



# PLAN

<b>LISTE DES ABREVIATIONS :</b> .....	6
<b>LISTE DES TABLEAUX :</b> .....	13
<b>INTRODUCTION :</b> .....	16
<b>PATIENTS ET METHODES :</b> .....	19
I. <b>TYPE ET POPULATION D'ETUDE :</b> .....	20
II. <b>LIEU ET PERIODE D'ETUDE :</b> .....	20
III. <b>CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :</b> .....	20
IV. <b>COLLECTE DES DONNEES :</b> .....	21
V. <b>ANALYSE STATISTIQUE :</b> .....	30
VI. <b>ETHIQUE :</b> .....	30
<b>RESULTAS :</b> .....	31
I. <b>EPIDEMIOLOGIE :</b> .....	32
1.  Fréquence : .....	32
2.  Age au moment du diagnostic : .....	33
3.  Sexe des patients : .....	33
4.  Origine géographique des patients : .....	34
5.  Niveau socio-économique : .....	35
6.  Couverture sociale : .....	35
II. <b>ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES :</b> .....	36
1.  Antécédents personnels : .....	36
2.  Antécédents familiaux : .....	36
III. <b>MANIFESTATIONS CLINIQUES :</b> .....	37
1.  Circonstances de découverte : .....	37
2.  Délai diagnostique : .....	39
3.  Examen clinique : .....	40

IV.	DIAGNOSTIC PARACLINIQUE : .....	43
1.	Exploration radiologique : .....	43
2.	Exploration biologique :.....	51
V.	BILAN DE CONFIRMATION DIAGNOSTIC : .....	53
1.	Marqueurs tumoraux : .....	53
1.1.	Taux sérique d'AFP : .....	53
1.2.	Taux sérique de $\beta$ -HCG :.....	53
2.	Histologie :.....	54
VI.	BILAN D'EXTENSION : .....	60
VII.	CLASSIFICATION PRE-THERAPEUTIQUE : .....	62
1.	Classification PRETEXT : .....	63
2.	Stratification du risque :.....	64
VIII.	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE : .....	65
1.	Délai entre le diagnostic et le traitement : .....	65
2.	Chimiothérapie néo-adjuvante :.....	67
3.	Traitement chirurgical :.....	71
4.	Chimiothérapie adjuvante : .....	75
5.	Evaluation de fin traitement : .....	78
6.	Traitement palliatif : .....	80
IX.	EVOLUTION : .....	77
X.	SURVEILLANCE A LONG TERME :.....	78
XI.	COMPLICATIONS SECONDAIRES : .....	78
	<b>DISCUSSION</b> : .....	<b>82</b>
I.	EPIDEMIOLOGIE : .....	83
1.	Fréquence de l'hépatoblastome : .....	83

2. Incidence :.....	84
3. Age et sexe des patients :.....	86
II. FACTEURS ETIOLOGIQUES DE L'HEPATOBLASTOME : .....	90
III. PRESENTATION CLINIQUE : .....	96
1. Circonstances de découverte : .....	96
2. Examen clinique : .....	97
IV. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE : .....	99
1. Imagerie :.....	99
2. Biologie :.....	107
3. Histologie : .....	110
4. Bilan d'extension : .....	119
V. STRATIFICATION DU RISQUE :.....	123
VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE : .....	129
1. Stratégies thérapeutiques :.....	129
2. Chimiothérapie : .....	132
3. Traitement chirurgical : .....	142
4. Transplantation hépatique : .....	150
5. Autres approches thérapeutiques : .....	156
VII. FACTEURS PRONOSTIQUES : .....	158
1. Type histologique : .....	158
2. Taux d'AFP : .....	159
3. Stade PRETEXT : .....	159
4. Envahissement vasculaire :.....	161
5. Extension tumorale extra hépatique :.....	163
6. Maladie multifocale :.....	163

7. Age au diagnostic : .....	165
VIII. EVOLUTION : .....	167
1. Rémission : .....	167
2. Survie et suivi : .....	167
3. Rechute : .....	169
CONCLUSION : .....	171
RESUMES : .....	173
Annexe : .....	179
BIBLIOGRAPHIE : .....	193

## Liste des abréviations

AEG	: Altération de l'état général
ASP	: Abdomen sans préparation
BOM	: Biopsie ostéo-médullaire
BWS	: Beckwith-Wiedemann Syndrome
CCG	: The Children's Cancer Group
CDDP	: Cis-diaminedichloroplatine
CHC	: Carcinome hépatocellulaire
CHIC	: The Children's Hepatic tumors International Collaboration
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CNSS	: Caisse nationale de sécurité sociale
COG	: The Children's Oncology Group
DS	: Déviations standards
DUP	: Dissocie uniparentale paternelle
EFS	: Event-free survival
EPP	: Electrophorèse des protéines
GPOH	: The German Society of Pediatric Oncology and Hematology
HB	: Hépatoblastome
HR	: Haut risque
INT	: Intergroup study
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
JPLT	: Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor
NCI	: National Cancer Institute
NFS	: Numération formule sanguine

OLT	: Transplantation hépatique orthotopique
OS	: Over all survival
PAF	: Polypose adénomateuse familiale
PDC	: Produit de contraste
PLUTO	: Pediatric Liver Unresectable Tumor Observatory
POG	: Pediatric Oncology Group
POSTTEXT	: PostTreatment Extent of disease
PRETEXT	: PRETreatment ExTent of disease
RAMED	: Régime d'assistance médicale
RFA	: Radiofrequency ablation
SCUD	: Small cell undifferentiated
SEER	: Surveillance epidemiology and end results program
SIOPEL	: International Childhood Liver Tumor Strategy Group
SNC	: Système nerveux central
TACE	: Transarterial chemoembolization
TAE	: Transarterial embolization
TCK	: Temps de céphaline koalin
TDM	: Tomodensitométrie
TNM	: Tumeur-node-metastasis
TP	: Taux de prothrombine
UHOP	: Unité d'héματο-oncologie du service de pédiatrie
UNOS	: United Network for Organ Sharing
VBIH	: Voies biliaires intra hépatique
VBP	: Voie biliaire principale
VCI	: Veine cave inférieure

VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VP	: Veine porte
VSH	: Veine sus hépatique
YOS	: Year overall survival
YRFS	: Year recurrence free survival
$\alpha$ FP	: Alpha-Foeto-Protein
$\beta$ HCG	: $\beta$ -Human Chorionic Gonadotrophin

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Classification anatomique de Couinaud.
- Figure 2 : Représentation schématique de la classification PRETEXT et POSTTEXT.
- Figure 3 : Répartition des patients atteints d'hépatoblastome selon le sexe.
- Figure 4 : Répartition des cas selon leur origine géographique.
- Figure 5 : Répartition des patients en fonction du niveau socio-économique
- Figure 6 : Circonstances de découverte de l'hépatoblastome chez les patients de notre série.
- Figure 7 : Images scannographiques abdominales objectivant une volumineuse masse tissulaire intra-hépatique intéressant les segments V, VI, VII et VIII, en rapport chez un garçon âgé de 5 mois avec un hépatoblastome.
- Figure 8 : Images scannographiques abdominales montrant une masse tissulaire au dépend du segment II du foie gauche chez une fille âgée de 6 mois en rapport avec un hépatoblastome.
- Figure 9 : Répartition des hépatoblastomes selon les modalités de biopsie de la masse tumorale.
- Figure 10 : Types histologiques des hépatoblastomes étudiés.
- Figure 11 : Hépatoblastome avec composante épithéliale fœtale (HESx200).
- Figure 12 : Hépatoblastome avec composante épithéliale embryonnaire (HESx200).
- Figure 13 : Hépatoblastome tératoïde : Composante mésenchymateuse associée à une composante tératoïde faite de travées osseuses (HESx200).
- Figure 14 : Extension locorégionale et générale des hépatoblastomes.
- Figure 15 : Classification PRETEXT des patients atteints d'hépatoblastome.
- Figure 16 : Image scannographique thoracique en coupe axiale c+ montrant des nodules pulmonaires en rapport avec des localisations secondaire

d'hépatoblastome chez une fille de 12 mois.

Figure 17 : Répartition des patients atteints de l'hépatoblastome en fonction des groupes de risque pronostique.

Figure 18 : Iconographies de chirurgie présentant une masse occupant le foie gauche chez une fille de 8 mois en rapport avec un hépatoblastome.

Figure 19 : Iconographies de chirurgie présentant une masse occupant le foie droit chez un garçon de 20 mois en rapport avec un hépatoblastome.

Figure 20 : Iconographies de chirurgie montrant une masse occupant le foie droit chez un garçon de 15 mois en rapport avec un hépatoblastome.

Figure 21 : Délai entre la dernière cure de chimiothérapie administrée et la chirurgie.

Figure 22 : L'incidence de l'hépatoblastome chez les enfants sur une période de 37 ans aux Etats-Unis selon les résultats de SEER.

Figure 23 : Phénotype du Syndrome de Beckwith-Wiedemann. Macroglossie caractéristique et omphalocèle traitées par traction.

Figure 24 : Phénotype du Syndrome de Beckwith-Wiedemann. Incisure du lobe de l'oreille.

Figure 25 : Syndrome de Beckwith-Wiedemann : corrélations phénotype-génotype-risque tumoral.

Figure 26 : Masse abdominale énorme en rapport avec un hépatoblastome.

Figure 27 : Images scannographiques abdominales montrant une volumineuse masse tissulaire occupant la quasi-totalité du lobe droit à l'exception du segment IV chez un garçon de 11 mois en rapport avec un hépatoblastome.

Figure 28 : Images scannographiques abdominales objectivant une volumineuse masse tissulaire intra hépatique chez un garçon de 6 mois en rapport avec un hépatoblastome.

Figure 29 : Images scannographiques abdominales objectivant une volumineuse masse tissulaire intra hépatique chez un garçon de 12 mois en rapport avec un hépatoblastome.

Figure 30 : Survie de vingt et un patients présentant hépatoblastome avec AFP < 100 ng/ml au diagnostic.

Figure 31: Hépatoblastome avec composante épithéliale fœtale (HESx200).

Figure 32: Hépatoblastome avec composante épithéliale embryonnaire (HESx200).

Figure 33: Hépatoblastome tératoïde : Composante mésenchymateuse associée à une composante tératoïde faite de travées osseuses (HESx200).

Figure 34 : Image scannographique thoracique en coupe axiale c+ montrant des nodules pulmonaires en rapport avec des localisations secondaires d'hépatoblastome chez une fille de 12 mois.

Figure 35 : Facteurs pronostiques et stratification du risque.

Figure 36 : Survie sans événement et survie globale stratifiées par trois groupes à risque.

Figure 37 : Protocoles de chimiothérapie (SIOPEL 3) pour les hépatoblastomes de risque standard.

Figure 38 : protocole de chimiothérapie (SIOPEL3) pour les hépatoblastomes de haut risque.

Figure 39 : Changements après chimiothérapie néo-adjuvante.

Figure 40 : Images scannographiques abdominales en coupe axiale c+ montrant la régression volumique de l'hépatoblastome au cours de la chimiothérapie néo-adjuvante chez un enfant de 6 mois.

Figure 41 : Courbes de Kaplan -Meier de l'hépatoblastome (HB).

Figure 42 : Terminologie résectionnelle pour la résection étendue, hémihépatectomie, l'excision d'un segment, ou l'excision d'une section.

Figure 43 : Iconographies de chirurgie présentant une masse occupant le foie gauche chez une fille de 8 mois.

Figure 44 : Iconographies de chirurgie présentant une masse occupant le foie droit chez un garçon de 20 mois.

Figure 45 : Iconographies de chirurgie montrant une masse occupant le foie droit chez un garçon de 15 mois.

Figure 46 : Survie de l'hépatoblastome en fonction du taux d'AFP au Diagnostic (étude de P. Czauderna et al.).

Figure 47 : Survie de l'hépatoblastome en fonction du stade PRETEXT (étude de P. Czauderna et al.).

Figure 48 : Survie de l'hépatoblastome en fonction d'invasion des veines hépatiques (étude de P. Czauderna et al.).

Figure 49 : Survie de l'hépatoblastome en fonction d'invasion de la veine Porte (étude de P. Czauderna et al.).

Figure 50 : Survie de l'hépatoblastome selon la présence des métastases (étude de G.-L. Qiao et al.).

Figure 51 : Survie de l'hépatoblastome selon la présence de la multifocalité (étude de G.-L. Qiao et al.).

Figure 52 : Survie de l'hépatoblastome en fonction de l'âge au diagnostic.

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification de l'extension tumorale PRETEXT des tumeurs hépatiques.

Tableau 2 : Classification post-chirurgicale des hépatoblastomes.

Tableau 3 : Classification PRETEXT, modifications supplémentaires.

Tableau 4 : Répartition par année des nouveaux cas d'hépatoblastome suivis au sein de l'unité d'héματο-oncologie du CHU Hassan II de Fès.

Tableau 5 : Répartition des cas des hépatoblastomes selon l'âge au diagnostic.

Tableau 6 : Répartition des patients en fonction de leur couverture sociale.

Tableau 7 : Circonstances de découverte de l'hépatoblastome chez les patients de notre série.

Tableau 8 : Signes cliniques révélateurs de l'hépatoblastome chez les patients de notre série.

Tableau 9 : Caractéristiques échographiques de l'hépatoblastome dans notre série.

Tableau 10 : Caractéristiques scannographiques des hépatoblastomes étudiés.

Tableau 11 : Caractéristiques histologiques des hépatoblastomes étudiés.

Tableau 12 : Manifestations toxiques de la chimiothérapie néo-adjuvante dans notre série.

Tableau 13 : Evaluation de la tumeur primitive après chimiothérapie néo-adjuvante des patients de risque standard.

Tableau 14 : Evaluation de la tumeur primitive après chimiothérapie néo-adjuvante des patients de haut risque.

Tableau 15 : Nombre de malades opérés.

Tableau 16 : Répartition des hépatoblastomes selon les types de résection hépatique utilisés.

Tableau 17 : Evaluation après fin traitement.

Tableau 18 : Surveillance à long terme des patients atteints d'hépatoblastome.

Tableau 19 : Tableau récapitulatif

Tableau 20 : Tableau récapitulatif du taux d'incidence d'hépatoblastome en fonction d'âge selon les séries.

Tableau 21 : Age moyen et sexe ratio d'hépatoblastome selon les séries.

Tableau 22 : Incidence de l'hépatoblastome dans les syndromes de prédisposition congénitale.

Tableau 23 : Association entre l'hépatoblastome et faible poids de naissance dans différents pays.

Tableau 24 : Fréquence des signes cliniques d'hépatoblastome selon les séries.

Tableau 25 : Concentrations sériques de l'alpha-foetoprotéine en fonction de l'âge.

Tableau 26 : Fréquence des différents types histologiques d'hépatoblastome selon les séries.

Tableau 27 : Tumeurs hépatocellulaires malignes du foie pédiatrique, selon la classification du consensus international.

Tableau 28 : Stratification thérapeutique des hépatoblastomes selon le stade PRETEXT.

Tableau 29 : Fréquence des stades PRETEXT selon les différentes études.

Tableau 30 : Stratification du risque de l'hépatoblastome selon les différents groupes d'études.

Tableau 31 : Protocoles de traitement actuellement recommandés par les différents groupes d'études.

Tableau 32 : Survie de l'hépatoblastome traité par chimiothérapie néo-adjuvante suivie de la résection hépatique selon les différentes études.

Tableau 33 : Fréquence des différents types d'exérèse d'hépatoblastome selon les séries.

Tableau 34 : Complications chirurgicales selon différentes études.

Tableau 35 : Survie des patients atteints d'hépatoblastome subissant une transplantation hépatique.

Tableau 36 : La survie d'hépatoblastome en fonction des facteurs pronostics selon l'étude de G.-L et al.

Tableau 37 : Survie globale des hépatoblastomes dans les différentes études.

Tableau 38 : Taux de récurrence d'hépatoblastome après chimiothérapie néo-adjuvante et résection hépatique.

# **INTRODUCTION**

L'hépatoblastome (HB) est une tumeur qui atteint presque exclusivement les enfants. Il représente environ deux tiers des tumeurs malignes du foie et 95% des tumeurs hépatiques chez les enfants de moins de 5 ans [1]. Cette tumeur survient surtout chez l'enfant de moins de 3 ans et a même été rapportée en période néonatale [2]. L'incidence des HB est estimée à 0,5 à 1,5 cas pour un million d'enfants par an avec une faible prédominance masculine (1,2/1) [1]. Ce taux d'incidence décroît rapidement avec l'âge, passant de 4,6 par million pour les enfants de moins de 5 ans à 0,01 par million pour les adolescents de plus de 15 ans [3]. L'âge médian de survenue est d'environ 16 mois et des formes congénitales sont rapportées [1].

Cette tumeur a été décrite pour la première fois en 1898 dans la littérature anglaise [4]. Puis, Willis fut le premier à introduire le terme «Hépatoblastome» en 1962 [5]. Grâce au travail d'Ishak et Glunz, les critères histologiques de l'hépatoblastome ont été définis en 1967 et affinés au cours des décennies qui ont suivi [6,7].

La clinique est peu spécifique, la présence d'une masse abdominale est l'anomalie clinique la plus fréquente (90%) [8]. L'examen essentiel pour le diagnostic est le dosage de l'alpha-foetoprotéine (AFP). Ce dernier est un marqueur très sensible pour le suivi de l'évolution tumorale sous traitement, l'évaluation du résultat de l'excision et du diagnostic précoce de la rechute de l'hépatoblastome. L'imagerie joue un rôle central dans le diagnostic et la prise en charge des enfants atteints d'hépatoblastome. Des avancées majeures dans l'imagerie diagnostique, en particulier la tomodensitométrie assistée, permettent un choix pré-opératoire de la résection par rapport à la transplantation dans presque tous les cas.

Le traitement de l'hépatoblastome est basé sur la chimiothérapie systémique et la chirurgie. Les chimiothérapies néo-adjuvante et adjuvante ont amélioré les taux de résection et la survie globale [9].

Le pronostic est essentiellement lié à la possibilité d'une chirurgie carcinologique et atteint actuellement un taux de survie près de 80% y compris dans le groupe des hauts risques [10].

# PATIENTS ET METHODES

## **I. TYPE ET POPULATION D'ETUDE :**

Notre travail se base sur une étude rétrospective, descriptive et analytique portant sur 10 cas d'hépatoblastomes de l'enfant, colligés au sein de l'unité d'héματο-oncologie du service de pédiatrie (UHOP) du CHU Hassan II de Fès.

## **II. LIEU ET PERIODE D'ETUDE :**

Cette étude a été menée au sein de l'UHOP, du CHU Hassan II de Fès sur une période de 7 ans et 7 mois allant du 1<sup>er</sup> Janvier 2011 au 31 Juillet 2018.

## **III. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :**

### **1. Critères d'inclusion :**

Sont inclus dans notre étude, tous les patients suivis au sein de l'UHOP admis entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2011 et le 31 Juillet 2018, âgés de moins de 16 ans et dont le diagnostic de l'HB a été établi en se basant sur le dosage de l'alpha-fœtoprotéine (AFP) et/ou la biopsie hépatique.

### **2. Critères d'exclusion :**

Ils sont exclus dans cette étude les :

- Enfants dont le diagnostic est évoqué mais non confirmé.
- Enfants suivis dans un autre centre, ayant séjourné chez nous uniquement pour la gestion d'une complication, ou l'administration d'une cure de chimiothérapie.
- Refus des parents ou des tuteurs de participer à l'étude.

## **IV. COLLECTE DES DONNEES :**

### **1. Source de collecte des données :**

Les renseignements recueillis pour la réalisation de cette étude ont été recensés à partir :

- Des dossiers des patients sous forme papier et sous forme informatisée.
- Des cahiers de suivi des patients.
- Des fiches de prescriptions médicales.
- Des fiches de bilans.
- Des fiches de surveillance des patients au cours de leur hospitalisation.
- Nous avons revu les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques, les traitements reçus, la réponse clinique et biologique et l'évolution des patients. Les données sur l'évolution ont été recueillies jusqu'à la perte de suivi ou bien la fin de la période d'étude (31 Juillet 2018).

### **2. Fiche d'exploitation :**

Pour une exploitation uniforme et codifiée, nous avons établi une fiche d'étude contenant un nombre de paramètres que nous avons jugé nécessaires pour mener à terme notre enquête. Nous nous sommes intéressés aux :

- Données générales concernant les patients, il s'agit de : l'identité, l'âge actuel et au moment du diagnostic, le sexe, l'origine et le niveau socio-économique, les antécédents : facteurs prédisposants et consanguinité.
- Les signes cliniques révélateurs de la maladie et ceux qui ont été retrouvés par l'examen clinique initial. Le délai diagnostique correspond au délai entre l'apparition du premier symptôme et la confirmation

diagnostic basée sur les données de l'imagerie et/ou marqueurs biologiques (AFP).

- Les caractéristiques de la tumeur au diagnostic : cliniques, biologiques et radiologiques, le stade PRETEXT et les métastases locorégionales.
- Le traitement instauré : chimiothérapie pré-opératoire, chirurgie et chimiothérapie post-opératoire.
- L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire.
- Les effets secondaires et complications.
- Les données thérapeutiques :
  - Le délai du traitement
  - La date de début du traitement
  - Le protocole de chimiothérapie utilisé : SIOPEL 3 Protocole A ou B
  - Durée entre dernière cure pré-opératoire et chirurgie
  - Durée entre chirurgie et première cure post-opératoire
- Les données évolutives :
  - L'évaluation des malades après chaque cure de chimiothérapie, après le geste chirurgical et après la fin du traitement.
  - La qualité de vie.
  - L'évolution : la rémission, la mortalité et la survenue de rechutes.

### **3. Classifications utilisées :**

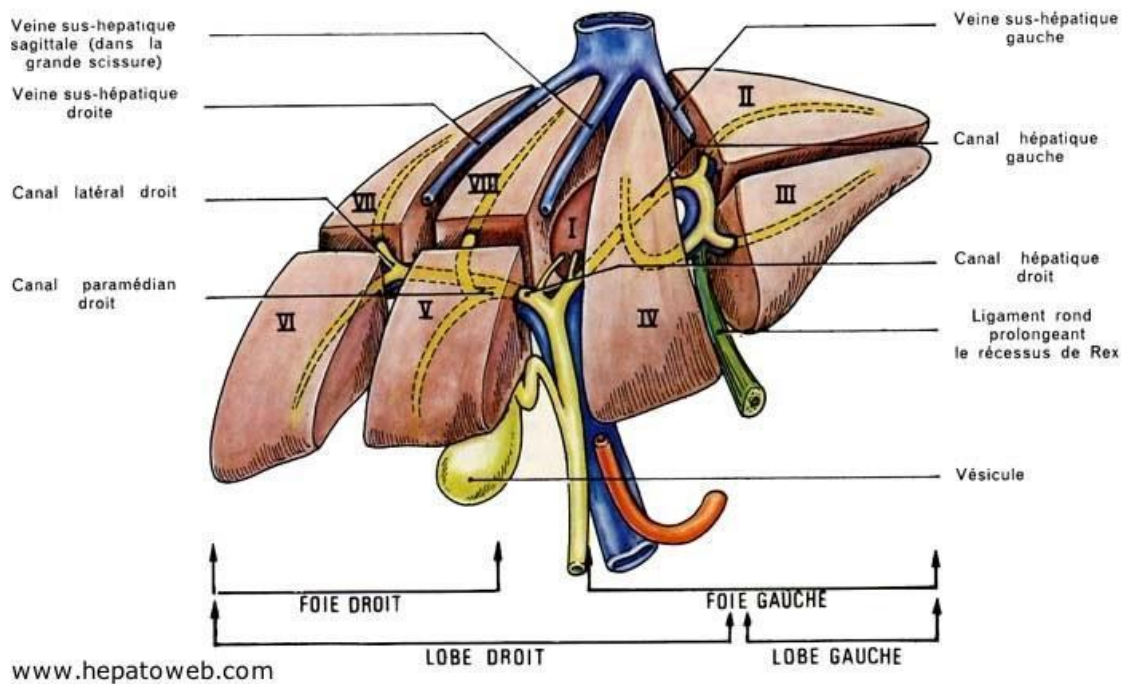
Plusieurs classifications ont été recommandées pour une stratification tumorale précise des hépatoblastomes. Actuellement, il en existe deux qui sont liées à des analyses de la survie des enfants sous traitement. La première classification est réalisée avant la chirurgie (classification PRETEXT), la seconde, après la chirurgie des hépatoblastomes (classification post chirurgicale COG). Il n'y a cependant pas de consensus sur l'utilisation de l'une ou l'autre de ces classifications.

#### **3.1. Classification PRETEXT :**

Le système de stadification PRETEXT « PRE-Treatment EXTent of Disease » a été mis au point par le Groupe d'étude des tumeurs hépatiques de la société internationale d'oncologie pédiatrique (SIOPEL) pour la stadification et la stratification du risque des tumeurs hépatiques [11].

Le système PRETEXT reflète l'extension de la tumeur dans le foie avant la chimiothérapie pré-opératoire et peut aussi être utilisé après une chimiothérapie néo-adjuvante comme reclassement POSTTEXT « Post Treatment Extent of Disease ». La classification PRETEXT est basée sur la classification anatomique de Gouinaud (figure 1). Il existe quatre secteurs qui regroupent chacun deux segments : Le secteur latéral gauche (segments II et III), le secteur médian gauche (segments IV a et IV b), le secteur antérieur droit (segments V et VIII) et secteur postérieur droit (segments VI et VII). Ce système individualise quatre groupes (I—IV) en fonction du nombre de sections hépatiques saines. En plus de décrire l'étendue intra-hépatique de la (les) tumeur (s) primaire (s), le système PRETEXT décrit l'extension en dehors du foie avec les lettres suivantes : «V» en cas d'extension à la veine cave et/ou aux veines sus-hépatiques ; «P» en cas d'extension au système porte ; «E» en cas

de maladie intra-abdominale extra-hépatique ; «C» en cas d'atteinte du lobe caudé et «M» en cas de métastases à distance (figure 2) (tableau1) [12].



**Figure 1 : Classification anatomique de Couinaud [13].**

### **3.1.1. Regroupement PRETEXT :**

- **PRETEXTE I :**

Seules les tumeurs localisées au secteur latéral gauche ou au secteur postérieur droit sont qualifiées de PRETEXT I.

- **PRETEXT II :**

La plupart des tumeurs PRETEXT II sont limitées au lobe droit ou au lobe gauche du foie. Les tumeurs du secteur médian gauche ou antérieur droit sont également PRETEXT II. De même, les tumeurs multifocales impliquant uniquement le secteur latéral gauche ou postérieur droit sont classées comme PRETEXT II. Ce genre de tumeurs est rarement retrouvé. Les tumeurs limitées au lobe caudé n'étaient pas classées dans le système PRETEXT original [14]. Dans le système PRETEXT 2005, ces tumeurs sont classées comme PRETEXT II. Il n'y a pas de changement de numérotation pour les tumeurs impliquant le lobe caudé et toute autre partie du foie.


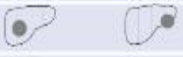

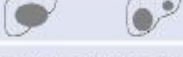
- **PRETEXT III :**

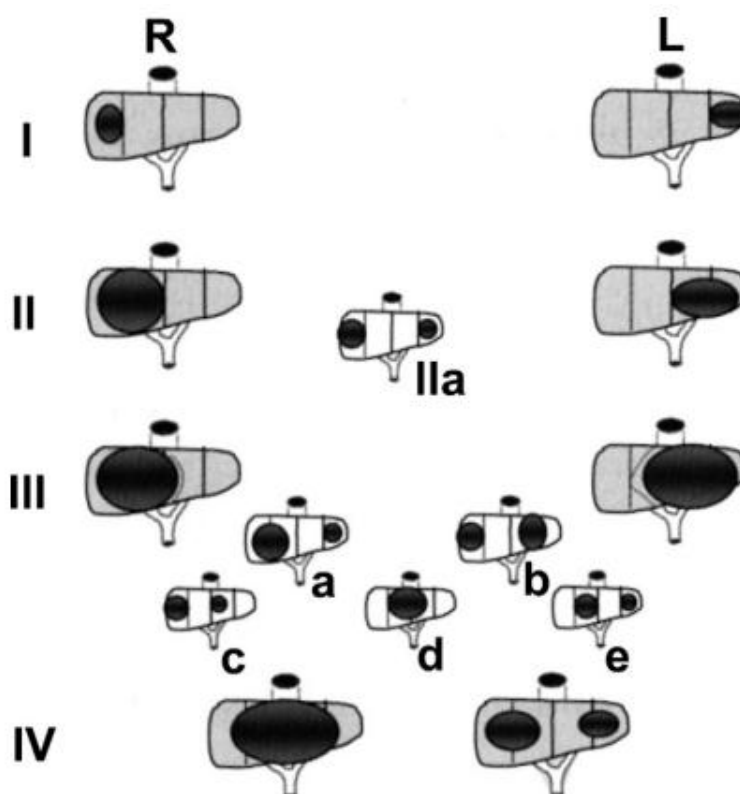
Les tumeurs unifocales de cette catégorie n'épargnent que le secteur latéral gauche ou postérieur droit. Ces tumeurs sont relativement communes. Chez les enfants atteints d'hépatoblastome, il est important de différencier l'envahissement de la compression d'un secteur par la tumeur, car la stratification du risque (et / ou la nécessité d'une transplantation hépatique peuvent dépendre de ce point.

- **PRETEXTE IV :**

Les tumeurs PRETEXT IV impliquent tous les secteurs du foie. Ces tumeurs sont souvent multifocales. En variante, une très grande tumeur unique peut impliquer les quatre secteurs [14].

**Tableau 1 : Classification de l'extension tumorale PRETEXT des tumeurs hépatiques [15].**

Groupe	Extension	
I	Trois secteurs contigus non atteints	
II	Atteinte de 2 secteurs contigus	
III	Atteinte de 3 secteurs contigus ou atteinte de 2 secteurs non contigus	
IV	Atteinte des 4 secteurs	
Extension extra-hépatique	Atteinte de la veine cave ou une veine sus-hépatique (V), de la veine porte ou une de ses branches (P), ailleurs dans l'abdomen (E) ou atteinte extra-abdominale (M)	



**Figure 2 : Représentation schématique de la classification PRETEXT et POSTTEXT [16].**

R : foie droit ; L : foie gauche ; I, II, III, IV : stades PRE et POSTTEXT.

### 3.1.2. Extension locorégionale :

L'extension de la tumeur doit être précisée.

« C » indique l'atteinte du lobe caudé

- C1 : tumeur envahissant le lobe caudé
- C0 : tous les autres cas
- « E » indique la maladie abdominale extra hépatique
- E0 : absence de toute dissémination tumorale abdominale extra

hépatique excepté M1 ou N1

- E1 : extension directe de la tumeur au diaphragme ou organes adjacents
- E2 : nodules péritonéaux
- « F » indique la focalisation tumorale
- F0 : tumeur unifocale
- F1 : tumeur multifocale
- « H » indique la rupture tumorale ou l'hémorragie intra péritonéale
- H1 : rupture tumorale ou hémorragie intra péritonéale
- H0 : tous les autres cas
- « M » indique les métastases à distance
- M0 : pas de métastases
- M1 : toutes les métastases excepté E et N
- « N » indique les métastases des ganglions lymphatiques
- N0 : pas de métastases ganglionnaires

- N1 : seulement métastases des ganglions lymphatiques intra abdominaux
- N2 : métastases des ganglions lymphatiques extra abdominaux (avec ou sans métastases des ganglions lymphatiques intra abdominaux)
- « P » indique l'extension dans le tronc porte et/ou dans les 2 branches droite et gauche de la veine porte
- P0 : pas d'extension au tronc porte ou ses 2 branches droite et gauche
- P1 : atteinte d'une branche porte
- P2 : atteinte des 2 branches porte et /ou du tronc porte
- « V » indique l'extension à la veine cave et/ou les 3 veines sus hépatiques
- V0 : pas d'extension à la veine cave ou les veines sus -hépatiques
- V1 : atteinte d'une veine sus-hépatique
- V2 : atteinte de 2 veines sus -hépatiques
- V3 : atteinte des 3 veines sus- hépatiques et/ou de la veine cave (Tableau 2) [17].

### **3.2. Classification post-chirurgicale (COG) des hépatoblastomes :**

Cette classification adoptée par le groupe nord-américain se fait après le traitement chirurgical et s'appuie sur l'extension tumorale constatée lors de l'intervention, sur la qualité de l'ablation de la tumeur et sur la présence de métastases. Dans l'étude INT 0098, Meyers et al. ont comparé les deux systèmes au diagnostic et avant la chimiothérapie chez 178 patients ; et ont

conclu que les deux classifications ont une meilleure valeur pronostique et sont complémentaires en quelque sorte [18] (Tableau 3).

**Tableau 2 : classification post chirurgicale des hépatoblastomes [3].**

▼ Stade	▼ Description	▼ Taux de guérison global <sup>1</sup> des hépatoblastomes
I	La tumeur a été complètement retirée. Il n'y a pas de métastase.	>90
II	La tumeur a été globalement retirée et il reste quelques résidus tumoraux microscopiques (i.e. bords de la pièce chirurgicale avec du tissu tumoral) ou il y a eu rupture tumorale ou diffusion tumorale pendant l'intervention. Il n'y a pas de métastase.	>90
III	La tumeur n'est pas retirable ou partiellement seulement avec un des restes tumoraux important ou des ganglions envahis. Il n'y a pas de métastase à distance.	60
IV	Il y a de métastase à distance, quelle que soit la place prise par la tumeur dans le foie.	20

**Tableau 3 : Classification PRETEXT, modifications supplémentaires [14].**

Caudate lobe involvement	C	C1 Tumor invading caudate lobe C0 All other patients
Extrahepatic abdominal disease	E	E0 No evidence of abdominal tumor spread except M1 or N1 E1 Direct extension of tumor to adjacent organs or diaphragm E2 Peritoneal nodules
Tumor focality	F	F0 Patient with solitary tumor F1 Patient with two or more discrete tumors
Tumor rupture or intraperitoneal hemorrhage	H	H1 Imaging and clinical findings of H H0 All other patients
Distant metastasis	M	M0 No metastasis M1 Any metastasis except E and N
Lymph node metastasis	N	N0 No nodal metastases N1 Abdominal lymph nodes metastases only N2 Extra-abdominal lymph node metastases (with or without abdominal lymph node metastases)
Portal vein involvement	P	P0 No involvement of the portal vein or its left or right branches P1 Involvement of either the left or right branch of portal vein P2 Involvement of the main portal vein
Involvement of inferior vena cava and/or hepatic veins	V	V0 No involvement of hepatic veins or inferior vena cava V1 Involvement of one hepatic vein but not inferior vena cava V2 Involvement of two hepatic veins but not inferior vena cava V3 Involvement of all three hepatic veins and/or the inferior vena cava

## **V. ANALYSE STATISTIQUE :**

Nous avons utilisé comme support les dossiers des patients sous la forme papiers et la forme informatisée, en plus des fiches de prescription et des fiches de surveillance clinique et biologique.

L'ensemble des variables étudiées ont été collectées à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie: (Annexe 1) et ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique grâce au logiciel (Microsoft office Excel 2016).

## **VI. ETHIQUE :**

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers médicaux des patients. Un consentement oral pour l'inclusion des enfants dans cette étude a été obtenu auprès des parents ou tuteurs légaux. La confidentialité des données a été respectée tout au long de notre étude.

# RESULTATS

## I. EPIDEMIOLOGIE :

Durant 7 ans et 7 mois, allant du 1<sup>er</sup> Janvier 2011 au 31 Juillet 2018, nous avons colligé 10 cas d'enfants atteints d'hépatoblastome. Nous avons exclu de notre étude les cas dont le suivi a commencé avant ou bien après cette période d'étude.

### 1. Fréquence :

Durant la période de l'étude, 927 nouveaux cas de cancers pédiatriques ont été admis au niveau de l'unité d'héματο-oncologie du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, dont 10 ont été des cas d'hépatoblastome, ce qui correspond à 1,08 % des cas de l'ensemble des cancers admis.

Le nombre de cas des hépatoblastomes diagnostiqués par an a varié entre un minimum de 0 cas et un maximum de 4 cas. Le pourcentage des cas des hépatoblastomes par rapport au nombre total de patients suivis pour une pathologie cancéreuse a été en moyenne de 0,9% par an, avec des extrêmes allant de 0 à 3,2% (Tableau 4).

**Tableau 4 : Répartition par année des nouveaux cas d'hépatoblastome suivis au sein de l'unité d'héματο-oncologie du CHU Hassan II de Fès.**

Année	Nombre de nouveaux Cas	Nombre de cas d'hépatoblastome	Pourcentage %
2011	103	2	1,98
2012	128	0	0
2013	140	0	0
2014	107	1	0,9
2015	122	1	0,82
2016	125	4	3,2
2017	125	1	0,8
2018	79	1	1,26

## **2. Age au moment du diagnostic :**

L'âge des patients a varié entre 3 mois et demi et 1 an avec une moyenne de 7,6 mois. Huit patients sont âgés entre 6 mois et 1 an.

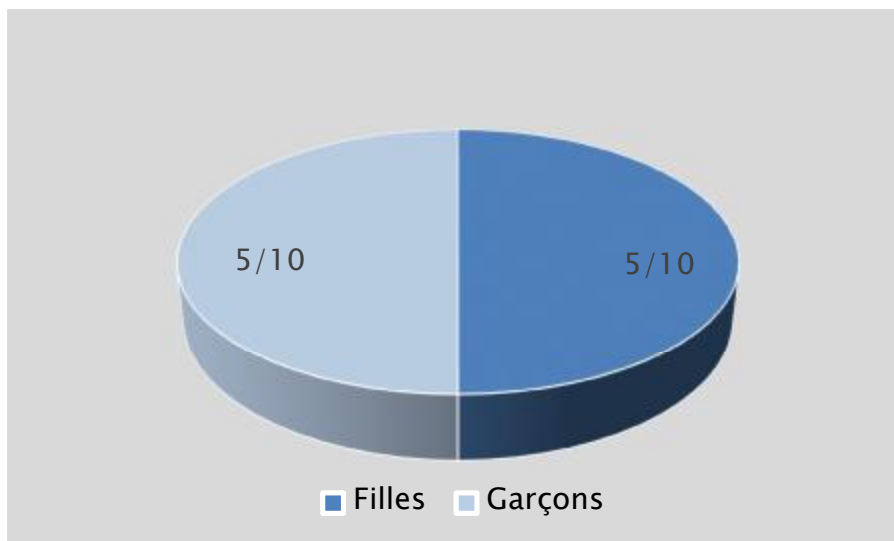
- Deux patients ont un âge  $\leq 6$  mois.
- Huit patients ont un âge entre 6 mois et 1 an. (Tableau 5).

**Tableau 5 : Répartition des cas des hépatoblastomes selon l'âge au diagnostic.**

Age au diagnostic	Nombre de cas
$\leq 6$ mois	2
6 mois à 1 an	8

## **3. Sexe des patients :**

Les patients de notre série sont répartis en 5 filles et 5 garçons. Le sexe ratio (H/F) est de 1 (Figure 3).



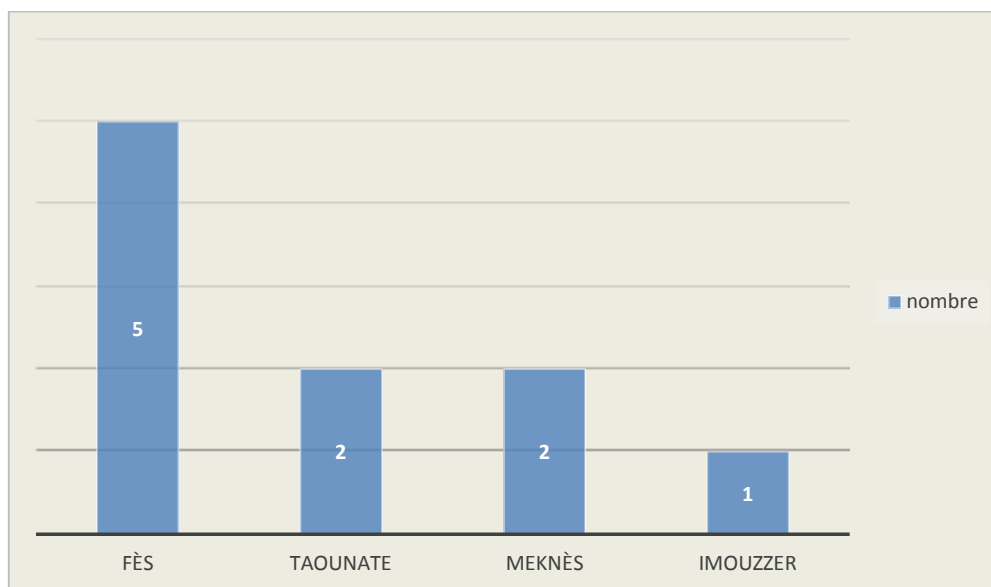
**Figure 3 : Répartition des patients atteints d'hépatoblastome selon le sexe.**

#### 4. Origine géographique des patients :

Dans notre série, la majorité des enfants sont issus des régions qui appartiennent à la zone dont le CHU de Fès représente la structure sanitaire de 3eme niveau (Figure 4).

L'origine des patients est variable.

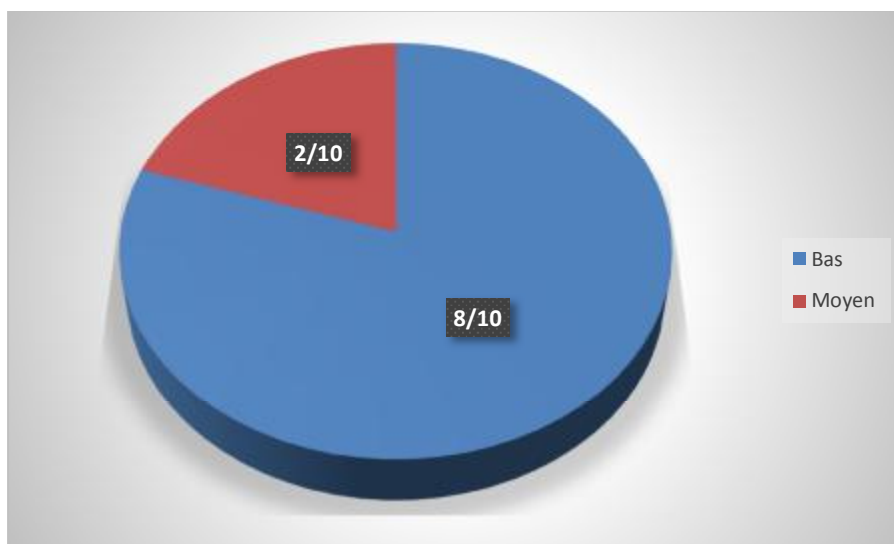
- Cinq patients sont originaires de Fès.
- Deux patients sont originaires de Taounate.
- Deux patients sont originaires de Meknès.
- Un patient est originaire d'Imouzzer.



