

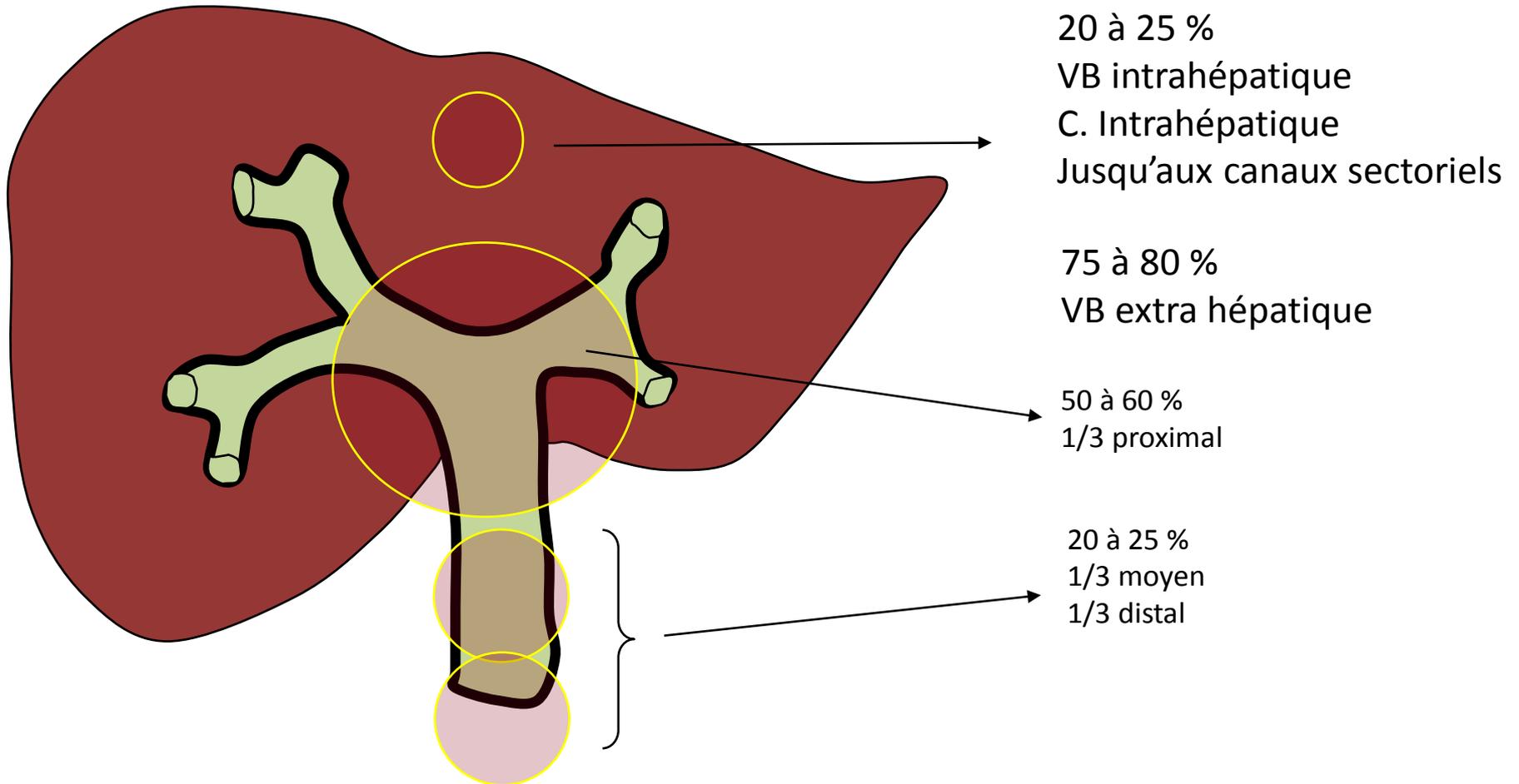
Cancers des voies biliaires revisités

Professeur Karim BOUDJEMA
CHU Pontchaillou de Rennes

- Journées de Chirurgie du Centre Hépato-Biliaire -

12 et 13 Juin 2015 - Paris

Adénocarcinomes / l'épithélium biliaire



Cholangiocarcinome intrahépatique

Asymptomatique, diagnostic tardif

Volumineuse lésion

Envahissement Cave/VSH

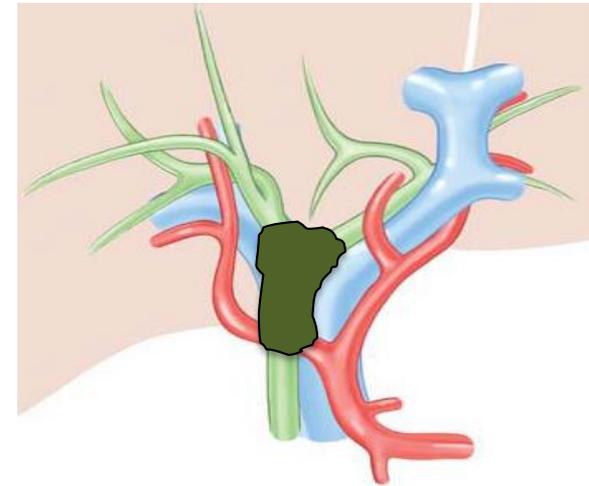


Cholangiocarcinome périhilaire

Ictère ++, diagnostic rapide

Petite lésion

Envahissement structures hilaires

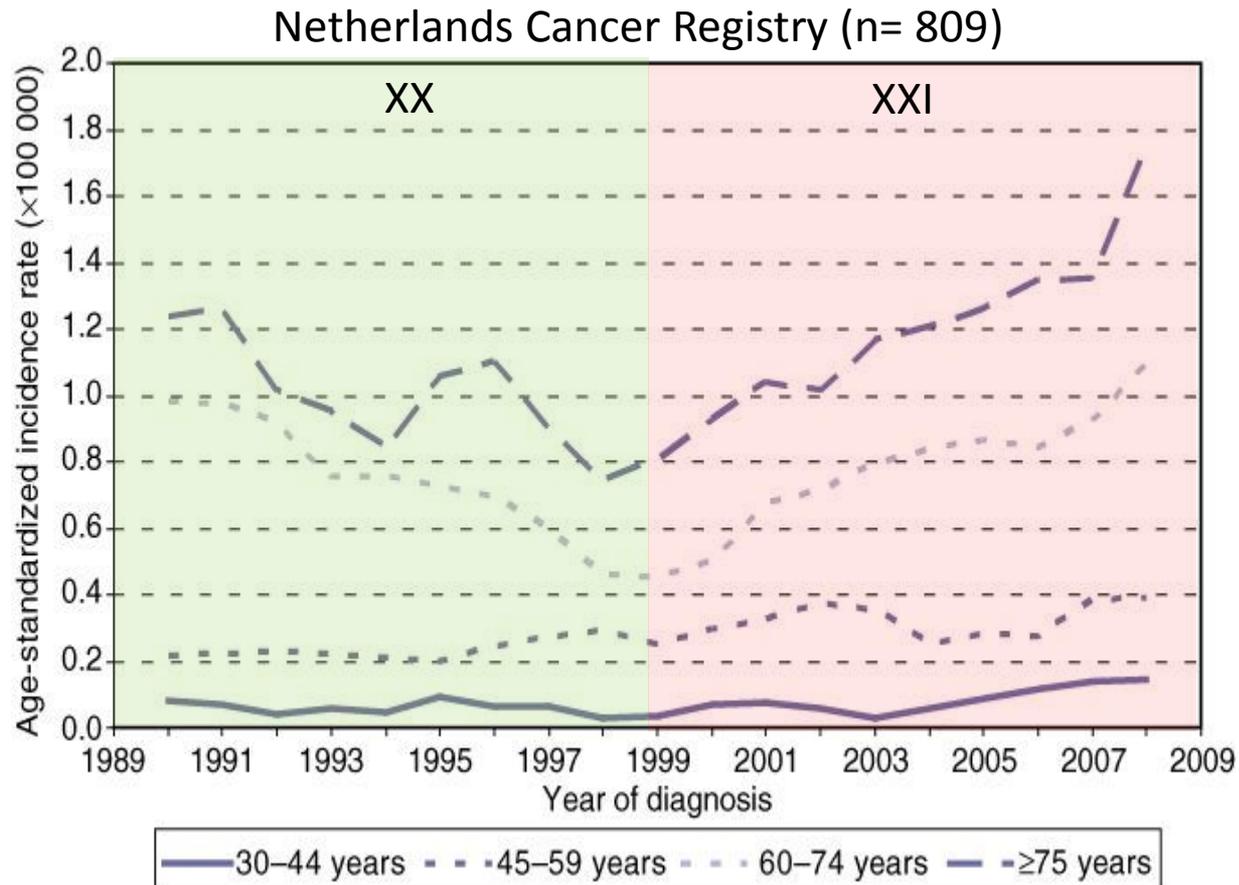


CHOLANGIOCARCINOMES INTRAHEPATIQUES



n. Patients	663
Foie normal	82%
T < 2 cm	10%
T moyenne	7 cm
Infiltration VP et VH	42%
Extension nodale	31%

Des taux d'incidence qui augmentent



Facteurs de risque nouveaux rarement retrouvés

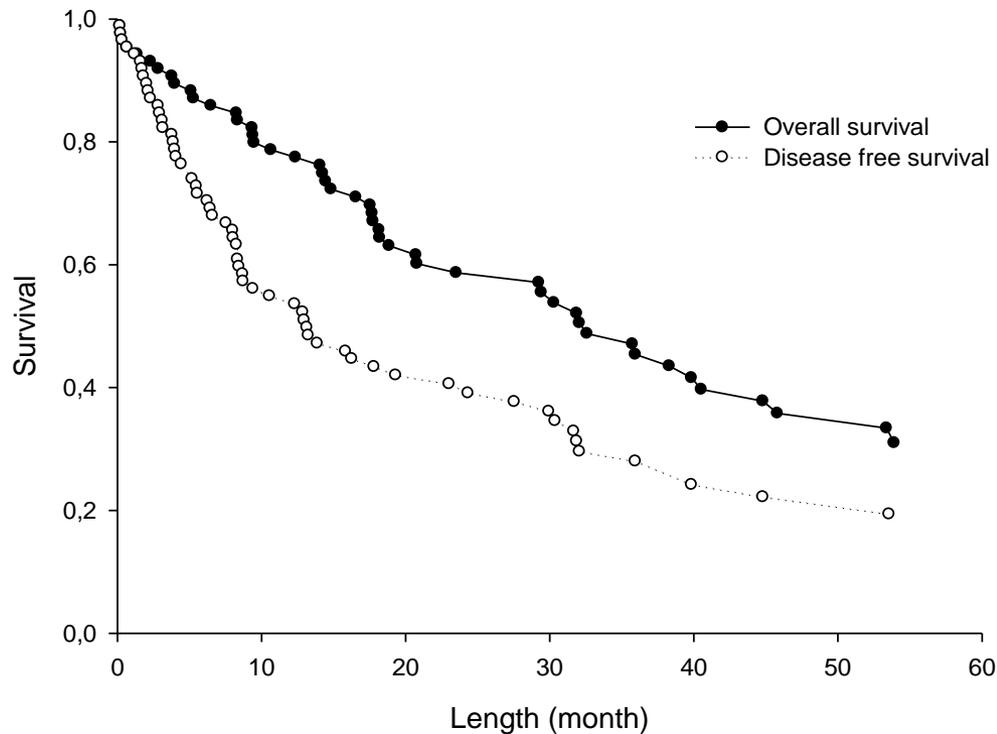
n. patients	(499)
<hr/>	
• <u>Inflammation chronique des VB</u>	
Chol. Scler. Primitive	1 %
Kyste chol. / AJCBP	1 %
Maladie de Caroli	1 %
Lithiase Intra-hép.	< 1 %
Infections parasitaires	0 %
• <u>Nouveaux facteurs de risque</u>	
Cirrhose	7 %
Diabète (S Dysmétabolique)	11 %
HBV	6 %
HCV	4 %
Hémochromatose	3,6 %*
* Rennes 15%	

