

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2019

N° 2019-191

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Pédiatrie

par

Sarah VERMEULEN

née le 1<sup>er</sup> octobre 1990 à Paris 12<sup>e</sup>

---

Présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2019

---

**HÉPATOBLASTOMES RÉFRACTAIRES ET EN RECHUTE : ÉPIDÉMIOLOGIE ET  
ÉTAT DES LIEUX DE LA PRISE EN CHARGE EN FRANCE**

---

Président : Monsieur le Professeur Marc-David LECLAIR

Directrice de thèse : Dr Estelle THEBAUD

## Remerciements

**A madame le Docteur Estelle Thébaud**, pour avoir accepté de m'encadrer pour ce travail et pour avoir parfaitement su me guider tout au long de mon internat. Merci d'avoir suscité chez moi la passion de l'oncologie pédiatrique.

**A madame le Docteur Isabelle Aerts**, pour m'avoir encadrée pour ce travail, pour toute l'aide que tu m'as apportée. Merci pour l'accueil et toutes les connaissances que tu m'as transmises pendant mon stage à l'Institut Curie.

**A monsieur le Professeur Marc-David Leclair**, pour me faire l'honneur de présider ce jury et d'apporter votre expertise chirurgicale extrêmement précieuse.

**A madame le Professeur Isabelle Pellier**, pour me faire l'honneur de participer à ce jury. Merci pour l'accueil dans le service d'oncologie pédiatrique d'Angers qui a énormément contribué à ma formation et qui a su achever de me convaincre de poursuivre dans cette voie.

**A monsieur le Professeur Jean-François Mosnier**, pour me faire l'honneur de participer à ce jury. Merci pour l'accueil dans le service d'anatomie et cytologie pathologique, pour m'avoir fait découvrir la rigueur et la grande complexité de cette spécialité.

**A madame le Docteur Sophie Taques**, pour me faire l'honneur de participer à ce jury et d'apporter votre expertise concernant les tumeurs hépatiques pédiatriques.

**Aux Docteurs Stéphane Birkle, Sophie Fougeray et Meriem Behri**, pour l'accueil au sein de leur équipe de recherche, pour m'avoir permis de découvrir ce monde qui m'était totalement inconnu. J'espère avoir l'occasion de travailler à nouveau avec vous.

**A toutes les équipes para-médicales avec lesquelles j'ai eu le plaisir de travailler**, en oncologie pédiatrique à Nantes bien sûr mais aussi à Angers et à l'institut Curie, au CMP, en réanimation et à La Roche-Sur-Yon. Merci aux techniciens d'anapath pour leur enseignement précieux et leur bonne humeur.

**A tous les médecins d'oncologie pédiatrique et d'ailleurs qui ont participé à ma formation tout au long de l'internat**, Marie-Laure Couec, Fanny Rialland, Caroline Thomas, Morgane Cleirec, Stéphanie Proust, Emilie de Carli, Jean-François Brasme, Daniel Orbach, François Doz, Franck Bourdeaut, Anne Moreau, Christine Sagan, Christine Kandel, Delphine Loussouarn, Isabelle Bunker, Jean-Michel Liet, Louis Baraton, Nicolas Joram, Bénédicte Leroux...

**A Maman, à Fabrice, à Papa, à Sylvie** pour leur soutien sans faille durant toutes ses années d'études, pour leur confiance, leur présence, leur réconfort.

**A mes frères et sœur**, pour leur présence, leur rire, leur soutien tout au long de ses années.

**A ma grand-mère**, pour son soutien et sa confiance depuis toujours. Pour avoir su me transmettre la vocation de soigner.

**A toute ma famille**, mes oncles et tantes, mes cousins, cousines, à Aliénor ma cousine de cœur, pour toutes ses réunions de familles dieppoises remplies de joie, de parties inoubliables de Loup-Garou, de baignades et de soleil bien sûr.

**A Mathilde**, pour la meilleure amie que tu es devenue, pour tous nos voyages, notre découverte du monde ensemble, pour ta présence, ton soutien au quotidien.

**A Florian**, pour le précieux ami que tu es devenu, pour ton soutien sans faille, pour toutes nos soirées inoubliables et pour toutes celles à venir.

**A Estelle**, pour ta présence, ton soutien et toutes les soirées passées ensemble avec le GLSP.

**A tous mes amis de la pédiatrie nantaise**, Sandie, Alice, Aurore, Cécile, Pauline, Guillaume, Josselin, David, Saïd, Victoire, Margaux, Gervaise... pour leur rire, leur soutien et leur bonne humeur qui ont rendu l'internat tellement plus facile.

**A la team Curry**, pour avoir rendu inoubliable mon dernier semestre par leur rire, leur bonne humeur, pour avoir rendu mon éloignement de la région nantaise beaucoup plus agréable que ce que j'imaginai.

**A toute la team Miam Miam**, Maxime, Chloé, Claire, Aude, Céline, Valentine, Marc et aussi à Bastien qui devrait vraiment installer whatsapp, pour toutes ces joyeuses années poitevines, pour toutes nos RCP indispensables, pour toutes les informations capitales partagées sur le groupe. Merci d'être là à toutes les traditionnelles soirées du 11 novembre, pour tous les fous rires partagés ensemble, merci d'être toujours là depuis maintenant 10 ans.

**Et enfin, merci au grand Professeur Alain Kitzis**, pour m'avoir enseigné la voie des MAP kinases dont je ne soupçonnais pas l'importance qu'elle prendrait aujourd'hui, pour m'avoir transmis la passion de la biocell sans laquelle le groupe Miam Miam n'existerait peut-être pas !



# Sommaire

<b>I) INTRODUCTION.....</b>	<b>7</b>
<b>II) MATERIEL ET MÉTHODES.....</b>	<b>14</b>
1. CRITERES D'INCLUSION.....	14
2. DONNEES ANALYSEES.....	15
3. ANALYSE STATISTIQUE.....	17
<b>III) RESULTATS.....</b>	<b>19</b>
1. DIAGRAMME DE FLUX.....	19
2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET PARACLINIQUES DE LA MALADIE INITIALE.....	21
3- ANALYSE DE LA SIGNATURE MOLECULAIRE C1/C2.....	23
4- RECHUTES LOCALES.....	25
5- RECHUTE METASTATIQUE.....	27
6- MALADIE REFRACTAIRE.....	30
7- MOLECULES DE CHIMIOETHERAPIES DE DEUXIEME LIGNE.....	32
8- ANALYSE DE LA SURVIE GLOBALE A 2 ANS.....	34
<b>IV) DISCUSSION.....</b>	<b>45</b>
<b>V) CONCLUSION.....</b>	<b>52</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>53</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>57</b>

## **Abréviations**

5FU : 5-fluorouracile

$\alpha$ FP : alpha-fœtoprotéine

C5V : cisplatine, 5 fluorouracile et vincristine

C5VD : cisplatine, 5 fluorouracile, vincristine et doxorubicine

COG : Children's Oncology Group

HR : haut risque

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

IV : intra-veineuse

NKR1: récepteur de la neurokine-1

PHITT : Paediatric Hepatic International Tumour Trial

PRETEXT : pretreatment extent of disease

RC : rémission complète

RF : radiofréquence

RP : rémission partielle

SCUD : Small Cell Undifferentiated

SFCE : Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent

SR : risque standard

## I) Introduction

Les tumeurs hépatiques malignes sont rares chez l'enfant. L'hépatoblastome est la tumeur hépatique maligne primitive la plus fréquente en pédiatrie (1). Il existe, plus rarement, des hépatocarcinomes et des tumeurs rhabdoïdes hépatiques. Que ce soit en termes d'incidence, d'histologie ou de pronostic, il s'agit de pathologies totalement différentes du classique carcinome hépatocellulaire de l'adulte. L'hépatoblastome est une maladie rare avec une incidence annuelle de 1,2 à 1,5 cas sur 1 million (2). L'hépatoblastome se développe dans 90% des cas avant l'âge de 4 ans et présente une incidence plus élevée chez les enfants avec antécédents de prématurité, de polypose adénomateuse familiale et de syndrome de Wiedemann-Beckwith (3). Le point d'appel clinique est le plus souvent la palpation d'une masse abdominale. En imagerie morphologique de type scanner, il est décrit une masse hépatique uni ou multifocale, hypodense comparativement au parenchyme sain, avec un rehaussement hétérogène après injection de produit de contraste. En IRM, l'hépatoblastome est hétérogène, hypo-intense en T1, hyper-intense en T2 et se réhausse de façon hétérogène en restant hypo-intense comparativement au parenchyme sain adjacent (4). L'hépatoblastome possède une caractéristique biologique particulière : la sécrétion d'alpha-fœtoprotéine ( $\alpha$ FP). L' $\alpha$ FP est une glycoprotéine de structure similaire à l'albumine qui est synthétisée par le foie et le sac vitellin durant la vie embryonnaire. Le dosage de l' $\alpha$ FP est recommandé pour le diagnostic et le suivi des hépatoblastomes (5). L' $\alpha$ FP est physiologiquement élevée chez le nourrisson et son taux doit donc être interprété en fonction de l'âge réel chez le nouveau-né à terme et de l'âge corrigé chez le prématuré (5). Le diagnostic d'hépatoblastome est donc généralement évoqué devant un aspect scanographique compatible avec un taux d' $\alpha$ FP élevé.

Plusieurs facteurs pronostiques concernant les caractéristiques initiales de la maladie sont, à ce jour, bien identifiés. Les facteurs de mauvais pronostic ont été standardisés par consortium international (1).

Tout d'abord, les caractéristiques scannographiques de la tumeur primitive ont un impact important sur le pronostic. Le score PRETEXT (PRETreatment EXTent of disease) est utilisé pour décrire l'extension locorégionale intra-hépatique de la

tumeur avant tout traitement (Annexe n°1). Il comprend 4 stades (I-IV) qui reflètent le nombre de segments hépatiques impliqués dans la tumeur. Le stade I correspond à un seul segment hépatique impliqué avec trois segments adjacents libres. Le stade II correspond à un ou deux segments atteints avec deux segments adjacents de libres. Le stade III correspond à deux ou trois segments atteints et à l'absence de deux segments adjacents sains. Le stade IV correspond à l'atteinte des quatre segments. Le score PRETEXT décrit également l'extension locorégionale : le stade V+ correspond à l'atteinte de la veine cave inférieure ou à l'atteinte d'une ou plusieurs veines sus-hépatiques, le stade P+ correspond à l'atteinte du tronc porte ou d'une ou des deux branches portales droite et gauche, le stade E+ correspond à une extension extra-hépatique intra-abdominale, le stade M+ correspond à la présence de métastases à distance. Ce score joue un rôle pronostique majeur (6). Le score POST-TEXT évalue le nombre de segment hépatiques envahis après traitement par chimiothérapie néoadjuvante et donc la réduction du volume tumoral. Plus récemment, les facteurs d'annotation du score PRETEXT ont été redéfinis dans le but d'établir un consortium international (7). En effet, certaines définitions pouvaient varier entre les européens et les américains. La rupture tumorale est maintenant annotée R. Les critères radiologiques définissant les stades N+, M+ et E+ notamment en ce qui concerne la taille des nodules pulmonaires et des adénopathies sont clairement établis. Les métastases pulmonaires sont définies par la présence d'un nodule ou plus non calcifié, de taille supérieure ou égal à 1 cm ou 2 nodules ou plus non calcifiés, de taille supérieure à 0,5 cm.

Le taux d' $\alpha$ FP au diagnostic joue également un rôle important (8). En effet, un taux bas d' $\alpha$ FP  $\leq 100$  ng/mL ou très élevé  $\geq 1,000,000$  ng/mL est clairement identifié comme facteur de mauvais pronostic (9). L'âge supérieur à 8 ans est également identifié comme de mauvais pronostic (10).

En ce qui concerne l'histologie, plusieurs composants peuvent être identifiés : épithélial et/ou mésenchymateux. En fonction de la différenciation épithéliale, on distingue plusieurs sous-types : la forme fœtale pure, la forme embryonnaire, la forme indifférenciée à petites cellules anaplasiques (Small Cell Undifferentiated : SCUD) et la forme macrotrabéculaire. Les caractéristiques histologiques ont été

définies selon la classification de Zimmermann (11). Le type histologique embryonnaire est associé à un pronostic plus défavorable que le type fœtal (8).

D'un point de vue moléculaire, l'hépatoblastome est lié à un excès de signalisation dans la voie Wnt/ $\beta$ -caténine. Deux sous-groupes de tumeur ont été identifiés à travers l'expression de 16 gènes : le groupe C1 et le groupe C2 (Annexe n°2). Le groupe C1 est associé aux hépatoblastomes de forme fœtale, à un index de prolifération faible, à un diagnostic à un stade précoce et à un taux de survie favorable. Le groupe C2 est associé aux hépatoblastomes de forme embryonnaire, à un index de prolifération élevé, à un diagnostic à un stade avancé et à une survie plus faible (12).

Historiquement, les approches thérapeutiques américaine et européenne sont différentes. En effet, le Children Oncology Group (COG) a toujours recommandé une chirurgie première lorsque la tumeur apparaît accessible et localisée (13) alors que dans tous les protocoles thérapeutiques européens du International Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL), la prise en charge initiale a toujours consisté en une chimiothérapie néoadjuvante jusqu'à très récemment. En effet, le récent protocole PHITT propose, pour un nombre réduit d'enfants considérés comme de très bas risque, une chirurgie d'emblée.

Depuis 1990, cinq protocoles européens de prise en charge des enfants atteints d'hépatoblastome se sont succédés (Annexe n°3).

Le protocole SIOPEL 1 a inclus des enfants atteints d'hépatoblastome entre 1990 et 1994. La chimiothérapie pré-opératoire comportait 4 cures de cisplatine (80 mg/m<sup>2</sup> par voie intra-veineuse (IV) sur 24 heures à J1) et doxorubicine (30 mg/m<sup>2</sup> IV sur 24 heures à J1 et à J2). Cette cure était administrée toutes les 3 semaines et a été nommée PLADO. Ces 4 cures étaient suivies d'une hépatectomie partielle ou d'une transplantation puis de 2 cures de PLADO post-opératoires. La survie sans évènement à 5 ans était alors aux alentours de 66% (IC<sub>95%</sub> 59-74). Cette étude a permis de déterminer les 2 groupes de risques : standard (SR) et haut risque (HR) (14).

Le protocole SIOPEL 2 a inclus des enfants atteints d'hépatoblastome entre 1994 et 1998. Deux groupes SR et HR étaient distingués. Le groupe SR recevait 4 cures de cisplatine (80 mg/m<sup>2</sup> par voie intra-veineuse (IV) sur 24 heures à J1) au rythme de toutes les 2 semaines puis une prise en charge chirurgicale et 2 cures de cisplatine adjuvante. Le groupe HR recevait une cure de cisplatine puis une cure de carboplatine doxorubicine en alternance tous les 15 jours puis une prise en charge chirurgicale et 2 cures adjuvantes de carboplatine, doxorubicine et 1 cure de cisplatine. Dans le groupe SR, la survie sans évènement à 3 ans était de 89%. Cette étude a permis de conclure que le cisplatine en monothérapie dans le groupe SR était efficace avec un excellent taux de survie. La survie sans évènement à 3 ans dans le groupe HR était de 48%. Une analyse multivariée a permis la description d'un nouveau facteur de mauvais pronostic, le faible taux d' $\alpha$ FP (14).

Le protocole SIOPEL 3 a inclus des enfants atteints d'hépatoblastome de 1998 à 2005 pour le bras SR et de 1998 à 2004 pour le bras HR. Le traitement pour le groupe SR était randomisé en 2 bras : cisplatine en monothérapie puis chirurgie ou PLADO (cisplatine, doxorubicine) puis chirurgie. La survie sans évènement à 3 ans était similaire dans les deux groupes : 83% (IC<sub>95%</sub> 77-90) dans le groupe cisplatine seul et 85% (IC<sub>95%</sub> 79-92) dans le groupe PLADO. Le cisplatine seul est alors démontré comme non inférieur au PLADO et clairement moins toxique, particulièrement au niveau cardiaque (14). Le traitement pour le groupe HR consistait en une chimiothérapie dénommée SuperPLADO qui comprenait des cures de cisplatine en alternance avec des cures de carboplatine, doxorubicine et une prise en charge chirurgicale. La survie sans évènement à 3 ans dans le groupe HR était de 65% (IC<sub>95%</sub> 57-73) (15).

Le protocole SIOPEL 4 a inclus des enfants atteints d'hépatoblastome HR de 2005 à 2009. Le traitement consistait en une administration hebdomadaire de cisplatine en combinaison avec de la doxorubicine mensuelle puis une chirurgie de toutes les lésions tumorales accessibles (transplantation hépatique et métastasectomie comprises). La chimiothérapie adjuvante comportait du carboplatine et de la doxorubicine. Cet essai n'était pas randomisé. La survie sans évènement à 3 ans était de 76% (IC<sub>95%</sub> 65-87) donc plus favorable que dans les études antérieures décrites ci-dessus (15).

Le protocole SIOPEL 6 a inclus des enfants atteints d'hépatoblastome SR de 2006 à 2014. Il proposait d'étudier l'intérêt de l'ajout du thiosulfate de sodium (STS) concomitamment au cisplatine pour limiter la toxicité auditive du cisplatine. En effet, dans les études SIOPEL antérieures, plus de 60% des enfants inclus présentaient une ototoxicité de grade 1 de Brock ou plus (Annexe n°4). Il a été démontré que l'ajout du STS permet de diminuer l'ototoxicité secondaire au cisplatine sans modifier la survie (16).

