

SOMMAIRE

Introduction , C.Guettier	p. 2
Cas n°1 P. Bioulac-Sage, Adénomes multiples	p. 8
Cas n°2 P. Bioulac-Sage, Adénome inflammatoire/ télangiectasique	p. 12
Cas n°3 P. Bedossa, Nodule dysplasique de haut grade avec foyer de CHC	p. 21
Cas n°4 J-Y. Scoazec, Carcinome fibrolamellaire	p. 26
Cas n° 5 C. Guettier, Cholangiocarcinome intrahépatique sur foie non cirrhotique	p. 31
Cas n° 6 P. Bedossa, Hépatocholangiocarcinome	p. 40
Cas n° 7 C. Guettier, Métastase endobiliaire d'un carcinome colique	p. 44
Cas n° 8 J-Y. Scoazec, Métastase hépatique d'un carcinome à cellules acineuses du pancréas.	p. 50

INTRODUCTION

Le domaine des tumeurs du foie a connu ces dernières années des évolutions importantes : affinement de la terminologie, mise en évidence de modifications épidémiologiques, émergence de nouveaux marqueurs et surtout mise en corrélation des données moléculaires avec la morphologie permettant de jeter les bases de nouvelles classifications. Cet histoséminaire a pour but de présenter et de commenter les progrès ainsi effectués pour la prise en charge de ces tumeurs par le pathologiste.

L'incidence des tumeurs primitives hépatiques est croissante depuis quelques années. Pour les tumeurs hépatocellulaires bénignes, cette augmentation est probablement en majeure partie due à la généralisation et aux progrès de l'imagerie hépatique. Pendant de nombreuses années, les lésions hépatocellulaires bénignes sur foie sain ont été classées en deux catégories bien distinctes, d'une part les adénomes, apanage de la femme jeune et dont la survenue était fortement corrélée à la prise prolongée de contraceptifs oraux, d'autre part les hyperplasies nodulaires focales, processus pseudotumoral de nature polyclonale, secondaire à des anomalies vasculaires mal caractérisées. Schématiquement, le diagnostic d'hyperplasie nodulaire focale soit par l'imagerie (formelle dans 2/3 des cas) soit par la biopsie guidée (1) conduisait le plus souvent à l'abstention thérapeutique tandis que l'absence d'argument pour le diagnostic d'HNF donc la forte suspicion du diagnostic d'adénome conduisait à une indication opératoire en raison des risques de dégénérescence maligne et d'hémorragie. La question est devenue progressivement plus complexe, tout d'abord avec la description par I. Wanless d'une forme particulière d'HNF, l'HNF télangiectasique (2, 3). De plus et paradoxalement, les progrès de l'imagerie ont conduit à la découverte de nodules de plus en plus petits souvent de diagnostic plus difficile car ne comportant l'ensemble des signes typiques de lésions plus évoluées. Il est apparu enfin que l'association des deux aspects adénome et HNF était possible chez un même malade voire au sein d'un même nodule et que les adénomes multiples (≥ 3) étaient loin d'être exceptionnels sans entrer pour autant dans le cadre de la définition classique des adénomatoses (≥ 10 lésions concomitantes) (4, 5). Un peu de clarté est venue de la biologie moléculaire en corrélation avec la morphologie. La mise en évidence d'une inactivation biallélique du gène *TCF1* codant pour le facteur de transcription HNF1 α dans environ 40% à 50% des adénomes hépatocellulaires a conduit à un démembrement et à une proposition de nouvelle classification de ces lésions (6). L'étude du rapport des ARNm Angiopoïétine 1/ Angiopoïétine 2 (Ang1/Ang 2) a permis de différencier d'une part adénomes et HNF et d'autre part au sein des HNF les formes classiques et les formes télangiectasiques maintenant apparentées aux adénomes (7). Les **cas N°1 et 2**

illustrent ces progrès dans la compréhension et la classification des tumeurs hépatocellulaires bénignes et leurs conséquences pour une meilleure prise en charge de ces lésions par le pathologiste.

L'incidence des tumeurs malignes primitives du foie est aussi en augmentation qu'il s'agisse du carcinome hépatocellulaire en raison de la progression des cirrhoses virales C (8), ou du cholangiocarcinome (9, 10).

Dans les pays occidentaux, le carcinome hépatocellulaire survient dans plus de 90% des cas sur un foie cirrhotique. Son incidence annuelle chez les patients cirrhotiques est estimée entre 2 et 5% selon l'étiologie de la cirrhose. Les voies de la carcinogénèse hépatique sur cirrhose sont encore mal connues ; cependant le schéma d'une carcinogénèse multiétapes qui suppose la transformation après expansion clonale d'hépatocytes initialement différenciés semble maintenant avéré. Ainsi de façon schématique coexisteraient dans un foie de cirrhose des nodules simplement régénératifs polyclonaux et des nodules monoclonaux de nature néoplasique qui, à la suite d'altérations génétiques complémentaires deviendraient progressivement dysplasiques puis carcinomateux (11, 12). Ces nodules monoclonaux peuvent être des nodules cirrhotiques de taille similaire aux nodules adjacents ou des macronodules détectables précocement par imagerie grâce à leur taille. La gravité pronostique de carcinome hépatocellulaire justifie les efforts accomplis pour tenter de le dépister à un stade précoce parmi la population à risque des patients cirrhotiques. La généralisation de ce dépistage par échographie conduit à la découverte de nodules hépatocellulaires qui, bien que répondant au terme de macronodules sont de plus en plus de petite taille (10-15 mm) et dont la caractérisation précise en imagerie entre nodule de régénération, nodule dysplasique et petit carcinome hépatocellulaire est difficile voire impossible. En pratique, il serait utile de pouvoir différencier avec un haut degré de certitude parmi ces lésions celles qui justifient d'un traitement ablatif c'est-à-dire les nodules dysplasiques de haut grade et les carcinomes hépatocellulaires de celles qui nécessitent une simple surveillance. Lorsqu'un nodule hépatocellulaire reste de nature incertaine à l'issue des examens d'imagerie, les pratiques sont différentes d'un centre à l'autre, en particulier l'indication d'une biopsie ou cytoponction guidée est discutée: certaines équipes se méfiant de la ponction guidée en raison du risque d'ensemencement du trajet de ponction ou d'hémorragie ou surtout de sa faible rentabilité s'en tiennent à un diagnostic probabiliste ou proposent une surveillance échographique, d'autres, moins nombreuses recourent à un geste biopsique si la taille et la localisation du nodule le permettent (13, 14). Pour le pathologiste, le diagnostic de ces lésions hépatocellulaires sur cirrhose est extrêmement difficile y compris sur pièce opératoire et a