Un traitement résolument chirurgical mais rarement possible

Rennes. 87 malades réséqués, 68H / 19 F (m/f ratio = 3.5)

75% R0

Overall and disease free survival



Facteurs pronostics péjoratifs

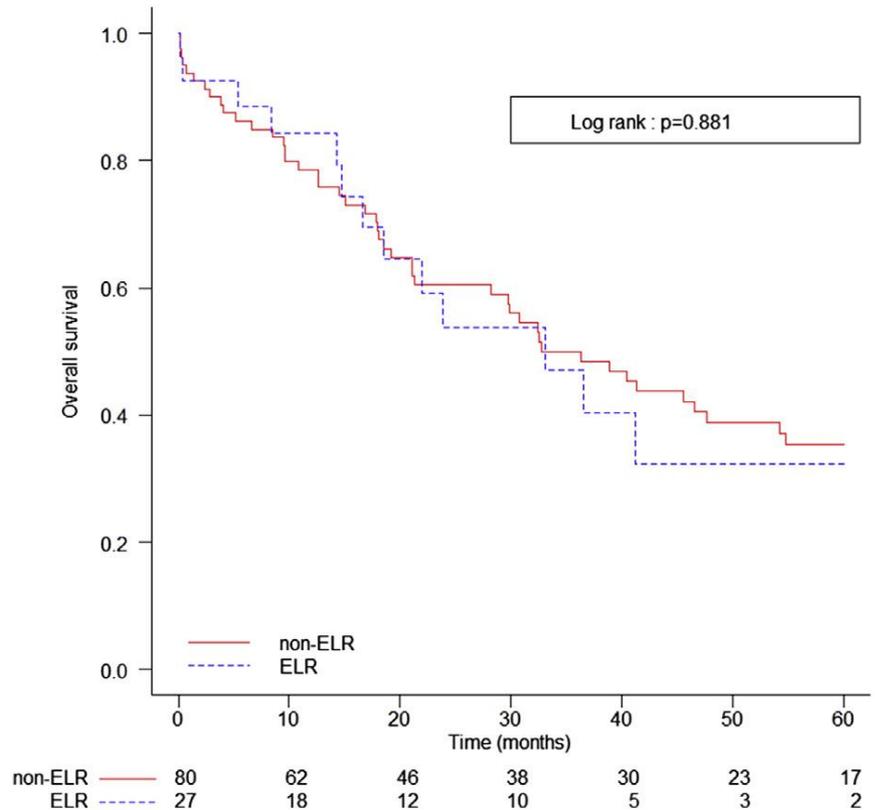
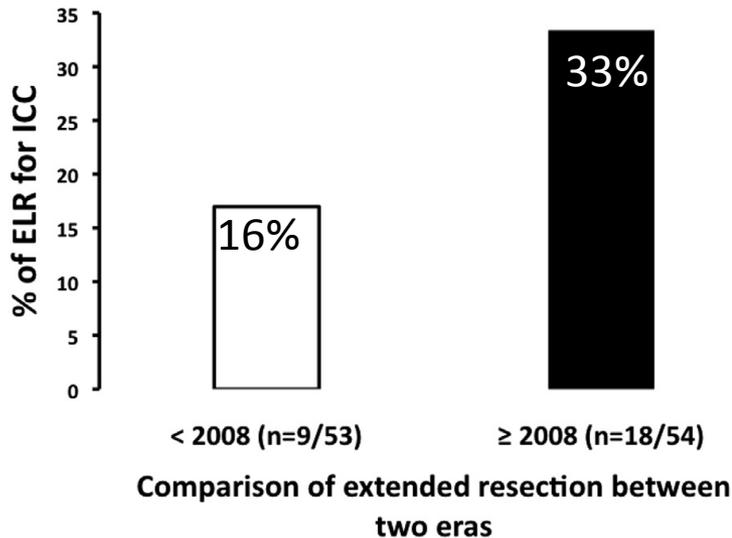
- Différenciation
- Envahissement vasculaire μ
- Envahissement ganglionnaire
- Métastases à distance
- Chirurgie incomplète (R2)

Une chirurgie de plus en plus étendue

1997-2013. 117 malades réséqués

27 (22,6%) Hx élargies (5 et 6 segments)

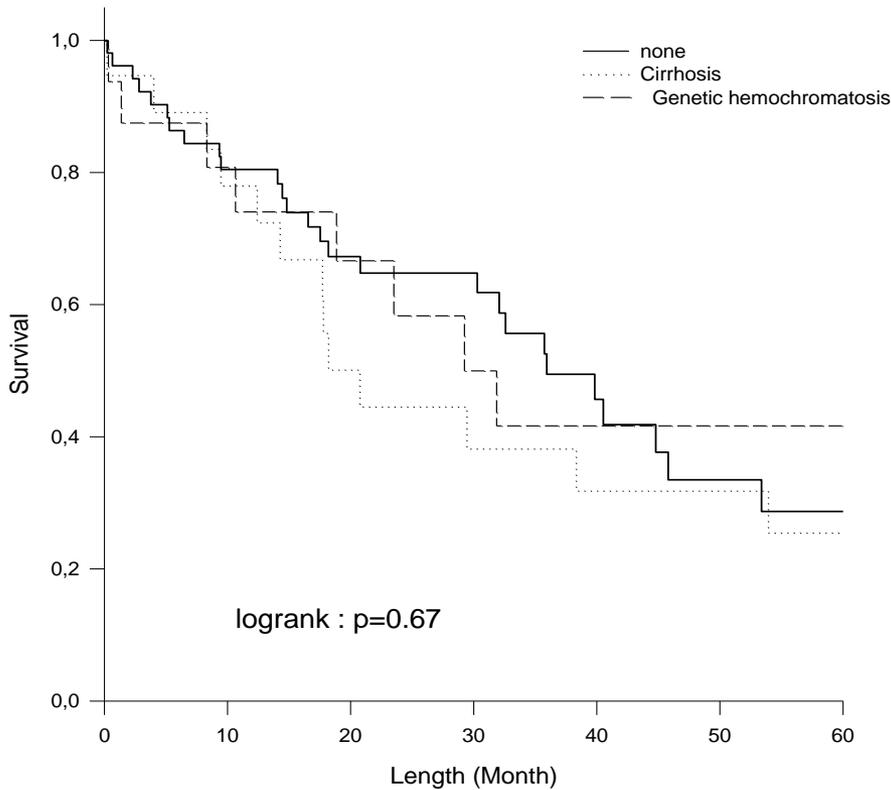
± reconstructions vasculaires.