**Figure 4 : Répartition des cas selon leur origine géographique.**

**5. Niveau socio-économique :**

Dans notre série, huit patients sont de bas niveau socio-économique, et deux patients sont de classe moyenne (Figure 5).



**Figure 5 : Répartition des patients en fonction du niveau socio-économique.**

**6. Couverture sociale :**

Cinq patients ont une couverture sociale par le régime d'assistance médicale (RAMED), un patient est couvert par la caisse nationale de sécurité sociale (CNSS) et quatre patients sont payants (Tableau 6).

**Tableau 6 : Répartition des patients en fonction de leur couverture sociale.**

	RAMED	CNSS	Payants
Effectif	5	1	4

## **II. ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES :**

### **1. Antécédents personnels :**

Dans notre série, sept patients n'ont aucun antécédent.

- Les facteurs de prédisposition génétique à savoir le syndrome de Li-Fraumani, Beckwith-wiedmann, le syndrome de down, le syndrome d'alcoolisme fœtal, tumeur de Wilms n'ont pas été objectivé chez aucun patient.
- L'utilisation de contraceptifs oraux n'a pas été précisée sur les dossiers médicaux.

Les antécédents personnels sont dominés par :

- 2 cas sont des prématurés.
- 2 cas ont un faible poids de naissance (1500 g)
- 2 cas présentent une hémihypertrophie corporelle.

### **2. Antécédents familiaux :**

- Parmi les dix patients, la notion de consanguinité a été retrouvée dans 1 cas. Ce dernier est issu d'un mariage consanguin de 1<sup>er</sup> degré. Neuf patients n'ont pas d'antécédents de consanguinité.
- Les données sur l'existence d'antécédents d'un cancer dans la famille n'ont été retrouvées chez aucun cas.
- La notion de polypose adénomateuse familiale n'a été signalée chez aucun patient.

### III. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

#### 1. Circonstances de découverte :

##### 1.1. Signes généraux :

Dans la présente étude, tous les patients ont présenté des signes généraux :

- Deux patients ont présenté une altération de l'état général.
- Quatre patients ont présenté une perte de poids.
- Cinq patients ont manifesté une fièvre.
- Huit patients ont manifesté une pâleur cutanéomuqueuse.
- Deux patients ont présenté une anorexie.

##### 1.2. Signes fonctionnels :

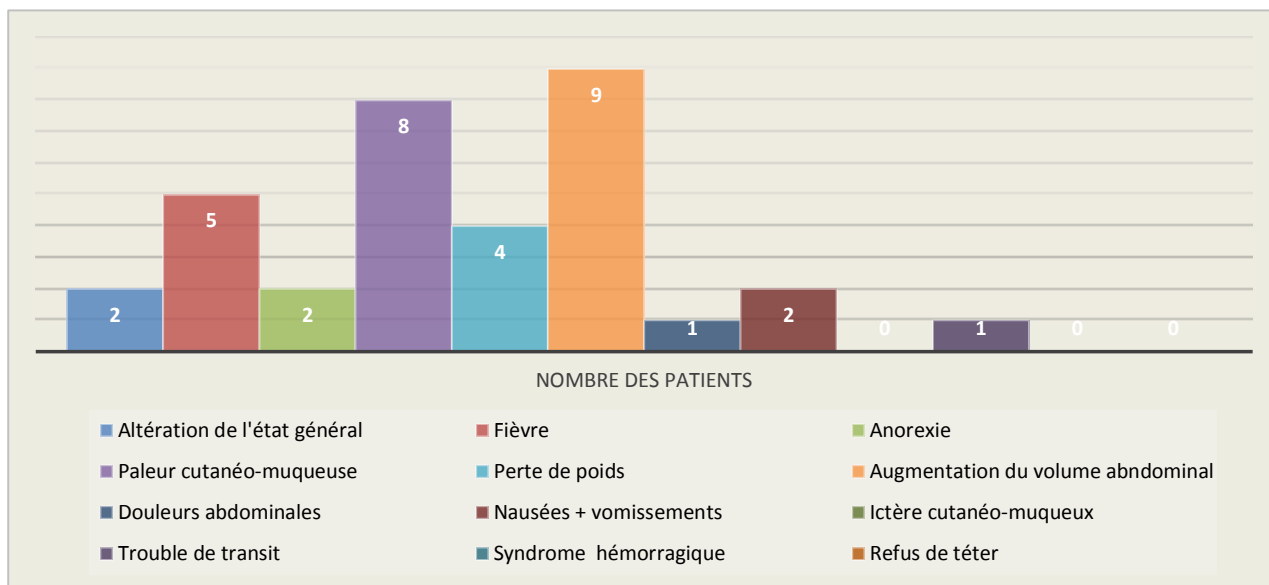
Les circonstances de découverte de l'hépatoblastome chez nos patients étaient essentiellement basées sur l'apparition de symptômes fonctionnels motivant la consultation, toutefois aucun cas de découverte fortuite de la tumeur n'a été décelé.

Dans notre série, les signes fonctionnels de l'hépatoblastome ont été dominés par l'augmentation du volume abdominal.

- Neuf patients ont présenté une augmentation du volume abdominal.
- Un patient a consulté suite à la sensation de douleurs abdominales.
- Deux patients ont manifesté des nausées et vomissements.
- Un patient a déclaré des troubles de transit.
- par ailleurs, l'ictère cutanéomuqueux, le syndrome hémorragique et le refus de téter ne sont pas présents chez nos patients (Tableau 7) (Figure 6).

**Tableau 7 : Circonstances de découverte de l'hépatoblastome chez les patients de notre série.**

Circonstances de découverte	Nombre
<b>Signes généraux_:</b>	
– Altération de l'état général	2
– Perte de poids	4
– Fièvre	5
– Pâleur cutanéomuqueuse	8
– Anorexie	2
<b>Signes fonctionnels :</b>	
– Augmentation du volume abdominal	9
– Douleurs abdominales	1
– Nausées+ Vomissements	2
– Ictère cutanéomuqueux	0
– Troubles de transit	1
– Syndrome hémorragique	0
– Refus de téter	0



**Figure 6 : Circonstances de découverte de l'hépatoblastome chez les patients de notre série.**

## 2. Délai diagnostique :

- Le délai entre les premiers symptômes et la première consultation a varié entre 5 jours et 3 mois avec une moyenne de 26,5 jours.
- Nombre et spécialités des médecins consultés avant l'admission au CHU :
  - cinq patients ont consulté chez deux médecins (généraliste et pédiatre).
  - cinq patients ont consulté d'emblée chez un seul médecin (pédiatre).
- Le délai entre les premiers symptômes et l'admission au CHU a varié entre 9 jours et 97 jours avec une moyenne de 39 jours.

Le délai entre l'admission dans notre formation et la confirmation du diagnostic de l'hépatoblastome a varié entre 3 jours et 1 mois avec une moyenne de 8,6 jours.

### **3. Examen clinique :**

#### **3.1. Examen général :**

Dans la présente étude, L'examen général chez les patients a révélé :

- Un état hémodynamique et respiratoire stable chez tous les patients.
- Une pâleur cutanéomuqueuse chez tous les patients.
- Une déshydratation chez un patient.
- Un retard pondéral chez cinq patients : (-3DS) chez un patient, (-2DS) chez un patient, et (-1DS) chez trois patients.
- Le retard statural n'a été retrouvé chez aucun patient.
- Une dysmorphie chez deux patients. Elle est représentée par une hémihypertrophie corporelle.

#### **3.2. Atteinte abdominale :**

- Une distension abdominale est notée chez neuf patients.
- Une sensibilité abdominale à la palpation est présente chez un patient.
- Une masse abdominale est palpée chez sept malades. Sa taille a varié entre 10 et 19 cm de grand diamètre, avec une médiane de 14,25 cm. Le siège de la masse est variable, il est réparti comme suit : Hypochondre droit dans 6 cas et flanc droit dans 1 cas.
- Une hépatomégalie a été présente chez sept patients.
- Des signes d'hypertension portale : une circulation veineuse collatérale a été retrouvée chez un patient, une ascite a été observée chez deux patients, et une splénomégalie a été rencontrée chez un patient.
- Les orifices herniaires étaient libres chez tous nos patients.

### **3.3. Aires ganglionnaires :**

Aucun patient n'a présenté de métastases ganglionnaires périphériques.

### **3.4. Atteinte pulmonaire :**

L'examen pleuro-pulmonaire était normal chez tous nos patients.

- La dyspnée n'a pas été observée chez aucun patient.
- Le syndrome d'épanchement liquidien n'a pas été retrouvé chez aucun cas de nos patients.

### **3.5. Atteinte cardiaque :**

L'examen cardiovasculaire était normal chez tous nos patients.

Le reste de l'examen clinique chez nos patients n'avait pas montré autres anomalies (Tableau 8).

**Tableau 8 : Signes cliniques révélateurs de l'hépatoblastome chez les patients de notre série.**

Signes cliniques	Nombre
<b>Examen général :</b>	
- Etat hémodynamique et respiratoire stable	10
- Pâleur cutanéomuqueuse	10
- Déshydratation	1
- Retard statural	0
- Retard pondéral	5
- Dysmorphie	2
<b>Atteinte abdominale :</b>	
- Distension abdominale	9
- Sensibilité abdominale	1
- Masse abdominale	7
- Hépatomégalie	7
- Hypertension portale :	
Circulation veineuse collatérale	1
Ascite	2
Splénomégalie	1
- Orifices herniaires libres	10
<b>Aires ganglionnaires :</b>	
- Métastases ganglionnaires périphériques	0
<b>Atteinte pulmonaire :</b>	
- Dyspnée	0
- Syndrome d'épanchement liquidien	0
<b>Atteinte cardiaque :</b>	
	0

## **IV. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE :**

### **1. Exploration radiologique :**

#### **1.1. Abdomen sans préparation (ASP) :**

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié d'ASP.

#### **1.2. Echographie abdominale :**

L'échographie abdominale qui a été réalisée en première intention, constituait l'examen de base dans l'exploration de tumeurs abdominales malignes chez l'enfant.

Dans notre série, elle a été effectuée chez tous nos patients.

L'échographie a permis d'évoquer :

- Le diagnostic de l'hépatoblastome dans 9 cas.
- Des métastases hépatiques d'un probable neuroblastome dans 1 cas.

Elle a mis en évidence :

#### **Masse tumorale :**

- Présente dans 9 cas dont le siège était : le foie gauche chez deux patients, le foie droit chez quatre patients. Chez trois patients, le siège de la masse n'a pas été précisé dans le compte rendu échographique.
- Le diamètre a varié entre 10,2 et 15 cm avec une moyenne de 10,8 cm.
- L'échostructure était tissulaire dans 8 cas et kystique dans 1 cas soit.
- Hyperéchogène hétérogène dans 6 cas, hypoéchogène hétérogène dans 3 cas.
- Les limites étaient régulières dans 9 cas.
- Vascularisée au doppler dans 7 cas.
- Contenant des calcifications dans 3 cas.
- Les zones hémorragiques n'ont pas été retrouvées dans aucun cas.
- Les zones de nécrose n'ont pas été retrouvées dans aucun cas.

Signes associés :

- L'épanchement péritonéal était présent chez un seul patient. Il est de faible abondance.
- Les ganglions intra péritonéaux n'ont pas été objectivés chez aucun cas.

Les caractéristiques des hépatoblastomes chez nos patients sont comme suit (Tableau 9) :

**Tableau 9 : Caractéristiques échographiques de l'hépatoblastome dans notre série.**

Caractéristiques échographiques			Effectifs
<b>Masse</b>	Diamètre extrêmes	10,2 – 15 cm	–
	Siège	Foie gauche	2
		Foie droit	4
		Non précisé	3
	Echostructure	Tissulaire	8
		Kystique	1
	Echogénicité	Hyperéchogène/Hétérogène	6
		Hypoéchogène/Hétérogène	3
	Limites	Régulières	9
		Irrégulières	0
	zones hémorragiques	Présent	0
Absent		9	
zones de nécrose	Présent	0	
	Absent	9	
Calcifications	Présent	3	
	Absent	6	
vascularisation au doppler	Présent	7	
	Absent	2	
<b>Signes associés</b>	Epanchement péritonéal	Présent	1
		Absent	10
<b>Extension</b>	Adénopathies	Présent	0
		Absent	10

### **1.3. Tomodensitométrie (TDM) :**

La TDM abdominale a été réalisée chez tous nos patients (10 cas). Elle a permis de confirmer le diagnostic de l'hépatoblastome chez neuf patients. Cependant, elle n'a pas été concluante chez un patient, d'où une biopsie hépatique complémentaire était nécessaire.

La TDM nous a permis d'étudier les caractéristiques scannographiques des hépatoblastomes chez nos patients. Elle a objectivé : (Tableau 10) :

- **Une masse abdominale :**
  - Le siège de la masse était variable :
    - ✓ Au niveau du foie droit chez six patients.
    - ✓ Au niveau du foie gauche chez trois patients.
    - ✓ Au niveau du foie droit et foie gauche chez un patient.
  - La taille tumorale variait de [90×10×92 – 130×150×100 mm], avec un volume tumoral moyen de 742 629 ml.
  - Les segments atteints étaient :
    - ✓ V, VI, VII et VIII dans 5 cas,
    - ✓ II et III dans 2 cas.
    - ✓ VI et VII dans 1 cas.
    - ✓ III dans 1 cas
    - ✓ I, IV, V, VII et VIII dans 1 cas.
  - Le nombre de segments atteints :
    - ✓ Cinq segments atteints ont été observés chez un patient.
    - ✓ Quatre segments atteints ont été objectivés chez cinq patients.
    - ✓ Deux segments atteints ont été notés chez trois patients.
    - ✓ Un segment atteint a été observé chez un patient.

- La densité était tissulaire chez neuf patients, et kystique chez un seul patient.
- Les limites étaient régulières chez neuf patients.
- Les zones de nécrose ont été retrouvées chez cinq patients.
- Les zones hémorragiques n'ont pas été objectivées chez aucun patient.
- Les calcifications étaient présentes chez cinq patients.
- La masse tumorale était rehaussée de façon hétérogène chez neuf patients, et homogène chez un patient.
- La masse tumorale était vascularisée chez un seul patient.
  - **Signes associés :**
  - L'épanchement péritonéal était présent chez un seul patient.
  - Les rapports avec les organes de voisinage :

La TDM a montré un refoulement du : rein droit dans 5 cas, pancréas dans 2 cas, anses digestives dans 3 cas, et estomac dans 1 cas.

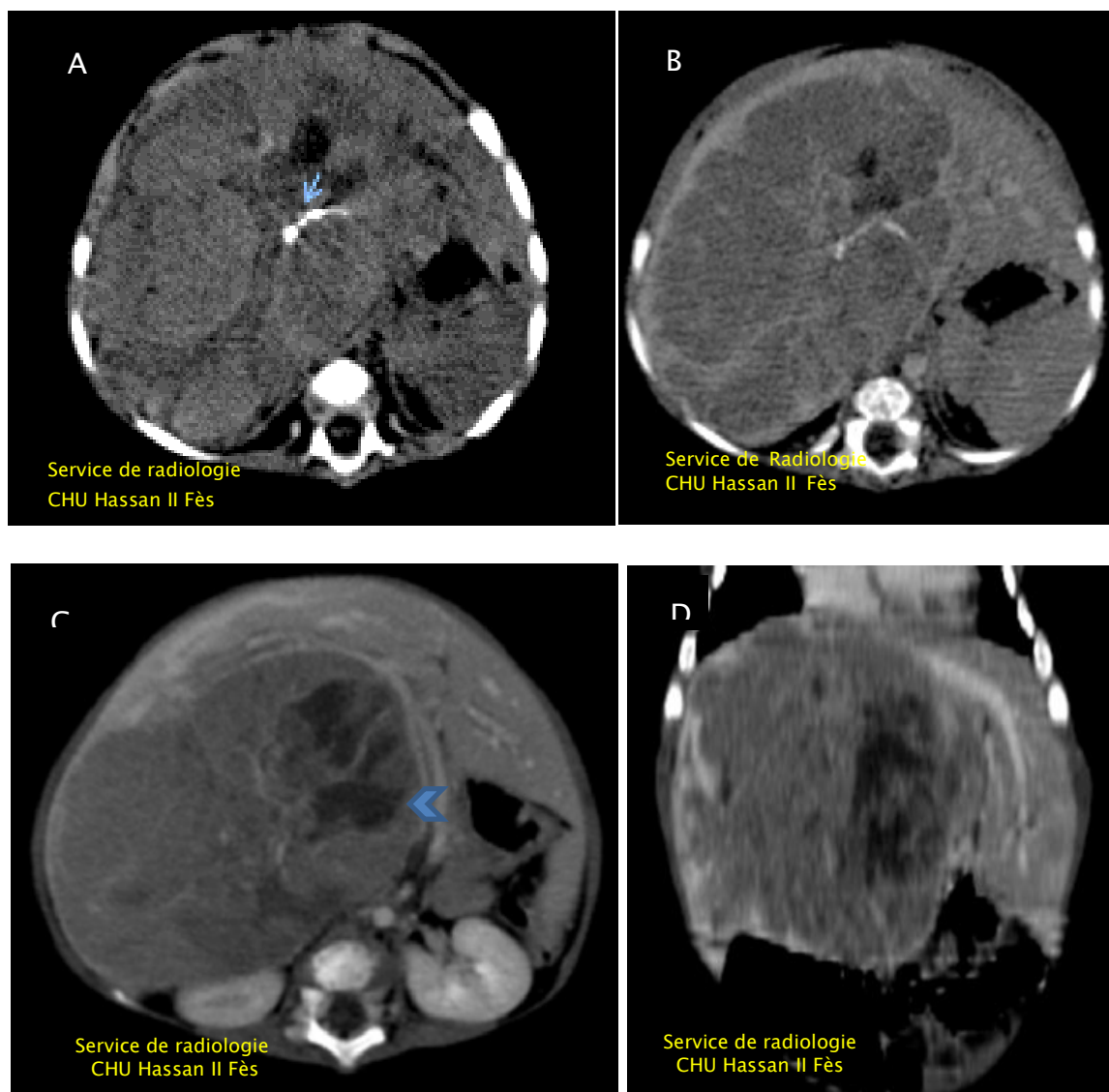
- **Extension :**
- Des adénopathies profondes ont été objectivées dans 3 cas.
- Rapports avec les axes vasculaires :
  - ✓ La masse tumorale engaine : les VSH droite dans 3 cas et gauche dans 1 cas ; le tronc porte dans 3 cas et des branches dans 2 cas, l'artère hépatique dans 3 cas qui restent perméables et comprime la VCI dans 2 cas.
  - ✓ La masse refoule les vaisseaux cœlio-mésentériques dans 2 cas, l'aorte abdominale dans 2 cas et le tronc cœliaque dans 1 cas qui restent perméables.

#### **1.4. L'IRM abdominale :**

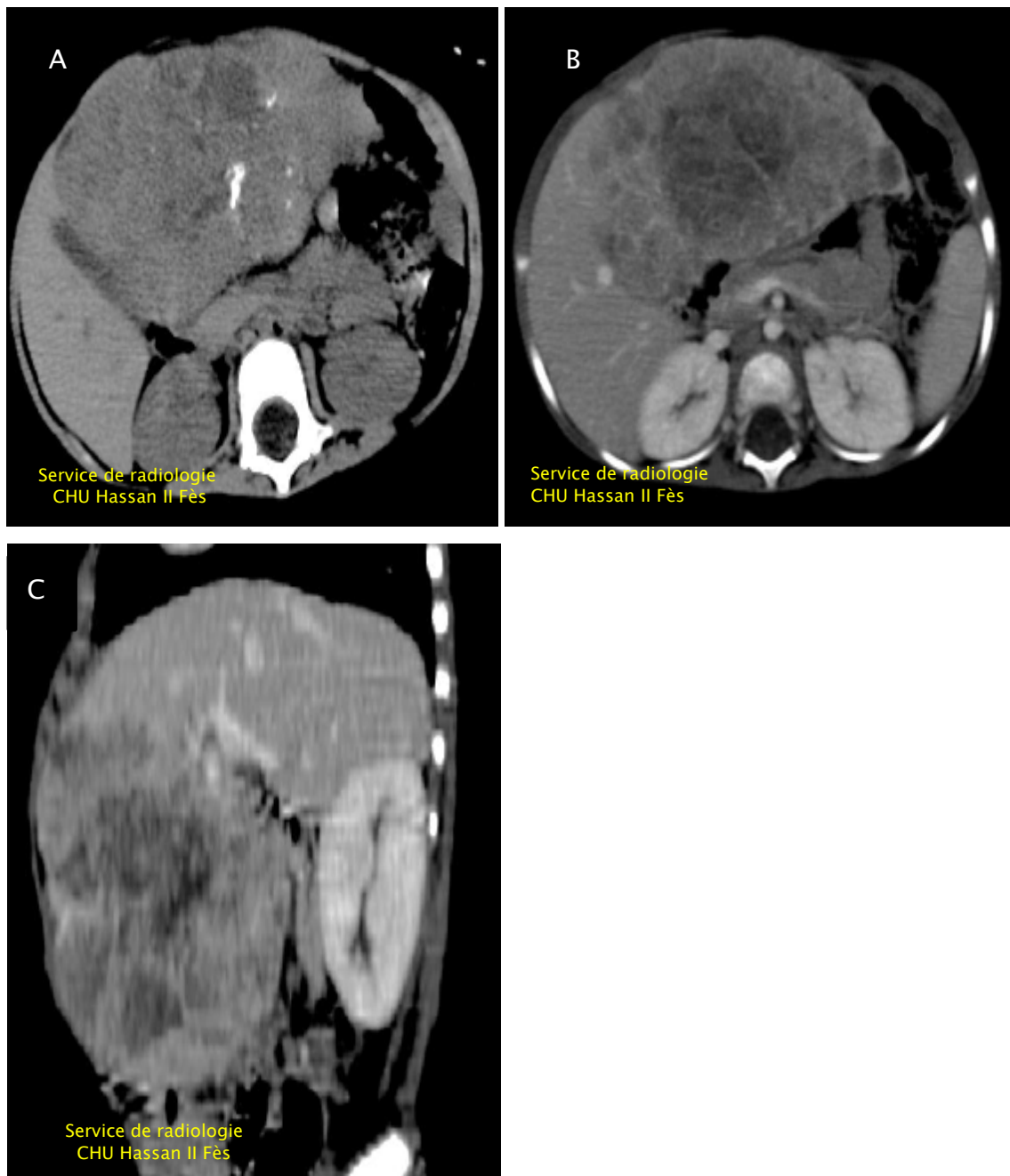
L'IRM abdominale n'a pas été réalisée chez aucun patient.

**Tableau 10 : Caractéristiques scannographiques des hépatoblastomes étudiés.**

Caractéristiques scannographiques			Effectifs
Masse	Siège	Foie droit	6
		Foie gauche	3
		Foie droit et foie gauche	1
	Taille tumorale extrêmes	[90×10×92 - 130×150×100 mm]	-
	Segments atteints	V, VI, VII et VIII	5
		II et III	2
		VI et VII	1
		III	1
		I, IV, V, VII et VIII	1
	Nombre de segments atteints	5 segments	1
		4 segments	5
		2 segments	3
		1 segment	1
	Densité	Tissulaire	9
Kystique		1	
Limites	Réguliers	9	
Zones de nécrose			5
Zones hémorragiques			0
Calcifications			5
Rehaussement	- Hétérogène	9	
	- Homogène	1	
Vascularisation au doppler			1
Signes associés	- Epanchement péritonéal - Refoulement des organes de voisinage	- Rein droit	1
		- Pancréas	5
		- Anses digestives	2
		- Estomac	3
Extension	- Adénopathies profondes - Rapports avec axes vasculaires	<b>La masse tumorale engaine :</b>	1
		- Veine sus-hépatique droite	3
		- Veine sus-hépatique gauche	1
		- Tronc porte et branches	5
		- Artère hépatique	3
		- Veine cave inférieure	2
		<b>La masse tumorale refoule :</b>	2
		- Vaisseaux cœlio-mésentériques	2
- Aorte abdominale	2		
- Tronc cœliaque	1		



**Figure 7** : Images scannographiques abdominales en coupe axiale c- (A), axiale c+ (B, C) et en reconstruction coronale c+ (D) objectivant une volumineuse masse tissulaire intra hépatique intéressant les segments V, VI, VII et VIII, hétérogène contenant des calcifications (flèche), rehaussée de façon hétérogène après contraste délimitant ainsi des zones de nécrose ; elle refoule le pédicule hépatique (tête de flèche) en dedans et le rein droit en arrière. En rapport avec un hépatoblastome chez un garçon âgé de 5 mois.



**Figure 8 :** Images scannographiques abdominales en coupe axiale c-(A), axiale c+(B), sagittale c+(C) montrant une masse tissulaire au dépend du segment II du foie gauche, bien limitée, de contours lobulés contenant des micro calcifications et des zones de liquéfaction, rehaussée de façon hétérogène après contraste avec individualisation de quelques fines cloisons chez une fille âgée de 6 mois en rapport avec un hépatoblastome.

## 2. Exploration biologique :

### 2.1. La numération formule sanguine (NFS) :

- 10 cas d'anémie hypochrome microcytaire. La valeur la plus basse d'hémoglobine était 5,7 g/dl.
- 7 cas de thrombocytose, dont la valeur maximale était 1.081.000 éléments/mm<sup>3</sup>, 1 cas de thrombopénie, et 2 cas ont présenté un taux normal de plaquettes.
- 8 cas d'hyperleucocytose dont la valeur maximale était 20 000 éléments/mm<sup>3</sup>.

### 2.2. Le bilan hépatique :

- Trois patients avaient une **cytolyse hépatique** à l'admission :
  - ✓ Le taux de GOT a été élevé dans 3 cas. Ce taux a varié entre 4 et 11 fois la normale.
  - ✓ Le taux de GPT était 2 fois la normale dans 3 cas
- **Bilan de cholestase :**
  - ✓ Le taux des phosphatases alcalines (PAL) était normal dans tous les cas.
  - ✓ Le taux de GGT a été élevé dans 9 cas. Celui-ci a varié entre 9 et 30 fois la normale.
- **Le taux de prothrombine (TP)** a été normal chez tous les patients.
- **Le temps de céphaline koalin (TCK)** a été normal chez tous les patients.

### 2.3. Lactate déshydrogénase :

Tous nos patients (10 cas) avaient un taux élevé de lactate déshydrogénase (LDH). Celle-ci a varié entre 402 et 1643 UI/l avec une moyenne de 769 UI/l.

### 2.4. Bilan de lyse :

- Deux patients ont présenté un taux élevé de l'acide urique (>70mg/l).
- Un patient a présenté un taux légèrement élevé de la calcémie soit 111 mg/l.

- Tous nos patients (10 cas) avaient un taux normal de la phosphorémie.

#### **2.5. Ionogramme sanguin :**

- La kaliémie a varié entre 3,9 et 5,9 meq/l avec une moyenne de 4,8 meq/l.
- La fonction rénale est revenue normale chez tous les patients.

#### **2.6. Bilan protidique :**

- Un patient a présenté une hypoprotidémie à l'admission, la valeur la plus basse a été de 62 mg/l.
- L'électrophorèse des protéines (EPP) a été réalisée chez un patient révélant une hypoalbuminémie avec augmentation en Alpha-globulines et légère diminution des béta 1 globuline.

#### **2.7. Autres bilans :**

Dans notre série, dix patients ont bénéficié des sérologies de l'hépatite virale B (VHB), C (HVC) et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) qui sont revenus normaux chez tous les patients.

Une patiente a bénéficié des catécholamines urinaires, d'une biopsie ostéo-médullaire (BOM) avec medullograme.

## V. BILAN DE CONFIRMATION DIAGNOSTIC :

Le diagnostic de certitude est basé sur l'étude anatomo-pathologique et le dosage des marques tumoraux (AFP et beta HCG).

### 1. Marqueurs tumoraux :

#### 1.1. Taux sérique d'AFP :

Dans la présente étude, le dosage de l'alpha-fœtoprotéine a été réalisé chez tous les patients. Le taux d'AFP a varié entre 68 et 724 800 ng/ml. Avec une moyenne de 110945 ng/ml. Ce taux a été élevé ( $\geq 20000$ ) chez cinq patients.

#### 1.2. Taux sérique de $\beta$ HCG :

Le taux de bêta-HCG a été réalisé chez huit patients. Ce taux est revenu normal chez tous les patients.

### 2. Histologie :

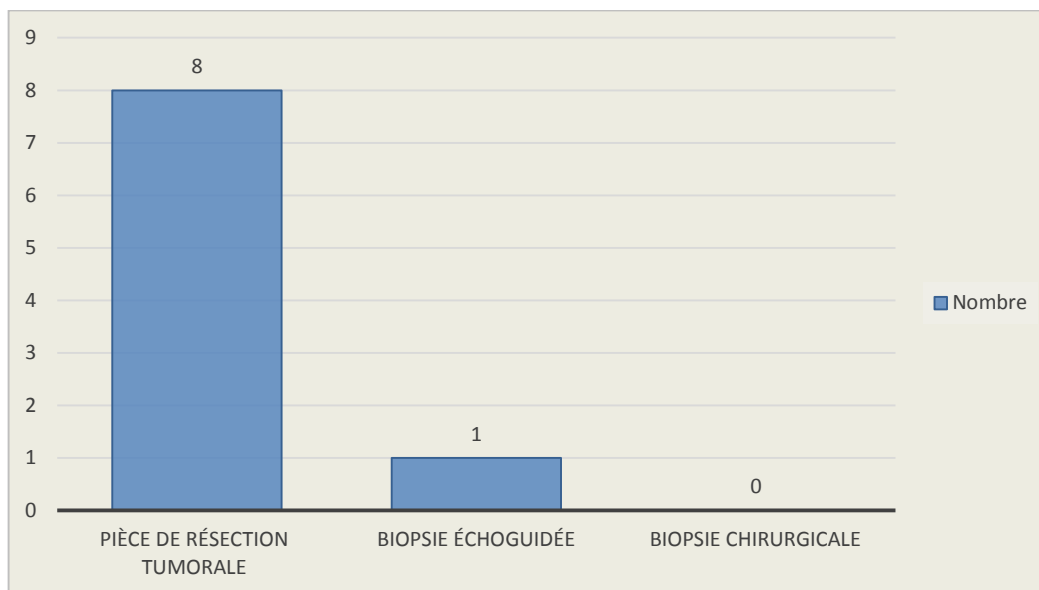
#### ▪ **Prélèvement biopsique :**

- Un patient a bénéficié d'un examen histologique en pré-opératoire. Le prélèvement est réalisé par la biopsie hépatique échoguidée.

#### ▪ **Pièce de résection tumorale :**

- Huit patients ont bénéficié d'une étude anatomo-pathologique de la pièce opératoire.

Un patient n'ayant pas bénéficié de l'étude anatomopathologique de la pièce de résection hépatique car il est porteur d'un hépatoblastome inopérable (Figure 9).

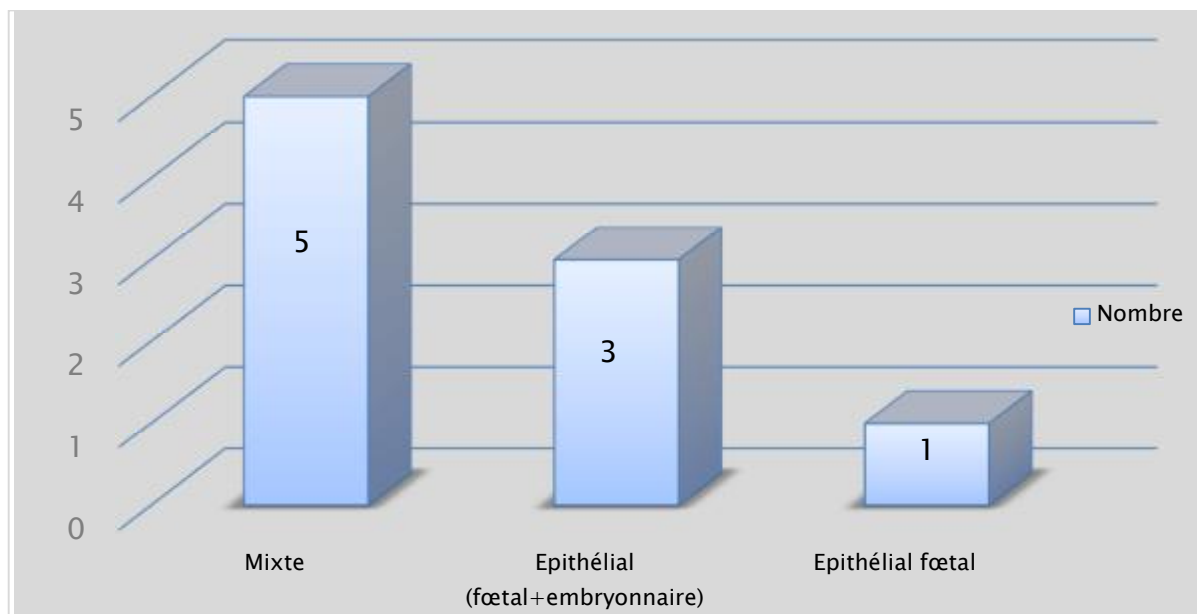


**Figure 9 : Répartition des hépatoblastomes selon les modalités de biopsie de la masse tumorale.**

▪ **Etude anatomopathologique des hépatoblastomes :**

L'étude anatomopathologique de la tumeur a permis la confirmation du diagnostic de l'hépatoblastome chez tous les cas ayant bénéficié de la biopsie hépatique. Elle a mis en évidence (Tableau 11) :

- Les types histologiques suivants (Figure 10).
  - Mixte (épithélial et mésenchymateux) dans 5 cas avec aspects tératoïdes dans 1 cas.
  - Epithélial (fœtal et embryonnaire) dans 3 cas.
  - Epithélial fœtal pure dans 1 cas.

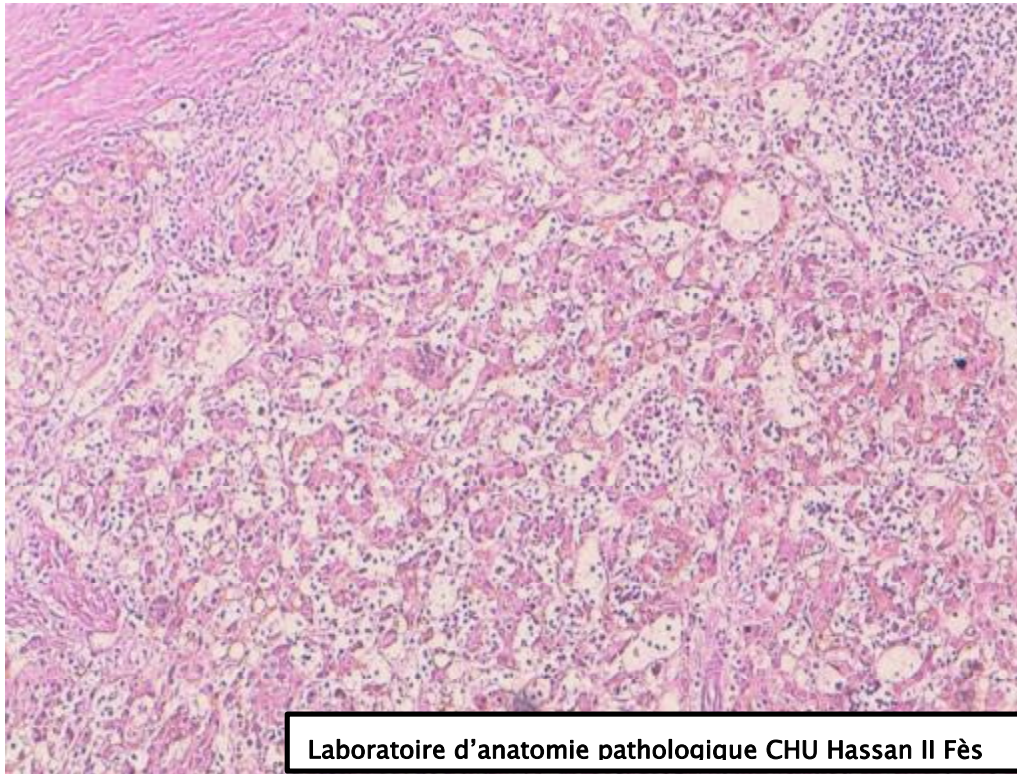


**Figure 10 : Types histologiques des hépatoblastomes étudiés.**

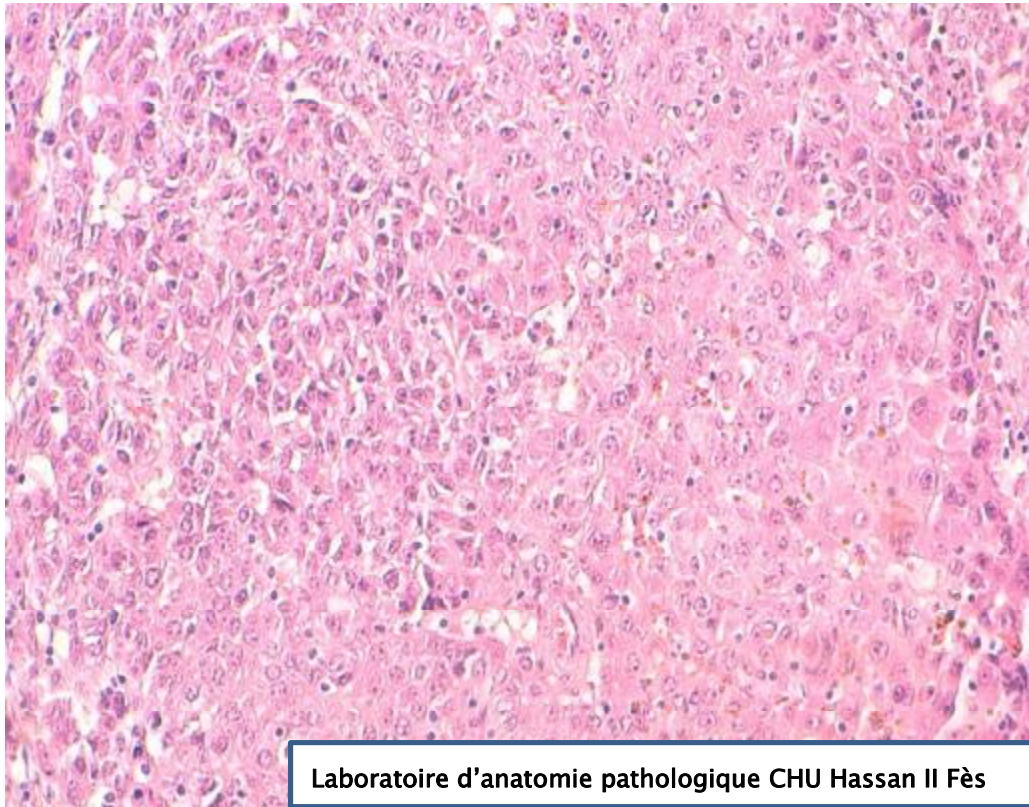
- Le diamètre de la pièce tumorale était variable allant de 3,5 à 21 cm de grand axe.
- Le caractère tumoral était unique dans tous les cas ayant bénéficié d'une biopsie sur pièce de résection (8 cas).
- Le caractère de résection était complet dans 8 cas et non précisé dans 1 cas.
- L'invasion capsulaire n'a été objectivée dans aucun cas.
- La présence d'embolies vasculaires intra tumorale a été notée dans un cas.
- La réponse au traitement a été observée chez tous les patients ayant reçu de la chimiothérapie. Elle a varié de 15 à 80%.
- La limite de résection chirurgicale était saine dans 6 cas et tumorale dans 2 cas.

**Tableau 11 : Caractéristiques histologiques des hépatoblastomes étudiés.**

Caractéristiques histologiques		Effectifs
Diamètre (extrêmes)	3,5 – 21 cm	–
Caractère	Unique	8
	Multiple	0
	non précisé	1
Type histologique	épithélial fœtal	1
	Mixte	5
	épithélial (fœtal+ embryonnaire)	3
Caractère de résection	Complet	8
	Incomplet	0
	non précisé	1
Invasion capsulaire	Présent	0
	Absent	8
Invasion vasculaire	intra tumoral	1
	extra tumoral	0
Réponse à la chimiothérapie	Présent	6
	Absent	0
Limites de résection chirurgicale	Saines	6
	Atteints	2



**Figure 11 : Hépatoblastome avec composante épithéliale fœtale (HESx200).**



**Figure 12** : Hépatoblastome avec composante épithéliale embryonnaire (HESx200).



**Figure 13 :** Hépatoblastome tératoïde : Composante mésenchymateuse associée à une Composante tératoïde faite de travées osseuses (HESx200).

## **VI. BILAN D'EXTENSION :**

### **1. Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TAP) :**

Dans la présente étude, la TDM TAP a été effectuée chez dix patients. Elle nous a permis de déceler les extensions locorégionales et générales suivantes (Figure 14).