L'étude américaine du COG débutée en 2009 et encore en cours en 2019 a une approche différente. Elle utilise un système de stades basé sur l'extension locale et l'opérabilité. Elle classe les enfants atteints d'hépatoblastome fœtal pur de stade I comme de très bas risque et propose un traitement par chirurgie seule. Les enfants atteints d'un hépatoblastome non fœtal pur et non à petites cellules de stade I ou II sont classés de bas risque et pris en charge par chirurgie puis 2 cures de cisplatine, 5 fluorouracile et vincristine (C5V). Tous les enfants atteints d'un hépatoblastome de stade III ainsi que ceux atteints d'un stade I ou II avec une histologie à petites cellules sont classés de risque intermédiaire. La tumeur est biopsiée puis le traitement proposé consiste en 6 cures de cisplatine, 5 fluorouracile, vincristine et doxorubicine (C5VD) suivie d'une résection chirurgicale puis 2 ou 4 cures de chimiothérapie adjuvante. Les enfants atteints d'un stade IV ou ceux avec une AFP inférieure à 100 ng/mL sont classés comme haut risque et reçoivent une cure de vincristine, irinotécan, temsirolimus (VIT) suivie de cures de C5VD. La chirurgie a lieu après 4 à 6 cures (17).

Aujourd'hui, une collaboration internationale américaine, européenne et japonaise a mené à l'élaboration du protocole PHITT (Paediatric Hepatic International Tumour Trial) récemment ouvert aux inclusions en France. Cet essai évaluera si le fait de diminuer l'intensité du traitement dans le groupe de bas risque permet de conserver une survie excellente tout en diminuant les toxicités aiguës et au long terme (2 versus 4 cures de cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup>). Dans le groupe de risque intermédiaire, 3 bras de traitements seront comparés (C5VD ou association de cisplatine, carboplatine, doxorubicine (SIOPEL 3HR) ou cisplatine seul). Dans le groupe de haut risque, chez les enfants en rémission métastatique en fin d'induction, une randomisation avec 2 bras sera proposée : carboplatine, doxorubicine en alternance

avec carboplatine, étoposide versus carboplatine, doxorubicine en alternance avec vincristine, irinotécan.

La prise en charge initiale est donc bien codifiée, mais il n'en est pas de même dans les situations de maladie réfractaire. Une maladie est considérée comme réfractaire quand le volume tumoral est stable ou augmente après un traitement initial par chimiothérapie ou lorsque l' $\alpha$ FP augmente sur 2 dosages consécutifs. Cela concerne, selon les séries, 10 à 30% des enfants (1,18,19). La prise en charge des enfants atteints d'une maladie réfractaire à la chimiothérapie néoadjuvante et qui restent inopérables n'est pas consensuelle à ce jour. L'inclusion dans un essai clinique de phase I ou II doit être envisagée (19).

En ce qui concerne la rechute d'hépatoblastome, il s'agit d'une situation rare qui ne survient que dans environ 12% des cas, tous groupes de risque confondus (18). Il existe très peu de données actuellement dans la littérature. Cependant, certains facteurs de mauvais pronostic à la rechute ont été déterminés : maladie initiale de haut risque, le score PRETEXT IV au diagnostic initial, une lésion non accessible à la chirurgie à la rechute et le taux d' $\alpha$ FP bas à la rechute (18). Le traitement à la rechute comprend généralement une chimiothérapie par cisplatine ainsi qu'une prise en charge chirurgicale (18). Dans la littérature, les chimiothérapies utilisées à la rechute sont très diverses : carboplatine-étoposide, doxorubicine, irinotécan entre autres. Le cyclophosphamide haute dose a été montré comme inefficace (20). Il n'existe, à ce jour, aucune étude de grande ampleur permettant de recommander de façon consensuelle une classe de chimiothérapie de deuxième ligne. Certains mécanismes de résistance de l'hépatoblastome à la chimiothérapie ont été décrits comme par exemple le changement du microenvironnement tumoral ou des modifications de l'expression de cibles moléculaires. Des analyses moléculaires des mécanismes de résistance pourraient orienter les choix thérapeutiques (21). Un traitement chirurgical est généralement recommandé soit au diagnostic de rechute soit dans un deuxième temps après une chimiothérapie première. La prise en charge chirurgicale à la rechute (que ce soit une chirurgie locale hépatique ou une résection des localisations secondaires métastatiques pulmonaires) a été démontrée comme étant un facteur pronostique important à la rechute (18). Néanmoins, au vu de la rareté de la situation, ni le timing de la chirurgie, ni les indications d'hépatectomie

partielle ou de greffe hépatique ne sont consensuelles à ce jour. En ce qui concerne les rechutes métastatiques isolées, une résection chirurgicale complète sans autre traitement complémentaire semble pouvoir être envisagée (22). A ce jour, la stratégie de traitement n'est pas standardisée. Lors d'une rechute locale ou métastatique, la survie globale est aux alentours de 40% (18).

Dans ce contexte, il paraît intéressant de mener une réflexion pour déterminer quelle est la prise en charge la plus adaptée d'un enfant présentant une rechute ou un hépatoblastome réfractaire. L'objectif principal de cette étude est de déterminer les caractéristiques cliniques, paracliniques et la prise en charge actuelle en France des enfants atteints d'hépatoblastome en rechute ou réfractaire. Les objectifs secondaires sont la recherche des facteurs pronostiques et la création de recommandations nationales de prise en charge des enfants atteints d'hépatoblastome en rechute et réfractaire. Nous avons étudié de façon rétrospective, les enfants pris en charge en France entre 1990 et 2018 pour un hépatoblastome en rechute ou réfractaire.

## **II) Matériel et méthodes**

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique, nationale. L'ensemble des responsables légaux des enfants inclus ont signé un accord écrit pour l'inclusion dans le protocole HEPATOBIO. Le protocole HEPATOBIO a pour objectif la constitution d'une collection de ressources biologiques centralisées associée à une base de données cliniques sur les tumeurs du foie de l'enfant diagnostiquées en France. Cette étude a été menée avec l'accord et le soutien du comité national des tumeurs hépatiques pédiatriques et de la SFCE (Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent).

### **1. Critères d'inclusion**

Nous avons étudié les enfants atteints d'hépatoblastome diagnostiqués entre 1990 et 2018. Les enfants avaient été inclus en amont dans le protocole HEPATOBIO (INCa, BB-0033-00085).

Les critères d'inclusions de notre étude rétrospective comprennent : un âge de moins de 18 ans au diagnostic, une masse hépatique avec un taux d' $\alpha$ FP élevé ou une histologie en faveur d'un hépatoblastome, un diagnostic entre 1990 et 2018, une maladie réfractaire ou une rechute, une inclusion dans le protocole HEPATOBIO.

La maladie réfractaire a été définie soit comme une maladie stable après chimiothérapie soit comme une maladie progressive. La maladie stable a été définie par l'absence de modification du volume tumoral et l'absence de diminution (ou moins de 1 log) d' $\alpha$ FP. La maladie progressive a été définie par l'augmentation dans au moins une dimension de la taille tumorale ou par l'augmentation de l' $\alpha$ FP sur 2 dosages successifs même sans évidence d'augmentation de volume tumoral. La rechute a été définie comme la réapparition de lésions tumorales au niveau local ou métastatiques à distance après rémission complète (RC). La RC a été définie par une disparition de toutes les lésions associées à une normalisation d' $\alpha$ FP pendant au moins 4 semaines.

## 2. Données analysées

### Stadification initiale

Pour chaque enfant, le score PRETEXT au diagnostic a été recueilli à l'aide du compte-rendu du scanner initial en tenant compte de la relecture par le docteur Pariente si elle avait été faite.

Le groupe de haut risque (HR) comprend les patients porteurs de tumeurs PRETEXT IV et/ou les stades métastatiques, l'atteinte de la veine cave inférieure ou des veines hépatiques (V+), l'atteinte du système porte (P+), l'atteinte extra-hépatique (E+), les enfants avec un taux d' $\alpha$ FP  $\leq 100$  ng/mL.

Le groupe de risque standard (SR) comprend les patients atteints d'une tumeur impliquant au plus 3 segments hépatiques soit de PRETEXT I, II ou III.

### Taux d' $\alpha$ FP initial et à la rechute

Le taux d' $\alpha$ FP a été recueilli au moment du diagnostic initial et à la rechute. Il est exprimé en nanogramme par millilitre (ng/mL).

### Histologie initiale et à la rechute

Pour chaque enfant, le type histologique de la tumeur a été recueilli à l'aide du compte-rendu d'anatomie pathologie du prélèvement biopsique si réalisé et de la pièce opératoire en tenant compte de la relecture histologique centralisée demandée au moment de la prise en charge initiale au Pr Fabre au Kremlin Bicêtre. La présence d'embolies vasculaires et la nécrose post-chimiothérapie ont été recueillies. La limite à 30% de nécrose a été choisie selon les données de la littérature **(23)**. L'ensemble des comptes-rendus histologiques a été analysé avec l'aide du Dr Morcrette.

La qualité de la résection lors de la prise en charge chirurgicale initiale a également été recueillie : R0 correspondant à une résection microscopiquement complète, R1 à une résection microscopiquement incomplète, R2 à un résidu macroscopique.

#### Signature moléculaire tumorale

La signature moléculaire tumorale a été fournie par le Dr Morcrette. L'analyse a été effectuée dans le cadre du projet GEPELIN dans l'unité du Professeur Zucman-Rossi. Il s'agissait d'une analyse transcriptomique réalisée à partir de l'expression de 8 gènes associés à la différenciation hépatocytaire (DUSP9, AFP, IGSF1, DLG7, BUB1, E2F5, RPL10A, NLE) et de 8 gènes associés à la prolifération cellulaire (HPD, APOC4, CYP2E1, AQP9, C1S, ALDH2, APCS, GHR). Il est décrit deux groupes : le groupe C1 avec une surexpression des gènes de différenciation et donc des tumeurs de type fœtal et le groupe C2 avec une surexpression des marqueurs de prolifération et donc principalement des tumeurs embryonnaires.

#### Chimiothérapies de première et de seconde ligne

Pour chaque enfant, les molécules de chimiothérapie ont été relevées ainsi que le nombre de cure lors de la prise en charge initiale et lors de la survenue de l'évènement.

#### Réponse à la chimiothérapie de première ligne

Pour l'ensemble des 24 enfants atteints de maladie réfractaire, la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante a été recueillie à travers l' $\alpha$ FP pré-opératoire et l'analyse de l'imagerie hépatique et/ou pulmonaire.

#### Prise en charge chirurgicale initiale et lors de la survenue de l'évènement

Le ou les comptes-rendus opératoires ont été analysés pour chaque enfant afin de recueillir le type de chirurgie à la fois lors de la prise en charge initiale et lors de la survenue de la rechute ou de la maladie réfractaire (hépatectomie partielle, transplantation hépatique, chirurgie des métastases) et la présence d'un résidu macroscopique (R2).

### Radiothérapie initiale et lors de la survenue de l'évènement

Le compte-rendu de radiothérapie a également été analysé afin de recueillir la dosimétrie ainsi que la localisation anatomique irradiée que ce soit au cours de la prise en charge initiale, de la rechute ou de la maladie réfractaire.

### **3. Analyse statistique**

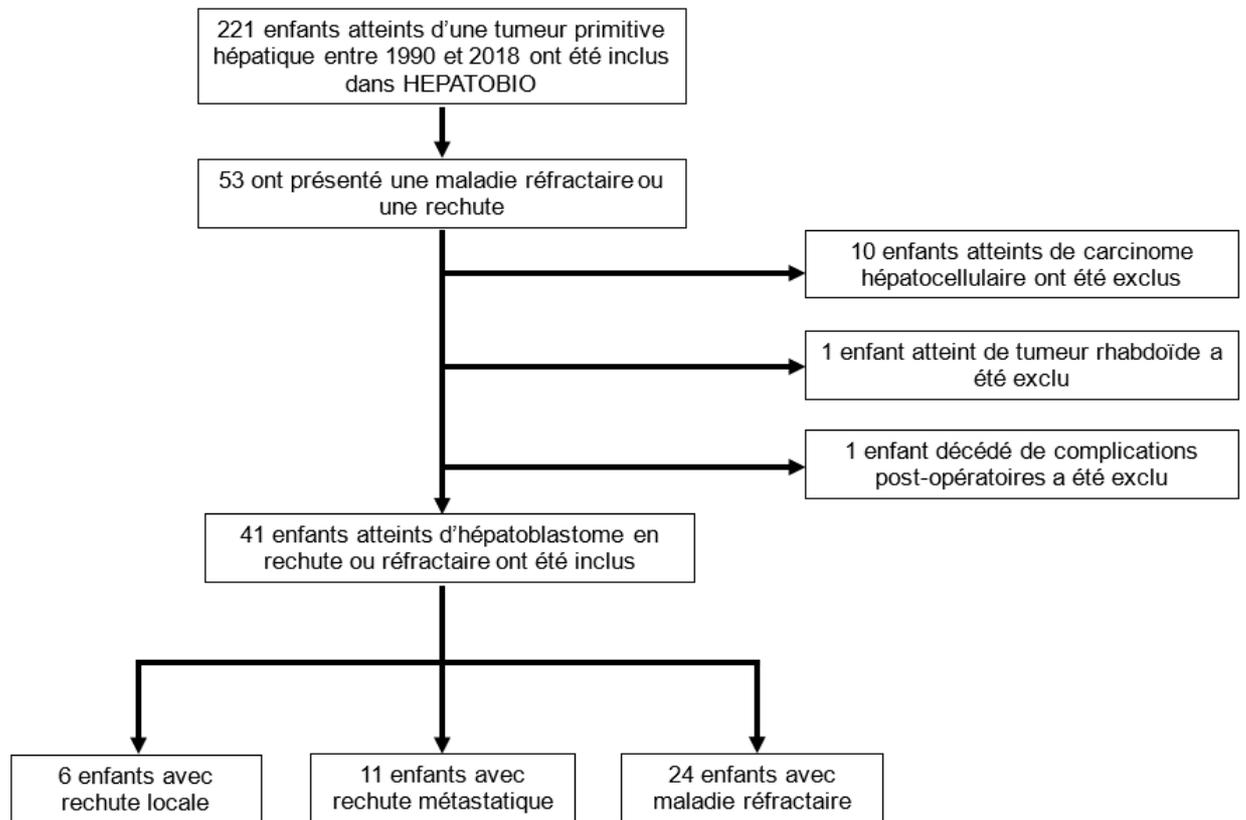
La survie sans évènement a été définie comme l'intervalle entre la date de la première rechute et la date des dernières nouvelles.

Le taux de survie a été estimé par la méthode de Kaplan-Meier.

Les courbes de survie ont été effectuées à l'aide du logiciel GraphPad Prism® (San Diego, Etats-Unis).

Le test statistique utilisé pour comparer la survie était le test de Log Rank.

Une valeur de  $p$  inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.



*Figure 1 : Diagramme de flux*

### III) Résultats

#### 1. Diagramme de flux

221 enfants atteints de tumeurs hépatiques entre 1990 et 2018 ont été inclus de façon rétrospective ou prospective dans le protocole HEPATOBIO.

Parmi eux, 53 ont présenté une maladie réfractaire ou une rechute. Dix enfants atteints de carcinome hépatocellulaire ont été exclus, 1 enfant atteint de tumeur rhabdoïde a été exclu, 1 enfant atteint d'hépatoblastome décédé de complication post-opératoire a été exclu.

Au total, 41 enfants ont été inclus : 6 enfants ont présenté une rechute locale, 11 une rechute métastatique et 24 une maladie réfractaire (*Figure 1*).

Parmi les 221 enfants inclus dans HEPATOBIO, 24 soit 10,8% ont présenté une maladie réfractaire et 17 soit 7,7% une rechute.

	Rechute locale (n=6)	Rechute métastatique (n=11)	Réfractaire (n=24)	<b>TOTAL n = 41</b>
Age médian (années)	3,5	3,5	4,6	3,5
Sexe F/M	1/5	3/8	11/13	15/26
<b>TUMEUR</b>				
Unifocale (%)	3	4	12	19 (46%)
Bifocale (%)	3	7	12	22 (54%)
<b>PRETEXT</b>				
I (%)	0	0	1	1 (2%)
II (%)	2	5	5	12 (29%)
III (%)	2	3	11	16 (39%)
IV (%)	2	3	7	12 (29%)
<b>ENVAHISSEMENT <sup>a</sup></b>				
V+ (%)	1	7	13	21 (51%)
E+ (%)	0	2	2	4 (9%)
P+ (%)	1	5	9	15 (36%)
Rupture (%)	1	2	2	5 (12%)
<b>MÉTASTASES</b>				
Total (%)	0	6	15	21 (51%)
Pulmonaire (%)	0	6	15	21 (51%)
Autre (%)	0	0	1 <sup>e</sup>	1 (2%)
<b>αFP INITIALE <sup>b</sup></b>				
< 100 ng/mL	0	0	1	1 (2%)
> 1 000 000 ng/mL	0	3	5	8 (19%)
1 000-1 000 000 ng/mL	6	7	18	31 (75%)
<b>HISTOLOGIE (contingent principal) <sup>c</sup></b>				
Epithélial foétale (%)	4	6	9	19 (46%)
Epithélial embryonnaire (%)	0	3	2	5 (12%)
Fœtal et embryonnaire en proportion identique (%)	2	1	3	6 (14%)
<b>CHIMIOTHÉRAPIE INITIALE</b>				
SIOPEL 2 (%)	0	2	0	2 (5%)
SIOPEL 3 SR cisplatine (%)	1	0	1	2 (5%)
SIOPEL 3 SR PLADO (%)	1	1	0	2 (5%)
SIOPEL 3 HR (%)	0	5	10	15 (36%)
SIOPEL 4 (%)	2	1	10	13 (32%)
SIOPEL 6 (%)	1	2	2	5 (12%)
Autre protocole (%)	1 <sup>f</sup>	0	1 <sup>g</sup>	2 (5%)
<b>CHIRURGIE INITIALE</b>				
Hépatectomie (%)	5	9	14	28 (68%)
Transplantation (%)	1	2	3	6 (14%)
<b>QUALITÉ DE LA RÉSECTION INITIALE</b>				
Exérèse R0 <sup>d</sup> (%)	2	6	5	13 (32%)
Exérèse R1 <sup>d</sup> (%)	3	2	7	11 (27%)
Exérèse R2 <sup>d</sup> (%)	0	0	0	0

**Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et paracliniques de la maladie initiale chez les enfants atteints d'hépatoblastome réfractaire ou en rechute.**

<sup>a</sup> données manquantes : 3 enfants, <sup>b</sup> donnée manquante : 1 enfant,

<sup>c</sup> données manquantes : 11 enfants, <sup>d</sup> : données manquantes : 6 enfants

<sup>e</sup> métastases os, moelle et sous-cutanée

<sup>f</sup> carboplatine/doxorubicine 2 cures, chirurgie, cyclophosphamide/doxorubicine 3 cures

<sup>g</sup> cisplatine/doxorubicine/sorafénib 6 cures, thoracotomie, transplantation, cisplatine 1 cure, carboplatine 3 cures

## 2. Caractéristiques cliniques et paracliniques de la maladie initiale

Les caractéristiques cliniques et paracliniques des enfants inclus sont représentées dans le *Tableau 1*.