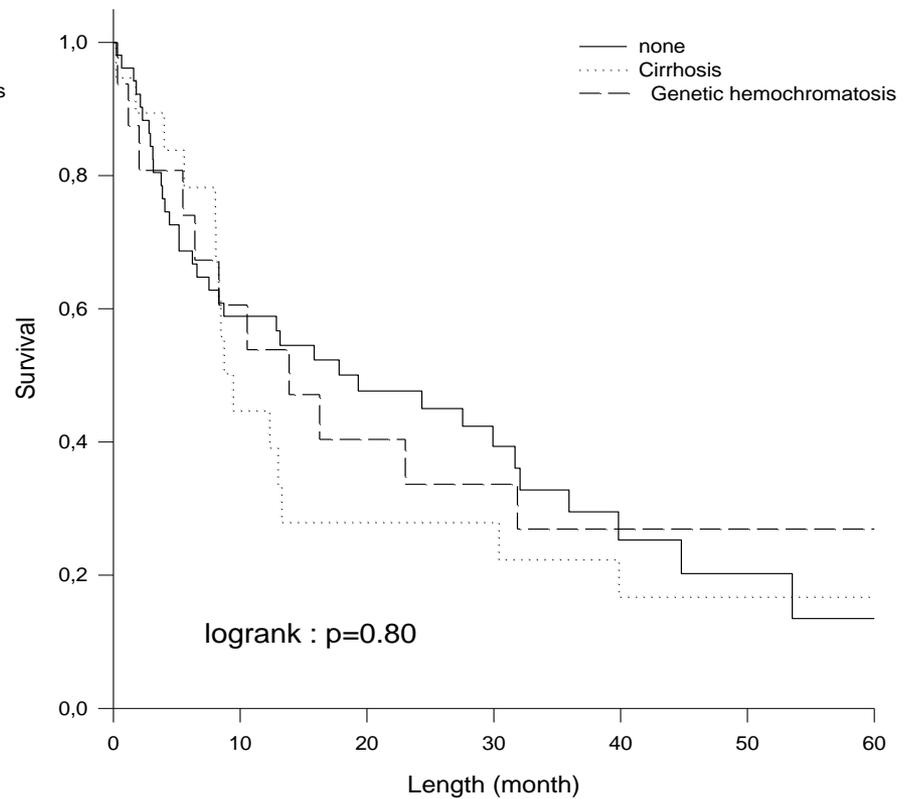
Pas d'influence de l'état du foie

Fonction hépatique normale

Overall survival according to underlying liver disease



disease free survival according to underlying liver disease

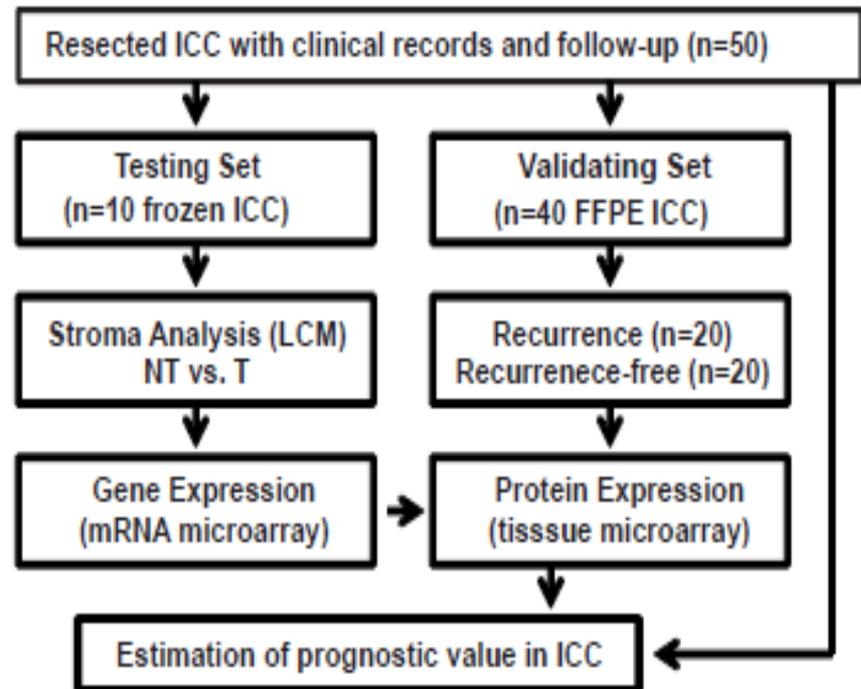


none
Col 28 vs Col 29
Col 30 vs Col 31
Col 32 vs Col 33
Col 34 vs Col 35
Col 36 vs Col 37

De possibles marqueurs diagnostique et pronostique



- Comparaison du transcriptome du stroma tumoral et du tissu fibreux péri-tumoral
- Validation au niveau protéique par IHC sur tissu microarray
- Corrélation avec la clinique



Variables	Univariate (Log-Rank Test) P Value	Multivariate (Cox Model)		
		P Value	Hazard Ratio	[95% CI]
(A)				
Gender	0.225	—		
Age (years) *	0.595	—		
Tumor size †	0.183	—		
AJCC classification	0.363	—		
Number of nodules	0.027	0.002	20.017	[1.287; 3.160]
Microvascular invasion	0.248	—		
Perineural infiltration	0.071	—		
Positive lymph node	0.630	—		
Macrovascular invasion	0.372	—		
Capsular disruption	0.030	0.012	6.400	[1.496; 27.381]
Tumoral necrosis	0.976	—		
Cirrhosis	0.901	—		
TGFβ2 staining	<0.001	—		
Osteopontin staining	<0.001	0.009	3.156	[1.327; 7.504]
(B)				
Gender	0.694	—		
Age*	0.484	—		
Tumor size †	0.047	—		
AJCC classification	0.002	—		
Number of nodules	<0.001	< 0.001	20.047	[1.384; 30.025]
Microvascular invasion	0.066	—		
Perineural infiltration	0.006	—		
Positive lymph node	0.018	0.048	2.977	[10.008; 8.791]
Macrovascular invasion	0.098	—		
Capsular disruption	0.030	0.006	5.776	[1.646; 20.269]
Tumoral necrosis	0.541	—		
Cirrhosis	0.875	—		
TGFβ2 staining	0.264	—		
Osteopontin staining	<0.001	0.035	2.538	[10.068; 60.028]

OS

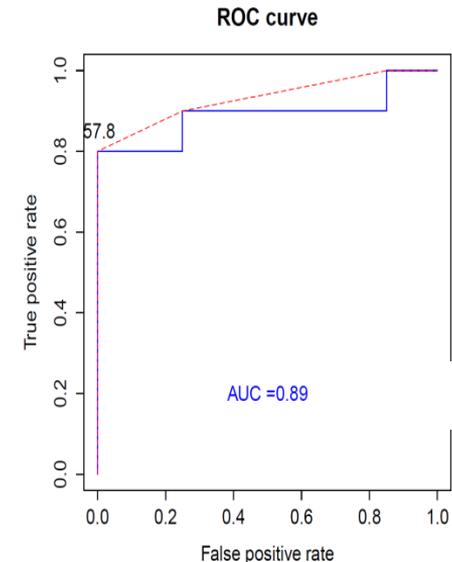
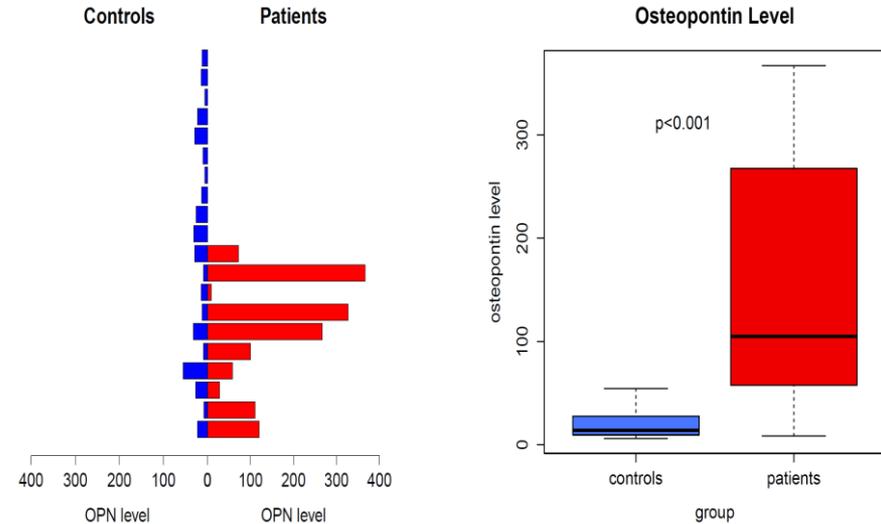
- **Rôle central du stroma T dans la progression du CCI**
- **Niveau d'expression de l'OPN dans le stroma T est un facteur indépendant de mauvais pronostic**

DFS

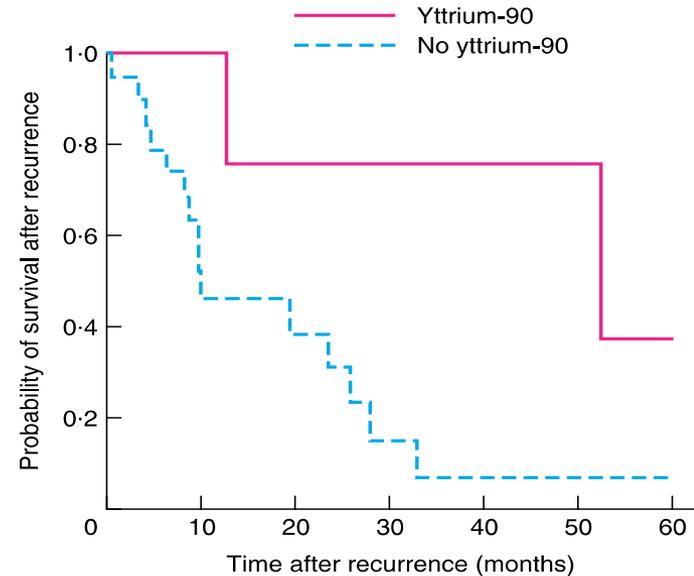
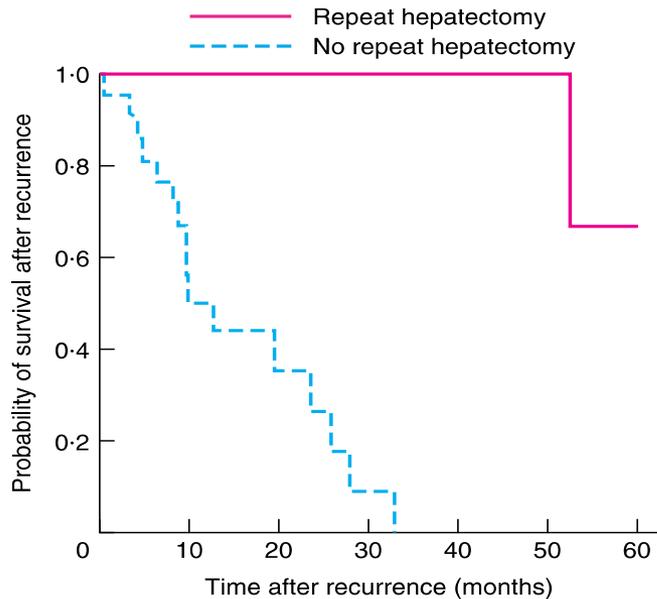
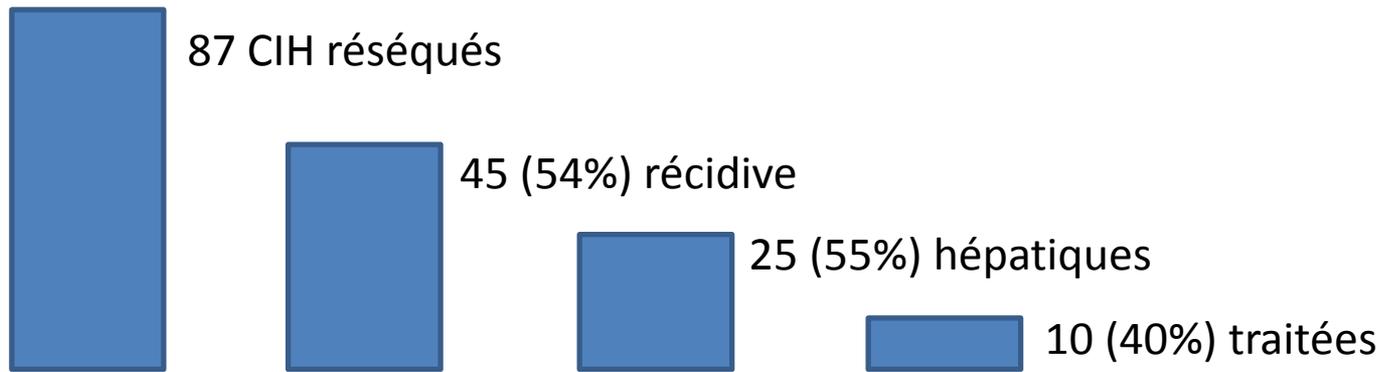
OPN marqueur sérique ?