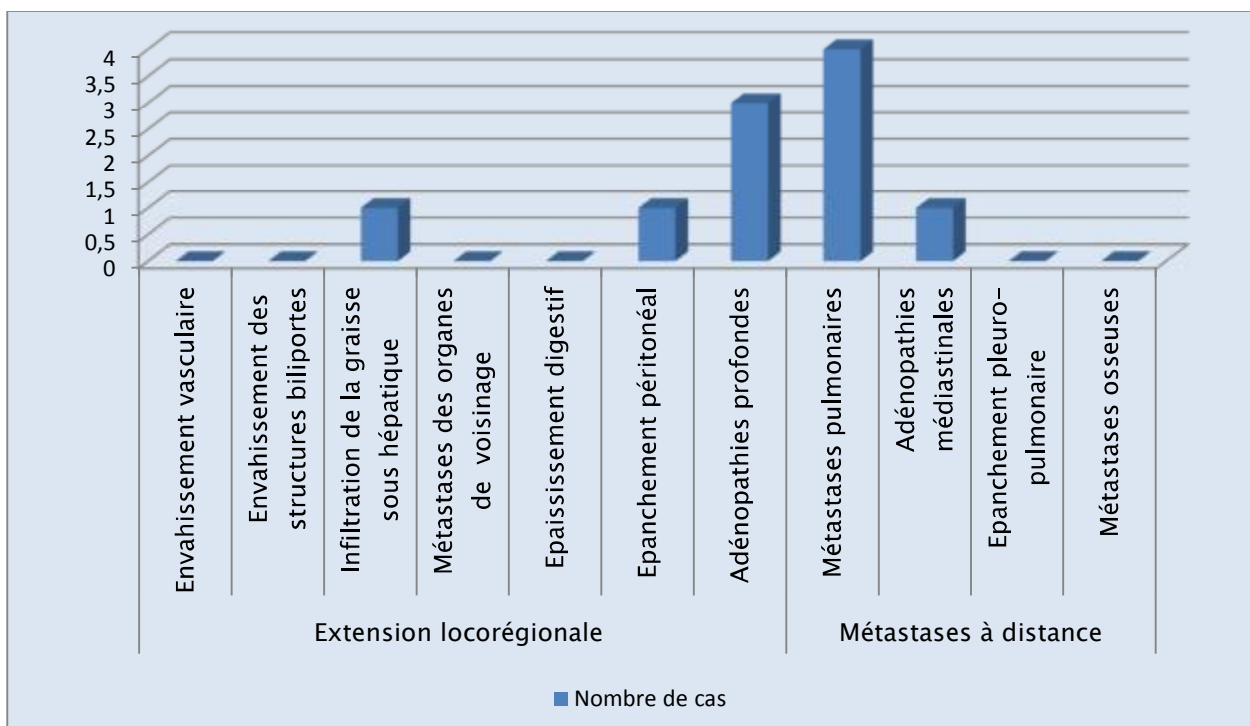
#### **A l'étage thoracique :**

- Métastases pulmonaires chez quatre patients. Il s'agit de :
  - ✓ Des micronodules du lobe inférieur gauche mesurant 3 mm de diamètre dans un cas.
  - ✓ Deux micronodules du lobe inférieur bilatérales mesurant 06 mm à droite et 07 mm à gauche dans un cas.
  - ✓ Des micronodules des deux champs pulmonaires mesurant 5 mm pour le grand dans un cas.
  - ✓ Des nodules et micronodules parenchymateux pulmonaires dans un cas.
- Adénopathies médiastinales chez un seul patient : ganglions médiastino-supérieurs, latéro-aortiques et de la loge de Baretty à petit axe infra centimétrique.
- Epanchement pleural-péricardique était absent chez tous nos patients.

#### **A l'étage abdomino-pelvien :**

- L'envahissement vasculaire (tronc porte, VSH, VCI) n'a été objectivé chez aucun patient.
- L'envahissement des structures biliportées (VBIH, VBP) n'a été signalé chez aucun patient.
- L'infiltration de la graisse sous hépatique a été objectivée chez un seul patient.
- Les métastases (rénale, surrénale, rate, pancréas) n'ont été objectivées chez aucun patient.
- L'épaississement digestif était absent chez tous nos patients.

- L'épanchement péritonéal de faible abondance était présent chez un seul patient.
- Les adénopathies profondes ont été présentes chez 3 patients ; elles sont réparties comme suit :
  - ✓ sus méso-coliques dans un cas.
  - ✓ coelio-mésentériques mesurant pour la plus volumineuse 11 mm de petit axe dans un cas.
  - ✓ sous hépatiques et coeco-appendiculaires dans un cas.
- Les lésions osseuses n'ont pas été signalées chez aucun de nos patients.



**Figure 14 : Extension locorégionale et générale des hépatoblastomes.**

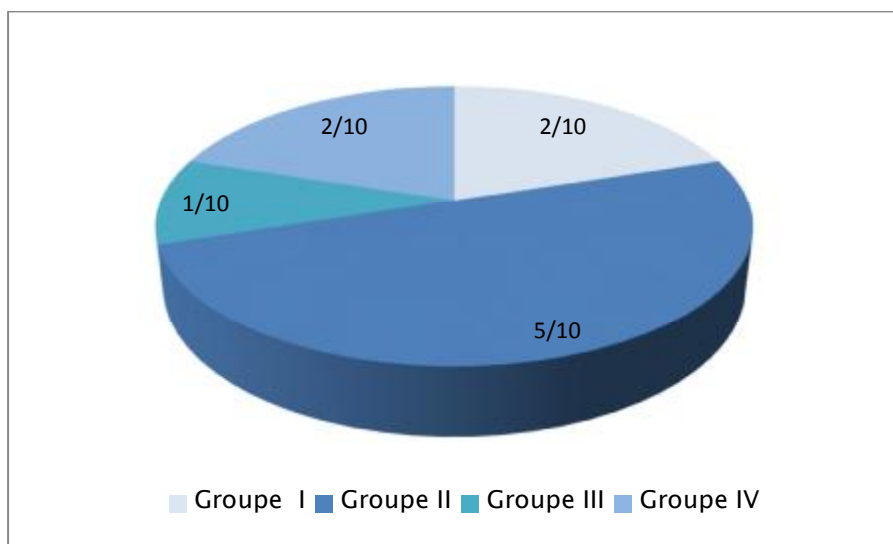
## VII. CLASSIFICATION PRE-THERAPEUTIQUE :

Afin de mieux guider la prise en charge thérapeutique, nous avons divisé les patients atteints d'hépatoblastome en groupes de risque, et nous les avons classés selon la classification PRETEXT en tenant compte des données radiologiques de la tumeur.

### 1. Classification PRETEXT :

Selon la classification PRETEXT, nos patients ont été répartis en (Figure 15) :

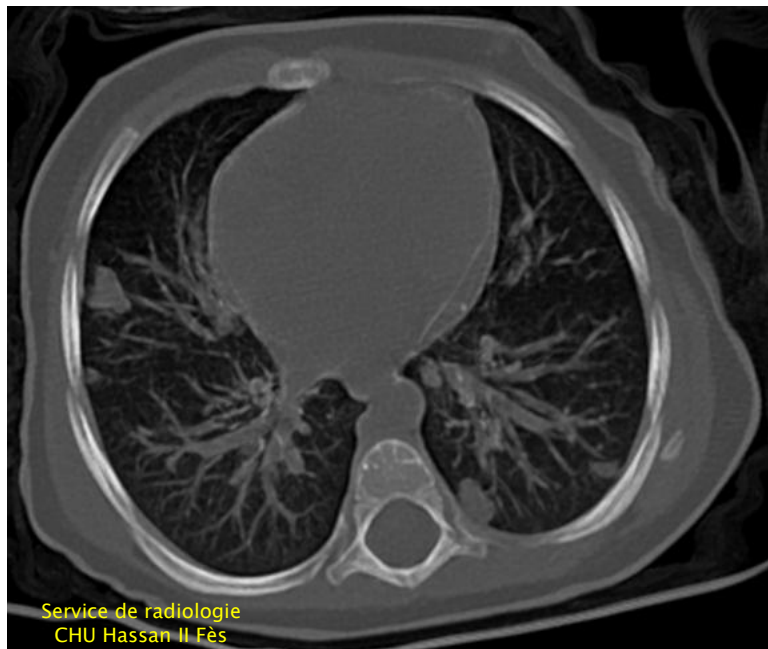
- deux patients ont été classés groupe IV.
- un patient a été classé groupe III.
- cinq patients ont été classés groupe II.
- deux patients ont été classés groupe I.



**Figure 15 :** Classification PRETEXT des patients atteints d'hépatoblastome.

- **Extension locorégionale :**

- aucun patient n'a présenté une extension de la tumeur à la veine cave et/ou les veines sus-hépatiques.
- aucun patient n'a signalé une extension de la tumeur dans le tronc porte et/ou dans les deux branches droite et gauche de la veine porte.
- quatre patients ont présenté une extension abdominale extra-hépatique.
- cinq patients ont présenté des métastases :
  - Deux patients ayant des métastases pulmonaires associés à des adénopathies abdominales profondes.
  - Un patient ayant des adénopathies médiastinales avec métastases pulmonaires.
  - Un patient ayant présenté seulement des métastases pulmonaires.
  - Un patient ayant présenté uniquement des adénopathies abdominales profondes.



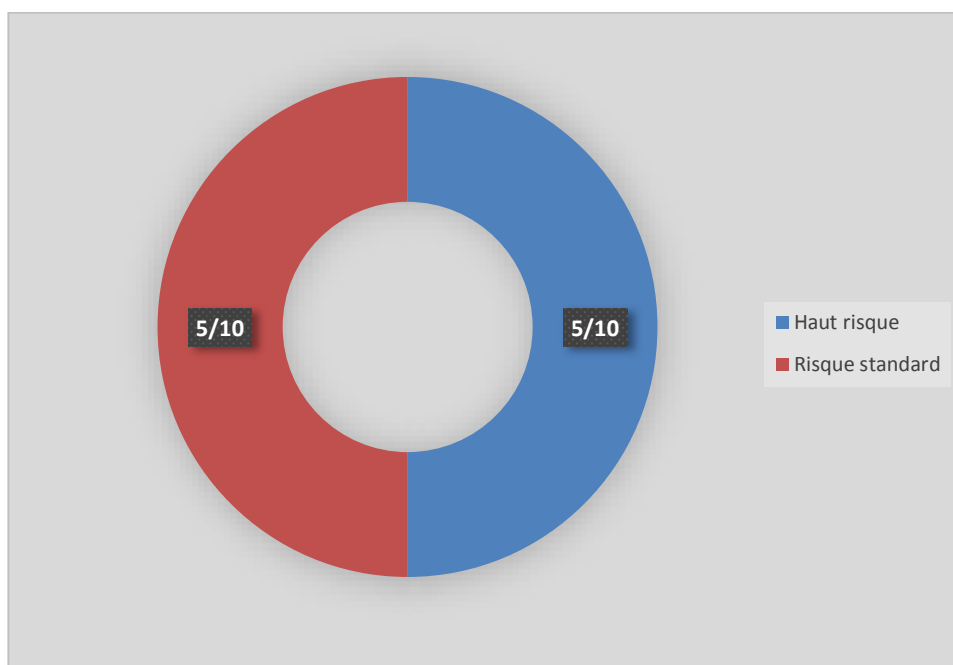
**Figure 16 : Image scannographique thoracique en coupe axiale c+ montrant des nodules pulmonaires en rapport avec des localisations secondaires d'hépatoblastome chez une fille de 12 mois.**

## 2. Stratification du risque :

Dans notre série, cinq patients ont été classés en groupe haut risque. Il s'agit de :

- deux patients sont classés groupe IV de la classification PRETEXT.
- deux patients sont classés groupe II de la classification PRETEXT.
- un patient est classé groupe I de la classification PRETEXT.

Par ailleurs, Cinq patients ont été classés en groupe risque standard (Figure 17).



**Figure 17 : Répartition des patients atteints de l'hépatoblastome en fonction des groupes de risque pronostique.**

## **VIII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :**

### **1. Délai entre le diagnostic et le traitement :**

Il signifie le délai entre la confirmation du diagnostic d'hépatoblastome dans notre formation et le début du traitement. Il a été variable allant de 6 à 13 jours avec une moyenne de 8,4 jours.

### **2. Chimiothérapie néo-adjuvante :**

La chimiothérapie néo-adjuvante a été administrée chez huit patients. Par ailleurs deux patients ont été traité chirurgicalement d'emblée.

#### **➤ Protocoles et nombre de cure :**

Le nombre de cures administrées est variable en fonction du groupe PRETEXT et du risque de la maladie, du protocole et de la réponse au traitement.

- Trois patients ont été traités par le protocole SIOPEL-3RS(A) consistant à administrer 4 cures cis platinum à J1 et PLADO toutes les trois semaines à J15, J36 et J57. Les trois patients ont reçu 4 cures de chimiothérapie néo-adjuvante.
- Tous les patients ayant un hépatoblastome de haut risque ont été traités par le protocole SIOPEL-3HR qui contient 7 cures de chimiothérapie : 4 cures de cis-platinium en alternance avec 3 cures de carboplatine /adriamycine. Il s'agit de cinq patients :
  - ✓ Quatre patients ont reçu les 7 cures, dont deux patients ont bénéficié de cures supplémentaires de chimiothérapie administrées avant le traitement chirurgical.
  - ✓ Un patient est décédé au cours du traitement néo-adjuvant.

➤ **Durée de la chimiothérapie :**

La durée de la chimiothérapie néo-adjuvante administrée a varié entre 56 jours et 5 mois avec une moyenne de 3 mois.

La durée du traitement néo-adjuvant de 5 mois a été notée chez une patiente classée en groupe haut risque avec métastases pulmonaires et ayant bénéficié de deux cures supplémentaires.

➤ **Toxicité de la chimiothérapie :**

Les manifestations toxiques de la chimiothérapie ont été dominées par une toxicité hématologique et des complications infectieuses (tableau 12).

▪ **Complications hématologiques :**

- Tous les patients ont présenté durant leur traitement un ou plusieurs épisodes d'anémie nécessitant un besoin transfusionnel avec taux d'hémoglobine (Hb) allant de 6,6 à 8 g/dl. Le nombre de ces épisodes a varié entre 1 et 3 épisodes par patient.
- Deux patients ont présenté deux épisodes de thrombopénie ayant nécessité une transfusion par concentrés plaquettaires. Le chiffre de plaquettes a varié entre 22 000 et 68 000 éléments/mm<sup>3</sup>. Les deux patients ont présenté un syndrome hémorragique (taches purpuriques au niveau des membres et visage).
- Un patient a présenté une pancytopénie nécessitant une transfusion par culots globulaires+ concentrés plaquettaires.

▪ **Complications infectieuses :**

- Trois patients ont présenté un épisode de neutropénie fébrile. Le taux polynucléaires neutrophiles (PNN) a varié entre 199 et 550 éléments/mm<sup>3</sup>. La neutropénie fébrile a été associée à :
  - ✓ une diarrhée aiguë dans un cas, dont la coproculture, parasitologie des selles et recherche virale a objectivé l'infection à Escherichia coli. Ce patient

a été mis en urgence sous traitement par une bi-antibiothérapie associant des céphalosporines de 3<sup>eme</sup> génération et des aminosides.

✓ une diarrhée aiguë dans un cas, dont l'examen des selles a objectivé l'infection à *Entamoeba histolytica*. Le traitement par une tri-antibiothérapie a été démarré en urgence, associant des céphalosporines de 3<sup>eme</sup> génération, aminosides et métronidazole.

✓ une infection respiratoire dans un cas, dont la RX thoracique de face a objectivé un foyer de pneumopathie basale et syndrome interstitiel. Le traitement par une bi-antibiothérapie a été démarré en urgence, associant des céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération et des aminosides.

- un patient a présenté une mucite traitée par un antifongique (fluconazole) par voie orale, antifongique buccal (miconazole).

- un patient a présenté une anovulvite traitée par bain de siège.

Dans notre étude, un bilan bactériologique a été systématique en cas de fièvre.

Il s'agit de :

- ✓ Des hémocultures à chaque pic fébrile ;
- ✓ Un examen cytbactériologique des urines (ECBU) ;
- ✓ Un hémogramme ;
- ✓ Une c-réactive protéine (CRP) ;
- ✓ Une radiographie thoracique.

Le reste du bilan a été demandé en fonction du foyer infectieux détecté cliniquement : Coprocultures, parasitologie des selles et recherche virale si diarrhées.

**Tableau 12 : Manifestations toxiques de la chimiothérapie néo-adjuvante dans notre série.**

Manifestations	Nombre de fois
Anémie	10
Thrombopénie	2
Pancytopénie	1
Neutropénie fébrile	3
Mucite	1
Anovulvite	1

- **Evaluation après traitement néo-adjuvant :**

- **Au niveau de la tumeur primitive :**

Dans la présente étude, en se basant sur une comparaison de la taille scannographique et échographique de la tumeur initiale avant et après administration d'une chimiothérapie néo-adjuvante, un pourcentage de réduction a varié entre 60 et 89% de réduction avec une moyenne de 73,2%.

L'évaluation après administration de la dernière cure de chimiothérapie néo-adjuvante n'a été effectuée chez un patient décédé au cours du traitement. Par ailleurs, la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante a été une très bonne rémission partielle chez cinq patients. Une progression a été notée chez un patient classé risque standard, dont la TDM a objectivé une augmentation de la taille tumorale estimée à 5% après J57 de chimiothérapie. Aucune rémission complète n'a été objectivée (Tableau 13, 14).

**Tableau 13 : Evaluation de la tumeur primitive après chimiothérapie néo-adjuvante des patients de risque standard.**

Cas	Evaluations					
	Entre J15-J36			Après J57		
	Clinique FH (cm)	Taux d'AFP	Radiologie (% de réduction tumorale)	Clinique FH (cm)	Taux d'AFP	Radiologie (% de réduction tumorale)
<b>Cas 1</b>	9/10	966000/198000	↗ de taille (2 fois le volume initial)	8,5/10	11340	↗ de taille tumorale de 5%
<b>Cas 2</b>	9/12	8857/42850	50%	7,5/12	6715	89 %
<b>Cas 3</b>	8/10	8720/9200	30 %	7/10	3425	80 %

**Tableau 14 : Evaluation de la tumeur primitive après chimiothérapie néo-adjuvante des patients de haut risque.**

Cas	Evaluations							
	Entre S7-S9				Avant chirurgie			
	Clinique		Taux d'AFP	Radiologie (% de réduction tumorale)	Clinique		Taux d'AFP	Radiologie (% de réduction tumorale)
	FH (cm)				FH (cm)			
Cas 1	8,5/10		5960/10500	32%	7/10		1424	64%
Cas 2	6,5/9		1611/4100	43,3 %	5/9		743	73,2%
Cas 3	7/12		2808/172364	34%	5/12		464	60%
Cas 4	7,5/9		98650/724800	46 %	6/9		1120	70%

➤ **Au niveau des métastases :**

Dans notre série, la chimiothérapie néo-adjuvante a été administrée à cinq malades en stades métastatiques :

- Deux patients ayant des métastases pulmonaires associées à des adénopathies abdominales profondes.
- Un patient ayant des adénopathies médiastinales avec métastases pulmonaires.
- Un patient ayant présenté seulement des métastases pulmonaires.
- Un patient ayant présenté uniquement des adénopathies abdominales profondes.

La réponse des métastases à la chimiothérapie néo-adjuvante a été :

- Disparition des nodules et micronodules parenchymateux pulmonaires avec diminution en taille des adénopathies abdominales profondes d'origine secondaire chez deux patients.
- Persistance de quelques ganglions intra et retro péritonéaux chez un patient.
- Aspect stable des métastases pulmonaires et des adénopathies médiastinales chez un patient.
- L'évaluation des métastases après la chimiothérapie néo-adjuvante n'a pas été effectuée chez un patient étant décédé au cours du traitement néo-adjuvant.

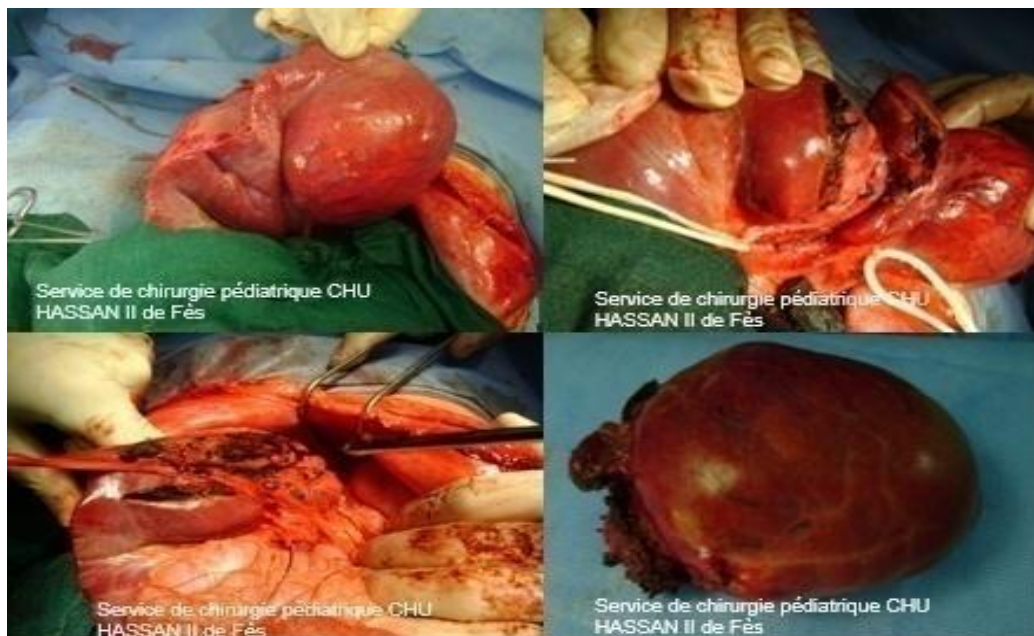
### **3. Traitement chirurgical :**

Dans la présente série, huit patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical. Deux patients ont bénéficié d'une résection chirurgicale d'emblée. Alors que six patients ont été opérés après une chimiothérapie néo-adjuvante (un patient a été opéré après l'administration de cures supplémentaires de chimiothérapie) (Tableau 15).

Deux patients n'ont pas bénéficié du traitement chirurgical : un patient décédé au cours du traitement néo-adjuvant et un patient porteur d'hépatoblastome inopérable.

**Tableau 15 : Nombre de malades opérés.**

Malades opérés	8
Chirurgie première	2
Chirurgie après chimiothérapie	6



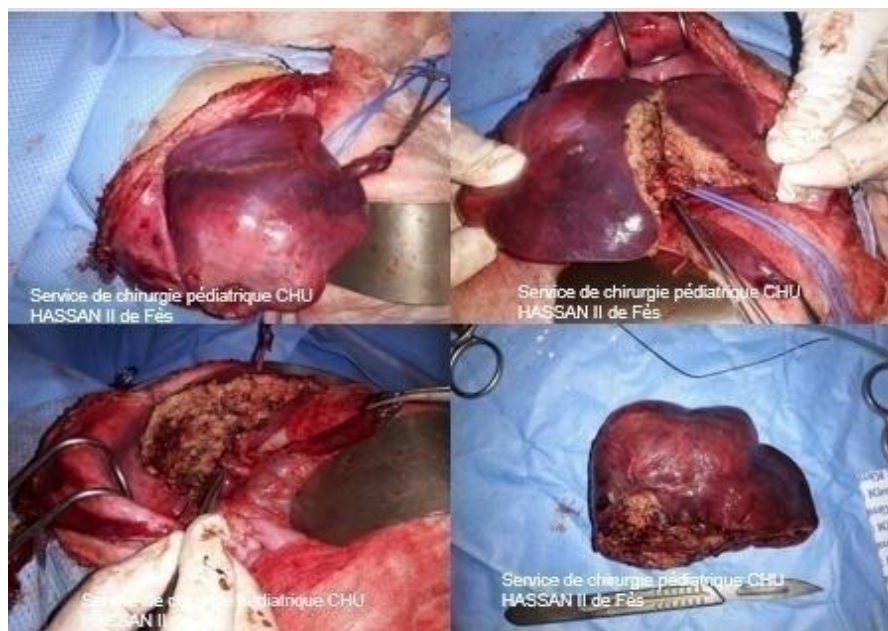
**Figure 18 : Iconographies de chirurgie présentant une masse occupant le foie gauche chez une fille de 8 mois en rapport avec un hépatoblastome.**

Une résection complète a été réalisée en utilisant la ligature avec une perte de sang totale opératoire de 30 ml.



**Figure 19 : Iconographies de chirurgie présentant une masse occupant le foie droit chez un garçon de 20 mois en rapport avec un hépatoblastome.**

Une résection complète a été réalisée en utilisant la ligature.



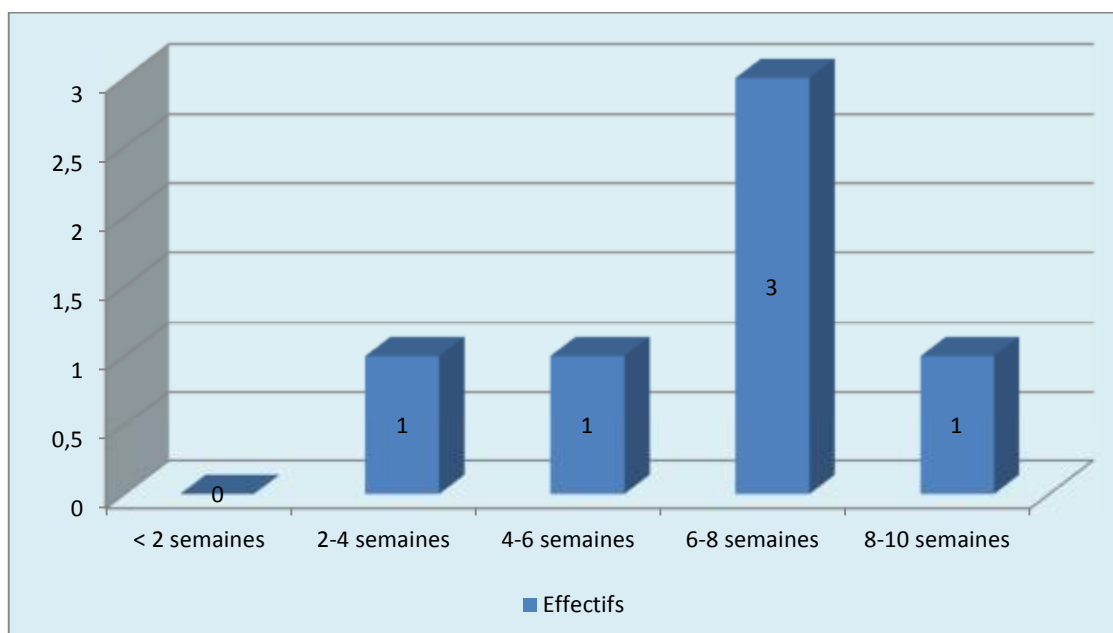
**Figure 20 : Iconographies de chirurgie montrant une masse occupant le foie droit chez un garçon de 15 mois en rapport avec un hépatoblastome.**

Une résection complète a été réalisée en utilisant la ligature.

### 3.1. Délai entre la dernière cure de chimiothérapie administrée et la chirurgie :

Il signifie le délai entre la dernière cure de chimiothérapie administrée et l'acte chirurgical. Six patients ont été opérés dans des délais différents après la dernière cure de chimiothérapie néo-adjuvante. Le délai a varié entre 3 et 8 semaines, avec une moyenne de 5 semaines et 4 jours. Il s'agit de (Figure 21) :

- Aucun patient n'a bénéficié d'un traitement chirurgical dans un délai < 2 semaines après la dernière cure de chimiothérapie.
- Un patient a bénéficié d'un traitement chirurgical dans un délai entre 2 et 4 semaines après la dernière cure de chimiothérapie.
- Un patient a bénéficié d'un traitement chirurgical dans un délai entre 4 et 6 semaines après la dernière cure de chimiothérapie.
- Trois patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical dans un délai entre 6 et 8 semaines après la dernière cure de chimiothérapie néo-adjuvantes.
- Un patient a bénéficié d'un traitement chirurgical dans un délai entre 8 et 10 semaines après la dernière cure de chimiothérapie néo-adjuvante.



**Figure 21 : Délai entre la dernière cure de chimiothérapie administrée et la chirurgie.**

### 3.2. Type d'exérèse :

L'exérèse tumorale a été complète chez tous les patients ayant été opérés.

- Cinq patients ont bénéficié d'une hépatectomie droite.
- Un patient a bénéficié d'une hépatectomie gauche.
- Un patient a bénéficié d'une segmentectomie gauche.
- Un patient a bénéficié d'une segmentectomie hépatique du segment 3 (Tableau 16).

**Tableau 16 : Répartition des hépatoblastomes selon les types de résection hépatique utilisés.**

Geste chirurgical	Nombre de cas
Hépatectomie droite	5
Hépatectomie gauche	1
Segmentectomie	2

## 4. Chimiothérapie adjuvante :

### 4.1. Délai entre la chirurgie et la première cure post opératoire :

Il signifie le délai entre l'acte chirurgical et la première cure de chimiothérapie adjuvante. Il a varié entre 15 et 22 jours avec une moyenne de 16,8 jours.

### 4.2. Protocoles et nombre de cures :

Parmi les patients qui ont bénéficié du traitement chirurgical, la chimiothérapie adjuvante a été administrée chez cinq patients. Il s'agit de :

- Deux patients ont été traités par le protocole SIOPEL3-RS consistant à administrer deux cures de PLADO. Les deux patients ont reçu les 2 cures de chimiothérapie.
- Trois patients ont été traités par le protocole SIOPEL3-HR alternant Carbo-Adria/Cis-Plat/Carbo-Adria. Tous les patients ont reçu 3 cures de chimiothérapie adjuvante.

## 5. Evaluation de fin traitement :

Dans notre série, une évaluation de fin traitement, faite par TDM TAP et dosage de l'alpha-foetoprotéine, a été réalisée chez sept patients. Cinq d'entre eux ont été opérés après une chimiothérapie néo-adjuvante. Alors que deux patients ont été opérés d'emblée. Tous ces patients sont en rémission complète avec négativation de l'alpha-foetoprotéine (tableau 17).

**Tableau 17 : Evaluation après fin traitement.**

Cas	Evaluation après fin traitement			Réponse
	Clinique	Taux d'AFP (UI/ml)	Radiologie	
Cas 1	Pas de masse palpable	1,83	TDM TAP sans anomalies	Rémission complète
Cas 2	Pas de masse palpable	4,29	TDM TAP sans anomalies	Rémission complète
Cas 3	Pas de masse palpable	3,57	TDM TAP sans anomalies	Rémission complète
Cas 4	Pas de masse palpable	1,23	TDM TAP sans anomalies	Rémission complète
Cas 5	Pas de masse palpable	1,15	TDM TAP sans anomalies	Rémission complète
Cas 6	Pas de masse palpable	2,32	TDM TAP sans anomalies	Rémission complète
Cas 7	Pas de masse palpable	4,56	TDM abdominale sans anomalie TDM thoracique : aspect stable des micronodules parenchymateux et adénopathies médiastinales	Rémission complète

## **6. Traitement palliatif :**

Le recours au traitement palliatif s'est avéré non nécessaire chez tous nos patients.

## **IX. EVOLUTION :**

### **1. Rémission :**

Dans notre série, sept patients sont en rémission complète appréciée cliniquement, biologiquement et radiologiquement. Tous ces patients sont vivants et en cours de suivi.

### **2. Progression de la maladie :**

Une aggravation sous traitement n'a été observée chez aucun patient.

### **3. Perte de vue :**

Un patient inopérable a été perdu de vue juste après la chimiothérapie néo-adjuvante.

### **4. Décès :**

2 cas de décès ont été dénombrés dans notre série. Il s'agit de :

- Un patient est décédé suite à une détresse respiratoire durant le traitement néo-adjuvant.
- Un patient est décédé après l'acte chirurgical suite à un choc septique.

Le délai entre le diagnostic de la maladie et le décès a varié entre 24 jours et 4 mois et demi avec une moyenne de 63 jours.

## X. SURVEILLANCE A LONG TERME :

Dans notre série, la surveillance à long terme a été effectuée chez sept patients, l'évaluation comprend un examen clinique, un dosage de l'alfa-fœtoprotéine (AFP) et une échographie ou TDM abdominale (Tableau 18).

**Tableau 18 : Surveillance à long terme des patients atteints de l'hépatoblastome.**

Cas	Date des dernières nouvelles	Durée d'évolution après fin traitement	Evolution		
			Examen clinique	Taux d'AFP (UI/ml)	Radiologie (échographie abdominale/TDM)
Cas 1	01/06/2018	21 mois	Normal	1,63	Sans anomalies
Cas 2	27/03/2018	21 mois	Normal	1,42	Sans anomalies
Cas 3	05/01/2018	7 ans	Normal	1,15	Sans anomalies
Cas 4	06/01/2017	7 ans	Normal	1,3	Sans anomalies
Cas 5	04/05/2018	33 mois	Normal	2,38	Sans anomalies
Cas 6	13/07/2018	10 mois	Normal	1,83	Sans anomalies
Cas 7	19/07/2018	23 mois	Normal	3,57	Sans anomalies

## XI. COMPLICATIONS SECONDAIRES :

Dans notre série, aucune tumeur secondaire (sarcome ou autre) n'a pas été enregistrée. Par ailleurs nous n'avons pas observé autres complications secondaires.

**Tableau 19 : Tableau récapitulatif**

Cas	Sexe	Age au diagnostic	ATCD	Dysmorphie	Ex clinique	Siège	Nombre de segments atteints	Métastases	Traitement			Evolution
									Chimiothérapie néo-adjuvante	Chirurgie	Chimiothérapie adjuvante	
Cas 1	M	1 an	0	-	Pâleur Masse abdominale HMG	Foie droit	4	Adénopathies abdominales profondes	Oui	Hépatectomie droite	Oui	Rémission complète
Cas 2	M	6 mois	0	Hémi hypertrophie corporelle	Pâleur Masse abdominale	Foie droit	2	Non	Oui	Hépatectomie droite	Oui	Rémission complète
Cas 3	M	5 mois	0	-	Pâleur Masse abdominale HMG	Foie droit	4	Non	Oui	Hépatectomie droite	Oui	Rémission complète

Cas 4	M	11 mois	Consanguinité Prématurité Faible poids de naissance	Hémi hypertrophie corporelle	Pâleur Masse abdominale HMG	Foie gauche	2	Pulmonaires+ adénopathies médiastinales	Oui	Segmentectomie gauche	Oui	Rémission complète
Cas 5	F	6 mois	Prématurité faible poids de naissance	-	Pâleur Masse abdominale HMG	Foie gauche	1	Pulmonaires+ adénopathies abdominales profondes	Oui	Segmentectomie hépatique du segment 3	Oui	Rémission complète
Cas 6	F	8 mois	0	-	Pâleur Ascite HMG	Foie droit	4	Non	Non	Hépatectomie droite	Non	Rémission complète
Cas 7	F	8 mois	0	-	Pâleur HMG	Foie gauche	2	Non	Non	Hépatectomie gauche	Non	Rémission complète

Cas 8	F	6 mois et demi	0	-	Pâleur Masse abdominale	Foie droit	4	Non	Oui	Hépatectomie droite	Non	Décès en post-opératoire
Cas 9	F	3 mois et demi	0	-	Pâleur Ascite HMG	Foie droit	4	Pulmonaires	Oui	Non	Non	Décès en chimiothérapie néo-adjuvante
Cas 10	M	10 mois	0	-	Pâleur Masse abdominale	Foie droit+ Foie gauche	5	Pulmonaires+ adénopathies abdominales profondes	Oui	Inopérable	Non	Perte de vue

# DISCUSSION

## **I. EPIDEMIOLOGIE :**

### **1. Fréquence :**

L'hépatoblastome est la tumeur hépatique maligne primitive la plus fréquente chez les jeunes enfants représentant 0,8%–2% de toutes les tumeurs malignes pédiatriques et environ 1–4% de toutes les tumeurs solides [19].

Par ailleurs, l'hépatoblastome après le neuroblastome et le néphroblastome, est la troisième tumeur abdominale la plus fréquente survenant avant l'âge de 3 ans [20], et comprend 25–45% de toutes les tumeurs du foie et près de 60% de toutes les tumeurs malignes primitives du foie pendant l'enfance. D'après les données des registres de cancer (CRs) participant dans RARECARE, l'hépatoblastome ne représente que 6% des cas de cancer embryonnaire diagnostiqués en Europe (EU27) ; tandis que le neuroblastome 44%, le néphroblastome 35% et le rétinoblastome 13% [21].

En outre, l'étude réalisée aux Etats Unis, pour la période 2002–2008 et basée sur les données de SEER (surveillance epidemiology and end results program) montre que, chez les patients âgés de moins de 5 ans, l'hépatoblastome représente 91% des cas de tumeurs hépatiques malignes primitives [22].

Différentes études menées aux pays d'Afrique ont rapporté que l'hépatoblastome représente une fréquence faible par rapport aux autres cancers pédiatriques. Elle est estimée à 3,6% au Niger ; 2,8% en Ethiopie et 5,9% en République démocratique du Congo [23, 24,25]. Ceci peut être expliqué par une prévalence augmentée des autres cancers de l'enfant au sein de ces populations.

De plus, en Egypte, l'hépatoblastome représente 10,24% de toutes les tumeurs hépatiques malignes selon le registre de NCI (National Cancer Institute) 2007 [26,27], alors qu'en Afrique du Sud, une même étude effectuée par S.V. Moore et al. a rapporté une fréquence estimée à 48% [28].

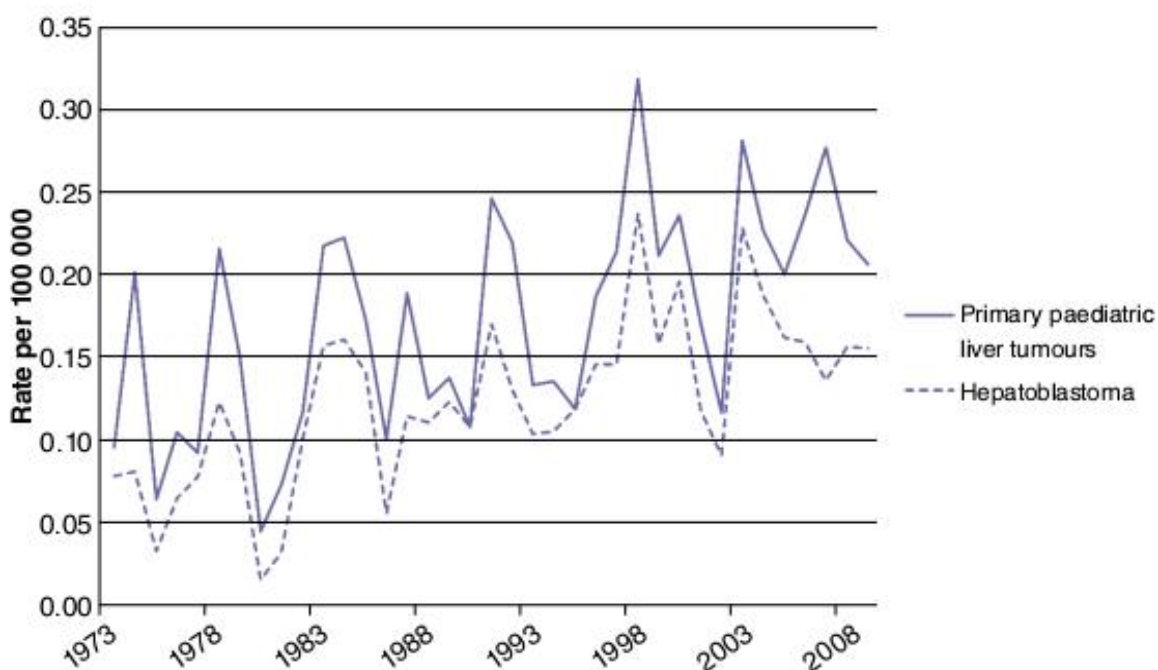
Au Maroc, l'hépatoblastome représente 3,3% des tumeurs abdomino-pelviennes de l'enfant suivis au sein de l'UHOP du CHU de Rabat (2008-2013) [29]. Dans notre expérience, l'hépatoblastome a représenté 1,08 % des autres cancers de l'enfant. Ce résultat obtenu rejoint globalement ceux rapportés dans la littérature.

## **2. Incidence :**

Le nombre de nouveaux cas d'hépatoblastome est, en Europe, de 1 à 1,9 pour 1 million de personnes par an. En outre, Gemma Gatta et al. ont rapporté le taux d'incidence de l'hépatoblastome dans différentes régions européennes de 1995 à 2002 [21]. Il est de 0,42 pour million en Europe du Nord, 0,32 pour million en Europe centrale, 0,35 pour million en Europe de l'Est, 0,23 pour million en Europe du Sud et 0,27 pour million au Royaume Uni et en Irlande. Une autre étude menée aux pays nordiques (Danemark, Suède, Norvège et Finlande) par de Fine Licht et al. a montré qu'au cours des cinq premières années de la vie, l'incidence de l'HB est inversement proportionnelle à l'âge de l'enfant. Ainsi le taux d'incidence annuel a été plus élevé chez les enfants de <1 an avec 8,3 par million par rapport à 3,5 par million chez les enfants âgés de 1 à 4 ans [30]. Par ailleurs, dans la même étude le taux annuel d'incidence était le plus bas en Finlande (1,2 par million) et le plus élevé en Norvège (2,0 par million).

De récentes études épidémiologiques sur le cancer pédiatrique, y compris SEER ainsi que d'autres au Japon et en Europe, ont rapporté que l'incidence d'hépatoblastome a témoigné d'une augmentation au cours des 30 dernières, avec une incidence actuelle de 1,2-1,5 cas pour un million d'enfants par an [31,32] (Figure 22). Ce chiffre peut varier fortement d'un pays à l'autre avec par exemple un nombre de nouveaux cas de 1 par million par an en Angleterre et de 2,1 à Hong-Kong [3].

D'autre part, environ 100 cas d'hépatoblastome (HB) sont diagnostiqués chaque année aux Etats-Unis [22]. Spector et al. et Reis et al. ont évalué l'incidence de l'hépatoblastome spécifiquement chez les enfants âgés de 0 à 4 ans aux Etats-Unis de 1975 à 1999 [33,34]. Le taux d'incidence global de l'HB dans ce groupe d'âge est passé de 2,59 millions en 1975-1979 à 5,27 en 1995-1999, ce qui représente une augmentation annuelle de 3,9% statistiquement significative de l'incidence.



