

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2018

N° 2018-12

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES d'hépto-gastro-entérologie

par

Maëva SALIMON

née le 04 Janvier 1990 à POINTE-A-PITRE

Présentée et soutenue publiquement le 13 Février 2018

**GEMCITABINE ASSOCIEE A UN SEL DE PLATINE EN TRAITEMENT DE
PREMIERE LIGNE DE L'HEPATOCHOLANGIOMYOCARCINOME : UNE ETUDE AGEO
RETROSPECTIVE ET MULTICENTRIQUE**

Président : Monsieur le Professeur BRULEY DES VARANNES

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Yann TOUCHEFEU

A Yann (formule préférée à la version officielle « A Monsieur le Docteur Yann Touchefeu»), lis ici mon 12 859^{ème} merci, pour m'avoir proposé ce sujet, intéressée à ce travail, repoussé mes limites, fait confiance, pour ta disponibilité et ta patience. Mais surtout merci pour m'avoir montré que rien ne se fait sans beaucoup d'humain, pas mal d'humour, une bonne dose de mout et un peu de mystère. Enfin, quelqu'un qui admire a toujours raison. Sache que je n'ai – presque- jamais tort.

A Monsieur le Professeur Bruley Des Varannes, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et de juger mon travail. J'espère que l'entraînement de la présentation de vos dossiers en staff en petit comité m'auront permis de présenter fièrement ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Au Professeur Tamara Matysiak-Budnik, merci de faire partie de mon jury de thèse et d'avoir été présente aux différents événements de ma jeune vie professionnelle. Je vous remercie également pour vos séances de bibliographies du mercredi matin qui m'auront été utiles ; je regrette seulement l'absence de formation de prévention du malaise vagal qui aurait pu m'éviter quelque désagrément dans certaines circonstances, merci pour votre indulgence !

A Monsieur le Docteur Jérôme Gournay, merci d'être présent pour juger mon travail. Je vous remercie de m'avoir montré la richesse de l'hépatologie au cours de mon internat : discipline foisonnante, à manier avec habileté, qui n'est souvent pas si rose.

A Monsieur le Professeur Jaafar Bennouna, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. J'ai commencé mon premier stage d'interne avec vous en oncologie, je termine ma formation avec vous dans mon jury.

A tous les médecins du service actuels et passés, Annie, Caroline & Caroline, Estelle, Isabelle, Lucile, Marie & Marie, Pauline, Sarah, Adam, Arnaud, Dominique, Emmanuel, Marc, Nicolas, Nicolas & Nicolas, Pr Rougier, pour votre présence, apprentissage et différents soutiens en journée et en astreinte tout au long de ma formation.

A toutes les infirmières et infirmiers, aides-soignantes et aides-soignants des services où je suis passée, plus particulièrement les équipes d'hépatogastro-entérologie du CHU de Nantes, merci de m'avoir appris le travail en équipe, et en bien des manières mon travail de médecin.

A tous mes co-internes du service d'hépatogastro-entérologie, amis de galère, copains de staff ou compagnons de soirées : Claire, Elise, Grégoire, Hannah, Laure, Lucie, Ludovic, Marine, Matthieu, Miloud, Oriane, Quentin pour les moments parfois tristes et durs, mais surtout très drôles de la vie d'interne.

A Astrid (Stridass Bananass), Catherine (CLBLP), Paul (Paulo le ratio) et Raphaël (Raph-) plus particulièrement, pour les flèches, les bières, les rires, les béquilles, à Nantes, au Pot, au ski, à Orléans et ailleurs et pendant encore longtemps je l'espère (d'accord, pas les béquilles).

A Marion, rencontre inestimable de ma vie d'interne, à nos trois années de quotidien ensemble du matin au soir. Merci de m'avoir supportée, écoutée, laissée râler et conseillée tout ce temps. Tes qualités d'amies rivalisent avec ton pessimisme, et je t'assure que ce n'est pas surestimer l'extraordinaire personne que tu es.

A Gauthier et Cloé, pour leur présence nantaise indispensable et la belle idée de m'avoir présentée mon filleul Raphaël.

A Alix et Simon, mes géniaux colocataires, vous le resterez même après quatre années éloignés, et plus.

A Valentine, amie indéfectible depuis le début de ces études, même si tu as changé de voie professionnelle, on continuera longtemps de parcourir toutes les autres ensembles.

A Claire et Morgane, pour nos rendez-vous annuels qui m'enchantent toujours autant.

A Arnaud, mon parrain toulousain, pour toujours penser à moi.

A mes grands-parents, pour avoir eu la bonne idée d'être présents en ce jour pour pouvoir m'appeler Docteur pour de vrai.

A mon père, tu as su me donner autant le goût du travail que celui du voyage. J'essaie de m'appliquer sans excès au premier et m'adonne sans modération au second !

A ma mère, pour ta permanente présence auprès de moi et pour m'avoir assez répété au cours de mes études de médecine que j'aurais été une fleuriste formidable si je l'avais souhaité. On apprend beaucoup dans les livres pour être Docteur, j'attends toujours les références des tiens pour être une extraordinaire Maman.

A ma sœur et à mon frère (et à la fée Bleue), j'espère que vous êtes fiers du premier cochon de la famille à accéder au titre de Docteur, j'espère battre ainsi le maître berger. Merci de m'avoir toujours protégée comme la petite sœur que je resterai toujours.

A Petit Hugo, Jules et Antoine, pour illuminer de rires et de quelques caprices ma vie de tata dès fois absentes les weekends de travail.

Et à toi Hugo, le formidable poète du quotidien de mes jours.

SOMMAIRE

PARTIE I : REVUE DE LA LITTERATURE (Salimon M et al. L'hépatocholangiocarcinome, une tumeur rare à connaître. *Hépatogastro* 2017 ; 24 : 436-444).....**5**

PARTIE II : ARTICLE ORIGINAL (Salimon M et al. Gemcitabine plus platinum-based chemotherapy for first-line treatment of hepatocholangiocarcinoma: an AGEO French multicentre retrospective study. *Br J Cancer* 2017).....**14**

L'hépatocholangio- carcinome, une tumeur rare à connaître

Hepatocholangio- carcinoma: a rare tumor to know!

Maëva Salimon⁽¹⁾, Éric Frampas⁽²⁾,
Tamara Matysiak-Budnik⁽¹⁾,
Jean-François Mosnier⁽³⁾,
Yann Touchefeu⁽¹⁾

¹ CHU de Nantes,
Institut des Maladies de l'Appareil Digestif,
1 place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes
Cedex 1,
France

² CHU de Nantes,
service de radiologie,
Nantes, France

³ CHU de Nantes,
service d'anatomopathologie,
Nantes, France

e-mail : <yann.touchefeu@chu-nantes.fr>

Résumé

L'hépatocholangiocarcinome est une tumeur hépatique rare présentant à la fois des caractéristiques du carcinome hépatocellulaire et du cholangiocarcinome. La prévalence de ces tumeurs mixtes varie entre 1 à 5 % des cancers primitifs hépatiques. Une cirrhose est associée dans environ 30 % des cas.

Ses caractéristiques clinico-biologiques sont peu spécifiques. L'imagerie peut évoquer le diagnostic qui nécessitera une preuve histologique.

La majorité des hépatocholangiocarcinomes est diagnostiquée à un stade avancé, localement ou d'emblée métastatique, relevant d'une prise en charge médicale non codifiée. La place de la chirurgie, de la chimioembolisation et des traitements systémiques reste à définir.

■ **Mots clés** : hépatocholangiocarcinome, diagnostic, épidémiologie, pronostic, chirurgie, traitement systémique

Abstract

Hepatocholangiocarcinoma is a rare hepatic tumor with features of both of hepatocellular carcinoma and of cholangiocarcinoma. The prevalence of these mixed tumors varies between 1% and 5% of all primary hepatic cancers. Liver cirrhosis is associated in about 30% of cases.

The clinico-biological characteristics of hepatocholangiocarcinomas are not specific. Imaging may help to the diagnosis, which requires confirmation by histology.

Most of these tumors are diagnosed at advanced stage (locally advanced or metastatic). The role of surgery, trans-arterial chemo-embolization and systemic treatment remains to be defined.

■ **Key words**: hepatocholangiocarcinoma, diagnostic, epidemiology, prognosis, surgery, systemic treatment

Introduction

L'hépatocholangiocarcinome (CHCC) est une tumeur hépatique rare présentant à la fois des caractéristiques histologiques du carcinome hépatocellulaire (CHC) et du cholangiocarcinome (CC). Sa première classification anatomopathologique a été proposée en 1949 par Allen *et al.* [1]. La prévalence de ces

tumeurs mixtes varie entre 1 à 5 % des cancers primitifs hépatiques en Asie et dans les pays occidentaux, dans les différentes séries chirurgicales [2]. Du fait de la rareté des CHCC, les études sont le plus souvent rétrospectives et de petite taille. Les facteurs de risque, les caractéristiques en imagerie, le pronostic et l'efficacité des traitements sont encore mal connus.

HEPATO GASTRO et Oncologie digestive

Tirés à part : Y. Touchefeu

Pour citer cet article : Salimon M, Frampas É, Matysiak-Budnik T, Mosnier JF, Touchefeu Y. L'hépatocholangiocarcinome, une tumeur rare à connaître. *Hépatogastro* 2017 ; 24 : 436-444. doi : 10.1684/hpg.2017.1453

doi: 10.1684/hpg.2017.1453

L'objectif de cette revue est de préciser les connaissances actuelles sur l'épidémiologie et l'oncogenèse de ces tumeurs, de préciser leur spécificité dans la démarche diagnostique et les implications thérapeutiques potentielles.