fortiori sur prélèvement biopsique parce qu'il existe entre les différentes catégories un continuum morphologique, que les critères histologiques n'ont pas été pour la plupart correctement validés et que la combinaison de ces critères est mal codifiée (15, 16). Le cas n°3 illustrera ces difficultés, permettra de préciser les critères histologiques et sera l'occasion de discuter de l'intérêt diagnostique de nouveaux marqueurs pour ces nodules hépatocellulaires sur cirrhose. Parmi les 10 % de carcinomes hépatocellulaires survenant sur foie non cirrhotique, le carcinome fibrolamellaire représente une forme rare (moins de 1%) du sujet jeune (17) ; son diagnostic, souvent porté par excès repose sur des critères purement morphologiques qui seront rappelés à propos du **cas n°4**.

Le terme de cholangiocarcinome désignait à l'origine uniquement les carcinomes primitifs des voies biliaires intrahépatiques ; il désigne actuellement l'ensemble des carcinomes développés à partir des voies biliaires intra et extrahépatiques exceptée la vésicule biliaire. Le cholangiocarcinome intrahépatique ou périphérique compte pour 20 à 25% de l'ensemble des cholangiocarcinomes versus 50 à 60% pour les cholangiocarcinomes hilaires (ou tumeurs de Klatskin) et 20 à 25% pour les cholangiocarcinomes de la voie biliaire principale (18). Le cholangiocarcinome intrahépatique représente dans les pays occidentaux 10 à 15% des cancers primitifs du foie (10). Classiquement, la majorité des tumeurs survenait sur foie non cirrhotique sans facteur de risque identifiable, une minorité venant compliquer une cholangite sclérosante primitive ou une maladie de Caroli; cependant, des données récentes témoignent de modifications épidémiologiques à la fois quantitatives et qualitatives (9, 10). Pour le pathologiste, que ce soit sur biopsie ou sur pièce opératoire le cholangiocarcinome intrahépatique dans sa forme classique de loin majoritaire pose le problème diagnostique des tumeurs du foie à stroma fibreux : le premier diagnostic différentiel illustré par le **cas n°5** est celui de métastase d'un adénocarcinome en particulier si aucune tumeur primitive n'est connue ; ni la morphologie ni les marqueurs immunohistochimiques ne constituent une arme absolue dans ce domaine.

Un dernier type de carcinome primitif du foie appelé hépatocholangiocarcinome associe des aspects morphologiques de carcinome hépatocellulaire et de cholangiocarcinome. Bien que rare (moins de 5% des carcinomes primitifs du foie) cette tumeur est conceptuellement intéressante car son histogénèse suggère l'hypothèse d'une tumeur dérivant d'une cellule souche hépatique bipotente. D'un point de vue pratique, les critères diagnostiques de la littérature diffèrent d'une publication à l'autre, certains auteurs ne retenant que les formes combinées comportant deux contingents bien distincts morphologiquement et d'autres

incluant dans cette entité les formes transitionnelles; ces critères seront discutés à propos du **cas N°6**.

Les métastases hépatiques sont quarante fois plus fréquentes que les tumeurs primitives du foie. Il s'agit de façon prédominante de métastases de tumeurs primitives digestives en particulier coliques ; le diagnostic en est le plus souvent aisé par le contexte, sans nécessité de recourir à une certitude histologique ; néanmoins tout nodule hépatique chez un patient atteint de cancer du tube digestif n'est pas obligatoirement une métastase, et le recours à une preuve histologique peut être utile au moindre doute sur les données de l'imagerie (cf **cas n°5**).

Inversement, des métastases hépatiques peuvent prendre un aspect trompeur imitant certaines tumeurs primitives ; un de ces pièges diagnostiques illustré par le **cas N°7** est représenté par les métastases de carcinome colique à développement endobiliaire exclusif ou majoritaire qui peuvent en imposer pour une forme hilaire de cholangiocarcinome.

Le **cas n°8** montre les difficultés du diagnostic différentiel de certaines tumeurs métastatiques avec un carcinome hépatocellulaire et permet de discuter d'une part de la spécificité des marqueurs de différenciation hépatocellulaire et d'autre part du piège diagnostique que représente les carcinomes hépatoïdes d'origine extrahépatique, quand ils sont et ce n'est pas exceptionnel, révélés par une métastase hépatique.

Références

1. Fabre A, Audet P, Vilgrain V, Nguyen BN, Valla D, Belghiti J, Degott C. Histologic scoring of liver biopsy in focal nodular hyperplasia with atypical presentation. *Hepatology* 2002;35:414-420.
2. Wanless IR, Albrecht S, Bilbao J, Frei JV, Heathcote EJ, Roberts EA, Chiasson D. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with vascular malformations of various organs and neoplasia of the brain: a new syndrome. *Mod Pathol* 1989;2:456-462.
3. Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1441-1454.
4. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Vers une nouvelle approche diagnostique des nodules hépatocellulaires bénins. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2005;29:641-644.
5. Flejou JF, Barge J, Menu Y, Degott C, Bismuth H, Potet F, Benhamou JP. Liver adenomatosis. An entity distinct from liver adenoma? *Gastroenterology* 1985;89:1132-1138.

6. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, Scoazec JY, Guettier C, Rebouissou S, Bacq Y, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006;43:515-524.
7. Paradis V, Bieche I, Dargere D, Laurendeau I, Nectoux J, Degott C, Belghiti J, et al. A quantitative gene expression study suggests a role for angiopoietins in focal nodular hyperplasia. *Gastroenterology* 2003;124:651-659.
8. Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999;29:1596-1601.
9. Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, El-Serag HB. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol* 2004;40:472-477.
10. Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, Morgan R, McGlynn KA. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology* 2005;128:620-626.
11. Paradis V, Laurendeau I, Vidaud M, Bedossa P. Clonal analysis of macronodules in cirrhosis. *Hepatology* 1998;28:953-958.
12. Guedj N, Dargere D, Degos F, Janneau JL, Vidaud D, Belghiti J, Bedossa P, et al. Global proteomic analysis of microdissected cirrhotic nodules reveals significant biomarkers associated with clonal expansion. *Lab Invest* 2006.
13. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-430.
14. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
15. Terminology of nodular hepatocellular lesions. International Working Party. *Hepatology* 1995;22:983-993.
16. Quaglia A, Jutand MA, Dhillon A, Godfrey A, Togni R, Bioulac-Sage P, Balabaud C, et al. Classification tool for the systematic histological assessment of hepatocellular carcinoma, macroregenerative nodules, and dysplastic nodules in cirrhotic liver. *World J Gastroenterol* 2005;11:6262-6268.
17. El-Serag HB, Davila JA. Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. *Hepatology* 2004;39:798-803.

18. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002;51 Suppl 6:VII-9.

Cas N°1 et N°2

Paulette BIOULAC-SAGE – Bordeaux

Service d'Anatomie Pathologique , Hôpital Pellegrin , CHU Bordeaux

GREF/Inserm U362 , Université Bordeaux II

Cas N°1

Renseignements cliniques

Cette observation concerne une patiente née en 1971, sans enfant, ayant pris des contraceptifs oraux pendant 5 ans, les ayant arrêtés pendant 10 ans puis repris pendant 3 ans. Découverte fortuite en 1997 d'un nodule hépatique de 40 mm de diamètre, siégeant au bord inférieur du segment VI, diagnostiqué « angiome ». La patiente est surveillée : augmentation de taille du nodule : 90 mm (2006) et découverte d'un autre petit nodule (infracentrimétrique) dans le segment VIII.

Par ailleurs, il n'existe aucune symptomatologie fonctionnelle; le bilan hépatique est normal, il n'y a pas de syndrome inflammatoire. Exérèse chirurgicale sous coelioscopie du gros nodule (segmentectomie VI). Découverte peropératoire de 2 autres nodules infracentimétriques dans le segment III (laissés en place).

Diagnostic proposé

Adénome hépatocellulaire

- stéatosique
- dans un contexte d'adénomes multiples (imagerie)
- muté pour le gène HNF1 α (biologie moléculaire)

Description macroscopique

La pièce de segmentectomie VI, reçue à l'état frais, pèse 244 g ; elle est le siège d'une tumeur appendue au bord inférieur, mesurant 9 x 8 cm de diamètre. A la coupe, la tumeur est molle, non encapsulée, à limites floues, mais tranche sur le foie avoisinant par sa coloration jaunâtre. Elle est parcourue de traînées hémorragiques, donnant un aspect marbré ; il n'y a pas de nécrose. La marge saine minimum d'exérèse est de 20 mm.

Dans le foie non tumoral adjacent, on repère deux petits nodules clairs mesurant respectivement 5 et 3 mm de diamètre.

Des fragments de foie tumoral et non tumoral sont immédiatement congelés dans l'azote liquide et stockés à -80° (en vue d'une étude moléculaire ultérieure).

Description histologique

Il s'agit d'une tumeur hépatocytaire bénigne, homogène, stéatosique (stéatose macro et micro-vésiculaire > 2/3), alternant avec des plages non ou peu stéatosiques et/ou à cellules claires. La prolifération tumorale est mêlée à de nombreux vaisseaux veineux et surtout artériels, le plus souvent à paroi fine; il n'y a aucun espace porte, pas de canal biliaire interlobulaire, ni de ductule, pas de réaction inflammatoire notable, pas d'atypie cytologique en dehors de quelques noyaux dystrophiques ou pycnotiques (hépatocytes d'aspect pré-nécrotique). Quelques plages hémorragiques sont réparties sur l'ensemble de la tumeur, souvent dans des zones non stéatosiques. La tumeur siège sous la capsule de Glisson; elle n'est pas encapsulée et sa limite avec le foie non tumoral adjacent a un aspect festonné, tranchant sur le parenchyme adjacent du fait de la stéatose, avec en bordure, du côté du foie non tumoral, de gros espaces portes et veines sus-hépatiques; à ce niveau, il existe quelques plages adénomateuses, d'aspect identique, paraissant séparées de la grosse tumeur. Le réseau réticulinique est parfaitement conservé, soulignant des travées hépatocytaires d'épaisseur normale, parfois au maximum en bi-couches.

L'étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-cytokératine 7 montre des cellules positives éparses, d'aspect intermédiaire «hepatocyte-like» et quelques petites cellules ovalaires (cellules progénitrices). L'immunomarquage avec l'anticorps anti β -caténine souligne le marquage membranaire normal des hépatocytes; il n'y a pas de marquage nucléaire ou cytoplasmique.

Les deux petits nodules repérés en macroscopie dans le foie non tumoral ont un aspect histologique identique à la grosse tumeur; ils sont très stéatosiques, avec de petits espaces portes trappés à leur périphérie.