- Création Sérothèque Janvier 2013
- Janvier à Septembre 2013 : 10 CCI
- Matched study 1:2 (âge et sexe)
 - 10 CCI vs 20 témoins

- OPN est significativement augmentée en préopératoire des CCI
- Un tx préopératoire > 57,8 ng/ml précision 90% (sensibilité : 80% - spécificité :100%)



Des récurrences accessibles au traitement



No. at risk

Hepatectomy	4	4	4	4	4	4	3
No hepatectomy	21	10	5	2	0	0	0

No. at risk

Yttrium-90	6	6	5	5	5	5	4
No yttrium-90	19	9	6	3	2	2	2

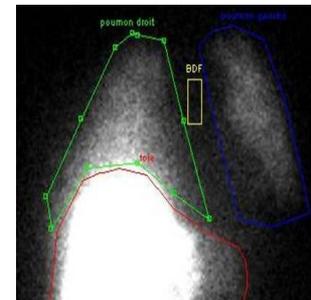
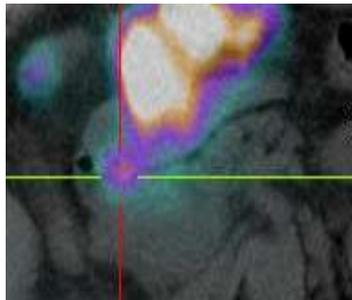
a Repeat hepatectomy

b Yttrium-90 radiotherapy

Un traitement prometteur : Ytt 90

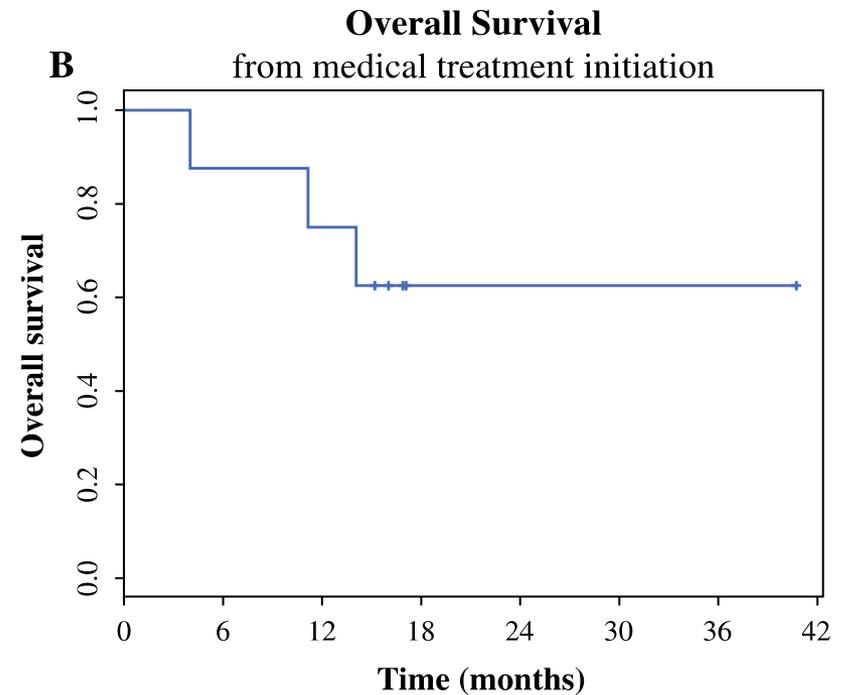
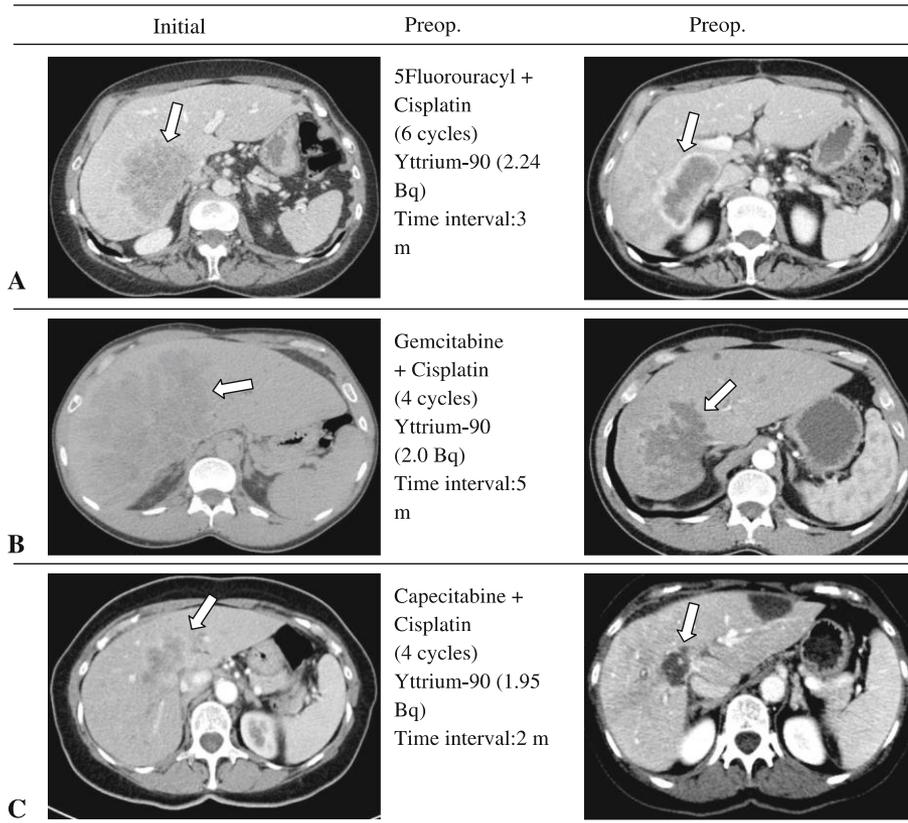
- **Objectif = délivrer par voie artérielle une dose tumoricide à une tumeur hyervascularisée**
- **Principe actif = rayonnements ionisants (et non embolisation)**
- **Deux types de microbilles marquées à l'yttrium 90 disponibles**
 - Microbille de verre (très concentrée en yttrium 90)
 - Microbille de résine (faiblement concentrée en yttrium 90)
 - Différence fondamentale : volume de billes à injecter 50 fois plus important avec les billes de résine pour la même quantité injectée d'yttrium

Le traitement (sous locale) est précédé par une simulation réalisé 1 à 2 semaines avant



Radiochimiothérapie de réduction

10/45 traités potentiellement résecables – 1 à 2 Ytt + Gemox – 8 réséqués -

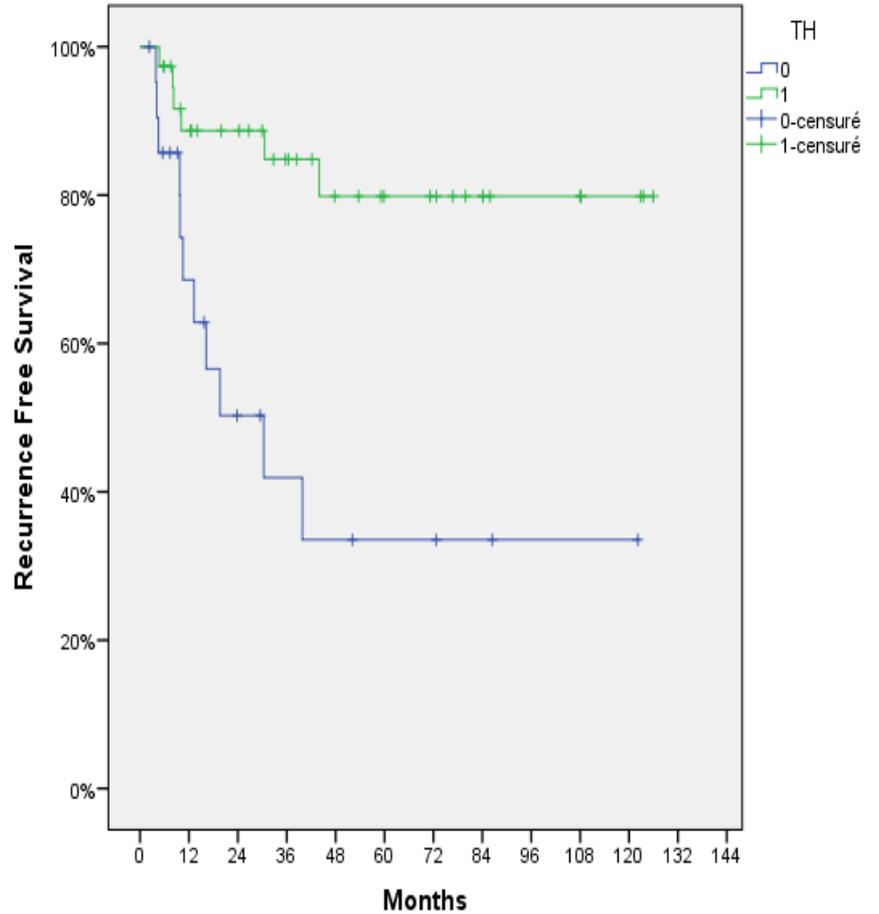
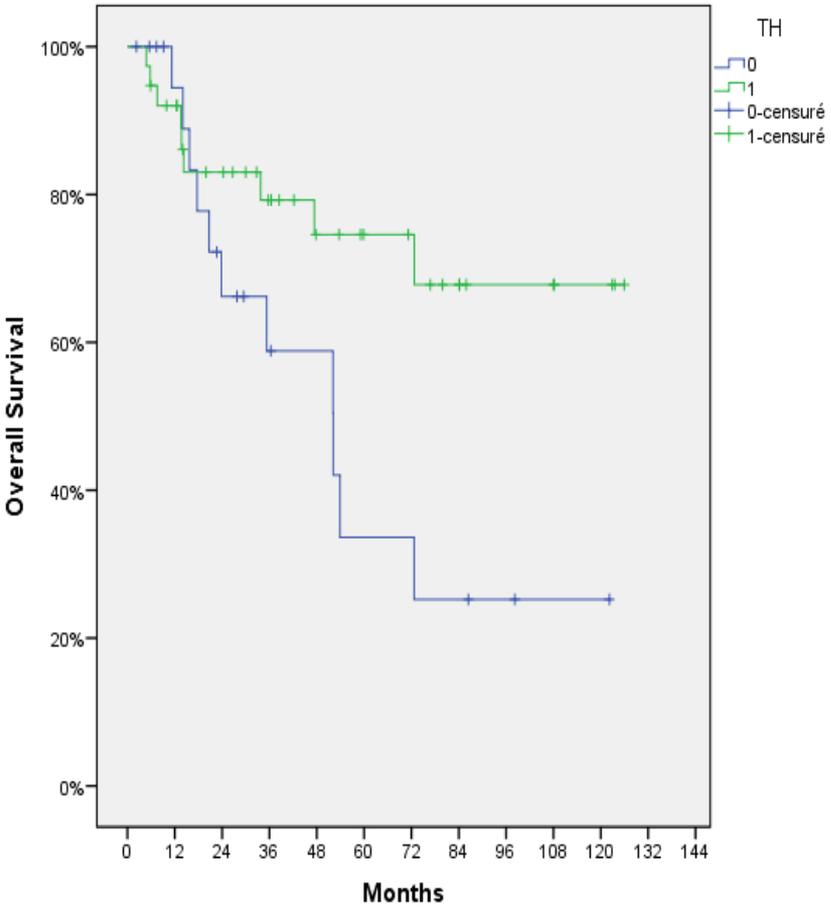