Anatomopathologie et oncogenèse

Un CHCC est défini par l'existence simultanée dans la tumeur de lésions de CHC et de CC (*figure 1*). La première description d'une tumeur mixte associant une double composante CHC/CC date de 1903, et une première série a été rapportée en 1949, définissant l'hépatocholangiocarcinome comme l'existence simultanée de lésions typiques de CHC et de lésions spécifiques de CC. Trois types histologiques étaient distingués selon la répartition des deux composantes tumorales au sein de la lésion ou du foie : les lésions de CHC et CC séparées coexistant au sein du même parenchyme (type 1), les lésions mixtes contiguës au sein d'une même masse (type 2) ou bien une lésion unique avec les caractéristiques de CHC et CC

entremêlées à l'origine du même foyer néoplasique avec une zone transitionnelle identifiable (type 3) [1]. Une seconde classification établie en 1985 a reprecisé ces éléments [3]. Plus récemment, la classification proposée par l'OMS 2010 a défini cette tumeur comme un mélange intime et sans équivoque de cellules de CHC et de CC avec 2 sous-types : classique et avec composante à cellules souches [4] (*tableau 1*). Le CHCC classique se caractérise par des zones de CHC typiques se mélangeant avec des zones de CC et des zones de transition identifiables avec la présence de cellules tumorales de morphologie intermédiaire. Les principales caractéristiques histologiques spécifiques du CHC et du CC sont décrites dans le *tableau 2*. L'expression simultanée de marqueurs hépatocytaires et cholangiocytaires prouve la coexistence de 2 contingents tumoraux au sein d'une même lésion avec la possibilité de coexpression au sein de la même tumeur des cytokératines 7 et 19 (exceptionnelles dans les CHC, fréquentes dans le CC) avec les marqueurs hépatocytaires (AFP, HepPAR-1) (*figure 2*). Il faut cependant souligner que la coexistence de ces marqueurs est inconstante.

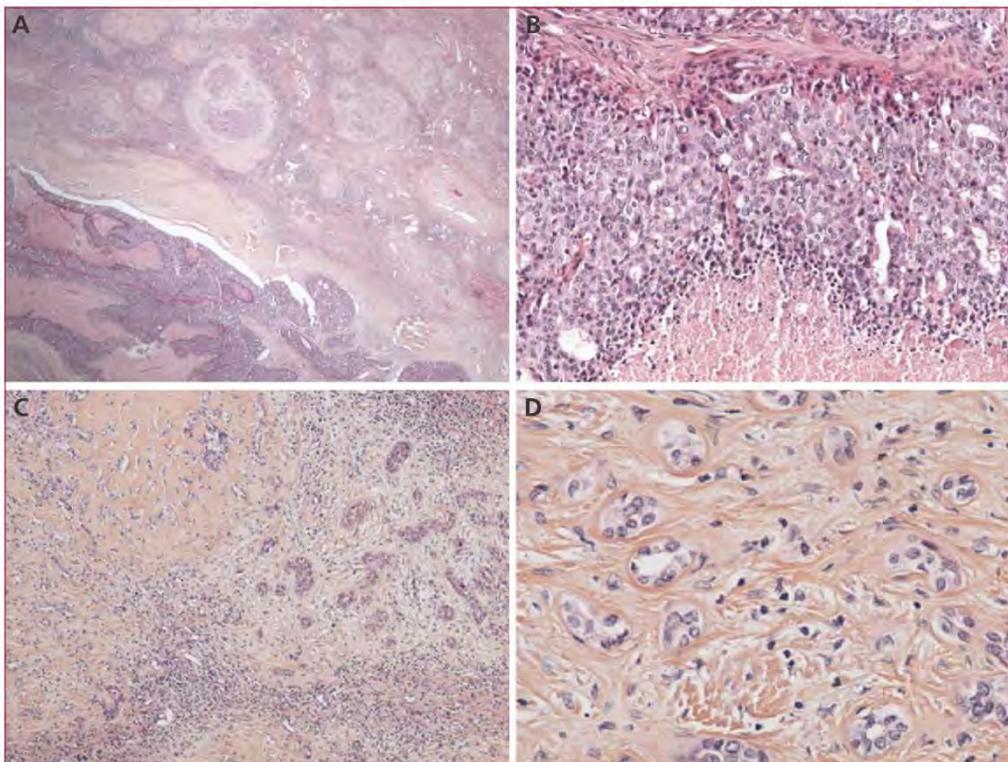


Figure 1. Examen histologique d'une pièce opératoire identifiant la double composante tumorale d'un hépatocholangiocarcinome. A) Hépatocholangiocarcinome typique : juxtaposition des contingents de carcinome hépatocellulaire et de cholangiocarcinome (HES \times 4). B) Contingent de carcinome hépatocellulaire partiellement nécrotique (HES \times 20). C) Contingent de cholangiocarcinome (HES \times 20). D) Contingent de cholangiocarcinome. Présence de structures canalaire néoplasiques au sein d'un stroma fibreux abondant (HES \times 40).

Tableau 1. Classifications anatomopathologiques des hépatocholangiocarcinomes.

Études	Description
Allen et Lisa, 1949 [1]	Type A : CHC et CC sont présents dans différents sites dans le même foie. Type B : CHC et CC sont présents sur des sites adjacents et se mélangent de manière croissante. Type C : CHC et CC sont combinés dans la même tumeur.
Goodman et al., 1985 [3]	Type I : « Tumeur de collision » ou apparition apparemment coïncidente de CHC et CC dans le même foie. Type II : « Tumeur transitionnelle » dans laquelle il y a une transition entre des éléments de CHC à des éléments typiques de CC. Type III : « Tumeur fibrolamellaire » qui ressemble au sous-type de CHC fibrolamellaire mais qui contient des pseudo-glandes produisant de la mucine.
OMS 2010 [4]	CHCC classique : CHC typique et CC typique. CHCC avec composante à cellules souches : – typique : nids d'hépatocytes d'apparence mature avec des amas périphériques de petites cellules avec ratio noyau/cytoplasme élevé et noyaux hyperchromatiques – intermédiaire : cellules tumorales avec caractéristiques intermédiaires entre hépatocytes et cholangiocytes (brins, nids solides et/ou trabécules de petites cellules uniformes à faible cytoplasme et noyaux hyperchromatiques) – type cholangiocellulaire : mélanges de petites glandes monotones, avec cellules tumorales cuboïdales, de taille inférieure à celle des hépatocytes normaux, avec un ratio noyau/cytoplasme élevé et nucléoles distincts

CHC : carcinome hépato-cellulaire, CC : cholangiocarcinome.

“ Un hépatocholangiocarcinome est défini par l'existence simultanée dans la tumeur de lésions de carcinome hépatocellulaire et de cholangiocarcinome ”

L'origine de ce type de tumeur reste méconnue, avec comme principales hypothèses l'existence de progéniteurs capables d'une double différenciation ou de la diffé-

renciation d'hépatocytes matures. Une étude de 55 tumeurs primitives hépatiques suggère un réel intermédiaire entre CHC et CC possiblement dérivé de cellules progénitrices hépatiques avec le potentiel de différenciation double en lignées hépatocytaires et cholangiocytaires. En effet, l'analyse immuno-histochimique des marqueurs hépatocytaires (AFP, HepPar-1), cholangiocytaires (ACE, cytokératines 7 et 19), mais également de

Tableau 2. Principales caractéristiques histologiques distinctives entre carcinome hépatocellulaire et cholangiocarcinome

	Hépatocarcinome	Cholangiocarcinome
Mode d'extension (marges)	Remplacement	Souvent sinusoidale
Aspect principal	Travées	Glandes
Stroma fibreux	Minime	Prédominant
Inclusions intranucléaires	Fréquentes	Absentes
Gros nucléoles	Typiques	Habituels
Bile	Parfois présente	Absente
Corps de Mallory	Parfois présents	Absents
ACE canaliculaire	Souvent présent	Absent
ACE cytoplasmique	Absent	Souvent présent
Marqueurs immuno-histochimiques	AFP, HepPar	CK 7+, CK 19+
Marqueurs biologiques	AFP	CA 19-9, ACE

ACE : antigène carcino-embryonnaire, IHC : immunohistochimiques, AFP : alpha-fœtoprotéine, CA 19-9 : antigène carbohydre 19-9, CK : cytokératine.

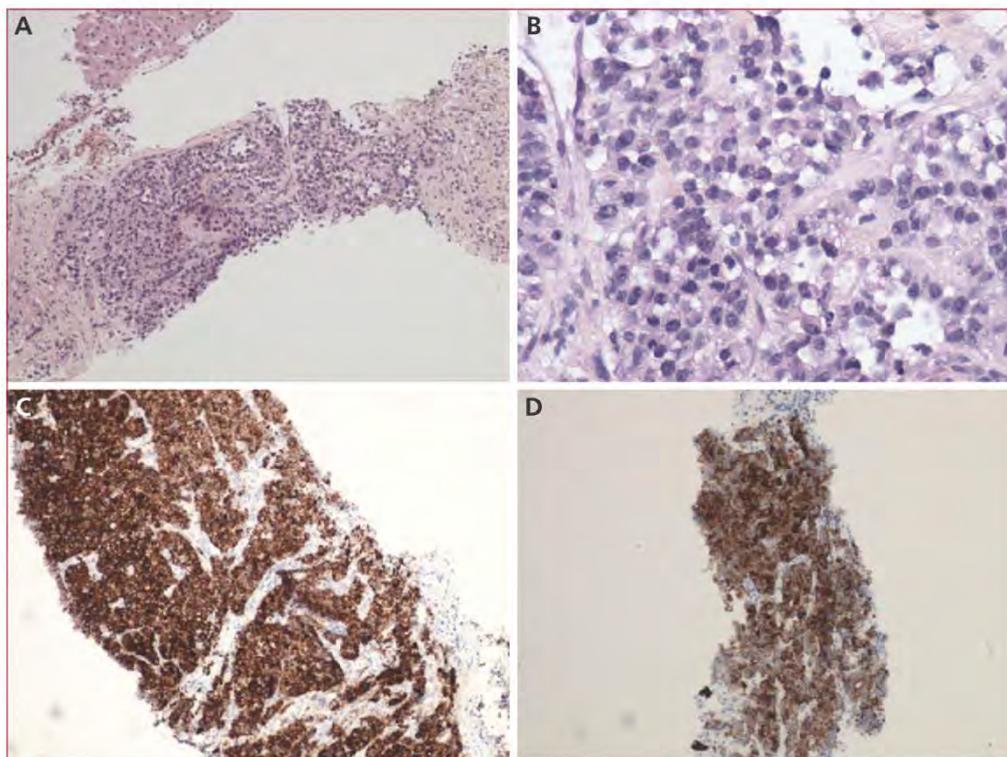


Figure 2. Examen histologique d'une biopsie hépatique d'un hépatocholangiocarcinome de sous-type à cellules souches. A) Hépatocholangiocarcinome de sous-type à cellules souches, variante cellules intermédiaires, développé sur un foie de cirrhose. B) La tumeur est faite de cellules tumorales de petite taille, agencées en travées. Quelques glandes mal définies sont présentes. C) Les cellules expriment à la fois les marqueurs des cellules hépatocytaires (Her Par1) et D – les marqueurs des cellules biliaires (cytokératine 19).

progéniteurs cellulaires comme *c-kit* sur 13 tumeurs mixtes, a montré une coexpression de ces marqueurs et la détection de *c-kit* présente dans respectivement 61,5 % et 75 % des cas suggérant une même origine cellulaire progénitrice hépatique [5].