**Figure 22 : L'incidence de l'hépatoblastome chez les enfants sur une période de 37 ans aux Etats-Unis selon les résultats de SEER [35].**

L'incidence de l'hépatoblastome a augmenté au fil du temps (variation annuelle= 2.18%) parallèlement aux augmentations de l'incidence de toutes les tumeurs primaires du foie dans la population pédiatrique.

### **3. Age et sexe :**

L'hépatoblastome est une tumeur de la petite enfance. Il touche le plus souvent les enfants âgés de 6 mois à 3 ans, à un âge médian de 18 mois [35].

L'étude réalisée aux Etats Unis entre 2002-2008, basée sur les données de SEER program, montre que la plus forte incidence de l'hépatoblastome est dans le groupe d'âge de 0 à 4 ans, avec 10,5 et 5,2 cas par million respectivement chez les enfants âgés de moins de 1 an et de 1 à 4 ans. Cependant, chez les patients âgés de plus de 5 ans, les cas d'hépatoblastome sont très rares. L'incidence estimée est de 0,1 cas par million d'enfants dans le groupe d'âge de 5 à 9 ans et parfois signalée comme "trop rare pour être calculée" [22].

Comme nous venons de le mentionner auparavant, le groupe d'âge le plus souvent touché par l'hépatoblastome se situe entre 0 et 4 ans. En effet, Bassan J. Allan et al. ont rapporté une fréquence de 57,1% chez les enfants âgés de 1 à 4 ans au moment du diagnostic auquel succède le groupe d'âge < 1 an (34,5%) [37]. De plus, le groupe d'âge > 1 an a connu la plus grande fréquence estimée à 51,8% dans l'étude [20]; tandis que 93,5% correspond à la tranche d'âge < 5 ans dans l'étude [38] et 53,0% aux enfants âgés de 1 à 3 ans dans l'étude [39]. Dans notre expérience, le groupe d'âge le plus affecté varie entre 6 mois et 1 an (8 /10 cas), alors que la tranche d'âge  $\leq$  6 mois comprend seulement deux patients (Tableau 20).

**Tableau 20 : Tableau récapitulatif du taux d'incidence d'hépatoblastome en fonction d'âge selon les séries.**

Etude	Catégories d'âge	Pourcentage %
Bassan J. Allan et al. [35]	< 1 an	34,5
	1-4 ans	57,1
	5-9 ans	5,4
	10-14 ans	2,1
	15-19 ans	0,8
G.-L. Qiao et al. [19]	≤ 6 mois	16,1
	> 6 mois et < 1 an	32,1
	> 1 an	51,8
Xiao-Jun Yuan et al. [36]	< 5 ans	93,5
	> 5 ans	6,5
Rudolf Maibach et al. [37]	< 1 an	36,2
	1- < 4 ans	51,6
	> 4 ans	12,2
József Zsiros et al. [38]	< 1 an	23,2
	1- < 3 ans	53,0
	≥ 3 ans	23,8
Notre série	≤ 6 mois	2/10
	6 mois - 1 an	8/10

L'incidence de l'hépatoblastome est de 1,5 fois plus élevée chez les enfants de sexe masculin [20]. De même, différentes études ont signalé cette prédominance masculine de l'hépatoblastome (sex-ratio variant entre 1,24 et 2,44) [19, 20, 34, 35, 37-42]. Tandis que, G.-L. Qiao et al. ont révélé une prédominance féminine marginale (sex-ratio :0,93) [19]. Dans notre étude, nous n'avons noté aucune prédominance ; le sexe ratio est de 1 (Tableau 21).

Dans différentes séries, l'âge moyen au moment du diagnostic est de 10 mois à 24 mois [19, 20, 34, 35, 37-42]. Dans notre expérience, l'âge moyen des malades au moment du diagnostic est inférieur par rapport aux autres séries, il est de 7,6 mois.

Par ailleurs, 52 cas d'hépatoblastome congénital ont été identifiés dans la littérature entre 1970-2012 [43]. De plus, Les auteurs ont identifié tous les cas d'hépatoblastome ayant un âge  $\leq$  28 jours au diagnostic dans plusieurs études dont 9 ont été rapporté dans (POG9346) ; 3 dans (POG) 9346, (CCG) et INT-0098 ; 6 dans (COG) 9645 ; un seul cas dans (COG) 881 ; 6 dans (GPOH) HB 89, 94 et 99 ; outre deux cas de la série de Trobaugh-Lotrario et al. [43].

En outre, 13 cas d'hépatoblastome âgés de 5 à 18 ans ont été rapportés dans la littérature anglaise sur une période de 16 ans (1997-2012) en raison de différentes associations ou des complications pendant le traitement [22].

**Tableau 21 : Age moyen et sexe ratio d'hépatoblastome selon les séries.**

ETUDE	Période d'étude	Nombre de patients	Age moyen au diagnostic	Sexe- ratio
J. Zsiros et al. [38]	1998-2004	151	21 mois	1,47
M. Fabre et al. [39]	1992-2004	66	21 mois	1,24
M. De Ioris et al. [40]	1990-2004	21	10 mois	2,44
Yi Zhang et al. [20]	2006-2014	102	17 mois	2,03
M. Fawzy et al. [42]	2007-2012	43	24 mois	1,53
B. J. Allan et al. [35]	1973-2009	606	-	1,46
J. E. Heck et al. [41]	1988-2007	261	14,8 mois	1,43
R. Maibach et al. [37]	1995-2006	541	17 mois	1,51
G.-L. Qiao et al. [19]	2001-2012	112	18 mois	0,93
S. de Fine Licht et al. [30]	1985-2006	155	19 mois	1,5
Notre série	2011-2018	10	7,6 mois	1

## II. FACTEURSETIOLOGIQUES DE L'HEPATOBLASTOME :

L'étiologie de l'hépatoblastome n'est pas bien connue. La plupart des cas d'hépatoblastome sont sporadiques. L'hépatoblastome peut survenir dans le cadre de syndromes prédisposants mais ceci reste exceptionnel. De même, de rares cas familiaux d'hépatoblastomes ont été décrits [44].

- La **polypose adénomateuse familiale (PAF)** constitue un facteur de risque important d'hépatoblastome qui pourrait être présent dans 10% des cas et conduit actuellement à proposer la recherche d'une mutation d'APC chez tous les enfants porteurs d'un hépatoblastome [45]. Elle est liée à une mutation germinale inactivatrice du gène APC. Dans le registre de polypose de Johns Hopkins, l'incidence de l'HB chez les enfants âgés de 0 à 4 ans était de 847 (IC à 95%: 230–2,168) fois l'incidence dans la population de SEER [46] (tableau 22). Deux études ont estimé la proportion des cas d'hépatoblastome porteurs de mutation du gène APC avec des résultats disparates; Harvey et al. n'ont détecté aucune mutation de l'APC sur 29 cas examinés alors que Hirschman et al. ont détecté 8 cas sur 93 (9%) [47,48].
- L'incidence de l'hépatoblastome est plus élevée chez les enfants porteurs d'anomalies congénitales comme le **syndrome de Beckwith–Wiedemann (BWS)**. En effet, Le taux d'HB chez les enfants âgés de 0–4 ans dans un registre de BWS était 2,280 fois celui de la population américaine du même âge [49] (tableau 22). Ce syndrome est le plus fréquent des syndromes dits « de croissance excessive». Dans sa présentation clinique habituelle, en période néonatale [50], le SWB associe une croissance excessive avec macrosomie et macroglossie, des anomalies de la paroi abdominale (le plus souvent une hernie ombilicale, plus rarement une omphalocèle ou une hernie de la ligne blanche) et une tendance

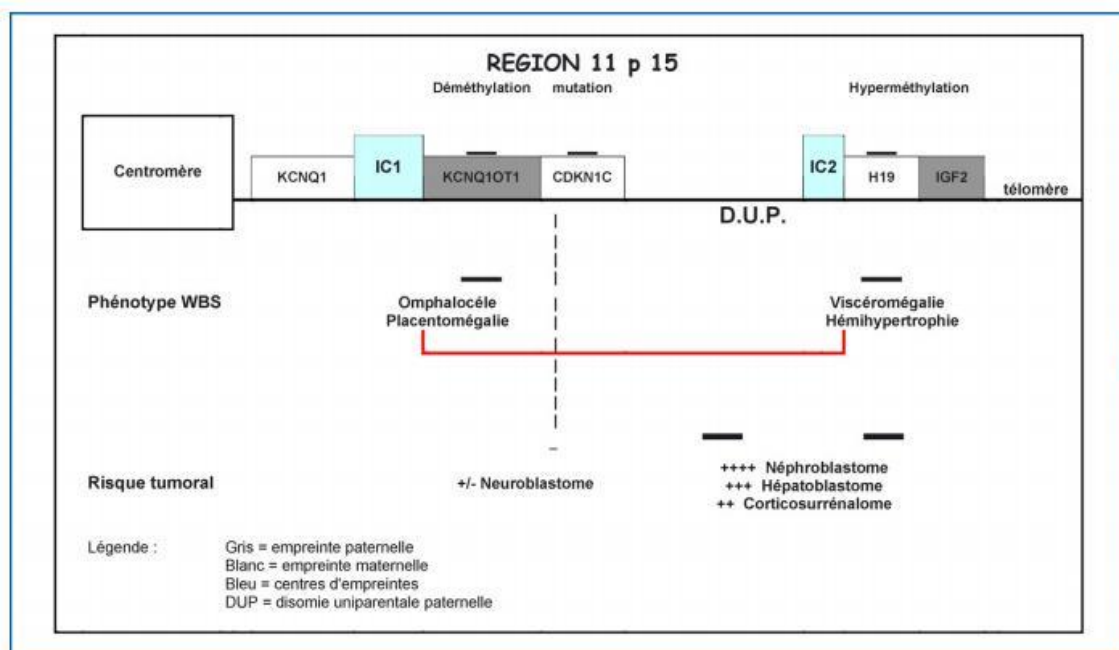
aux hypoglycémies (figure 23 et 24). Plusieurs cas ont été attribués à une atteinte de la région télomérique, hyperméthylation de H19 ou disomie uniparentale paternelle (DUP) de la région 11p15 [22] (figure 25). Dans notre expérience, le syndrome de Beckwith–Wiedmann n'a pas été objectivé chez aucun patient.



**Figure 23 : Phénotype du syndrome Beckwith–Wiedemann (BWS). Macroglossie caractéristique et omphalocèle traitées par traction [51].**



**Figure 24 : Phénotype du syndrome Beckwith–Wiedemann (BWS). Incisure du lobe de l'oreille [51].**



**Figure 25 : Syndrome Beckwith–Wiedemann (BWS) : corrélations phénotype–génotype–risque tumoral [51].**

Gris : empreinte paternelle ; blanc : empreinte maternelle ; bleu : centres d'empreintes ; DUP : disomie uniparentale paternelle.

▪ Par ailleurs, 7 cas d'hépatoblastome chez les enfants atteints de **trisomie 18** (Syndrome d'Edwards) ont été publiés [52]. Cela suggère une association étiologique plutôt que le hasard étant donné la rareté des deux conditions. Cependant, l'incidence de l'HB chez les enfants atteints de trisomie 18 n'est pas connue et, compte tenu de la forte mortalité pendant la petite enfance, elle est difficile à estimer.

**Tableau 22 : Incidence de l'hépatoblastome dans les syndromes de prédisposition congénitale [46].**

Syndrome	Source	Incidence
Polypose adénomateuse familiale (PAF)	John Hopkins polyposis registry [53].	847 fois l'incidence dans la population SEER. (95% CI : 230–2168)
Syndrome de Beckwith – Wiedemann (BWS)	BWS registry [44].	2280 fois l'incidence dans la population américaine. (95% CI : 928–11656)
Edwards syndrome	J. Med. Case reports [52].	7 cas rapportés d'une maladie très rare avec un faible taux de survie au-delà de la première année de vie.

▪ Plusieurs études épidémiologiques ont souligné que la **prématurité** et le **petit Poids de naissance faible** peuvent être plus constamment associés à l'apparition ultérieure de l'hépatoblastome. En effet, le risque est environ 20 fois plus élevé chez les enfants ayant un poids de naissance <1500 g, et le risque est double chez ceux ayant un poids de naissance modérément faible (1500–2500 g) [45]. Ces enfants nés

avec un très petit poids de naissance sont le plus souvent nés prématurément, ce qui a amené à mettre en cause la vulnérabilité aux traitements de la prématurité dans la genèse de l'hépatoblastome.

Comme nous l'avons mentionné, le très faible poids de naissance (généralement <1500 g) est fortement associé à l'hépatoblastome (tableau 22) [30, 54–57]. Les rapports soutenant cette association proviennent de diverses nations, y compris les Etats-Unis [56], le Royaume-Uni [55], les quatre pays nordiques [30], le Japon [54] et la Chine [57] (tableau 23).

**Tableau 23 : Association entre l'hépatoblastome et faible poids de naissance dans différents pays [45].**

Etude	Nombre de cas	Poids de naissance (g)
Japon [54]	543	< 1,000
Royaume Uni [55]	18	< 1,500
Etats-Unis [56]	273	< 1,500
Chine [57]	87	< 2,500
Pays nordiques [30]	155	< 1,500

- Plusieurs études ont suggéré que le **tabagisme maternel et/ou paternel** est Associé à l'hépatoblastome, bien que la littérature diffère en ce qui concerne si l'utilisation maternelle ou paternelle et le moment de l'exposition (avant ou après la conception) influence le risque [45]. Sur la base des quatre études [58–61], le centre international de recherche sur le cancer a classé en 2009, le tabagisme des parents comme carcinogène au foie fœtal [62]. Cependant, l'étude la plus récente, basée sur des données collectées des registres collectifs des quatre pays nordiques n'ont pas trouvé une association du tabagisme maternel avec l'hépatoblastome [30].

- L'hépatoblastome a été associé à la **perte d'hétérozygotie du chromosome 11p15** décrite au cours des tumeurs de Wilms, aux maladies de stockage du glycogène, au syndrome de Down, au sd de Li-Fraumani et à une hémihypertrophie corporelle [45].

- De multiples anomalies cytogénétiques ont été décrites dans l'HB : **trisomie** sur les chromosomes 20, 2 et 8, translocations récurrentes [del(4)t(1q ;4q)], réarrangement en 1q12-21 [45]. D'autres facteurs favorisant la survenue de cette tumeur ont été incriminés dans plusieurs études : la contraception orale, l'abus d'alcool pendant la grossesse, un traitement hormonal d'une stérilité ainsi qu'une exposition professionnelle des parents aux métaux ou aux dérivés du pétrole [59]. Aucune de ces études n'en apporte réellement la démonstration.

Dans notre étude, nous avons noté une prématurité dans 2 cas, un faible poids de naissance dans 2 cas et une hémihypertrophie corporelle dans 2 cas. Concernant les antécédents familiaux une consanguinité du premier degré a été retrouvée chez un patient.

### **III. PRESENTATION CLINIQUE :**

La présentation clinique est variée en rapport avec la taille et la localisation de la tumeur.

#### **1. Circonstances de découverte :**

##### **1.1. Signes généraux :**

- La fièvre a été un signe d'appel dans 3,9 à 17,7% des cas selon les séries [20, 36,63]. Dans notre expérience, elle a été un motif de consultation dans 5/10 des cas.
- La perte du poids et l'anorexie ont été un signe d'appel respectivement dans 35,3% et 29,4% selon la série [61]. Dans notre expérience, les deux signes ont été un motif de consultation respectivement dans 4/10 et 2/10 des cas.
- L'altération de l'état général a été notée dans 37,5 % des cas dans l'étude [64]. Dans notre expérience, elle a été rapportée dans 2/10 des cas.
- Dans notre expérience, la pâleur cutanéomuqueuse a été objectivée dans 8/10 des cas.

##### **1.2. Signes fonctionnels :**

- Une distension abdominale est habituellement retrouvée, parfois associée à des douleurs ou à des troubles digestifs en cas de tumeur très volumineuse, parfois une perte de poids. Elle a été objectivée dans 7,2% selon la série [36], alors que dans notre expérience, la distension abdominale a été le motif de consultation le plus fréquent, elle a été observée dans 9/10 des cas.
- Les douleurs abdominales représentent un motif de consultation dans 6,5% et 11,2% des cas selon les séries [36,65] respectivement. Dans notre étude, 1/10 des cas ont consulté pour des douleurs abdominales.

- L'hépatoblastome peut être plus rarement révélée par un ictère lié à une compression des voies biliaires. L'ictère a été noté dans 3,9% et 5,2% selon les séries [36,65] respectivement. Dans notre étude, nous n'avons noté aucun cas d'ictère.
- La toux a été aussi rapportée dans 5,9% selon la série [20].

Dans notre étude, autres signes fonctionnels ont été notés. Il s'agit des nausées avec vomissements dans 2/10 des cas et des troubles de transit dans 1/10 des cas. Par ailleurs le syndrome hémorragique et le refus de tété n'ont pas été objectivés chez nos patients.

## **2. Examen clinique :**

- L'examen physique orienté par des données de l'interrogatoire, va rechercher une masse hépatique ou abdominale et rassembler d'autres signes cliniques accompagnant ou compliquant l'atteinte hépatique.
- La présence d'une masse abdominale est l'anomalie la plus fréquente 90%. Elle a été notée dans 72,5% à 100% des cas selon les séries [20, 36, 63,65] (Tableau 24) (Figure 26). Dans notre étude et conformément aux données de la littérature la masse abdominale est le signe dominant retrouvé à l'examen clinique, soit 7/10 des cas.
- L'hépatomégalie est un signe quasi-constant [39], elle peut être globale ou localisée à un lobe, homogène ou nodulaire, de consistance ferme ou dure. Dans notre étude, l'hépatomégalie a été objectivée dans 7/10 des cas.
- Quelques observations d'hémopéritoine par rupture de la tumeur ont été rapportées [66].

Au moment du diagnostic, la plupart des malades porteurs d'hépatoblastome sont asymptomatiques, dans ce cas la découverte est fortuite et elle n'est faite que par l'échographie ou par un examen systématique qui va révéler une hépatomégalie.

**Tableau 24 : Fréquence des signes cliniques d'hépatoblastome selon les séries.**

Etude	Masse abdominale	Douleurs abdominales	Fièvre	Ictère	Perte de poids	Anorexie	Distension abdominale	Toux
M.A. Kader et al. [63]	100%	-	17,7%	5,9%	35,3%	29,4%	-	-
X.-J. Yuan et al. [36]	79,7%	6,5%	3,9%	2,6%	-	-	7,2%	-
ZHANG et al. [20]	72,5%	9,8%		10,8%		-	5,9%	
P. J. Scukla et al. [65]	88,8%	11,2 %	-	-	-	-	-	-
Notre série	7/10	1/10	5/10	0/10	4/10	2/10	9/10	0/10



**Figure 26 : Masse abdominale énorme en rapport avec l'hépatoblastome [67].**

## **IV. Diagnostic paraclinique :**

### **1. Imagerie :**

L'imagerie est indispensable dans le diagnostic et la prise en charge des enfants atteints d'hépatoblastome. En effet, l'imagerie doit non seulement confirmer la localisation intra-hépatique de la masse, mais aussi décrire les caractéristiques de cette masse, renseigner sur l'opérabilité de la tumeur et identifier des localisations secondaires. Les signes radiologiques reflètent aussi la composante histologique (forme épithéliale ou mixte). Le signe radiologique le plus spécifique de tumeur maligne du foie est l'amputation ou la thrombose d'une branche portale ou sus-hépatique.

#### **1.1. Echographie :**

L'échographie est le premier examen d'imagerie à mettre en œuvre chez les enfants présentant une masse abdominale. Bien pratiquée, l'échographie permet de confirmer la localisation hépatique de la masse qui a été palpée en évaluant son mouvement avec la respiration et son apport vasculaire [68].

A l'échographie, l'hépatoblastome peut apparaître sous forme d'une masse unique, une masse dominante avec des lésions satellites, des nodules multiples dans le foie ou, rarement, une masse diffuse infiltrante impliquant le foie entier. La plupart des tumeurs sont hyperéchogènes par rapport au foie normal, plutôt homogène dans les formes épithéliales et hétérogène dans les formes mixtes (épithéliale et mésenchymateuse).

Des calcifications peuvent être présentes et apparaissent sous forme de foyers hyperéchogènes ponctués ou linéaires avec cône d'ombre postérieur. Les zones de nécrose et les foyers hémorragiques apparaissent comme des territoires hypoéchogènes [69]. La tumeur est bien limitée, polylobée, pouvant comporter des

septa. Les formes kystiques sont exceptionnelles. Il existe des formes multiples et parfois diffuses, rares et de mauvais pronostic [8].

L'étude doppler trouve parfois des signes d'hypervascularisation mais s'attache surtout à rechercher des signes de thrombose veineuse et sert à l'étude de rapports vasculaires pour préciser les segments hépatiques atteints [70]. La présence de signaux de grande vélocité au sein de la tumeur, avec notamment la présence d'une invasion de la veine porte (VP) lors du doppler, est fortement en faveur d'une tumeur maligne. Par ailleurs, la distinction avec l'hémangiome infantile commun se fait par la présence des signes d'hypervascularisation (dilatation de l'artère hépatique avec vitesse > 1,5 m/s en doppler et dilatation des veines sus-hépatiques) ainsi que l'effilement de l'aorte en dessous du tronc cœliaque en raison du shunt vasculaire dans la masse hépatique [71]. Souvent, il est difficile d'évaluer précisément les contours de la tumeur par le biais de l'échographie, cette limite peut être surmontée par le recours à des agents de contraste échographiques.

Cependant lorsque la tumeur est de grande taille et les vaisseaux sont comprimés, l'évaluation des veines porte et hépatique par l'échographie doppler est difficile et la tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent être préférable [71].

Il faut garder à l'esprit qu'une tumeur très volumineuse semblant concerner l'ensemble d'un lobe hépatique peut être en fait limitée à un seul segment [8].

L'échographie est également l'examen le plus simple pour suivre l'évolution sous chimiothérapie, en comparant les mensurations tumorales, et après chirurgie pour dépister les récives.

Dans notre étude, les résultats obtenus rejoignent ceux de la littérature. En effet, l'échographie a objectivé une masse tumorale hyperéchogène hétérogène dans 6/9 des cas, d'échostructure tissulaire dans 8/9 des cas, vascularisée au doppler dans

7/9 des cas et ayant des limites réguliers dans 9 cas. Elle a permis d'identifier le siège de la masse tumorale et la présence des calcifications dans 6 et 3/9 des cas respectivement. L'échographie a permis aussi d'objectiver des signes associés à la masse tumorale, il s'agit d'un épanchement péritonéal retrouvé dans 1/10 des cas.

### **1.2. TDM abdominale :**

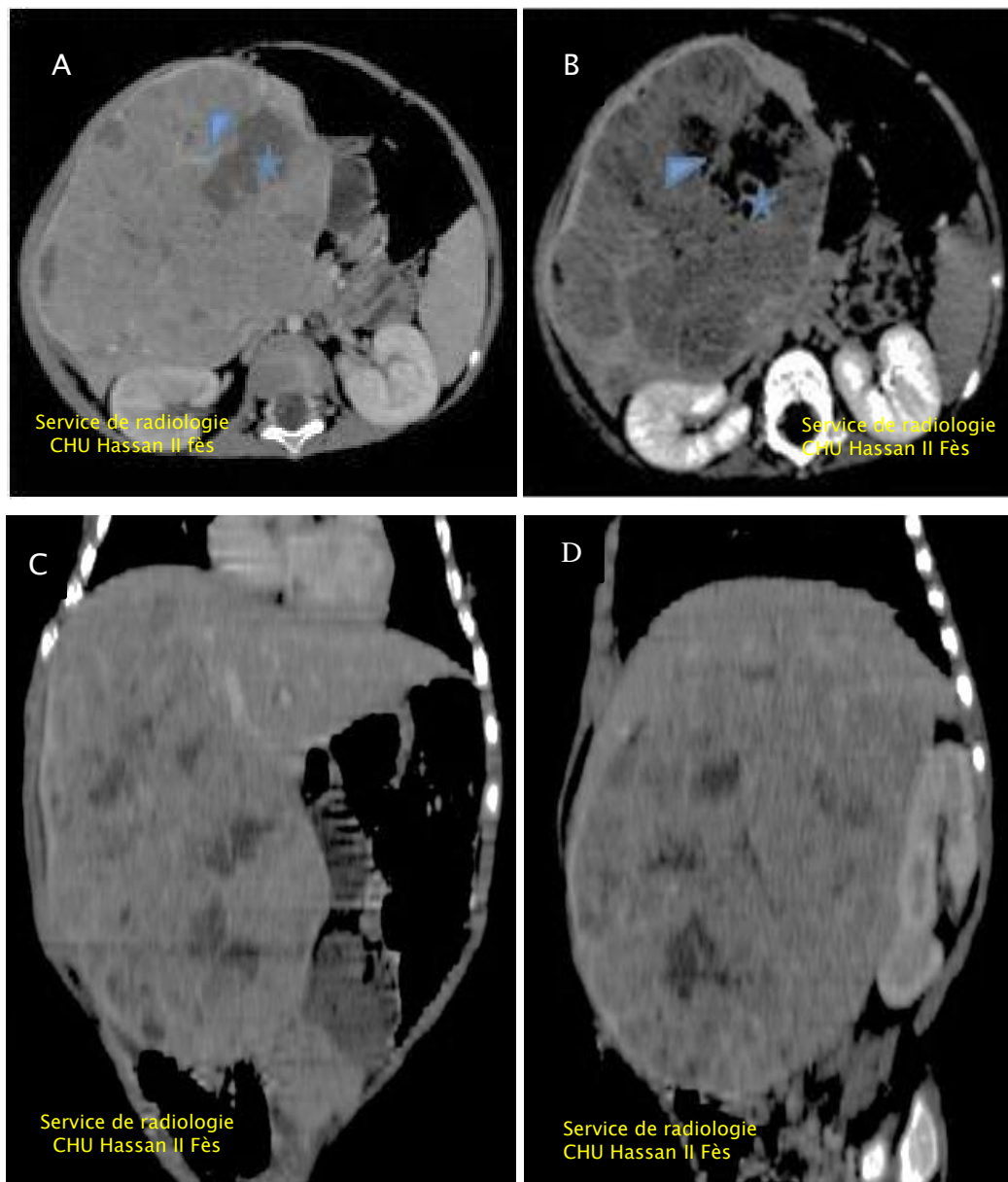
L'aspect tomодensitométrique de l'hépatoblastome est très variable et dépend de la composition histologique de la tumeur. La lésion apparaît plutôt hypodense spontanément avec parfois des calcifications grossières [8]. Le mode de rehaussement est typiquement non homogène, et un anneau périphérique de rehaussement est observé lors des images de la phase artérielle [71,72]. Dans notre étude, la densité tissulaire de la masse, la présence des calcifications et de nécrose tumorale ont été objectivées par la TDM dans 9, 5 et 5/10 des cas respectivement. La masse tumorale était rehaussée de façon hétérogène et vascularisée dans 9 et 1/10 des cas respectivement.

Le scanner et/ou l'IRM permettent de mieux définir les rapports vasculaires de la tumeur (veine porte, veines sus-hépatiques et/ou veine cave inférieure) et la localisation par rapport à la segmentation hépatique de Couinaud [12]. Dans notre expérience, les rapports avec les organes de voisinage et les rapports vasculaires de la masse tumorale ont été identifiés dans 5 et 4/10 des cas respectivement. La TDM a permis également d'objectiver un épanchement péritonéal et une extension aux adénopathies profondes dans 1 et 3/10 des cas respectivement.

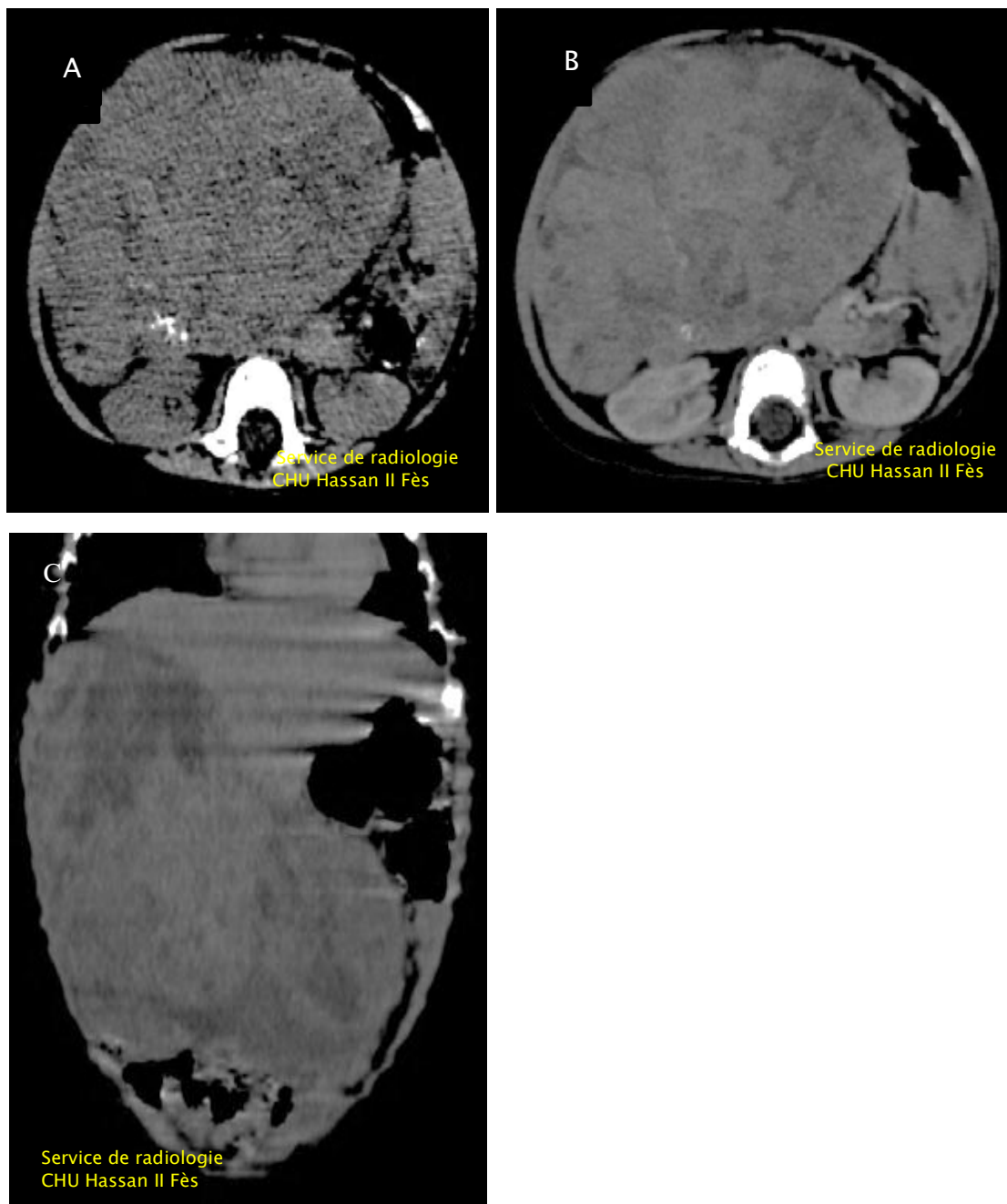
Les images de TDM abdominales devraient être prises dans les phases artérielles et veineuses portiques après l'administration intraveineuse du produit de contraste [74].

Un des objectifs importants de La TDM est de classer la tumeur selon le stade « PRETEXT » soit « PRE-Treatment EXTent of Disease» qui reflète l'extension de la tumeur dans le foie avant la chimiothérapie pré-opératoire, et selon le « POSTTEXT » (PostTreatment Extent of Disease) après la chimiothérapie [12]. Dans notre étude, la TDM a permis d'établir la classification PRETEXT chez nos malades, ainsi :

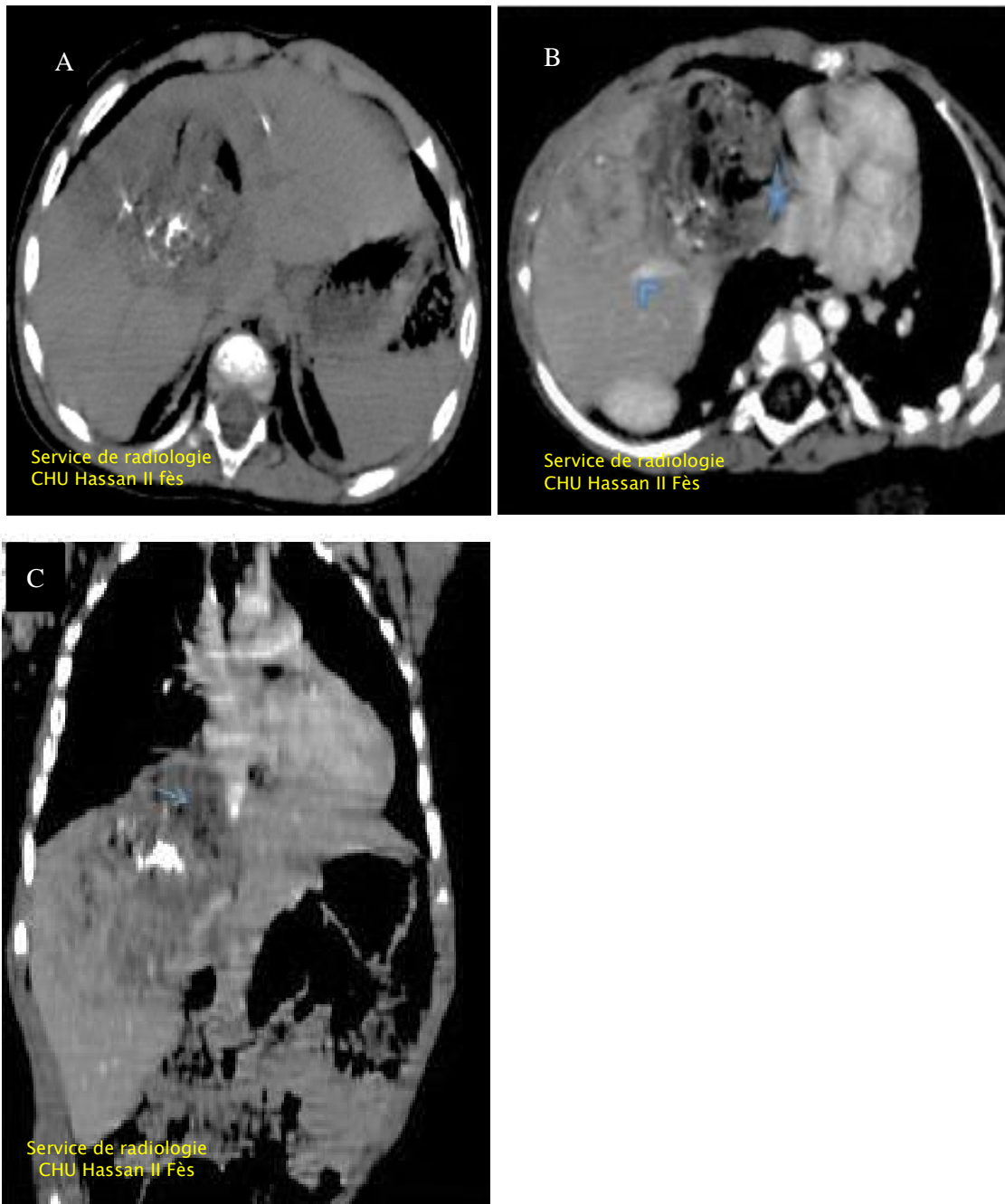
- 2 cas PRETEXT 1
- 5 cas PRETEXT 2
- 1 cas PRETEXT 3
- 2 cas PRETEXT 4



**Figure 27 :** Images scannographiques abdominales en coupe axiale c+ (A), axiale c+ tardif 5 min (B), reconstruction coronale c+(C) et sagittale c+ (D) montrant une volumineuse masse tissulaire bien limitée occupant la quasi-totalité du lobe droit, à l'exception du segment IV rehaussée de façon hétérogène délimitant des zones de liquéfaction de nécrose tumorale (étoile) et contenant des fines cloisons (tête de flèche) chez un garçon de 11 mois en rapport avec un hépatoblastome .



**Figure 28** : Images scannographiques abdominales en coupe axiale c- (A), axiale c+(B) et en reconstruction coronale c+ (C) objectivant une volumineuse masse tissulaire intra hépatique, hétérogène contenant des calcifications, rehaussée de façon hétérogène après contraste délimitant ainsi des zones de nécrose chez une fille de 6 mois en rapport avec un hépatoblastome.



**Figure 29 :** Images scannographiques abdominales en coupe axiale c- (A), axiale c+ (B) et en reconstruction coronale c+ (C) objectivant une volumineuse masse tissulaire intra hépatique hétérogène contenant des calcifications, rehaussée de façon hétérogène après contraste délimitant ainsi des zones de nécrose. Elle présente un contact intime avec : la VCI rétro-hépatique (flèche) ; les VSH médiane (tête de flèche) et droite ; la bifurcation portale ; le péricarde en regard de l'OD (étoile) et la coupole diaphragmatique droite chez un garçon de 12 mois en rapport avec un hépatoblastome.

### **1.3. IRM abdominale :**

Tout comme pour la TDM, l'aspect IRM de l'hépatoblastome est variable en fonction de sa nature histologique. Le type épithélial possède un aspect homogène hypointense en T1 et hyperintense en T2. Le type mixte est plus hétérogène, ceci dépend de la présence d'une nécrose, d'une hémorragie, de fibrose, de calcification, de cartilage et de septa [70]. Les septas sont hypointenses en T1 et T2 et se rehaussent après injection de gadolinium [70,72].

Dans une étude comparative à la TDM [73], l'IRM permet de mieux visualiser :

- les structures vasculaires : veine porte et veines sus-hépatiques,
- les limites de la tumeur avec le parenchyme sain qui sont plus nettes,
- l'envahissement vasculaire et ganglionnaire qui est visible en IRM, tandis que la TDM est normale.

L'Angio-IRM (Magnetic Resonance Angiogram (MRA)) numérisée peut également être pratiquée en vue d'évaluer la vascularisation de la tumeur et la présence d'une anatomie normale ou de variante [70]. La combinaison de l'IRM et de l'Angio IRM avec PDC fournit au chirurgien toutes les informations nécessaires en vue du planning opératoire d'hépatectomie partielle ou de transplantation hépatique orthotopique [71].

L'IRM est potentiellement utile pour le diagnostic, la classification, la réponse au traitement et la détection de récurrence. Elle fournit des images qui reflètent l'activité métabolique du tissu normal et aussi tumoral [70].

Dans notre expérience, l'IRM n'a pas été réalisée chez aucun de nos patients.

## 2. Biologie :

### 2.1. Bilan de confirmation :

#### 2.1.1. Marqueurs tumoraux :

##### ➤ Alpha-foetoprotéine :

Chez le nouveau-né, les concentrations sériques d'alpha-foetoprotéine (AFP) sont très élevées à la naissance et décroissent dans les premiers mois de la vie pour atteindre des chiffres normaux inférieurs à 10 µg/l vers le huitième mois de la vie (Tableau 25). Il a été rapporté que certains adultes avec une mutation de HNF-1 gardent un taux élevé d'AFP à l'âge adulte [79]. Ce marqueur très sensible reste néanmoins non spécifique des tumeurs hépatiques épithéliales car des taux élevés d'alpha-foetoprotéine sont également observés dans les tumeurs germinales malignes avec un contingent vitellin.

**Tableau 25 : Concentrations sériques de l'alpha-foetoprotéine en fonction de l'âge**

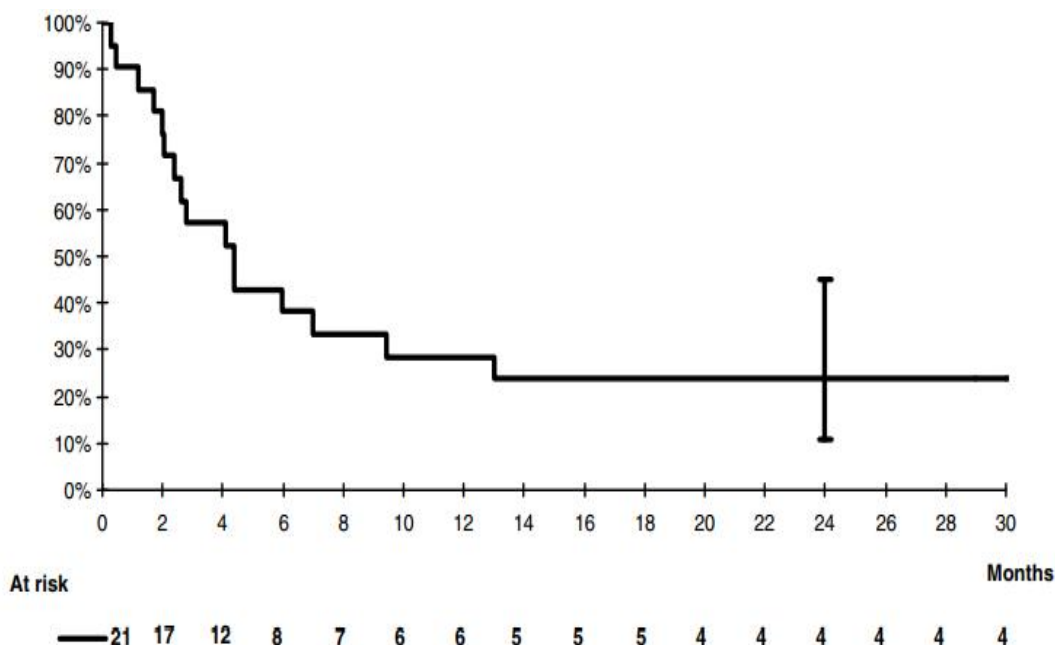
[12].

AFP	ng/mL
Prématuré	95 000–175 000
Nouveau-né	13 000–83 000
2 semaines	500–66 000
2 semaines–1 mois	20–19 000
1 mois	20–5600
2 mois	20–600
3 mois	10–180
4 mois	10–130
5 mois	10–70
6 mois	0–20
7 mois	0–17
8 mois	0–15

Le taux sérique d'AFP augmente chaque fois qu'une régénération de tissu hépatique a lieu, notamment après un épisode inflammatoire (hépatites virales par exemple), une hépatectomie ou une transplantation hépatique.