L'âge médian au diagnostic initial était de 3,5 ans (0,7-17,7a).

Un stade PRETEXT IV au diagnostic était décrit pour 12 enfants dont 7 atteints de maladie réfractaire, 3 de rechute métastatique et 2 de rechute locale. Une atteinte du système veineux hépatique et/ou porte (V+) était présente chez 21 enfants (13 réfractaires, 7 rechutes métastatiques, 1 rechute locale). Une atteinte extra-hépatique (E+) était présente chez 4 enfants (2 réfractaires, 2 rechutes métastatiques). Une atteinte du système porte (P+) était présente chez 15 enfants (9 réfractaires, 5 rechutes métastatiques, 1 rechute locale).

Une rupture tumorale au diagnostic était décrite pour 5 enfants. Des métastases étaient décrites au diagnostic pour 21 enfants. L' $\alpha$ FP était supérieure à 1 000 000 ng/mL au diagnostic initial chez 8 enfants, 1 seul avait une  $\alpha$ FP inférieure à 100 ng/mL.

Un contingent majoritaire de type foetal était décrit chez 19 enfants, de type embryonnaire chez 7 enfants. La proportion de contingent foetal et embryonnaire était décrite comme identique chez 6 enfants.

Numéro inclusion	Groupe	Contingent histologique majoritaire	Matériel analysé	Signature moléculaire	Statut
n°4	Rechute locale	Fœtal	Tumeur primitive	C2	Vivant
n°8	Rechute métastatique	Embryonnaire	Tumeur primitive	C1+C2	Décédé
n°9	Rechute métastatique	Fœtal	Tumeur primitive	C1	Décédé
n°10	Rechute métastatique	Fœtal	Métastase	C2	Vivant
n°11	Rechute métastatique	Embryonnaire	Tumeur primitive	C2	Décédé
n°13	Rechute métastatique	Fœtal	Tumeur primitive	C1	Vivant
n°14	Rechute métastatique	Fœtal	Tumeur primitive	C1 + C2	Vivant
n°20	Réfractaire	NC	Tumeur primitive	C2	Décédé
n°21	Réfractaire	NC	Métastase	C2	Décédé
n°22	Réfractaire	Fœtal	Tumeur primitive	C2	Décédé
n°23	Réfractaire	Embryonnaire	Tumeur primitive	C1 + C2	Décédé
n°25	Réfractaire	50% fœtal/ 50% embryonnaire	Tumeur primitive	C1 + C2	Décédé
n°40	Réfractaire	Fœtal	Métastase	C2	Décédé

*Tableau 2 : Signature moléculaire C1/C2*

### **3- Analyse de la signature moléculaire C1/C2**

La signature moléculaire C1/C2 était disponible pour 13 enfants parmi les 41 enfants inclus (*Tableau 2*).

La signature moléculaire sur la tumeur primitive était disponible pour 10 enfants.

La signature moléculaire sur les métastases était disponible pour 3 enfants.

Une signature moléculaire C1 était présente pour 2 enfants. Ces 2 enfants sont vivants.

Une signature moléculaire C2 était présente pour 7 enfants. Parmi eux, 2 enfants sont vivants, 5 enfants sont décédés.

Une signature moléculaire à la fois C1 et C2 était présente pour 4 enfants. Parmi eux, 3 enfants sont décédés, 1 enfant est vivant.

n° (année du diagnostic)	PATHOLOGIE INITIALE														RECHUTE											SURVIE				
	Age (an)	PRETEXT	Rupture	αFP initial (ng/mL)	Protocole	Biopsie	Chirurgie	Histologie								Centre chirurgie	Délai fin traitement rechute (mois)	αFP à la rechute (ng/mL)	Récidive tranche de section	Chimiothérapie néoadjuvante	Reprise chirurgicale	Histologie			Chimio adjuvante		Radiothérapie	Réponse au traitement	Follow up (années)	
								Fœtal (%)	Embryonnaire (%)	Mésenchymateux (%)	Macrotubéculaire	SCUD	Embolies vasculaires	Réséction	Nécrose post chimiothérapie							Fœtal (%)	Embryonnaire (%)	Mésenchymateux (%)						
1 (2013)	10,7	IV	Multi focale V0 P0 E0	Oui	6973	SIOPEL 4	Oui	Hépatectomie	100	0	0	-	-	-	R0	98%	KB	15	-	Oui	Non	Non	Pas de reprise chirurgicale			4 cures VP16, Carboplatine	45 Gy	RC	4,4	V
2 (2008)	0,9	III	Uni focale V0 P0 E0	Non	109500	SIOPEL 3 SR bras cisplatine	Non	Hépatectomie	70	25	5	-	-	NC	R1	25%	Lille	16	500	Oui	2 cures Doxorubicine, Carboplatine	Hépatectomie	70	25	5	Non	Non	RC	6,3	V
3 (2005)	3,4	III	Uni focale V0 P0 E0	Non	67747	SIOPEL 3 SR PLADO	Oui	Hépatectomie	60	30	0	+	-	-	R0	25%	Rennes	45	1 573	Oui	2 cures Vincristine, Cisplatine, Irinotécan	Hépatectomie	NC			1 cure Vincristine, Cisplatine, Irinotécan	Non	RC	2,3	V
4 (2005)	8,1	IV	Multi focale V2 P2 E0	Non	1218	SIOPEL 4	Oui	Transplantation	95	5	0	-	-	+	R1	15%	KB	16	853	Non	4 cures Irinotécan	Réséction confluent spléno-mésaraique	80	20	0	Non	36 Gy	RC	8,1	V
																		31	107	Non	Non	2 <sup>ème</sup> transplantation	0	100	0	Non	Non	RC		
5 (1994)	2,9	II	Multi focale V0 P0 E0	Non	260000	Autre	Oui	Hépatectomie	50	50	0	-	-	NC	NC	NC	Necker	5	235	Non	1 cure 5FU, Cisplatine 1 cure VP16 HD	Hépatectomie	NC			Non	Non	RC	23,7	V
6 (2010)	3,5	I	Uni focale V0 P0 E0	Non	130955	SIOPEL 6	Oui	Hépatectomie	40	40	20	-	-	NC	R1	20%	KB	3	2 445	Oui	2 cures Carboplatine Doxorubicine	Hépatectomie	0	100	0	Non	Non	P	5,9	V
																		6	122	Oui	1 cure Irinotécan, vincristine, cisplatine	Hépatectomie	0	100	0	1 cure Irinotécan, vincristine, cisplatine	Non	RC		

**Tableau 3 : Caractéristiques des enfants avec rechute locale.**

RC : Rémission complète ; P : Progression, V : Vivant, D : Décédé, KB : Kremlin Bicêtre, NC : Non Communiqué.

#### 4- Rechutes locales

Parmi les 41 enfants inclus, 6 ont été identifiés comme ayant présenté une rechute locale. Leurs caractéristiques sont résumées dans le *Tableau 3*. Deux enfants (n°4, n°6) ont présenté chacun 2 rechutes locales.

Parmi les 6 enfants, 4 avaient un score PRETEXT au diagnostic supérieur ou égal à III.

Parmi les 6 enfants présentant une rechute locale, 5 avaient eu une hépatectomie partielle lors de la prise en charge pour la maladie initiale, 1 une transplantation.

Parmi les 6 comptes-rendus histologiques, 5 précisait la proportion de nécrose tumorale secondaire à la chimiothérapie de première ligne. La nécrose tumorale secondaire à la chimiothérapie était inférieure à 30% chez 4 enfants.

Parmi les 6 enfants inclus, 2 ont rechuté deux fois donc 8 évènements ont été étudiés. Parmi ces 8 évènements, 5 ont eu lieu sur la tranche de section.

Parmi les 8 évènements étudiés, 6 ont été traités par chimiothérapie, 6 ont bénéficié d'une reprise chirurgicale, 2 ont eu un traitement complémentaire par radiothérapie.

Parmi les 6 enfants inclus, 5 ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante dont 2 avec des sels de platine, 1 avec de l'irinotécan et 2 des sels de platine et de l'irinotécan.

Tous les enfants ayant présenté une rechute locale sont vivants avec un suivi médian de 6 ans (2,3-23,7a).

n° année du diagnostic	PATHOLOGIE INITIALE														RECHUTE										SURVIE	
	Age (an)	PRETEXT	αFP (ng/mL)	Stade M	Protocole	Biopsie	Chirurgie	Histologie								Délai fin traitement rechute (mois)	αFP (ng/mL)	Site rechute	Chimiothérapie néoadjuvante	Chirurgie	Histologie	Chimio adjuvante	Radiothérapie	Réponse		Follow up (années)
								Fœtal (%)	Embryonnaire (%)	Mésenchymateux (%)	Macrotrabéculaire	SCUD	Emboles vasculaires	Résection	Nécrose post chimiothérapie											
7 (2003)	17,5	IV	115 998	M1	SIOPEL 3HR	Oui	Transplantation	NC								9	35	Poumon	Non	Métastasectomie	NC	Non	RF	RC	14	V
8 (2013)	1,0	II	17 701	M0	SIOPEL 6	Oui	Hépatectomie	40	60	0	-	-	+	NC	NC	74	1 467	Poumon	Non	Métastasectomie	NC	Non	Non	RC	0,7	D
																3	154	Poumon	2 cures Irinotécan, Temozolomide, Temozolomide	Métastasectomie	NC	Non	12 Gy bipulm	P		
																7	140	Cérébrale	2 cures Ifosfamide, Carboplatine, Etoposide	Métastasectomie	NC	2 cures Docétaxel	Non	P		
9 (1999)	10,0	III	355 213	M1	SIOPEL 2	Oui	Hépatectomie	100	0	0	-	-	*	R0	20	150	10 516	Poumon	Non	Lobectomie	NC	Non	Non	RP	6,6	V
																154	1 573	Poumon	5 cures VP16, Carboplatine	Curage	NC	Non	Non	RC		
10 (2013)	3,1	II	154 466	M0	SIOPEL 3 SR PLADO	Non	Hépatectomie	70	30	0	-	-	*	R0	60	3	148	Poumon	Non	Métastasectomie	NC	2 cures Irinotécan, Temozolomide	Non	P	5,3	V
																8	14 000	Diaphragme	Afinitor	Résection pastille diaphragme	Embryonnaire	Non	Non	P		
																12	420	Poumon	Abraxane (phase I)	Métastasectomie	NC	Non	RF	RP		
																29	100	Diaphragme	Non	Métastasectomie	NC	Non	Non	RC		
11 (2014)	5,9	IV	1 000 000	M0	SIOPEL 3 HR	Oui	Transplantation	40	60	0	-	-	+	R1	60	3	2 258	Poumon	VP 16 Carboplatine puis Irinotécan	Métastasectomie	Fœtal et embryonnaire	Non	27 Gy aorte du tronc coelacque	RC	1,1	D
12 (2015)	2,1	II	3 400 000	M1	SIOPEL 4	Non	Hépatectomie	90	10	0	-	-	+	R0	< 10	22	28	Poumon	Non	Métastasectomie	NC	Non	Non	RC	1,4	V
13 (2010)	1,3	III	2 000 000	M1	SIOPEL 3 HR	Non	Hépatectomie	80	20	0	-	-	+	R0	20	2	80	Poumon	2 cures Irinotécan, Cisplatine, Vincristine	Métastasectomie	NC	Non	12 Gy	RP	7,7	V
																10	440	Poumon	VP 16 Carboplatine, Rapiir	Non	Pas de chirurgie	Non	RF	RP		
																32	Elevée	Poumon	Non	Métastasectomie	NC	Non	Non	RC		
14 (2015)	9,5	II	1 1909	M1	SIOPEL 3 HR	Oui	Hépatectomie	80	15	5	-	-	+	R1	40	8	12	Poumon	Non	Métastasectomie	Fœtal et embryonnaire	3 cures Irinotécan, Vincristine	RF	RC	0,2	V
																21	1	Poumon	Non	Non	Pas de chirurgie	Non	Cryo thérapie	RC		
																30	1	Poumon	Non	Non	Non	Non	RF	RC		
																43	1	Poumon	Non	Non	Non	Non	RF	RC		
15 (2006)	3,5	III	342 000	M1	SIOPEL 3 HR	Non	Hépatectomie	20	60	20	-	-	-	R0	80	6	179	Poumon	Non	Métastasectomie	Embryonnaire prédominant	Non	Non	RC	10,4	V
16 (2012)	1,2	III	> 121 000	M0	SIOPEL 6	Oui	Hépatectomie	70	0	30	-	-	NC	R0	60	15	193	Poumon, pariétal intra-abdominal	1 cure Vincristine, Cisplatine, Irinotécan 1 cure Temozolomide, Temozolomide, Irinotécan 2 cures VP16 Carboplatine	Non	Pas de chirurgie	Non	Non	P	0,3	D
17 (1999)	5,3	IV	35 558	M0	SIOPEL 2	Oui	Hépatectomie puis transplantation pour insuffisance hépatique	50	50	0	-	-	+	NC	NC	4	4 000	Poumon	Non	Métastasectomie	Epithélial	Non	Non	P	0,4	D
																5	Elevée	Poumon et hépatique	Non	Non	Pas de chirurgie	Non	Non			

Tableau 4 : Caractéristiques des enfants avec rechute métastatique.

V : Vivant, D : Décédé, NC : Non Communiqué, RF : Radiofréquence, P : Progression RC : Rémission complète, RP : Rémission partielle

## 5- Rechute métastatique

Parmi les 41 enfants inclus, 11 ont été identifiés comme ayant présenté une rechute métastatique parmi lesquels 7 ont présenté plusieurs épisodes de rechute. Leurs caractéristiques sont résumées dans le *Tableau 4*.

Parmi les 11 enfants présentant une rechute métastatique, 5 avaient une maladie localisée au diagnostic.

Un enfant a présenté une deuxième rechute métastatique sous forme de localisation cérébrale. Un enfant a présenté une rechute de localisation diaphragmatique. Toutes les autres sont des rechutes pulmonaires.

Parmi les 23 épisodes de rechute étudiés, 11 ont été pris en charge par chimiothérapie. Parmi les 18 épisodes de rechute, 16 ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale, 3 épisodes de rechute ont été traités par radiothérapie. Parmi les enfants avec une rechute pulmonaire, 4 ont bénéficié d'un traitement par radiofréquence et ces 4 enfants sont vivants.

Le délai médian de survenue de la 1<sup>ère</sup> rechute était de 6 mois (3-150 mois).

Parmi les 11 enfants, 7 sont vivants. Un des enfants décédés était celui ayant présenté une rechute cérébrale. Suite à une rupture de suivi, un des enfants a pu bénéficier d'un traitement seulement 1 an après la rechute biologique (n°10). Les 4 enfants décédés ont tous présenté une rechute précoce, à moins d'un an du diagnostic initial.

Le suivi médian est de 6,6 ans (0,2-14a).