Dans une étude sur modèles murins, l'existence de plusieurs lignées cellulaires intra-hépatiques à potentiel de différenciation à la fois hépatocytaire et biliaire à l'origine de tumeurs mixtes a été décrite. La stimulation de cellules ovales, reconnues comme cellules souches, et leur exposition à des agents cancérogènes, ont permis l'émergence de lésions primitives hépatiques de phénotype CHCC présentant un potentiel de différenciation en populations type CHC et CC, comme l'atteste l'analyse immuno-histochimique avec une coexpression des marqueurs cholangiocytaires, notamment la cytokératine 19, hépatocytaires tels que l'albumine et de cellules souches (OV6, cMET et G-CSFR, OCT3/4) [6].

Épidémiologie et facteurs de risques

Les études rétrospectives rapportent une prévalence proche de 1 % (1-5 %) des tumeurs primitives

hépatiques [7-10]. L'âge médian varie de 60 à 66 ans avec une nette prédominance masculine, surtout présente dans les séries asiatiques. Les CHCC sont diagnostiqués à un stade métastatique dans 30 % des cas. En fonction des séries, les sérologies VHB et VHC sont positives dans 17-58 % et 0-75 %, respectivement, et une cirrhose est associée dans environ 30 % des cas, avec cependant des variations selon des séries. Les infections virales, le sexe masculin et une cirrhose sont plus fréquemment associées au CHCC dans les séries asiatiques [2, 7-9, 11, 12].

La plupart des facteurs de risques suspectés sont ceux connus pour le CHC incluant la cirrhose et sa cause sous-jacente (alcoolisme chronique, hépatites virales, syndrome métabolique) et pour le CC (cholangite sclérosante primitive).

“ La prévalence est d'environ 1 % des tumeurs hépatiques primitives ”

“ Une cirrhose est associée dans environ 30 % des cas ”

Caractéristiques cliniques et démarche diagnostique

Présentation clinique, biologique et imagerie

Les symptômes ne sont pas spécifiques. Les manifestations cliniques les plus fréquentes, présentes dans moins de 50 % des cas, sont les douleurs abdominales, l'hépatomégalie, l'ictère, le prurit, l'asthénie, l'anorexie et la perte pondérale [9, 14, 15].

Une élévation de l'alpha-fœto-protéine (AFP) est associée au CHC avec une sensibilité voisine de 60 %, avec un intérêt pronostique mais non diagnostique [16]. Les marqueurs CA19-9 et ACE sont utilisés comme marqueurs tumoraux du CC sans spécificité. Dans le CHCC, les taux d'élévation de marqueurs tumoraux restent très variables : 26-70 % pour l'AFP, 11-83 % pour le CA 19-9, 16-20 % pour l'ACE [2, 11, 13, 19, 23] (tableau 3). Dans une large étude de registre américain incluant 14 463 CC et 1 141 CHCC, le CA 19-9 était élevé dans 66 % des CC et 46 % des CHCC respectivement [7].

“ L'alpha-fœto-protéine est élevée dans 26-70 % des cas, le CA 19-9 dans 11-83 % des cas ”

L'imagerie est une étape diagnostique majeure. Les CHCC correspondent le plus souvent à de larges tumeurs avec des tailles médianes de plus de 5 cm de grand axe [2, 7]. La présence concomitante de caractéristiques de CHC et de CC au sein de la même lésion fait évoquer le diagnostic [14, 17, 18]. Cependant, cela reste un diagnostic difficile avec des études montrant qu'un tiers seulement des tumeurs mixtes sont détectées d'emblée au TDM qui a une sensibilité de l'ordre de 30 % mais une forte spécificité, variant de 81 à 100 % [14, 18]. Les résultats sont possiblement meilleurs grâce à l'aide de l'IRM [17].

Les critères diagnostiques du CHC au scanner sont bien établis, avec une prise de contraste artérielle (*wash-in*) et un lavage de la lésion au temps portal (*wash-out*). Le CC se présente typiquement avec une prise de contraste périphérique au temps artériel d'évolution progressive centripète, maximum sur le temps tardif du fait du caractère fibreux, pouvant être associé à une rétraction capsulaire, une dilatation canalaire biliaire, et la présence d'adénopathies plus fréquente. La présence de zones tumorales différentes répondant à la fois aux caractéristiques du CHC et du CC doit faire suspecter un CHCC (figure 3) [18].

L'IRM peut également montrer la double composante tumorale avec l'étude de la cinétique de prise de contraste (figure 4). Une étude récente suggère quelques éléments redondants chez des patients atteints de CHCC : hyposignal T1 (85 %), hyper-intensité T2 (90 %) ainsi qu'une restriction de diffusion dans 94 % des cas [14], mais les séries sont rares et de petite taille.

“ Au scanner et en IRM, l'imagerie typique est la visualisation des deux composantes : carcinome hépato-cellulaire avec artérialisation et lavage portal et cholangiocarcinome avec prise de contraste progressive annulaire puis fibreuse ”

L'élévation de l'AFP en cas d'imagerie évocatrice de CC et du CA-19-9 en cas d'imagerie évocatrice de CHC peut également orienter vers le diagnostic de CHCC. Dans une série de 45 patients avec CHCC réséqué, l'élévation simultanée des deux marqueurs AFP et CA 19-9, ou l'élévation d'un marqueur discordant avec l'image radiologique était observée dans la moitié des cas [11, 13, 15].

“ Une discordance entre éléments biologiques, radiologiques et histologiques, combinant des éléments de carcinome hépatocellulaire et de cholangiocarcinome, fait évoquer le diagnostic d'hépatocholangiocarcinome ”

Tableau 3. Valeurs des marqueurs tumoraux dans les hépatocholangiocarcinomes

Etudes	AFP : % de positivité – valeur médiane (ng/mL)	CA 19-9 : % de positivité – valeur médiane (U/mL)	ACE : % de positivité – valeur médiane (U/mL)
Connell 2015 [25]	NC - 1214,2	NC - 199	NC
Kim 2010 [24]	62 % - 37	28 % - 23, 8	16 % - 2
Lee 2006 [2]	NC - 14,8	83,3 % - 28,5	20,5 % - 2,63
Tang 2006 [11]	46,2 % - 769	11,1 % - 254	14,3 % - 5,7
Jarnagin 2002 [13]	26 % - 187	NC	NC - 5
Taguchi 1996 [9]	70 % - 1 230	18 % - 56,75	18 % - 2,8

AFP : alpha fœto-protéine, CA 19-9 : antigène carbohydrete 19-9, ACE : antigène carcino-embryonnaire. NC : non communiqué.

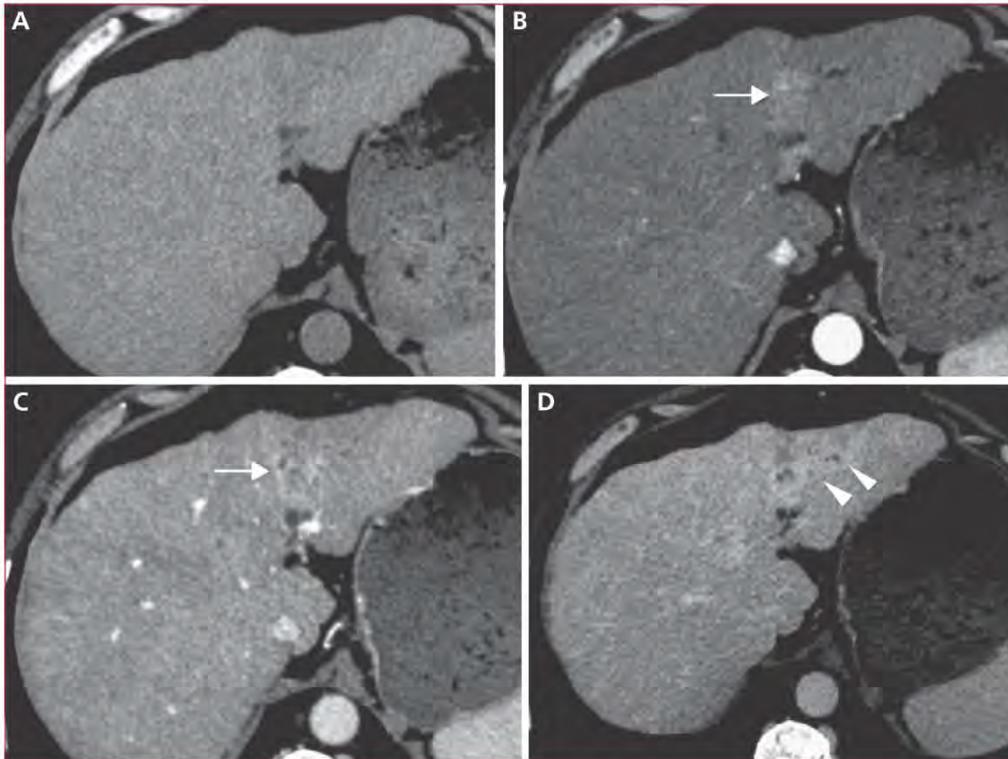


Figure 3. Imagerie TDM d'un hépatocholangiocarcinome du lobe hépatique gauche. Scanner en coupes axiales. Lésion tumorale spontanément hypodense (A) associant une prise de contraste nodulaire (flèche) au temps artériel (B) avec lavage au temps portal de type carcinome hépatocellulaire (C) et une prise de contraste plus tardive fibreuse avec rétraction capsulaire de type cholangiocarcinome (tête de flèche) (D).

Biopsies

Du fait des difficultés diagnostiques par l'imagerie et la biologie des tumeurs mixtes hépatiques, une documentation histologique reste indispensable pour affirmer le diagnostic. Cependant, la biopsie elle-même peut être mise à défaut selon la présentation et les différentes classifications des CHCC. En effet, le matériel biopsié peut ne contenir qu'un seul composant de la tumeur, CHC ou CC, conduisant à une erreur diagnostique. Dans l'étude de Taguchi *et al.*, les auteurs rapportent un rendement diagnostique histologique préopératoire par biopsie nul, aucun des patients présentant un CHCC confirmé après analyse histologique de la pièce opératoire n'ayant été correctement diagnostiqué en préopératoire, 20 ayant été considérés comme un CHC, 3 comme un CC [9].