CIH / Cirrhose

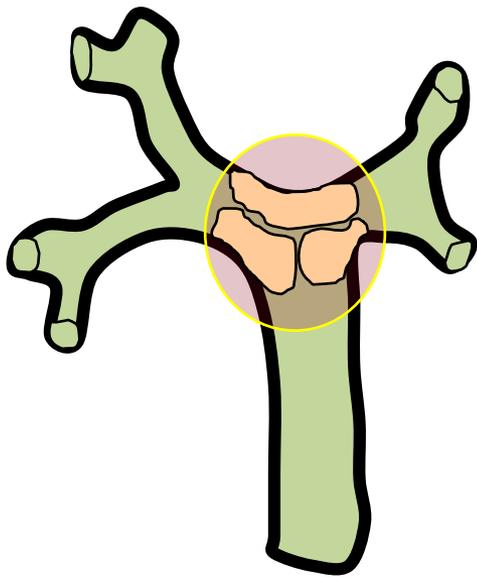
Peut-être une place pour la TH

	LT patients N=38	Resected patients N=22	<i>p</i>
Age, median	58.6 (41-71)	61 (48-72)	.326
BMI, median	27 (17-43)	27.5 (24-33)	.391
Sex M/F n (%)	32 (84.2)/6 (15.8)	17 (77.3)/5 (22.7)	.512
Diabetes n (%)	17 (44.7)	18 (81.8)	.038
Etiology of cirrhosis			.350
- Alcoholic n (%)	24 (63.2)	16 (72.7)	
- Viral n (%)	7 (18.4)	4 (18.2)	
- Others n (%)	7 (18.4)	2 (9.1)	
Type of tumor			.077
- iCCA n (%)	25 (65.8)	19 (86.4)	
- HCA n (%)	12 (31)	3 (13.6)	
- iCCA/HCA n (%)	1 (2.6)	-	
Single nodule n (%)	24 (63)	18 (82)	.133
Nodules number median	2 (1-11)	1 (1-9)	.000
Max diameter median, mm	19 (5-40)	31 (15-50)	.000
Interval diagnosis- treatment median, months	11 (1-40)	4 (1-95)	.005
MELD median	14 (5-39)	9 (6-14)	.035
AFP median	6.8 (2-338)	6 (1-53)	.526

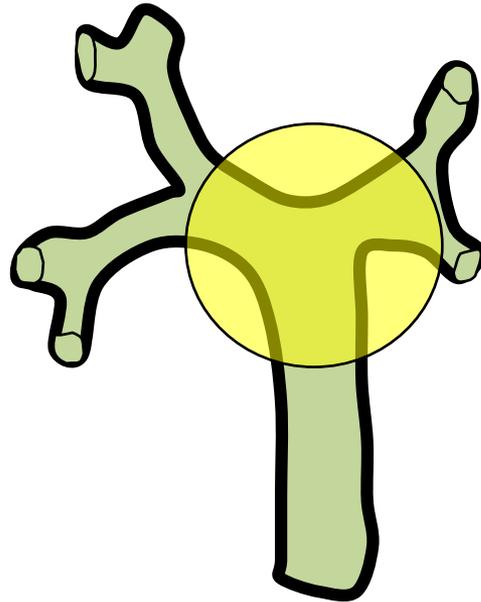
Série Paul Brousse + Rennes 2015



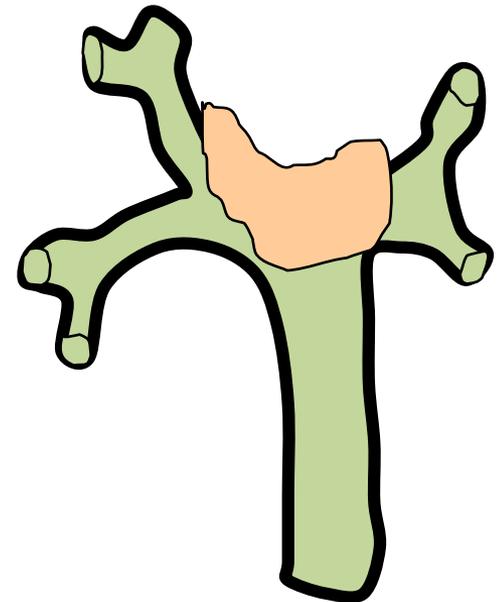
Cholangiocarcinomes Périhilaires



Adénocarcinome
de la convergence



Derniers collecteurs D/G
1^{ers} cm de la VBP



Cholangiocarcinome périphérique
adjacent au hile

3 difficultés

- ✓ Empêcher la prothèse sans avis chirurgical capable de juger de la résecabilité
- ✓ Obtenir une prise en charge rapide
- ✓ Avoir une preuve histologique

Masquarading PHC

- Métastases des cancers du sein
- CHC + bourgeon endobiliaire
- Sténoses inflammatoires de la convergence
 - Infectieuses (cholécystite associée)
 - Autoimmune
 - IgG4 sériques élevées
 - Absence de tumeur visible à l'imagerie
 - Présence de signes de pancréatite autoimmune (boudin pancréatique et disparition du Wirzung) **

* Corvera et al. J Am Coll Surg 2005

** Malago et al. Ann Surg 2011

- Ni biopsie ni cytoponction¹
Fuite biliaires
Carcinose x 10 (8% à 83%)
- Brossage/CPRE si doute ²

Table 2 Diagnostic performance of brush cytology

	%	
Sensitivity	83	(76/92)
Specificity	100	(8/8)
PPV	100	(76/76)
NPV	33	(8/24)
Accuracy	84	(84/100)

NPV, negative predicative value; PPV, positive predictive value.

Incidence pronostic carcinologique ?

1 Heimbach et al. HPB 2011

2 Kawada et al. J gastroenterol Hepatol 2011

La chirurgie encore mieux que tout

710 malades (1988-2008)	Résection curative (595)		
	1 an	3 ans	5 ans
Survie	77%	56%	45%
Patients exposés	313	181	120
	Patients non réséqués (115)		
Survie	51%	20%	16%
Patients exposés	29	8	4

Un bilan simple

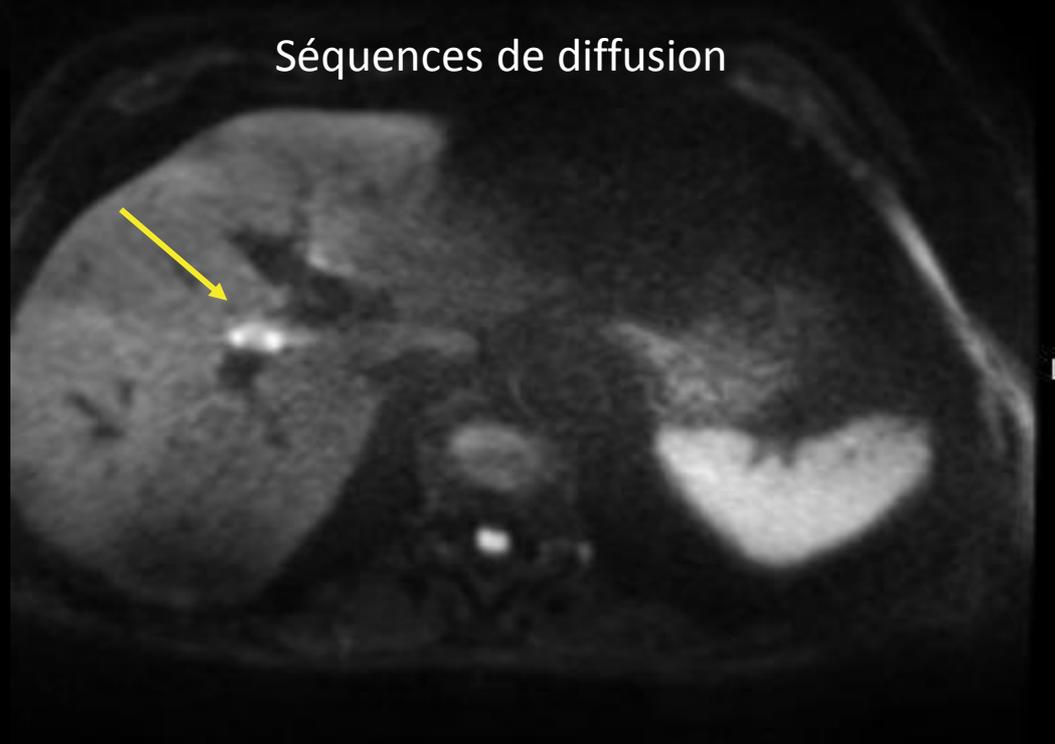
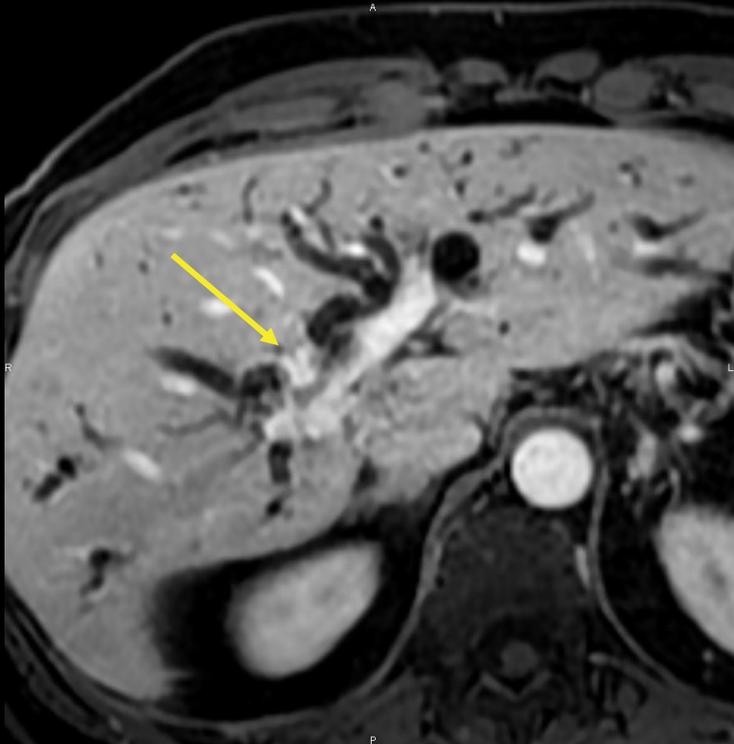
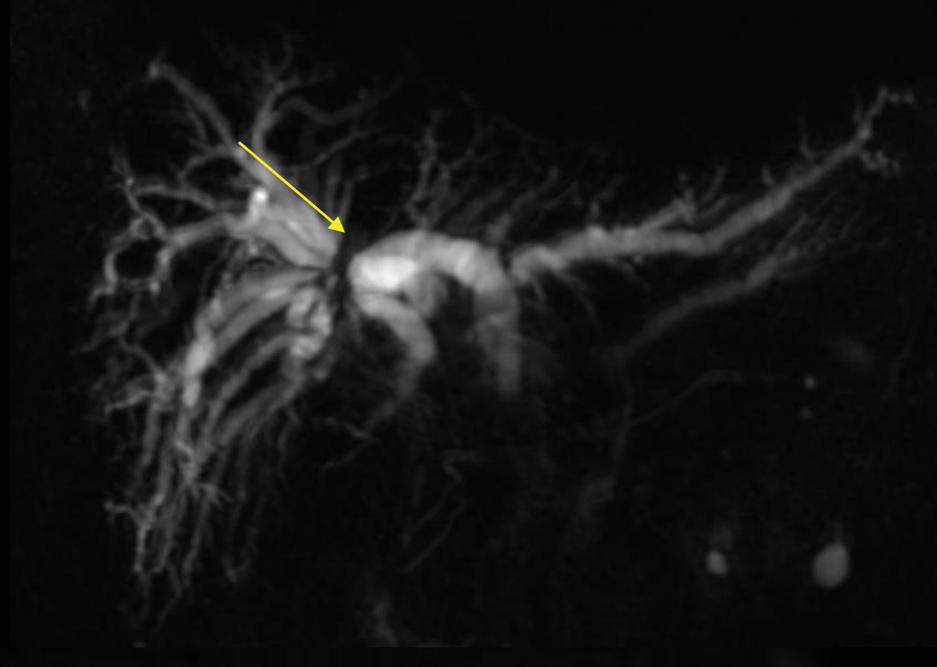
ET
(même séance)

