

Décembre 2003
Institut Gustave-Roussy

LES TUMEURS DU FOIE

Dr Anne d'Andon
Pr Gilles Vassal
Dr Olivier Hartmann
Dr Dominique Couanet
Dr Laurence Brugières

Sommaire

1 Résumé	Page 1
2 Définition	Page 2
3 Épidémiologie des tumeurs malignes du foie	Page 2
3.1 Hépatoblastomes	Page 2
3.2 Hépatocarcinomes	Page 2
4 Diagnostic des tumeurs hépatiques de l'enfant	Page 3
4.1 Diagnostic clinique	Page 3
4.2 Examens biologiques	Page 3
4.3 Imagerie	Page 3
5 Pronostics des hépatoblastomes et des hépatocarcinomes	Page 4
5.1 Facteurs pronostiques des hépatoblastomes	Page 4
5.2 Facteurs pronostiques des hépatocarcinomes	Page 4
6 Traitement des hépatoblastomes et des hépatocarcinomes	Page 4
6.1 Chirurgie	Page 4
6.2 Chimiothérapie première	Page 4
6.3 Radiothérapie	Page 4
6.4 Transplantation du foie	Page 4
7 Guérison et suivi	Page 5
► Annexe	Page 5

1 Résumé

Les tumeurs malignes prenant naissance dans le foie sont très rares chez l'enfant (1,1% des tumeurs de l'enfant). Il peut s'agir d'un hépatoblastome (60% des cas) d'un hépatocarcinome (30% des cas) ou d'une tumeur mésenchymateuse maligne (10% des cas).

Devant une augmentation de volume de l'abdomen, associée, si la tumeur est très volumineuse, à des douleurs ou à des troubles digestifs, on va suspecter une tumeur du foie. L'augmentation de l'alpha-foeto-protéine permet de faire le diagnostic de tumeur du foie et de suivre son évolution sous traitement. Le diagnostic nécessite aussi une imagerie de qualité (échographie, scanner ou IRM). Les hépatoblastomes présentent moins de signes physiques que les hépatocarcinomes.

L'objectif du traitement est, essentiellement, d'aboutir à une ablation complète de la tumeur. Ceci nécessite, le plus souvent, une chimiothérapie initiale, suivie d'une chirurgie puis d'une chimiothérapie complémentaire.

Le pronostic des hépatoblastomes est meilleur que celui des hépatocarcinomes.

2 Définition

Chez l'enfant, les tumeurs malignes¹ prenant naissance dans le foie sont rares : elles ne représentent que 1,1% des tumeurs malignes pédiatriques. Quatre vingt dix pour cent d'entre elles sont soit des hépatoblastomes (60%), soit des hépatocarcinomes (30%).

Les tumeurs mésoenchymateuses malignes représentent les 10% restant.

Les tumeurs bénignes du foie représentent environ le tiers des tumeurs du foie chez l'enfant. La plupart sont liées au développement excessif de vaisseaux sanguins

3 Epidémiologie des tumeurs malignes du foie

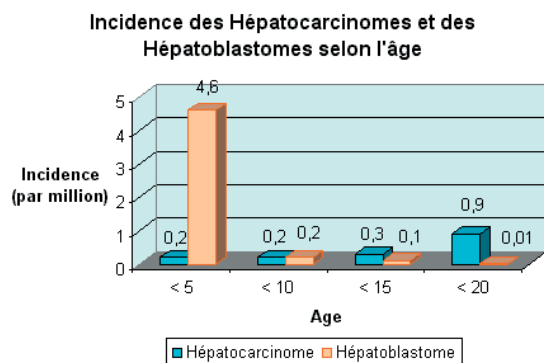
L'épidémiologie des tumeurs du foie diffère selon le type considéré : hépatoblastome ou hépatocarcinome.