Le rendement diagnostique serait amélioré par la réalisation de plusieurs prélèvements dans des zones tumorales aux aspects radiologiques distincts permettant d'augmenter les chances de détecter cette composante mixte sur le matériel histologique. D'autre part, la biopsie en foie non tumoral reste intéressante pour analyser le

parenchyme sous-jacent à la tumeur afin de mieux comprendre les facteurs de risque de cette pathologie.

“ Le diagnostic est confirmé par l'histologie. La biopsie hépatique peut méconnaître le diagnostic par défaut d'échantillonnage des deux composantes ”

Pronostic

Une large étude rétrospective a récemment été publiée, incluant 1 141 CHCC. Tous stades confondus, les survies spécifiques à 1, 3 et 5 ans étaient respectivement de 26,5 %, 12,4 % et 9,2 %. Au stade métastatique, ces survies étaient de 6 %, 1,5 % et 0 % à respectivement 1 an, 3 ans et 5 ans [7].

Au diagnostic, les études de plus grandes cohortes ont montré une maladie avancée au stade métastatique dans 29,5 à 34,7 % des cas [7, 8, 10]. Les principaux sites

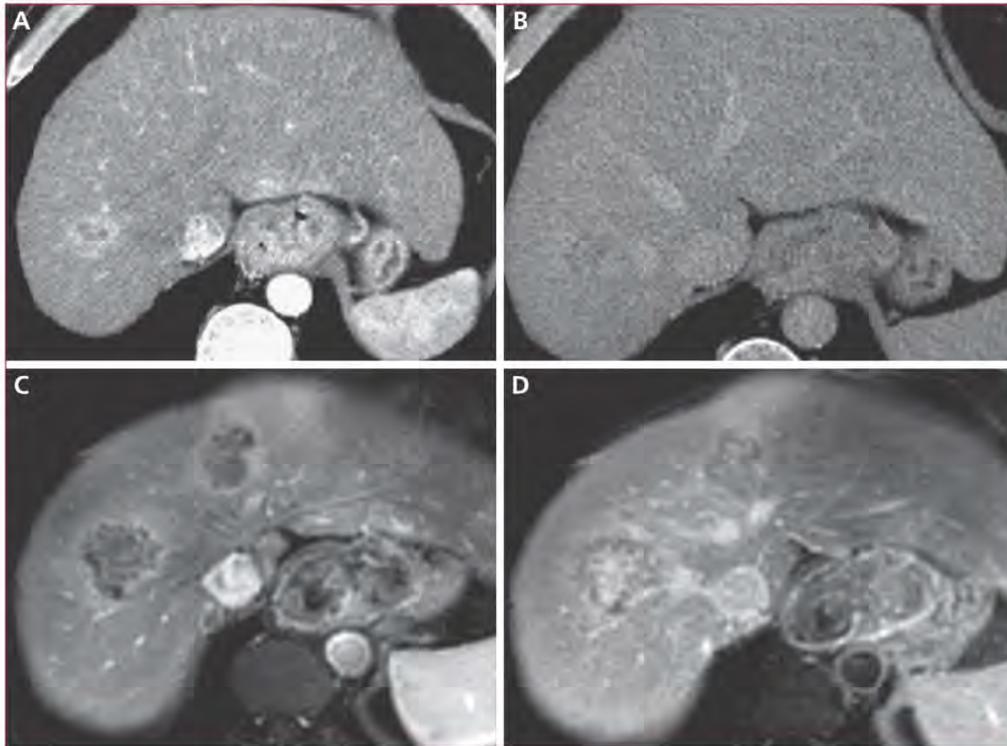


Figure 4. Imagerie typique TDM et IRM d'un hépatocolangiocarcinome. Scanner injecté au temps artériel (A) et tardif à 5 mn (B). IRM en séquence T1 avec suppression de la graisse et injection de chélates de Gadolinium au temps artériel (C) et tardif (D). Tumeur de la jonction des segments VIII et VII associant les doubles composantes sous la forme d'une prise de contraste artérielle avec lavage secondaire à prédominance périphérique (de type hépatocarcinome) et prise de contraste tardive de type fibreux à prédominance centrale (de type cholangiocarcinome). Imageries TDM et IRM réalisées à 2 mois d'intervalle. Présence d'une seconde tumeur du segment IV de comportement comparable.

métastatiques sont, hormis les adénopathies locorégionales, les poumons, les os et le péritoine [14, 19].

Les principaux facteurs pronostiques de survie des CHCC sont le stade tumoral, la possibilité de traitement curatif local et l'âge au diagnostic [8]. Une étude de faible puissance a également conclu qu'un taux élevé de CA 19-9 et la présence d'une dilatation des voies biliaires intrahépatiques étaient des marqueurs indépendants de mauvais pronostic [20].

Les résultats des études comparant le pronostic des CHCC avec celui de CHC et CC sont hétérogènes, les CHCC ayant parfois un moins bon pronostic, parfois un pronostic intermédiaire. Il est donc difficile de différencier le pronostic des CHCC de celui des CHC et CC [2, 11-13, 20].

Traitement

Chirurgie

La plupart des séries de résections chirurgicales sont rétrospectives avec diagnostic de certitude de CHCC porté

lors de l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire. L'ensemble de ces études tend à montrer un comportement tumoral intermédiaire entre CHC et CC de ces tumeurs mixtes, avec souvent un envahissement de la veine porte et du réseau veineux intrahépatique comme observé dans le CHC et plus souvent un envahissement ganglionnaire local, à l'instar du CC, dans environ trois quarts des cas, rendant le curage des ganglions hilaires systématique [3]. Les survies globales médianes post-résection sont d'environ 20 à 30 mois [12]. Il n'existe pas actuellement de recommandation sur l'indication ou non d'une chimiothérapie périopératoire, que ce soit en situation néoadjuvante ou adjuvante.

En cas de transplantation hépatique (TH), deux études ont montré un taux de récurrence de la maladie hépatique important. Une première étude a rapporté un taux de récurrence de 57 % avec une médiane de suivi de 32 mois et une médiane de survie sans récurrence de seulement 8 mois faisant écarter l'intérêt de la TH dans les CHCC localisés sur cirrhose [21]. Ces derniers résultats sont concordants avec une autre étude rapportant un taux de récurrence de 58 % et une survie globale à 1, 3 et 5 ans de 79 %, 66 % et 16 % [22],

comparativement à des taux de récurrence de 4 à 20 % et des taux de survie globale de l'ordre de 63 à 80 % à 5 ans pour la TH sur cirrhose avec CHC [23].

Cependant, la majorité des patients au diagnostic ne sont pas éligibles à une prise en charge chirurgicale. Dans la vaste étude de registre américain, 63 % des patients ne relevaient ni de la chirurgie ni d'un traitement curatif local. Ces résultats concordent avec d'autres séries où la prise en charge médicale du CHCC sans recours à la chirurgie intervient d'emblée dans 60 à 70 % des cas [7, 8, 13].

Chimioembolisation lipiodolée

Par analogie de prise en charge avec le CHC, la place de la chimio-embolisation lipiodolée (CEL) se discute dans le traitement des CHCC. En effet, ce traitement reconnu dans le traitement des CHC plurifocaux peut également trouver sa place dans les tumeurs mixtes localement avancées. Dans une série de 50 patients ayant un CHCC non résécable traité par CEL à base de cisplatine, la médiane de survie a été de 12,3 mois, avec 70 % de patients considérés comme répondeurs. Il s'agissait de tumeurs hypervasculaires dans 85 % des cas, supposées à forte composante de CHC [24]. Ces données suggèrent l'intérêt de la CEL, particulièrement pour les tumeurs les plus hypervasculaires.

Traitements systémiques

Très peu de données évaluant les traitements systémiques dans le CHCC sont disponibles. Les rares études sont rétrospectives, de très petite taille, hétérogènes, avec des protocoles thérapeutiques variés (GEMCIS, GEMOX, LV5FU2, FOLFIRI, sorafénib). Une étude rétrospective américaine incluant 39 patients traités par chimiothérapie rapporte des médianes de survie sans progression et globale respectivement de 4,5 et 8,4 mois chez les 12 patients traités par chimiothérapie à base de sels de platine, et de 8,2 et 14,7 mois quand un traitement par sorafénib était associé [25]. Par analogie au CHC et au CC, une prise en charge par chimiothérapie ou par sorafénib peut être discutée, voire une combinaison des deux. Les comorbidités et la fonction hépatique sous-jacente doivent bien sûr être prises en compte dans le choix du traitement. La rareté de ces tumeurs rend cependant difficile l'évaluation prospective de ces stratégies thérapeutiques.

“ Par analogie avec le carcinome hépatocellulaire et le cholangiocarcinome, une prise en charge par chimiothérapie, par sorafénib, ou par la combinaison des deux peut être discutée ”

Take home messages

- L'hépatocholangiocarcinome représente 1 % des tumeurs primitives hépatiques.
- Une cirrhose est associée dans 30 % des cas.
- Le diagnostic est à évoquer devant une imagerie visualisant les deux composantes : carcinome hépatocellulaire avec artérialisation et lavage portal et cholangiocarcinome avec prise de contraste progressive annulaire puis fibreuse.
- Une discordance entre éléments biologiques, radiologiques et histologiques, combinant des éléments de carcinome hépatocellulaire et cholangiocarcinome, fait évoquer le diagnostic.
- Il n'existe pas de recommandations concernant une prise en charge spécifique de ces tumeurs rares. Une meilleure identification de ces tumeurs et des études cliniques dédiées pourraient permettre d'améliorer leur prise en charge.

Conclusion

Les CHCC sont rares, il n'existe pas de recommandations guidant spécifiquement leur prise en charge. La première étape pour mieux connaître et prendre en charge ces tumeurs serait de mieux les diagnostiquer, en s'aidant de l'analyse conjointe de l'imagerie, des marqueurs tumoraux, et de biopsies guidées sur les différentes composantes visualisées en imagerie. En l'absence de recommandations spécifiques, un traitement par chimiothérapie, sorafénib ou par une combinaison des deux se discute par analogie à la prise en charge des CHC et des CC. Des études dédiées sont nécessaires pour mieux préciser leur prise en charge thérapeutique.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Allen RA, Lisa JR. Combined liver cell and bile duct carcinoma. *Am J Pathol* 1949 ; 25 : 647-55.
2. Lee WS, Lee KW, Heo JS, et al. Comparison of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma with hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Today* 2006 ; 36 : 892-7.
3. Goodman ZD, Ishak KG, Langloss JM, et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. A histologic and immunohistochemical study. *Cancer* 1985 ; 55 : 124-35.