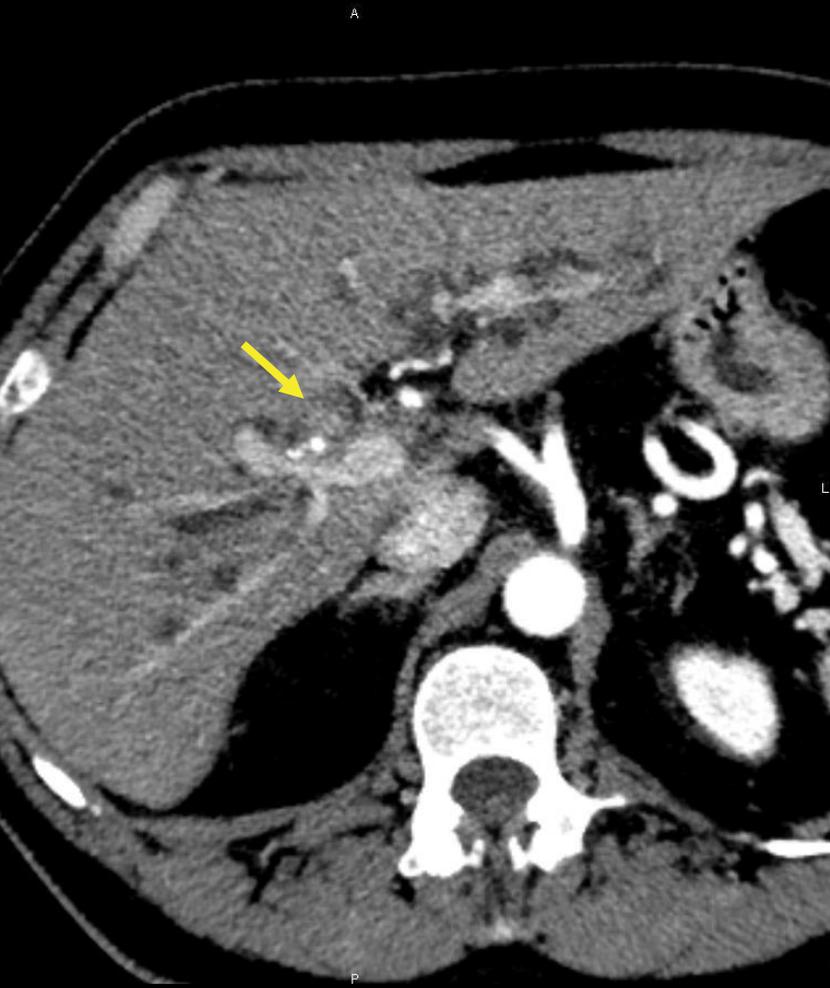
IRM avec CHOLANGIO IRM et séquences de diffusion
Avec séquences de diffusion

SCANNER THORACIQUE et ABDOMINAL

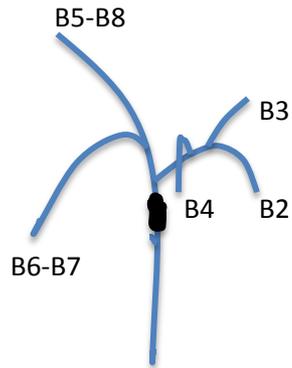
Faire vite

La CPRE n'a pas de place au stade diagnostic,
Echoendoscopie ?