3.1 Hépatoblastome

L'hépatoblastome, représente 2/3 des tumeurs malignes du foie de l'enfant et de l'adolescent (79% pour les enfants de moins de 15 ans et 66% chez les enfants de moins de 20 ans). C'est une tumeur du petit enfant. En effet, chez 50% d'entre eux, le diagnostic est fait avant l'âge de 16 mois.

Le nombre de nouveaux cas d'hépatoblastomes est compris entre 0,5 à 1,5 pour un million par an. Ce chiffre peut varier fortement d'un pays à l'autre avec par exemple un nombre de nouveaux cas de 0,2 par million par an en Angleterre et de 2,1 à Hong-Kong. Il décroît rapidement avec l'âge, (voir figure 1) 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.

figure 1



L'hépatoblastome peut survenir dans le cadre de maladies prédisposantes, mais ceci reste

¹Tumeur maligne : Cancer

²L'alpha-foeto-protéine est une protéine normalement synthétisée par le fœtus. La quantité d'alpha-foeto-protéine dans le sang est très élevée à la naissance et va décroître pendant les premiers mois pour atteindre des chiffres normaux inférieurs à 10µg/L vers le huitième mois de vie.

très exceptionnel. De même, les cas familiaux d'hépatoblastomes sont rares.

La survie globale des patients ayant un hépatoblastome est de 70%. Cette survie représente une notion statistique, définie à partir de l'observation d'un grand nombre d'enfants ayant les mêmes types de tumeurs et avec un recul suffisant pour considérer ces chiffres comme stables. Si ce chiffre donne une représentation globale de la gravité de la maladie, il ne peut définir ce qui va se passer pour chaque enfant, en particulier.

3.2 Hépatocarcinome

Chez l'enfant, l'hépatocarcinome représente 1/3 des tumeurs malignes débutant dans le foie. Il apparaît habituellement chez l'enfant plus âgé, avec une fréquence de survenue maximale entre 10 et 14 ans. La variation du nombre de nouveaux cas annuels avec l'âge est l'inverse de celle des hépatoblastomes (voir figure 1) avec un nombre de nouveaux cas plus faible pour les enfants de moins de 5 ans (0,2 par million) et plus élevé pour les adolescents (0,9 par million).

L'hépatocarcinome est fréquemment associé à une pathologie du foie préexistante. Les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C jouent un rôle favorisant dans la survenue de l'hépatocarcinome de l'enfant. Pour l'hépatite B, les études épidémiologiques montrent un lien fort entre la distribution géographique de l'hépatocarcinome de l'enfant et celle de l'hépatite virale B.

D'autres pathologies du foie prédisposent également à la survenue d'un hépatocarcinome : il s'agit de maladies rares comme la tyrosinémie¹, la galactosémie², la cirrhose biliaire primitive³, la maladie de Byler⁴ ou le déficit en alpha-1-antitrypsine⁵.

La survie globale des enfants ayant un hépatocarcinome est de 25%.

¹Tyrosinémie (ou tyrosinose congénitale) : Maladie héréditaire rare, caractérisée par l'apparition chez le jeune enfant d'une cirrhose du foie puis d'un rachitisme résistant aux vitamines et d'une atteinte rénale. Elle est secondaire à un défaut d'élimination de la tyrosine, menant à son élévation excessive dans le sang.

²Galactosémie : Maladie héréditaire très rare, caractérisée par une cirrhose grave, débutant chez le nouveau-né. L'évolution peut en être favorable avec un régime sans galactose. Elle est secondaire à l'absence d'une enzyme (la galactose-1-phosphate-uridylyl-transférase), nécessaire à la transformation du galactose en glucose. Ce déficit enzymatique entraîne une accumulation toxique de galactose-1-phosphate dans le cerveau, le foie et le cristallin.

³Cirrhose biliaire primitive : Maladie d'origine actuellement inconnue, considérée comme auto-immune, qui se manifeste par une destruction des canaux biliaires. Ceci entraîne la destruction progressive du foie et favorise la survenue de cancers.

