrétion du cholestérol et des métabolites toxiques dans la bile, favorisant ainsi la lithogénèse et les modifications dysplasiques au niveau de la muqueuse vésiculaire [14,15]. La multiparité et la grossesse –période où le taux d'œstrogène est très réduit- représente également un autre facteur de risque des calculs et des CVB.

## 2-La lithiase vésiculaire :

Les calculs vésiculaires sont étroitement associés aux cancers de la VB. Le risque de cancer est 4 à 5 fois plus important chez les sujets porteurs d'une lithiase. 75 à 92% des CVB sont associés à une pathologie lithiasique [16-17].

La prévalence de la lithiase est plus élevée chez les femmes, ceci pourrait expliquer la fréquence des cancers de VB chez les femmes par rapport aux hommes. On suggère que la présence d'un calcul vésiculaire peut entraîner une dysplasie de la muqueuse vésiculaire par 2 mécanismes: en entraînant une irritation chronique et en ralentissant la vidange vésiculaire.

Le risque de cancer de VB est variable selon la composition, la taille des calculs et l'association à d'autres facteurs de risque.

## 3-Anomalies de la jonction bilio-pancréatique (AJBP) :

Les anomalies de la jonction bilio-pancréatique (AJBP) sont des anomalies congénitales dans lesquelles la jonction entre le cholédoque et le canal de Wirsung

se situe en amont du sphincter d'Oddi, soit par l'existence d'un canal commun  $\geq 15\text{mm}$  ou par l'abouchement perpendiculaire du cholédoque sur le canal pancréatique principal. Les AJBP sont considérées comme un facteur de haut risque des CVB. Selon plusieurs études, 50 à 90% des AJBP sont associées à un CVB [18].

**4-Autres** : Adénomes et Adénomyomatose vésiculaire, Infections bactériennes chroniques, Vésicule porcelaine

#### **5- Carcinogénèse et risque professionnel**

l'incidence est relativement élevée chez les sujets exerçant certaines professions: le secteur du caoutchouc, le papier, les chaussures, le textile industriel, le secteur de l'automobile, l'industrie métallurgique ainsi que dans les industries manipulant la Benzidine et la Bêta naphthylamine. (10)

# Histoire naturelle du cancer de la vésicule biliaire et biologie moléculaire

Quoique l'inflammation chronique de la muqueuse soit la condition le plus souvent mise en cause, l'histoire naturelle du CVB n'est pas très bien élucidée.

Elle s'observe lors de la cholécystite lithiasique chronique, du portage chronique des germes dans la bile ou de l'existence d'un reflux bilio-pancréatique chronique [19]. Cette inflammation-agression chronique de la paroi interne de la vésicule biliaire est à l'origine de lésions métaplasiques, souvent de type intestinal, puis dysplasiques.

L'estimation de la durée du passage dysplasie – CIS – cancer invasif a été prédite à partir de l'âge où le diagnostic de ces lésions a été fait. L'âge moyen des patients présentant une dysplasie est de 51,9 ans, celui d'un CIS est de 56,8 ans et d'un carcinome infiltrant est de 62,9 ans ce qui suggère que l'évolution des dysplasies vers les carcinomes invasifs se fait pendant 10 à 15 ans [20-21].

La susceptibilité génétique a été fortement évoquée pour expliquer la dégénérescence maligne chez certaines populations à risque [22-23].

De nombreuses modifications génétiques interviennent dans la carcinogenèse de la vésicule biliaire. Elles impliquent l'activation de certains gènes oncogènes et/ou l'inactivation de certains gènes suppresseurs de tumeurs.

Les altérations les plus étudiées intéressent les délétions chromosomiques ou les pertes d'hétérozygotie (LOH : loss of heterozygosity) du TP53, les mutations/altérations de l'expression du gène K-ras et du CDKN2 [10, 22-24].

### **1- Gène K-ras :**

Les mutations du gène k-ras sont retrouvées dans 0-73% des cas selon les études [25-26]. La fréquence des mutations du gène k-ras dans les CVB est plus élevée chez les sujets porteurs d'une anomalie de la jonction bilio-pancréatique. Sa prévalence est de 50 à 83% des cas [25,27]. D'après une étude génétique sur les cancers et les lésions précancéreuses de la vésicule biliaire, les mutations du gène K-ras ont été retrouvées dans 50% des cancers associés à une anomalie de la jonction bilio-pancréatique et seulement 6% des cas sans cette anomalie.

### **2- Gène TP53 :**

Gardien du génome, le gène TP53 est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le bras court du chromosome 17 (17p). Il code pour la protéine p53 qui règle de façon négative le cycle cellulaire et de façon positive l'apoptose empêchant ainsi la prolifération des cellules porteuses de dommage et de remaniement génétique susceptible d'induire un cancer.(10)

### **3- Gène CDKN2 :**

Le CDKN2 connu également sous le nom de INK4 $\alpha$  ou MTS1 est un gène suppresseur de tumeur. Il se localise sur le chromosome 9 en p21-22 et code pour des inhibiteurs de l'activité kinase CDK4-cycline D comprenant les protéines p15, p16 et p18 (10).

L'inactivation du gène p16/INK4 $\alpha$  (par délétion ou mutation) est fréquemment incriminée dans la carcinogenèse de multiples cancers notamment celui de la vésicule biliaire(10).

# Anatomie pathologie

- Ce sont des tumeurs hétérogènes à point de départ épithélial.