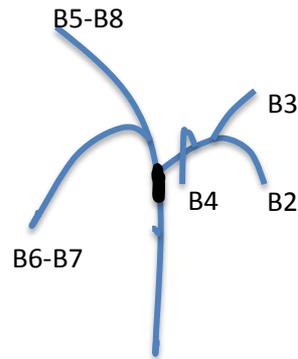




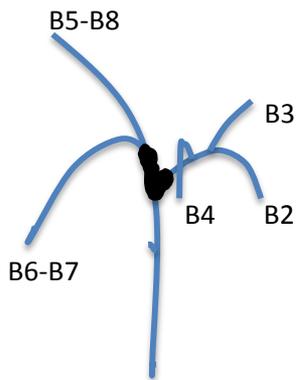
Juger de la résecabilité



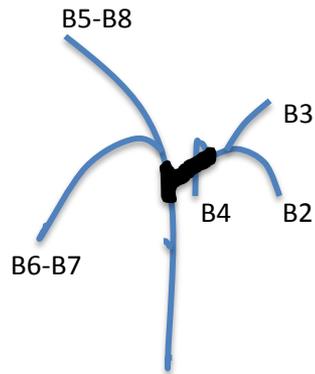
Type I



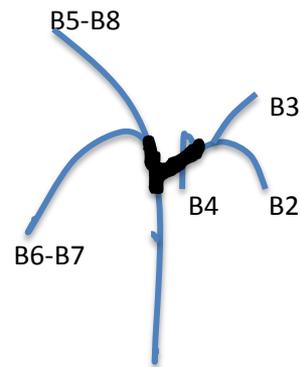
Type II



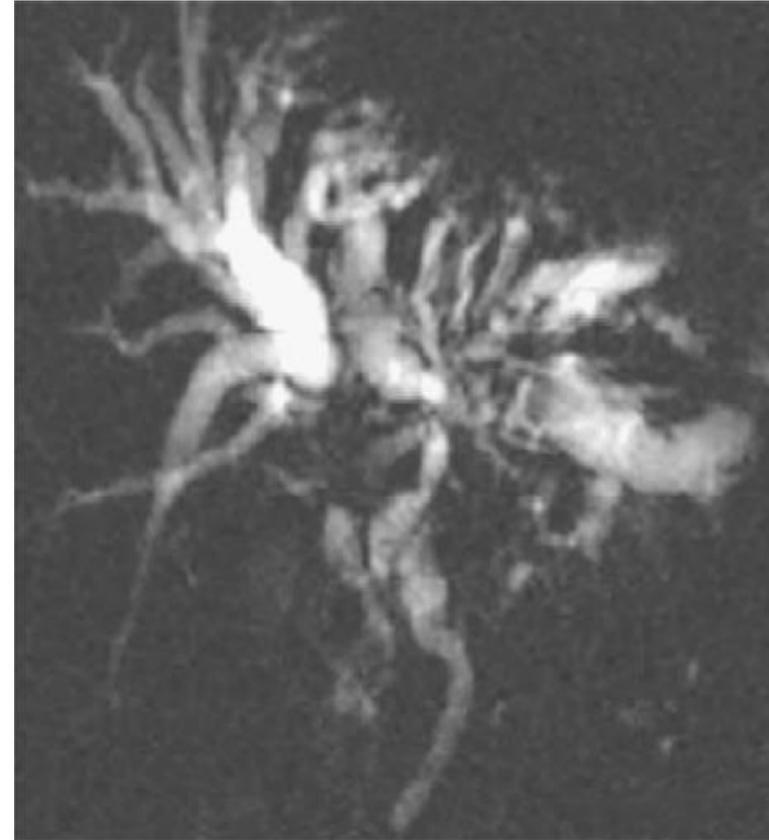
Type IIIa



Type IIIb

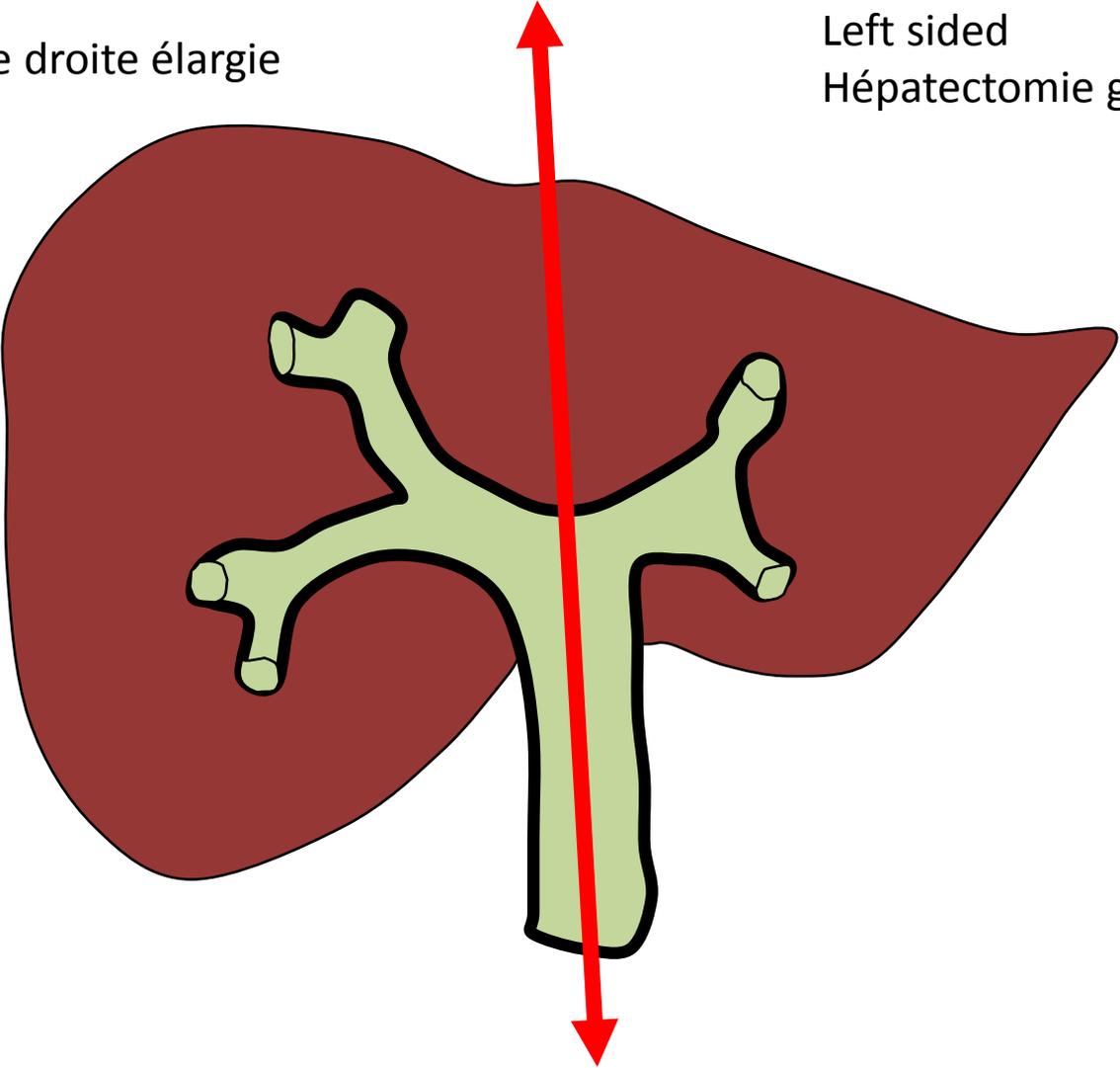


Type IV

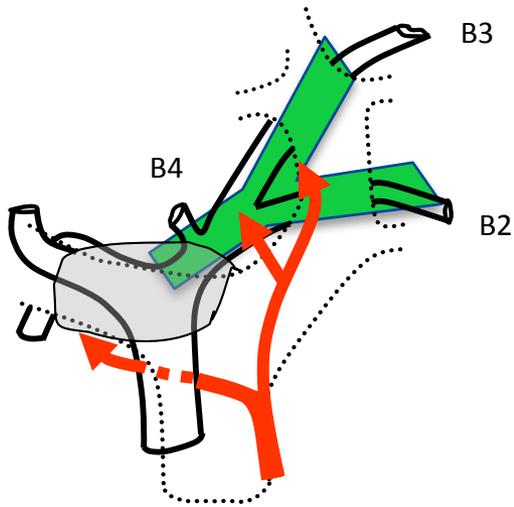


Right sided
Hépatectomie droite élargie

Left sided
Hépatectomie gauche élargie



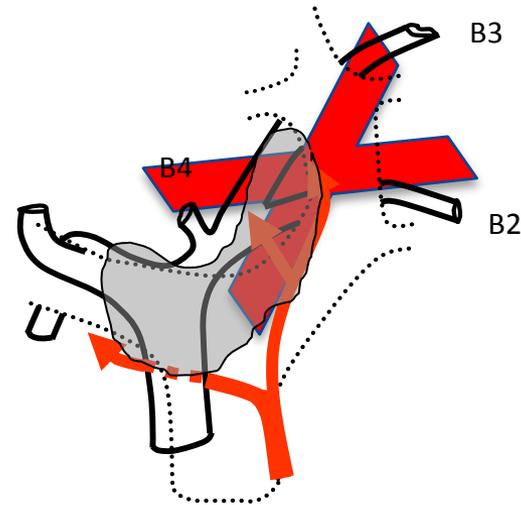
Regarder la confluence B2 – B3



Right sided
Bismuth II, IIIb et IV

AHG jamais infiltrée

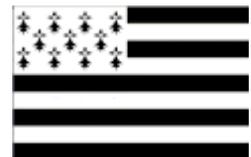
Hépatectomie D élargie au S1 + S4b
Reconstructions vasculaires fréquentes