Dans tous les cas de sécrétion non tumorale, le taux n'est pas aussi élevé que dans les hépatoblastomes, où le taux sérique médian est augmenté dans plus de 95 % des cas, à un seuil supérieur à  $1,1 \times 10^4$  ng/ml [4,5].

Dans l'étude menée par Xiao-Jun Yuan et al., le taux sérique d'AFP a été supérieur à 100.000 ng/ml dans 75,8%, entre 100–100.000 ng/ml dans 22,9% et <100 ng/ml dans 1,3% [36]. Toutefois, des cas d'enfants présentant un hépatoblastome avec un taux faible d'AFP ont été rapportés dans plusieurs études. Von Schweinitz et al. [75] ont rapporté 4/37 cas (11%); Fuchs et al. [76] 7/69 (10,1%) et Ortega et al. [77] 5/45 soit (11%). Par ailleurs, Von Schweinitz et al. ont été les premiers à signaler qu'un taux faible d'AFP (<100 ng/ml) au diagnostic pourrait être un très mauvais facteur pronostic chez les enfants atteints d'hépatoblastome [2,6]. Même résultat qu'ont rapporté De Ioris et al. [40] ; les groupes SIOPEL 1 et 2. Ceux-ci ont considéré que ces patients semblent présenter un HB à haut risque avec une extension locale et/ou à distance de la tumeur et un risque élevé d'échec du traitement (figure 30).



**Figure 30 : Survie de vingt et un patients présentant hépatoblastome avec AFP < 100 ng/ml au diagnostic (Maretta De loriset al.) [40].**

L'évolution du taux d'AFP est un facteur pronostique important à prendre en compte ; une décroissance précoce supérieure à 1 log durant la phase de traitement pré-opératoire est un indicateur de survie sans évènements [7]. Quand l'ablation est complète, le taux d'AFP diminue rapidement dans le sérum pour se normaliser en quelques semaines. La réascention des taux signe les récives ou la dissémination métastatique [64].

Dans notre étude, le taux de l'AFP reste l'élément le plus sensible et le plus significatif dans l'exploration biologique des HB conformément aux données de la littérature. Ce taux est élevé chez tous les patients (10 patients).

➤ **Dosage de la  $\beta$ -HCG :**

Il a été rapporté que 1-2% des HB secrètent de la  $\beta$ -HCG [64], pouvant parfois être responsable des signes de puberté précoce [38].

Dans notre expérience, le dosage du  $\beta$ -HCG a été réalisé chez huit patients et dont le taux au moment du diagnostic, a été normal dans tous les cas.

## **2.2 Bilan de retentissement :**

### **2.2.1. Numération formule sanguine :**

Une thrombocytose supérieure à 500 000/ml est mise en évidence dans environ 60% des cas, le mécanisme évoqué est celui de la production par la tumeur d'une thrombopoïétine circulante [76]. De même que notre étude, cette thrombocytose est retrouvée dans 7/10 des cas.

L'anémie est souvent retrouvée lors du diagnostic. Dans notre expérience, Une anémie hypochrome microcytaire a été retrouvée chez tous nos patients.

L'hyperleucocytose rapportée comme un syndrome paranéoplasique accompagnant les tumeurs malignes primitives du foie, est retrouvée dans 8/10 cas de nos patients.

### **2.2.2. Bilan hépatique :**

Il est généralement normal en dehors d'une discrète élévation de la bilirubine. Il permet surtout d'évaluer la fonction hépatique pour une éventuelle chirurgie d'exérèse ou au préalable de la chimiothérapie potentiellement hépatotoxique [77]. Dans notre étude, une cytolyse hépatique est objectivée dans 3/10 des cas, le taux de GGT est élevé dans 9/10 des cas. Le taux de prothrombine (TP) et le temps de céphaline koalin (TCK) sont normaux chez tous nos patients.

## **3. Histologie :**

### **3.1. Biopsie hépatique :**

Même si le diagnostic d'HB est fortement probable sur l'association d'une tumeur hépatique avec augmentation de l'AFP au-delà de  $10^4$  ng/ml [12], la biopsie est nécessaire dans la plupart des études actuelles, d'une part pour éliminer un autre diagnostic notamment un hamartome mésoenchymateux, et d'autre part afin

de rechercher avant le traitement des facteurs pronostics biologiques et génétiques (voies de signalisation intra cellulaire et marqueurs de différenciation de l'HB).

Les recommandations internationales sont de réaliser des biopsies à l'aiguille (5 carottes mesurant chacune au moins  $10 \times 3$  mm) à travers le foie sain, en privilégiant la méthode coaxiale pour éviter le risque de dissémination tumorale intra-péritonéale. Elles doivent concerner différents territoires tumoraux, compte tenu de l'hétérogénéité fréquente des HB [78]. Une biopsie en foie non tumoral sera également effectuée pour comparer la biologie de la tumeur à celle du foie sain. Du sérum du patient sera congelé pour la bibliothèque et la mise en évidence de nouveaux marqueurs.

### **3.2. Analyse de la pièce opératoire :**

Elle concerne au moins une tranche entière de la pièce d'hépatectomie dans son plus grand diamètre, à l'état frais, chez des patients ayant eu une chimiothérapie (CT) première [12]. Macroscopiquement, l'HB peut être une tumeur solitaire et bien limitée, opérable d'emblée et souvent de type fœtal. Plus souvent, elle est volumineuse, multinodulaire, mal limitée, blanc-jaunâtre ou polychrome, remaniée par des cloisons fibreuses, des plages de nécrose et des cavités. Ces remaniements induits par la chimiothérapie correspondent à des grandes plages de nécrose ischémique, centrée par des calcifications, entourée de cellules xanthélasmiées et de cloisons fibreuses. Certains foyers de nécrose arrondie et de plus petite taille sont la séquelle d'embolies vasculaires [39].

Dans la présente étude, le prélèvement histologique est réalisé par une biopsie hépatique échoguidée dans 1/9 des cas, tandis que 8/9 des cas ont bénéficié d'une étude anatomopathologique de la pièce de résection tumorale.

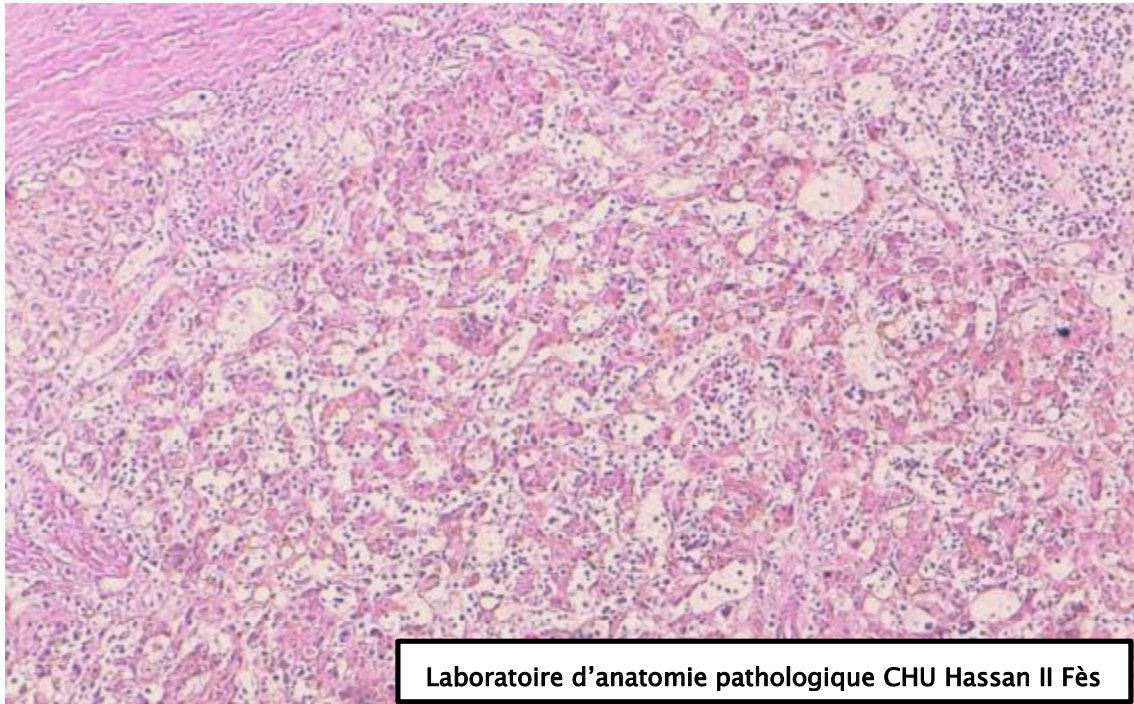
La classification TNM n'est pas appliquée pour les tumeurs du foie de l'enfant. Le compte-rendu indiquera outre le siège, le plus grand diamètre, le caractère uni-

ou multifocal de la tumeur, son type histologique, le caractère complet ou incomplet de la résection, l'existence d'invasion capsulaire, vasculaire intra- et extra-tumorale et la réponse à la chimiothérapie [39].

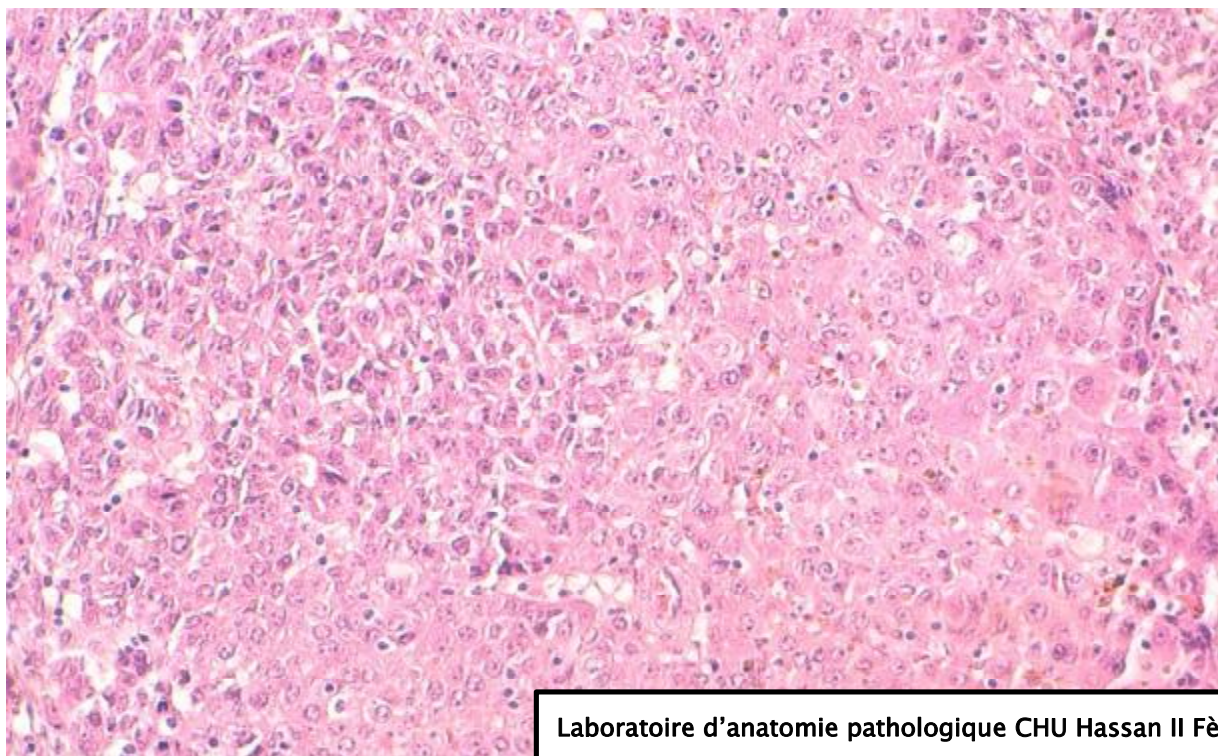
Il s'agit d'une tumeur embryonnaire reproduisant les différents composants du diverticule hépatique au cours du développement prénatal. Les hépatoblastomes sont classés en HB épithéliaux purs qui représentent 60–70% des cas et en HB mixtes épithéliaux et mésenchymateux [12] (Tableau 27). Au sein des HB épithéliaux, on distingue sept types histologiques : fœtal bien différencié, fœtal avec activité mitotique, embryonnaire, pléomorphe et peu différencié, cholangioblastique, à petites cellules indifférenciées (SCU) et macrotrabéculaire. Ces différents types peuvent se combiner à l'intérieur d'une même tumeur. La présence de SCU, quel que soit son pourcentage, doit être explicitée dans le compte rendu. Sur biopsie, les deux types les plus fréquents sont le fœtal et l'embryonnaire.

- le type fœtal (figure 31) représente 50%. Il est composé d'hépatocytes disposés en travées irrégulières de deux à trois cellules d'épaisseur avec des sinusoides. L'aspect évoque le foie fœtal. Une hématopoïèse extra-médullaire est fréquemment observée et particulièrement utile pour le diagnostic. Certaines cellules contiennent davantage de graisse et de glycogène, et leur regroupement par rapport à des cellules au cytoplasme plus dense donne un aspect de zones « claires et sombres » à faible grossissement [79].
- le type embryonnaire (figure 32) est composé de petites cellules, immatures à cytoplasme basophile, à noyaux hyperchromatiques nucléolés, souvent en mitoses. Le rapport nucléo-cytoplasmique est nettement augmenté. Le

groupement cellulaire est variable peu cohésif, rubané, acineux, papillaire, tubulé. Des remaniements péliotiques sont fréquentes et Une hématopoïèse extra-médullaire est rare. Ces cellules aneuploïdes, et ayant un index de prolifération élevée sont plus sensibles à la chimiothérapie [39]. Les types foetal et embryonnaire coexistent au sein de la tumeur. Les cellules tumorales sont réactives pour les anticorps dirigés contre les cytokératines 7, 8, 18 et 19, la vimentine, l'alpha-foetoprotéine, la chromogranine, la sérotonine, l'antigène carcino-embryonnaire et Hep Par-1, qui est exprimé dans tous les hépatoblastomes [79].



**Figure 31** : Hépatoblastome avec composante épithéliale foétale (HESx200).



**Figure 32** : Hépatoblastome avec composante épithéliale embryonnaire (HESx200).

- le type macrotrabéculaire (composé de cellules fœtales et/ou embryonnaires) est identifié dans environ 10% des HB épithéliaux. Il peut être difficile à différencier d'un CHC, de même que le type cholangioblastique ou ductulaire peut évoquer un cholangiocarcinome, en particulier sur une biopsie. Le diagnostic d'HB est facilité quand on a la possibilité d'identifier plusieurs types épithéliaux.
- Les HB mixtes (30—40 %) associent à ces différents tissus épithéliaux, des tissus mésenchymateux incluant des cellules fusiformes stromales, du tissu ostéoïde ou chondroïde ou du muscle squelettique (en parallèle avec ce qui est décrit dans le néphroblastome). Quand un tissu hétérologue est présent, comme du tissu mélanique, du tissu neuro-ectodermique ou des dérivés endoblastiques, on classe l'HB comme une forme mixte avec une composante tératoïde [39] (Figure 33).

La classification peut être différente avant ou après chimiothérapie, car on sait qu'elle peut induire l'apparition de tissu ostéoïde, chondroïde et squameux. Il reste un groupe de tumeurs malignes hépatocellulaires de signification indéterminée pour lesquelles il n'est pas possible de préciser s'il s'agit d'un HB ou d'un CHC. Ces tumeurs observées chez le grand enfant ou l'adolescent, sont de grande taille, associées à une sécrétion élevée d'AFP et de comportement agressif (mauvaise réponse à la chimiothérapie) [74].



Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Hassan II Fès

**Figure 33 : Hépatoblastome tératoïde : Composante mésenchymateuse associée à une Composante tératoïde faite de travées osseuses (HESx200).**

Dans notre série, l'hépatoblastome mixte occupe le premier rang (5/9 des cas) parmi les autres types histologiques diagnostiqués auquel succèdent l'épithélial (fœtal et embryonnaire) représentant 3/9 des cas et l'épithélial fœtal pure 1/9 des cas. En revanche, selon la littérature, l'hépatoblastome épithélial a connu la fréquence la plus élevée. Elle est de 69,8 ; 57,1 et 35,9% d'après les études [19, 20, 36,42] respectivement (Tableau 26).

**Tableau 26 : Fréquence des différents types histologiques d'hépatoblastome selon les séries.**

Etude	Bahnassy et al. [42]	G.-L.Qiao et al. [19]	ZHANG et al. [20]	X.-J. Yuan et al. [36]	Notre série
Epithélial (fœtal et embryonnaire)	69,8%	-	57,1%	35,9%	3/9
Epithélial embryonnaire	-	32,1%	-	-	-
Epithélial fœtal	-	28,6%	-	22,2%	1/9
Mixte	30,2%	32,2%	30,8%	32,7%	5/9
Macrotrabéculaire	-	-	12,1%	-	-
Autres	-	7,1%	-	3,9%	-

**Tableau 27 : Tumeurs hépatocellulaires malignes du foie pédiatrique, selon la classification du consensus international [12].**

Nom de la tumeur	Types	Phénotype positif habituellement observé
<i>Hépatoblastome</i> Variantes épithéliales pures	Fœtal pur, bien différencié ≤ 2 mitoses pour 10 GC	AFP, Glypican 3 (fines granulations), Hep-Par1, arginase 1, glutamine synthétase, bêta-caténine membranaire ou nucléaire, INI1 nucléaire
	Fœtal, mitotiquement actif > 2 mitoses pour 10 GC	AFP, Glypican 3 (grosses granulations), Hep-Par1, arginase 1, glutamine synthétase variable, bêta-caténine nucléaire, Ki67 focal, INI1 nucléaire
	Embryonnaire	AFP, Glypican 3 (grosses granulations), glutamine synthétase variable, bêta-caténine nucléaire, EpCAM, CK7 et 19 focal, cycline D1, Ki67 high, INI1 nucléaire
	Pléomorphe, peu différencié	AFP, Glypican 3 (grosses granulations), glutamine synthétase variable, bêta-caténine nucléaire, Ki67 focal, INI1 nucléaire
	Petites cellules indifférenciées (SCU) INI1 nucléaire INI1 absent Cholangioblastique Macrotrabéculaire	Vimentine, bêta-caténine nucléaire, EpCAM, CK7 et CK19 focal, cycline D1, Ki67 high  EpCAM, CK7, CK19; bêta-caténine et INI1 nucléaires En fonction du type cellulaire, bêta-caténine et INI1 nucléaires, cycline D1, Ki67 élevées
Variantes mixtes épithéliales et mésoenchymateuses	Sans contingent tératoïde Avec contingent tératoïde	Mésenchyme vimentine+ et bêta-caténine nucléaire Résultat variable en fonction du contingent
<i>Carcinome hépatocellulaire</i>	Classique	Hep-Par1, Arginase 1, Glypican 3 (fines granulations), bêta-caténine le plus souvent membranaire, glutamine synthétase, EpCAM et CK19 focal
	Fibrolamellaire	Hep-Par1, Arginase 1, CK7, CK8/18, EMA, ACEp, CD68, EGFR, Glypican 3 focal, bêta-caténine souvent membranaire, glutamine synthétase, CK5/6, CK 20; EpCAM et CK19 focal
<i>Tumeurs hépatocellulaires malignes sans autre spécificité (NOS)</i>		
Adapté de Modern Pathol 2013.		

## **4. Bilan d'extension :**

### **4.1. Métastases pulmonaires :**

Dans notre étude, 4 cas de métastases pulmonaires ont été diagnostiqués sur les données de la TDM thoracique tandis que dans la littérature, l'incidence des métastases pulmonaires est environ 20% dans les essais des différents groupes d'oncologie [80].

Le système PRETEXT et COG reposent sur la TDM thoracique pour détecter les métastases pulmonaires. Cependant, il est difficile de distinguer les lésions bénignes et malignes avec la TDM seule [80].

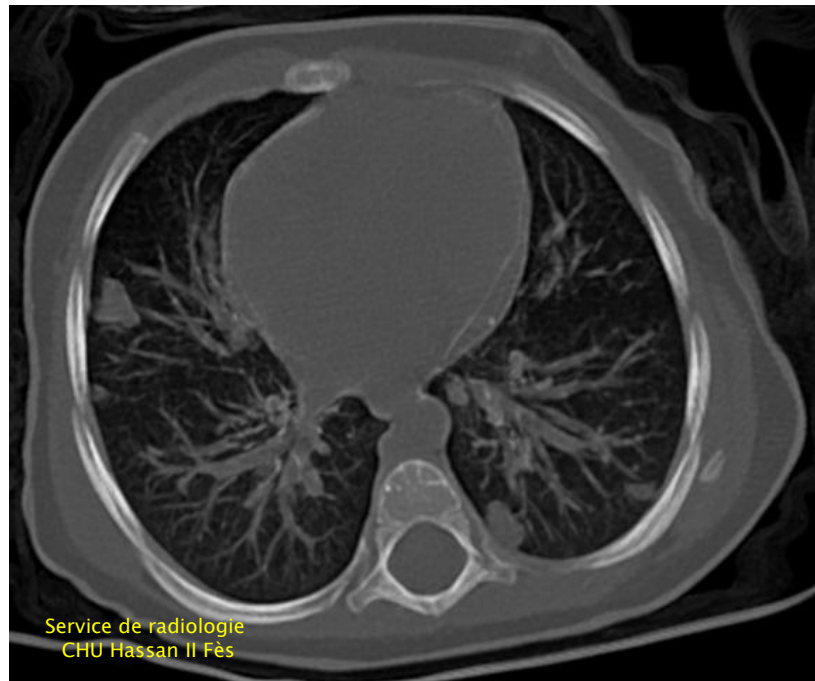
Dans l'étude menée par D. Wanaguru et al, l'EFS à 2 ans était de 62,5% dans le groupe des patients présentant des métastases pulmonaires au diagnostic (LMD) et de 89,3% dans le groupe n'ayant pas de métastases (NLMD). Par ailleurs dans la même étude, la survie globale dans les groupes LMD et NLMD était respectivement de 100% et 89,7%. Cette série a démontré un risque plus élevé de rechute mais une excellente survie globale pour les enfants présentant des métastases pulmonaires au moment de diagnostic. Cependant, les enfants qui ont développé une maladie pulmonaire pendant le traitement avaient un mauvais pronostic [80].

Le moment du développement des métastases pulmonaires en tant que facteur pronostique semble variable. CT. Black et al, et SJ. Passmore et al, ont détaillé la survie à long terme de l'hépatoblastome métastatique avec une maladie pulmonaire se présentant après la résection de la tumeur hépatique primitive [81,82]. Ces auteurs ont rapporté une amélioration de la survie en présence d'un intervalle plus long entre le diagnostic de la tumeur primaire et le développement de métastases pulmonaires, ce qui contredit les résultats de l'étude [80].

En outre, Matsunaga et al. ont souligné l'importance de la résection complète de la tumeur hépatique primitive dans la prise en charge des patients présentant des métastases à distance [83]. En effet, chez vingt enfants présentant des métastases au moment du diagnostic, 82% des patients, dont la tumeur primaire a été complètement réséquée, ont survécu pendant au moins 2 ans. Cependant, tous les neuf patients, chez qui la tumeur primaire n'a pas été complètement réséquée, sont décédés même si les métastases ont répondu à la chimiothérapie.

Bien que, les métastases pulmonaires d'hépatoblastome disparaissent souvent avec la chimiothérapie seule, la chirurgie des métastases pulmonaires reste un outil important et pouvant aussi éviter la morbidité associée à la chimiothérapie et à la radiothérapie [84]. De même, les essais SIOPEL-1 et SIOPEL-3HR ont signalé la tendance à l'amélioration de la survie chez les patients ayant subi une métastasectomie pulmonaire [38,85]. De plus, Meyers et al. ont rapporté leur série de trente-huit patients présentant des métastases pulmonaires. 9 cas ont eu des thoracotomies à des temps variables par rapport à l'excision de la tumeur primaire, avec 89% de survivants à long terme [86]. Encore une fois, cependant des preuves contradictoires existants dans l'essai SIOPEL-2, 8/25 patients porteurs de métastases pulmonaires résiduelles ont subi une résection avec seulement trois survivants [87].

Comme nous venons de le mentionner, la chirurgie radicale pour la rechute métastatique pulmonaire n'est pas futile dans l'hépatoblastome ; elle peut fournir une guérison durable dans presque 30% des patients [88]. Les indications pour la chirurgie des métastases pulmonaires incluent des nodules persistants après une chimiothérapie primaire et une rechute pulmonaire. Concernant les enfants atteints de maladie hépatique localement avancée pouvant nécessiter une transplantation, la métastasectomie doit également être réalisée dont le moment par rapport à la résection hépatique est controversé [84,86, 88].



**Figure 34 : Image scannographique thoracique en coupe axiale c+ montrant des nodules pulmonaires en rapport avec des localisations secondaires d'hépatoblastome chez une fille de 12 mois.**

#### **4.2. Métastases cérébrales :**

Le SNC semble être un site métastatique très rare pour l'hépatoblastome puisque l'imagerie n'est pas réalisée systématiquement lorsqu'on étudie la possibilité d'une récurrence d'hépatoblastome.

P. Rai et al., ont effectué une recherche approfondie de la littérature pour les années 1960 à 2014 [89]. Ils ont montré que l'intervalle entre le diagnostic initial et la métastase cérébrale était de 24 mois, soit de 0 jour à 5 ans. Les régions du cerveau rapportées comme impliquées étaient occipitale dans 31%, pariétale 31%, frontale 25% et temporale 12,5%. Par ailleurs, ils ont conclu que certains résultats suggèrent un risque accru de métastases cérébrales: l'âge plus avancé au diagnostic initial (24% avaient plus de 4 ans au moment du diagnostic), la maladie avancée au diagnostic initial de l'hépatoblastome (33% étaient au stade IV) et récurrences pulmonaires multiples (63% des patients avec des données pertinentes rapportées). Cependant, les données étaient trop peu nombreuses pour permettre de tirer des conclusions sur l'importance du sexe, de la race, de l'histologie tumorale ou de l'AFP sérique. Les traitements tentés étaient assez variés et rien n'était notable, sauf peut-être l'utilisation de la radiothérapie. En effet, les quatre patients ayant reçu une radiothérapie ont survécu 6 mois ou plus.

Ces auteurs ont recommandé une neuro-imagerie supplémentaire chez les patients plus âgés lorsqu'ils se présentent pour l'évaluation d'une récurrence pulmonaire même s'ils sont neurologiquement asymptomatiques, dans le but d'une identification précoce et d'une résection chirurgicale de ces lésions. Le rôle de la radiothérapie en tant que traitement adjuvant pour les lésions cérébrales multiples semble prometteur et doit être étudié davantage.

Dans notre série, nous n'avons pas objectivé de métastases cérébrales.

## V. STRATIFICATION DU RISQUE :

De remarquables différences existent dans la stratification du risque d'hépatoblastome entre les divers groupes d'étude.

De ce fait, les groupes de travail SIOPEL et GPOH ont stratifié les traitements selon deux groupes de risque : un groupe de patients de risque standard et un groupe dit de haut risque (tableau 28) [16].

- risque standard : PRETEXT I, II ou III sans extension extra-hépatique, ni métastase, taux d'AFP > 100 ng/ml ; et
- haut risque : PRETEXT IV, PRETEXT I, II ou III avec P+, V+, E+, H+, M+, N+ respectivement et tous les patients avec taux d'AFP < 100 ng/ml.

**Tableau 28 : Stratification thérapeutique des hépatoblastomes selon le stade**

**PRETEXT [12].**

<b>Tableau 4 Stratification thérapeutique des hépatoblastomes selon le stade PRETEXT.</b>	
Risque standard	PRETEXT I, II, III
Haut Risque	PRETEXT IV, métastase au diagnostic, histologie avec un contingent SCU, AFP < 100 ng/mL au diagnostic, rupture tumorale au diagnostic, envahissement tumoral du tronc porte ou de ses 2 branches, de la veine cave inférieure ou des 3 veines sus-hépatiques.

Selon différentes études [85, 90,91], les deux groupes PRETEXT II et III représentent les fréquences les plus élevées par rapport aux autres groupes PRETEXT. Cependant dans l'étude [19], le groupe IV a occupé le premier rang auquel succède le groupe III (Tableau 29).

Dans notre étude, les patients ont été répartis selon la classification PRETEXT. Le groupe PRETEXT II a représenté 5/10 des cas, suivi par les deux groupes I et IV (2/10 pour chacun) et le groupe III représentant 1/10 des cas. Par ailleurs, les patients ont été classés selon le groupe de travail SIOPEL en deux groupes de risque : haut risque et risque standard dans 5/10 des cas pour chacun.

**Tableau 29 : Fréquence des stades PRETEXT selon les différentes études.**

Stade PRETEXT	J. M. Schnater et al. [85]	S.-B. Moon et al. [91]	R. Venkatramani et al.[90]	G.-L. Qiao et al. [19]	Notre étude
I	6%	18,5%	0%	2,7%	2/10
II	45%	29,6%	60%	14,3%	5/10
III	36%	48,2%	30%	37,5%	1/10
IV	11%	3,7%	10%	45,5%	2/10

Les facteurs de risque sont le PRETEXT, le caractère multifocal de la tumeur, un âge supérieur à 5 ans et un taux d'AFP  $\geq 1,2 \times 10^6$  ng/ml au diagnostic. Sur une série de 541 patients inclus dans les études SIOPEL 2 et 3 [12], une analyse multivariée prenant en compte tous ces facteurs a permis d'identifier trois groupes de patients :

- un groupe de bas risque : les patients PRETEXT I, II, III, sans autre facteur de risque avec une EFS et un taux de survie globale à 3 ans respectivement de 90% et 94% ;

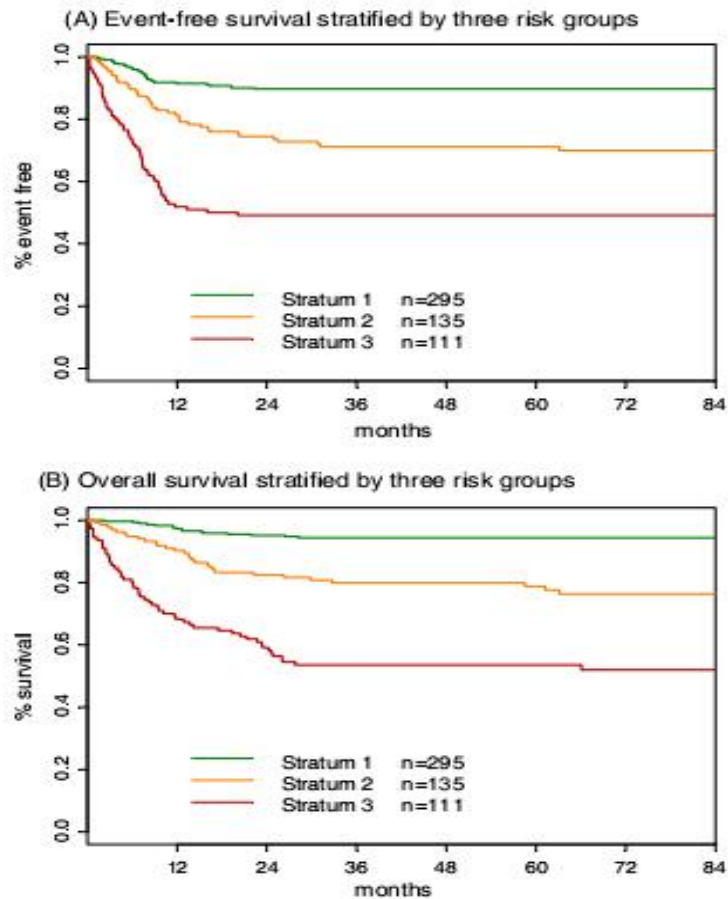
- un groupe de risque intermédiaire comportant les patients présentant au moins un des facteurs de risque suivants : groupe PRETEXT IV, tumeur multifocale, âge > 5 ans, AFP  $\geq 1,2 \times 10^6$  ng/ml sans facteur de haut risque. L'EFS et l'OS à 3 ans de ce groupe de patients est respectivement de 71% et 80% ;
- un groupe de haut risque comportant tous les patients avec au moins un des facteurs suivants : métastases, une histologie de type SCU, AFP < 100ng/ml. L'EFS et l'OS à 3 ans est respectivement à 49% et 54% [12] (Figure 35, 36).

Prognostic Strata	Prognostic factors							
	PRETEXT 1/2/3	PRETEXT 4	Age > 5 yrs	AFP > 1.2x10 <sup>6</sup>	multi-focal	M+	AFP < 100	SCU
1: good	+	-	-	-	-	-	-	-
2: intermediate	+/-	at least one				-	-	-
3: poor	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	at least one		

**Figure 35 : Facteurs pronostiques et stratification du risque [37].**

+, le facteur doit être présent. -, le facteur doit être absent.

+/-, le facteur peut être présent ou absent



**Figure 36 : Survie sans événement et survie globale stratifiées par trois groupes à risque [37].**

- A. Survie sans événement stratifiée par trois groupes à risque
- B. Survie globale stratifiée par trois groupes à risque.

Par ailleurs, l'étude AHEP 0731 du groupe COG vise à adapter le traitement autrement en stratifiant les patients en 4 groupes de risque différents, réduisant ainsi l'intensité de la chimiothérapie chez environ 30% des patients. Ces groupes de risque sont (Tableau 30) [16] :

- groupe de très faible risque : COG-stade I, histologie fœtale pure ;
- groupe de faible risque : COG-stade II, COG-stade II avec histologie fœtale impure, toutes les histologies sauf HB à petites cellules indifférenciées ;
- groupe de risque intermédiaire : stade I/II avec une histologie à petites cellules indifférenciées ou stade III quel que soit l'histologie ; et
- groupe de risque élevé : stade IV ou tout stade avec un taux d'AFP < 100 ng/ml.

Les facteurs connus étant de mauvais pronostique, l'histologie à petites cellules indifférenciées [16] et faible taux d'AFP 100 ng/ml, sont également inclus dans cette stratification.

Dans notre étude, la stratification adoptée est celle du groupe SIOPEL ; ainsi 5/10 des patients ont un risque standard et 5/10 sont de haut risque.

**Tableau 30: Stratification du risque de l'hépatoblastome selon les différents groupes d'études [92].**

Study protocol	Staging	Very low risk	Low risk (COG) or standard risk	Intermediate risk	High risk
COG	Postoperative Evans Stages I-IV and PRETEXT I-IV	PRETEXT I/II resected at diagnosis, pure fetal histology	PRETEXT I/II resected at diagnosis with any histology	PRETEXT III/IV, SCUD histology	Metastatic disease, serum-AFP at diagnosis <100ng/ml
SIOPEL GPOH	PRETEXT I-IV		PRETEXT I-III; serum AFP >100ng/ml		PRETEXT IV; PRETEXT I-III P,V,E,H,M or N+; Serum-AFP <100ng/ml; SCUD histology
JPLT	PRETEXT I-IV	No further risk stratification published			

## **VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :**

### **1. Stratégies thérapeutiques :**

La résection hépatique primaire a contribué à une controverse fondamentale entre les différents groupes d'étude.

Les protocoles européens (SIOPEL 3 et HB99) préconisent une chimiothérapie néo-adjuvante, indépendamment du stade PRETEXT, suivie d'une réintervention et d'une résection tumorale basée sur l'évaluation POSTTEXT [92]. Actuellement en France, la chirurgie première n'est indiquée que pour des petites tumeurs périphériques d'exérèse à priori aisée et complète (habituellement PRETEXT I) [12]. De même le protocole JPLT (Japanese Study Group for Pediatric LiverTumor) recommande que les tumeurs PRETEXT non métastatiques soient réséquées d'emblée, alors que les lésions PRETEXT II-IV sont d'abord traitées par chimiothérapie néo-adjuvante [93].

Au contraire de l'approche de la SIOP privilégiant une chimiothérapie première, les groupes d'étude nord-américains et allemands recommandent encore une chirurgie première si elle est possible. En effet, selon le protocole COG (The Children's Oncology Group), une chirurgie première suivie d'une chimiothérapie adjuvante est recommandée pour les tumeurs limitées PRETEXT I et II. Alors que les tumeurs d'histologie favorable (composées exclusivement de tissu fœtal pur bien différencié) ne nécessitent qu'une résection chirurgicale, du fait que cette intervention fournit un traitement adéquat [94]. Les lésions PRETEXT III et IV doivent par ailleurs subir une chimiothérapie néo-adjuvante et les tumeurs POSTEXT I, II et III sans invasion vasculaire (V-/P-) subissent une résection chirurgicale. Cependant que les tumeurs multifocales ou PRETEXT III et PRETEXT IV (V+/P+) doivent être référées à un établissement ayant la capacité d'effectuer une résection hépatique complexe ou une transplantation hépatique, si possible avant ou pendant une chimiothérapie néo-

adjuvante [95]. La chimiothérapie adjuvante est également administrée après la résection de tumeurs plus avancées (Tableau 31).

Le consensus actuel basé sur l'analyse de CIHC (The Children's Hepatic tumors International Collaboration) est qu'une résection initiale peut être effectuée pour les tumeurs PRETEXT I ou II si la tumeur est située à au moins de 1cm de la veine hépatique moyenne et de la bifurcation de la veine porte [96].

La stratégie thérapeutique adoptée par l'unité d'héματο-oncologie du service de pédiatrie (UHOP) du CHU Hassan II de Fès est celle du groupe SIOPEL 3 préconisant une chimiothérapie pré et post-opératoire.

**Tableau 31 : Protocoles de traitement actuellement recommandés par les différents groupes d'études [92].**

Study protocol	Risk stratification	Upfront resection, no chemotherapy	Upfront resection + adjuvant chemotherapy	Neoadjuvant followed by resection and then adjuvant chemotherapy	Biopsy
COG	Very low risk	X			Recommended if patient is: < 6 months; > 3 years and if no upfront resection feasible
	Low risk		X		
	Intermediate risk			X	
	High risk			X	
SIOPEL/GPOH	Standard risk			X	Recommended in all liver tumors
	High risk			X	
JPLT-2	PRETEXT I		X		
	PRETEXT II-IV			X	Recommended
Study group	Biopsy	Resection	Resection	Neoadjuvant chemotherapy	resection
COG	Recommended if < 6 months or > 3 years and upfront resection not feasible	No chemotherapy Very low risk	Adjuvant chemotherapy Low risk	Adjuvant chemotherapy	Intermediate and high risk
SIOPEL/GPOH	Recommended at diagnosis				Standard and high risk
JPLT-2	Recommended at diagnosis in PRETEXT II-IV		PRETEXT I		PRETEXT II-IV

AFP,  $\alpha$ -fetoprotein; COG, Children's Oncology Group; JPLT-2, Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor; PRETEXT, pretreatment extent of disease; SCLUD, small-cell undifferentiated; SIOPEL/GPOH, International Childhood Liver Tumor Strategy Group/German Society of Pediatric Oncology and Hematology.

## **2. Chimiothérapie :**

### **2.1. Protocoles de chimiothérapie :**

#### **2.1.1. Hépatoblastome de risque standard :**

Plusieurs études ont montré que la majorité des hépatoblastomes de risque standard peuvent guérir avec une mono-chimiothérapie par cisplatine [12]. Ce type de traitement permet un taux de résection complète et de survie globale à 3 ans de 85%. En outre, Perlingo et al. ont démontré dans une étude SIOPEL3 randomisée que les résultats des HB de risque standard traités par 6 cycles de cisplatine (CDDP) seul sont égaux à ceux traités par CDDP associé à la doxorubicine [97].

D'après le protocole SIOPEL 3, tous les malades reçoivent une première cure de cis-platinum puis le traitement varie en fonction du bras dans lequel le malade a été randomisé : bras A : PLADO et bras B : cis-platinum

#### **▪ Traitement A :**

La chimiothérapie pré-opératoire consiste à administrer 3 cures de PLADO à 3 semaines d'intervalle (J1 cis-platinum 80 mg/m<sup>2</sup>/j en IV continu sur 24 heures, J2 adriamycine 60 mg/m<sup>2</sup> en IV continu sur 48 h (30 mg/m<sup>2</sup>/j J2 et 3)) (Figure 37) [98].

#### ➤ Evaluation à J36 avant la 2ème cure de PLADO :

- en cas de réponse : diminution du taux d'AFP avec (ou sans) diminution du volume tumoral, poursuivre la chimiothérapie
- en cas de maladie stable ou de progression tumorale, envisager la chirurgie ou l'inclusion dans une phase II.

#### ➤ Evaluation après la 3ème cure de PLADO :

- si la tumeur est opérable, exérèse chirurgicale de la tumeur
- si elle est jugée inopérable, faire 2 cures supplémentaires.

La chimiothérapie post-opératoire consiste à administrer 2 cures de PLADO à 3 semaines d'intervalle (sauf si le malade a reçu 5 cures en pré-opératoire).

▪ **Traitement B :**

La chimiothérapie pré-opératoire consiste à administrer, à J15 du premier cis-platinum, 3 cures supplémentaires de cis-platinum (80 mg/m<sup>2</sup>/j en IV continu sur 24 heures) à 15 jours d'intervalle (Figure 37) [98].

- Evaluation de la réponse après la 2ème cure de cis-platinum à J29 :
  - en cas de réponse : diminution du taux d'AFP avec (ou sans) diminution du volume tumoral poursuivre la chimiothérapie.
  - en cas de maladie stable ou de progression tumorale, envisager le passage au protocole des hauts risques ou la chirurgie.
- Evaluation après la 4ème cure de cis-platinum (J44) :
  - si la tumeur est opérable, exérèse chirurgicale
  - si elle ne l'est pas, faire 2 cures supplémentaires.

La chimiothérapie post-opératoire consiste à administrer 2 cures de cis-platinum (sauf si le malade a reçu 6 cures en pré-opératoire).