La survie globale à 2 ans est de 76,4% IC<sub>95%</sub> (56,3%-96,5%).

n° (année du diagnostic)	Age (an)			PRETEXT			cFP initiale (ng/mL)			Statade M			Protocole			Biopsie			Réponse préopératoire			Histologie										Délai diagnostic initial/maladie réfractaire	Localisation progression	Chimio thérapie néoadjuvante	2 <sup>ème</sup> chirurgie	Histologie Contingent majoritaire	Chimiothérapie adjuvante	Radiothérapie	Réponse	Follow up (années)	SURVIE		
																			Chirurgie initiale			Radiologique																					
																			cFP (ng/mL)	Hépatique	Pulmonaire																						
																						Fœtal (%)	Embryonnaire (%)	Mésenchymateux (%)	Macrotrabéculaire	SCUD	Emboles vasculaires	Réséction	Nécrose post chimiothérapie														
18 (2008)	7,2	IV	Multi focale V3 P1 E0	1 960	M1	SIOPEL 3 HR	Oui	2 886	RP	RP	Non	Pas de chirurgie hépatique Hépatoblastome sur biopsie										10,8	Intra-hépatique Poumon	Non	Non	Pas de chirurgie	2 cures Irinotécan, 1 cure Thiotépa HD	Non	P	0,4	D												
19 (2008)	16,9	IV	Multi focale V3 P1 E0	282 958	M1	Autre	Oui	4 125	RP	RP	Pulmonaire (oct 2008) Transplantation (nov 2008) Pulmonaire (fev 2009)	50	40	10	-	-	+	R1	>80 %	13	Intra-hépatique Poumon Cérébrale	Non	Métastasectomie cérébrale (juillet 2009)	Embryonnaire	3 cures Gemcitabine, Oxaliplatine	Non	P	0,3	D														
20 (2007)	2,3	II	Uni focale V1 P0 E1	1 500 000	M1	SIOPEL 4	Oui	25 669	RP	RP	Hépatectomie + pulmonaire (12 déc 2007) Pulmonaire (26 déc 2007)	NC	NC	NC	N C	N C	NC	NC	NC	10,6	Poumon	Irinotécan	Métastasectomie pulmonaire (mai 2008)	NC	Non	Non	P	0,9	D														
21 (2003)	15,2	III	Uni focale V0 P0 E0	37 482	M1	SIOPEL 4	Oui	11 208	RP	RP	Pulmonaire (5 déc 2003) Hépatectomie (16 déc 2003)	NC	NC	NC	N C	N C	+	R0	15	2,8	Intra-hépatique Poumon	Non	Non	Pas de chirurgie	VP16, Carboplatine puis chimio embolisation	Non	P	1,6	D														
22 (2011)	8,3	III	Multi focale V0 P1 E0	147 605	M0	SIOPEL 3 HR	Oui	749	RP	/	Hépatectomie (mars 2012)	90	10	0	-	-	+	R1	80	9,1	Tranche de section Poumon	Non	Métastasectomie pulmonaire (aout et sept 2012)	Fœtal	Non	20 Gy Tranche de section	P	0,7	D														
23 (2012)	9,1	III	Multi focale V1 P1 E0	1 350 000	M0	SIOPEL 3 HR	Oui	387 791	Stabilité	/	Hépatectomie (nov 2012)	30	70	0	+	+	NC	NC	NC	6,1	Intra-hépatique	Non	Nouvelle hépatectomie (fev 2013) Transplantation (mai 2013)	Embryonnaire	2 cures Témazolomide, Irinotécan 1 cure Sorafénib	40 Gy Tranche de section	P	0,8	D														
24 (2013)	7,9	II	Uni focale V0 P0 E0	85 200	M0	SIOPEL 6	Oui	34 418	RP	/	Hépatectomie (juillet 2013)	90	10	0	-	-	NC	R0	30	7,1	Péritonéal	Non	Non	Pas de chirurgie	Non	Non	P	0,7	D														
25 (2016)	2,4	IV	Multi focale V0 P0 E0	670 000	M0	SIOPEL 3 HR	Oui	68 741	RP	/	Hépatectomie (novembre 2016)	50	50	0	+	-	+	R1	< 10	6,3	Tranche de section	Non	Transplantation (nov 2016)	Fœtal	1 cure Irinotécan	Non	P	0,9	D														
26 (2002)	4,9	IV	Uni focale	100 000	M1	SIOPEL 3 HR	Oui	839	RP	RP	Hépatectomie (avril 2003)	0	100	0	-	-	NC	R1	>90	19	Intra-hépatique	Non	Non	Pas de chirurgie	2 cures VP16, Carboplatine	Non	P	1,2	D														
27 (2000)	1,2	III	Uni focale V1 P0 E0	36 300	M1	SIOPEL 3 HR	Oui	2 331	RP	RP	Hépatectomie (déc 2000) Métastasectomie pulmonaire (janv 2001)	80	15	5	-	-	-	R1	10	7,0	Poumon	1, cure VP16- Ifosfamide 1 cure Irinotécan 2 cures VP16	Métastasectomie pulmonaire (juin 2001)	Fœtal	Non	15 Gy bipulm	P	0,9	D														
28 (2002)	1,6	III	Uni focale V1 P0 E0	350 000	M1	SIOPEL 3 HR	Non	242 910	RP	RC	Hépatectomie (janv 2003)	50	50	0	-	-	+	R0	2	6,8	Poumon	Non	Métastasectomie pulmonaire (avril et nov 2003)	Fœtal	1 cure Oxaliplatine 1 cure Ifosfamide, VP16 Carboplatine, 1 cure Adryamicine 4 cures Taxol bi hébdo 3 cures Velbe hébdo Imatinib	12 Gy Bipulm + foie (mars 2003)	P	1,1	D														
29 (2014)	1,6	III	Multi focale V0 P0 E1	200 000	M1	SIOPEL 4	Oui	151	RP	RP	Pulmonaire (avril 2014) Pulmonaire + Hépatectomie (juin 2014)	20	0	45	-	-	+	R0	50	6,6	Poumon	Non	Non	Pas de chirurgie	1 cure Temozolimus, Temozol, Irinotécan 5 cures Paclitaxel	Non	P	0,8	D														

30 (2002)	1,1	III	Uni focale V0 P0 E0	1 400 000	M0	SIOPEL 3 SR bras cisplatine puis HR	Oui	142 000	RP	/	Hépatectomie (déc 2002)	60	20	20	-	-	NC	NC	15	4,9	Intra-abdominal Poumon	Non	Non	Pas de chirurgie	2 cures Irinotécan 3 cures Oxaliplatine	Non	P	0,7	D	
31 (2004)	15,4	III	Uni focale V3 P1 E0	1 494	M0	SIOPEL 3 HR	Oui	/	P	/	Non	Pas de chirurgie hépatique Hépatoblastome sur biopsie									2,7	Intra-hépatique	Non	Non	Pas de chirurgie	Non	Non	P	0,2	D
32 (2007)	16,8	III	Multi focale V1 P0 E0	136 611	M0	SIOPEL 4	Oui	42 642	RP	/	Transplantation (nov 2007)	80	20	0	-	-	-	NC	20	5,6	Poumon et os	Non	Métastasesectomie pulmonaire (nov 2008)	Fœtal	10 cures Irinotécan	50 Gy os	P	1,7	D	
33 (2012)	2,18	IV	Multi focale V2 P0 E0	120 000	M1	SIOPEL 4	Oui	29 596	P	RP	Métastasesectomie pulmonaire (oct 2012)	Pas de chirurgie hépatique Fœtal sur biopsie									5	Intra-hépatique	Non	Non	Pas de chirurgie	VP16 Carbo puis <b>Rapamycine</b> Irinotécan puis Carbo <b>Sorafenib</b>	Non	P	0,3	D
34 (2012)	1,1	III	Uni focale V3 P0 E0	1 297 056	M1	SIOPEL 4	Non	/	RP	RP	Non	Pas de chirurgie hépatique Pas de biopsie									6,6	Intra-hépatique	Non	Non	Pas de chirurgie	5 cures Vincristine, Irinotécan, <b>Rapamycine</b>	Non	P	1,1	D
35 (2005)	0,7	II	Uni focale V3 P1 E0	25	M1	SIOPEL 3 HR	Oui	11	Stabilité	P	Hépatectomie (oct 2005)	Epithélial mixte ou rhabdoïde			-	-	+	R1	< 5	3,5	Intra-hépatique	Non	Non	Pas de chirurgie	Cyclo phosphamide HD	Non	P	0,1	D	
36 (2008)	13,1	I	Uni focale V0 P0 E0	154 000	M0	SIOPEL 4	Oui	87 000	RP	/	Hépatectomie (fév 2009)	60	35	5	-	-	+	R0	30	4,9	Tranche de section	Non	Non	Pas de chirurgie	2 cures VP16, Carboplatine 2 cures Irinotécan	Non	P	0,4	D	
37 (2006)	2,0	IV	Multi focale	1 260 000	M1	SIOPEL 4	Oui	147 530	P	RC	Pulmonaire (10 mai 2006) Transplantation (29 mai 2006)	50	50	0	-	-	NC	NC	NC	8,1	Poumon	Non	Non	Pas de chirurgie	9 cures Irinotécan	Non	P	0,9	D	
38 (2005)	4,2	II	Uni focale V0 P1 E0	737 177	M1	SIOPEL 3 HR	Oui	204 250	RP	RP	Métastasesectomie pulmonaire (avril 2006)	Pas de chirurgie hépatique Hépatoblastome épithélial sur biopsie									2,3	Intra-hépatique, poumon	Non	Non	Pas de chirurgie	VP16, Carboplatine puis Cisplatine, Carboplatine, Adriamycine	Non	P	0,6	D
39 (2009)	14,8	III	Multi focale V0 P0 E0	149 280	M1	SIOPEL 4	Non	/	P	P	Non	Pas de chirurgie hépatique									2,0	Os et cuir chevelu	Non	Non	Pas de chirurgie	4 cures 5FU 1 cure Cisplatine 1 cure Ifosfamide, Vincristine, Actinomycine	20 Gy os	P	0,6	D
40 (2013)	1,0	II	Uni focale V1 P1 E0	285 900	M0	SIOPEL 6	Oui	37 050	RP	/	Hépatectomie (avril 2013)	70	20	10	-	-	+	R1	< 5	3,3	Tranche de section	2 cures Carboplatine Doxorubicine puis Vincristine, Cisplatine, Irinotécan	Hépatectomie (aout 2013)	NC	Non	RF	P	0,5	D	
41 (2016)	5,5	IV	Multi focale V3 P2 E0	600 000	M1	SIOPEL 4	Oui	/	P	S	Non	Pas de chirurgie hépatique Tumeur hépatique transitionnelle sur biopsie									8,1	Intra-hépatique Poumon	Non	Non	Pas de chirurgie	1 cure témozolomide, Irinotécan, <b>Temsirolimus</b>	Non	P	0,1	D

**Tableau 5 : Caractéristiques des enfants avec maladie réfractaire.**

V : Vivant, D : Décédé, NC : Non Communiqué, RF : Radiofréquence, RC : Rémission complète, RP : Rémission partielle, S : Stabilité.

## 6- Maladie réfractaire

Parmi les 41 enfants inclus, 24 ont été identifiés comme ayant présenté une maladie réfractaire. Les caractéristiques des enfants ayant présenté une maladie réfractaire sont résumées dans le *Tableau 5*.

Parmi les 24 enfants étudiés, 18 avaient un score PRETEXT au diagnostic supérieur ou égal à III. La maladie était métastatique au diagnostic initial chez 15 enfants. Parmi les 24 enfants atteints de maladie réfractaire, 7 n'ont pas pu bénéficier d'une prise en charge chirurgicale de la tumeur primitive. Une progression uniquement pulmonaire était décrite chez 5 enfants. Une progression intra-hépatique était décrite chez 9 enfants. Une progression combinée à la fois intra-hépatique et pulmonaire était décrite chez 5 enfants. Un enfant a présenté une progression biologique ce qui correspond à une élévation de l' $\alpha$ FP confirmée sur deux dosages successifs. Un enfant a présenté une progression osseuse et cutanée documentée histologiquement au niveau du cuir chevelu.

Le délai médian de survenue de la progression était de 6,4 mois (2-19 mois).

Parmi les 24 enfants, 21 ont bénéficié d'une chimiothérapie de deuxième ligne : 5 ont reçu des sels de platine, 11 de l'irinotécan, 3 les deux. Une deuxième chirurgie hépatique a été effectuée pour 3 enfants. Une chirurgie d'exérèse des métastases pulmonaires a été effectuée chez 11 enfants.

Parmi l'ensemble des enfants inclus, 6 ont reçu une thérapie ciblée en deuxième ligne : 1 par sorafénib, 1 par rapamycine, 1 par rapamycine puis sorafénib, 2 par temsirolimus, 1 par imatinib.

	Rechutes locales (n=6)	Rechutes métastatiques (n=7)	Réfractaires (n=18)	Total
Irinotécan	1	2	11	14
Carboplatine	2	1	3	6
Cisplatine	1	0	1	2
Carboplatine + Cisplatine	0	0	1	1
Carboplatine + Irinotécan	1	2	2	5
Irinotécan + Cisplatine	1	0	0	1
Irinotécan + Cisplatine + Carboplatine	0	2	1	3

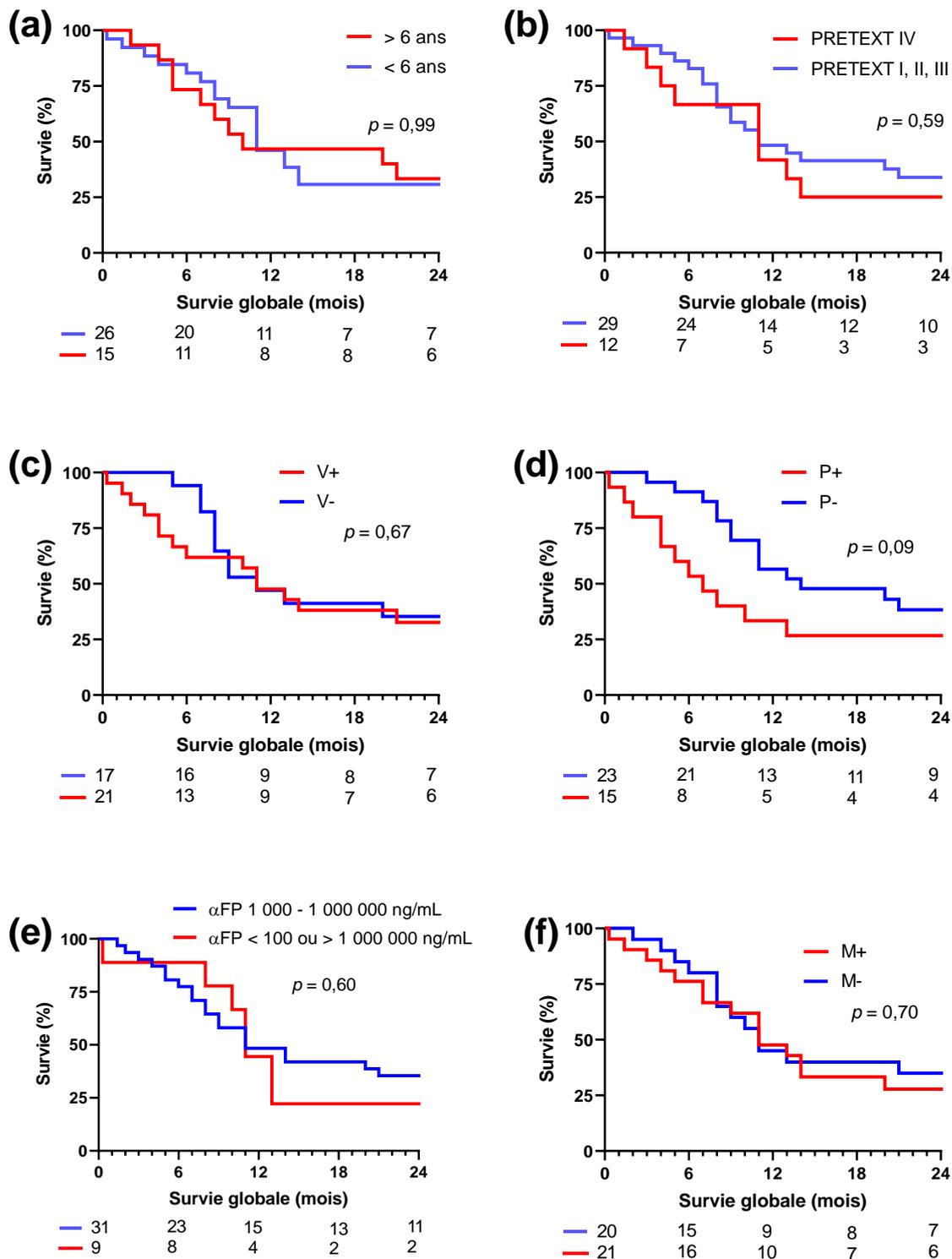
Tableau 6: Nombre d'enfants et molécules de chimiothérapies administrées en deuxième ligne.

## **7- Molécules de chimiothérapies de deuxième ligne**

Le *Tableau 6* synthétise les différentes molécules de chimiothérapies administrées en deuxième ligne dans chaque groupe : rechute locale, rechute métastatique, maladie réfractaire.

Les molécules de chimiothérapie administrées en deuxième ligne étaient l'irinotécan chez 14 enfants, le carboplatine chez 6 enfants et le cisplatine chez 2 enfants.

Le traitement de deuxième ligne a compris différentes associations de chimiothérapies conventionnelles : du carboplatine et du cisplatine pour 1 enfant, du carboplatine et de l'irinotécan pour 5 enfants, de l'irinotécan et du cisplatine pour 1 enfant, de l'irinotécan, du cisplatine et du carboplatine pour 3 enfants.



**Figure 2 :** Analyse de la survie globale à 2 ans selon les caractéristiques initiales de la maladie : l'âge au diagnostic initial (a), le stade PRETEXT (b), l'atteinte des veines hépatiques (c ; 3 données manquantes), du système porte (d ; 3 données manquantes), du taux d' $\alpha$ FP (e ; 1 donnée manquante), du statut métastatique (f). Le test statistique utilisé est un test de Log Rank.

## 8- Analyse de la survie globale à 2 ans

### Survie globale selon les caractéristiques initiales de la maladie

Le suivi médian était de 32,8 mois (1-270 mois).

Parmi les 41 enfants inclus, 13 sont vivants dont 2 en troisième rémission complète et 2 en quatrième rémission complète.