## Macroscopie : (28)

3 formes prédominantes: infiltrante +++, papillaire, et nodulaire. L'extension est surtout locale, de proche en proche le long des parois des canaux biliaires, notamment vers le lobe caudé. Le fréquent envahissement des gaines nerveuses est source de récurrence locale. L'envahissement des autres éléments (veine porte, artère hépatique) du pédicule hépatique complique toujours la chirurgie, la contre-indique parfois. L'envahissement de contiguïté peut également atteindre le pancréas et le duodénum. Des métastases ganglionnaires ou hépatiques peuvent ainsi survenir.

## Microscopie : (29)

Le type histologique: Dans 98% = carcinome, le plus souvent adénocarcinome, plus rarement: Carcinome épidermoïde. Dans moins de 2% autres types : sarcomes et lymphome

Le siège de la tumeur :

→ fond 30%

→ corps 45%

→ collet ou canal cystique 25%

# Diagnostic positif

## *A-Etude clinique*

Le diagnostic clinique des CVB reste difficile à cause d'une symptomatologie vague et non spécifique.

### *1- les signes fonctionnels*

- Douleur : c'est le symptôme le plus constant. Elle est le plus souvent de type biliaire ; colique hépatique ou parfois douleur de l'hypochondre droit ou comme épigastralgies atypiques. Elle peut être d'apparition récente ou évoluant depuis plusieurs années.
- Ictère : L'obstruction de la voie biliaire entraîne un ictère rétionnel d'évolution progressive.
- Autres signes : Les nausées et les vomissements

### *2- les signes généraux*

- Amaigrissement : souvent associé à une asthénie et anorexie entrant dans le cadre du syndrome néoplasique.
- Fièvre : c'est un signe inconstant.

### *3- L'examen clinique*

Les signes les plus fréquemment rencontrés témoignent d'une maladie très évoluée.

#### 3.1- Masse de l'hypochondre droit :

Le CVB se manifeste dans 15 à 50% des cas par une masse de l'hypochondre droit. Elle est de consistance dure, à bord inférieur arrondi, en continuité avec le rebord hépatique. Elle est indolore et mobile avec la respiration.

La palpation trouve soit une simple sensibilité voire une défense de l'hypochondre droit voire un Murphy positif.

### 3.2- Hépatomégalie :

Elle est secondaire à un envahissement tumoral ou à une obstruction des voies biliaires.

### 3.3- Ascite :

Elle est observée dans les formes avancées.

## *B- Examens para cliniques*

### 1- Bilan biologique

#### *1.1- Bilan hépatique et inflammatoire*

Il n'a aucun intérêt diagnostique. On peut retrouver :

- Un syndrome de cholestase en cas d'obstruction des voies biliaires.
  - Une cytolyse hépatique en cas d'envahissement hépatique.
- \* Un syndrome inflammatoire en rapport avec une cholécystite chronique.- Une hyperleucocytose modérée - Une anémie, - Une augmentation de la VS et du fibrinogène.

#### *1.2- Les marqueurs tumoraux (sans grand intérêt)*

Aucun marqueur n'est spécifique des Cancers des voies biliaires.

CA 19-9: Sensibilité 80%, spécificité 50-85%

ACE, CA125: Sensibilité 30-50%, spécificité non supérieure.

ACE + CA 19-9: controversé, fiabilité = 86%.

ACE, CA 19-9, CA 125: +/- élevés en cas d'obstruction biliaire bénigne leur élévation persistante après drainage: est évocatrice de cancer +++ (30).

L'ACE (antigène carcino-embryonnaire) et le CA 19-9 (carbohydrate antigène 19-9) sont des marqueurs souvent positifs en présence de cancers du tube digestif. Une concentration en ACE > 4 µg/l est spécifique dans 93% des cas, mais ne représente que 50% de sensibilité. Pour le CA 19-9, une concentration > 20 U/ml à 79,4% de sensibilité et 79,2% de spécificité (10-11). L'αFP (alphafoeto-protéine) peut être élevée mais ne présente aucune spécificité pour les CVB (10,11,31)

## 2- Bilan radiologique

### ■ *Echographie:*

- Encore souvent l'examen de 1<sup>ère</sup> intention.
- Confirme et localise 90% des obstructions biliaires.
- recherche les métastases hépatiques +++ et ganglionnaires
- Aide au Diagnostic différentiel (lithiase, Mirizzi...)
- Limites: Tumeurs infiltrantes, petites, perihiliaires => difficiles à détecter

### ■ *Tomo-Densitométrie (TDM) spiralée:*

- Si IRM inaccessible ou douteuse.
- Notamment avec appareil multi-détecteur (reconstructions multiplanaires,) : utile dans les tumeurs hilaires.

### ■ *Tomographie par Emission de Positrons (TEP) scan :*

- Sensibilité et spécificité 80-90% : Diagnostic du cancer vésiculaire nodulaire si écho et/ou TDM non concluantes.
- Détection de métastases méconnues par imagerie morphologique et recherche récidive

### **3- Echo endoscopie**

Elle a un intérêt dans le diagnostic et l'évaluation de l'extension de la tumeur en profondeur dans la paroi vésiculaire, dans le parenchyme hépatique et les voies biliaires (10-11). Elle permet de différencier entre un cancer précoce et avancé.