**2.1.2. Hépatoblastome de haut risque :**

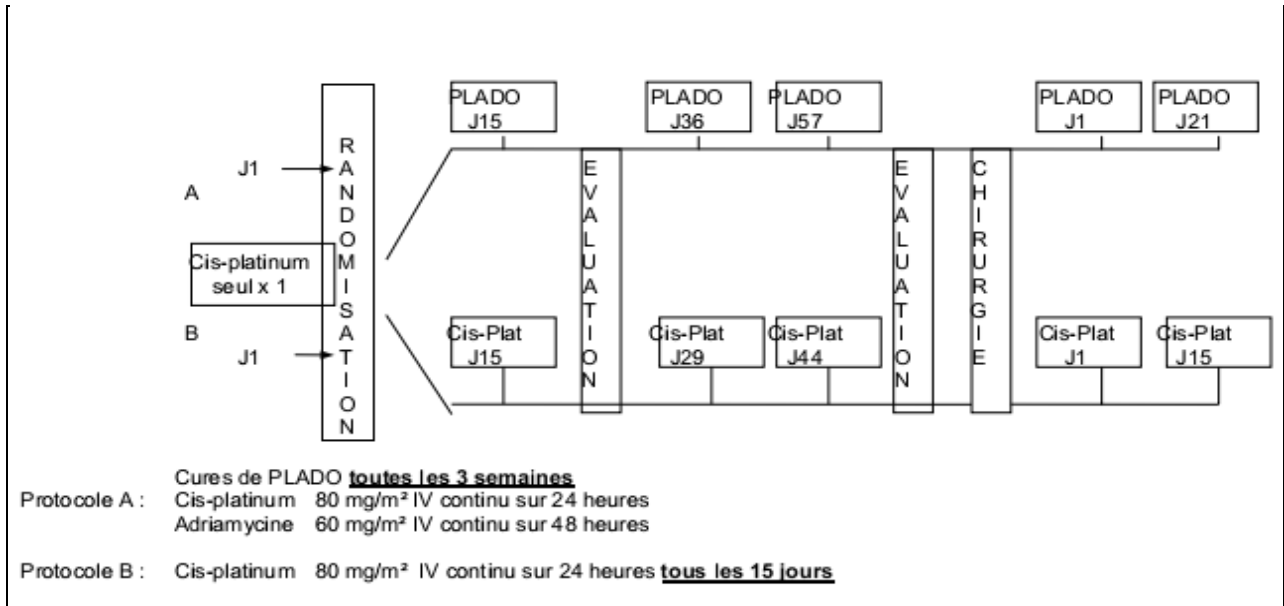
Concernant les patients porteurs d'un hépatoblastome de haut risque, l'étude SIOPEL-4 a démontré que l'intensification du traitement par l'alternance de cisplatinum (CDDP) et du carboplatine/doxorubicine chaque semaine aboutit à une nouvelle amélioration de la survie à court terme des patients à haut risque. En effet la survie sans événement et la survie globale à 3 ans étaient de 76% et 83%. Cependant, il s'agit d'un protocole très intensif avec un risque d'ototoxicité modérée à sévère dans 50% des cas. Par conséquent, le groupe SIOPEL a décidé de recommander la chimiothérapie en fonction de l'étude SIOPEL3 et les patients sont traités avec le CDDP (80 mg/m<sup>2</sup>), en alternance toutes les 2 semaines avec le carboplatine (500 mg/m<sup>2</sup>)

plus la doxorubicine (60 mg/m<sup>2</sup>) à raison de 7 cures en pré-opératoire et 3 autres en post-opératoire.

Selon le protocole SIOPEL 3 haut risque, la chimiothérapie pré-opératoire consiste à administrer du cis-platinum (80 mg/m<sup>2</sup>/j en IV continu sur 24 heures) à J1, 29, 57, 85 (administré quelles que soient les conditions hématologiques) et ducarboplatine-adriamycine (carboplatine 500 mg/m<sup>2</sup> en perfusion d'une heure - adriamycine 60 mg/m<sup>2</sup> IVC sur 48 heures) à J15, 43 et 71 (Figure 38) [98].

- Evaluation à J43 avant la 2ème cure de carboplatine- adriamycine
  - en cas de réponse : diminution du taux d'AFP avec (ou sans) diminution du volume tumoral, poursuivre la chimiothérapie.
  - en cas de maladie stable ou de progression, contacter le coordinateur de l'étude pour discuter la chirurgie ou l'inclusion dans une phase II.
- Evaluation à J90 après la dernière cure de cis-platinum pré-opératoire
  - si la tumeur est opérable, exérese chirurgicale de la tumeur
  - si elle est jugée inopérable faire 2 cures de carbo-adria supplémentaires alternant avec une cure de cis-platinum.

Actuellement, à l'unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie de CHU Hassan II-Fès, les enfants atteints d'HB sont traités selon le protocole du groupe SIOPEL 3. Chez nos patients, 8 /10 des cas ont bénéficié d'une chimiothérapie pré-opératoire ; SIOPEL-3HR chez cinq patients et SIOPEL-3RS(A) chez trois patients permettant une réduction tumorale de 73,2%.



**Figure 37 : Protocoles de chimiothérapie (SIOPEL3) pour les hépatoblastomes de risque standard [98].**

CP : cis-platinum 80 mg/m<sup>2</sup> IVC sur 24 h  
 Carboplatine : 500 mg/m<sup>2</sup> IV sur 1 h  
 Adriamycine : 60 mg/m<sup>2</sup> sur 48 h  
 Voir modification des doses pour les enfants de moins de 10 kg (paragraphe 8.2)

	1	2	15	4	29	6	43	8	57	10	71	12	85	14	1	2	15
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	1	2	3
	CP		carbo adria		CP		carbo adria		CP		carbo adria		CP		carbo adria		cis plat
diag.)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X	X	(X)	X	X	X	(X)	X	X	(X)	X	X	X
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ies ABC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

**Figure 38 : Protocole de chimiothérapie (SIOPEL3) pour les hépatoblastomes de haut Risque [98].**

## **2.2. Intérêt de chimiothérapie néo-adjuvante :**

Bien que la résection chirurgicale complète offre le meilleur résultat et est l'objectif ultime de la thérapie, le recours à la chimiothérapie a changé le traitement de la chirurgie seule à une approche multimodale. La chimiothérapie seule et par la suite associée à une bonne technique chirurgicale a amélioré la survie des patients ayant auparavant un hépatoblastome non résécable ou métastatique en réduisant la taille de la tumeur et permettant une résection tumorale complète ou transplantation hépatique. Tsai HL et al. ont montré que le taux de survie à 3 ans pour HB est passé respectivement de 0% à 55% et 91% pour les périodes 1978–1990, 1991–2001 et 2002–2010 [99]. La chimiothérapie est efficace à la fois en tant qu'adjuvant et traitement néo-adjuvant en séparant la tumeur de la structure vasculaire environnante et diminuer par conséquent le taux de résection tumorale incomplète [99].

Dans l'étude menée par Sunil BJ et al., la survie globale à 5 ans était de 91% [68], ce qui est comparable à celui de la littérature [100–105] (Tableau 32). La survie globale médiane dans cette série était de 120 mois ; alors qu'elle était de 36 mois dans une série de Taiwan [106].

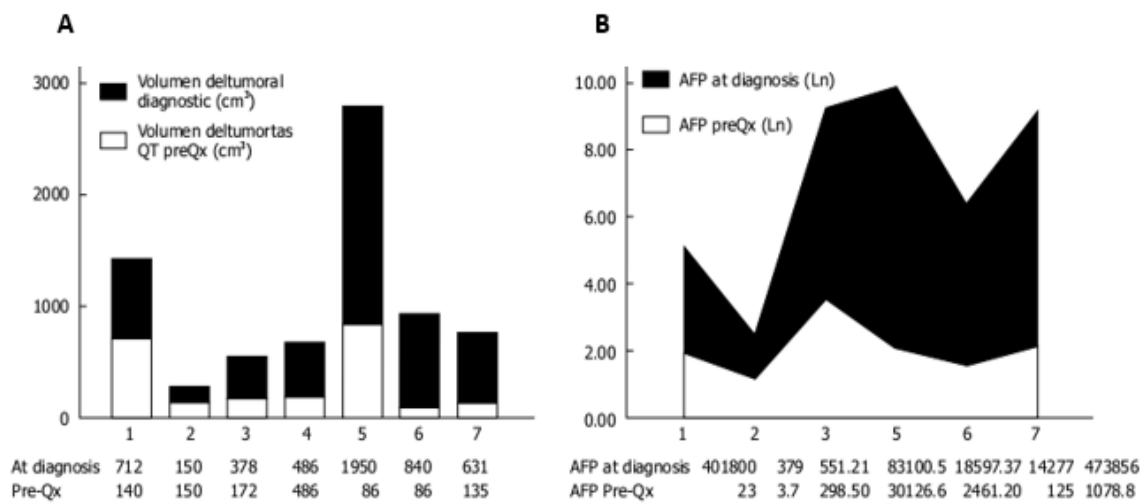
**Tableau 32 : Survie de l'hépatoblastome traité par chimiothérapie néo-adjuvante suivie de la résection hépatique selon les différentes études.**

Etude	Sunil BJ et al. [68]	Davies JQ et al. [100]	Tannuri AC et al. [101]	Teran DA et al. [102]	Towu et al. [103]	Pritchard et al. [104]	JP Ang et al. [105]
5-year OS	91%	80%	87,7%	100%	75%	75%	89,1%

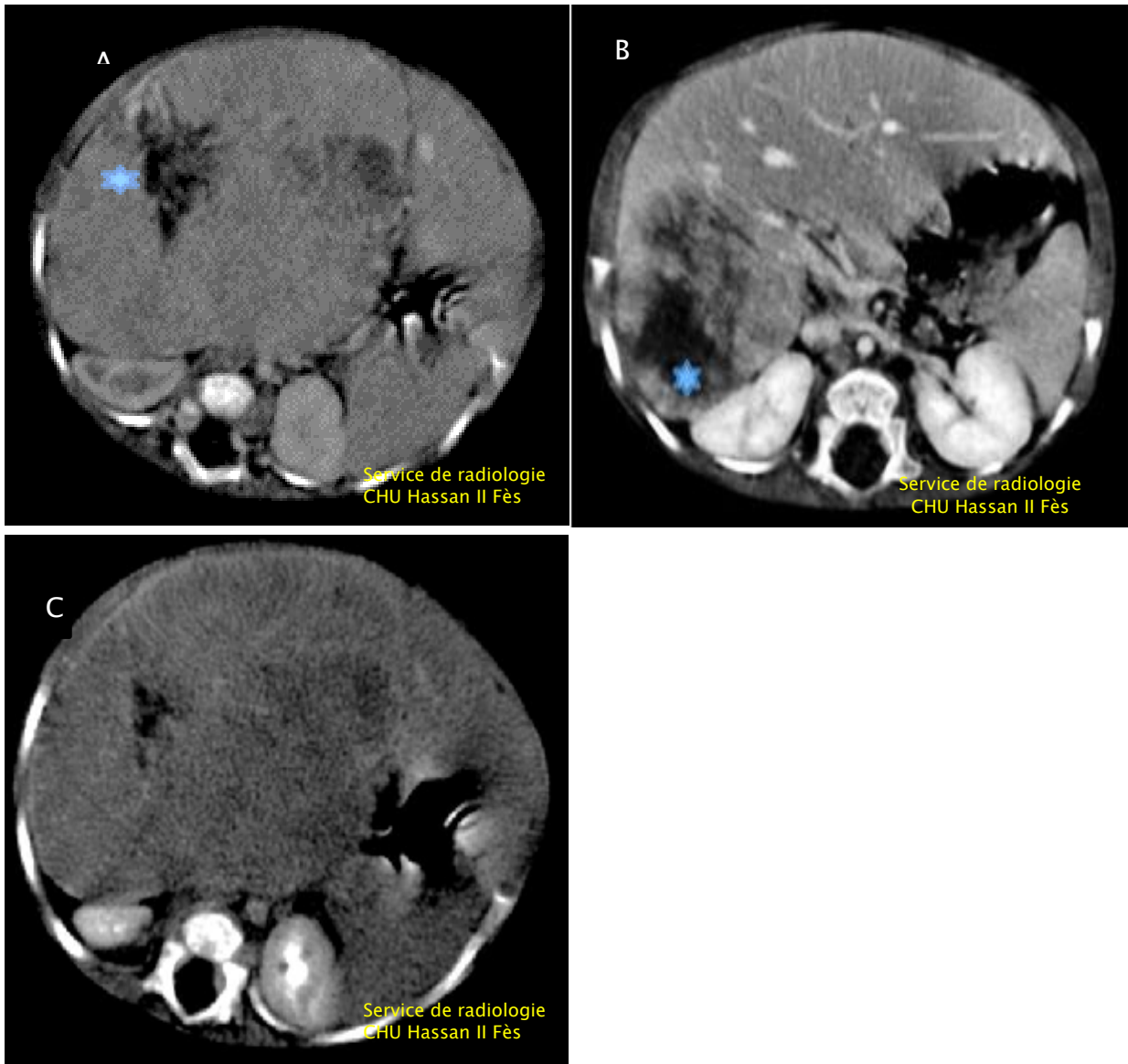
Medary et ses collègues ont étudié la diminution du volume tumoral en réponse à la chimiothérapie chez des patients atteints de tumeurs solides non résecables [107]. Dans cette étude, trois cas d'hépatoblastome ont atteint 67 à 98% de la réduction totale du volume tumoral après deux cycles de chimiothérapie. Cependant une étude ultérieure impliquant 15 patients avec un hépatoblastome de type épithélial a montré que la réduction du volume tumoral après deux cycles n'était pas statistiquement significative [108]. Les auteurs de ces deux études ont recommandé une résection chirurgicale après deux cycles de chimiothérapie néo-adjuvante, bien que la résecabilité chirurgicale des tumeurs n'a pas été abordée [90].

De plus, AllyonTeran D et al. ont rapporté que chez cinq patients sur sept ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante selon les protocoles SIOPEL-3 ou SIOPEL-6. Le volume tumoral a chuté significativement après une chimiothérapie néo-adjuvante (à partir d'une médiane initiale de 735 cm<sup>3</sup>). Il en est de même pour les taux sériques d'alfa-foetoprotéine, bien que la signification statistique n'a pas été atteinte (de la médiane de pré-traitement 141-7,9 ng/ml ; P=0,10) [102] (Figure 39).

L'étude menée par Venkatramani et al. a été conçue pour étudier la résecabilité chirurgicale de l'hépatoblastome à la suite d'une chimiothérapie néo-adjuvante [90]. Toutes les tumeurs du stade III et IV de PRETEXT ont été déterminées chirurgicalement non résecables au moment du diagnostic dont le nombre est passé de 16 au diagnostic à sept après deux cycles et à quatre après quatre cycles de chimiothérapie néo-adjuvante.



**Figure 39 : Changements après chimiothérapie néo-adjuvante. A : volume tumoral au diagnostic et avant la chirurgie B : taux sérique d'AFP au diagnostic et avant la chirurgie [102].**



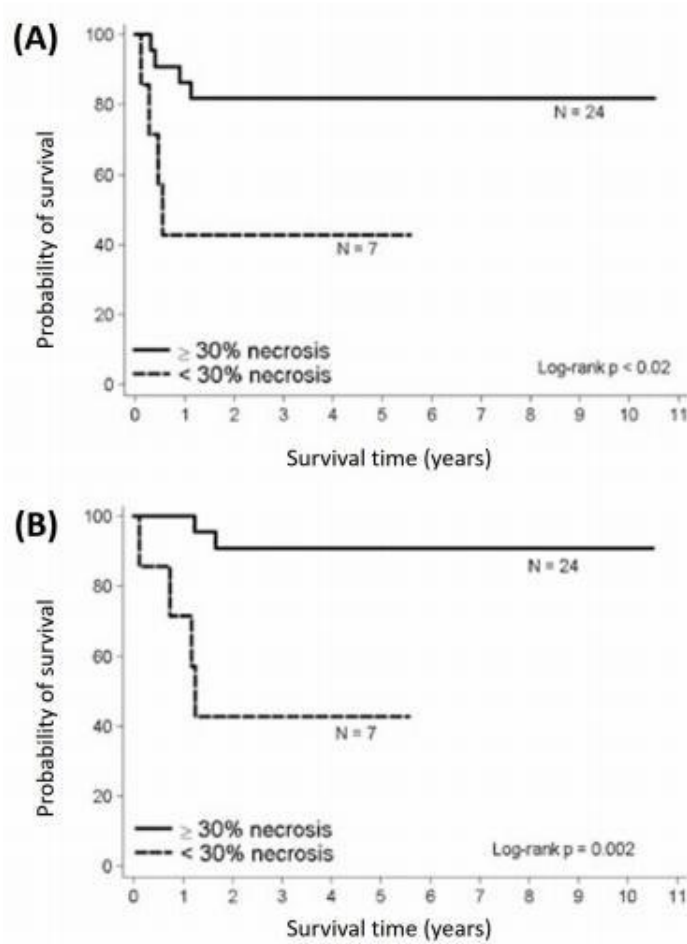
**Figure 40 : Images scannographiques abdominales en coupe axiale c+ montrant la régression volumique de l'hépatoblastome au cours de la chimiothérapie néo-adjuvante chez un enfant de 6 mois.**

Figure (A) et (C) objectivant une volumineuse masse hépatique au dépend du foie droit, bien limitée de densité tissulaire, rehaussée de façon hétérogène après injection de PCI, délimitant des zones de nécrose (étoile).

Figure (B) : contrôle après 2 mois de chimiothérapie : Nette régression en taille de la masse tumorale hépatique estimée à 80%.

Des modifications histopathologiques de l'hépatoblastome après chimiothérapie, y compris la nécrose tumorale, ont été décrites antérieurement [109]. Wang et al. ont décrit une nécrose spécifique et réponse fibrohistiocytaire, après une chimiothérapie néo-adjuvante chez 22 patients atteints d'hépatoblastome, et en plus d'avoir une nécrose caractéristique et une réponse fibrohistiocytaire, les deux tiers des cas avaient des zones de différenciation cytoarchitecturales limitant le foie non néoplasique, et un quart avait des altérations imitant la carcinome hépatocellulaire. Ils ont également conclu que la multifocalité, une plus grande nécrose post-traitement et une morphologie ressemblant au carcinome hépatocellulaire ont été plus souvent associées à une maladie métastatique [109]. En outre, dans une étude sur 17 patients atteints d'hépatoblastome, l'étendue de la nécrose tumorale a été associée à de meilleurs résultats [110]. Venkatramani et al. ont révélé que le risque de progression de la maladie / rechute et le risque de décès dans l'hépatoblastome diminuent significativement avec une augmentation du pourcentage de la nécrose tumorale.

Pour cette étude, les auteurs ont utilisé un limite de 30% pour la nécrose tumorale et ils ont conclu qu'après la chimiothérapie néo-adjuvante, un pourcentage de nécrose < 30% est prédictif de la survie (Figure 41), ajoutant que l'étendue de la nécrose tumorale après la chimiothérapie néo-adjuvante est un facteur pronostique indépendant chez les patients ayant un hépatoblastome nouvellement diagnostiqué et que la réponse histologique pourrait être utilisée dans les stratégies pour modifier la chimiothérapie adjuvante afin d'améliorer la survie dans l'hépatoblastome [111].



**Figure 41 : Courbes de Kaplan -Meier de l'hépatoblastome (HB) [112].**

Patients avec  $< 30\%$  de nécrose tumorale et  $\geq 30\%$  de nécrose suite à une chimiothérapie néo-adjuvante, (A) Survie sans événement et (B) survie globale.

En outre, il existe des preuves que la résistance à la chimiothérapie est plus fréquente après quatre ou cinq cycles de chimiothérapie. Huit des 12 patients traités avec plus de quatre cycles de chimiothérapie avant la chirurgie définitive dans l'étude HB89 du groupe Allemand GPOH ont développé une maladie progressive [113]. Une administration prolongée de chimiothérapie visant à rendre les tumeurs résécables par résection conventionnelle doit être évitée. Plusieurs études indiquent que continuer à administrer une chimiothérapie après quatre cycles n'augmente pas la probabilité de résecabilité conventionnelle de la tumeur [114].

### **2.3. Toxicité à court et long terme :**

Les toxicités aiguës et tardives de la chimiothérapie sont significatives chez les patients atteints d'HB. Les effets secondaires les plus fréquents sont la myélosuppression, la malnutrition, la neutropénie fébrile et la neuropathie. Les effets tardifs de la chimiothérapie pour HB comprennent la perte auditive, la cardiomyopathie, la néphrotoxicité et les néoplasmes secondaires [98].

## **3. Traitement chirurgical :**

L'objectif de la procédure chirurgicale est d'obtenir une résection de la tumeur, à la fois macroscopique et microscopique, qui est primordial pour la guérison de l'hépatoblastome (et d'autres cancers du foie).

### **3.1. Différents types d'hépatectomie :**

La stratégie chirurgicale doit être basée sur une bonne connaissance de l'anatomie segmentaire du foie décrite par Couinaud [115], des techniques d'occlusion vasculaire et une expertise dans l'exécution des différents types de résections hépatiques, y compris les procédures les plus étendues (trisectionectomie gauche ou droite). En effet, l'intervention doit permettre l'exérèse de la totalité du

tissu tumoral et la conservation des pédicules nécessaires à l'irrigation et au drainage du foie restant [85,87].

La résection chirurgicale pour réaliser l'extirpation d'un hépatoblastome comprend une segmentectomie, une sectionectomie et/ou une hémihépatectomie pour les tumeurs PRETEXT I et II et une trisectionectomie aussi appelée «hépatectomie élargie») pour les tumeurs PRETEXT III et IV [116,117] (Figure 42). En outre, les études menées par P.J. Shukla et al. [65], J.-B Otte et al. [115] et Hilali et al. [118] ont rapporté que l'hépatectomie droite et/ou l'hépatectomie droite élargie constituent les types d'exérèse les plus fréquents (Tableau 33).

Dans la présente étude, 8/10 des cas ont bénéficié d'un traitement chirurgical, dont deux patients ont bénéficié d'une résection chirurgicale d'emblée, tandis que six patients ont été opérés après une chimiothérapie néo-adjuvante. L'exérèse tumorale a été complète chez tous les patients opérés. De même que les autres séries [65, 115,118], l'hépatectomie droite a représenté le type d'exérèse le plus fréquent dans notre expérience, elle a été notée dans 5/8 des cas, alors que les segmentectomies 2/8 et l'hépatectomie gauche 1/8 des cas.

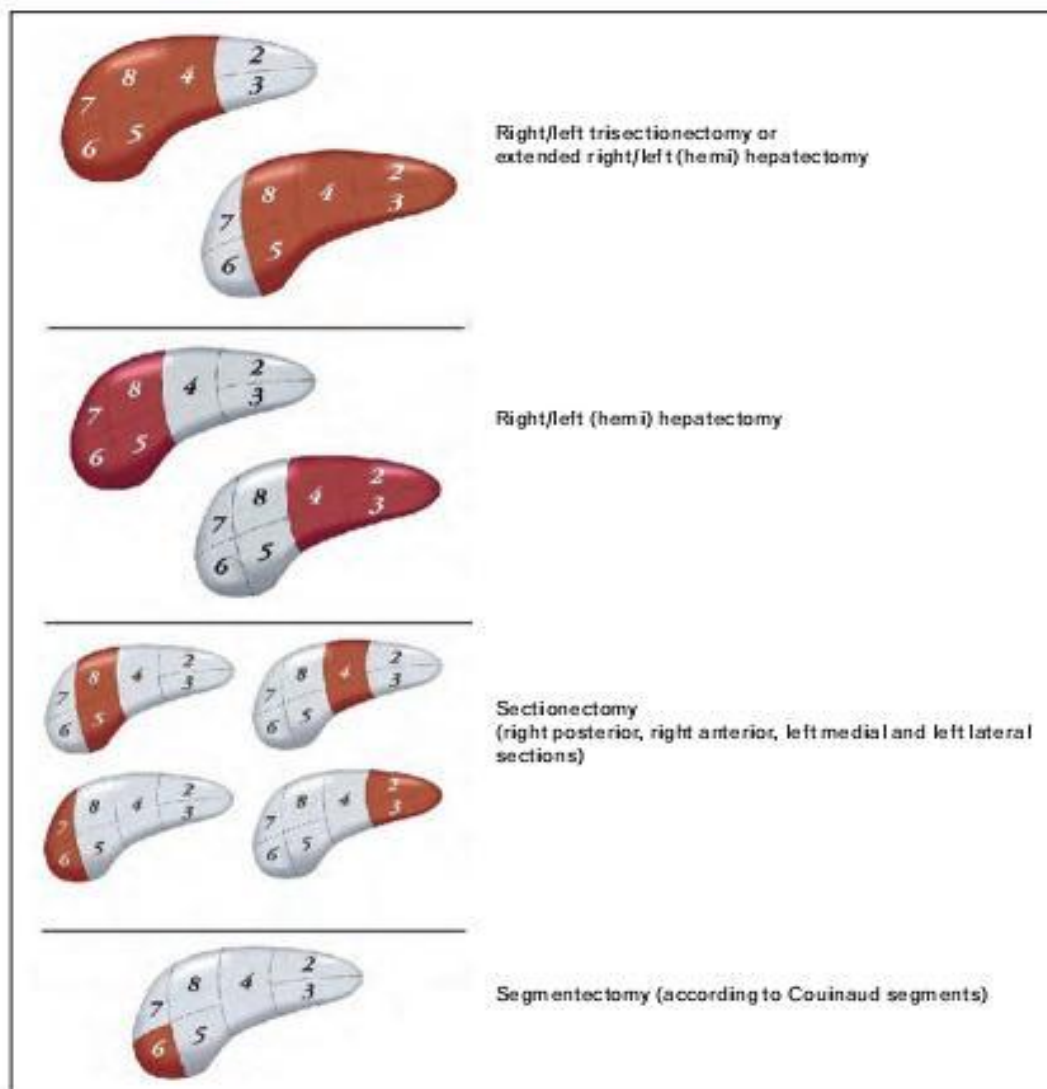
**Tableau 33 : Fréquence des différents types d'exérèse d'hépatoblastome selon les séries.**

Types d'exérèse	P.J. Shukla et al. [65]	J.-B.Otte et al. [115]	Hilali et al. [118]	Notre série
Hépatectomie droite	33,3%	31,6%	46,2%	5 / 8
Hépatectomie gauche	16,7%	2,6%	30,8%	1 / 8
Segmentectomie	5,5%	–	23%	2 / 8
Hépatectomie droite élargie	27,8%	47,4%	–	–
Hépatectomie gauche élargie	5,5%	13,2%	–	–
Exérèse en Wedge	11,1%	–	–	–

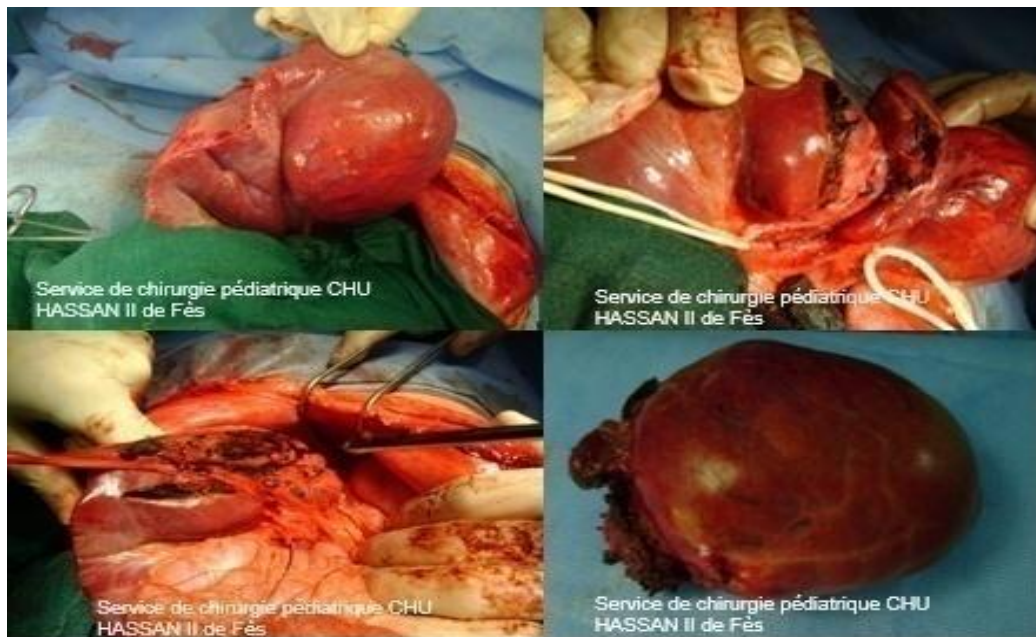
Il est préférable d'éviter les résections atypiques non anatomiques, sauf dans les rares cas (tumeur pédiculée), en raison d'un risque accru de résection incomplète de la tumeur et d'une incidence plus élevée de complications post-opératoires [119]. Des résections hépatiques très étendues (jusqu'à 80% de la masse hépatique) peuvent être tolérées par les jeunes enfants atteints d'hépatoblastome et la régénération hépatique peut être complète dans les trois mois malgré l'administration d'agents toxiques vu que ces enfants ont une excellente réserve hépatique sous-jacente. La fonction hépatique revient rapidement à la normale sans séquelles à long terme. La résection complète de la tumeur peut être facilement réalisée avec une hépatectomie partielle lorsque l'étendue intra-hépatique est limitée à une ou deux sections (PRETEXTI et II). Lorsque la tumeur comporte trois sections (PRETEXTIII), la chimiothérapie néo-adjuvante peut rendre les lésions considérées initialement comme « non résécables » résécables par une trisegmentectomie.

Concernant l'hépatoblastome de localisation centrale, une résection des segments de Couinaud 4, 5 et 8 (hépatectomie centrale) peut occasionnellement être effectuée par des chirurgiens experts. Lorsqu'une veine hépatique droite accessoire de taille appropriée est présente pour drainer les segments restants 5-7, les segments réséqués par une hépatectomie subtotale 1-4 et 8 peuvent être réalisés avec succès [115].

D'autre part, l'atteinte du diaphragme ou des organes adjacents n'est pas obligatoirement une contre-indication opératoire tant que l'exérèse peut emporter les lésions. Les adénopathies para-aortiques ou cœliaques suspectes doivent être prélevées. De plus, l'exérèse des métastases pulmonaires éventuelles est recommandée. Dans le cas où l'exérèse n'est pas histologiquement complète, une chirurgie complémentaire devrait être faite si possible.

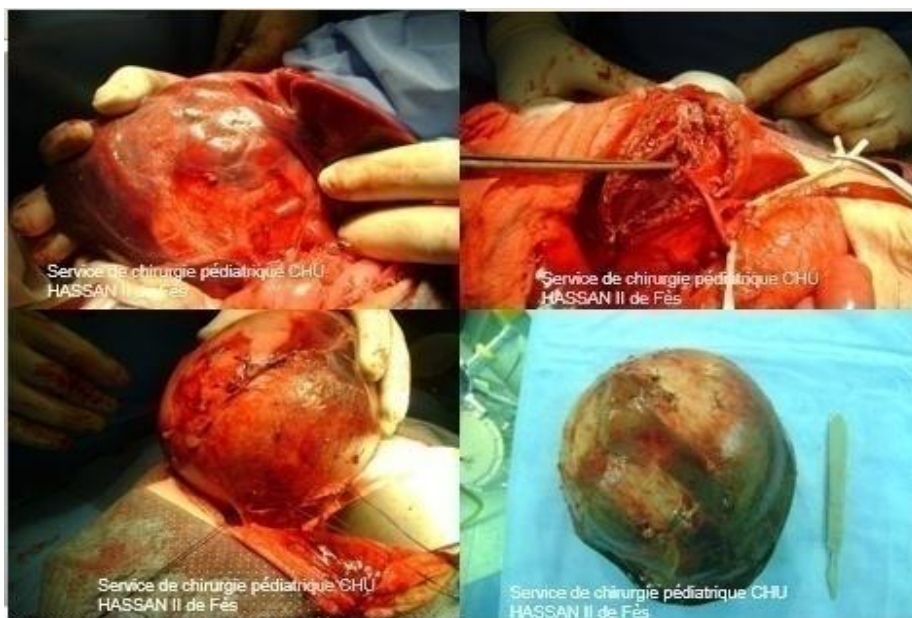


**Figure 42 : Terminologie résectionnelle pour la résection étendue, hémi hépatectomie, l'excision d'un segment, ou l'excision d'une section [92].**



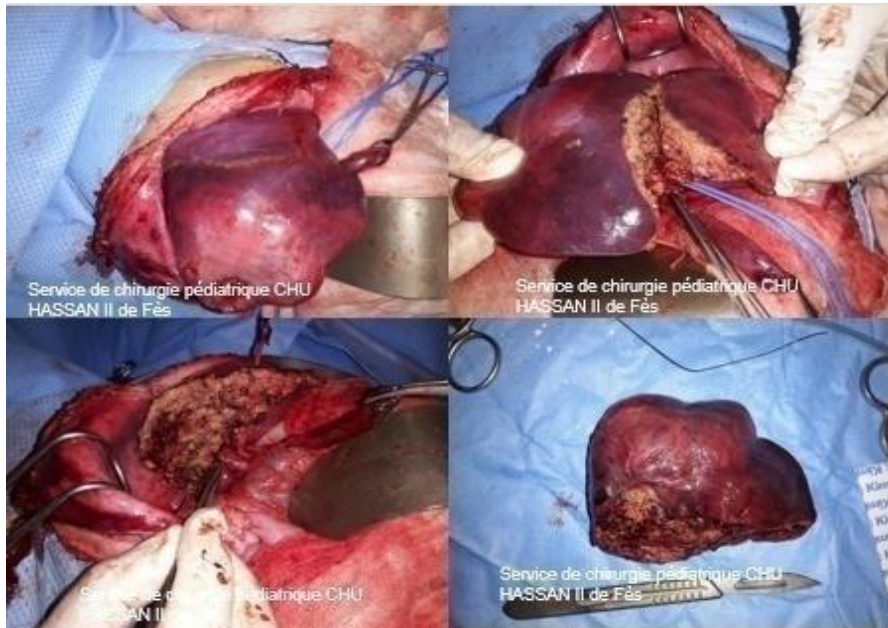
**Figure 43 : Iconographies de chirurgie présentant une masse occupant le foie gauche chez une fille de 8 mois.**

Une résection complète a été réalisée en utilisant la ligature avec une perte de sang totale opératoire de 30 ml.



**Figure 44 : Iconographies de chirurgie présentant une masse occupant le foie droit chez un garçon de 20 mois.**

Une résection complète a été réalisée en utilisant la ligature.



**Figure 45 : Iconographies de chirurgie montrant une masse occupant le foie droit chez un garçon de 15 mois.**

Une résection complète a été réalisée en utilisant la ligature.

### **3.2. Complications chirurgicales :**

Le taux de mortalité chirurgicale pour l'hépatoblastome est relativement faible, avec un décès dû aux complications chirurgicales déclarés dans l'étude INT-0098 [77]. En revanche, quatre décès liés à la chirurgie ont été rapportés dans l'étude SIOPEL-3 HR de 150 patients évaluables [38]. Par ailleurs, dans le cadre d'une étude coopérative allemande sur les tumeurs pédiatriques chez l'enfant, les complications chirurgicales ont été rapportées chez 4 des 27 patients ayant eu une résection primaire et chez 8 des 32 patients subissant une résection après une chimiothérapie néo-adjuvante [90]. Cette différence dans les taux de complications est probablement due à la chirurgie initiale chez les patients présentant des tumeurs de stade inférieur [90].

Les études menées par JB. Otte, AC. Tannuri et al., et K. Becker et al., ont décrit de multiples complications survenues en per et/ou post opératoire [115,101,120] (Tableau 34) : les complications hépatobiliaires ont été rapportées dans 4% à 16,7% des cas, tandis que les complications digestives sont été décrites dans 1,6% à 4% et les complications hémorragiques dans 1,6% à 3,8%. De plus, l'infection et l'hypoglycémie transitoire ont été signalées respectivement dans 2% des cas [101] ; la thrombose de la veine porte dans 1,9% et en dernier l'éventration du diaphragme dans 0,8% uniquement (tableau 34).

Dans l'étude de Becker et al, le taux de complications post-opératoires était également plus élevé dans le groupe de haut risque que dans le groupe de risque standard (26% contre 17%) [120]. L'extension de la tumeur n'a pas influé sur la fréquence des complications post-opératoires. Le taux de complications post-opératoires était le même dans les deux groupes PRETEXT I/II et PRETEXT III/IV (14% contre 17%). Cependant, les patients présentant une invasion des gros vaisseaux ont eu des complications significatives plus souvent post-opératoires (17% contre 54%).

Dans l'étude présente, les complications per opératoires majeurs sont survenues chez 12% des cas, (40% dans le groupe de risque standard et 60% dans le groupe de HR). En effet, dans le groupe de haut risque, une rupture de la tumeur a été rapportée chez un patient et un arrêt cardiaque temporaire provoqué par une embolie gazeuse dans 2 cas. Les douze patients restants avaient une hémorragie sévère par lésion des veines hépatiques ou de la VCI (avec le même pourcentage dans les deux groupes de risque RS et HR). Une hémorragie sévère a été définie comme une perte de sang peropératoire de plus de 50% du volume sanguin circulant calculée par l'âge et le poids estimé de l'enfant [120]. Dans notre expérience nous n'avons pas objectivé des complications chirurgicales.

**Tableau 34 : Complications chirurgicales selon différentes études.**

Etude	JB.Otte [115]	AC. Tannuri et al, [101]	K. Becker et al, [120]	Notre série
Complications hépatobiliaires	9,4%	4%	16,7%	0%
Complications hémorragiques	3,8%	2%	1,6%	0%
Complications digestives	3,8%	4%	1,6%	0%
Infection	-	2%	-	0%
Thrombose de la veine porte	1,9%	-	-	0%
Hypoglycémie transitoire	-	2%	-	0%
Eventration du diaphragme	-	-	0,8%	0%

#### **4. Transplantation hépatique :**

La transplantation hépatique des tumeurs hépatiques malignes primitives aurait une incidence d'environ 2% de toutes les transplantations pédiatriques [121].

Dans une étude récente basée sur les données du registre UNOS (United Network for Organ Sharing), la fréquence de la transplantation hépatique est passée de 5 en 1990 à 43 en 2013 [122]. D'autre part, selon les résultats du registre SEER (Surveillance epidemiology and end results program) (1975–2007), UNOS (1988–2010) et sur la base de données du Children's Hospital of Pittsburgh (1987–2011), la transplantation hépatique pour l'hépatoblastome a augmenté de 20 fois sur une période de 32 ans pendant laquelle la fréquence des cas d'hépatoblastome a été multipliée par 4 [123]. En outre, les auteurs ont signalé une augmentation du taux de référence pour la transplantation hépatique de l'hépatoblastome de 5% au début des années 1990 à 20% après 2004. Dans notre série, nous n'avons réalisé aucune transplantation hépatique.

Dans notre expérience nous n'avons réalisé aucune transplantation hépatique.

#### **4.1. Moment de la transplantation hépatique :**

La transplantation ne doit pas être retardée, l'idéal étant après quatre cycles de chimiothérapie néo-adjuvante [124]. Malheureusement, cela n'est pas toujours possible en raison des facteurs imprévisibles tels que la disponibilité du donneur d'organe décédé. Par ailleurs, plusieurs auteurs ont conclu que les délais entre la dernière chimiothérapie et la transplantation devraient être aussi courts que possible. De même, Héry et al ont signalé un délai d'attente de 1 à 50 jours pour une greffe du foie (médiane de 16 jours) [125].

#### **4.2. Indications de la transplantation hépatique :**

Selon le groupe COG, une chirurgie première doit être entreprise uniquement pour les tumeurs dont une segmentectomie ou une hémihépatectomie peut être réalisée avec une marge sans tumeur de 1 cm sur la veine hépatique moyenne et la bifurcation portale [126]. Les indications généralement acceptées pour la transplantation hépatique de l'hépatoblastome incluent les tumeurs POST-TEXT IV unifocales (classification PRE-TEXT après chimiothérapie) et/ ou POST-TEXT III ou IV avec une multifocalité persistante généralisée ou une atteinte vasculaire majeure. Idéalement, avant une greffe, il y aurait une réponse à la chimiothérapie. En outre, il a été rapporté que les patients porteurs des tumeurs POST-TEXT III avec une atteinte vasculaire majeure peuvent être considérés pour une résection conventionnelle extrême (résection conventionnelle avec reconstruction vasculaire majeure) au lieu d'une transplantation hépatique [117].

### **4.3. Contre-indications de la transplantation hépatique :**

La persistance de dépôts tumoraux extra hépatiques actifs après une chimiothérapie, ne se prêtant pas à une résection chirurgicale, est la seule contre-indication absolue pour la transplantation hépatique. L'invasion veineuse macroscopique (veine porte, veines hépatiques et veine cave) ne constitue pas une contre-indication si la résection complète des structures veineuses envahies peut être accomplie. Quand il y a évidence ou suspicion d'invasion de la veine cave rétro hépatique, elle doit être réséquée " en bloc " et reconstruite [127]. Différentes études ont montré que l'étendue veineuse a été associée à une survie significativement plus courte [115]. Parmi les neuf patients TNM IV A/ IV B (huit avec envahissement veineux intrahépatique majeur) rapportés par Reyes et ses collaborateurs, sept étaient vivants et indemnes 21-146 mois après la transplantation [128]. En outre, les patients présentant des métastases pulmonaires lors de leur présentation ne doivent pas être exclus de la transplantation hépatique si les métastases disparaissent complètement après chimiothérapie et/ou résection chirurgicale. En effet, la survie à long terme et sans maladie a été obtenue chez 80% de ces patients dans l'étude SIOPEL-1 et 58% dans l'expérience mondiale. L'éradication complète de lésions métastatiques par chimiothérapie et résection chirurgicale de tout résidu suspect après chimiothérapie est un pré-requis primordial pour la transplantation [97]. Lorsque la résection tumorale par hépatectomie partielle est incomplète ou qu'une rechute intra-hépatique est observée après une hépatectomie partielle antérieure (précédente), la transplantation hépatique de sauvetage peut être une contre-indication relative en raison des résultats décevants observés dans l'étude SIOPEL-1 et dans l'expérience mondiale rapportée [115].