Le foie non tumoral a une architecture conservée; il apparaît atrophique, avec des espaces portes rapprochés les uns des autres, discrètement élargis par une fibrose étoilée. On repère quelques plages stéatosiques infra-millimétriques ; il n'y pas de surcharge en hémossidérine.

Analyse moléculaire (Docteur Jessica Zucman-Rossi, Inserm U674, Paris) :

Des mutations inactivatrices bialléliques du gène *TCF1* (transcription factor 1) codant pour HNF1 α (hepatocyte nuclear factor 1 α) sont retrouvées sur les deux fragments tumoraux congelés; il n'y a pas de mutation du gène *β -caténine*.

Commentaires

- Le diagnostic d'adénome hépatocellulaire est facile dans cette observation très caractéristique au plan histologique et concernant une femme jeune, chez qui est découverte une tumeur ne faisant pas la preuve formelle de sa nature en imagerie.

- Le diagnostic différentiel avec une autre tumeur hépatocytaire bénigne et donc avec une hyperplasie nodulaire focale (HNF), dix fois plus fréquente que l'adénome et survenant souvent dans le même contexte clinique, ne se pose pas au plan histologique (pas de nodulation, pas de cicatrice ni bandes fibreuses, pas de réaction inflammatoire ni ductulaire).

La stéatose est un argument important pour le diagnostic d'adénome, sachant toutefois que ce critère est inconstant dans les adénomes, (mais caractéristique de ce groupe d'adénomes mutés pour le gène *TCF1/HNF1 α* - voir plus loin-) et que d'autre part les HNF peuvent parfois être plus ou moins stéatosiques. La découverte fortuite, (possible comme dans cette observation) est plus fréquente pour l'HNF, alors que les adénomes sont plus souvent symptomatiques (douleurs, hémorragie, syndrome de masse...). L'absence de preuve formelle en imagerie est habituelle dans l'adénome, alors que l'HNF a une « signature » radiologique très évocatrice, voire certaine.

- **La biologie moléculaire** permet de classer cet adénome dans le groupe des adénomes mutés pour le gène *TCF1* (transcription factor 1) codant pour HNF1 α (hepatocyte nuclear factor 1 α). *TCF1/HNF1 α* est un facteur de transcription présentant toutes les caractéristiques génétiques d'un gène suppresseur de tumeur (1) ; il contrôle l'expression de nombreux gènes hépatiques comme ceux du β fibrinogène, l' α -1-antitrypsine, l'albumine.

Ces adénomes mutés *TCF1/HNF1 α* représentent environ 40 % de tous les adénomes. Il s'agit de mutations inactivatrices bialléliques, le plus souvent somatiques (90 % des cas), rarement constitutionnelles. Les mutations constitutionnelles hétérozygotes avaient été mises en évidence dans une forme particulière de diabète non insulino-dépendant du sujet jeune de type MODY 3 (Maturity Onset Diabetes of the Young type 3). Ainsi, les patients présentant une mutation constitutionnelle sur un allèle peuvent avoir un diabète MODY 3 et/ou une adénomatoses familiale lorsque le 2^e allèle est inactivé dans les hépatocytes par une mutation somatique ou une délétion chromosomique. Dans un travail récent, il a été montré que la stéatose caractéristique de ce type d'adénomes mutés *TCF1/HNF1 α* résultait principalement d'une activation de la lipogenèse liée à la répression de gènes impliqués dans la néoglucogenèse et à l'induction de nombreux gènes impliqués dans la glycolyse, avec un défaut du trafic intracellulaire des acides gras.

Le cas présenté a un aspect histologique typique de ce groupe **d'adénomes mutés *TCF1/HNF1 α*** (corrélations génotype / phénotype : voir plus loin): groupe homogène, caractérisé par une **stéatose** le plus souvent importante, **l'absence d'anomalie cytologique ou d'infiltrat inflammatoire** (2).

- Difficultés nosologiques : **adénomes multiples ou adénomatose ?** Cette interrogation se pose dans l'observation présentée, où l'imagerie a décelé au moins 3 autres nodules centimétriques dans les segments VIII et III, justifiant une surveillance. De plus, 2 microadénomes ont été découverts sur la pièce de résection. Classiquement, le terme d'adénomatose est réservé aux cas présentant plus de dix adénomes (3, 4), avec souvent une myriade de micro-adénomes, visibles à la surface du foie. Toutefois, cette définition de l'adénomatose reste ambiguë car l'imagerie ne détecte pas les micro-adénomes. Les adénomatoses sont souvent stéatosiques et mutées *TCF1/HNF1 α* .

- L'évolution et le pronostic est celui des adénomes en général:

- . **risque hémorragique** (serait plus en rapport avec la taille de l'adénome que son type)

- . **risque de transformation en carcinome hépatocellulaire (CHC)**, sans doute moindre dans ce groupe d'adénomes que dans celui des adénomes mutés *β -caténine* (voir plus loin).

En cas de mutation *TCF1/HNF1 α* constitutionnelle, il faut rechercher un diabète et une enquête familiale s'impose: recherche d'adénome(s)/adénomatose et/ou diabète chez les apparentés.

Cas N°2

Renseignements cliniques

Patiente née en 1969, mère de 2 enfants. Prise de contraceptifs oraux (Stédiril puis Trinordiol) pendant 16 ans. Antécédents de kyste ovarien (ovariectomie à l'âge de 15 ans).

Découverte fortuite en 2004 lors d'un bilan sanguin d'une augmentation des GGT ; aucune symptomatologie fonctionnelle. L'imagerie montre l'existence de deux nodules hépatiques : un angiome (lobe gauche) et une deuxième tumeur de 10 cm de diamètre (lobe droit : segments VII/VIII). Hépatectomie droite.

Diagnostic proposé

Adénome inflammatoire / télangiectasique

Description macroscopique

La pièce d'hépatectomie droite (segments V, VI, VII, VIII), adressée à l'état frais, pèse 882 g (17 x 14 x 4 cm). Elle comporte une plage tumorale très mal limitée de teinte bigarrée, chamois clair et rougeâtre dont les limites sont difficiles à définir, siégeant essentiellement dans les segments VII et VIII et mesurant 10 x 7 cm dans ses plus grands axes.