### **4- La paroscopie**

Elle permet de détecter les métastases péritonéales de petit volume et les lésions hépatiques secondaires ayant échappées à l'imagerie ainsi que de réaliser des biopsies pour l'étude histologique. La laparoscopie permet également d'identifier les formes non résecables et évite des laparotomies inutiles chez 1/3 des patients présentant un CVB considéré comme opérable après le bilan radiologique (11).

Elle contribue par conséquent à diminuer la morbidité et la mortalité liées à la laparotomie et permet de mettre en oeuvre un traitement palliatif dans un plus bref délai.

# *Les recommandations de la FFCD*

*Fédération Francophone de Cancérologie Digestive :*

## *Bilan d'extension (32)*

Niveau de la recommandation : grade C

- IRM avec CRM et angio-IRM
- TDM spiralee si IRM non réalisable ou insuffisante
- Radiographie thoracique (TDM thoracique si résection à visée curative envisagée)
- TDM cérébrale si signes d'appel
- Scintigraphie osseuse si signes d'appel ou si résection à visée curative envisagée
- TEP si résection à visée curative envisagée

Au terme de ce bilan, la tumeur est classée selon la classification TNM :

### **TNM 2009**

**T** → Tis → Carcinome in Situ

T1 → T1a : envahissement de la muqueuse

T1b : envahissement de la musculature

T2 → atteinte du tissu conjonctif péri musculaire

T3 → tumeur dépassant la séreuse ou envahissement 1 ou 2 organes adjacents (foie < 2cm)

T4 → atteinte de 2 organes adjacents ou plus ou envahissement hépatique (foie > 2cm)

**N** → N0 → pas d'envahissement ganglionnaire régional

N1 → atteinte des ganglions cystiques, péri cholédociens et hilaires

N2 → atteinte des ganglions péri pancréatiques, péri duodénaux, péri portaux, cœliaques mésentériques supérieurs

M → M0 → pas de métastases à distance

M1 → métastases à distance

<i>Stade</i>	<i>TNM</i>	<i>Description</i>
I	T1N0M0	Limité à la couche musculaire
II	T2N0M0	Pénétration du muscle dans le tissu conjonctif périmusculaire
III	T3N0M0 T1-3N0-1M0	Invasion du foie < 2 cm Métastases aux ganglions lymphatiques jusqu'à la région péricholédocienne
IVA	T4N0-1M0	Invasion du foie > 2 cm avec ou sans métastases aux ganglions lymphatiques jusqu'à la région péricholédocienne
IVB	T1-4N2M0 T1-4N0-2M1	Métastase aux ganglions lymphatiques au-delà de la région péricholédocienne Métastases à distance

# Matériels et Méthodes

# Matériels

Cette une étude rétrospective incluant 24 patients pris en charge au service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de rabat pour un cancer de la vésicule biliaire localement avancé ou métastatique et qui ont reçu dans la majorité des cas une chimiothérapie palliative à base de platine et/ou gemcitabine. Tous les dossiers de nos patients ont été exploités du janvier 2010 au Janvier 2014.

Nos critères d'inclusion :

- Âge > 18ans
- Cancer de la vésicule biliaire confirmé par l histologie
- Cancer localement avancé ou métastatique d'emblée
- Performance Status 0-1-2
- Bilan biologique correct
- Accord du patient pour le traitement

Les critères d'exclusion

- Performance status > 2
- Bilan biologique perturbé ; Cholestase, fonction rénale et ou hépatique altérées,
- Refus du patient de se faire traiter

# Méthodes

L'acheminement de la chimiothérapie était selon les protocoles décidés au cours des Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) soit Gemcitabine-Oxaliplatine, soit Gemcitabine-Cis platine soit Gemcitabine en monothérapie.

Tous nos patients ont bénéficiés d'une chambre implantable avant traitement et toutes les cures ont été précédées d'une prémédication (corticothérapie et setrons) et une bonne réhydratation pour patients sous cis platine.

Un bilan biologique standard, radiologique fait de tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne et dosage des marqueurs tumoraux de référence ont été réalisés au départ et avant tout traitement.

Un examen clinique et un bilan biologique étaient de mise avant chaque cure afin que l'oncologue puisse évaluer la tolérance de chaque cure de chimiothérapie.

La toxicité était appréciée et quantifier selon le grading délivré par l'Institut National du Cancer (NCI) et après 3 cycles ou devant des signes cliniques d'appels suspectant une progression ; une évaluation faite d'examen clinique, TDM TAP, bilan biologique et marqueurs tumoraux.

Une fiche d'exploitation a été établie permettant de préciser les caractéristiques de nos patients (Annexe 1).

Les réponses objectives ont été déterminées selon les critères radiologiques de Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST).

Le temps écoulé jusqu'à la progression était estimé par la méthode de Kaplan-Meier (Annexe 2).

# Résultats

# Evaluation thérapeutique

Les dossiers de tous nos patients ont été exploités et examinés à fin d'établir un profil d'évaluation au traitement après chaque 3 cycles en se basant sur les critères cliniques du patient, sur les données décelées au cours des inter-cures et les résultats radiologiques et biologiques.

L'usage des critères de RECIST a permis une bonne appréciation et l'évaluation des réponses objectives, Réponses partielles, Stabilité de la maladie ou même une progression.

Les marqueurs tumoraux réalisés chez tous nos malades et leur profil chronologique étaient hétérogènes avec plus de 70% d'augmentation 20% de stabilité et 4% de diminution.

