

Les tumeurs malignes du foie chez l'enfant Place de la radiothérapie dans leur traitement

P. Marques, A. Brú, et P. F. Combes, ()*

RESUMEN

Los autores, a propósito de un caso personal, cuya historia y evolución es presentada con detalle, resumen sistemáticamente los datos de la bibliografía con respecto a la clasificación anatomopatológica de los tumores hepáticos en la edad infantil, la sintomatología clínica, los medios de exploración y el tratamiento. Con especial atención tratan de los efectos de la irradiación que recomiendan vivamente en los casos de tumores malignos, operados o no.

Les tumeurs malignes du foie sont rares chez l'enfant, surtout au-dessus de l'âge de 2 ans.

Elles présentent une grande variété de formes anatomo-pathologiques, et leur étude systématique est difficile car le nombre de cas ayant donné lieu à une tentative thérapeutique est relativement faible pour chaque type.

Les indications et les résultats sont donc difficiles à estimer et nous pensons qu'il y a intérêt à rapporter tous les cas qui ont été traités.

Observation.

Il s'agit d'une petite fille de 7 ans sans antécédent pathologique particulier qui présenta en février 1960 des crises douloureuses abdominales vagues localisées à l'hypochondre droit.

Ce syndrome douloureux fit poser en mai 1960 l'indication d'une appendicectomie..., sans succès car les crises persistèrent et en août 1960 lors d'un épisode plus violent son médecin constata pour la première fois une discrète augmentation de volume de son foie.

Ce n'est qu'en octobre de la même année que l'hépatomégalie devint évidente; l'enfant fut hospitalisée en clinique et une ponction biopsie du foie fut pratiquée. L'examen des fragments obtenus (dont les photographies seront projetées dans un instant) amena au diagnostic de: sarcome à cellules indifférenciées.

L'enfant fut admise dans le service de Mr.

(*) Centre régional anti-cancéreux. Toulouse (Pr. Marques; Directeur) (France).

le Pr. Marques au C.R.A.C. de Toulouse, le 2 novembre 1960.

Pâle, anémique, sans appétit, elle a perdu 3 kg. en 3 mois, et pèse 23 kg. La température se maintient en plateau aux alentours de 37°5.

A l'examen clinique sous une paroi abdominale souple parcourue par une discrète circulation collatérale, on palpe une masse de l'hypochondre droit, dure, régulière, indolore, à bord antérieur mousse. Sa limite inférieure s'étend de l'épine iliaque antérosupérieure droite à l'hypochondre gauche en croisant la ligne médiane au niveau de l'ombilic. Légèrement latéralisée à gauche, on perçoit une incisure nettement marquée.

Le reste de l'examen clinique est négatif: pas de splénomégalie, pas d'adénopathie, pas d'angiome cutané, pas de subictère, aucun trouble du transit.

Examens biologiques: V. S.: 60/80 (Westergreen); tests hépatiques normaux; pas d'augmentation de la bilirubinémie; numération: 3. 100.000 GR; 11.600 GB; formule: 72 PN; 2 PE; 22 lymphocytes; 4 monocytes.

Les examens radiologiques pratiqués montrèrent: 1.° une importante surélévation de la coupole diaphragmatique droite avec réduction de sa mobilité en radioscopie. 2.° Sur les clichés de l'abdomen pratiqués avec insufflation colique, les contours de la tumeur sont nettement visibles. Cette tumeur est régulière, intéresse essentiellement le lobe droit et ne comporte pas de calcification.

Du 2 novembre au 16 décembre, cette enfant fut soumise à un traitement radiothérapeutique par le cobalt 60, selon le protocole suivant: irradiation en 2 champs (antérieur et postérieur) dont les dimensions de 14 cm. sur 13,5 cm. au départ furent progressivement réduites au fur et à mesure de la regression de la tumeur. La dose initiale quotidienne était de 75 r dans l'air, dose qui fut progressivement augmentée jusqu'à 250 r par jour lorsque les champs furent réduits. L'irradiation atteignit 3.500 r par champ, soit 7.000 r au total. Les séances étaient pratiquées à raison de 6 séances par semaine.