⁴Maladie de Byler : Maladie familiale d'évolution progressive caractérisée par une stagnation des produits biliaires dans le foie. Cette maladie débute, la plupart du temps, dans les premiers mois de vie. La maladie évolue vers la cirrhose et l'insuffisance de fonctionnement du foie avant l'adolescence et nécessite le plus souvent une transplantation du foie.

⁵Déficit en alpha-1-antitrypsine : Maladie héréditaire rare, liée à un déficit d'une enzyme (l'alpha-1 antitrypsine), ayant deux présentations cliniques différentes : atteinte du foie ou des poumons. L'atteinte du foie se manifeste principalement chez l'enfant par une augmentation du volume du foie et des anomalies de son fonctionnement. Elle peut évoluer vers la cirrhose, nécessitant parfois le recours à la transplantation du foie. L'atteinte des poumons se traduit par une fragilisation et une destruction des alvéoles, zone des échanges d'oxygène. Cette atteinte du poumon survient surtout chez l'adulte.

4 Diagnostic des tumeurs hépatiques de l'enfant

4.1 Diagnostic clinique

Le signe révélateur d'une tumeur du foie de l'enfant est habituellement une augmentation de volume de l'abdomen associée, si la tumeur est très volumineuse, à des douleurs ou à des troubles digestifs. Au moment du diagnostic, la plupart des enfants porteurs d'hépatoblastome ne présentent pas de symptômes alors que dans le cas des hépatocarcinomes, il existe souvent de la fièvre, des douleurs, un ictère¹, une perte de poids, un manque d'appétit.

Plus rarement, le diagnostic sera porté devant une puberté précoce, liée à la sécrétion anormale d'une hormone, la gonadotrophine chorionique humaine bêta (ou β -HCG), par la tumeur, et ce, quel que soit le type tumoral : hépatoblastome ou hépatocarcinome.

4.2 Examens biologiques

Il existe très fréquemment un excès de synthèse des plaquettes, particulièrement en cas d'hépatoblastome, et une anémie. Les tests biologiques du fonctionnement du foie sont généralement normaux en dehors d'une discrète élévation de la bilirubine², possible en cas d'hépatocarcinome.

L'examen essentiel pour le diagnostic est le dosage de l'alpha-foeto-protéine³ (α -FP) dans le sang.

Dans plus de 90% des cas d'hépatoblastomes et dans 60 à 80% des hépatocarcinomes, l' α -FP est élevée, parallèlement à l'activité tumorale. C'est un marqueur tumoral très sensible. Cependant cette augmentation de l' α -FP peut être trompeuse car aussi augmentée lors de la survenue de certaines tumeurs germinales malignes.

L'élévation, souvent très importante, de l' α -FP, associée à augmentation de volume du foie, permet d'affirmer le diagnostic et de suivre l'évolution tumorale sous traitement en observant sa décroissance puis sa normalisation, lorsque la guérison est obtenue. L'absence de normalisation de l' α -FP à la fin du traitement, fait envisager la persistance de fragments tumoraux. Chez le nouveau-né ou le nourrisson, il peut être difficile de distinguer une élévation normale de l' α -FP d'une sécrétion tumorale. Il faut alors pratiquer des dosages répétés : s'il s'agit d'une sécrétion physiologique, celle-ci décroît avec le temps.

En cas d'hépatoblastome, l'absence d'élévation de l' α -FP dans le sang se voit surtout chez des enfants

ayant des tumeurs étendues souvent métastatiques, répondant mal aux thérapeutiques usuelles.

Certains hépatoblastomes sécrètent de la β HCG, pouvant parfois être responsable de signes de puberté précoce.

La biopsie est indispensable si le taux d' α -FP n'est pas très élevé ($<$ ou $=$ 10 000 ng/ml) et chez l'enfant de plus de trois ans, afin de faire la part entre un hépatocarcinome et un hépatoblastome. Cette biopsie se fait le plus souvent par une ponction-biopsie à l'aiguille.