2 patients ont présentés une réponse jugée partielle

5 patients ont gardé une stabilité après 3 cycles et 15 patients ont progressés au cours de la même période du traitement.

Devant une altération rapide de l'état général ; 2 patients n'ont même pas commencé une chimiothérapie et ont bénéficié seulement de soins de support et gestion de la douleur.

4 patients n'ont pas achevés le 1er cycle de chimiothérapie.

3patients soit 12.5% ont passé à la chimiothérapie 2ème ligne à base Capécitabine.

A cause de l'intolérance du traitement ; 6 patients (25%) ont été sujet de réduction de dose de l'oxalipatine et 4 patients (16.66%) ont nécessité son arrêt vue

la neuropathie grade 2 persistante.

La survie moyenne était de 4.70 mois (01-15mois).

## Annexe 1

Données patients	Nombre	Pourcentage
Total des patients	24	100%
Âge (médiane)	56.57 ans	
Sexe : Femmes	14	58.33%
Hommes	10	41.66%
OMS : 0	7	29.16
1	11	45.83
2	6	25
Histologie :	24	100
Adénocarcinome	24	100
Autres type histologique	0	0
Maladie :		
• Métastatique	18	75
• Localement avancé	6	25

Site de métastases :		
• Foie	15	62.5
• Péritoine	9	37.5
• Poumon	4	16.66
• Ganglions	11	45.83
• Autres		
Chirurgie		
• Cholécystectomie	16	66.6
• Bisegmentectomie hépatique IV et V	3	12.5
Chimiothérapie		
1 <sup>ère</sup> ligne		
• Gemzar-CDDP	3	12.5
• Gemzar-Oxaliplatine	14	58.3
• Gemcitabine	5	20.8
• Autres		
Autres lignes		
• 2 <sup>ème</sup> ligne	3	12.5
• 3 <sup>ème</sup> ligne	0	0

Toxicité	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>Hématologie</b>				
• Anémie	58%	12.5 %	8%	21%
• Neutropénie	46%	16.6 %	12.5%	15%
• Thrombopénie	66.5%	20.3 %	0%	0%
<b>Digestive</b>				
• Diarrhée	41.6%	25%	8%	0%
• Nausées& Vomissements	33.3%	50%	16.6%	4.16%
• Mucite	29.16%	12.5%	0%	8.3%
<b>Neuropathie</b>	45.8%	37.5%	0%	0%

Perte du poids (Sarcopénie)

< 10% → 29.1%

>10% → 41.6%

Insuffisance Hépatique : 16.6%

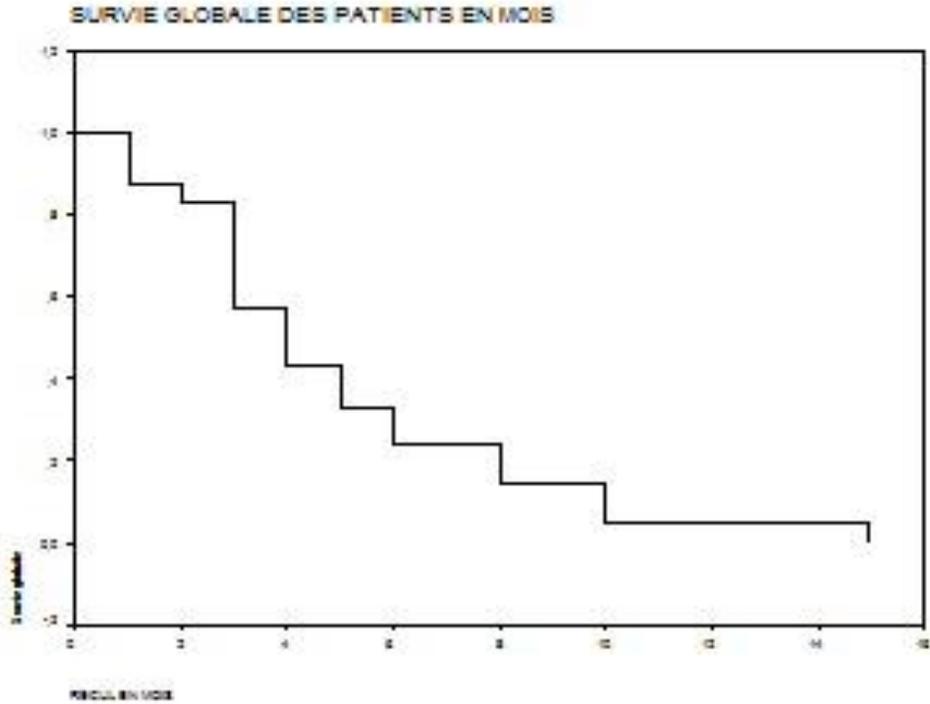
Insuffisance Rénale : 12.5%

Toxicité Auditive : 4.16%

Syndrome Main-Pied : 8.33%

# Courbe Kaplan-Meier

## Annexe 2



# Discussion

## *L' incidence des Tumeurs de la vésicule biliaire*

Le cancer de la vésicule biliaire est au cinquième rang des cancers digestifs et le plus fréquent des cancers des voies biliaires (deux tiers). Sa prévalence est de 3/100000 habitants dans les pays occidentaux. Ce cancer est rare avant 50 ans mais ensuite l'incidence croît et de façon plus rapide chez les femmes reflétant l'épidémiologie de la lithiase vésiculaire, principal facteur de risque (risque relatif  $\geq 3$ ) de ces cancers de la vésicule biliaire. Les taux de cancers de la vésicule les plus élevés ont été observés dans des registres en Amérique du Sud, au Japon et en Europe de l'Est alors que des taux très faibles ont été notés en Amérique du Nord et en Afrique Noire. Il semble exister une susceptibilité ethnique chez les Indiens d'Amérique, les Mexicains et les Maori de Nouvelle- Zélande. (33)