- 4.** These ND, Nakashima O, Park YN, et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. In : Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. (Eds), *WHO classification of tumors of the digestive system*. Lyon : IARC, 2010 : 225-7.
- 5.** Kim H, Park C, Han KH, et al. Primary liver carcinoma of intermediate (hepatocyte-cholangiocyte) phenotype. *J Hepatol* 2004 ; 40 : 298-304.
- 6.** Piscaglia AC, Shupe TD, Pani G, et al. Establishment of cancer cell lines from rat hepatocholangiocarcinoma and assessment of the role of granulocyte-colony stimulating factor and hepatocyte growth factor in their growth, motility and survival. *J Hepatol* 2009 ; 51 : 77-92.
- 7.** Bergquist, JR, Groeschl RT, Ivanics T, et al. Mixed hepatocellular and cholangiocarcinoma : a rare tumor with a mix of parent phenotypic characteristics. *HPB* 2016 ; 18 : 886-89.
- 8.** Wang J, Wang F, Kessinger A. Outcome of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma of the liver. *J Oncol* 2010;1-7.
- 9.** Tagushi J, Nakashima O, Tanaka M, et al. A clinicopathological study on combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1996 ; 11 : 758-64.
- 10.** Wachtel MS, Zhang Y, Xu T, et al. Combined hepatocellular cholangiocarcinomas ; analysis of a large database. *Clin Med Pathol* 2008 ; 1 : 43-7.
- 11.** Tang D, Nagano H, Nakamura M, et al. Clinical and pathological features of Allen's type C classification of resected combined hepatocellular and cholangiocarcinoma : a comparative study with hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2006 ; 10 : 987-98.
- 12.** Chok KS, Ng KK, Cheung TT, et al. An update on long term outcome of curative hepatic resection for hepatocholangiocarcinoma. *World J Surg* 2009 ; 33 : 1916-21.
- 13.** Jarnagin WR, Weber S, Tickoo SK, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma : demographic, clinical, and prognostic factors. *Cancer* 2002 ; 94 : 2040-6.
- 14.** Fowler KJ, Sheybani A, Parker RA3rd, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma (biphenotypic) tumors : imaging features and diagnostic accuracy of contrast-enhanced CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2013 ; 201 : 332-9.
- 15.** Li R, Yang D, Tang CL, et al. Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma (biphenotypic) tumors : clinical characteristics, imaging features of contrast-enhanced ultrasound and computed tomography. *BMC Cancer* 2016 ; 16 : 158.
- 16.** Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2016 ; 150 : 835-53.
- 17.** Shetty AS, Fowler KJ, Brunt EM, et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma : what the radiologist needs to know about biphenotypic liver carcinoma. *Abdom Imaging* 2014 ; 39 : 310-22.
- 18.** Nishie A, Yoshimitsu K, Asayama Y, et al. Detection of combined hepatocellular and cholangiocarcinomas on enhanced CT : comparison with histologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2005 ; 184 : 1157-62.
- 19.** Nagaoka S, Itano S, Ishibashi M, et al. Value of fusing PET plus CT images in hepatocellular carcinoma and combined hepatocellular and cholangiocarcinoma patients with extrahepatic metastases : preliminary findings. *Liver Int* 2006 ; 26 : 781-8.
- 20.** Chantajitr S, Wilasrusmee C, Lertsitichai P, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma : clinical features and prognostic study in a Thai population. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006 ; 13 : 537-42.
- 21.** Sapisochin G, Fidelman N, Roberts JP, et al. Mixed hepatocellular cholangiocarcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in patients undergoing transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2011 ; 17 : 934-42.
- 22.** Panjala C, Senecal DL, Bridges MD, et al. The diagnostic conundrum and liver transplantation outcome for combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Am J Transplant* 2010 ; 10 : 1263-7.
- 23.** Blanc JF, Barbare JC, Boige V, et al. Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie), Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 30 juin 2015, <http://www.tncd.org/>.
- 24.** Kim JH, Yoon HK, Ko GY, et al. Nonresectable combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma : analysis of the response and prognostic factors after transcatheter arterial chemoembolization. *Radiology* 2010 ; 255 : 270-7.
- 25.** Connell LC, Harding JJ, Lowery MA, et al. Platinum-based combination therapy and outcomes for patients with mixed hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : abstr e15146.

Keywords: hepatocholangiocarcinoma; chemotherapy; prognostic factors

Gemcitabine plus platinum-based chemotherapy for first-line treatment of hepatocholangiocarcinoma: an AGEO French multicentre retrospective study

Maëva Salimon¹, Caroline Prieux-Klotz², David Tougeron³, Vincent Hautefeuille⁴, Morgane Caulet⁵, Jérôme Gournay¹, Tamara Matysiak-Budnik¹, Jaafar Bennouna¹, Manuela Tiako Meyo⁶, Thierry Lecomte⁵, Aziz Zaanani⁶ and Yann Touchefeu^{*,1}

¹Institut des Maladies de l'appareil Digestif, Nantes University Hospital, 1 place Alexis Ricordeau, Nantes 44000, France; ²Department of Gastroenterology and Oncology, Cochin University Hospital, Paris 75014, France; ³Department of Gastroenterology, Poitiers University Hospital, Poitiers 86600, France; ⁴Amiens University Hospital, Department of Gastroenterology and Oncology, Amiens 80054, France; ⁵Tours University Hospital, Department of Gastroenterology and Oncology, Tours 37000, France and ⁶Department of Gastroenterology and Digestive Oncology, Sorbonne Paris Cité, Paris Descartes University, Georges Pompidou European Hospital, Paris 75015, France

Background: Hepatocholangiocarcinoma (cHCC-ICC) is a rare liver tumour for which no data on chemosensitivity exist. The aims of this multicentre study were to evaluate overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and prognostic factors in cHCC-ICC treated by gemcitabine plus platinum as first-line.

Methods: Unresectable cHCC-ICC treated by gemcitabine plus platinum-based chemotherapy between 2008 and 2017 were retrospectively analysed. Diagnosis was based on histology or, in case of ICC or HCC histology, on discordant computerised tomography scan enhancement patterns associated with discordant serum tumour marker elevation suggesting the alternative tumour. OS and PFS were evaluated by Kaplan–Meier method and prognostic factors by Log-rank test and Cox model.

Results: Among 30 patients included, cHCC-ICC was histologically proven in 22 (73.3%). 18 (60%) received gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX), 9 (30%) GEMOX plus bevacizumab, and 3 (10%) gemcitabine plus cisplatin. RECIST criteria were reported in 28 patients: 8 (28.6%) showed partial response, 14 (50%) stable disease, and 6 (21.4%) tumour progression at first evaluation. Median PFS and OS were 9.0 and 16.2 months, respectively. Serum bilirubin $\geq 30 \mu\text{mol l}^{-1}$ ($P=0.001$) and positive serology for HBV and/or HCV ($P=0.014$) were independent poor prognostic factors for OS.

Conclusions: Gemcitabine plus platinum-based chemotherapy is effective as first-line for advanced cHCC-ICC.

Hepatocholangiocarcinoma (cHCC-ICC) is a rare primary hepatic tumour with both, hepatocellular carcinoma (HCC) and cholangiocarcinoma (ICC) histological, features. Its first histological classification dates from 1949 by Allen and Lisa (Allen and Lisa,

1949) and it is now described in the 2010 WHO classification (Theise *et al.*, 2010). The oncogenesis of this tumour remains unclear with hypotheses of the existence of progenitors capable of double differentiation or dedifferentiation of matures hepatocytes

*Correspondence: Dr Y Touchefeu; E-mail: yann.touchefeu@chu-nantes.fr

Received 11 July 2017; revised 17 October 2017; accepted 20 October 2017

© 2017 Cancer Research UK. All rights reserved 0007–0920/17

(Kim *et al*, 2004). Moreover, in murine models, existence of several intra-hepatic cell clones with differential potential into hepatocyte and biliary differentiation at the origin of mixed tumours has been described (Piscaglia *et al*, 2009).

The prevalence of cHCC-ICC varies from 1 to 5% of primary liver cancer in Asia and Western countries in different surgical series (Lee *et al*, 2006; Wachtel *et al*, 2008; Bergquist *et al*, 2016). This tumour is more frequent in males, and it is sometimes associated with chronic viral hepatitis B and C, especially in Asian countries. Cirrhosis is associated in ~30% of cases (Lee *et al*, 2006; Chok *et al*, 2009; Bergquist *et al*, 2016). About 30% of cHCC-ICC are diagnosed at an advanced stage with synchronous metastases (Wachtel *et al*, 2008; Wang *et al*, 2010; Bergquist *et al*, 2016). The diagnosis may be difficult, and may be based on the analysis of surgical resection specimen or liver biopsy. However, the mixed feature of cHCC-ICC can be misdiagnosed by a biopsy with the identification of the HCC or the ICC histological component only (Tagushi *et al*, 1996). Some typical cHCC-ICC radiological images have been described on contrast enhanced computerised tomography scan (CT-scan) and magnetic resonance imaging, combining, both, arterial phase enhancement/portal venous washout typical of HCC and progressive fibrous stroma central enhancement typical of ICC. Elevation of tumour serum markers can suggest the diagnosis of HCC or ICC, namely, alpha-fetoprotein (α FP) for HCC, and carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) and carcinoembryonic antigen for ICC. The combination of typical imaging of either HCC or ICC with the elevation of serum tumour markers suggesting the alternative tumour can also help to identify cHCC-ICC (Jarnagin *et al*, 2002; Tang *et al*, 2006; Maximin *et al*, 2014; Li *et al*, 2016).

There has been no randomised trial investigating the specific management of cHCC-ICC. Few studies have reported the clinical outcomes after resection, liver transplantation, or transarterial chemoembolization (TACE) for localised cHCC-ICC (Tagushi *et al*, 1996; Lee *et al*, 2006; Kim *et al*, 2010; Panjala *et al*, 2010; Wang *et al*, 2010; Sapisochin *et al*, 2011; Groeschl *et al*, 2013; Park *et al*, 2013; Garancini *et al*, 2014; Vilchez *et al*, 2016). Concerning advanced tumours, Sorafenib is the standard of care for HCC with median overall survival (OS) ranging from 6.5 to 10.7 months (Llovet *et al*, 2008; Cheng *et al*, 2009), whereas the combination of gemcitabine and platinum (cisplatin or oxaliplatin) is the standard first-line chemotherapy for ICC with median OS of 11.7 months with GEMCIS regimen in the ABC-02 trial (Valle *et al*, 2010). Few data regarding gemcitabine and platinum-based chemotherapy for HCC have been published. In a large retrospective including 204 patients, median OS was 9 months in patients treated with GEMOX regimen (Zaanan *et al*, 2013). Bevacizumab, a vascular endothelial growth factor-antibody, in association with gemcitabine and oxaliplatin, has also been investigated in both HCC and advanced biliary-tract cancers but with no demonstrated benefits (Zhu *et al*, 2006, 2010).