Durant le traitement l'enfant recevait 30 mg de delta-cortisone par jour, dose qui fut progressivement diminuée jusqu'à 15 mg à la fin de l'irradiation.

L'amélioration se manifestât dans les 10 premiers jours, la masse tumorale diminuant très rapidement de volume du temps que les signes généraux s'amendaient.

Il est à noter que la cobalthérapie n'entraîna aucun effet secondaire digestif ou hématologique. En fin de traitement, l'enfant avait repris 4 Kg., et au point de vue hématologique:

numération: 4.700.000 GR, 4.000 GB, 68 PN, 1 PE, 19 lymphocytes, 12 monocytes.

Un examen radiologique pratiqué lors de sa sortie montrait un foie de volume proche de la normale.

L'enfant revue depuis à plusieurs reprises et pour la dernière fois il y a jours (25 juin 1961) paraît en parfaite santé, sa vitesse de sédimentation est normale, sa formule sanguine également et la palpation du foie est strictement normale. La seule modification est une diminution de mobilité de la coupole diaphragmatique que l'on peut, peut-être, attribuer à la radiothérapie.

Donc 8 mois après le début du traitement la guérison clinique se maintient.

Rappel antomo-pathologique

Schématiquement, trois groupes de tumeurs sont à considérer.

- les tumeurs bénignes.
- les tumeurs malignes primitives.
- les tumeurs malignes secondaires.

A) Les **tumeurs bénignes** sont légèrement plus fréquentes que les tumeurs malignes.

Elles répondent à des types anatomiques très variés, et sans entrer dans la discussion des différentes classifications qui en ont été faites, on peut distinguer en pratique:

1. L'Adénome du, qui est une tumeur encapsulée dont des cellules hépatiques normales constituent toute la masse. Pour certains auteurs (Longmire) ces adénomes sont des lésions pré-cancéreuses.

Ces tumeurs sont rares, elles doivent être distinguées des:

2. **Hiperplasies nodulaires** qui sont beaucoup plus fréquentes. Ici, les cellules hépatiques sont groupées autour des ramifications stellaires d'une masse conjonctive centrale. Ces nodules hyperplasiques peuvent être solitaires ou multiples, ils peuvent atteindre une grande taille et sont souvent pédiculés.

3. L'Hamartome, où dans un emballage de tissu conjonctif sont entassés des po-

ches séreuses, de petits groupes de cellules hépatiques et de canaux biliaires et quelques foyers d'hématopoïèse.

4. Le kyste solitaire non parasitaire est revêtu d'un épithélium de type biliaire et contient un liquide sous basse pression à la différence du kyste hydatique dont le contenu est sous tension.

Dans les tumeurs d'origine mésenchymateuse on distingue:

5. L'hémangiome caverneux et:

6. L'hémangioendothéliome qui s'associe à des angiomes cutanés et qu'il peut être difficile de différencier des hémangiomes sarcomes.

7. Les tératomes et les très exceptionnelles **tumeurs corticosurrénales** hétérotopiques complètent ce groupe des tumeurs bénignes.

B) Les tumeurs malignes primitives.

Trois types de néoformations.

1. L'hépatocarcinome pur qui réalise ou une masse unique ou des formations multi-nodulaires. Les cellules malignes sont toutes de type parenchymateux. On ne trouve jamais chez l'enfant l'aspect de cirrhose associé fréquemment aux hépatocarcinomes de l'adulte.

2. Le cancer hépatique mixte où prolifèrent en proportions variables des cellules tumorales issues de la lignée hépatique, des cellules canaliculaires et du mésenchyme.

3. Les sarcomes. Ce sont des tumeurs considérées comme rares par tous les auteurs, sauf par Andersen qui les retrouve aussi fréquemment que les tumeurs parenchymateuses.

En dehors de l'angiosarcome, et du sarcome à cellule de Kupffer ce sont des tumeurs dont la classification est très difficile. Les plus souvent, elles sont faites de cellules fusiformes ou ovoïdes entassées

sans ordre: ce sont des sarcomes indifférenciés.