Environ, 50 % des cancers de la vésicule biliaire sont diagnostiqués de façon fortuite lors de l'examen histologique après cholécystectomie [34]. Une preuve histologique est disponible dans 85 % des cas, ce qui contraste avec les cancers des voies biliaires, et 83 % sont des adénocarcinomes. Les autres histologies peuvent être le carcinome épidermoïde et le carcinome adéno-squameux.

## *Pronostic et traitement*

Le pronostic des cancers de la vésicule biliaire est très sombre. La survie globale à 5 ans est d'environ 5 %. Seuls l'âge au diagnostic et le stade du cancer se révèlent être des facteurs pronostiques indépendants. La chirurgie curative est réalisée dans 37 % des cas et permet une survie à 5 ans de 60 % alors que la survie après chirurgie palliative n'est que de 4 %. Les taux de chirurgie à visée curative ont doublé depuis 1976, ce qui reflète un progrès considérable en matière de

performance diagnostique, une rapidité de prise en charge et une plus grande agressivité des chirurgiens. La place de la radiothérapie et de la chimiothérapie adjuvantes reste encore floue et nécessite la réalisation d'essais randomisés contrôlés futurs pour préciser leur intérêt. (33)

# Chimiothérapie

## *Y a t-il un intérêt à faire une chimiothérapie ?*

Jusqu'en 2010, un seul essai contrôlé randomisé scandinave de petite taille avait montré une amélioration de la qualité de vie et de la survie globale avec une chimiothérapie par 5-fluoro-uracile (5FU) et acide folinique (plus etoposide si bon état général) par rapport aux soins de support exclusifs chez des patients avec cancer biliaire ou pancréatique avancé, n'atteignant cependant pas la significativité statistique dans le sous-groupe des patients atteints de cancer biliaire, et au prix d'une toxicité non négligeable (grade 3-4 : 41 %) [35].

En 2010, un essai contrôlé randomisé indien, cette fois-ci spécifiquement dévolu aux cancers biliaires avancés, a montré une supériorité en termes de taux de réponse objective et de survie globale d'une chimiothérapie par gemcitabine et oxaliplatine par rapport aux soins de support exclusifs (mais aussi par rapport à une chimiothérapie par 5FU et acide folinique) [36-37].

Ces deux essais montrent d'une part que l'association 5FU-acide folinique en bolus est toxique et peu active dans les cancers biliaires avancés, et d'autre part, qu'une chimiothérapie de première ligne associant gemcitabine et oxaliplatine est une option thérapeutique légitime chez les patients avec cancer vésiculaire avancé dont l'état général n'est pas trop altéré (OMS < 2). Dans notre étude 2 patients n'ont pas reçu de chimiothérapie et leur survie était moins de 60 jours trop court par rapport aux patients recevant une chimiothérapie est qui était de l'ordre de 4.7mois.

### ***Quelle chimiothérapie de première ligne ?***

Un deuxième essai contrôlé randomisé publié en 2010 a conforté l'association gemcitabine – platine comme standard de chimiothérapie en première ligne de traitement des cancers biliaires avancés [3]. L'essai britannique ABC-02 a démontré, chez 410 patients avec statut de performance ECOG 0 à 2 et obstruction biliaire contrôlée (bilirubinémie totale < 1,5 N), la supériorité du schéma GEMCIS sur la gemcitabine seule (administrée selon le schéma classique de Burris et al.). Le bénéfice de survie avec le schéma GEMCIS était indépendant du stade tumoral (localement avancé ou métastatique), mais aussi du site tumoral primitif (voies biliaires intra- ou extra-hépatiques, hile, vésicule biliaire, ampoule de Vater). Ces résultats ont été confortés par ceux de l'essai randomisé de phase II japonais BT-22 [38]. De ce fait, le schéma GEMCIS est le premier standard de chimiothérapie de première ligne chez les patients avec cancer biliaire avancé.

Dans notre étude 3 patients ont reçu GEMCIS, 14 ont reçu GEMOX et 5 ont reçu GEMZAR. La médiane de survie dans le bras GEMCIS était 5.1 mois, 4.6 pour GEMOX et 3.9 mois pour GEMZAR en monothérapie et d'après nos résultats, on rejoint les données des études citées faisant de GEMCIS le standard actuel.

### ***Quelle chimiothérapie au-delà de la première ligne ?***

Aucun essai randomisé n'étant disponible dans la littérature, aucune donnée ne permet de définir des options thérapeutiques en deuxième ligne. Tout au plus peut-on suggérer qu'une succession gemcitabine-platine puis chimiothérapie à base de fluoropyrimidine puisse être raisonnable en termes de toxicité et de possibilité de réponse ou à tout le moins de stabilisation tumorale. Dans notre série, on a opté pour la capecitabine ; pro-drogue orale du 5-fluoro-uracile.