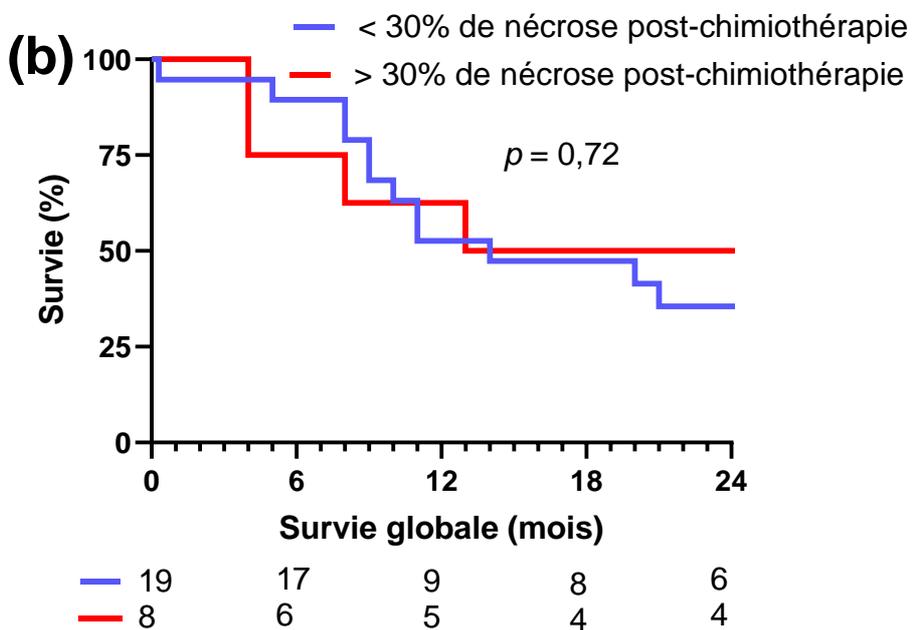
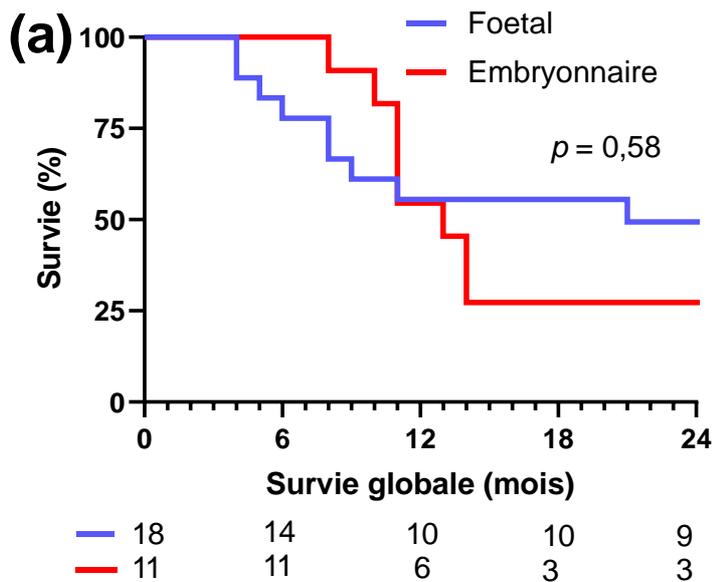
Parmi les 13 survivants, 6 avaient présentés une rechute locale, 7 une rechute métastatique.

La survie globale a été comparée selon les caractéristiques de la maladie initiale (*Figure 2*).

Il n'y avait pas de différence de survie selon l'âge supérieur ou inférieur à 6 ans au diagnostic initial (*Figure 2 (a)* ;  $p = 0,99$ ).

Il n'y avait pas de différence de survie selon le stade PRETEXT au diagnostic (*Figure 2 (b)* ;  $p = 0,59$ ), ni selon l'atteinte veineuse hépatique (*Figure 2 (c)* ;  $p = 0,67$ ) ou l'atteinte porte (*Figure 2 (d)* ;  $p = 0,09$ ).

Il n'y avait pas de différence de survie selon le taux d'αFP initial (*Figure 2 (e)* ;  $p = 0,60$ ) ni selon le statut métastatique initiale (*Figure 2 (f)* ;  $p = 0,70$ ).



*Figure 3 : Analyse de la survie globale à 2 ans selon les caractéristiques anatomopathologiques de la tumeur primitive : type histologique (a ; 10 données manquantes), nécrose post-chimiothérapie (b ; 7 données manquantes, 7 non applicables).*

*Le test statistique utilisé est un test de Log Rank.*

### Survie globale selon les caractéristiques histologiques de la tumeur primitive

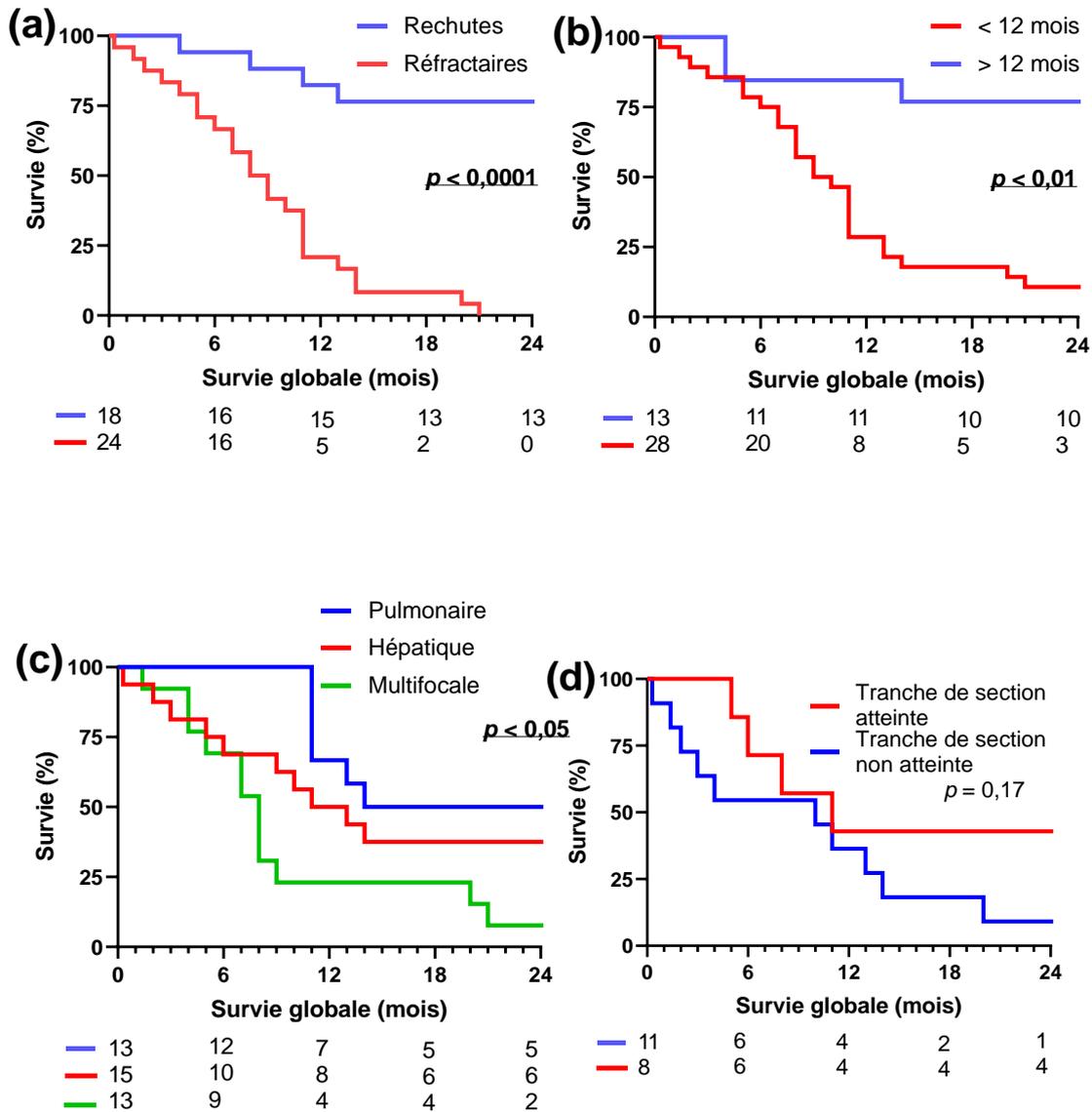
Le sous-type histologique était indéterminé chez 10 enfants parmi lesquels 6 enfants n'ayant jamais eu de chirurgie d'exérèse de la tumeur primitive, 1 compte-rendu histologique n'était pas disponible, 3 comptes-rendus n'indiquaient pas la proportion du sous-type histologique.

Lorsque les sous-types fœtal et embryonnaire étaient présents en proportion égale, l'enfant a été classé embryonnaire.

Il n'y avait pas de différence significative de survie entre les enfants avec histologie fœtale et embryonnaire. (*Figure 3 (a)* ;  $p = 0,58$ ).

L'information concernant la nécrose histologique secondaire à la chimiothérapie était indisponible pour 14 enfants, 7 n'ayant jamais été opérés, 7 pour lesquels la proportion de nécrose n'était pas indiquée dans le compte-rendu anatomopathologique.

Il n'y a pas de différence de survie selon le taux de nécrose post-chimiothérapie supérieur ou inférieur à 30% sur la pièce d'exérèse hépatique (*Figure 3 (b)*,  $p = 0,72$ ).



*Figure 4: Analyse de la survie globale à 2 ans selon les caractéristiques de l'évènement : la caractèrè maladie réfractaire ou rechute (a), le délai de survenue (b), la localisation de l'atteinte (c et d).*

*Le test statistique utilisé est un test de Log Rank.*

### Survie globale selon les caractéristiques de l'évènement

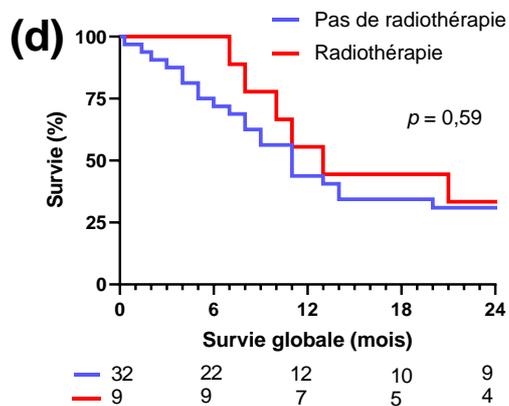
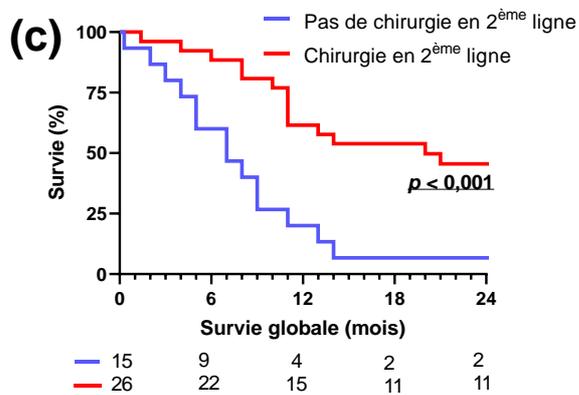
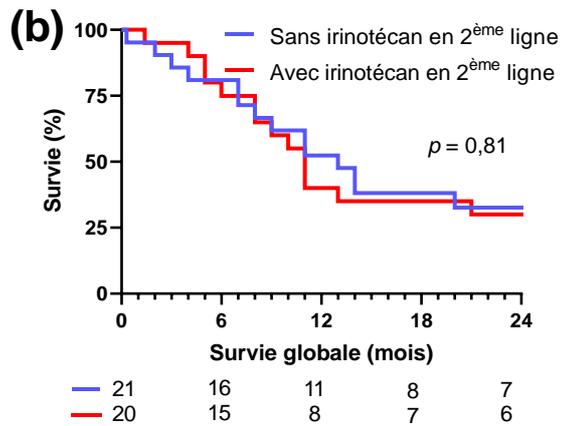
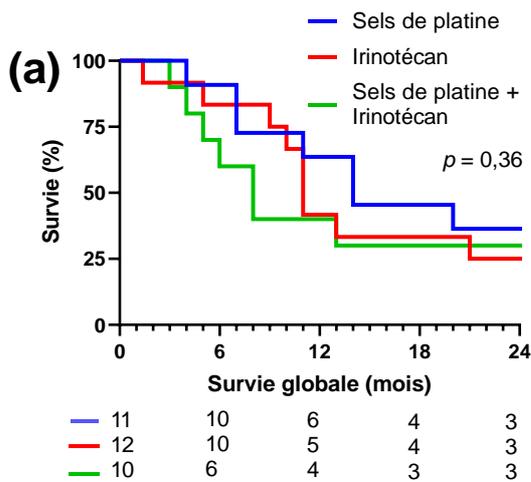
La survie à 2 ans a été analysée selon les caractéristiques de l'évènement (*Figure 4*).

La survie des enfants atteints de rechute était significativement meilleure que celle de ceux atteints de maladie réfractaire (*Figure 4 (a)* ;  $p < 0,0001$ ). Il y a 11 survivants parmi les enfants atteints de rechute.

La survie était meilleure chez les enfants dont le délai de survenue de l'évènement rechute/maladie réfractaire était supérieur à 12 mois (*Figure 4 (b)* ;  $p < 0,01$ ).

La survie était significativement meilleure chez les enfants ayant une maladie réfractaire ou une rechute métastatique de localisation uniquement pulmonaire que chez ceux ayant une atteinte hépatique ou multifocale (*Figure 4 (c)* ;  $p < 0,05$ ).

Parmi les 19 enfants ayant une atteinte hépatique, il n'y avait pas de différence de survie selon l'atteinte ou non de la tranche de section (*Figure 4 (d)* ;  $p = 0,17$ ).



**Figure 5 :** Analyse de la survie globale à 2 ans selon le traitement de l'évènement : la chimiothérapie de deuxième ligne (a), la présence d'irinotécan parmi les chimiothérapies de deuxième ligne (b), la prise en charge chirurgicale (c), la radiothérapie (d).

Le test statistique utilisé est un test de Log Rank.

## Survie globale selon le traitement de l'évènement

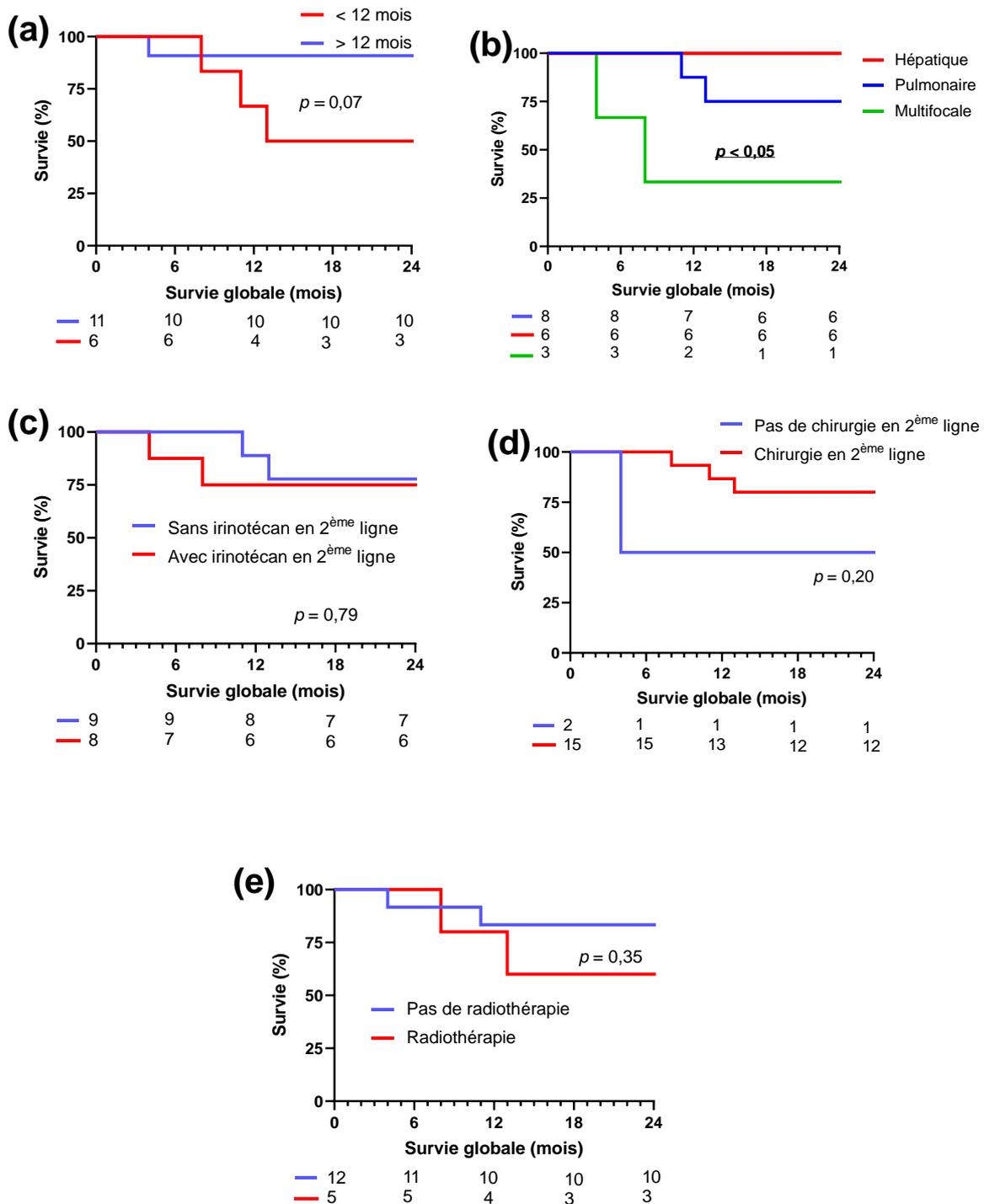
La survie globale à 2 ans a été comparée selon le traitement de deuxième ligne administré (*Figure 5*).