To our knowledge, there is no published data investigating the systemic treatment of advanced cHCC-ICC. The main objective of this retrospective, multicentre study was to evaluate the efficacy of a gemcitabine plus platinum-based chemotherapy in first-line treatment of unresectable, advanced cHCC-ICC.

PATIENTS AND METHODS

Patients. Patients with unresectable cHCC-ICC treated with gemcitabine plus platinum-based first-line therapy between January 2008 and February 2017 in six French centres, were retrospectively included. Inclusion criteria were patients older than 18 years and gemcitabine plus cisplatin or oxaliplatin (GEMCIS or GEMOX regimen) as first-line systemic therapy, with ECOG score ≤ 2 before initiation of chemotherapy.

We included the patients with histological diagnosis of cHCC-ICC, or in case of ICC or HCC typical histology, with discordant CT-scan enhancement findings associated with serum tumour marker elevations, (typical ICC histology but HCC enhancement pattern: early arterial enhancement with early 'washout' corresponding to an hypoattenuating in the portal venous phase, with elevated α FP; typical HCC histology but ICC enhancement pattern: heterogeneous minor peripheral enhancement with gradual enhancement centrally, with elevated CA19-9). Data were last updated in June 2017.

Treatment. The treatment mostly consisted of intra-venous administration of gemcitabine at a standard dose of 1000 mg m^{-2} within 30 min and oxaliplatin at a standard dose of $85\text{--}100 \text{ mg m}^{-2}$ within 2 h, given every 2 weeks (GEMOX) or gemcitabine at a standard dose of $1000\text{--}1250 \text{ mg m}^{-2}$ within 30 min and cisplatin at a standard dose of 25 mg m^{-2} within 1 h on days 1 and 8, every 3 weeks (GEMCIS) with possible dose adjustments. When bevacizumab was associated with GEMOX regimen, the treatment was administrated at dose of 5 mg kg^{-1} every 2 weeks. Treatments were administrated until disease progression.

Outcome measures. Tumour response rates were assessed by RECIST criteria. OS was defined from the first day of chemotherapy until death from any reason. Progression-free survival (PFS) was defined from the first day of chemotherapy until disease progression or death, whichever occurred first. Patients who were alive and did not experience any of these events were censored at the date of the last follow-up.

Statistics. OS and PFS were calculated according to the Kaplan-Meier method. Prognostic factors of OS and PFS were analysed in univariate analysis with the Log-rank test. Variables with a P -value < 0.05 or clinically relevant with a $P \leq 0.20$ in univariate analysis were included in the multivariate analysis, performed with the Cox proportional hazard model, with a significance level of $P < 0.05$. Analyses were performed using the software Graph Pad Prism 6 and XLStat 2017.

Consent and ethics statement. It was a retrospective study including patients managed with standard care only. The majority of patient was dead or lost to follow-up at the time of data collection. A consent form was not required for this study. The study has been performed according to the Declaration of Helsinki and its latter amendments.

RESULTS

Patient and tumour characteristics. Thirty patients were included (Flow chart, Figure 1). The main patients' characteristics are presented in Table 1. Most of the patients were males (66.7%), 27 (90%) of good general status (ECOG 0-1), 8 patients had cirrhosis (26.7%), 3 patients had positive HBV (10%) and 3 had positive HCV serology (10%), with one co-infection. Most of the patients (53.3%) had synchronous metastases. Two patients (6.67%) initially treated by surgery (one local surgery and one liver transplantation) were included after disease progression. The median follow-up for all the patients was 12.75 months (range 1-51.5 months).

Four patients had a biliary obstruction treated by drainage before chemotherapy. In other patients, elevated serum bilirubin was related to the liver dysfunction.

One patient was excluded because of an ECOG score = 3. This patient died after 4 days after the first cycle of GEMOX owing to a liver failure secondary to drug toxicity.

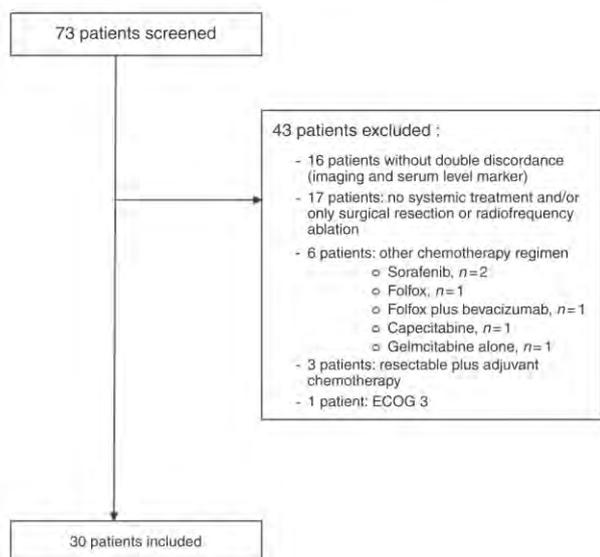


Figure 1. Flow-chart.

Treatment. Eighteen (60%) and 9 (30%) patients received GEMOX chemotherapy alone or in combination with bevacizumab, respectively. Three patients (10%) received GEMCIS chemotherapy. Overall, the median number of cycles for the first line of chemotherapy was 10 (range 3–28).

In the second line chemotherapy, 14 patients (46.7%) were treated with FOLFIRI ($n=6$, 42.8%), capecitabine ($n=3$, 21.4%), LV5FU2 ($n=2$, 14.3%), or other regimens (LV5FU2-cisplatin, cyclophosphamide, or sunitinib) for the three remaining patients. Five patients (16.7%) received a third line of treatment: FOLFIRI regimen ($n=1$), FOLFOX regimen ($n=1$), GEMOX regimen ($n=1$), sorafenib ($n=1$), and sunitinib ($n=1$).

Efficacy

Tumour response. RECIST assessment was performed in 28 patients (93.3%) with measurable disease. At the first evaluation, a partial response was observed in 8 (28.6%), stable disease in 14 (50%), and progression in 6 (21.4%) patients. None of the patients had tumour resection after first-line chemotherapy.

OS. Median OS was 16.2 months. The 1-year and 2-year OS rates were 66% and 26.1%, respectively (Figure 2A).

Median OS of the 22 patients with histological diagnosis of cHCC-ICC was identical, 16.2 months (Figure 2B).

PFS. Median PFS was 9.0 months. The 1-year and 2-year PFS rates were 24.2% and 9.7%, respectively (Figure 2A).

Median PFS of the 22 patients with histological diagnosis of cHCC-ICC was 8.1 months, without significant difference compared with the overall population (Figure 2B).

Prognostic factors

PFS. In univariate analysis, synchronous metastases and serum bilirubin level $\geq 30 \mu\text{mol l}^{-1}$ were the two significant factors associated with PFS: HR = 2.44; 95% CI (1.19–10.03); $P=0.023$ and HR = 2.57; 95% CI (1.32–11.53); $P=0.019$, respectively. According to the results of the univariate analysis, four factors were included in the multivariate analysis (gender, synchronous metastases, serum bilirubin level $\geq 30 \mu\text{mol l}^{-1}$ and positive serology for HBV and/or HCV). Synchronous metastases (HR = 4.0, 95% CI (1.40–11.40), $P=0.009$), serum bilirubin level

Table 1. Patient characteristics (30 patients)

	N	%
Age (years (range))	64.5 (41–88)	
Sex		
Male	20	66.7
Female	10	33.3
Baseline performance status		
0–1	27	90
2	3	10
Cirrhosis	8	26.7
Child–Pugh Score A	7	90
Child–Pugh Score B	1	10
Positive serology		
HBV	3	10
HCV	3	10
Chronic alcoholism	5	16.7
Obesity (BMI >30)	6	20
Diabetes	8	26.7
Primary sclerosing cholangitis	0	0
Histological diagnosis (cHCC-ICC)	22	73.3
Discordant imaging and/or serum tumour markers		
HCC histology and discordant imaging and elevated CA 19-9	2	6.7
ICC histology and discordant imaging and elevated α FP	6	20
Wash-in/wash-out criteria		
CT-scan	18	60
MRI	12	40
Hepatic lesion(s)		
Unique	13	43.3
Multiple	17	56.7
Initial surgery treatment (included transplant)		
(included transplant)	2	6.7
(included transplant)	1	3.3
Tumour markers (median, (range); % > N)		
AFP	5.3 $\mu\text{g l}^{-1}$ (2.5–2000)	50
CA19-9	83 IU ml $^{-1}$ (5.9–20 000)	57.8
ACE	3 $\mu\text{g l}^{-1}$ (0.7–275)	23.5
Total bilirubin level at diagnosis (median, (range))	12.53 $\mu\text{mol l}^{-1}$ (4–531)	
Extra-hepatic synchronous metastases		
At least one site	12	40
Lung	5	41.7
Peritoneum	4	33.3
Bone	3	25
Pancreas	1	8.3
Oesophagus	1	8.3
Adrenal gland	1	8.3

$\geq 30 \mu\text{mol l}^{-1}$ (HR = 4.59, 95% CI (1.43–14.78), $P=0.011$) and positive serology for HBV and/or HCV (HR = 7.27, 95% CI (1.71–30.94), $P=0.007$) were significant independent poor prognostic factors for PFS. Results are detailed in Table 2.

OS. In univariate analysis, serum bilirubin level $\geq 30 \mu\text{mol l}^{-1}$ was the only significant poor prognostic factor for OS (HR = 3.66; 95% CI (2.50–34.03); $P=0.002$). According to the results of the univariate analysis, four factors were included in the multivariate analysis (gender, synchronous metastases, serum bilirubin level $\geq 30 \mu\text{mol l}^{-1}$ and positive serology for HBV and/or HCV). Serum bilirubin level $\geq 30 \mu\text{mol l}^{-1}$ (HR = 10.23, 95% CI (2.51–41.70), $P=0.001$) and positive serology for HBV and/or HCV (HR = 6.89, 95% CI (1.47–32.20), $P=0.014$) were significant independent poor prognostic factors for OS. Results are detailed in Table 3.