### ***Quelles toxicités devons-nous guetter ?***

La toxicité citée dans la littérature (39) dans le traitement du cancer de la vésicule biliaire était comme dans notre étude dominé par la toxicité hématologique essentiellement la neutropénie 27% (grade<sup>3/4</sup>) versus 20%, la toxicité digestive était inférieure à celle décrite dans l'étude coréenne de KIM 8% Vs 15%. La neuropathie était plus de 40% pour les grades 1 et 2 d'où la nécessité de l'arrêt de l'oxaliplatine avant l'installation d'une neuropathie invalidante. Une perte de poids était découverte chez presque tous les patients avec une sarcopénie >10% de la perte de la masse musculaire chez 41.6% surtout dans les derniers cycles de la chimiothérapie. Les autres toxicités ont été rarement rapportées.

### ***Thérapie ciblée, quelle place aux perspectives ?***

#### ***Agents ciblés seuls***

Des résultats publiés utilisant le bortezomib (40), le sorafenib [41-42] et le lapatinib [43] ont été décevants.

L'erlotinib a été évalué chez 42 patients (dont 16 avec carcinome vésiculaire), parmi lesquels 24 (57%) avaient reçu antérieurement une chimiothérapie [44]. Une expression tumorale d'EGFR était trouvée dans 29 des 36 cas étudiés (81 %). La toxicité était celle attendue avec cet agent (rash, diarrhée, asthénie). Le taux de réponse était faible (trois réponses partielles, soit 8 %) mais avec un taux de contrôle. Globalement, l'activité des agents ciblés testés jusqu'à présent apparaît marginale lorsqu'ils sont utilisés seuls, à l'exception peut-être de la combinaison erlotinib-bevacizumab [45-46] et du selumetinib [47], dont les résultats en termes de survie sans progression et de survie globale sont proches de ceux rapportés avec la chimiothérapie cytotoxique systémique.

## ***Qu' en est-il de la Combinaisons agent ciblé – chimiothérapie ?***

Cinq études à ce jour, dont deux randomisées, ont évalué des combinaisons agent ciblé – chimiothérapie [48-49]. La combinaison GEMOX – bevacizumab a été évaluée dans une étude de phase II mono-bras dont l'objectif principal n'a pas été atteint.

La combinaison GEMOX – anti-EGFR a été évaluée dans les quatre autres études. Les premiers résultats de la strate « statut tumoral KRAS sauvage » d'une étude suédoise ont été rapportés [50] – la strate « statut tumoral KRAS muté.

Dans une étude autrichienne de phase II, le taux de réponse (63 %), la survie sans progression (8,3 mois) et la survie globale (12,7 mois) ont été parmi les plus élevés rapportés à ce jour en traitement des cancers biliaires avancés, avec même un taux de résection secondaire de 30 % [51],

L'essai de phase II randomisé franco-allemand BINGO (Biliary cancers : EGFR Inhibition, Gemcitabine and Oxaliplatin) a randomisé 150 patients entre GEMOX plus cetuximab et GEMOX seul. L'analyse intermédiaire planifiée sur les 36 premiers patients montrait un taux de survie sans progression à 4 mois de 50 % dans le bras GEMOX seul et de 61 % dans le bras combiné. L'objectif principal (obtenir un taux de survie sans progression à 4 mois d'au moins 60 % dans le bras combiné) a donc été atteint.

Enfin, les résultats d'un essai sud-coréen de phase III comparant GEMOX seul ou GEMOX plus erlotinib (100 mg/j) ont été rapportés à l'ASCO 2011 [20]. L'objectif principal (survie sans progression) n'a pas été atteint ( $p = 0,0796$ ) dans la population globale de l'essai ( $n = 268$ ), mais l'a été dans le sous-groupe des patients atteints de cholangiocarcinome ( $n = 180$ ) (5,9 vs 3,0 mois,  $p = 0,0495$ ).

## Conclusion

Les cancers de la vésicule biliaire sont rares dans la population générale, surviennent à des âges avancés avec une prépondérance féminine. Leur pronostic reste sombre malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques. En situation métastatique ou localement avancé.

L'association gemcitabine-platine (schéma GEMCIS) était retenu comme un standard d'autre part [53] en 1ère ligne et le schéma GEMOX comme étant une option thérapeutique valable pour les patients en bon état général malgré l'absence d'essai contrôlé randomisé comparant ces deux schémas.

Des premiers résultats encourageants ont été obtenus avec les agents ciblés (erlotinib, bevacizumab, selumitinib) notamment en association à la chimiothérapie.

La médiane de survie très limitée et la toxicité résultante des protocoles approuvés rendent cette prise en charge très difficile et même décevante.

## Take home messages

- Les fluoropyrimidines, la gemcitabine et les dérivés du platine sont les cytotoxiques à privilégier
- La chimiothérapie (par gemcitabine et oxaliplatine) est supérieure aux soins de support
- La combinaison gemcitabine-cisplatine (schéma GEMCIS) est le premier standard de première ligne chez les patients avec cancer biliaire avancé à l'état général encore conservé. Le schéma GEMOX est une alternative raisonnable.
- Si l'état général est trop altéré, l'abstention est recommandée (soins de support exclusifs).
- Aucune donnée ne permet de définir actuellement de standard en deuxième ligne ou au-delà.
- Aucune donnée ne valide encore un agent ciblé seul ou en association à la chimiothérapie, tant en première ligne qu'au-delà.