C) Les **tumeurs malignes secondaires**

Sont aussi fréquentes que les tumeurs primitives, elles peuvent apparaître isolées et sont alors très difficiles à rattacher à un néo primitif latent.

Leur origine est variable, mais trois étiologies dominent:

1. Les **métastases des tumeurs de Wilms**, qui sont les plus fréquentes de toutes les néoplasies de l'enfant.

2. Les **localisations secondaires des lymphosarcomes et des réticulosarcomes** dont on peut rapprocher les infiltrations leucosiques massives.

3. Les **tumeurs de Pepper**, secondaires à un sympatoblastome. Dans ce cas la tumeur primitive peut être petite et échapper à une recherche attentive. Le degré de différenciation de la métastase peut être très faible et en l'absence de formations caractéristiques «en rosette» dans un prélèvement biopsique, ces tumeurs simulent complètement une tumeur primitive ou un lymphosarcome.

Signalons enfin que l'amylose, les dyslipidoses, les glycogénoses peuvent avant l'examen anatomopathologique simuler une hépatomégalie maligne.

Diagnostic: Symptomatologie

Elle se résume le plus souvent aux troubles fonctionnels liés à la compression par la masse tumorale et à la constatation d'une hépatomégalie. Celle-ci peut être régulière ou non, d'importante variable. Sa croissance rapide est en faveur du diagnostic de tumeur maligne ou d'hémartome.

Une altération profonde de l'état général, un subictère, une hépatalgie font également redouter une étiologie maligne mais aucun signe n'est formel.

La constatation d'angiomes cutanés oriente vers le diagnostic d'hémangiome hépatique.

Examens biologiques

La biologie est de peu d'appoint diagnostique. Les perturbations des fonctions hépatiques est un argument en faveur de la malignité, mais cette argumentation n'est pas formel.

Les hépatocarcinomes et les tumeurs angiomateuses s'accompagnent souvent d'une anémie marquée.

Examens radiologiques

On localise facilement une tumeur hépatique par des méthodes radiologiques simples: la radiographie thoracique apprécie la surélévation diaphragmatique. L'imprégnation barytée ou l'insufflation gazeuse du colon met en évidence l'abaissement de celui-ci. L'urographie et le retro-pneumopéritoine précisent les limites postérieures de la tumeur et peuvent détecter une tumeur de Wilms ou un neuroblastome surrénalien.

Dans certains cas les constatations radiographiques participent au diagnostic étiologique: En montrant la coque calcifiée dont s'entoure parfois un kyste solitaire; en détectant de petites calcifications intra-tumorales qui sont l'apanage de certains hémangiomes et de quelques hépatocarcinomes.

Enfin la constatation d'une ostéomalacie est un argument de valeur pour le diagnostic d'hépatocarcinome.

La splénoportographie qui n'est ni sans difficulté ni sans danger chez l'enfant peut cependant fournir au chirurgien des renseignements topographiques précieux.

Clinique, biologie et radiologie n'ont donc qu'une valeur d'orientation; seul l'examen anatomo-pathologique peut affirmer le type tumoral.

La ponction biopsie

Est le plus souvent suffisante pour établir le diagnostic dans le cas de tumeur massive.

Mais elle peut passer à côté de la zone tumorale; elle peut aussi ramener un fragment sur lequel un diagnostic précis ne peut être fait et entraîner de fausses interprétations dans le cas de tumeurs polymorphes. Enfin, elle est dangereuse quand elle blesse une tumeur vasculaire et doit toujours être rejetée quand on suspecte une telle néoformation.

La laparoscopie

Est indiquée quand l'état général ou l'extension de la tumeur font rejeter une laparotomie exploratrice.

Traitement

Les tumeurs hépatiques relèvent de la chirurgie et de la radiothérapie.

Chirurgie

La chirurgie hépatique a pris un grand développement durant la dernière décade, elle dispose de deux types d'interventions:

—les exérèses limitées.

—les hépatectomies réglées: exérèse en bloc d'un lobe gauche ou d'un lobe droit.