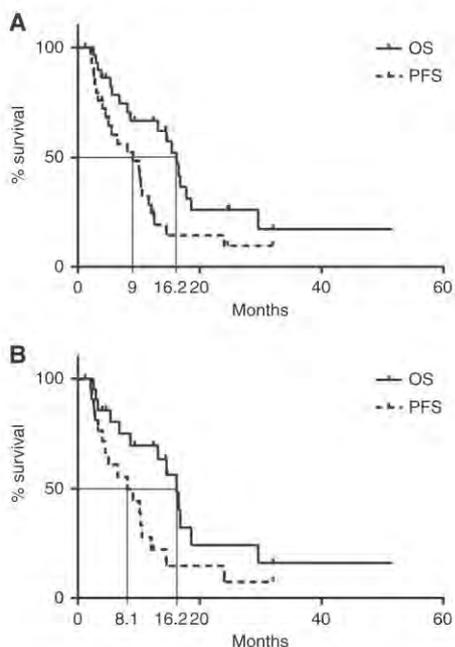


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves. (A) Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of the 30 patients with unresectable cHCC-ICC. (B) overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of the 22 patients with histological proven and unresectable cHCC-ICC.

There was no difference in terms of OS and PFS between patients with high serum level of CA 19-9 versus elevated level of α FP.

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first published report of systemic treatment for advanced cHCC-ICC. In patients with advanced cHCC-ICC treated with gemcitabine combined with cisplatin or oxaliplatin, the median PFS and OS were 9.0 and 16.2 months, respectively. In addition, the 28.6% response rate and 50% disease control rate suggest a chemosensitivity of these tumours and are close to the results obtain with these drugs in ICC. Serum bilirubin level $\geq 30 \mu\text{mol/l}$ and positive serology for HBV and/or HCV were independent prognostic factors for OS and PFS, whereas the presence of synchronous metastases was independent prognostic factor for PFS.

There are many retrospective data on outcomes after surgical resection of cHCC-ICC, median OS after curative ranging from 4 to 48 months (Chok *et al*, 2009). The outcomes of liver transplantation are less favorable than for HCC (Panjala *et al*, 2010; Sapisochin *et al*, 2011; Groeschl *et al*, 2013; Park *et al*, 2013; Garancini *et al*, 2014; Vilchez *et al*, 2016). Some studies have investigated TACE for cHCC-ICC. In a retrospective study investigating TACE in 50 patients, median OS was 12.3 months with 70% of patients considered as responders, 85% of them having hypervascularized tumours likely to have a predominant HCC component (Kim *et al*, 2010). Sorafenib is the standard of care for advanced HCC, with time to progression ranging from 2.8 to 5.5 months and OS ranging from 6.5 to 11.7 months in phase III trials (Llovet *et al*, 2008; Cheng *et al*, 2009). Combination of gemcitabine and cisplatin is the standard first-line chemotherapy for advanced ICC, with median PFS and OS of 8.0 and 11.7 months in the ABC-02 trial (Valle *et al*, 2010). The observed 9.0 months PFS and 16.2 months OS in our study are in accordance with the results obtained

Table 2. Prognostic factors for progression-free survival (PFS): hazard-ratio (HR), CI 95%, and P-value in univariate and multivariate analysis

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	CI 95%	P-value	HR	CI 95%	P-value
Female sex	0.43	(0.19–1.00)	0.05	0.59	(0.20–1.75)	0.35
Synchronous metastases	2.44	(1.19–10.03)	0.023	4.00	(1.40–11.40)	0.009
Serum bilirubin level $\geq 30 \mu\text{mol l}^{-1}$	2.57	(1.32–11.53)	0.019	4.59	(1.43–14.78)	0.011
Positive serology for HBV and/or HCV	2.32	(0.89–12.6)	0.08	7.27	(1.71–30.94)	0.007
Age ≥ 75 years	0.49	(0.22–1.14)	0.11			
Underlying cirrhosis	1.02	(0.42–2.50)	0.96			
Chronic alcoholism	1.83	(0.58–8.47)	0.21			
Obesity	0.63	(0.25–1.68)	0.38			
Diabetes	0.92	(0.37–2.29)	0.86			
CA 19-9 $\geq 80 \text{ IU ml}^{-1}$	1.14	(0.49–2.66)	0.76			

Statistically significant results are shown in bold ($P < 0.05$).

in ICC, although no conclusion can be drawn from this retrospective study.

Our patients' population showed similar characteristics that those described for cHCC-ICC. Median age was 64.5 years, similar to that from the literature (62–65 years), with a higher prevalence of male sex with a sex ratio of 2 (in literature: 65.5–70.8% of men) (Wachtel *et al*, 2008; Bergquist *et al*, 2016; Connell *et al*, 2016). There were 26.7% of associated cirrhosis, as frequently described, two patients had positive HBV serology and two others HCV serology, and one had a co-infection, with two patients without underlying cirrhosis. In the literature, the prevalence of HBV or HCV serology in cHCC-ICC population is heterogenous ranging from 17 to 58% and from 0 to 75%, respectively, with higher rates in Asian population (Jarnagin *et al*, 2002; Lee *et al*, 2006; Tang *et al*, 2006; Chok *et al*, 2009; Fowler *et al*, 2013; Bergquist *et al*, 2016).

There were no differences of outcomes depending on the treatment, GEMOX, GEMCIS, GEMOX-bevacizumab, but no conclusion can be made due to our study design and its small sample size. Only three patients were treated with GEMCIS, making comparisons between GEMOX or GEMCIS regimen not relevant and only nine patients had bevacizumab in association. There are few published data concerning combinations of gemcitabine and oxaliplatin for the treatment of HCC. Recently, a large retrospective multicentre study included 204 patients with advanced HCC treated with GEMOX, reported a 22% response rate, 4.5 months median PFS and 11.0 months median OS (Zaanan *et al*, 2013). In the treatment of advanced HCC, the combination of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab has been reported in a phase II study, with 5.3 months median PFS and 9.6 months median OS (Zhu *et al*, 2006). A systematic review investigated gemcitabine/cisplatin and gemcitabine/oxaliplatin combinations in the treatment of biliary tract cancers in 1470 patients. This study suggests that the combination of gemcitabine and cisplatin could have a short survival advantage when cisplatin is administered according to the standard protocol on days 1 and 8 compared with

Table 3. Prognostic factors for overall survival (OS): hazard-ratio (HR), CI 95%, and P-value in univariate and multivariate analysis.

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	CI 95%	P-value	HR	CI 95%	P-value
Female sex	0.50	(0.21–1.37)	0.20	0.78	(0.24–2.56)	0.69
Synchronous metastases	1.51	(0.63–4.31)	0.34	2.21	(0.74–6.62)	0.16
Serum bilirubin level $\geq 30 \mu\text{mol l}^{-1}$	3.66	(2.50–54.03)	0.002	10.23	(2.51–41.70)	0.001
Positive serology for HBV and/or HCV	2.18	(0.69–12.40)	0.15	6.89	(1.47–32.20)	0.014
Age ≥ 75 years	0.62	(0.24–1.58)	0.34			
Underlying cirrhosis	1.22	(0.45–3.39)	0.68			
Chronic alcoholism	2.13	(0.59–15.84)	0.21			
Obesity	0.71	(0.24–2.20)	0.58			
Diabetes	0.81	(0.29–2.18)	0.66			
CA 19-9 $\geq 80 \text{ IU ml}^{-1}$	1.62	(0.64–4.89)	0.29			

Statistically significant results are shown in bold ($P < 0.05$).

GEMOX regimen administered every 2 weeks. However, this regimen was associated with increased side effects and toxicities: asthenia, diarrhoea, haematological toxicity, and notably hepatotoxicity, which may not be devoid of consequence in cirrhotic patients (Fiteni *et al.*, 2014). The combination of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab has also been investigated in advanced biliary-tract cancers with 7 months median PFS and 21.7 months median OS (Zhu *et al.*, 2010). According to these data and our results, the combination of gemcitabine and platinum-based chemotherapy could be a promising regimen for the treatment of cHCC-ICC. There are no data reporting the combination of gemcitabine plus platinum chemotherapy with sorafenib, the strategy that could also be investigated, with a potential activity on both components of cHCC-ICC.

Elevated serum bilirubin was identified as an independent significant poor prognostic factor for OS and PFS. This is an identified poor prognostic factor for both, ICC and HCC (Paik *et al.*, 2009; Vienne *et al.*, 2010). The small size of our population does not allow us to differentiate the etiology of the jaundice (liver dysfunction or biliary obstruction) as independent prognostic factors. Positive serology for HBV and/or HCV was another independent significant poor prognostic factor for OS and PFS. There are few data from prospective studies concerning the prognostic impact of HBV and/or HCV in advanced HCC or ICC, but HBV infection was a poor prognostic factor in patients with HCC in the Asia-Pacific study (Cheng *et al.*, 2009).

Our study has some limitations. First, it is a retrospective study, with limited data about the toxicity of the treatments. There are some missing data (biological markers) and four patients were lost to follow-up (13.3%). We included the patients with histologically documented cHCC-ICC, but also those with HCC or ICC histology but discordant contrast-enhanced CT scan findings associated with discordant tumour marker levels. These criteria to identify cHCC-ICC have been previously proposed (Maximin *et al.*, 2014) and are important to consider as biopsies often lead to a misdiagnosis. In a series of 23 resected cHCC-ICC, all the tumours were misdiagnosed by the pre-operative histology, 20 considered as HCC, three as ICC (Tagushi *et al.*, 1996). The combination of elevated serum tumour markers and enhancement patterns on imaging should strongly suggest the diagnosis of cHCC-ICC in the following circumstances: imaging features of both ICC and HCC,

regardless of marker levels; elevation of both α FP and CA 19-9, regardless of imaging appearance; or discordance between imaging and tumour marker elevation (typical HCC enhancement pattern with elevated α FP) (Maximin *et al.*, 2014). The combination of histological, radiological and biological criteria is important to identify cHCC-ICC patients.

In conclusion, these results suggest the efficacy of gemcitabine plus platinum-based chemotherapy in the first-line treatment for unresectable cHCC-ICC with good performance status. Prospective trials are needed but challenging because of scarcity of these tumours.