## Références

1. Hamrick RE Jr, Liner FJ, Hastings PR, Cohn I Jr. Primary carcinoma of the gallbladder. *Ann Surg* 1982;195:270–3.
3. Baillie J. Tumors of the gallbladder and bile ducts. *J Clin Gastroenterol* 1999;29:14–21.
2. Glehen O, Czyglik O, Donsbeck AV, et al. Gallbladder cancers discovered fortuitously. *Ann Chir* 2000;125:137–43.
- 4: Sunil Sheth et al. Primary Gallbladder Cancer: Recognition of Risk Factors and the Role of Prophylactic Cholecystectomy. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95:1402–1410. By American College of Gastroenterology
- 5: Csendes A, Medina E. Epidemiological features of cancer in Chile. *Rev Med Chile* 1983; 111: 69 – 75.
- 6: Serra I, Calvo A, Maturana M. Changing trends of gallbladder cancer in Chile: A high-risk area. *International Journal of Cancer* 1990; 45:376–7.
- 7: Strom BL, Soloway RD, Rios-Dalenz JL, et al. Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case control study. *Cancer* 1995;76:1747–56.
- 8 : F. Farah-Klibi et M. Ben Rejeb. Carcinome adénosquameux primitif de la vésicule biliaire. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (2008) 32, 632—634
- 9: Juan José Barcia et al. Gallbladder Carcinoma in the “Hospital de Clinicas” of Uruguay: 1998–2002. A Clinicopathologic Study of Five Cases in 802 Cholecystectomies. *Annals of DIAGNOSTIC PATHOLOGY* .VOL 8, NO 1 FEBRUARY 2004
- 10 : LOUKILI M. Aspects anatomopathologiques des cancers de la vésicule biliaire (à propos de 30 cas) thèse de doctorat en médecine 61/09 sur <http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/theses/theses09.php>.

11: StavrosGourgiotis, Hemant M. Kocher et al. Gallbladder cancer. The American Journal of Surgery (2008) 196, 252–264.

12. [www.smed-maroc.com/images/pdf/Registre-Cancer-Rabat%202006-2008.pdf](http://www.smed-maroc.com/images/pdf/Registre-Cancer-Rabat%202006-2008.pdf),  
edition juin 2012

13. [http://www.contrelecancer.ma/site\\_media/uploaded\\_files/RCRC\\_-\\_28\\_mai\\_2012.pdf](http://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRC_-_28_mai_2012.pdf)

14: AjitVenniyoor. Cholesterolgallstones and cancer of gallbladder(CAGB):  
molecular links. MedicalHypotheses (2007) 70, 646–  
653. doi:10.1016/j.mehy.2007.06.040.

15: Kliewer SA. Cholesterol detoxification by the nuclear pregnane X receptor.  
PNAS 2005;102:2675–6.

16: S. Cleary, L. Dawson, J. Knox, S. Gallinger. Cancer of the Gallbladder and  
Extrahepatic Bile Ducts. Current Problems in Surgery, Volume 44, Issue 7, Pages 396–  
482.

17: AjitVenniyoor. Cholesterolgallstones and cancer of gallbladder(CAGB):  
molecular links. MedicalHypotheses (2007) 70, 646–653.  
doi:10.1016/j.mehy.2007.06.040.

18: Bing Hu, Biao Gong, Dai–yun Zhou. Association of  
anomalous pancreaticobiliary ductal junction with gallbladder carcinoma in Chinese  
patients: an ERCP study. Gastrointest Endosc 2003;57:541– 5.)

19 : R. Kianmanesh, S. Scaringi, B. Castel, Y. Flamant, S. Msika. Lésions  
précancéreuses de la vésicule biliaire. Journal of Chir 2007, 144, N°4. Elsevier  
Masson.

20: S. Cleary, L. Dawson, J. Knox, S. Gallinger. Cancer of the Gallbladder and  
Extrahepatic Bile Ducts. Current Problems in Surgery, Volume 44,  
Issue 7, Pages 396–482.

21 : Roa I, de A, X, Araya JC, Roa J. Preneoplastic lesions in gallbladder cancer. J  
Surg Oncol 2006;93:615–623.

22 : R. Kianmanesh, S. Scaringi, B. Castel, Y. Flamant, S. Msika. Lésions précancéreuses de la vésicule biliaire. Journal of Chir 2007,144, N°4. Elsevier Masson.

23: Levin B. Gallbladder carcinoma. Ann Oncol 1999;10:129–130.

24 :Roa JC, Anabalon L, Tapia O, Melo A, de A, X, Roa I. Frequency of K-ras mutation in biliary and pancreatic tumors]. Rev Med Chil 2005;133:1434–1440.

25: Eduardo C. et al. Epidemiology and Molecular Pathology of Gallbladder Cancer. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2001;51:349–364

26: Yong-Tae Kim et al. Genetic alterations in gallbladder adenoma, dysplasia and carcinoma. Cancer Letters 169 (2001) 59–68

27: Hanada K, Itoh M, Fujii K, et al. K-ras and p53 mutations in Stage I gallbladder carcinoma with an anomalous junction of the pancreaticobiliary duct. Cancer 1996;77:452–458

28. A. Guinot. Cancer de la vésicule biliaire : classification et implications thérapeutiques ; <http://www.chirurgievisceraledelouest.com/concervesiculebilaiareguinot2007.pdf>

29. sakamoto et al; Ann surg 1998,227 :405– 411

30. Carpelan-Holmstrom M, Louhimo J, Stenman UH, Alfthan H, Haglund C. CEA, CA 19–9 and CA 72–4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. Anticancer Res 2002;22:2311–6.