Des fragments de foie tumoral et non tumoral sont immédiatement congelés dans l'azote liquide et stockés à -80° (en vue d'une étude moléculaire ultérieure).

Après fixation, la tumeur, mieux visible, apparaît plus rosée que le reste du parenchyme, non expansive, sans capsule, sans étoile fibreuse, ni nodulation. La marge saine d'exérèse est d'environ 1 cm.

Description histologique

Il s'agit d'une tumeur hépatocytaire bénigne, non encapsulée, tranchant sur le parenchyme hépatique adjacent, essentiellement du fait d'une dilatation et congestion sinusoidale marqués et d'une infiltration inflammatoire mononucléée autour des pédicules vasculaires répartis sur toute la surface tumorale. Il n'y a pas de nodulation. Les structures vasculaires sont entourées d'une matrice fibreuse étroite, sans septa; il s'agit d'artères à paroi le plus souvent hypertrophique, avec parfois des lumières thrombosées. Elles sont entourées de cellules inflammatoires mononucléées et assez souvent, de cellules épithéliales biliaires dystrophiques, à cytoplasme ballonné et clarifié, agencées en cordons et ductules irréguliers, mieux identifiables après immunomarquage pour la cytokératine 7.

Entre les sinusoides dilatés, les travées hépatocytaires sont fines, faites de cellules subnormales, ou à noyau parfois un peu dystrophique. Il existe quelques rares macrovacuoles de stéatose et des plages de congestion hématique irrégulièrement réparties dans la tumeur. L'immunomarquage avec l'anticorps anti β -caténine souligne le marquage membranaire normal des hépatocytes; il n'y a pas de marquage nucléaire ou cytoplasmique.

Le foie non tumoral a un aspect normal.

Analyse moléculaire (Docteur Jessica Zucman-Rossi – Inserm U 674 – Paris)

Sur trois fragments de la tumeur et un de foie non tumoral, la recherche de mutations du gène *TCF1/HNF1 α* et du gène de la β -caténine est négative.

Commentaires

▪ L'aspect histologique de cette tumeur est caractéristique de l'entité antérieurement appelée « **hyperplasie nodulaire focale télangiectasique** » (5). Cette tumeur se présente habituellement comme un nodule mou, sans cicatrice, ni bandes fibreuses (à l'inverse de l'HNF typique), ressemblant macroscopiquement à un adénome. Toutefois, à l'examen histologique, cette tumeur présente des traits histologiques particuliers dont certains sont retrouvés dans les HNF et notamment la présence d'artères souvent assez grosses, à paroi épaisse et dystrophique, entourées d'une matrice conjonctive plus ou moins nette, d'un infiltrat inflammatoire mononucléé et parfois d'une réaction ductulaire plus ou moins marquée, souvent dystrophique, prenant la cytokératine 7 mais habituellement négative avec la cytokératine 19. Ces ductules dystrophiques sont différents de la réaction ductulaire typique de l'HNF ; de plus il n'y a pas de nodulation, ni de fibrose stellaire comme dans l'HNF. Surtout, il existe une dilatation sinusoidale caractéristique, parfois très marquée et diffuse, souvent associée à des plages de péliose, ailleurs plus limitée.

Ces tumeurs sont souvent multiples, hétérogènes au sein d'une même tumeur ou d'un nodule à l'autre. Les remaniements hémorragiques sont fréquents et ces tumeurs peuvent saigner, justifiant la même prise en charge (exérèse chirurgicale) que les autres adénomes. Ces adénomes peuvent s'accompagner d'un syndrome inflammatoire clinique et biologique. Ils peuvent être associés à d'autres anomalies vasculaires et neurologiques.

▪ Le diagnostic différentiel avec une HNF peut être difficile, puisque cette tumeur lui emprunte certains aspects histologiques qui peuvent être très trompeurs : artères à paroi épaisse, dystrophique, entourées d'une matrice conjonctive, infiltrat inflammatoire et réaction ductulaire.

▪ **La biologie moléculaire** a été un argument majeur pour **classer cette tumeur dans le groupe des adénomes** (6,7). Comme pour tous les adénomes, il s'agit d'une tumeur monoclonale, contrairement aux HNF qui sont habituellement polyclonales (8). De plus, le rapport des transcrits Angiotensinogène/ Angiotensinase 2 est plus près de celui des adénomes que de celui des HNF (9, 7)

Au total, l'entité antérieurement appelée « HNF télangiectasique » présente certaines caractéristiques cliniques (hémorragies), morphologiques (dilatation sinusoidale) et moléculaire (monoclonalité) des adénomes et a été récemment reclassée dans le groupe des adénomes, sans mutation pour le gène *TCF1/HNF1 α* (voir plus loin). Plus précisément, cette entité correspond, au moins en partie, au **sous-groupe des adénomes inflammatoires** (2). Ces tumeurs ont un risque hémorragique et elles doivent être prises en charge comme des adénomes (et donc exérèse chirurgicale) et non comme des HNF (dont l'abstention thérapeutique est la règle en dehors de formes symptomatiques particulières). Ceci justifie l'abandon du terme « HNF télangiectasique », faussement rassurant et source de confusion; **le terme d'adénome inflammatoire et/ou télangiectasique** (selon la prédominance de l'un et/ou l'autre critère histologique) a été proposé (2,6).

Commentaires communs aux cas N°1 et N°2

▪ Les adénomes hépatocellulaires sont des **tumeurs hépatocytaires bénignes**, rares (1/100 000), survenant le plus souvent chez des **femmes jeunes**. De taille très variable, ils peuvent être solitaires, multiples ou entrer dans le cadre d'une adénomatose (plus de 10 nodules). Ils sont beaucoup plus rares que les HNF qui surviennent souvent dans le même contexte (10).