En résumé, la présence d'une masse abdominale et d'une élévation de l' α -FP doivent faire penser à une tumeur débutant dans le foie. L'enfant doit être confié dans les meilleurs délais à une équipe multidisciplinaire spécialisée, rompue à l'exploration et au traitement de ces tumeurs rares.

Cette équipe va confirmer par l'imagerie l'existence d'une tumeur démarrant dans le foie, éliminer une autre cause, effectuer une classification pronostique, qui permettra de définir un traitement adapté.

4.3 Imagerie

Chez un enfant porteur d'une tumeur du foie, l'imagerie doit :

- ▶ confirmer que la masse est bien située dans le foie ;
- ▶ décrire les caractéristiques de cette masse ;
- ▶ donner une indication sur son opérabilité ;
- ▶ identifier les métastases à distance.

L'échographie abdominale permet de confirmer que la masse palpable est bien dans le foie. L'hépatoblastome se présente le plus souvent comme une masse unique, volumineuse et d'aspect solide. Des petites zones de nécrose¹ peuvent être présentes. La tumeur peut parfois être décelable à plusieurs endroits du foie, voire diffuse sur l'ensemble du foie.

Au scanner, la lésion donne une image moins dense (image plus noire) que le tissu normal du foie et la différence de densité augmente après injection de produit opaque.

L'Imagerie par Résonance Magnétique permet de voir si les vaisseaux sanguins sont envahis et de localiser précisément la lésion dans le foie. L'imagerie ne permet pas de différencier un hépatocarcinome d'un hépatoblastome. Cependant, dans le cas d'un hépatocarcinome, la tumeur se présente, le plus souvent, sous la forme de foyers multiples et envahit les gros vaisseaux qui vascularisent le foie.

Le bilan d'extension régional autour du foie vise à rechercher soigneusement une atteinte des ganglions situés autour des gros vaisseaux du foie et les signes d'une atteinte du foie préexistante à la tumeur.

¹**Ictère** : Le foie devenant incapable d'éliminer les composants de la bile, la peau, la conjonctive des yeux deviennent jaunes, les urines sombres, les selles décolorées. On appelle aussi cela la « jaunisse ».

²**Bilirubine** : Produit de dégradation de l'hémoglobine qui transite par le foie, les voies biliaires avant d'être éliminée par le tube digestif.

³**L'alpha-foeto-protéine ou α -FP** est une protéine synthétisée chez le fœtus par la vésicule vitelline puis par le foie. Les concentrations sanguines d' α -FP, très élevées à la naissance, décroissent dans les premiers mois pour atteindre des chiffres normaux inférieurs à 10 μ g/L vers le huitième mois de vie.

¹**Nécrose** : tissu comportant un grand nombre de cellules mortes.

Au moment du diagnostic, les métastases à distance sont recherchées au niveau des poumons par la radiographie et le scanner.

5 Pronostics des hépatoblastomes et des hépatocarcinomes

Il existe actuellement deux classifications des hépatoblastomes et des hépatocarcinomes 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 est réalisée après la chirurgie des hépatoblastomes (classification post-chirurgicale). Il n'y a cependant pas de consensus sur l'utilisation de l'une ou l'autre de ces classifications.

► Voir Annexe «classification PRETEXT et classification post-chirurgicale »

5.1 Facteurs pronostiques des hépatoblastomes

Pour les hépatoblastomes, l'atteinte de l'ensemble du foie ou l'existence de plusieurs foyers tumoraux, la présence d'un envahissement vasculaire, l'existence de métastases, un taux d' α -FP normal ou sa lente décroissance sous chimiothérapie sont des facteurs de mauvais pronostic. Certains types histologiques¹ sont de bon pronostic.