31: Belkheir Mohammed. Le cancer de la vésicule biliaire. Thèse de médecine. N° 92. Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca. 1997.

32. Thésaurus National de Cancérologie digestive, édition 2010, Cancers des voies biliaires, Page 154.

33. Samia.H ; Épidémiologie des cancers des voies biliaires. Cancérodig. Vol. 4 N° 1 – 2012 – 22–25 DOI 10.4267/2042/45921

34. Shih SP, Schulick RD, Cameron JL, et al. Gallbladder cancer: the role of

laparoscopy and radical resection. *Ann Surg* 2007;245: 893–901.

35. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7:593–600.

36. Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, et al. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gallbladder cancer: a randomized controlled study. *J Clin Oncol* 2010;28: 45816.

37. Nicolas W et al. Traitement systémique des cancers biliaires avancés : présent et futur. *Cancérologie*. Vol. 4 N° 1 – 2012 – 45–49 DOI 10.4267/2042/45926

38. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicenter study in Japan. *Br J Cancer* 2010;103:469– 74.

39. Kim Tw et al. Phase II study of capecitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. *Ann Oncol* 2003 ; 14 ; 1115–1120

40. Costello MR, Meropol NJ, Denlinger CS, et al. A phase II trial of the proteasome inhibitor bortezomib in patients with recurrent or metastatic adenocarcinoma of the bile duct or gallbladder (NCI #6135). *J Clin Oncol* 2009;27(suppl):abstr e15605.

41. Bengala C, Bertolini F, Malavasi N, et al. Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma: a phase II trial. *Br J Cancer* 2010;102:68–72.

42. El-Khoueiry AB, Rankin C, Ben-Josef E, et al. SWOG 0514: a phase II study of sorafenib in patients with unresectable or metastatic gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *Invest New Drugs* 2011; sous presse.

43. Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA, et al. A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:777–83.

44. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of erlotinib in

patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3069–74.

45. Olesen RK, Rohrberg K, Ladekarl M, et al. A phase II study of erlotinib and bevacizumab in patients with advanced upper gastro-intestinal (GI) cancers refractory to chemotherapy. *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium* 2009;abstr 170.

46. Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL, et al. Report of a multicenter Phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: A Phase II Consortium Study. *J Clin Oncol* 2010;28:3491–7.

47. Bekaii-Saab T, Phelps MA, Li X, et al. Multi-institutional phase II study of selumetinib in patients with metastatic biliary cancers. *J Clin Oncol* 2011;29:2357–63.

48. Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010;11:1142–8.

49. Malka D, Boige V, Ducreux M. Biliary cancers, chemotherapy, and cetuximab. *Lancet Oncol* 2010;11:1110–2.

50. Jensen LH, Lindebjerg J, Ploen J, et al. Marker driven systemic treatment of inoperable cholangiocarcinomas: Panitumumab and combination chemotherapy in KRAS wild-type tumors. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl):abstr 4101.

51. Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010;11:1142–8.

52. Lim HY, Lee J, Chang H, et al. Phase III study of gemcitabine/ oxaliplatin (GEMOX) with or without erlotinib in unresectable, metastatic biliary tract carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl):abstr LBA4032.

53. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *New Engl J Med* 2010;362:1273–81.

# Annexe 1

## Fiche d'exploitation

Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V

Service d'Oncologie Médicale

Date : Médecin traitant :

Numéro Dossier :

Nom et Prénom: Sexe : Age : Milieu : Rural .....  
Urbain.....

Niveau d'études : analphabète : ..... Instruit(e) : .....

Antécédants: Personnels :

- Médicaux :
- Chirurgicaux :
- Gynéco-obstétriques

Familiaux :

Facteurs de risque : Lithiase ... cholécystite chronique....Obésité....

Autres

Symptomatologie : Douleur .... Ictère.... Masse.... AEG....

Données cliniques : PS      0            1            2

Ex. abdominal : Masse palpable

Défense ou sensibilité

Hépatomégalie

Ascite

ADP :      si oui siège :

Autres :

Données Chirurgicales : Cholécystectomie

Curage ganglionnaire

Chirurgie hépatique

Carcinose

Données Anapath :

Aspect Macroscopique

Taille

Type Histologique

Emboles Vasculaires : oui            non

Envahissement VBP : oui            non

Métastases : foie extra hépatique

Données de l'imagerie :

TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

M\* hépatiques

M\* pulmonaires

M\* pleurales

ADP profondes

Autres examen radiologique : .....

Marqueurs tumoraux : CA19-9

ACE

Données de la Chimiothérapie délivrée :

\*Décision du RCP le (.../.../...) pour Chimio 1<sup>ère</sup> ligne

Protocol :

Dose :

Nombre de cures/cycles

Remarques

Profil de tolérance

➤ C1

➤ C2

➤ C3

➤ C4

➤ C5

➤ C6

\*Décision du staff d'oncologie le (.../.../...) Chimiothérapie 2<sup>ème</sup> L

Protocol :

Dose :

Nombre de cures/cycles

Remarques

Profil de tolérance

➤ C1

➤ C2

➤ C3

➤ C4

➤ C5

➤ C6

Durée entre prise en charge thérapeutique et Décès (en mois)