#### **4.4. Complications de la transplantation hépatique :**

Différentes complications péri-et post-opératoires ont été décrites ; non-fonctionnement primaire, thrombose veineuse et hépatique portale, saignement, fuite biliaire, infection, rejet aigu de greffe, complications liés au traitement immunosuppresseur donné à long terme, maladie lymphoproliférative post transplantation et rejet chronique de greffe [88]. J.-B. Otte a rapporté que chez 17 patients ayant subi une transplantation hépatique 8 cas ont présenté des complications, dont 3 ont eu une obstruction de l'intestin grêle ; 3 autres une sténose anastomotique ; 1 cas une fuite biliaire et le dernier cas une thrombose de la veine porte [115]. Par ailleurs, Cruz et al. ont signalé un risque accru de thrombose de l'artère hépatique chez les patients porteurs d'hépatoblastome subissant une transplantation hépatique par rapport à ceux recevant une greffe de foie pour d'autres conditions [123]. De même, dans l'étude de Pham et al., 30 patients ont subi une transplantation hépatique pour l'HB, dont 4 cas ont développé une thrombose de l'artère hépatique et/ ou de la veine porte, les quatre nécessitant une retransplantation [122]. Cependant, le registre PLUTO n'a trouvé aucune augmentation de l'incidence de cette complication [129]. En outre, Héry et al, n'ont signalé aucun décès post-opératoire dans le mois suivant la greffe chez 13 patients ayant reçu une transplantation hépatique pour l'hépatoblastome [125]. Quatre patients ont présenté des complications (fuite biliaire chez un patient et thrombose artérielle suivie d'une ré-transplantation chez trois patients). Les tumeurs malignes secondaires sont rares, en effet, un seul cas rapporté de lymphome de Burkitt développé 4 ans après la chirurgie [125].

#### **4.5. Taux de survie après transplantation hépatique pour hépatoblastome :**

Le taux de survie chez les enfants subissant une greffe de foie orthotopique est approximativement 75%–87% [38,129–131].

En outre, Otte et d'autres auteurs ont montré que la greffe hépatique primitive, cependant, a un taux de survie élevé (environ 80%) dans l'hépatoblastome avancé versus un taux de survie plus faible (30%) chez les enfants qui ont subi une greffe de sauvetage lorsque la résection chirurgicale conventionnelle a échoué [115,116,125,132,133].

Les résultats de survie des différents rapports institutionnels de transplantation hépatique pour l'hépatoblastome sont difficiles à comparer étant donné l'impossibilité de comparer par patient les spécificités telles que le groupe PRE-TEXT/POST-TEXT, les schémas chimiothérapeutiques, l'âge, les comorbidités, le moment de la transplantation, chimiothérapie adjuvante post transplantation et état de la maladie métastatique au moment de la greffe. Après examen de 292 patients (dans 29 publications) avec un hépatoblastome ayant subi une transplantation hépatique, 76% des patients étaient vivants au moment de la publication (Tableau 35).

**Tableau 35 : Survie des patients atteints d'hépatoblastome subissant  
une transplantation hépatique [134].**

Reference	Publication date/era	# of patients with hepatoblastoma	Surviving at time of report (%)
Heimann <i>et al.</i> (27)	1987/NR	1	100
Fänge <i>et al.</i> (28)	1989/1972–1987	2	50
Jenkins <i>et al.</i> (29)	1989/1983–1987	3	100
Othoff <i>et al.</i> (30)	1990/1984–1989	1	100
Koneru <i>et al.</i> (31)	1991/Pre-1988	12	50
Tagge <i>et al.</i> (32)	1992/1980–1990	6	83
Lockwood <i>et al.</i> (33)	1993/NR	1	100
Superina <i>et al.</i> (34)	1996/ NR	3	67
Bilik <i>et al.</i> (35)	1997/1986–1997	4	100
Goss <i>et al.</i> (36)	1998/1984–1997	4	75
Al-Qabandi <i>et al.</i> (37)	1999/1991–1997	8	63
Dower <i>et al.</i> (38)	2000/1995	1	100
Pimpalwar <i>et al.</i> (23)	2002/1991–2000	7	86
Srinivasan <i>et al.</i> (39)	2002/1992–2001	13	85
Molmenli <i>et al.</i> (40)	2002/1984–2000	9	67
Gillo <i>et al.</i> (41)	2003/1990–2003	7	71
Otte (13)	2004/1990–1994	61	67
Kawahara <i>et al.</i> (42)	2005/1990–2004	14	71
Mejia <i>et al.</i> (43)	2005/1985–2003	10	70
Chen <i>et al.</i> (44)	2006/1987–2005	7	86
Casas-Melley <i>et al.</i> (45)	2007/2001–2005	8	75
Faraj <i>et al.</i> (46)	2008/1993–2007	13	92
Koscla <i>et al.</i> (47)	2010/1990–2007	6	67
Zsiras <i>et al.</i> (48)	2010/1998–2004	31	74
Héry <i>et al.</i> (15)	2011/2001–2009	13	77
Kim <i>et al.</i> (49)	2011/1991–2009	5	100
Ismail <i>et al.</i> (50); Kalicinski <i>et al.</i> (51)	2012/1990–2010	12	67
Pham <i>et al.</i> (10)	2015/1997–2014	30	87

## **5. Autres approches thérapeutiques :**

### **5.1 Approches interventionnelles :**

La chimio-embolisation transartérielle (TACE) a été largement utilisée dans le carcinome hépatocellulaire adulte et les métastases hépatiques secondaires (cancer du côlon). De plus, la TACE été utilisée en préchirurgical pour l'hépatoblastome dans le but de réduire le volume tumoral et de faciliter l'intervention chirurgicale. La chimio-embolisation transartérielle offre l'avantage d'être sélective de la tumeur, d'une administration de chimiothérapie concentrée, d'un temps de séjour accru et d'une toxicité systémique réduite. L'embolisation transartérielle (TAE) est utilisée pour contrôler l'hémorragie péritonéale chez les patients présentant des tumeurs rompues. Etant donné que la résection primaire de ces cas de rupture entraîne des résultats médiocres, un contrôle interventionnel de l'hémorragie est nécessaire pour un traitement plus efficace de ces patients atteints d'hépatoblastome. Par ailleurs, le groupe JPLT a utilisé la chimio-embolisation transartérielle (TACE) au lieu de la chimiothérapie systémique comme un essai clinique [93]. Le CDDP et l'antracycline ont infusé avec des particules qui sont utilisées pour l'embolisation. L'effet de TACE pour l'hépatoblastome semble être équivalent à celui des patients qui ont été traités par une chimiothérapie systémique.

La radio-embolisation transarterielle par l'yttrium 90, bien que pratiquée de façon routinière dans la communauté adulte, est relativement nouvelle pour la communauté pédiatrique et les rapports de cas expérimentiels se limitent au cadre palliatif [134].

Alors qu'elle a été largement utilisée chez les patients adultes atteints de tumeurs hépatiques, l'ablation par radiofréquence (RFA) a été essayée avec parcimonie en oncologie pédiatrique. La RFA a l'avantage de fournir un soulagement

immédiat de la douleur avec un objectif plus ciblé que la radiothérapie conventionnelle [135]. Son utilisation a été rapportée avec succès, bien que pour un petit nombre, chez des patients présentant un hépatoblastome récurrent et des métastases hépatiques de tumeur de Wilms et aussi dans l'étude pilote de Phase I pour toutes les tumeurs solides dans lesquelles un patient avec CHC fibrolamellaire a subi de multiples interventions [135–138]. La douleur post-opératoire était modérée avec une hospitalisation prolongée plus fréquemment rapportée. Les complications graves étaient plus souvent observées après une RFA pulmonaire pour des lésions pulmonaires.

### **5.2 Radiothérapie :**

Peu de cas ont été rapportés dans la littérature incorporant la radiothérapie externe chez les patients atteints d'hépatoblastome non résécable. La radiothérapie n'est pas indiquée pendant le traitement initial de l'hépatoblastome, et son rôle dans l'hépatoblastome récurrent ou dans l'hépatoblastome non résécable par d'autres moyens (y compris les patients qui ne sont pas candidats à une transplantation hépatique) reste à déterminer [139–141].

### **5.3 Autres :**

De nouveaux traitements ou associations sont en cours d'évaluation, comme le Sorafénib, un inhibiteur multikinase largement utilisé dans les carcinomes hépatocellulaires de l'adulte. Cette molécule diminue la prolifération des cellules tumorales in vitro, inhibe la croissance tumorale d'un large spectre de xénogreffes tumorales humaines chez la souris athymique, et provoque une diminution de l'angiogénèse tumorale [142]. Les inhibiteurs de mTor pourraient aussi s'avérer utiles dans le traitement des patients notamment après transplantation hépatique [12].

## **VII. FACTEURS PRONOSTICS :**

Les données des groupes d'étude COG et SIOPEL ont identifié plusieurs facteurs pronostiques qui influencent les résultats chez les enfants atteints d'hépatoblastome. Ceux-ci incluent le stade PRETEXT, l'envahissement vasculaire, la maladie métastatique, le taux d'alpha-foetoprotéine, le type histologique, âge du patient la réponse à la chimiothérapie et la résecabilité chirurgicale (Tableau 36). De bons facteurs pronostiques comprennent un stade de faible niveau au diagnostic (PRETEXT I, II et III), âge inférieur à 1 an et histologie fœtale pure.

Les facteurs de mauvais pronostic incluent PRETEXT de haut stade, maladie multifocale, atteinte vasculaire non résécable, extension tumorale extra hépatique, métastases au diagnostic, l'atteinte ganglionnaire régionale, rupture tumorale au diagnostic, âge supérieur à 6 ans, tumeur à petites cellules indifférenciées, taux sérique d'AFP >1,2 million ou 100-1000, marge chirurgicale positive et tumeur non chirurgicalement résécable [17].

### **1. Type histologique :**

L'hépatoblastome fœtal pur et bien différencié de stade 1, avec moins de 2 mitoses pour 10 grands champs au grossissement 40, a un excellent pronostic, pouvant être traité par une chirurgie exclusive d'emblée sans récurrence [78]. De même, il a été montré dans les études INT0098 et P9645 du groupe COG que l'hépatoblastome fœtal pur complètement réséqué au diagnostic est associé à un risque faible de décès [94]. En outre, les formes « SCU » ont été associées à une biologie agressive et à une plus mauvaise survie [143]. De plus, un récent rapport du groupe COG a montré que l'histologie à petites cellules indifférenciées est un facteur pronostique d'un risque accru de décès [37,144]. Il est également postulé que

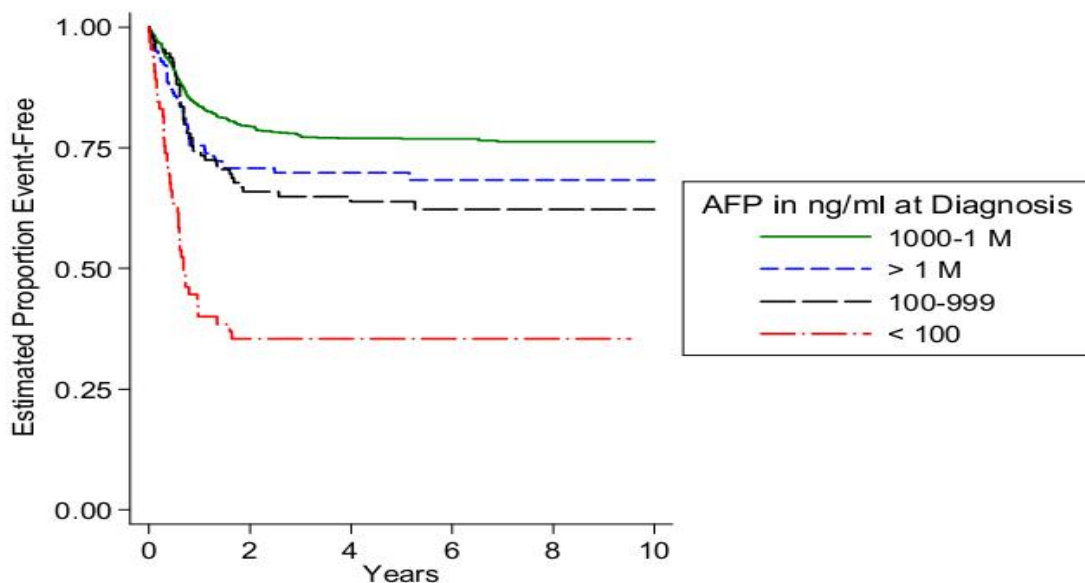
l'hépatoblastome à petites cellules indifférenciées exprimant INI1 pourrait avoir un meilleur pronostic que les tumeurs qui perdent l'expression de l'INI1 [17].

## **2. Taux d'AFP :**

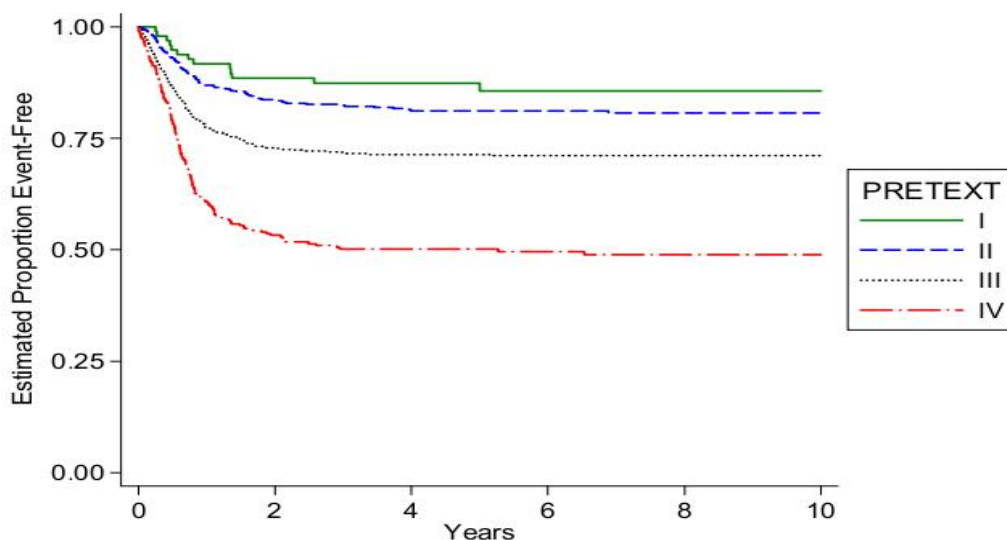
Par ailleurs, tous les groupes d'étude acceptent qu'un taux normal (pour l'âge) ou faible (<100 ng/ml) d'AFP est un signe de pronostic plutôt négatif (Figure 46). Dans l'expérience SIOPEL, l'OS à 3ans des enfants présentant un taux d'AFP faible ou normal était de 24% [40].

## **3. Stade PRETEXT :**

Le système PRETEXT a été montré pour avoir une valeur pronostique par SIOPEL ainsi que les chercheurs nord-américains dans l'étude INT-0098 de l'intergroupe CCG/POG [140] (Figure 47). Les stades III et IV de COG correspondent habituellement à des tumeurs non chirurgicalement résécables et nécessitent une chimiothérapie néo-adjuvante [77]. L'EFS à 5 ans > 90% est observée chez les patients dont les tumeurs ont été réséquées au moment du diagnostic, tandis que l'EFS à 5 ans atteint respectivement environ 64% et 25% pour les patients de stade II et IV dont les tumeurs n'ont pas été résécables [106]. Dans l'étude menée par Yi. Zhang et al., les taux de survie des patients étaient respectivement de 75, 80,9 et 20,2% chez les sujets ayant un hépatoblastome de stade II III et IV [20]. L'implication des quatre sections du foie par la tumeur au diagnostic (PRETEXT IV) a toujours été considérée comme une caractéristique clinique intuitivement défavorable en raison de la limitation que cette atteinte tumorale étendue s'appliquait à la résection chirurgicale radicale. Cependant, l'impact négatif sur le pronostic de la catégorie PRETEXT IV a été réduit car certaines de ces tumeurs importantes pouvaient être réséquées conventionnellement après une chimiothérapie pré-opératoire [87], et la greffe de foie orthotopique était devenue une option thérapeutique valable, parmi d'autres [131].



**Figure 46 : Survie de l'hépatoblastome en fonction du taux d'AFP au diagnostic (étude de P. Czauderna et al.) [145].**

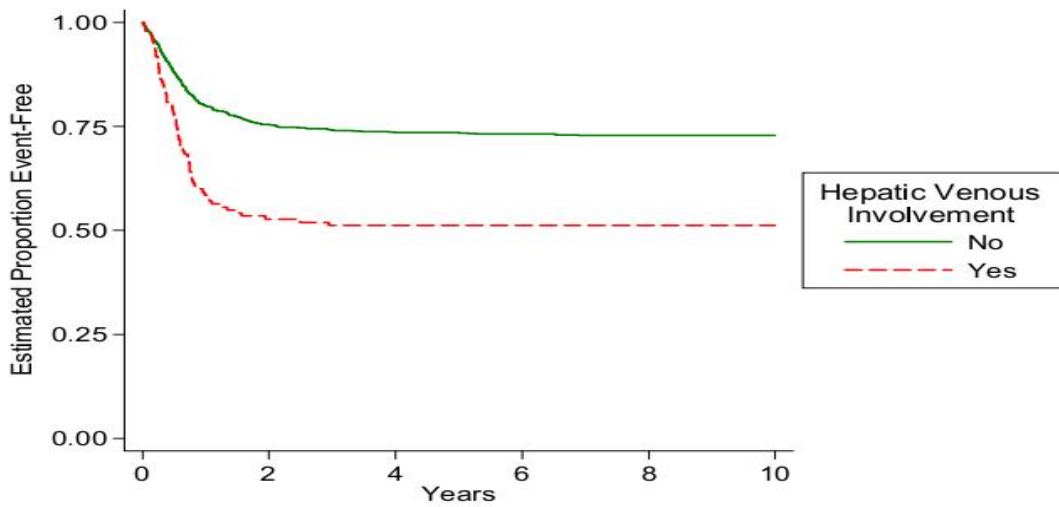


**Figure 47 : Survie de l'hépatoblastome en fonction de stade PRETEXT (étude de P. Czauderna et al.) [145].**

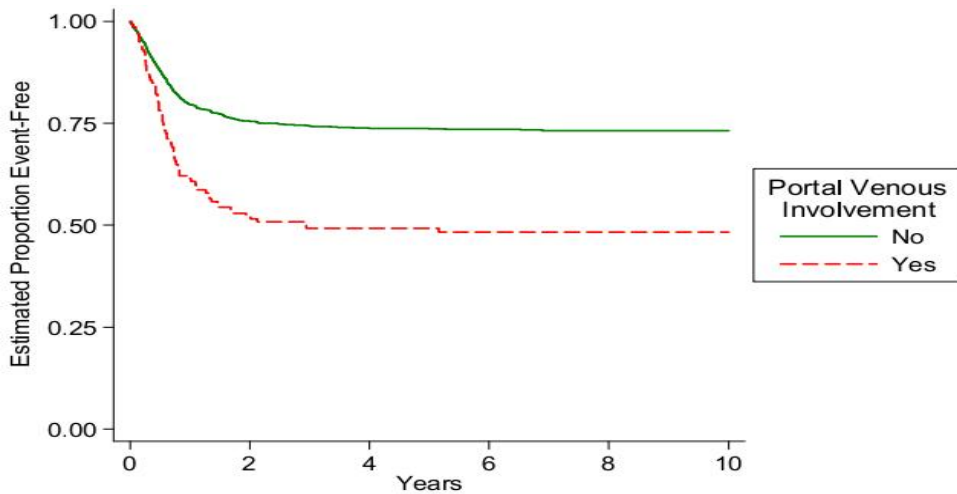
#### **4. Envahissement vasculaire :**

L'invasion vasculaire a été considérée comme un facteur pronostique important pour l'hépatoblastome, bien que ce problème reste discuté dans la littérature [19,37].

De nombreuses études ont montré que l'invasion vasculaire microscopique a été un prédicteur important de la survie de l'hépatoblastome, impliquant la veine porte principale / ou les deux branches majeurs et les veines VCI et / ou hépatiques [75] (Figure 48, 49). Dans leur étude, G.-L. Qiao et al. ont identifié 25 patients (22,3%) ayant présenté des signes pathologiques d'invasion vasculaire (17 veines portes, 8 branches de la veine cave inférieure et /ou veines hépatiques [19]. Le taux d'EFS à 5 ans de ces patients (35%) a été faible par rapport à ceux sans invasion (63,4%). L'étude menée par Y. Shi et al. a délimité l'influence de l'invasion vasculaire pathologique sur les résultats chez les patients ayant subi une résection d'hépatoblastome [146]. En effet, une différence significative de survie globale à 3 ans (3YOS) a été détectée entre les patients qui n'avaient pas d'invasion vasculaire pathologique (NVI) 95% et le groupe des patients qui l'avaient (VI) (61%). Une différence marginalement significative a été trouvée dans la survie sans récurrence à 3 ans (3YRFS) entre les groupes NVI (94%) et VI (76%). Les patients avec NVI n'avaient pas de maladie métastatique, présentaient un taux de récurrence plus faible, répondaient universellement à la chimiothérapie néo-adjuvante et étaient moins susceptibles d'avoir une histologie à petites cellules indifférenciées. Les résultats de cette étude montrent que l'envahissement vasculaire pathologique est associé à une survie globale plus faible chez les enfants qui subissent une résection chirurgicale d'hépatoblastome. Cependant, dans cette étude, la présence d'une invasion vasculaire pathologique n'a pas donné résultats défavorables chez les patients traités par transplantation hépatique orthotopique (OLT). Au fait, vingt et un enfants ont subi une greffe de foie orthotopique sans différence de 3YOS ou 3YRFS entre les deux groupes NVI et VI [146].



**Figure 48 : Survie de l'hépatoblastome en fonction d'invasion des veines hépatiques (étude P. Czuderna et al.) [145].**



**Figure 49 : Survie de l'hépatoblastome en fonction d'invasion de la veine porte (étude de P. Czuderna et al.) [145].**

## **5. Extension tumorale extra hépatique :**

La présence de métastases à distance (principalement dans les poumons) a été reconnue comme un facteur pronostique défavorable pour la survie à long terme chez les patients atteints d'hépatoblastome. Le taux d'EFS de ces enfants a été d'environ 25% [147]. De même, l'étude menée par G.-L Qiao et al. [19] a rapporté que le taux d'EFS de 5ans des patients avec des métastases a été de 24,3%, ce qui est comparable aux résultats précédemment rapportés (Figure 50). Dans le même cadre, l'étude établie par Allan et al. a montré que les patients atteints d'hépatoblastome local ont atteint un taux de survie de 80% à 5,10 et 20 ans après le diagnostic, alors que ceux présentant un hépatoblastome avec métastases à distances ont enregistré des taux de survie proches de 40% à tous les trois points temporels [35]. Dans l'étude menée par YI. Zhang, la présence de métastases intra-hépatiques a été identifiée comme principal facteur associé au taux faible de survie des sujets de stade IV [20]. Ainsi, le taux de mortalité des sujets de stade IV présentant une métastase intra-hépatique (69%) était significativement plus élevé que celui des patients de stade IV sans métastase intra-hépatique (26%).

## **6. Maladie multifocale :**

L'analyse univariée de l'étude SIOPEL 1 a montré que l'EFS à 5 ans a été significativement pire chez les patients avec des tumeurs multifocales (40%) que chez ceux avec tumeur unifocale (72%) [148]. L'étude de G.-L Qiao et al. [19] a démontré que la multifocalité tumorale a été un facteur de risque indépendamment associé à un pronostic négatif. En effet, le taux d'EFS à 5 ans des patients avec hépatoblastome multifocal (25,9%) a été faible par rapport à ceux qui ne le présentent pas (68,8%) (Figure 51).

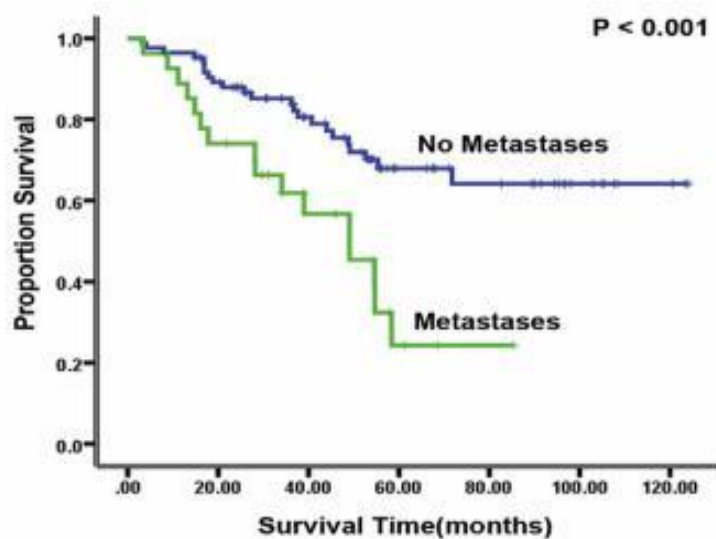


Figure 50 : Survie de l'hépatoblastome selon la présence des métastases (étude de G.-L. Qiao et al.) [19].

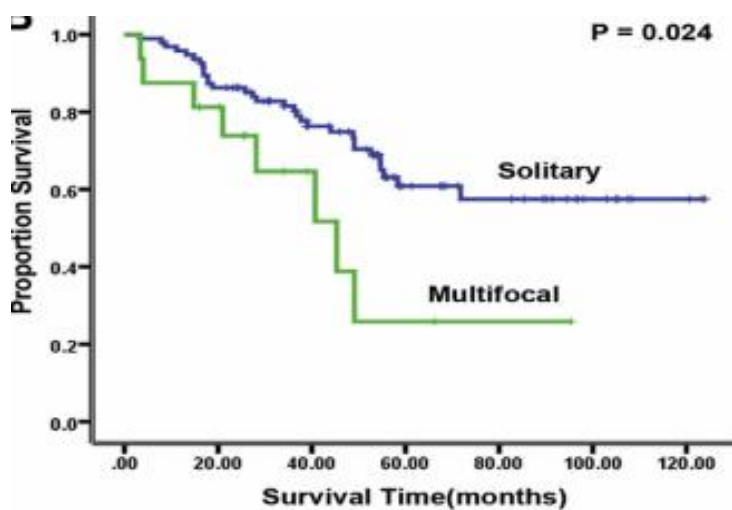
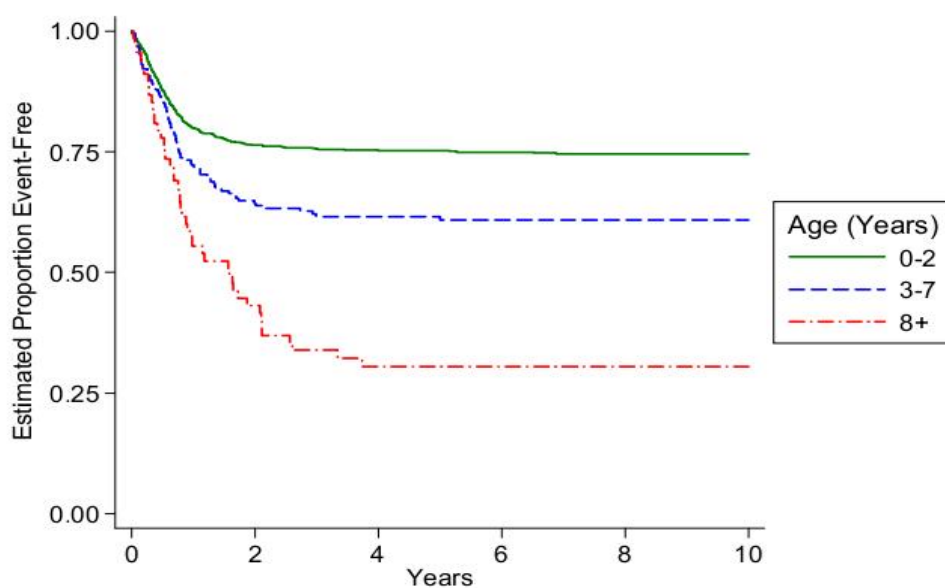


Figure 51 : Survie de l'hépatoblastome selon la présence de la multifocalité étude de (étude de G.-L. Qiao et al.) [19].

## 7. Age au diagnostic :

Allan et al. ont montré que le taux de survie était les plus élevés chez les enfants diagnostiqués à < 5 ans et atteignaient, dans le groupe de 0 à 4 ans, 64% à 5, 10 et 20 ans après le diagnostic [35]. Par conséquent, l'âge est un indicateur clinique important du pronostic ; les patients âgés entre 15 et 19 ans avaient le taux le plus bas de survie à 5 ans 20% et aucun patient n'est resté en vie à 10 ans après le diagnostic. Par conséquent, l'âge est un indicateur clinique important du pronostic ; les patients âgés entre 15 et 19 ans avaient le taux le plus bas de survie à 5 ans (20%) et aucun patient n'est resté en vie à 10 ans après le diagnostic (Figure 52).



**Figure 52 : Survie de l'hépatoblastome en fonction de l'âge au diagnostic (étude de Czauderna P et al.) [145].**

**Tableau 36 : La survie d'hépatoblastome en fonction des facteurs pronostics selon, l'étude de G.-L et al. [19].**

Facteurs pronostics	EFS à 5 ans %
<b>Taux d'AFP</b>	
100 ≤ AFP ≤ 1000 (ng/ml)	71,3
AFP < 100 ou > 1000 (ng/ml)	47
<b>Invasion vasculaire</b>	
Oui	35
Non	63,4
<b>Multifocalité</b>	
Oui	25,9
Non	68,8
<b>Stade PRETEXT</b>	
PRETEXT I, II et III	71,7
PRETEXT IV	41,8
<b>Métastases</b>	
Oui	24,3
Non	67,9

## **VIII. EVOLUTION :**

### **1. Rémission :**

L'amélioration spectaculaire de la survie des enfants atteints d'hépatoblastome, avec un taux de guérison actuel d'environ 75%, reflète à la fois les protocoles chimiothérapeutiques et la résection chirurgicale actuels. Les enfants présentant une extension tumorale extrahépatique, une tumeur multifocale, une invasion vasculaire et des métastases à distance ont un mauvais pronostic. Dans l'étude menée par Zhang et al., les taux de rémission complète et de rémission partielle ont été de 51 et 19,6% respectivement [149]. Par ailleurs, Wang et al. ont rapporté un taux de rémission complète estimé à 79,7% [150]. Dans notre étude, 7/10 des patients sont en rémission complète.

### **2. Suivi et survie :**

La surveillance après la fin du traitement comporte un dosage de l'alpha-foetoprotéine toutes les 6 semaines pendant les 2 premières années, tous les 3 mois la 2ème année puis tous les ans la 4ème et 5ème année, une radio de thorax et une échographie abdominale tous les 3 mois pendant les 2 premières années, tous les 6 mois la 2ème année puis tous les ans la 4ème et 5ème année. La surveillance de la toxicité du traitement nécessite un contrôle annuel de l'audiogramme, de l'échographie cardiaque et un dosage de magnésium [3].

Globalement le pronostic d'hépatoblastome s'est considérablement amélioré au cours des deux dernières décennies. En effet, la survie sans événement à 3 ans (EFS) et la survie globale (OS) des enfants atteints d'hépatoblastome sont actuellement estimées à 83 ; 95 ; 65 et 69% respectivement [38,151]. En outre, le groupe SIOPEL a lancé plusieurs études ayant montré des résultats excellents permettant des taux de

survie à 5 ans de près de 90% dans les stades I et II et 80% dans les stades III résecables. Dans les formes non résecables, la survie est de 50% [15]. Dans l'étude menée par Horton JD et al., les taux de survie globaux à 1, 3 et 5 ans ont été de 76; 63 et 60% respectivement [152]. De plus, Tsay et al. et Wang et al. ont rapporté un taux de survie à 5 ans de 67,7 et 90% respectivement [106,150] (Tableau 37). Dans notre série, le taux de survie globale, atteignant 7/10, coïncide avec les résultats rapportés dans la littérature.

**Tableau 37:** Survie globale des hépatoblastomes dans les différentes études.

Auteur	Année	Survie	Recul
Horton JD et al. [152]	2009	60%	5 ans
Zhang Yi et al.[149]	2017	76,5%	2 ans
Tsay P-K et al.[106]	2011	67,7%	5 ans
Wang TY et al.[150]	2017	90%	5 ans
Notre série	2018	7/10	7 ans et 7 mois

### **3. Rechute :**

Dans une grande étude rétrospective du groupe SIOPEL-3, les rechutes après l'obtention d'une rémission complète ont été rapportées chez moins de 12 % des cas. Le délai moyen de la rechute était de 12 mois mais six patients ont développé une rechute tardive (> 3 ans après le diagnostic) confirmant la nécessité d'un suivi prolongé bien au-delà de 5 ans après le diagnostic initial [153]. La plupart des échecs sont liées à une progression sous traitement de première ligne en particulier pour les patients métastatiques ou inopérables. Même si le pronostic des enfants présentant un hépatoblastome s'est amélioré de façon significative depuis deux décennies, le traitement des rechutes reste difficile. Selon les essais SIOPEL 1-3, les facteurs de risque d'échec chez les patients porteurs d'hépatoblastome comprennent PRETEXT IV, présence d'une atteinte vasculaire et présence d'un composant SCUD. L'incidence de la rechute selon le sous-type histologique prédominant n'a pas pu être analysée puisque ces données ne sont pas disponibles pour tous les patients dans les études SIOPEL. Cependant, le nombre de patients avec un composant SCUD (10/59) était plus élevé que rapporté dans la littérature où ce composant représente seulement 3% des cas [85].

Selon les essais SIOPEL 1-3, 59 rechutes ont été observées. La rechute était métastatique, locale et combinée dans 55%, 36% et 9% des cas respectivement. Dans la majorité des cas, le site des métastases était le poumon (84%), suivi du péritoine (12,5%) et du SNC (3,2%). 42% des patients ont pu être traités par une association de chimiothérapie et de chirurgie (avant ou après chimiothérapie), 35,6% ont été traités seulement par chimiothérapie, 12% ont subi une chirurgie seule et 8% ont reçu uniquement des soins palliatifs. Une seconde rémission complète a été obtenue chez 31 patients (52%). Par ailleurs, dans l'étude de Yi. Zhang et al. [20], le taux de rechute

était significativement plus élevé chez les sujets de stade IV par rapport aux sujets de stade III et II ; en effet la rechute de l'hépatoblastome a été détectée chez 1 patient de stade II, 9 patients de stade III et 35 patients de stade IV.

Dans différentes séries de cas, Les taux de récurrence de l'hépatoblastome après résection hépatique est de 8 à 25% [68, 146,154-157] (Tableau 38). Dans notre expérience, nous n'avons enregistré aucune récurrence.

Dans notre expérience, 7/10 des patients sont en rémission complète. Par ailleurs, 2/10 des patients sont décédés et un patient inopérable est perdu de vue.

**Tableau 38 : Taux de récurrence d'hépatoblastome après chimiothérapie néo-adjuvante et résection hépatique.**

Etude	Shanmugam N et al. [154]	Shi Y et al. [146]	Yada K et al. [155]	Malek MM et al. [156]	Hou JY et al. [157]	Sunil BJ et al. [68]
Récurrence rate	8.33%	12%	20%	16.67%	25%	8.33%

# CONCLUSION

A la lumière du présent travail, nous concluons que l'hépatoblastome reste une pathologie assez rare dans notre contexte. Les résultats obtenus rejoignent globalement ceux rapportés dans la littérature. L'hépatoblastome semble assez fréquent dans la tranche d'âge de 0 à 3 ans. L'histoire clinique, l'existence de facteurs de risque, le taux sérique de l'alpha-foetoprotéine rapporté à l'âge et l'aspect radiologique sont des éléments importants du diagnostic. L'anatomopathologie et les marqueurs tumoraux confirment le diagnostic et permettent de mettre en évidence des critères histopronostiques.

Sur le plan thérapeutique, le traitement est basé sur les recommandations de SIOPEL. Actuellement, le pronostic est satisfaisant atteignant près de 80% de survie globale compris dans le groupe des hauts risques.

En guise d'améliorer encore plus le pronostic des patients, il est nécessaire de suivre une stratégie en :

- améliorant la multidisciplinarité,
- prenant en charge le patient en sa globalité, aussi bien sur le plan médical, économique que social,
- établissant des protocoles de prévention et de prise en charge des complications adaptés à nos conditions.

La mise en place d'une stratégie pour un diagnostic précoce des cancers de l'enfant permet de diagnostiquer plus précocement cette tumeur et donc de diminuer le nombre de patients reçus à un stade avancé de la maladie.

# RESUMES

## Résumé

L'hépatoblastome est la tumeur hépatique maligne la plus fréquente en pédiatrie. Il atteint surtout l'enfant de moins de 3 ans et peut avoir plusieurs aspects histopathologiques selon le degré de maturation.

Ce travail est une étude rétrospective portant sur les cas d'hépatoblastomes diagnostiqués au sein de l'unité d'héματο-oncologie du service de pédiatrie (UHOP) du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 7 ans et 7 mois (du 1<sup>er</sup> Janvier 2011 au 31 Juillet 2018). Notre objectif est d'étudier les aspects épidémio-cliniques, radiologiques, thérapeutiques et évolutifs à travers nos patients.

Nous avons colligé durant cette période 10 cas âgés entre 3 mois et demi et 1 an avec une moyenne d'âge de 7,6 mois, un pic de fréquence entre 6 mois et 1 an (8/10 des cas) et un sexe ratio (M/F) de 1. Les antécédents personnels ont été dominés par la prématurité, le faible poids de naissance et l'hémi hypertrophie corporelle (2 cas pour chacun). Le délai entre les premiers symptômes et l'admission a varié entre 9 et 97 jours avec une moyenne de 39 jours. Les circonstances de découverte sont représentées par des signes généraux faits d'une AEG (2 cas), une perte de poids (4 cas), une fièvre (5 cas), une pâleur cutanéomuqueuse (8 cas) une anorexie (2 cas) et des signes fonctionnels : une augmentation du volume abdominal (9 cas), des douleurs abdominales et des troubles de transit (1 cas) et des nausées avec vomissements (2 cas). Les manifestations cliniques sont représentées par : une pâleur cutanéomuqueuse (10 cas), une déshydratation (1 cas), un retard pondéral (5 cas), une dysmorphie (2 cas), une masse abdominale et une hépatomégalie (7 cas pour chacun), une ascite (2 cas).

Le bilan d'extension a révélé des métastases pulmonaires (4 cas), des adénopathies médiastinales (1 cas), un épanchement péritonéal (1 cas), une infiltration de la graisse sous hépatique (1 cas) et des adénopathies profondes (3 cas). Selon la classification PRTEXT, le stade II est prédominant (5/10 des cas) et les stades I, III et IV représentent 2/10, 1/10 et 2/10 des cas respectivement. 5/10 des cas ont été classés groupe pronostique haut risque et 5/10 des cas groupe risque standard. Le délai de prise en charge a varié entre 6 à 13 jours avec une moyenne de 8,4 jours. 8/10 des cas ont bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante. 8/10 des cas ont bénéficié d'un traitement chirurgical. 7/10 des patients sont en rémission complète et 2/10 sont décédés.

A la lumière de ces résultats, l'hépatoblastome est une maladie rare et grave chez l'enfant. Il constitue un modèle de tumeur nécessitant une coopération et une concertation entre l'oncologue et le chirurgien, le radiologue, le biologiste et l'anatomopathologiste pour un meilleur pronostic.

## **Abstract**

Hepatoblastoma (HB) is the most common malignant liver tumor in childhood. It mainly affects the child under 3 years and may have several histopathological features depending on the degree of maturation.

This work is a retrospective study of all cases of hepatoblastoma followed within the unit of Pediatric Hematology–Oncology department of the University Hospital Hassan II of Fez, over a period of 7 years and seven months (from January 2011 to July 2018). Our objective is to study the epidemiological, clinical, radiological, therapeutic and evolutionary aspects of hepatoblastoma through our patients.

We collected during this period 10 cases aged between 3 months and a half and 1 year with an average age of 7.6 months, a frequency peak between 6 months and 1 year (7/10 cases) and a sex ratio of 1. Personal history was dominated by prematurity, low birth weight, and hematologic hypertrophy (2 cases for each). The delay between the first symptoms and admission ranged between 9 and 97 days with an average of 39 days. The circumstances of discovery were general signs made of alteration of the general state (2 cases), weight loss (4 cases), fever (5 cases), cutaneo–mucous paleness (8 cases) and anorexia (2 cases). Functional signs: increased abdominal volume (9 cases), abdominal pain and transit disorders (1 case for each) and nausea with vomiting (2 cases). The clinical manifestations are represented by cutaneo–mucous paleness (10 cases), dehydration (1 case), weight loss (5 cases), dysmorphism (2 cases), abdominal mass and hepatomegaly (7 cases for each) and ascites (2 cases).

The extension assessment revealed pulmonary metastases (4 cases), mediastinal adenopathies (1 case), peritoneal effusion (1 case), infiltration of the fat under hepatic (1 case) and deep lymphadenopathy (3 cases). According to the PRTEXT

classification, stage II is predominant (5/10 cases) and stages I, III and IV represent 2/10, 1/10 and 2/10 respectively. 5/10 cases were classified high-risk prognostic group and 5/10 risk group standard. Time management varied between 6 to 13 days with an average of 8.4 days. 8/10 of patients received neo-adjuvant chemotherapy. 8/10 received surgical treatment. 7/10 of patients are in complete remission and 2/10 have died.

In the light of these results, hepatoblastoma is a rare and serious disease in children. It constitutes a tumor model requiring cooperation and consultation between the oncologist and the surgeon, the radiologist, the biologist and the anatomopathologist for a better prognosis.