Il n'y avait pas de différence de survie globale selon l'administration de sels de platine et/ou d'irinotécan en deuxième ligne (*Figure 5 (a)* ;  $p = 0,36$ ).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative selon si l'irinotécan a été ou non administré parmi les molécules de chimiothérapie en deuxième ligne (*Figure 5 (b)* ;  $p = 0,81$ ).

La survie était significativement meilleure chez les enfants ayant pu bénéficier d'une prise en charge chirurgicale en deuxième ligne (*Figure 5 (c)* ;  $p < 0,001$ ).

Il n'y avait pas de différence de survie selon qu'un traitement par radiothérapie ait été effectuée en deuxième ligne (*Figure 5 (d)* ;  $p = 0,59$ ).



**Figure 6 :** Analyse de la survie globale à 2 ans chez les 17 enfants atteints de rechute d'hépatoblastome selon le délai de survenue de la rechute (a), la localisation de la rechute (b), la prise en charge chirurgicale en deuxième ligne (c) la présence d'irinotécan parmi les chimiothérapies de deuxième ligne (d), la radiothérapie (e). Le test statistique utilisé est un test de Log Rank.

### Analyse en sous-groupe : survie globale des enfants atteints de rechute d'hépatoblastome

La survie à 2 ans a été analysée dans le groupe « rechutes » selon le délai de survenue de la rechute, la localisation de la rechute, la prise en charge chirurgicale en deuxième ligne, la radiothérapie en deuxième ligne (*Figure 6*).

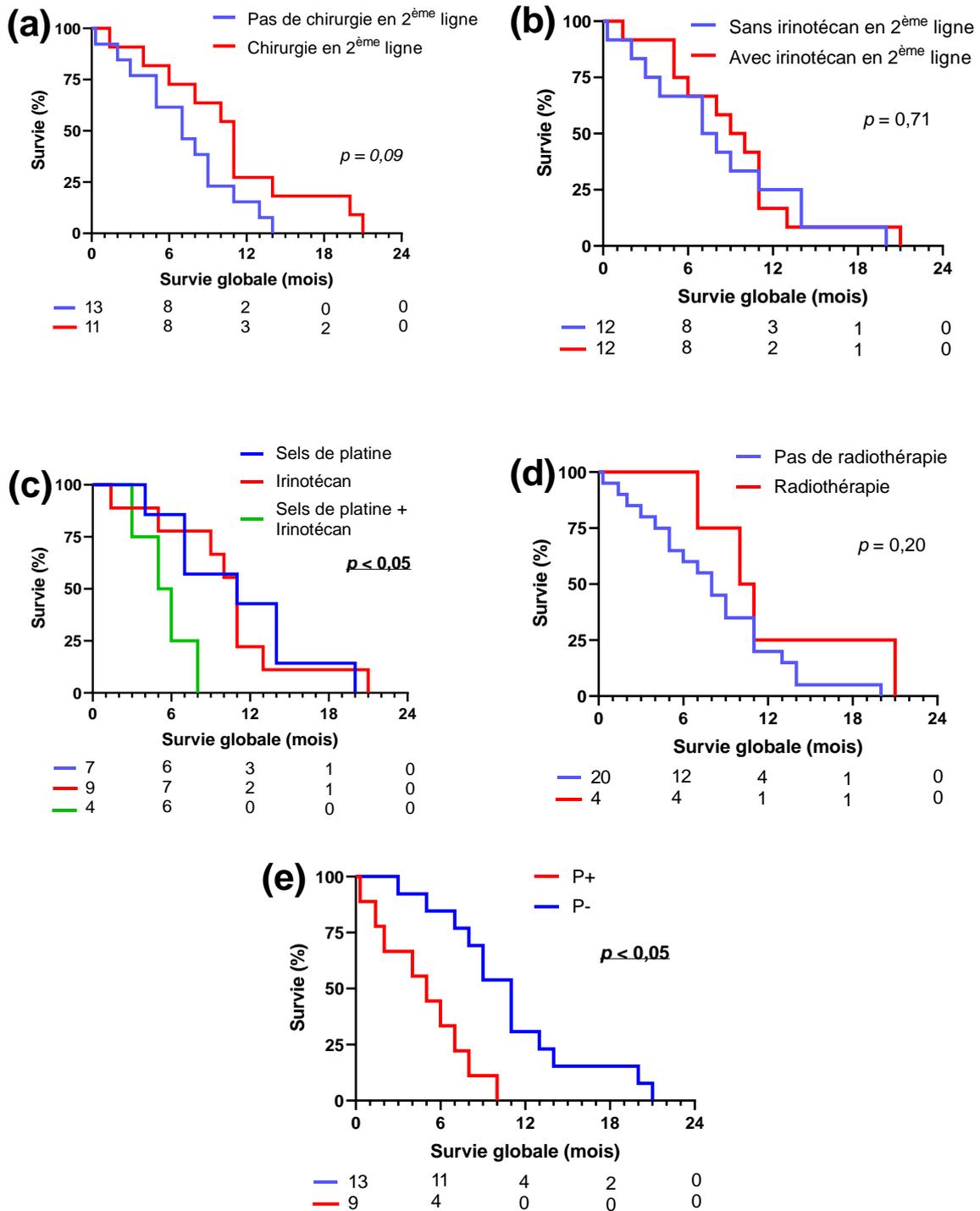
Il n'y a pas de différence de survie statistiquement significative en fonction du délai de survenue de la rechute de plus ou moins de 12 mois (*Figure 6 (a)* ;  $p = 0,07$ ).

La survie était significativement meilleure chez les enfants atteints de rechute locale que ceux atteints de rechute pulmonaire ou multifocale (*Figure 6 (b)* ;  $p < 0,05$ ).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative selon si l'irinotécan a été ou non administré parmi les molécules de chimiothérapie de deuxième ligne (*Figure 6 (c)* ;  $p = 0,79$ ).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative chez les enfants ayant pu bénéficier d'une prise en charge chirurgicale en deuxième ligne (*Figure 6 (d)* ;  $p = 0,20$ ).

Il n'y avait pas de différence de survie selon qu'un traitement par radiothérapie ait été effectuée en deuxième ligne (*Figure 6 (e)* ;  $p = 0,35$ ).



**Figure 7:** Analyse de la survie globale à 2 ans chez les 24 enfants atteints d'hépatoblastome réfractaire selon la prise en charge chirurgicale en deuxième ligne (a) la présence d'irinotécan parmi les chimiothérapies de deuxième ligne (b), les molécules de chimiothérapies de deuxième ligne (c), la radiothérapie de deuxième ligne (d), l'envahissement vasculaire porte au diagnostic initial (e). Le test statistique utilisé est un test de Log Rank.

### Analyse en sous-groupe : survie globale des enfants atteints d'hépatoblastome réfractaire

La survie à 2 ans a été analysée dans le groupe « réfractaire » selon la prise en charge chirurgicale en deuxième ligne, la chimiothérapie en deuxième ligne, la radiothérapie en deuxième ligne, l'envahissement vasculaire porte au diagnostic initial (*Figure 7*).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative chez les enfants ayant pu bénéficier d'une prise en charge chirurgicale en deuxième ligne (*Figure 7 (a)* ;  $p = 0,09$ ).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative selon si l'irinotécan a été ou non administré parmi les molécules de chimiothérapie en deuxième ligne (*Figure 7 (b)* ;  $p = 0,71$ ).

La survie était significativement meilleure chez les enfants ayant reçu des sels de platine ou de l'irinotécan que chez ceux ayant reçu la combinaison des 2 (*Figure 7 (c)* ;  $p < 0,05$ ).

Il n'y avait pas de différence de survie selon qu'un traitement par radiothérapie ait été effectuée en deuxième ligne (*Figure 7 (d)* ;  $p = 0,20$ ).

La survie était significativement meilleure chez les enfants n'ayant pas d'envahissement vasculaire porte lors du diagnostic de la maladie initiale (*Figure 7 (e)* ;  $p < 0,05$ ).

## IV) Discussion

Parmi les enfants atteints d'hépatoblastome, le risque de présenter une maladie réfractaire rapporté dans la littérature est d'environ 25% et une rechute de 8% (1,18). Proportionnellement au nombre d'enfants inclus dans HEPATOBIO, le nombre d'enfants atteints de rechute (7,8%) est ici parfaitement comparable à ce qui est décrit dans la littérature. En revanche, la proportion de réfractaire (10,8%) est nettement inférieure à ce qui a été décrit dans la littérature à ce jour. Néanmoins, très peu de données épidémiologiques concernant ces enfants existent, ce qui peut expliquer cette variation notable. De plus, tous les enfants français atteints d'hépatoblastome ne sont pas inclus dans HEPATOBIO. Notre cohorte est de petit effectif. Il existe dans la littérature une cohorte incluant jusqu'à 59 enfants atteints d'hépatoblastome (18), nous en avons inclus ici 17. Une étude concernant l'efficacité de l'irinotécan a inclus 24 enfants, 11 en rechute, 13 atteints de maladie réfractaire (19). Nous avons, dans notre étude, inclus 24 enfants atteints de maladie réfractaire.

Certains facteurs liés au diagnostic initial de la maladie sont décrits dans la littérature comme ayant un impact important sur la survie : le score PRETEXT, l'âge supérieur à 8 ans, l' $\alpha$ FP basse ( $< 100$  ng/mL), l'atteinte vasculaire hépatique et la présence de métastases (1). Dans notre étude, aucun de ces facteurs n'est retrouvé comme ayant un impact significatif sur le pronostic. Cela est probablement dû au petit effectif de l'étude et à la sélection d'enfants avec un pronostic déjà péjoratif. En effet, les enfants inclus ici ayant soit une rechute soit une maladie réfractaire, ils ont une survie plus faible comparativement à l'ensemble des enfants atteints d'hépatoblastome. La survie sans évènement à 3 ans et la survie globale des enfants atteints d'hépatoblastome de risque standard et de haut risque sont dans la littérature de 83% et 95% et de 65% et 69% respectivement (24,25). Dans notre étude, la survie globale atteint les 76%. En situation de maladie réfractaire, le pronostic est décrit comme très mauvais dans la littérature sans qu'aucune étude de grande ampleur ne permette de donner une probabilité de survie précise (26). Dans notre étude, aucun enfant n'a survécu à une maladie réfractaire.

En situation de rechute locale, métastatique ou combinée, il est décrit une survie sans évènement à 3 ans à 34% et une survie globale à 43% (18). Dans notre étude,

la survie globale atteint les 76% dont 100% en situation de rechute locale et 63% en rechute métastatique. Ces différences de survie globale par rapport aux données des études publiées pourraient être liées à un manque de puissance dû au petit effectif et au caractère rétrospectif de l'étude. Il pourrait donc être intéressant de faire une étude prospective. Dans la future étude PHITT 2, il est prévu de décrire de façon prospective l'ensemble des enfants qui présenteront une rechute.

Dans la littérature, le délai entre le diagnostic initial et la rechute n'a pas été démontré comme étant un facteur pronostique (18). Dans notre étude, nous mettons en évidence que la survenue d'une rechute dans un délai de moins de 12 mois suivant le diagnostic initial tend à impacter négativement la survie. Parmi les 11 enfants inclus atteints de rechute métastatique, 6 ont présenté une rechute tardive à plus de 12 mois du diagnostic initial dont 5 ont survécu et 5 ont présenté une rechute précoce dont seul 2 ont survécu.

Actuellement, le site de la rechute n'est pas montré comme un facteur pronostique (18). Dans notre étude, nous identifions que la localisation de la rechute a un fort impact sur le pronostic. En effet, la survie est significativement meilleure chez les enfants atteints de rechute locale que chez ceux atteints de rechute pulmonaire laissant penser qu'une rechute pulmonaire est de meilleur pronostic qu'une rechute multifocale.

En ce qui concerne la place de la chirurgie d'exérèse à la rechute, Semeraro et al rapportent une survie à 56% après une prise en charge chirurgicale et à 30% pour les enfants non opérés (18). Dans notre étude, la chirurgie en deuxième ligne lors de la rechute semble améliorer la survie (80% avec chirurgie versus 50% sans chirurgie). Néanmoins, ce résultat reste non significatif probablement car la très grande majorité des enfants ont bénéficié d'un traitement chirurgical en deuxième ligne. En effet, parmi les 17 atteints de rechute seulement 2 n'ont pas eu de traitement chirurgical en deuxième ligne, l'un est vivant, l'autre est décédé.

En ce qui concerne les rechutes locales, la prise en charge était multidisciplinaire. Elle comprenait une chimiothérapie néoadjuvante ainsi qu'une chirurgie dans la majorité des cas. La chimiothérapie comportait des sels de platine chez 4 enfants

parmi les 6 inclus. Dans l'étude de Semerero, 19 enfants parmi les 59 inclus ont reçu des sels de platine en deuxième ligne (18).

Une faible proportion de nécrose tumorale sur la pièce d'exérèse après la chimiothérapie néoadjuvante (inférieure à 30%) a été démontrée comme étant un facteur de mauvais pronostic dans l'hépatoblastome (23). Dans notre étude, la nécrose secondaire à la chimiothérapie sur la tumeur primitive n'apparaît pas ici comme un facteur pronostique. Néanmoins, la majorité des enfants atteints de rechute locale étaient atteints d'une tumeur avec mauvaise réponse à la chimiothérapie comprenant une nécrose inférieure à 30% sur l'histologie de la prise en charge initiale. La réponse histologique à la chimiothérapie n'est pas actuellement un facteur pronostique décisionnel pour définir le traitement post-opératoire comme c'est déjà le cas en pédiatrie pour d'autres pathologies comme l'ostéosarcome. Il pourrait être intéressant de définir l'impact de ce facteur avec une étude prospective et une grande cohorte de malades (23).

Comme déjà démontré dans la littérature, que l'exérèse chirurgicale soit microscopiquement complète ou incomplète, cela ne semble pas avoir d'impact sur le pronostic (27). En effet, la majorité des enfants atteints de rechute locale a bénéficié initialement d'une résection initiale microscopiquement complète. Néanmoins, au vu de la faible incidence de l'hépatoblastome et de la grande difficulté technique de la chirurgie hépatique chez le jeune enfant, la prise en charge par une équipe chirurgicale experte paraît indispensable. La rechute locale reste une situation exceptionnelle mais apparaît dans notre étude de bon pronostic. Parmi les 6 enfants inclus atteints de rechute locale, 5 ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante à la rechute dont 4 des sels de platine et 1 de l'irinotécan. L'ensemble des 6 enfants a survécu. La chimiothérapie néoadjuvante par sels de platine suivie d'une reprise chirurgicale permet dans notre étude d'atteindre un excellent taux de survie lors d'une rechute locale.

En ce qui concerne les rechutes métastatiques, celles survenant précocement, à moins de 12 mois du diagnostic initial, semblent être plus agressives que les rechutes tardives. En effet, dans notre étude, parmi les enfants atteints de rechute

métastatique, l'ensemble des enfants décédés était atteint d'une rechute précoce, à moins de 12 mois du diagnostic initial.

Dans la littérature, le délai diagnostic/rechute n'est pas montré comme un facteur pronostique significatif (18). Dans notre étude, les rechutes pulmonaires tardives, survenant plus de 12 mois après le diagnostic initial, semblent de meilleur pronostic y compris en situation de deuxième ou de troisième rechute. Ce résultat reste néanmoins non significatif possiblement par manque de puissance. Ces résultats font discuter la prise en charge qui pourrait être une chirurgie seule quand la lésion est accessible. Lorsque la lésion est non accessible à la chirurgie, une chimiothérapie néoadjuvante aura pour objectif de pouvoir proposer une exérèse chirurgicale dans un second temps. La radiofréquence est également utilisée et certains cas sont rapportés dans la littérature (28). Une cohorte récente de 5 enfants atteints d'hépatoblastome métastatique ou en rechute dont l'atteinte pulmonaire a été traitée par radiofréquence est rapportée avec 4 survivants (29). Lorsque la lésion pulmonaire est accessible en radiologie interventionnelle, il pourrait donc être proposé aussi un traitement local par radiofréquence.

Les rechutes métastatiques extra-pulmonaire apparaissent rares mais de mauvais pronostic. Dans la cohorte de Semerao de 59 enfants, 5 ont présentés une rechute métastatique extra-pulmonaire (18). Nous rapportons 3 enfants qui ont présenté une rechute métastatique extra-pulmonaire : une parenchymateuse cérébrale, une diaphragmatique et une intra-abdominale. Seul l'enfant atteint de rechute diaphragmatique a survécu. Il paraît alors nécessaire de proposer un traitement intensif.

En ce qui concerne les enfants atteints d'hépatoblastome réfractaire, ils gardent un pronostic effroyable malgré une stratégie de traitement multimodale comprenant de la chirurgie, de la chimiothérapie et rarement de la radiothérapie. Aucune étude de grande ampleur ne permet de donner une probabilité de survie précise. Une étude rapporte une survie sans progression à 4 an autour de 25% mais inclus des enfants atteints de maladie réfractaire mais également de rechute (19). Dans notre étude, aucun enfant atteint de maladie réfractaire n'a survécu.

L'irinotécan a été montré comme efficace dans le traitement de l'hépatoblastome en 2012 (19). Dans notre étude, l'irinotécan ne permet pas d'améliorer la survie des enfants atteints de maladie réfractaire dans les limites d'une étude rétrospective et de petit effectif.