Résultats: malgré des difficultés techniques considérables,

—la chirurgie s'adresse avec succès à toutes les tumeurs bénignes hormis les hémangiomes diffus et les polykystoses. L'exérèse de tumeur maligne respectant un lobe est souvent techniquement possible et de plus en plus fréquemment réalisée.

Mais les résultats de cette chirurgie majeure sont cependant décevants: en 1955 Packard ne pouvait faire état d'aucune survie au-delà de 22 mois.

En 1958 Knox ne retrouve dans l'en-

semble des cas américains opérés que 5 survies notables.

En 1960 Mersheimer peut y ajouter un cas personnel, et dernièrement Peterson fait état d'une survie de 5 ans.

Radiothérapie

On hésita pendant longtemps à utiliser les radiations ionisantes pour traiter les tumeurs malignes du foie, car l'opinion générale était que d'une part le parenchyme hépatique normal supportait mal l'irradiation et que d'autre part les tumeurs qui y siègent étaient radiorésistantes.

Cependant, en 1940 Farber traitait avec succès les métastases hépatiques d'un symptoblastome.

En 1951, Ariel étudia les effets anatomiques des rayons X sur le foie chez l'animal. Il constata qu'une dose de 3000 r n'entraînait pas les lésions appréciables et qu'il fallait atteindre la dose énorme de 30.000 r pour obtenir avec régularité des lésions irréversibles.

Ces conclusions se sont vérifiées pour le foie humain.

Technique

Plus encore que chez l'adulte la radiothérapie doit se plier chez l'enfant à des règles précises, car aux lésions secondaires qu'elle peut entraîner chez l'adulte s'ajoutent pour l'enfant le risque de dystrophie osseuse. Les radiations de haute énergie qui respectent le revêtement cutané et ne sont absorbées de façons préférentielle par le tissu osseux semblent ici préférables à la radiothérapie pénétrante classique à 200 kv.

On déterminera soigneusement le volume à irradier pour éviter au maximum d'atteindre les tissus sains voisins.

La taille initiale des champs dictée par le volume de la tumeur sera régulièrement révisée au fur et à mesure de la décroissance.

La dose à administrer ne peut être fixée avec précision de façon théorique, car la radiosensibilité des lésions est très variable.

Si l'on admet habituellement — que les tumeurs malignes sont plus sensibles aux rayons X que les tumeurs bénignes,

— que les tumeurs les moins différenciées sont les plus sensibles

— que la radiosensibilité d'un tissu néoplasique est parallèle à celle du tissu normal dont il dérive,

on doit reconnaître cependant qu'il existe de nombreuses exceptions à ces règles: les symptoblastomes très radiosensibles dérivent cependant d'un tissu nerveux très radio résistant; et les hémangiomes qui sont des tumeurs bénignes sont pourtant plus sensibles aux rayons X que leurs homologues malins, les angiosarcomes.

Les doses ont donc été fixées empiriquement par les utilisateurs (Farber, Ariel, Philips). Elles vont de 2.500 r pour une tumeur de Pepper, à 4.000 r pour un hépatocarcinome.

La dose quotidienne administrée varie de 100 à 200 r.

Le rythme des séances sera: ou une par jour, ou 6 séances par semaine, ainsi les doses totales seront atteintes en 3 à 6 semaines.

Les effets secondaires digestifs d'habitude peu importants peuvent parfois prolonger la durée de l'irradiation.

Une surveillance hématologique soigneuse guettera l'apparition d'une anémie, que corrigeront des transfusions ou d'une leucopénie. Il est rare que celle-ci oblige à suspendre le traitement.

Résultats

Peu d'auteurs ayant publié jusqu'ici les résultats du traitement par les radiations de haute énergie, les observations disponibles pour l'appréciation des résultats font état de radiothérapie à 200 kv.

Parmi les tumeurs bénignes les hémangiomes caverneux et les hémangioendothéliomes souvent inextirpables chirurgicalement ont été irradiés avec succès (Philips).