▪ A l'inverse de l'HNF, l'incidence des adénomes est **étroitement liée aux contraceptifs oraux** et elle a beaucoup diminué avec les pilules mini-dosées. Ils peuvent plus rarement survenir dans un contexte de glycogénose, de prise de stéroïdes anabolisants.

▪ Les adénomes sont **souvent symptomatiques** (douleur, hémorragies, syndrome de masse...) contrairement aux HNF qui sont plus souvent asymptomatiques et de découverte fortuite.

▪ Contrairement aux HNF dont le diagnostic est très souvent fortement évoqué, voire affirmé par les radiologues (11), les adénomes n'ont pas de caractéristique spécifique et formelle en imagerie ; celle-ci est habituellement non ou peu conclusive et l'adénome est au mieux suspecté, ce qui peut conduire à une biopsie ou à la résection chirurgicale d'emblée.

▪ Le diagnostic anatomo-pathologique d'adénome est en règle générale facile sur pièce opératoire, mais peut être (**très**) **difficile notamment sur PBF** (où peut se poser le problème de diagnostic différentiel entre adénome, HNF, CHC bien différencié ou même foie normal) ; il est essentiel de pouvoir comparer avec une biopsie faite en foie non tumoral. Dans l'adénome, les hépatocytes tumoraux sont habituellement subnormaux, parfois clarifiés ou plus ou moins stéatosiques ; les atypies cytologiques et architecturales sont plus rares, mais source de réelles difficultés diagnostiques (voir ci-dessous).

▪ Les principales difficultés de diagnostic différentiel (même sur pièce opératoire) avec :
- un carcinome hépatocellulaire bien différencié développé sur foie non cirrhotique ; car certains adénomes peuvent comporter quelques atypies cytologiques, des agencements pseudo-glandulaires trompeurs, notamment s'il s'agit d'un adénome muté β -caténine (2). Le diagnostic différentiel adénome / CHC bien différencié reste dans ce cas un problème majeur, notamment chez l'homme et dans certaines circonstances étiologiques (glycogénose, prise d'androgènes).

- **l'HNF** : car les adénomes peuvent être très remaniés, notamment par des bandes de fibrose, une réaction inflammatoire, résultat de phénomènes nécrotiques et/ou hémorragiques. Ce problème de diagnostic adénome/HNF se pose essentiellement lorsqu'il s'agit d'adénomes de type inflammatoire (comme dans le cas n°2).

Par ailleurs, si le diagnostic d'HNF est habituellement facile, même sur biopsie (12,13), les nodules de très petite taille peuvent poser des problèmes d'identification (14, 15).

▪ **Adénome(s), HNF et angiome(s) peuvent être associés dans un même foie** ; l'identification de chaque lésion est importante, le risque étant de méconnaître l'adénome et de rassurer faussement le patient.

▪ Deux risques évolutifs majeurs justifient l'exérèse des adénomes (seuls les petits adénomes inférieurs à 2-3 cm peuvent être surveillés, avec arrêt des contraceptifs oraux) :

- nécrose et hémorragie intra et/ou extra-tumorale, rupture spontanée, hématome sous-capsulaire, voire hémopéritoine. Ce risque, difficilement prévisible, semble lié à la taille tumorale.

- transformation maligne en CHC, rare mais certaine (16,17); ce risque semblant augmenter avec la taille de la tumeur.

▪ Les adénomes sont des **tumeurs monoclonales** ; ils constituent une **entité hétérogène**, récemment démembrée par la biologie moléculaire, avec d'étroites corrélations génotype/phénotype.

L'identification de deux altérations génétiques : **mutations inactivatrices du gène *TCF1/HNF1 α* et mutations activatrices du gène de la β -caténine**, et la mise en évidence de corrélations entre le génotype (caractère muté ou non sur un des 2 gènes) et le phénotype clinique et anatomo-pathologique ont permis (à partir d' une large étude multicentrique française dans le cadre du Réseau INSERM – GENTHEP (Génétique des tumeurs hépatiques développées sur foie sain)) de classer les adénomes **en 4 sous-groupes (2)** :

- **Les adénomes mutés pour le gène *TCF1/HNF1α***

Les adénomes mutés *HNF1 α* (40-50 % des adénomes) constituent un groupe histologique très homogène, caractérisé essentiellement par une **stéatose marquée**, l'absence d'anomalie cytologique ou d'infiltrat inflammatoire. Ils sont d'identification histologique facile (ex: cas n° 1). Dans 90 % des cas, il s'agit de **mutations bialléliques, d'origine somatique**. En cas d'une **mutation constitutionnelle** (10 %), il faut rechercher un **diabète de type MODY 3** et/ou une **forme familiale d'adénome/adénomatose** (18, 19). Inversement, l'association adénome et diabète chez un sujet jeune doit faire rechercher une mutation constitutionnelle du gène *TCF1/HNF1 α* (recherche de la mutation dans les lymphocytes).

- **les adénomes mutés pour le gène de la β -caténine.**

Ils représentent environ 15 % des adénomes, et 1/3 d'entre eux sont développés chez des hommes. Ces adénomes présentent souvent des anomalies cytologiques et des formations pseudo-glandulaires, alors qu'ils sont plus rarement stéatosiques. Ils sont souvent interprétés comme des lésions frontières : adénome/CHC et présentent **un risque plus élevé de transformation en CHC**. Ces adénomes peuvent être identifiés en **immunohistochimie**: expression nucléaire et cytoplasmique de la β -caténine; également expression cytoplasmique de la **glutamine synthétase** (gène cible de β -caténine), d'interprétation souvent plus facile que l'immunomarquage de β -caténine. Cette étude immunohistochimique, bien corrélée avec la présence de mutations β -caténine doit être pratiquée, car elle permet de dépister des patients à risque d'évoluer vers un CHC, justifiant une surveillance accrue, même après exérèse. Les mutations *TCF1/HNF1 α* et β -caténine sont exclusives.