Lorsque l'hépatoblastome récidive, le pronostic dépend du site de récidive et du traitement déjà administré.

5.2 Facteurs pronostiques des hépatocarcinomes

En dehors de certains types histologiques qui sont de bon pronostic, l'hépatocarcinome incomplètement retiré est de mauvais pronostic.

6 Traitement des hépatoblastomes et des hépatocarcinomes

6.1 Chirurgie

Les hépatoblastomes totalement retirables et sans métastases seront traités par une chirurgie première, suivie d'une chimiothérapie post-opératoire. Cette situation est cependant très exceptionnelle. La chirurgie doit, à la fois permettre l'ablation complète des tissus tumoraux et la conservation des vaisseaux nécessaires à l'irrigation et au drainage du foie restant.

La plupart des tumeurs sont opérées après une chimiothérapie initiale. Retirer chirurgicalement les

métastases à distance, contribue aussi au traitement des enfants atteints d'hépatoblastomes lorsqu'elles n'ont pas disparu sous chimiothérapie. Lorsque leur nombre est limité, la résection des métastases pulmonaire améliore le pronostic. Elle peut être réalisée en même temps que la chirurgie de la tumeur du foie.

6.2 Chimiothérapie première

Les hépatoblastomes sont plus chimiosensibles que les hépatocarcinomes. En dehors des petites tumeurs périphériques facilement retirables, tous les malades sont traités par chimiothérapie première pendant 2 à 3 mois avant la chirurgie. Tout hépatoblastome, initialement non totalement retirable (comme c'est le plus fréquent), est traité par une chimiothérapie première. Celle-ci permet de réduire le volume de la tumeur, en la rendant plus accessible à une ablation chirurgicale complète et de réaliser un traitement préventif ou curatif des métastases. Les produits utilisés sont essentiellement le Cisplatine et la Doxorubicine.

Les enfants opérés d'emblée reçoivent également une chimiothérapie en post-opératoire.

6.3 Radiothérapie

La radiothérapie peut avoir une place dans le traitement des hépatoblastomes incomplètement retirés. Cependant la dose et le volume d'irradiation sont limités du fait de l'effet négatif des radiations ionisantes sur la régénération du tissu du foie.

6.4 Transplantation de foie

Lorsque la tumeur envahit tout le foie et si l'enfant répond à une chimiothérapie première, la transplantation de foie devient indiquée. Le pronostic de ces enfants rejoint celui des enfants ayant eu une chirurgie partielle du foie : la survie à 5 ans est comprise entre 65 à 80%. Les hépatocarcinomes sont moins chimiosensibles. Les rares tumeurs opérées d'emblée sont traitées en post-opératoire par une association de Cisplatine et de Doxorubicine. Cependant, la plupart des enfants reçoivent une chimiothérapie pré-opératoire associant Cisplatine, Doxorubicine et Carboplatine.

Comme pour l'hépatoblastome, dans le cas où la tumeur serait impossible à retirer et si l'enfant répond à une chimiothérapie première, la transplantation hépatique devient indiquée. Le pronostic de ces enfants rejoint celui des enfants ayant subi une ablation partielle du foie. Il est recommandé d'envisager la transplantation hépatique des enfants ayant une maladie hépatique sous-jacente, avant le début de l'insuffisance de fonctionnement du foie et de la maladie tumorale.

Ainsi, selon les stades de l'hépatoblastomes ou de l'hépatocarcinome, on adoptera les classifications :

¹Histologie : Analyse des tissus au microscope.