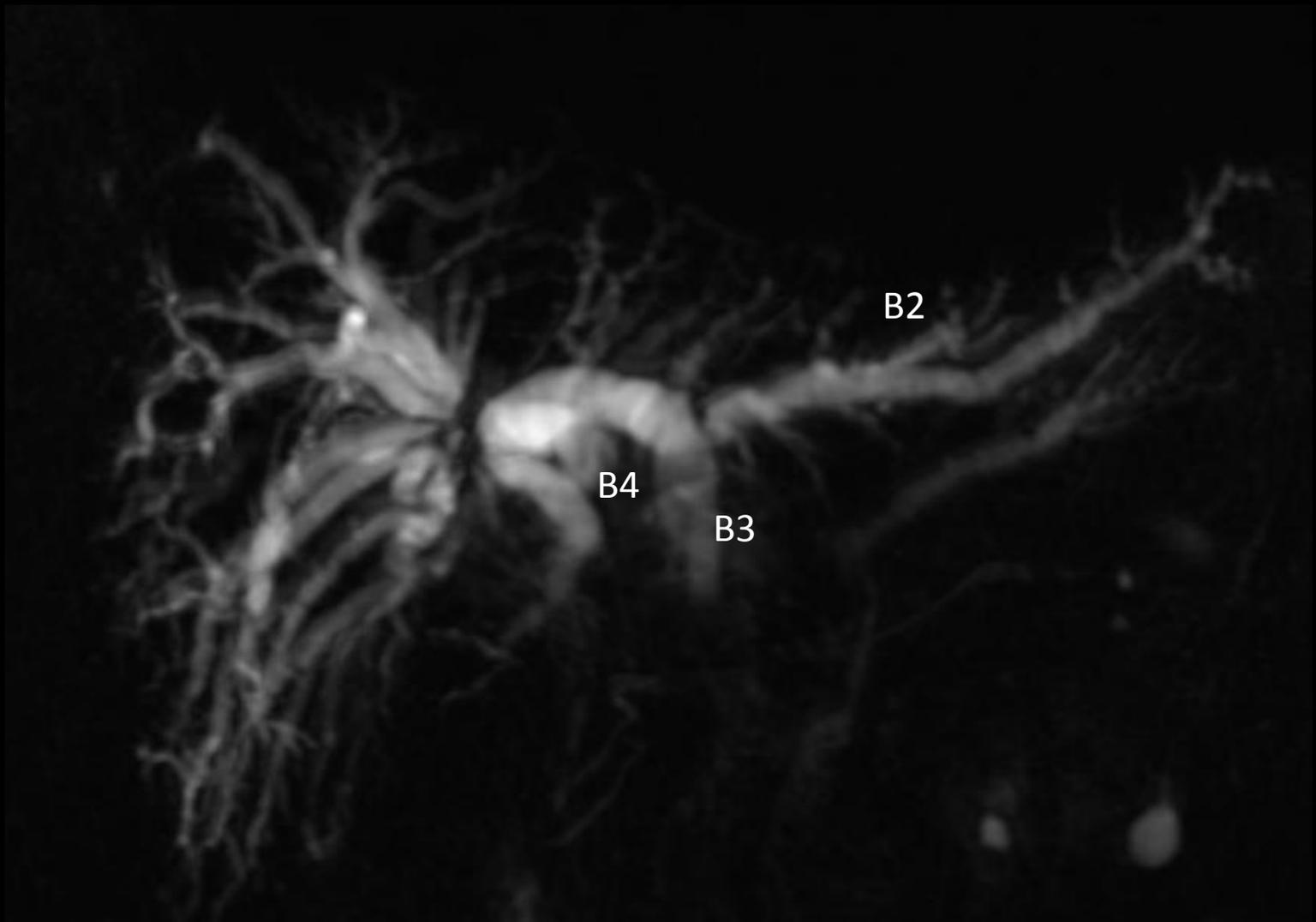


Left sided
Bismuth IIIa, IV

AHD infiltrée

Hépatectomie G élargie au SAD
Reconstructions vasculaires fréquentes

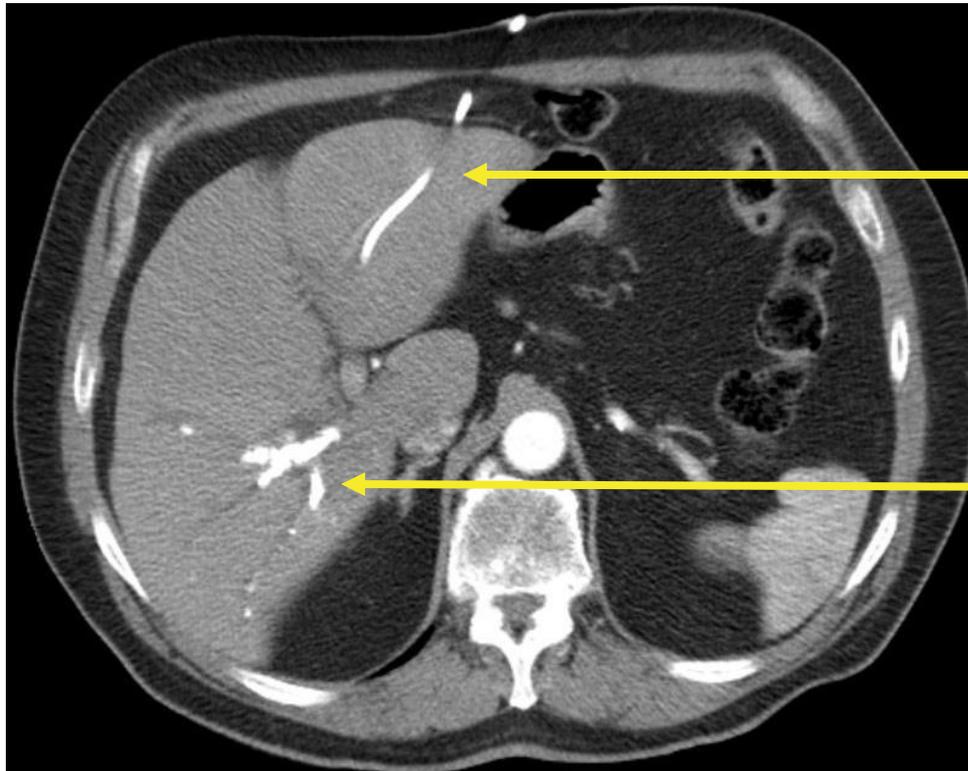




Type Y : L'AHG est libre

Hépatectomie droite élargie au S4

OPTIMISATION HEPATIQUE



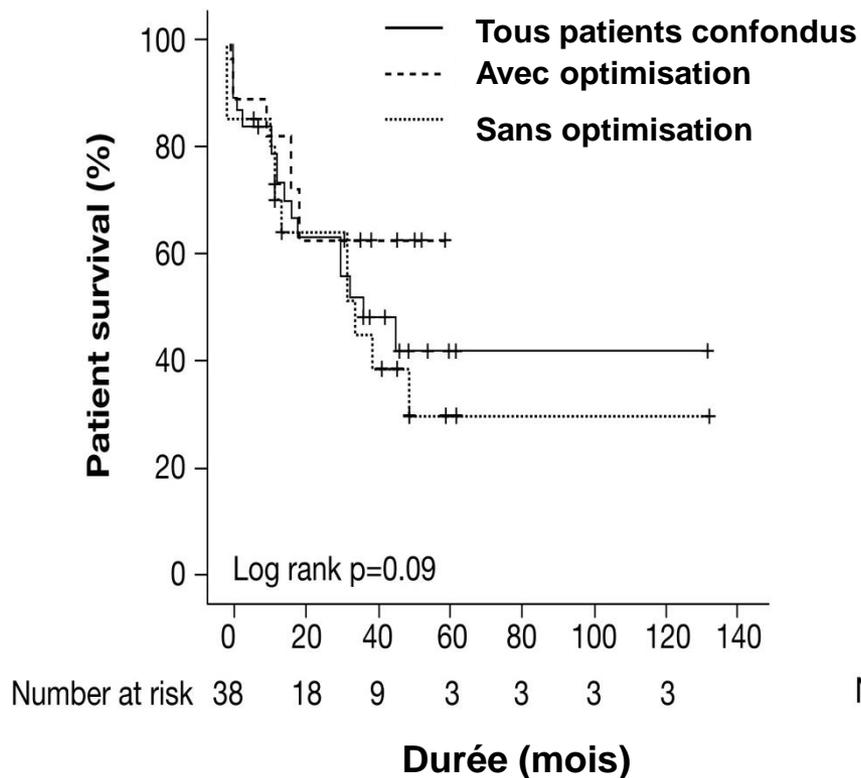
Drainage biliaire

- Lever la congestion biliaire
- Instiller la bile dans le TD
- Faire déjaunir le malade

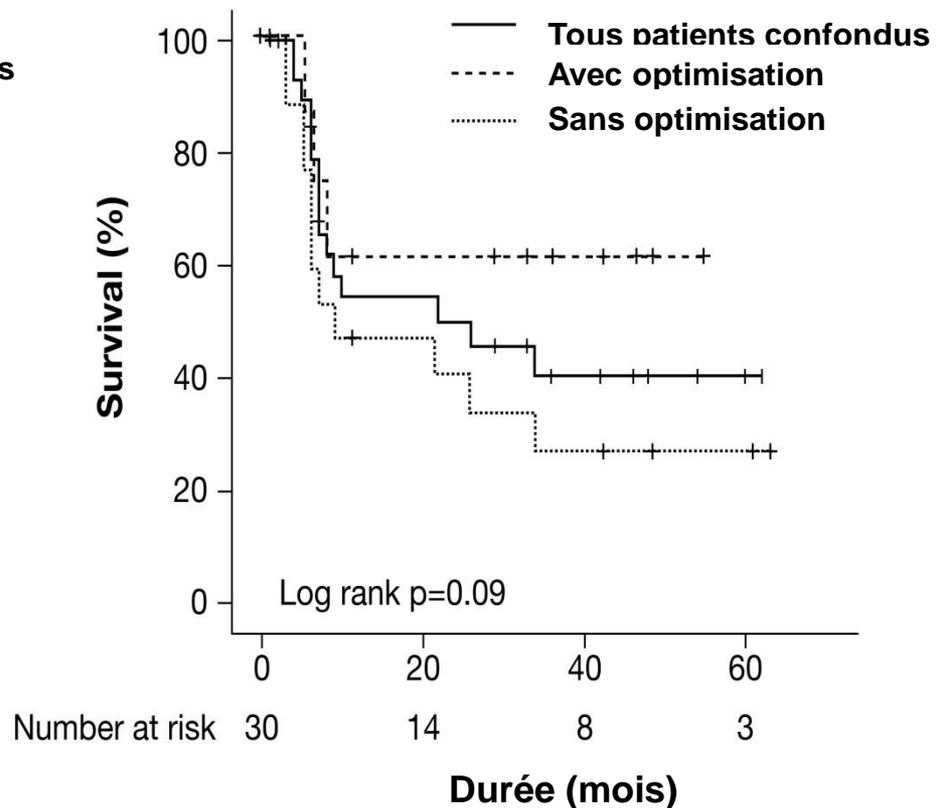
Embolisation portale

- Faire grossir le foie restant

Survie globale



Survie sans progression

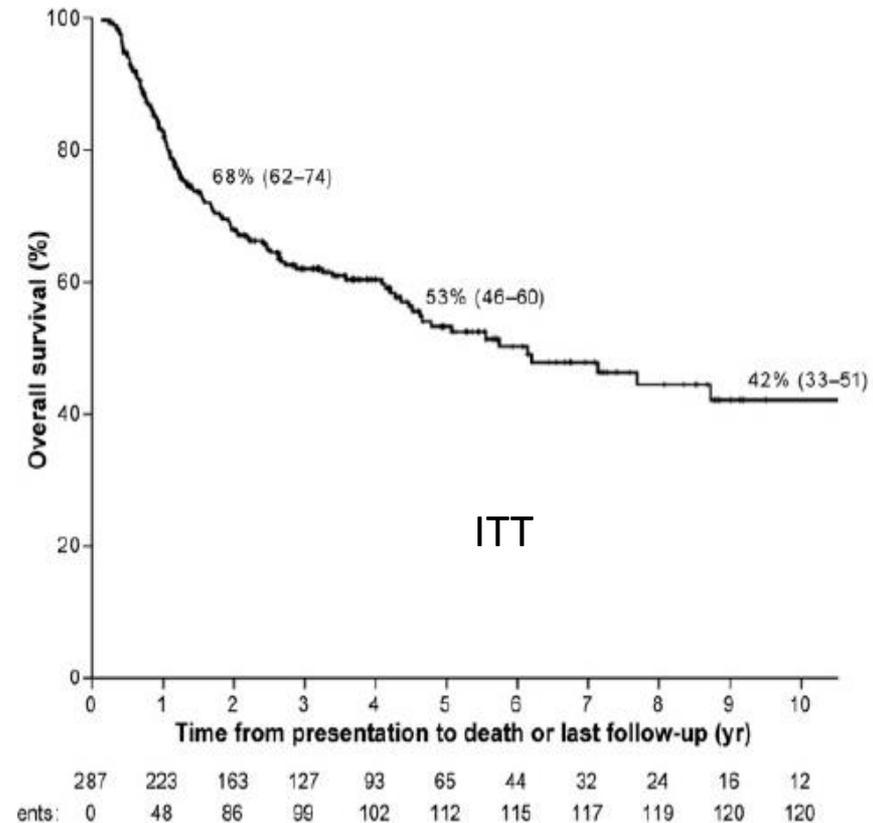
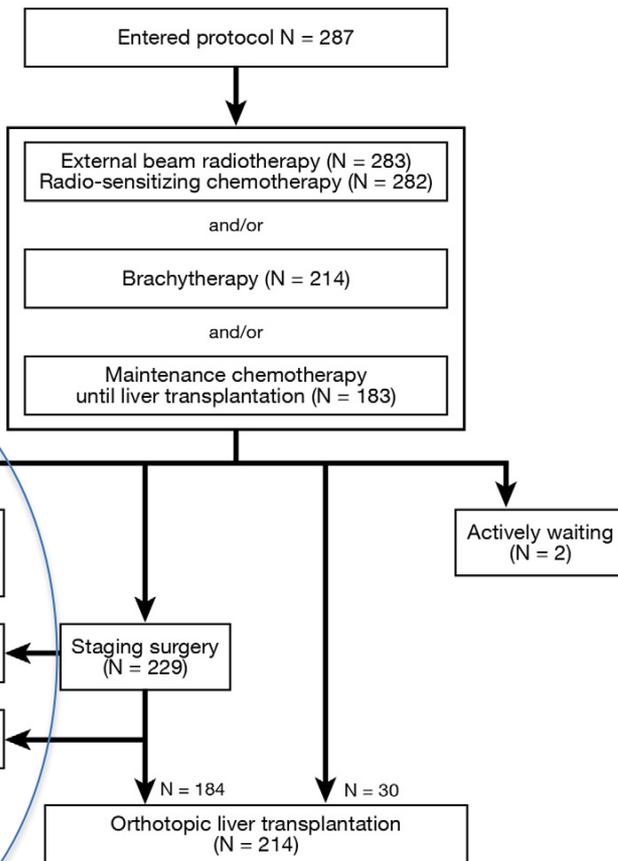


Une place pour la TH ?

Réservée aux formes non résecables localisées

Après application du protocole de la Mayo Clinic

- irradiation 45 Gy en 30 fractions
- 5FU pendant les 3 premiers jours de l'irradiation
- brachythérapie Iridium 92. 20 Gy sur 1 cm rayon
- « staging » ganglionnaire immédiatement avant la greffe
 - approche probabiliste en cas de greffe cadavérique
 - programmation en cas de greffe à DVA



25% drop out

Cholangiocarcinomes intrahépatiques

- **Diagnostic facile mais tardif**
- **La résection reste le meilleur traitement du primitif et de la récurrence**
- **Le traitement intra artériel par l'Yttrium 90 améliore la résecabilité.**

Cholangiocarcinomes périhilaires

- **Prise en charge urgente : STAP + IRM**
- **L'exérèse complète reste le meilleur traitement. centres experts.**
- **TH possible. Malades jeunes, maladie localisée et contrôlée**