- **les adénomes non mutés *TCF1/HNF1 α* avec présence d'infiltrat inflammatoire**

Ces « adénomes inflammatoires et/ou télangiectasiques » présentent des caractéristiques histologiques d'intensité variable : dilatation sinusoidale, infiltrat inflammatoire autour de grosses artères dans des pseudo-espaces portes et réaction ductulaire plus ou moins marquée. Ils correspondent, au moins en partie, à l'entité antérieurement décrite comme « *HNF télangiectasique* » (ex : cas n° 2). Ces adénomes ont un risque hémorragique certain et doivent

avoir la même prise en charge (exérèse chirurgicale) que les autres types d'adénomes. Certains adénomes inflammatoires peuvent également être mutés β -caténine.

- **les adénomes sans mutation et sans caractéristique histologique particulière** (connues à ce jour).

- La conclusion d'un compte rendu d'adénome doit, au mieux, préciser les caractéristiques phénotypiques (stéatose, anomalies cytologiques, dilatation sinusoidale, inflammation...) permettant d'orienter vers un sous-type d'adénome (20).

- Tenant compte des données de la biologie moléculaire, **l'identification de « marqueurs » immunohistochimiques** devrait prochainement aider : 1- à différencier les adénomes des HNF d'une part (voir tableau) et des CHC bien différenciés d'autre part ; 2- à classer les différents types d'adénomes hépatocellulaires et notamment mieux caractériser le sous-groupe des adénomes inflammatoires. Ceci a un intérêt certain pour le pronostic et le suivi des patients, souvent des femmes jeunes, en âge de procréer et pour lesquelles se posent parfois de difficiles problèmes de prise en charge thérapeutique, réclamant une étroite collaboration des anatomo-pathologistes avec les radiologues, hépatologues et chirurgiens.

Points importants à retenir : (cas N°1 et N°2)

Adénome hépatocellulaire et hyperplasie nodulaire focale : principales caractéristiques différentielles (20)

Adénome hépatocellulaire

Pathologie	Biologie moléculaire	Risque évolutif	Associations lésionnelles
Adénome - aspects généraux : lésion molle, sans capsule, peu ou pas d'atypies cytologiques, travées hépatocytaires régulières, fines, artères fines, pas de canal biliaire interlobulaire ni ductule	monoclonalité	risque hémorragique	HNF
<i>sous groupe 1</i> : stéatose marquée/ cellules claires	mutations HNF1 α ; le plus souvent mutations bi-alléliques, somatiques, rarement constitutionnelles	risque hémorragique *	cas avec mutation HNF1 α constitutionnelle : association possible à un diabète MODY 3 et/ou une adénomatosose familiale, souvent chez des sujets plus jeunes
<i>sous groupe 2</i> : atypies cytologiques et structures acineuses; stéatose rare; souvent interprété comme « adénome atypique » ou lésion « frontière » adénome/CHC	mutation β caténine; expression IHC de β caténine et glutamine synthétase	risque hémorragique * risque de transformation en CHC**	- plus fréquemment représenté chez l'homme - CHC, lésion frontière adénome/CHC
<i>sous groupe 3</i> : dilatation sinusoidale et infiltrat inflammatoire, grosses artères, parfois réaction ductulaire CK7+ (ancienne "HNF télangiectasique »)	pas de mutation connue	risque hémorragique ++ *	- lésions souvent multiples - possible association avec d'autres anomalies vasculaires ou neurologiques - certains avec mutation β caténine
<i>sous groupe 4</i> : pas d'aspect histologique particulier	pas de mutation connue	risque hémorragique *	

Hyperplasie Nodulaire Focale

HNF- forme typique: ferme, circonscrite, mais non encapsulée, cicatrice centrale étoilée avec grosses artères dystrophiques, infiltrat lymphoïde et réaction ductulaire. Bandes fibreuses et aspect nodulaire : aspect de "pseudo cirrhose focale"	polyclonalité rapport Ang1/Ang2 élevé		association fréquente avec des angiomes, parfois des adénomes
Absence de certains signes histologiques cardinaux et/ou présence de signes trompeurs (stéatose)			diagnostic différentiel avec un adénome difficile/impossible (surtout si les nodules sont petits < 10 mm)

* Le risque d'hémorragie dans chaque catégorie n'est pas connu

** Le risque de transformation maligne est plus élevé dans les adénomes mutés β -caténine que dans les autres types d'adénomes; cependant, le risque précis dans chaque sous-groupe n'est pas connu.

Références (cas N°1 et N°2)