La signature moléculaire C1/C2 est un facteur corrélé à la différenciation hépatique et à l'évolution clinique (12). Dans la littérature, la majorité des hépatoblastomes ont une signature de type C1. Parmi les 41 enfants inclus dans notre étude, 13 ont pu avoir une étude de la signature moléculaire. Nous retrouvons une signature de type C2 en grande majorité ce qui est cohérent avec la sélection de malades en situations graves avec une maladie réfractaire ou en rechute. L'analyse moléculaire C1/C2 n'est pas effectuée en routine et peu de données sont donc disponibles. Il paraît donc difficile à ce stade de dire si ce facteur pronostique doit être pris en compte pour déterminer le niveau de risque à la découverte de la maladie. De plus, les avancées en séquençage de l'ADN (Whole Exome Sequencing (WES), Whole Genom Sequencing (WGS)) permettent aujourd'hui de décrire de façon de plus en plus précises les anomalies de signalisation de la voie Wnt/ $\beta$ -Caténine. Ces techniques pourraient bientôt mettre en évidence les mécanismes biologiques en lien avec les tumeurs agressives de mauvais pronostic (30). Le protocole MAPPYACTS permet de proposer actuellement à des enfants en situation de rechute ou de progression, un prélèvement de matériel tumoral dans le but de rechercher des anomalies moléculaires. Le protocole e-SMART propose dans les suites de MAPPYACTS des thérapies ciblées selon les résultats des analyses de MAPPYACTS.

Il est intéressant de noter que seul 2 enfants de notre étude atteints de maladie réfractaire ont reçu en traitement de deuxième ligne du sorafénib, un inhibiteur de protéine-kinase. Ces deux enfants ont présenté une maladie progressive sous sorafénib et sont décédés respectivement 4 mois et 3 semaines après le début du traitement. Néanmoins, il existe un rationnel pré-clinique pour l'utilisation du sorafénib dans le traitement de l'hépatoblastome. Le sorafénib induit l'apoptose par de la protéine anti-apoptotique Mcl-1 (31). Il agit également comme un anti-angiogénique en inhibant les récepteurs VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) (32). Il a été démontré que la combinaison cisplatine, sorafénib

diminue de façon significative la viabilité cellulaire sur un modèle *in vitro*, et la croissance tumorale sur un modèle *in vivo* de xénogreffe (33). De plus, certains cas rapportés dans la littérature tendent à montrer qu'un traitement par sorafenib, pourrait être bénéfique dans la prise en charge de l'hépatoblastome réfractaire que ce soit en terme de réponse tumorale ou de survie (26,34). Un essai américain (NCT03533582) est actuellement en cours dans le but d'étudier, entre autres, le sorafenib comme traitement de l'hépatoblastome (<https://clinicaltrials.gov/>). Le protocole PHITT (Paediatric Hepatic International Tumour Trial), récemment ouvert, propose un traitement par sorafenib uniquement dans les hépatocarcinomes.

Il existe un rationnel biologique pour l'utilisation des inhibiteurs des mTOR dans le traitement de l'hépatoblastome. En effet, il est montré que la rapamycine bloque la croissance des cellules d'hépatoblastome *in vivo* et *in vitro* en inhibant le signal de la voie AKT/mTOR (35). Nous rapportons 4 cas d'enfants qui ont reçu des inhibiteurs des mTOR dans un contexte de maladie réfractaire. Ils ont tous progressé sous traitement.

Il existe également un rationnel biologique pour proposer un inhibiteur de c-MET comme le cabozantinib (36). Une étude de phase 1 proposant le cabozantinib en situation de tumeurs solides réfractaires ou en rechute a inclus 2 enfants atteints d'hépatoblastome (37). Aucun de ces 2 enfants n'a eu une réponse à ce traitement (37). Une étude de phase 2 sur le cabozantinib dans les tumeurs solides est actuellement ouverte aux Etats-Unis (NCT02867592). Nous ne rapportons aucun cas d'enfant traité avec le cabozantinib.

Il a été montré dans des modèles pré-cliniques que des anticorps anti-VEGF permettent de diminuer la croissance des cellules d'hépatoblastome, *in vitro* et *in vivo* (38). Une étude de phase 1 sur le pazopanib, inhibiteur du VEGF, dans les tumeurs des tissus mous pédiatriques, a inclus un enfant avec un hépatoblastome qui a eu une réponse partielle (39). Une étude américaine de phase 2 actuellement en cours étudie l'efficacité de pazopanib dans les tumeurs solides pédiatriques y compris les hépatoblastomes (NCT01956669).

Le récepteur de la neurokine-1 (NKR1) possède un rôle important dans le développement du cancer. Le NKR1 interagit avec la voie Wnt en déstabilisant le complexe  $\beta$ -caténine/FOXM1. Les antagonistes de NKR1, comme les aprépitants, font partie des thérapies anti-cancéreuses actuellement étudiées dans l'hépatoblastome (40).

L'inclusion dans un essai clinique de phase précoce doit être envisagée lors des situations d'hépatoblastome réfractaire. Il paraît en effet nécessaire de proposer à ses enfants de nouveaux médicaments au vu de la faible efficacité des thérapeutiques conventionnelles. La rareté des situations de maladie réfractaire rend nécessaire d'envisager de façon systématique l'inclusion dans une étude clinique, même à objectif uniquement descriptif et épidémiologique, afin d'améliorer la compréhension de ces situations complexes et toujours actuellement de très mauvais pronostic. Plusieurs mécanismes de résistances à la chimiothérapie dans l'hépatoblastome ont été identifiés à ce jour comme une augmentation de l'expression des pompes à efflux ou une augmentation de la capacité de la cellule à réparer les dommages à l'ADN provoqués par la chimiothérapie (21). Dans un objectif de médecine personnalisée, ces mécanismes pourraient être utilisés pour prédire la sensibilité de chaque tumeur aux molécules de chimiothérapie et ainsi choisir la meilleure combinaison de traitements pour chaque enfant (21).

Au vu de la rareté et de l'hétérogénéité des situations de maladie réfractaire, il reste difficile d'établir des recommandations précises de prise en charge.

## V) Conclusion

La rechute d'hépatoblastome et la maladie réfractaire sont deux situations cliniques totalement distinctes.

Les rechutes métastatiques précoces ou extra-pulmonaires semblent de mauvais pronostic et donc devoir être traitées de façon intensive. Il semble licite d'envisager une prise en charge combinant chimiothérapie et traitement local par chirurgie.

Les rechutes locales apparaissent extrêmement rares mais de bon pronostic. Un traitement par chimiothérapie néoadjuvante puis une reprise chirurgicale pourrait être conseillé (*Annexe n°5*).

Le protocole PHITT, protocole prospectif, randomisé, international, récemment ouvert, a pour objectif de comparer l'efficacité de deux protocoles de chimiothérapie pour les enfants présentant un hépatoblastome de haut risque dont un contenant de l'irinotécan pouvant ainsi permettre de répondre à la question de l'intérêt de l'irinotécan en cas de maladie de haut risque.

Les hépatoblastomes réfractaires sont des situations rares et pour lesquelles le pronostic péjoratif pousse à vouloir identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. L'inclusion dans des études de biologie moléculaire internationales, du fait de la faible incidence de la maladie, doit être encouragée.

Un hépatoblastome réfractaire reste une situation d'une extrême gravité à ce jour malgré l'ensemble des traitements de deuxième ligne tandis qu'un traitement multimodal permet d'atteindre un taux de survie correct dans les situations de rechutes locales et métastatiques.

## Bibliographie

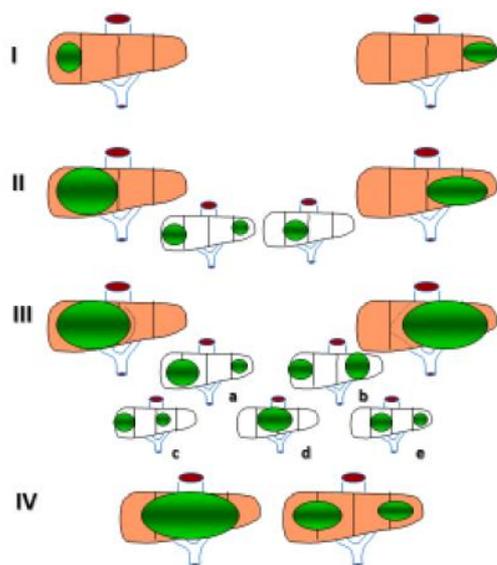
1. Czauderna P, Haeberle B, Hiyama E, Rangaswami A, Krailo M, Maibach R, et al. The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2016;52:92-101.
2. Darbari A, Sabin KM, Shapiro CN, Schwarz KB. Epidemiology of primary hepatic malignancies in U.S. children. *Hepatology Baltim Md*. sept 2003;38(3):560-6.
3. Meyers RL. Tumors of the liver in children. *Surg Oncol*. nov 2007;16(3):195-203.
4. Shelmerdine SC, Roebuck DJ, Towbin AJ, McHugh K. MRI of paediatric liver tumours: How we review and report. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc*. 15 août 2016;16(1):21.
5. Ferraro S, Panzeri A, Braga F, Panteghini M. Serum alpha-fetoprotein in pediatric oncology: not a children's tale. *Clin Chem Lab Med*. 27 mai 2019;57(6):783-97.
6. Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, Czauderna P, de Ville de Goyet J, Gauthier F, et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol*. févr 2007;37(2):123-32; quiz 249-50.
7. Towbin AJ, Meyers RL, Woodley H, Miyazaki O, Weldon CB, Morland B, et al. 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT). *Pediatr Radiol*. avr 2018;48(4):536-54.
8. von Schweinitz D, Hecker H, Schmidt-von-Arndt G, Harms D. Prognostic factors and staging systems in childhood hepatoblastoma. *Int J Cancer*. 19 déc 1997;74(6):593-9.
9. De Ioris M, Brugieres L, Zimmermann A, Keeling J, Brock P, Maibach R, et al. Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: the SIOPEL group experience. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mars 2008;44(4):545-50.
10. Meyers RL, Maibach R, Hiyama E, Haberle B, Krailo M, Rangaswami A, et al. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration. *Lancet Oncol*. janv 2017;18(1):122-31.
11. Zimmermann A. The emerging family of hepatoblastoma tumours: from ontogenesis to oncogenesis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juill 2005;41(11):1503-14.
12. Cairo S, Armengol C, De Reynies A, Wei Y, Thomas E, Renard C-A, et al. Hepatic stem-like phenotype and interplay of Wnt/beta-catenin and Myc signaling in aggressive childhood liver cancer. *Cancer Cell*. 9 déc 2008;14(6):471-84.

13. Malogolowkin MH, Katzenstein H, Krailo MD, Chen Z, Bowman L, Reynolds M, et al. Intensified platinum therapy is an ineffective strategy for improving outcome in pediatric patients with advanced hepatoblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2006;24(18):2879-84.
14. Czauderna P. Hepatoblastoma throughout SIOPEL trials - clinical lessons learnt. *Front Biosci Elite Ed*. 1 janv 2012;4:470-9.
15. Aronson DC, Czauderna P, Maibach R, Perilongo G, Morland B. The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. oct 2014;19(4):201-7.
16. Brock PR, Maibach R, Childs M, Rajput K, Roebuck D, Sullivan MJ, et al. Sodium Thiosulfate for Protection from Cisplatin-Induced Hearing Loss. *N Engl J Med*. 21 juin 2018;378(25):2376-85.
17. Watanabe K. Current chemotherapeutic approaches for hepatoblastoma. *Int J Clin Oncol*. déc 2013;18(6):955-61.
18. Semeraro M, Branchereau S, Maibach R, Zsiros J, Casanova M, Brock P, et al. Relapses in hepatoblastoma patients: clinical characteristics and outcome--experience of the International Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL). *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. mars 2013;49(4):915-22.
19. Zsiros J, Brugieres L, Brock P, Roebuck D, Maibach R, Child M, et al. Efficacy of irinotecan single drug treatment in children with refractory or recurrent hepatoblastoma--a phase II trial of the childhood liver tumour strategy group (SIOPEL). *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. déc 2012;48(18):3456-64.
20. Cacciavillano WD, Brugieres L, Childs M, Shafford E, Brock P, Pritchard J, et al. Phase II study of high-dose cyclophosphamide in relapsing and/or resistant hepatoblastoma in children: a study from the SIOPEL group. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. oct 2004;40(15):2274-9.
21. Marin JJG, Cives-Losada C, Asensio M, Lozano E, Briz O, Macias RIR. Mechanisms of Anticancer Drug Resistance in Hepatoblastoma. *Cancers*. 22 mars 2019;11(3).
22. Schnater JM, Aronson DC, Plaschkes J, Perilongo G, Brown J, Otte J-B, 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. *Cancer*. 15 févr 2002;94(4):1111-20.
23. Venkatramani R, Wang L, Malvar J, Dias D, Sposto R, Malogolowkin MH, et al. Tumor necrosis predicts survival following neo-adjuvant chemotherapy for hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. sept 2012;59(3):493-8.
24. Perilongo G, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Morland B, et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med*. 22 oct 2009;361(17):1662-70.
25. Zsiros 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: final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2010;28(15):2584-90.
26. Marsh AM, Lo L, Cohen RA, Feusner JH. Sorafenib and bevacizumab for recurrent metastatic hepatoblastoma: stable radiographic disease with decreased AFP. *Pediatr Blood Cancer*. nov 2012;59(5):939-40.
  27. Aronson DC, Weeda VB, Maibach R, Czauderna P, Dall'Igna P, de Ville de Goyet J, et al. Microscopically positive resection margin after hepatoblastoma resection: what is the impact on prognosis? A Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL) report. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. janv 2019;106:126-32.
  28. Dunn CL, Lucas JTJ, Clark H, McLean TW. Successful Radiofrequency Ablation for Recurrent Pulmonary Hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. déc 2015;62(12):2242.
  29. Yevich S, Calandri M, Gravel G, Fresneau B, Brugieres L, Valteau-Couanet D, et al. Reiterative Radiofrequency Ablation in the Management of Pediatric Patients with Hepatoblastoma Metastases to the Lung, Liver, or Bone. *Cardiovasc Intervent Radiol*. janv 2019;42(1):41-7.
  30. Bell D, Ranganathan S, Tao J, Monga SP. Novel Advances in Understanding of Molecular Pathogenesis of Hepatoblastoma: A Wnt/ $\beta$ -Catenin Perspective. *Gene Expr*. 10 févr 2017;17(2):141-54.
  31. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res*. 1 oct 2004;64(19):7099-109.
  32. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther*. oct 2008;7(10):3129-40.
  33. 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*. 5 févr 2013;108(2):334-41.
  34. Shanmugam N, Valampampil JJ, Scott JX, Vij M, Narasimhan G, Reddy MS, et al. Complete remission of refractory hepatoblastoma after liver transplantation in a child with sorafenib monotherapy: A new hope? *Pediatr Blood Cancer*. déc 2017;64(12).
  35. Wagner F, Henningsen B, Lederer C, Eichenmuller M, Godeke J, Muller-Hocker J, et al. Rapamycin blocks hepatoblastoma growth in vitro and in vivo implicating new treatment options in high-risk patients. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. oct 2012;48(15):2442-50.
  36. Purcell R, Childs M, Maibach R, Miles C, Turner C, Zimmermann A, et al. HGF/c-Met related activation of beta-catenin in hepatoblastoma. *J Exp Clin Cancer Res CR*. 12 oct 2011;30:96.

37. Chuk MK, Widemann BC, Minard CG, Liu X, Kim A, Bernhardt MB, et al. A phase 1 study of cabozantinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including CNS tumors: Trial ADVL1211, a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(8):e27077.
38. McCrudden KW, Hopkins B, Frischer J, Novikov A, Huang J, Kadenhe A, et al. Anti-VEGF antibody in experimental hepatoblastoma: suppression of tumor growth and altered angiogenesis. *J Pediatr Surg*. 2003;38(3):308-14; discussion 308-314.
39. Glade Bender JL, Lee A, Reid JM, Baruchel S, Roberts T, Voss SD, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of pazopanib in children with soft tissue sarcoma and other refractory solid tumors: a children's oncology group phase I consortium report. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(24):3034-43.
40. Garnier A, Ilmer M, Kappler R, Berger M. Therapeutic Innovations for Targeting Hepatoblastoma. *Anticancer Res*. 2016;36(11):5577-92.
41. Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, Pinkerton CR, Pritchard J. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Med Pediatr Oncol*. 1991;19(4):295-300.