▼ Classification	▼ Traitement
Tumeur opérable d'emblée	Chirurgie initiale Suivie de 4 cures de Chimiothérapie (Cisplatine, Adriamycine)
Tumeur de bas risque PRETEXT 1, 2 ou 3 Non métastatique avec un taux d' α -FP élevé	Chimiothérapie initiale (Doxorubicine et Cisplatine ou Cisplatine seul*) Suivie d'une Chirurgie secondaire Puis d'une chimiothérapie post- opératoire
Tumeur de haut risque : PRETEXT 4 Extension extra-hépatique α -FP normale Métastase(s)	Chimiothérapie initiale (Doxorubicine et Cisplatine et Carboplatine Suivie d'une Chirurgie secondaire de la tumeur primitive et éventuellement des métastases. Si une chirurgie conservatrice n'est pas réalisable, la transplantation hépatique à donneur cadavérique ou vivant peut être proposée pour les malades ayant bien répondu à la chimiothérapie Puis chimiothérapie post- chirurgicale (Cisplatine, Doxorubicine et Carboplatine)

**Le choix entre le Cisplatine seul ou l'association Doxorubicine et Cisplatine se fait dans le cadre d'un essai thérapeutique actuellement en cours, et vise à démontrer l'équivalence entre les deux stratégies.*

Chez les enfants porteurs d'un hépatocarcinome, les rechutes locales et/ou métastatiques sont plus fréquentes. La survie sans récurrence, est comprise entre 20 et 30%. Une exception à cette règle est le carcinome dit fibrolamellaire qui se caractérise par sa lente évolution. Soixante pour cent de ces tumeurs sont opérables au diagnostic. La survie sans récurrence est supérieure à celle observée chez les patients porteurs d'un hépatocarcinome, après chirurgie complète. Chez les enfants porteurs d'un hépatocarcinome, les rechutes locales et/ou métastatiques sont plus fréquentes. La survie sans récurrence, est comprise entre 20 et 30%. Une exception à cette règle est le carcinome dit fibrolamellaire qui se caractérise par sa lente évolution. Soixante pour cent de ces tumeurs sont opérables au diagnostic. La survie sans récurrence est supérieure à celle observée chez les patients porteurs d'un hépatocarcinome, après chirurgie complète.

7 Guérison et suivi

Les chances de guérison des enfants ayant pu bénéficier d'une chirurgie complète de leur tumeur sont très importantes. Les échecs sont liés le plus souvent à une ablation incomplète de la tumeur avec absence de normalisation du taux d' α -FP à la fin du traitement.

Les rechutes sont rares et surviennent le plus souvent dans les 3 ans qui suivent le diagnostic. Il s'agit le plus souvent de rechutes locales et/ou de métastases dans les poumons.

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

► Annexe

Classification PRETEXT des hépatoblastomes et des hépatocarcinomes

La classification PRETEXT est réalisée avant la chirurgie. Elle se fonde sur l'imagerie par résonance magnétique, quels que soient les résultats du scanner ou de l'échographie.

Le foie est divisé en quatre secteurs. Plus le nombre de secteurs concernés par la tumeur est élevé, plus le stade de classement augmente. Cette survie représente une notion statistique, définie à partir de l'observation d'un grand nombre d'enfants ayant les mêmes types de tumeurs et avec un recul suffisant pour considérer ces chiffres comme stables. Si ce chiffre donne une représentation globale de la gravité de la maladie, il ne peut définir ce qui va se passer pour chaque enfant, en particulier.

▼ Stade	▼ Description	▼ Survie ¹ à 5 ans (%)
I	La tumeur ne touche qu'un seul secteur hépatique	100
II	La tumeur touche deux secteurs hépatiques adjacents	90
III	La tumeur touche trois secteurs hépatiques adjacents ou deux secteurs non adjacents	70
IV	La tumeur touche les quatre secteurs hépatiques	55

¹Dans le cas d'une chimiothérapie post-chirurgicale comprenant le Cisplatine et la Doxorubicine.

Classification post-chirurgical des hépatoblastomes

Cette classification 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.

▼ Stade	▼ Description	▼ Taux de guérison global ¹ 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

¹Dans le cas d'une chimiothérapie post-chirurgicale comprenant le Cisplatine et la Doxorubicine.