# ANNEXES



## Unité d'hémo-oncologie

### Fiche d'exploitation des hépatoblastomes suivis au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie au CHU Hassan II de Fès

N° :

#### I-Identification :

-Non : Prénom : IP :

-Date de naissance :

-Age actuel : âge au moment de diagnostic : mois

-Sexe : M  F

-Niveau socio-économique : bas  moyen  élevé

-Originaire de :

-Couverture sociale : RAMED

Mutualiste : CNOPS  CNSS  FAR  Autre

-Adressé par :

Pédiatre

Généraliste

Chirurgien pédiatre

Autres

**II-Antécédents pathologiques :****+ Personnels :**

- Prématurité : Non  Oui  -AG : SA
- Faible poids de naissance : Non  Oui  -Poids : g
- Facteurs de prédisposition génétique : Non  Oui
- Sd de Li-Fraumani
- Beckwith-wiedmann
- Sd de down
- Hémi hypertrophie corporelle
- Tumeur de Wilms
- Utilisation de contraceptifs oraux chez la mère
- Sd d'alcoolisme fœtal

**+ Familiaux :**

- Consanguinité : Non  Oui  Non précisé
- Cancer dans la famille : Non  Oui
- Polypose adénomateuse familiale : Non  Oui

**III-Diagnostic clinique :**

\_ Délai entre l'apparition des symptômes et la première consultation :

- Nombre de médecins consultés : Spécialités :

- Durée d'évolution avant l'admission chez nous :

-Date de consultation : -Délai diagnostic :

-Circonstances de découverte :

- Signes généraux :

AEG  Perte de poids  Anorexie

Pâleur cutanéomuqueuse  Fièvre

- Signes fonctionnels :

Augmentation du volume abdominal : Non  Oui

Douleurs abdominales : Non  Oui

Vomissements : Non  Oui

Nausées : Non  Oui

Troubles de transit : Non  Oui


Ictère : Non  Oui

Sd Hémorragique : Non  Oui

Refus de téter : Non  Oui

-Découverte fortuite : Non  Oui

-Données de l'examen clinique :

 Examen général :


FC : FR : Température : TA : Glycémie capillaire :

Poids : kg (DS) Taille : cm (DS)

PA : cm PO : cm

Conjonctives : Déshydratation : Non  Oui

Dysmorphie : Non  Oui

 Examen abdominal :

- Distension abdominale : Non  Oui

- Sensibilité abdominale : Non  Oui

- Masse abdominale : Non  Oui

Siège : Taille :

- Hépatomégalie : Non  Oui

FH= Débord hépatique : TDD

– Signes d’HTP :

CVC : Non  Oui

Ascite : Non  Oui

Splénomégalie : Non  Oui

– Orifices herniaires libres : Non  Oui

**+** Examen des aires ganglionnaires :

– Adénopathies périphériques : Non  Oui

Siège :

**+** Examen pleuropulmonaire :

– Dyspnée : Non  Oui

– Sd d’épanchement liquidien : Non  Oui

**+** Examen cardiovasculaire :

Normal : Non  Oui

Anomalies :

**+** Autres anomalies de l’examen clinique :

**IV–Diagnostic paraclinique :**

**+** Imagerie

▪ ASP : Non  Oui

Calcifications : siège : Aspect :

▪ Echographie abdominale :

Masse :

– Siège : Taille :

– Echostructure : Tissulaire Non  Oui

– Echogénicité : Hyperéchogène : Non  Oui

Hétérogène : Non  Oui

– Limites :

- Zones hémorragiques : Non  Oui
- Zones de nécrose : Non  Oui
- Calcifications : Non  Oui
- Vascularisation au doppler : Non  Oui

Signes associées :

- Epanchement péritonéal : Non  Oui

- **TDM abdominale :**

Masse :

- Siège : Taille :
- Segments atteints : nombre :
- Densité tissulaire : Non  Oui
- Limites :
- Zones de nécrose : Non  Oui
- Zones hémorragiques : Non  Oui
- Calcifications : Non  Oui

Si oui, siège

- Rehaussement : homogène  hétérogène
- Vascularisations : Non  Oui

Signes associées :

- Epanchement péritonéal : Non  Oui
- Rapports avec les organes de voisinage :

Extension :

- ADP  Si Oui siège
- Rapports avec les axes vasculaires :

VCI Veines sus hépatiques

Tronc porte

▪ **IRM abdominale :**

**Masse :**

- Siège : taille :
- Segments atteints : nombre :
- Aspect de la tumeur :
  - T1 : hypointense  hétérogène
  - T2 : hyperintense  hétérogène
- Limites :
- Zones de nécrose : Non  Oui
- Zones hémorragiques : Non  Oui
- Calcifications : Non  Oui
- Si oui, siège
- Rehaussement : homogène  hétérogène
- Vascularisations : Non  Oui

**Signes associées :**

- Epanchement péritonéal : Non  Oui
- Rapports avec les organes de voisinage :

**Extension :**

- ADP  Si Oui siège
- Rapports avec les axes vasculaires :
  - VCI
  - Veines sus-hépatiques
  - Tronc porte

**Biologie :**

- NFS : Hb: VGM : CCMH :

GB : PNN : Lymph : Plaquettes :  
 -Bilan hépatique : GOT : GPT : BT : BD : BL :  
 GGT : PAL : TP : TCK :  
 -Ionogramme complet : Glycémie : Urée : Créat : K+ : Na+ :  
 Cl : Ca :

-Bilan de lyse : Acide urique : LDH : Ca : Phosphore :

-Protides : EPP :

- Sérologies virales : négatives  positives

**V-Bilan de confirmation diagnostic :**

▪ Taux sérique AFP :  $\beta$ -HCG :

▪ Biopsie hépatique faite :

- Echo guidée : Non  Oui

- Chirurgicale : Non  Oui

- Pièce de résection tumorale : Non  Oui

▪ Etude Anatomopathologique :

- Siège :

- Diamètre :

- Caractère : Unique : Non  Oui

Multifocal : Non  Oui

- Type histologique :

Caractère de résection : Complet : Non  Oui

Incomplet : Non  Oui

Invasion capsulaire : Non  Oui

Invasion vasculaire : intra tumorale : Non  Oui

Extra tumorale : Non  Oui

Réponse à la chimiothérapie : Non  Oui

Limites de résection saines :

Non Oui **VI-Bilan d'extension :**▪ RX poumon : normal  anormal ▪ TDM TAP :- Métastases pulmonaires : Non  Oui - Métastases médiastinales : Non  Oui -Epanchement pleural : Non  Oui -Epanchement péricardique : Non  Oui -Envahissement vasculaire : Non  Oui -Envahissement des structures biliportées : Non  Oui -Infiltration de la graisse sous hépatique : Non  Oui -Métastases (rénale, surrénale, rate et pancréas) : Non  Oui -Epaississement digestif : Non  Oui -Ascite : Non  Oui -Adénopathies profondes : Non  Oui -Lésions osseuses : Non  Oui **VII-Classifications :**+ Classification PRETEXT :

▪ Nombre de segments envahis : PRETEXT :

▪ Extension locorégionale :

- Extension à la veine cave et/ou les veines sus-hépatiques : V

Atteinte d'une veine sus-hépatique : V1+Atteinte de 2 veines sus-hépatiques : V2+Atteinte des 3 veines sus-hépatiques et/ou de la veine cave : V3+

- Extension dans le tronc porte et/ou dans les 2 branches droite et gauche de la veine porte : P

Atteinte d'une branche porte : P1 +

Atteinte des 2 branches porte et/ou du tronc porte : P2+

Extension abdominale extra hépatique : E+ : Non  Oui

▪ Métastase :

M+ : Non  Oui

✚ Stratification du risque :

Risque standard

Haut risque

**VIII-Prise en charge thérapeutique :**

✚ Chimiothérapie :

- Date de début du traitement :

▪ **Hépatoblastome risque standard :**

-Protocole de chimiothérapie utilisé :

**SIOPEL 3 Protocole A** : Non  Oui

- Cures de chimiothérapie en pré-opératoire :

Première cure : date J1 : complications :

2<sup>ème</sup> cure : date J15 : complications :

3<sup>ème</sup> cure : date J36 : complications :

4<sup>ème</sup> cure : date J57 : complications :

- Cures de chimiothérapie en post-opératoire :

Première cure : date J1 : complications :

2<sup>ème</sup> cure : date J21 : complications :

**SIOPEL3 Protocole B** : Non  Oui

- Cures de chimiothérapie en pré-opératoire :

Première cure : date J1 : complications :

2<sup>ème</sup> cure : date J15 : complications :

- 3<sup>ème</sup> cure : date J29 : complications :
- 4<sup>ème</sup> cure : date J44 : complications :
- Cures en post-opératoire :
- Première cure : date J1 : complications :
- 2<sup>ème</sup> cure : date J21 : complications :
- Durée entre dernière cure pré-opératoire et chirurgie :
- Durée entre chirurgie et première cure en post opératoire :
- Evaluation au début :
- Clinique : taille de la masse : FH : cm
- Biologie : taux d'AFP :
- Evaluation entre J15-36 :
- Clinique : taille de la masse : FH : cm
- Biologie : taux d'AFP :
- Radiologie : réduction tumorale : Non  Oui
- Si Oui : combien en % :
- Evaluation après J57 :
- Clinique : taille de la masse : FH :
- Biologie : taux d'AFP :
- Radiologie : réduction tumorale : Non  Oui
- Si Oui : combien en % :
- Evaluation après chirurgie :
- Clinique :
- Biologie : taux d'AFP :
- Radiologie :
- Hépatoblastome Haut risque :
- Cures de chimiothérapie en pré-opératoire :

- 1<sup>ère</sup> cure : date S1 : complications :
- 2<sup>ème</sup> cure : date S3 : complications :
- 3<sup>ème</sup> cure : date S5 : complications :
- 4<sup>ème</sup> cure : date S7 : complications :
- 5<sup>ème</sup> cure : date S9 : complications :
- 6<sup>ème</sup> cure : date S11 : complications :
- 7<sup>ème</sup> cure : date S13 : complications :
- Cures de chimiothérapie en post-opératoire :
- Première cure : date S1 : complications :
- 2<sup>ème</sup> cure : date S2 : complications :
- 3<sup>ème</sup> cure : date S3 : complications :
- Durée entre dernière cure pré-opératoire et chirurgie :
- Durée entre chirurgie et première cure en post opératoire :
- Evaluation au début :
    - Clinique : taille de la masse : FH : cm
    - Biologie : taux d'AFP :
    - Evaluation entre S7-S9 :
      - Clinique : taille de la masse : FH : cm
      - Biologie : taux d'AFP :
      - Radiologie : réduction tumorale : Non  Oui
      - Si Oui : combien en %
    - Evaluation avant chirurgie :
      - Clinique : taille de la masse : FH : cm
      - Biologie : taux d'AFP :
      - Radiologie : réduction tumorale : Non  Oui
      - Si Oui : combien en %

▪ Evaluation après chirurgie :

- Clinique :

- Biologie : taux d'AFP :

- Radiologie :

✚ Traitement chirurgical :

- Date de chirurgie :

- Type de chirurgie :

Hépatectomies droites

Hépatectomies gauches

Segmentectomies

Bisegmentectomies

- Voie d'abord :

▪ Date de fin de traitement :

▪ Durée de traitement :

▪ Evaluation fin traitement :

- Biologie : taux d'AFP :

- TDM abdominale :

✚ Traitement palliatif :

- Indications :

- Protocole :

- Date de début

**IX-Caractéristiques évolutives :**

▪ Rémission complète : Non  Oui

▪ Rechute : Non  Oui

Hépatique  Extra hépatique

- Date de survenue de la rechute :

- Délai de survenue de la rechute :

- Traitement de la rechute :

Chimiothérapie complémentaire

Reprise chirurgicale

Traitement palliatif

▪ Abandon de traitement : Non  Oui

▪ Perdu de vue : Non  Oui

▪ Décès : Non  Oui

Si oui cause de décès :

Date de décès :

Cure de chimiothérapie :

▪ Autres complications :

### **X-Surveillance après traitement :**

- Date des dernières nouvelles :

- Durée d'évolution après fin du traitement :

- Clinique :

- Biologie : TP : TCK : GOT : GPT : AFP :

- Echo abdominale :

Foie :

Le reste :

### **XI-Complications secondaires :**

- Tumeur secondaire : sarcome  Autres :

- Autres :

# BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Perilongo G, Malogolowkin M, Feusner J. Hepatoblastoma clinical research : lessons learned and future challenges. *Pediatr Blood Cancer* 2012 ; 59:818–21.
- [2]. Reynolds M. *Pediatric liver tumors.Cancer Treat Res* 2001 ; 109:299–312.
- [3]. D'Andon A, Hartmann O, Vassal G. LES TUMEURS DU FOIE. Institut de cancérologie Gustave–Roussy. Décembre 2006.
- [4]. Misick OS. A case of teratomahepatis. *J Pathol Bacteriol.* 1898 ; 5:128–37.
- [5]. Willis RA. Some uncommon and recently identified tumours. In : Cameron R, Payling Wright G, editors. *The pathology of the Tumors of Children.* Springfield : Charles C. Thoma ; 1962.pp. 57–61.
- [6]. Ishak KG, Glunz PR. Hepatoblastoma and hepatocarcinoma in infancy and childhood : Report of 47 cases. *Cancer.* 1967 ; 20/396–422.
- [7]. Zimmermann A. Hepatoblastoma with cholangioblastic features ('cholangioblastic hepatoblastoma') and other liver tumors with bimodal differentiation in young patients. *Med Pediatr Oncol.* 2002 ; 39:487–91.
- [8]. Franchi–Abella S, Pariente D. Imaging paediatric hepatic tumours. *EMC–Radiologie* 2 (2005) 617–636.
- [9]. <http://jim.bmj.com/content/early/2017/09/27/jim-2017-000531>
- [10]. SFCE, <http://sfce1.sfpediatricie.com>.
- [11]. Roebuc DJ, Olsen O, Pariente D. Radiological staging in children with hepatoblastoma. *Pediatr Radiol* 2006 ; 36:176–82.
- [12]. Taque S, Buendia MA, Fabre M, et al. Ce qu'il faut retenir sur l'hépatoblastome de l'enfant. *Revue d'oncologie hématologie pédiatrique* 2013 ; 1:111–119.
- [13]. [www.hepatoweb.com](http://www.hepatoweb.com)

- [14]. Roebuk DJ, Aronson D, Clapuyt P, et al. 2005 PRETEXT : a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol* (2007) 37:123–132.
- [15]. Harif M. Le cancer chez l'enfant, aspects pratiques 2012 ; 60:157–62.
- [16]. Von Schweinitz D, MD, PhD. Hepatoblastoma : recent developments in research and treatment. *Seminars in Pediatric Surgery* 2012 ; 21:21–31.
- [17]. Sharma D, Subbarao G, Saxena R. Hepatoblastoma. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2017 ; 34:192–200.
- [18]. Mody RJ, Pohlen JA, Malde S, et al. FDG PET for the study of primary hepatic malignancies in children. *Pediatr Blood Cancer* 2006 ; 47:51–55.
- [19]. Qiao GL, Li L, Cheng W, Ge J, Zhang Z, Wei Y. Predictors of survival after resection of children with hepatoblastoma : A single Asian center experience. *Eur J Surg Oncol*. 2014 ; 40(11) :1533–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2014.07.033>.
- [20]. ZHANG Y, ZHANG W, TANG S, et al. A single-center retrospective study of pediatric hepatoblastoma. *ONCOLOGY LETTERS* 12: 3919–3925, 2016.
- [21]. Gatta G, Ferrai A, et al. Embryonal cancers in Europe. *European Journal of Cancer* (2012) 48, 1425–1433.
- [22]. Pateva IB, Rachel A, Steams DS. Hepatoblastoma in an 11-year-old. *Medicine* (2017) 96:2(e5858).
- [23]. Eno-Obong Edet Utuk et al. Childhood cancers in a referral hospital in south-south Nigeria : a review of the spectrum and outcome of treatment. *The Pan African Medical Journal* (2015) 22:325.
- [24]. Sisay Yifru and Dagnachew Muluye. Childhood cancer in Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes* (2015) 8:474.
- [25]. Hadley G. P, Govender D, Landers G. Primary tumours of the liver in children : an African perspective. *Pediatr Surg Int* (2004) 20: 314–318.

- [26]. Emre S, Umman V, Rodriquez-Davalos M. Current concepts in pediatric liver tumors. *Pediatr Transplant* 2012 ; 16:549-63.
- [27]. Mokhtar N, Gouda I, Adel I. Cancer pathology registry and time trend analysis. Cairo, Egypt : El-Sherra Press, 2007:20-1.
- [28]. Moore SW, Davidson A, Hadley GP. Malignant Liver Tumors in South African Children : A National Audit. *World J Surg* (2008) 32:1389-1395.
- [29]. EL ALAOUI Houda. Les localisations abdomino-pelviennes des cancers chez l'enfant ; Thèse de médecine, fac de Rabat, 2015, N° :165.
- [30]. De Fine Licht S, Schmidt LS, Rod NH, et al. Incidence of HB in the Nordic countries. *Int J Cancer* 2012 ; 131 :E555-61.
- [31]. Czauderna P, et al. Hepatoblastoma : pathology, genetics, risk stratification and chemotherapy. *Hematology and oncology*. Volume 26. Number 1. February 2014.
- [32]. <http://seer.cancer.gov>. Surveillance epidemiology and end results website. 2009.
- [33]. Spector LG, Feusner JH, Ross JA. Hepatoblastoma and low birth weight. *Pediatr Blood Cancer* 2004 ; 43:706.
- [34]. Ries LA, Eisner MP, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999. National Cancer Institute, Bethesda, MD : 2002.
- [35]. Allan BJ, Parikh PP, Diaz S, et al. Predictors of survival and incidence of hepatoblastoma in the paediatric population. *HPB* 2013, 15, 741-746.
- [36]. Yuan X.-J, Wang H.-M, et al. Multidisciplinary effort in treating children with hepatoblastoma in China. *Cancer Letters* 375 (2016) 39-46.
- [37]. Maibach R, Roebuck D, Brugieres L, Capra M, Brock P, Dall'igna P, et al. Prognostic stratification for children with hepatoblastoma : The SIOPEL experience. *Eur J Cancer*. 2012 ; 48:1543-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.12.011>.

- [38]. Zsíros J, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Czauderna P et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery : Results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol* 2010 ; 28:2584-2590.
- [39]. Fabre M, Yilmaz F, Annick Buendia M. Les tumeurs hépatiques de l'enfant : expérience à propos de 245 tumeurs et revue de la littérature. *Ann Pathol* 2004 ; 24:536-55.
- [40]. De Ioris M, Brugieres L, Zimmermann A, et al. Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis : The SIOPEL group experience. *Eur J Cancer* 2008 ; 44:545-50.
- [41]. Julia E. Heck et al. Case-control study of birth characteristics and the risk of hepatoblastoma. *Cancer Epidemiology* 37 (2013) 390-395.
- [42]. Fawzy M, Bahnassy A, El-Wakil M, Abdel-Sayed A. Hepatoblastoma survival and the prognostic role of cancer stem cell markers. *Int J Cancer Ther Oncol* 2014 ; 2(1):02011.
- [43]. Trobaugh-Lotrario AD, Chaiyachati BH, Meyers RL, et al. Outcomes for Patients with Congenital Hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013 ; 60:1817-1825.
- [44]. DeBaun MR, Tucker MA. Risk of cancer during the first four years of life in children from The Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry. *J Pediatr* 1998 ; 132:398-400.
- [45]. Spector LG and Birch J. The Epidemiology of Hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012 ; 59:776-9.
- [46]. El Asmar A, El Rassi Z. Hepatoblastoma in childhood, long-term survival achieved 2 case reports and literature review. *International Journal of Surgery Case Reports* 21 (2016) 55-58.
- [47]. Harvey J, Clark S, Hyer W et al. Germline APC mutations are not commonly seen in children with sporadic hepatoblastoma. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008 ; 47:675-677.

- [48]. Hirschman BA, Pollock BH, Tomlinson GE. The spectrum of APC mutations in children with hepatoblastoma from familial adenomatous polyposis kindreds. *J Pediatr* 2005 ; 147:263–6.
- [49]. Sparago A, Russo S, Cerrato F, et al. Mechanisms causing imprinting defects in familial Beckwith–Wiedemann syndrome with Wilms tumour, *Hum Mol Genet* 2007 ; 16: 254–264.
- [50]. Gicquel C, Rossignol S, Lebouk Y. Syndrome de Wiedemann–Beckwith. In : *Prise en charge des maladies génétiques en pédiatrie*. Paris : Doin ; 2006. p. 31–41.
- [51]. Santiago J, Muszla M, Samson C, et al. Risque tumoral et syndrome de Wiedemann–Beckwith : quelle surveillance proposer ? *Archives de pédiatrie* 2008 ; 15:1498–15502.
- [52]. Kitanovski L, Ovcak Z, Jazbec J. Multifocal hepatoblastoma in a 6–month–old girl with trisomy 18 : A case report. *J Med Case Reports* 2009 ; 3:8319.
- [53]. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Krush AJ, et al. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *J Pediatr* 1991 ; 119:766–768.
- [54]. Tanimura M, Mtsui I, Abe J, et al. Increased risk of hepatoblastoma among immature children with a lower birth weight. *Cancer Res* 1998 ; 58:3032–3035.
- [55]. Ansell P, Mitchell CD, Roman E, et al. Relationships between perinatal and maternal characteristics and hepatoblastoma : A report from the UKCCS. *Eur J Cancer* 2005 ; 41:741–748.
- [56]. Spector LG, Puumala SE, Carozza SE, et al. Cancer risk among children with very low birth weights. *Pediatrics* 2009 ; 124:96–104.
- [57]. Pu CL, Guo CB, Jin XQ, et al. [Retrospective analysis of maternal and infant birth features of hepatoblastoma patients]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2009 ; 17:459 –461.

- [58]. McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, et al. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. *Am J Epidemiol* 2006 ; 163:818– 828.
- [59]. Buckley JD, Sather H, Ruccione K, et al. A case-control study of risk factors for hepatoblastoma. A report from the childrens Cancer Study Group. *Cancer* 1989 ; 64:1169–1176.
- [60]. Pang D, McNally R, Birch JM. Parental smoking and childhood cancer : Results from the United Kingdom Chidhood Cancer Study. *Br J Cancer* 2003 ; 88:373–38.
- [61]. Sorahan T, Lancashire RJ. Parental cigarette smoking and childhood risks of hepatoblastoma : OSCC data. *Br J Cancer* 2004 ; 90 :1016–1018.
- [62]. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens–Part E: Tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009 ; 10:1033–1034.
- [63]. Kader MA et al. The utility of 64-multidetector computed tomography in the diagnosis and staging of hepatoblastoma patients, *Egypt J Radiol Nucl Med* (2016).
- [64]. Ghanem Afifa. L'hépatoblastome chez l'enfant ; Thèse de médecine, fac de Rabat, 2012, N° :214.
- [65]. Shukla PJ, Barreto SG, Qureshi SS, et al. Hepatoblastoma : a single institutional experience of 18 cases. *Pediatr Surg Int* (2008) ; 24: 799–802.
- [66]. Anderws WS. Lesions of the liver. In : Holcomb GW, Murphy JP, Ostlie DJ, editors. *Ashcraft's pediatric surgery*. 5th edition. Philadelphia : WB Saunders ; 2010. p. 903–9.
- [67]. Katherine P. Davenport, Felix C. Blanco, Anthony D. Scandler. Pediatric Malignancies Neuroblastoma, Wilm's Tumor, Hepatoblastoma, Rhabdomyosarcoma, and Sacrococcygeal Teratoma. *Surg Clin N Am* 92 (2012) 745–767.

- [68]. Sunil BJ, Palaniappan R, Venkitaraman B, Ranganathan R. Surgical Resection for Hepatoblastoma–Updated Survival Outcomes. *J Gastrointest Canc* 2017.
- [69]. Davies JQ, de la Hall PM, Kaschula RO, Sinclair–Smith CC, Hartley P, Rode H, et al. Hepatoblastoma–evolution of management and outcome and significance of histology of the resected tumor. A 31–year experience with 40 cases. *J Pediatr Surg*. 2004 ; 39(9) : 1321–7.
- [70]. M. Beth McCarville and Roebuck DJ. Diagnosis and Staging of Hepatoblastoma : Imaging Aspects. *Pediatr Blood Cancer* © 2012 Wiley Periodicals, Inc.
- [71]. McCarville ME, Furman WL. Hepatoblastoma. EMedicine from WebMD. Available at : <http://www.emedicine.com/radio/topic331.htm>
- [72]. Chung EM, Lattin Jr GE, Cube R, Lewis RB, Marichal–Hernandez C, Shawhan R, et al. From the archives of the AFIP : pediatric liver masses : radiologic–pathologic correlation. Part 2. Malignant tumors. *Radiographics* 2011 ; 31:483–507.
- [73]. Branchereau S, Gauthier F, Fabre M, Pariente.D Brugieres.L, Laithier. Tumeurs du foie de l'enfant. 2011
- [74]. Prokurat A, Kluge P, Kosciesza A, Perek D, Kappeler A, Zimmermann A. Transitional liver cell tumors (TLCT) in older children and adolescents : a novel group of aggressive hepatic tumor expressing beta–catenin. *Med Pediatr Oncol* 2002 ; 39:510–8.
- [75]. Von Schweinitz D, Hecker H, Harms D, et al. Complete resection before development of drug resistance is essential for survival from advanced hepatoblastoma–a report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB–89. *J Pediatr Surg* 1995 ; 30:845–52.
- [76]. Fuchs J, Rydzynski J, Von Schweinitz D, et al. Study Committee of the Cooperative Pediatric Liver Tumor Study Hb 94 for the German Society for Pediatric Oncology and Hematology. Pretreatment prognostic factors and treatment results in children with hepatoblastoma ; a report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB94. *Cancer* 2002 ; 95:172–82.

- [77]. Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, et al. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma : a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000 ; 18:2665-75.
- [78]. Lopez-Terrada D, Alaggio R, de Davila MT, Czauderna P, Hiyama E, Katzenstein H, et al. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification : proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Mod Pathol* 2013, <http://dx.org/10.1038/modpathol.2013>.
- [79]. F. Cholet, J.-B. Noursbaum, N. Lagarde et al. Tumeurs hépatiques malignes primitives en dehors du carcinome hépatocellulaire. *EMC-Hépatogastroentérologie* 2005 ; 2:19-27.
- [80]. Wanaguru D, Shun A, Price N, Karpelowsky J. Outcomes of pulmonary metastases in hepatoblastoma -is the prognosis always poor ? *J Pediatr Surg* 2013 ; 48:2474-2478, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.08.023>.
- [81]. Black CT, Luck SR, Musemeche CA, et al. Aggressive excision of pulmonary metastases is warranted in the management of childhood hepatic tumors. *J Pediatr Surg* 1991 ; 26:1082-6.
- [82]. Passmore SJ, Noblett HR, Wisheart JD, et al. Prolonged survival following multiple thoracotomies for metastatic hepatoblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1995 ; 24:58-60.
- [83]. Matsunaga T, Sasaki F, Ohira M, et al. Analysis of treatment outcome for children with recurrent or metastatic hepatoblastoma. *Pediatr Surg Int* 2003 ; 19:142-6.
- [84]. Fuchs J, Seitz G, Handgretinger R, et al. Surgical treatment of lung metastases in patients with embryonal pediatric solid tumors : an update *Semin Pediatr Surg* 2012 ; 21 :79-87.
- [85]. Schnater JM, Aronson DC, Plaschkers J et al. Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma : results from the first prospective trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group (SIOPEL-1). *Cancer*, 2002, 94 :1111-1120.

- [86]. Meyers RL, Katzenstein HM, Krailo M, et al. Surgical resection of pulmonary metastatic lesions in children with hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 2007 ; 42:2050–6.
- [87]. Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, et al. Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era—recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). *Eur J Cancer (Oxford, England 1990)* 2005 ; 41:1031–6.
- [88]. Meyers RL, Czauderna P, Otte JB. Review—Surgical treatment of hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012 ; 59:800–8.
- [89]. Rai P, Feusner JH. Cerebral Metastasis of hepatoblastoma : A Review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016 ; 38:279–282. [www.jpho-online.com](http://www.jpho-online.com)
- [90]. Venkatramani R, Stein J. E, Sapra A, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on resectability of stage III and IV hepatoblastoma. *BJS* 2015 ; 102:108–113. ([www.bjs.co.uk](http://www.bjs.co.uk)).
- [91]. Moon SB, Shin HB, Seo JM, Lee SK. Hepatoblastoma : 15–year experience and role of surgical treatment. *J.Korean Surg Soc* 2011, 81:134–140.
- [92]. Kremer N, Walther AE and Tiao GM. Management of hepatoblastoma : an update. *Curr Opin Peadiatr* 2014, 26:362–369.
- [93]. Hishiki T, Matsunaga T, Sasaki F, et al. Outcome of hepatoblastomas treated using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT) protocol–2 : report from the JPLT. *Pediatr Surg Int* 2011 ; 27:1–8.
- [94]. Malogolowkin MH, Katzenstein HM, Meyers RL, et al. Complete surgical resection is curative for children with hepatoblastoma with pure fetal histology : a report from the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol* 2011 ; 29:3301–3306.
- [95]. Meyers RL, Tiao GM, Dunn SP, Langham MR Jr. Liver transplantation in the management of unresectable hepatoblastoma in children. *Front Biosci* 2012 ; 4:1293– 1302.

- [96]. Eiso Hiyama. Pediatric hepatoblastoma : diagnosis and treatment. *Transl Pediatr* 2014 ; 3(4) :293–299.
- [97]. Perilongo G, Brown J, Shafford E, et al. Hepatoblastoma presenting with lung metastases : treatment results of the first cooperative, prospective study of the International Society of Pediatric Oncology on Childhood liver tumors. *Cancer* 2000 ; 89: 1845–53.
- [98]. [www.siopep.org](http://www.siopep.org)
- [99]. Tsai HL, Liu CS, Chin TW, Wei CF. Hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma in children. *J Chin Med Assoc.* 2004 ; 67(2) :83–8.
- [100]. Davies JQ, De la Hall PM, Kaschula RO, Sinclair-Smith CC, Hartley P, Rode H, et al. Hepatoblastoma–evolution of management and outcome and significance of histology of the resected tumor. A 31–year experience with 40 cases. *J Pediatr Surg.* 2004 ; 39(9) : 1321–7.
- [101]. Tannuri ACA, Cristofani LM, Teixeira RAP, Filho VO, Tannuri U. New concepts and outcomes for children with hepatoblastoma based on the experience of a tertiary center over the last 21 years. *Clinics (Sao Paulo).* 2015 ; 70(6) :387–92.
- [102]. Teran DA, Beltran OG, Bru RC, González EM, Rosa MJP, Molina AL, et al. Efficacy of neoadjuvant therapy and surgical rescue for locally advanced hepatoblastomas : 10 year single–center experience and literature review. *World J Gastroenterol.* 2014 ; 20(29) : 10137–43.
- [103]. Towu E, Kiely E, Pierro A, Spitz L. Outcome and complications after resection of hepatoblastoma. *J Pediatr Surg.* 2004 ; 39:199–202. Discussion 199–202
- [104]. Pritchard J, Brown J, Shafford E, et al. Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma : a successful approach–results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol.* 2000 ; 18:3819–28.
- [105]. Ang JP, Heath JA, Donath S, Khurana S, Auldish A. Treatment outcomes for hepatoblastoma : an institution’s experience over two decades. *Pediatr Surg Int.* 2007 ; 23(2) :103–9. Epub 2006 Nov 21.

- [106]. Tsay P-K, Lai J-Y, Yang C-P, Hung I-J, Hsueh C, Tsai M-H, et al. Treatment outcomes for hepatoblastoma : experience of 35 cases at a single institution. *J Formos Med Assoc.* 2011 ; 110(5) :322-5.
- [107]. Medary I, Aronson D, Cheung NK, Ghavimi F, Gerald W, La Quaglia MP. Kinetics of primary tumor regression with chemotherapy : implications for the timing of surgery. *Ann Surg Oncol* 1996 ; 3:521-525.
- [108]. Lovvorn HN, Ayers D, Zhao Z, Hilmes M, et al. Defining hepatoblastoma responsiveness to induction therapy as measured by tumor volume and serum alpha-fetoprotein kinetics. *J Pediatr Surg* 2010 ; 45:121-128.
- [109]. Wang LL, Filippi RZ, Zurakowski D, et al. Effects of neoadjuvant chemotherapy on hepatoblastoma : a morphologic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 2010 ; 34:287-99.
- [110]. Heifetz SA, French M, Correa M, et al. Hepatoblastoma : The Indiana experience with preoperative chemotherapy for inoperable tumors ; clinicopathological considerations. *Pediatr Pathol Lab Med* 1997 ; 17:857-74.
- [111]. Venkatramani R Wang L, Malvar J, et al. Tumor necrosis predicts survival following neo-adjuvant chemotherapy for hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012 ; 59:493-8.
- [112]. Hanafy E, Al Jabri A, Gadelkarim G, et al. Tumor histopathological response to neoadjuvant chemotherapy in childhood solid malignancies : is it still impressive ? *J Investig Med* 2017 ; 0 :1-8.
- [113]. Von Schweinitz D, Byrd DJ, Hecker H, Weinel P, Bode U, Bürger D et al. Efficiency and toxicity of ifosfamide, cisplatin and doxorubicin in the treatment of childhood hepatoblastoma. Study Committee of the Cooperative Paediatric Liver Tumour Study HB89 of the German Society for Paediatric Oncology and Haematology. *Eur J Cancer* 1997 ; 33: 1243-1249.
- [114]. Trobaugh-Lotrario AD, Meyers RL, Tiao GM, et al. Pediatric liver transplantation for hepatoblastoma. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2016; 1:44, <http://dx.doi.org/10.21037/tgh.2016.04.01>.

- [115]. Otte JB. Progress in the surgical treatment of malignant liver tumors in children. *Cancer Treatment Reviews* 36 (2010) 360–371.
- [116]. Browne M, Sher D, Grant D, Deluca E, Alonso E, Whittington PF, et al. Survival after liver transplantation for hepatoblastoma : a 2-center experience. *J Pediatr Surg.* 2008 ; 43(11) :1973–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.05.031>.
- [117]. Meyers RL, Tiao G, de Ville de Goyet J, Superina R, Aronson DC. Hepatoblastoma state of the art: pre-treatment extent of disease, surgical resection guidelines and the role of liver transplantation. *Curr Opin Pediatr.* 2014 ; 26(1) :29–36, <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.000000000000042>.
- [118]. HILALI M, TALHA H, NOUR M, OULAHYANE R. Hepatoblastome chez l'enfant à propos de 16 cas opérés. *Archives de Pédiatrie* 2014.
- [119]. Fuchs J, Rydzynski J, Hecker H, et al. The influence of preoperative chemotherapy and surgical technique in the treatment of hepatoblastoma—a report from the German cooperative liver tumours studies HB-89 and HB-94. *Eur J Pediatr Surg* 2002 ; 12:255–61.
- [120]. Becker K, Furch C, Schmid I, et al. Impact of postoperative complications on overall survival of patients with hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2015 ; 62:24–28.
- [121]. Trobaugh-Lotrario AD, Meyers RL, Tiao GM, et al. Pediatric liver transplantation for hepatoblastoma. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 1:44.
- [122]. Pham TA, Gallo AM, Concepcion W, et al. Effect of Liver Transplant on Long-term Disease-Free Survival in Children With Hepatoblastoma and Hepatocellular Cancer. *JAMA Surg* 2015 ; 150:1150–8.
- [123]. Cruz RJ Jr, Ranganathan S, Mazariegos G, et al. Analysis of national and single-center incidence and survival after liver transplantation for hepatoblastoma : new trends and future opportunities. *Surgery* 2013 ; 153:150–9.

- [124]. Warmann SW, Fuchs J. Drug resistance in hepatoblastoma. *Curr Pharm Biotechnol* 2007 ; 8:93-7.
- [125]. Héry G, Franchi-Abella S, Habes D, et al. Initial liver transplantation for unresectable hepatoblastoma after chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2011 ; 57:1270-5.
- [126]. Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology* 7<sup>th</sup> ed. New York : Wolters Kluwer, 2016.
- [127]. Chardot C, Saint-Martin C, Gilles A, et al. Living-related liver transplantation and vena cava reconstruction after total hepatectomy including the vena cava for hepatoblastoma. *Transplantation* 2002 ; 73:90-2.
- [128]. Reyers JD, Carr B, Dvorchik I, et al. Liver transplantation and chemotherapy for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma in childhood and adolescence. *J Pediatr* 2000 ; 136:795-804.
- [129]. Otte JB, Meyers R. PLUTO first report. *Pediatr Transplant* 2010 ; 14:830-5.
- [130]. Zsíros J, Brugieres L, Brock P, et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4) : a prospective, single arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013 ; 14:834-42.
- [131]. Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, et al. Liver transplantation for hepatoblastoma : results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatric Blood Cancer* 2004 ; 42(1) ; 74-83.
- [132]. Otte JB. Paediatric transplantation-a review based on 20 years of personal experience. *Transpl Int* 2004 ; 17:562-73.
- [133]. Pimpalwar AP, Sharif K, Ramani P, et al. Strategy for hepatoblastoma management : Transplant versus nontransplant surgery. *J Pediatr Surg* 2002 ; 37:240-5.

- [134]. Hawkins CM, Kukreja K, Geller JI, Schatzman C, Ristagno R. Radioembolisation for treatment of pediatric hepatocellular carcinoma. *Pediatr Radiol.* 2013 ; 43(7) :876–881.
- [135]. Rybak LD, Rosenthal DI, Witting JC. Chondroblastoma : radiofrequency ablation–alternative to surgical resection in selected cases. *Radiology.* 2009 ; 251(2) :599–604.
- [136]. van Laarhoven S, van Baren R, Tamminga RY, de Jong KP. Radiofrequency ablation in the treatment of liver tumors in children. *J Pediatr Surg.* 2012 ; 47(3) :e7–e12.
- [137]. Hoffer FA, Daw NC, Xiong X, et al. A phase 1/pilot study of radiofrequency ablation for the treatment of recurrent pediatric solid tumors. *Cancer.* 2009 ; 115(6) :1328–1337.
- [138]. Ye J, Shu Q, Li M, Jiang TA. Percutaneous radiofrequency ablation for treatment of hepatoblastoma recurrence. *Pediatr Radiol.* 2008 ; 38(9) :1021–1023.
- [139]. Inaba H, Handgretinger R, Furman W, Hale G, Leung W. Allogenic graft–versus–hepatoblastoma effect. *Pediatr Blood Cancer.* 2006 ; 46:501–505.
- [140]. Habrand JL, Nehme D, Kalifa C, et al. Is there a place for radiation therapy in the management of hepatoblastomas and hepatocellular carcinomas in children? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992 ; 23:525–531.
- [141]. Shafer AD, Selinkoff PM. Preoperative irradiation and chemotherapy for inially unresectable hepatoblastoma. *J Pediatr Surg.* 1977 ; 12:1001–1007.
- [142]. Eicher C, Dewerth A, Thomale J, Ellerkamp V, Hildenbrand S, Warmann SW, et al. Effect of sorafenib combined with cytostatic agents on hepatoblastoma cell lines and xenografts. *Br J Cancer* 2013 ; 108:334–41.
- [143]. Trobaugh–Lotrario AD, Tomlinson GE, Finegold MJ, et al. Small cell undifferentiated variant of hepatoblastoma : adverse clinical and molecular features similar to rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2009 ; 52:328–334.

- [144]. Meyers RL, Rowland JR, Krailo M, et al. Predictive power of pretreatment prognostic factors in children with hepatoblastoma : a report from the children's Oncology Group. *Pedia Blood Cancer* 2009 ; 53:1016–1022.
- [145]. Czauderna P, Haeberle B, Hiyama E, et al. The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC) : Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. *Eur J Cancer* 2016 ; 52:92–101.
- [146]. Shi Y, Commander SJ, Masand PM, Heczey A, Goss JA, Vasudevan SA. Vascular invasion is a prognostic indicator in hepatoblastoma. *J Pediatr Surg*. 2017 ; [http : //dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.03.017](http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.03.017).
- [147]. Malogolowkin MH, Katzenstein H, Krailo MD, et al. Intensified platinum therapy is an ineffective strategy for improving outcome in pediatric patients with advanced hepatoblastoma. *J Clin Oncol Official J Am Soc Clin Oncol* 2006 ; 24:2879–84.
- [148]. Brown J, Perilongo G, Shafford E, et al. Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma – results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL1. *Eur J Cancer (Oxford, England 1990)* 2000 ; 36:1418–25.
- [149]. Zhang Y, Huang D, Zhang W, et al. Study on the experience on clinical characteristics and the outcomes of pediatric hepatoblastoma. *Biomedical Research (2017) Volume 28, Issue 16*.
- [150]. Wang TY, Pan C, Tang JY, et al. A follow-up report of childhood hepatoblastoma from 74 cases in a single center. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2017 May 4 ; 55(5):364–368.
- [151]. Perilongo G, Maibach R, Schafford E, et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med* 2009 ; 361:1662–70.
- [152]. Horton JD, Lee S, Brown SR, et al. Survival trnds in children with hepatoblastoma. *Pediatr Surg Int* 2009 ; 25:407–412.

- [153]. Semeraro M, Branchereau S, Maibach R, et al. Relapses in hepatoblastoma patients : Clinical characteristics and outcome–Experience of the International Childhood Liver Tumour Strategy Group SIOPEL. *Eur J Cancer* 2013 ; 49:915–922.
- [154]. Shanmugam N, Scott JX, Kumar V, Vij M, Ramachandran P, Narasimhan G, et al. Multidisciplinary management of hepatoblastoma in children : experience from a developing country. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 ; 64 (3).
- [155]. Yada k, Ishibashi H, Mori H, Sato H, Shimada M. The role of surgical treatment in the multidisciplinary therapy for hepatoblastoma. *Hepato–Gastroenterology*. 2014 ; 61(131) :553–6.
- [156]. Malek MM, Shah SR, Atri P, Paredes JL, DiCicco LA, Sindhi R, et al. Review of outcomes of primary liver cancers in children : our institutional experience with resection and transplantation. *Surgery*. 2010 ; 148(4) :778–782 ; discussion 782–4.
- [157]. Hou JY, Liu HC, Yeh TC, Chen SH, Wang LY, Sheu JC, et al. Long –term treatment results of hepatoblastoma at a single institution in Taiwan. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009 ; 31(10) :718–22.