# Annexes



## **PRETEXT**

**Pretreatment Extent of Disease**  
Extent of liver involvement at diagnosis

## **POST-TEXT**

**Posttreatment Extent of Disease,**  
extent of liver involvement after pre-operative chemotherapy

## **Group I, II, III, or IV**

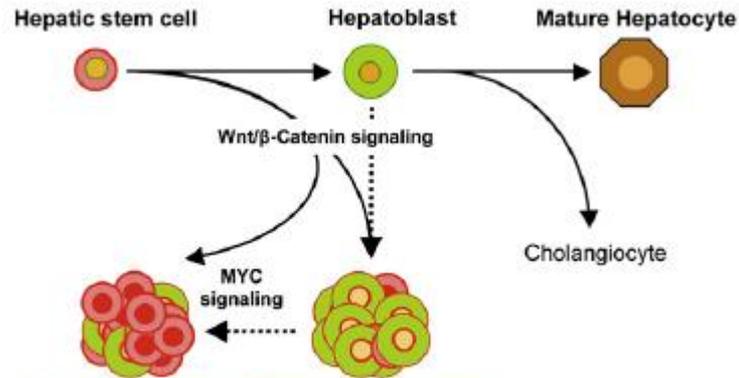
- I ...1 section involved; 3 contiguous sections tumor free
- II ... 1 or 2 sections involved; 2 contiguous sections tumor free
- III ... 2 or 3 sections involved; 1 contiguous sections tumor free
- IV ...4 sections involved; no contiguous sections tumor free

Any group may have one or more positive

## **PRETEXT Annotation Factors:**

- V ...ingrowth vena cava, all 3 hepatic veins
- P ...ingrowth both R & L portal veins or bifurcation
- E ...contiguous extrahepatic tumor
- F ...multifocal tumor
- R ... tumor rupture prior to diagnosis
- C ...caudate
- N ... lymph node involvement
- M ...distant metastasis, noncontiguous, usually lung

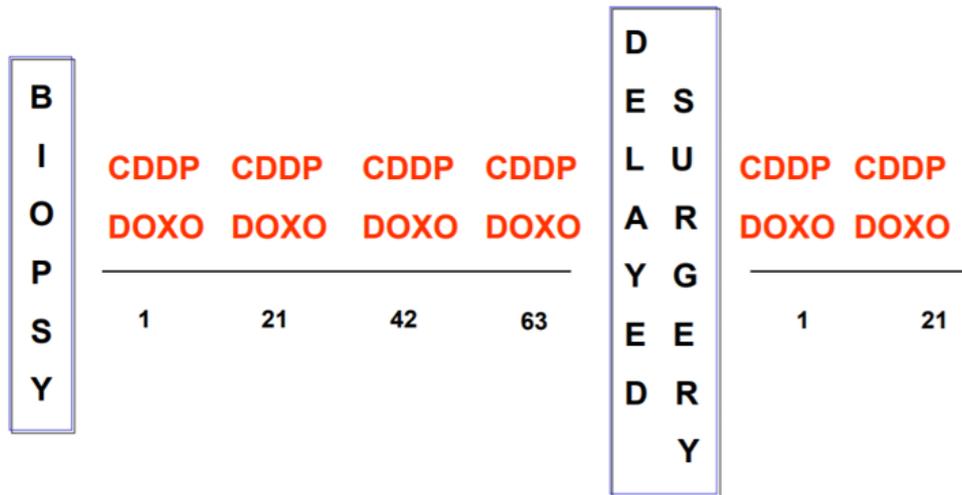
*Annexe n°1 : Scores PRETEXT et POSTEXT tels que présentés dans l'actuel protocole PHITT*



C2-type HB	C1-type HB	Features
24/31 (77%)	46/54 (85%)	• Wnt pathway-related mutations
Proliferation and antiapoptotic genes	Liver perivenous genes	• Overexpressed $\beta$ -catenin targets
AFP +++ Ep-CAM +++ KRT19 +	AFP + Ep-CAM + KRT19 -	• Hepatic progenitor markers
Early fetal	Late fetal/postnatal	• Liver developmental stage
High	Low	• Proliferation rate
Cell cycle, mitotic checkpoint, Myc signaling	Hepatic perivenous metabolism	• Gene signatures (GO, KEGG and GSEA)
High	Low	• Chromosomal instability
+2p, +8q	-	• Specific chromosomal changes
Embryonal, Crowded fetal, Macrotrabecular	Fetal, pure fetal	• Histological main component
Advanced	Early	• Tumor stage
Unfavorable	Favorable	• Disease outcome

Annexe n°2 : La signature moléculaire C1/C2 telle que dans l'article original (12)

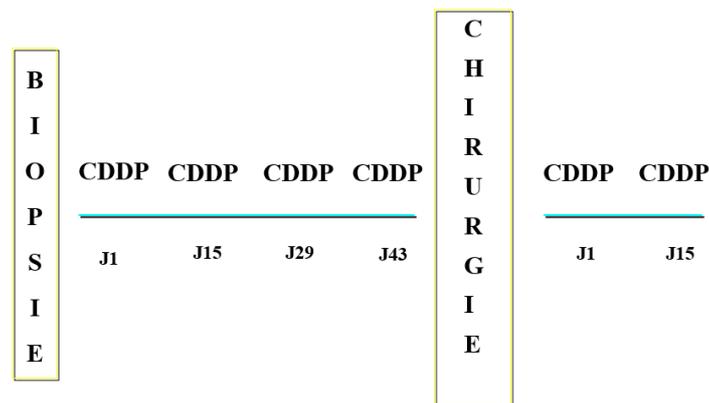
a)



**CDDP** = Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup>/24 heures i.v. continuous infusion  
**Doxo** = Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>/48 heures i.v. continuous infusion -

b)

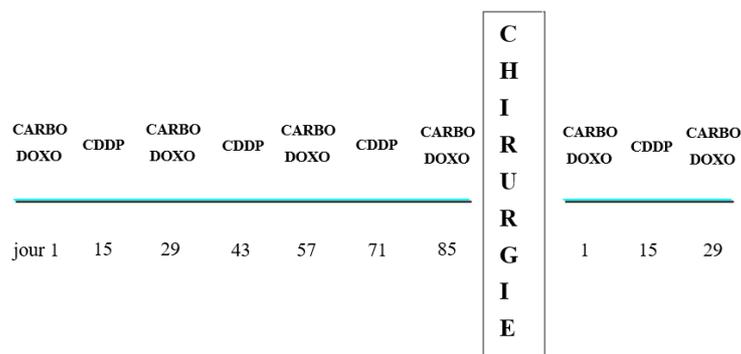
SIOPEL 2 - HB de BAS RISQUE



CDDP = Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup>/24 heures en perfusion continue

c)

SIOPEL 2 - HB DE HAUT RISQUE

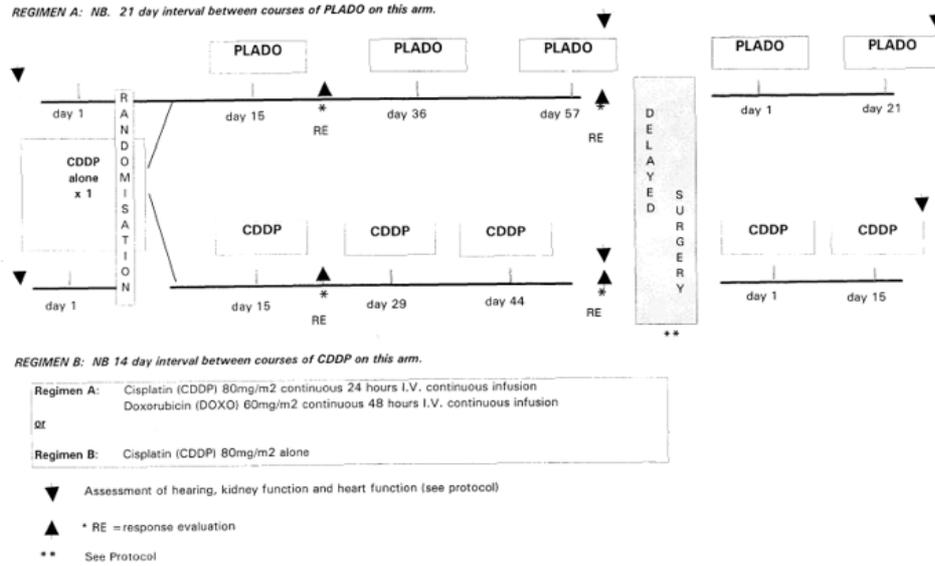


CDDP = Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup>/24 heures en perfusion continue

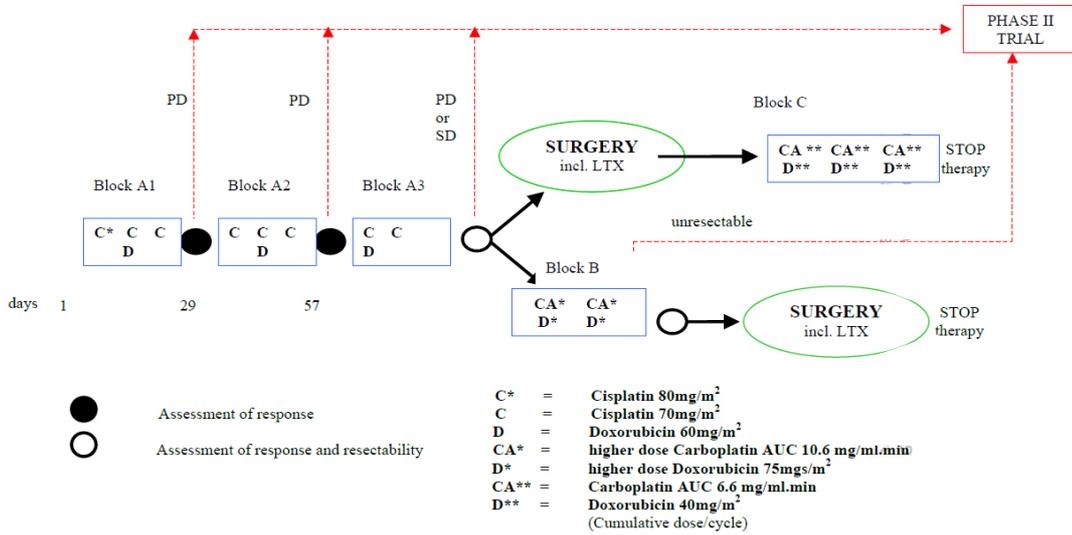
CARBO = Carboplatine 500 mg/m<sup>2</sup> - Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>/48 heures en perfusion continue

Annexe n°3 (a) : Schéma des protocoles SIOPEL 1 (a), SIOPEL 2 bas risque (b) et haut risque (c)

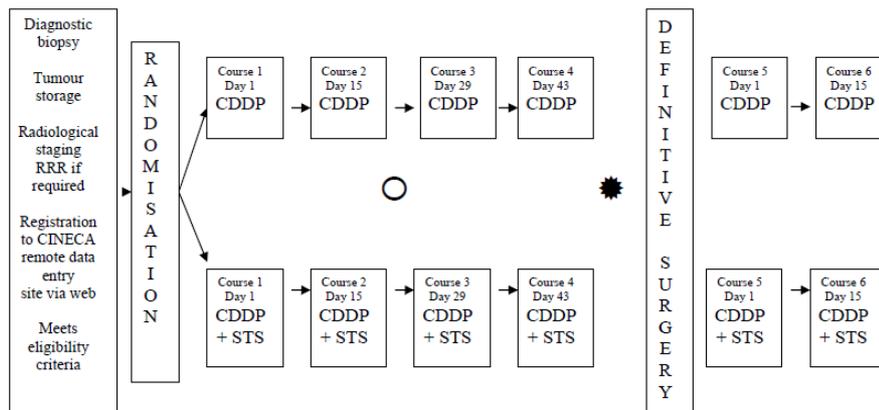
a)



b)



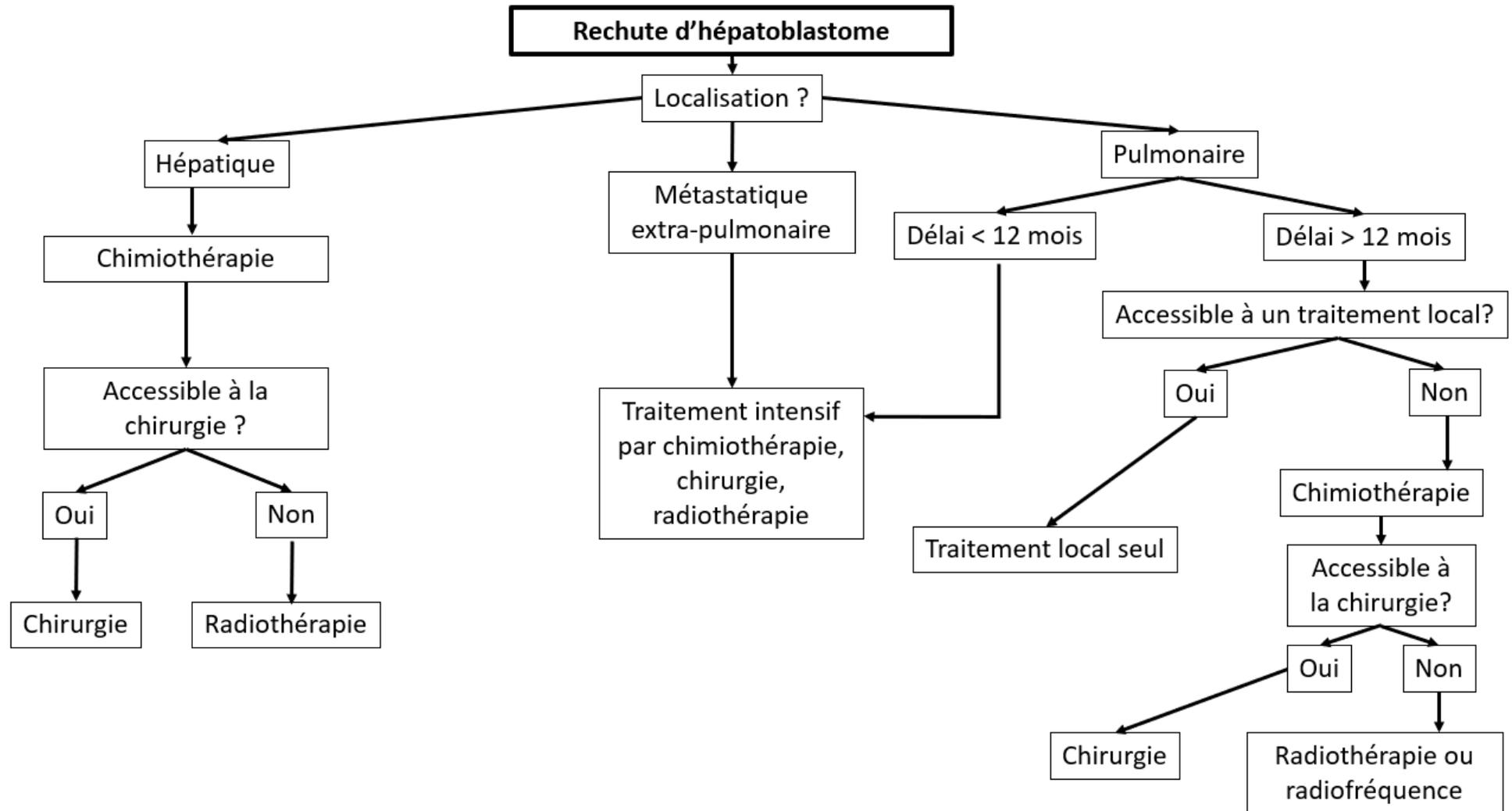
c)



Annexe n°3 (b) : Schéma des protocoles SIOPEL 3 (a), SIOPEL 4 (b), SIOPEL 6 (c)

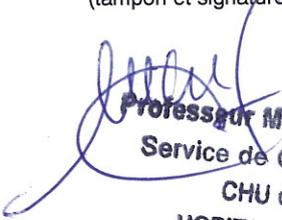
Bilateral Hearing Loss	Grade
< 40 dB at all frequencies	0
≥ 40 dB at 8kHz only	1
≥ 40 dB at 4kHz and above	2
≥ 40 dB at 2kHz and above	3
≥ 40 dB at 1kHz and above	4

*Annexe n°4 : L'échelle de toxicité auditive secondaire au cisplatine de Brock (41)*



*Annexe n°5 : Proposition d'algorithme de prise en charge en situation de rechute d'hépatoblastome*

Vu, le Président du Jury,  
(tampon et signature)

  
**Professeur Marc-David LECLAIR**  
Service de Chirurgie Infantile  
CHU de NANTES  
HOPITAL MERE ENFANT  
RPPS 10002582442  
Titre Prénom NOM

Vu, le Directeur de Thèse,  
(tampon et signature)

**Dr THEBAUD Estelle**  
*Praticien Hospitalier*  
ONCOLOGIE - HEMATOLOGIE PEDIATRIQUE  
HME - 7 Quai Moncousu  
44093 NANTES Cedex 1  
Tél. 02 40 08 35 13 - Fax 02 40 06 03 08  
N° RPPS 10002582442  
N° FINESS 440000271



Titre Prénom NOM

*Dr Estelle THEBAUD*

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : VERMEULEN      PRENOM : Sarah

**Titre de Thèse : HÉPATOBLASTOME RÉFRACTAIRE ET EN RECHUTE :  
ÉPIDEMIOLOGIE ET ÉTAT DES LIEUX DE LA PRISE EN CHARGE EN FRANCE**

---

RESUME (10 lignes)

**Objectif** : Épidémiologie et analyse des caractéristiques cliniques, des traitements et de la survie des enfants atteints d'hépatoblastome en rechute ou réfractaire en France. **Patients et méthodes** : De 1990 à 2018, 41 enfants étaient enregistrés dans HEPATOBIO, registre français des tumeurs du foie de l'enfant : 24 avec une maladie réfractaire, 6 avec une rechute locale, 11 avec une rechute métastatique. **Résultats** : L'âge médian au diagnostic était de 3,5 ans (0,7-17,7a). Le traitement de deuxième ligne a consisté en une chimiothérapie pour 33 enfants, une chirurgie pour 25, une radiothérapie pour 9 et une radiofréquence pour 5. Le suivi médian était de 32,8 mois (1-270 m). Parmi les 24 enfants atteints de maladie réfractaire, 6 ont reçu une thérapie ciblée (2 sorafénib, 1 temsirolimus, 2 tacrolimus, 1 infatinib). Au total, 13 enfants ont survécu (6 rechutes locales, 7 rechutes métastatiques). **Conclusion** : Une maladie réfractaire reste une situation extrêmement grave malgré l'ensemble des traitements de deuxième ligne. L'inclusion dans un essai de phase précoce doit être envisagée. Un traitement multimodal permet d'obtenir un bon taux de survie lors d'une rechute d'hépatoblastome.

---

---

**MOTS-CLES**

Hépatoblastome, alpha-fœtoprotéine, rechute, maladie réfractaire, facteurs pronostiques