Les tumeurs malignes primitives paraissent se comporter de façon différente selon qu'il s'agit d'hépatocarcinome ou de sarcome. Dans le traitement des premiers la radiothérapie a donné des résultats palliatifs appréciables à Philips qui utilise le Cobalt 60: dans la série qu'il rapporte la survie moyenne est prolongée à 12 mois, alors que spontanément l'évolution moyenne de 4 mois. Les sarcomes sont beaucoup plus radiosensibles, les cas traités sont rares, mais on peut faire état de 2 guérisons apparentes rapportées par Packard, et par Philips, dans le cas d'angiosarcomes.

Les tumeurs secondaires. Métastases de tumeurs de Wilms, lympho et reticulosarcomes sont radiosensibles, mais si l'on obtient des survies prolongées la récurrence est la règle et aucun auteur ne peut faire état de guérison.

Par contre les tumeurs de Pepper constituent une des meilleures indications de la radiothérapie. Celle-ci a pu amener des guérisons même alors que la tumeur primitive n'avait pu être extirpée (Debré 1938).

La guérison spontanée des tumeurs de ce type quoiqu'exceptionnelle est possible; ce n'est pourtant pas un argument suffisant pour infirmer l'efficacité de la radiothérapie, car dans la série de malades de Wittenborg les deux malades non traités moururent alors que les 6 qui reçurent un traitement radiothérapique étaient en parfaite santé 3 ans après le traitement.

Gross et Farber qui irradient systématiquement toutes les métastases hépatiques de sympatoblastome obtiennent 67 % de guérisons quand ces métastases sont cantonnées au foie seul.

Conclusion

Le rémission apparemment complète au bout de 8 mois que présente notre malade atteinte de sarcome indifférencié du foie, qui a été traité par cobalthérapie et la revue des résultats obtenus par les auteurs nous amène aux conclusions suivantes:

1) Toute tumeur hépatique de l'enfant doit être explorée chirurgicalement car l'extirpation des tumeurs bénignes est souvent possible et donne de bons résultats. Le diagnostic pré-opératoire de malignité est d'ailleurs tellement difficile en l'absence de métastase que l'on ne peut courir le risque de laisser en place une tumeur qui peut être bénigne histologiquement et néanmoins mortelle par ses complications.

2) Toute tumeur maligne opérée même si la résection paraît satisfaisante doit subir une irradiation. Pour celle-ci les radiations de haute énergie sont préférables car leurs effets secondaires sont moindres. On fait ainsi courir un danger supplémentaire minime, mais l'on peut espérer des survies appréciables et même des guérisons dans le cas de sympatoblastome ou de sarcome.

3) Les tumeurs inopérables doivent être irradiées même si le traitement curateur est rarement obtenu. Quelques résultats heureux encouragent à ne pas abandonner ces malades.

Légende des figures 1 et 2

Examen au petit grossissement (fig. 1) fait ressortir l'existence d'une néoplasie intrahépatique. Celle-ci se manifeste sous l'aspect de nappes cellulaires compactes sans rapport de continuité avec le parenchyme hépatique lui-même.

À un grossissement plus élevé (fig. 2) on constate que les éléments cellulaires tumoraux sont de petite taille, de contours mal définis pauvres en cytoplasme; ces éléments d'aspect indifférenciés sont disposés sans ordre, les uns à côté des autres, il n'ébauchent jamais de disposition adénoïde, ni de disposition « en rosette ».

Les noyaux ovoïdes, de taille assez constante, sont fréquemment en cinèse.

Il n'y a pas de stroma-réaction à proprement parler, quelques rares capillaires à paroi propre sont situés au sein de la masse tumorale.

Conclusion: lésions de nature maligne par

leurs caractères cytologiques ne paraissant pas à point de départ proprement hépatique, il ne semble pas s'agir ni d'un lympho-sarcome, ni d'un réticulosarcome. Bien que la nature précise de la néoplasie soit difficile à préciser en raison du caractère indifférencié des lésions, le diagnostic envisagé est celui de sarcome indifférencié (Pr. H. Planel).

SUMMARY

Malignant liver tumors in children. Role of Radiotherapy in their treatment

The Authors, based on an original case, of their own review the data on pathological classification, clinical symptoms, diagnosis, and treatment of liver tumours in children. They

pay special attention to the effects of irradiation which they recommend as a useful aid in the treatment of malignant cases.