ACKNOWLEDGEMENTS

We sincerely acknowledge the contribution of our colleagues from all participating hospitals for helping us to collect their data, especially Vanessa Le Berre (clinical research associate in Poitiers).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Allen RA, Lisa JR (1949) Combined liver cell and bile duct carcinoma. *Am J Pathol* **25**(4): 647–655.
- Bergquist JR, Groeschl RT, Ivanics T, Shubert CR, Habermann EB, Kendrick ML, Farnell MB, Nagorney DM, Truty MJ, Smoot RL (2016) Mixed hepatocellular and cholangiocarcinoma: a rare tumor with a mix of parent phenotypic characteristics. *HPB* **18**: 886–889.
- Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z (2009) Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* **10**: 25–34.
- Chok KS, Ng KK, Cheung TT, Yuen WK, Poon RT, Lo CM, Fan ST (2009) An update on long term outcome of curative hepatic resection for hepatocarcinoma. *World J Surg* **33**: 1916–1921.
- Connell LC, Harding JJ, Shia J, Abou-Alfa GK (2016) Combined intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *Chin Clin Oncol* **5**: 66.
- Fiteni F, Nguyen T, Vernerey D, Paillard MJ, Kim S, Demarchi M, Fein F, Borg C, Bonnetain F, Pivot X (2014) Cisplatin/gemcitabine or oxaliplatin/gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancer: a systematic review. *Cancer Med* **3**(6): 1502–1511.
- Fowler KJ, Sheybani A, Parker 3rd RA, Doherty S, M Brunt E, Chapman WC, Menias CO (2013) Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma (biphenotypic) tumors: imaging features and diagnostic accuracy of contrast enhanced CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol* **201**: 332.
- Garancini M, Goffredo P, Pagni F, Romano F, Roman S, Sosa JA, Giardini V (2014) Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a population-level analysis of an uncommon primary liver tumor. *Liver Transplant* **20**: 952–959.
- Groeschl RT, Turaga KK, Gamblin TC (2013) Transplantation versus resection for patients with combined hepatocellular carcinomacholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* **107**: 608–612.
- Jarnagin WR, Weber S, Tickoo SK, Koea JB, Obiekwe S, Fong Y, DeMatteo RP, Blumgart LH, Klimstra D (2002) Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: demographic, clinical, and prognostic factors. *Cancer* **94**: 2040–2046.
- Kim H, Park C, Han KH, Choi J, Kim YB, Kim JK, Park YN (2004) Primary liver carcinoma of intermediate (hepatocyte-cholangiocyte) phenotype. *J Hepatol* **40**: 298–304.
- Kim JH, Yoon HK, Ko GY, Gwon DI, Jang CS, Song HY, Shin JH, Sung KB (2010) Nonresectable combined hepatocellular carcinoma and

- cholangiocarcinoma: analysis of the response and prognostic factors after transcatheter arterial chemoembolization. *Radiology* **255**: 270–277.
- Lee WS, Lee KW, Heo JS, Kim SJ, Choi SH, Kim YI, Joh JW (2006) Comparison of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma with hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Today* **36**: 892–897.
- Li R, Yang D, Tang CL, Cai P, Ma KS, Ding SY, Zhang XH, Guo DY, Yan XC (2016) Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma (biphenotypic) tumors: clinical characteristics, imaging features of contrast-enhanced ultrasound and computed tomography. *BMC Cancer* **16**: 158.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J, SHARP Investigators Study Group (2008) Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* **359**(4): 378–390.
- Maximin S, Ganeshan DM, Shanbhogue AK, Dighe MK, Yeh MM, Kolokythas O, Bhargava P, Lalwani N (2014) Current update on combined hepatocellular- cholangiocarcinoma. *Eur J Radiol Open* **1**: 40–48.
- Paik WH, Park YS, Hwang JH, Lee SH, Yoon CJ, Kang SG, Lee JK, Ryu JK, Kim YT, Yoon YB (2009) Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach. *Gastrointest Endosc* **69**(1): 55–62.
- Panjala C, Senecal DL, Bridges MD, Kim GP, Nakhleh RE, Nguyen JH, Harnois DM (2010) The diagnostic conundrum and liver transplantation outcome for combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Am J Transplant* **10**: 1263–1267.
- Park YH, Hwang S, Ahn CS, Kim KH, Moon DB, Ha TY, Song GW, Jung DH, Park GC, Namgoong JM, Park CS, Park HW, Kang SH, Jung BH, Lee SG (2013) Long-term outcome of liver transplantation for combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Transplant Proc* **45**: 3038–3040.
- Piscaglia AC, Shupe TD, Pani G, Tesori V, Gasbarrini A, Petersen BE (2009) Establishment of cancer cell lines from rat hepatocholangiocarcinoma and assessment of the role of granulocyte-colony stimulating factor and hepatocyte growth factor in their growth, motility and survival. *J Hepatol* **51**: 77–92.
- Sapisochin G, Fidelman N, Roberts JP, Yao FY (2011) Mixed hepatocellular cholangiocarcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in patients undergoing transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant* **17**(8): 934–942.
- Tagushi J, Nakashima O, Tanaka M, Hisaka T, Takazawa T, Kojiro M (1996) A clinicopathological study on combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* **11**: 758–764.
- Tang D, Nagano H, Nakamura M, Wada H, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Umeshita K, Dono K, Monden M (2006) Clinical and pathological features of Allen's type C classification of resected combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: a comparative study with hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* **10**: 987–998.
- Theise ND, Nakashima O, Park YN, Nakanuma Y (2010) Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. In: *Who classification of tumours of the digestive system*, Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds) 4th edn. 225–227. IARC: Lyon, France.
- Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M, Bridgewater J, ABC-02 Trial Investigators (2010) Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* **362**(14): 1273–1281.
- Vienne A, Hobeika E, Gouya H, Lapidus N, Fritsch J, Choury AD, Chrystostalis A, Gaudric M, Pelletier G, Buffet C, Chaussade S, Prat F (2010) Prediction of drainage effectiveness during endoscopic stenting of malignant hilar strictures: the role of liver volume assessment. *Gastrointest Endosc* **72**(4): 728–735.
- Vilchez V, Shah MB, Daily MF, Pena L, Tzeng CW, Davenport D, Hosein PJ, Gedaly R, Maynard E (2016) Long-term outcome of patients undergoing liver transplantation for mixed hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: an analysis of the UNOS database. *HPB* **18**: 29–34.
- Wachtel MS, Zhang Y, Xu T, Chiriva-Internati M, Frezza EE (2008) Combined hepatocellular cholangiocarcinomas; analysis of a large database. *Clin Med Pathol* **1**: 43–47.
- Wang J, Wang F, Kessinger A (2010) Outcome of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma of the liver. *J Oncol* **1**–7.
- Zaanan A, Williet N, Hebbar M, Dabakuyo TS, Fartoux L, Mansourbakht T, Dubreuil O, Rosmorduc O, Cattan S, Bonnetain F, Boige V, Taïeb J (2013) Gemcitabine plus oxaliplatin in advanced hepatocellular carcinoma: a large multicenter AGE0 study. *J Hepatol* **58**(1): 81–88.
- Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Horgan K, Sheehan S, Hale KE, Enzinger PC, Bhargava P, Stuart K (2006) Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* **24**(12): 1898–1903.
- Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, Kambadakone AR, Muzikansky A, Zheng H, Clark JW, Abrams TA, Chan JA, Enzinger PC, Bhargava P, Kwak EL, Allen JN, Jain SR, Stuart K, Horgan K, Sheehan S, Fuchs CS, Ryan DP, Sahani DV (2010) Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study. *Lancet Oncol* **11**(1): 48–54.

This work is published under the standard license to publish agreement. After 12 months the work will become freely available and the license terms will switch to a Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 Unported License.

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

Le Professeur Stanislas
BRULEY DES VARANNES

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)

Le Docteur Yann TOUCHEFEU

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : SALIMON

PRENOM : Maëva

Titre de Thèse : GEMCITABINE ASSOCIEE A UN SEL DE PLATINE EN TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE DE L'HEPATOCHOLANGIOMYOCYTOCARCINOME : UNE ETUDE AGEO RETROSPECTIVE ET MULTICENTRIQUE

RESUME

Introduction : L'hépatocholangiocarcinome (CHCC) est une tumeur primitive hépatique rare avec une double différenciation à la fois hépatique et biliaire pour laquelle il n'existe aucune donnée sur sa chimiosensibilité. Les objectifs de cette étude multicentrique étaient d'évaluer la survie globale (SG), la survie sans progression (SSP) et les facteurs pronostiques dans le CHCC avancé traité en première ligne par gemcitabine associée à un sel de platine.

Méthodes : Les patients ayant un CHCC non résécable et traités en première ligne par gemcitabine et sel de platine dans 6 centres hospitaliers universitaires entre 2008 et 2017 ont été analysés rétrospectivement. Le diagnostic était basé sur l'histologie ou, dans le cas d'une histologie en faveur d'un cholangiocarcinome ou d'un carcinome hépato-cellulaire, sur une discordance entre l'histologie et les caractéristiques d'imagerie associées à une élévation discordante du marqueur tumoral sérique suggérant l'autre tumeur. La SG et la SSP ont été évaluées par la méthode de Kaplan-Meier et les facteurs pronostiques par le test de Log-rank et le modèle de Cox.

Résultats : Parmi les 30 patients inclus, le CHCC était histologiquement prouvé dans 22 cas (73,3%). 18 (60%) ont reçu de la gemcitabine plus oxaliplatine (GEMOX), 9 (30%) GEMOX plus bevacizumab, et 3 (10%) gemcitabine plus cisplatine. Les critères RECIST ont été rapportés chez 28 patients : 8 (28,6%) ont présenté une réponse partielle, 14 (50%) une maladie stable et 6 (21,4%) une progression tumorale lors de la première évaluation. La SSP médiane et la SG médiane étaient de 9,0 et de 16,2 mois, respectivement. La bilirubine sérique $\geq 30 \mu\text{mol/L}$ ($P= 0.001$) et la sérologie positive pour le VHB et/ou le VHC ($P= 0.014$) étaient des facteurs indépendants de mauvais pronostic pour la SG.

Conclusion : Avec une SSP et une SG à 9,0 et 16,2 mois, respectivement, la chimiothérapie à base de gemcitabine et sel de platine semble efficace comme traitement de première ligne des CHCC avancés.

MOTS-CLES

Hépatocholangiocarcinome (CHCC) ; Chimiothérapie ; Facteurs pronostiques