

## Mécanismes de la carcinogenèse biliaire et lésions pré-néoplasiques

Le cancer des voies biliaires intra et extra-hépatiques est rare. Dans la plupart des cas l'étiologie de ces cancers est encore obscure. En fonction du siège, plusieurs facteurs de risque ont été identifiés comme, les calculs biliaires intra ou extra-hépatiques, les kystes congénitaux, les lésions dysplasiques de l'arbre biliaire, les maladies inflammatoires du tube digestif, l'exposition au thorotrast, les sels biliaires conjugués, la stase et le reflux de liquide pancréatique, l'infection chronique par la douve de Chine (*Clonorchis sinensis*) ou par *Opisthorchis viverrini*, et enfin les cholangites chroniques. De nombreuses études suggèrent que dans la plupart des cas de cancers biliaires, la carcinogenèse de l'épithélium biliaire est un processus à étapes débutant par l'hyperplasie, évoluant vers la métaplasie, l'adénome, la dysplasie adénomateuse, l'adénocarcinome *in situ*, et enfin l'adénocarcinome invasif. La carcinogenèse biliaire repose sur différents mécanismes : lésions de l'ADN produites par le monoxyde d'azote (NO) ou d'autres composés réactifs oxygénés présents dans les tissus inflammatoires, mutations spécifiques de proto-oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeurs. Ces transformations peuvent être produites par des lésions tissulaires mécaniques provoquées par les calculs biliaires ou les parasites, ou par le reflux et stase des enzymes pancréatiques et des sels biliaires. Il est vraisemblable que d'autres facteurs encore non identifiés participent à cette carcinogenèse.

Fernando HOLZINGER  
Markus W. BÜCHLER

F. Holzinger, M.W. Büchler :  
département de chirurgie viscérale  
et de transplantation, Inselspital,  
université de Berne, CH-3010,  
Berne, Suisse.

Tirés à part : F. Holzinger.

**Mots clés :** voies biliaires, carcinogenèse, cholangiocarcinome, parasitoses hépatiques.

**L**a classification (Tableau 1) du carcinome des voies biliaires comprend : (1) le cholangiocarcinome ; (2) le carcinome de la vésicule biliaire ; (3) le carcinome des voies biliaires

extra-hépatiques : (a) proximal jusqu'à la jonction avec le canal cystique incluant le cancer de la région hilaire (tumeur de Klatskin) ; (b) de la portion moyenne (comprenant le cancer du cystique) ou



## Références

1. Baczako K, Büchler MW, Beger HG, Kirkpatrick CJ, Haferkamp O. Morphogenesis and possible precursor lesions of invasive carcinoma of the papilla of Vater. *Hum Pathol* 1985 ; 16 : 305-10.
2. Terada T, Nakanuma Y, Ohta T, Nagakawa T. Histological features and interphase nucleolar organizer regions in hyperplastic and neoplastic epithelium of intrahepatic bile ducts in hepatolithiasis. *Histopathology* 1992 ; 21 : 233-40.
3. Kozuka S, Tsubone M, Yasui A. Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder. *Cancer* 1982 ; 50 : 2226.
4. Kozuka S. Premalignancy of the mucosal polyps in the large intestine. *Dis Colon Rectum* 1975 ; 18 : 483-93.
5. Parkin DM, Ohshima H. Cholangiocarcinoma : epidemiology, mechanisms of carcinogenesis and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993 ; 2 : 537-44.
6. NIH consensus development conference. Statement on gallstones and laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1993 ; 165 : 390-6.
7. Baggenstoss AH. Major duodenal papilla. *Arch Pathol* 1983 ; 26 : 853.
8. Kamiyama Y, Tobe T. Treatment of primary liver cancer in Japan : a national study. In : Okuda K, Ishak KG, eds. *Neoplasms of the liver*. Tokyo : Springer, 1987 : 385-80.
9. Naomi I, Yanagihara J, Tokiwa K, Shimotake T, Nakamura K. Congenital choledochal dilatation with emphasis on pathophysiology of the biliary tract. *Ann Surg* 1992 ; 215 : 27-30.
10. Kimura K, Ohto M, Saisho H. Association of gallbladder carcinoma and anomalous pancreaticobiliary ductal union. *Gastroenterology* 1985 ; 89 : 1258-65.
11. Gallagher PJ, Millis RR, Mitchinson MJ. Congenital dilatation of the intrahepatic bile ducts with cholangiocarcinoma. *J Clin Pathol* 1972 ; 25 : 804-8.

**Tableau 1**  
*Classification des cancers biliaires*

1. Cholangiocarcinome (intra-hépatique)
2. Carcinome de la vésicule biliaire
3. Cancer des canaux biliaires extra-hépatiques
  - a. Portion proximale (tumeur de Klatskin)
  - b. Portion moyenne du cholédoque et canal cystique
  - c. Portion terminale du cholédoque
4. Carcinome de l'ampoule de Vater

**Tableau 2**  
*Prévalence des différents cancers biliaires dans les études autopsiques*

1. Cholangiocarcinome	0,1-0,5 %
2. Carcinome de la vésicule biliaire	1-2 %
3. Cancer des canaux biliaires extra-hépatiques	0,01-0,5 %
4. Carcinome de l'ampoule de Vater	0,2-0,3 %

**Tableau 3**  
*Facteurs de risque de la carcinogénèse biliaire*

Prouvés	Possibles
<ul style="list-style-type: none"> <li>• lithiases intra-hépatiques</li> <li>• lésions kystiques congénitales</li> <li>• malformations congénitales des canaux bilio-pancréatiques</li> <li>• cholécystite</li> <li>• cholangite (cholangite sclérosante primitive)</li> <li>• rectocolite ulcéro-hémorragique</li> <li>• polypose adénomateuse familiale</li> <li>• thorotrast</li> <li>• parasites (<i>Clonorchis sinensis</i> et <i>Opistorchis viverrini</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lithiase vésiculaire</li> <li>• lithiase cholécystienne</li> <li>• nitrosamines</li> </ul>

basse de la voie biliaire principale ; (c) de la portion terminale de la voie biliaire principale ; (4) le carcinome de l'ampoule de Vater. Cette classification est justifiée par des différences d'incidence, de prévalence, de pronostic et de modalités thérapeutiques. Le pronostic est nettement plus péjoratif pour les lésions affectant la région hilare (tumeur de Klatskin), et meilleur pour les lésions voisines de la papille. Différentes études histo-morphologiques suggèrent une filiation entre l'hyperplasie épithéliale, la transformation adénomateuse, la dysplasie et l'évolution vers l'adénocarcinome

non invasif et finalement l'adénocarcinome invasif [1-3]. Cette séquence, observée en carcinogénèse biliaire est généralement acceptée pour le développement de l'ensemble des cancers du tractus gastrointestinal (estomac et côlon) [4]. Les aspects épidémiologiques des cancers biliaires, les facteurs de risque supposés de la carcinogénèse biliaire, les mécanismes impliqués, et les principales découvertes histologiques seront détaillés. Enfin, quelques stratégies de prévention de l'apparition ou du développement du cancer biliaire seront proposées.