1. Bluteau O, Jeannot E, Bioulac-Sage P, Marques JM, Blanc JF, Bui H, Beaudoin JC, Franco D, Balabaud C, Laurent-Puig P, Zucman-Rossi J. Bi-allelic inactivation of TCF1 in hepatic adenomas. *Nat Genet* 2002; 32: 312-5.
2. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Tran Van Nhieu J, Scoazec JY, Guettier C, Rebouissou S, Bacq Y, Leteurtre E, Paradis V, Michalak S, Wendum D, Chiche L, Fabre M, Mellottee L, Laurent C, Partensky C, Castaing D, Zafrani ES, Laurent-Puig P, Balabaud C, Bioulac-Sage P. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology*. 2006; 43: 515-524.
3. Flejou JF, Barge J, Menu Y, Degott C, Bismuth H, Potet F, Benhamou JP. Liver adenomatosis. An entity distinct from liver adenoma? *Gastroenterology* 1985; 89: 1132-8.
4. Chiche L, Dao T, Salame E, Galais MP, Bouvard N, Schmutz G, Rousselot P, Bioulac-Sage P, Segol P, Gignoux M. Liver adenomatosis: reappraisal, diagnosis, and surgical management: eight new cases and review of the literature. *Ann Surg* 2000; 231: 74-81.
5. Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol*.1999;23:1441-54.
6. Paradis V, Benzekri A, Dargere D, Bieche I, Laurendeau I, Vilgrain V, Belghiti J, Vidaud M, Degott C, Bedossa P. Telangiectatic focal nodular hyperplasia: a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 1323-9.
7. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Sa Cunha A, Jeannot E, Lepreux S, Blanc JF, Blanche H, Le Bail B, Saric J, Laurent-Puig P, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Clinical, morphological and molecular features defining so called telangiectatic focal nodular hyperplasias of the liver. *Gastroenterology* 2005; 128: 1211-8.
8. Paradis V, Laurent A, Flejou JF, Vidaud M, Bedossa P. Evidence for the polyclonal nature of focal nodular hyperplasia of the liver by the study of X-chromosome inactivation. *Hepatology* 1997; 26: 891-5.
9. Paradis V, Bieche I, Dargere D, Laurendeau I, Nectoux J, Degott C, Belghiti J, Vidaud M, Bédossa P. A quantitative gene expression study suggests a role for angiopoietins in focal nodular hyperplasia. *Gastroenterology* 2003; 124: 651-9.

10. Cherqui D, Mathieu D, Zafrani ES, Dhumeaux D. Hyperplasie nodulaire focale et adénome hépatocellulaire chez la femme. Données actuelles Gastroenterol Clin Biol. 1997; 21: 929-35.
11. Vilgrain V. Focal nodular hyperplasia. Eur J Radiol. 2006; 58: 236-45.
12. Fabre A, Audet P, Vilgrain V, Nguyen BN, Valla D, Belghiti J, Degott C. Histologic scoring of liver biopsy in focal nodular hyperplasia with atypical presentation. Hepatology 2002; 35: 414-20.
13. Makhlof HR, Abdul-Al HM, Goodman ZD. Diagnosis of focal nodular hyperplasia of the liver by needle biopsy. Hum Pathol. 2005;36:1210-6.
14. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Wanless IR. Diagnosis of focal nodular hyperplasia: not so easy. Am J Surg Pathol. 2001; 25: 1322-5.
15. Lepreux S, Laurent C, Blanc JF, Trillaud H, Le Bail B, Trouette H, Saric J, Zucman-Rossi J, Balabaud C, Bioulac-Sage P. The identification of small nodules in liver adenomatosis. J Hepatol. 2003; 39: 77-85.
16. Ferrell LD. Hepatocellular carcinoma arising in a focus of multilobular adenoma. A case report. Am J Surg Pathol 1993; 17: 525-9.
17. Burri E, Steuerwald M, Cathomas G, Mentha G, Majno P, Rubbia-Brandt L, Meier R. Hepatocellular carcinoma in a liver-cell adenoma within a non-cirrhotic liver. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006; 18: 437-441.
18. Bacq Y, Jacquemin E, Balabaud C, Jeannot E, Scotto B, Branchereau S, Laurent C, Bourlier P, Pariente D, De Muret A, Fabre M, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Familial liver adenomatosis associated with hepatocyte nuclear factor 1alpha inactivation. Gastroenterology 2003; 125: 1470-5.
19. Reznik Y, Dao T, Coutant R, Chiche L, Jeannot E, Clauin S, Rousselot P, Fabre M, Oberti F, Fatome A, Zucman-Rossi J, Bellanne-Chantelot C. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene inactivation: cosegregation between liver adenomatosis and diabetes phenotypes in two maturity-onset diabetes of the young (MODY)3 families. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 1476-80.
20. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Bedossa P, Scoazec JY, Chiche L, Dhillon AP, Ferrell L, Paradis V, Roskams T, Vilgrain V, Wanless IR, Zucman-Rossi J and members of the Laennec and Elves Group. Pathological diagnosis of liver cell adenoma and focal nodular hyperplasia : Bordeaux update. J Hepatol. 2006 (in press).

Cas N°3

Pierre BEDOSSA

Service d'Anatomie Pathologique , Hôpital Beaujon , Clichy
CNRS – UMR 8149, Faculté de Pharmacie, Paris V, Paris, France.

Renseignements cliniques :

Homme de 57 ans. Transplantation pour cirrhose alcoolique.

Diagnostic proposé

Macronodule dysplasique de haut grade

Description macroscopique

La pièce d'hépatectomie pèse 1070 g et mesure 23 x 16 x 10 cm. A la coupe, le parenchyme hépatique est remanié par une cirrhose micronodulaire. Quatre macronodules de 10 à 15 mm de diamètre sont identifiés. Le prélèvement a porté sur l'un des macronodules (10 mm) situé dans le segment IV

Description histologique

Il existe, au sein d'un parenchyme cirrhotique, un nodule de plus grande taille (10mm). Par comparaison au parenchyme cirrhotique avoisinant, les hépatocytes sont plus petits. Leur rapport nucléo-cytoplasmique est augmenté. Ils sont généralement plus basophiles et possèdent un noyau fortement nucléolé. Il existe quelques formations pseudo-glandulaires. Les hépatocytes sont organisés en travées discrètement épaissies (2-3 cellules) mais l'organisation lamellaire est généralement conservée. La trame sinusoïdale persiste. Il n'y a pas d'invasion vasculaire ni de pénétration des hépatocytes dans le tissu conjonctif (c'est-à-dire pas d'invasion stromale). Le parenchyme avoisinant est cirrhotique, régulier. Les hépatocytes sont réguliers organisés en nodules cernés par une fibrose annulaire.

Commentaires

La majorité des carcinomes hépatocellulaires (CHC) se développent sur un foie cirrhotique. L'hépatocarcinogenèse est donc un **mécanisme progressif à étapes**. Dans un pourcentage variable et difficile à préciser, le cancer se développe à partir de gros nodules cirrhotiques ou **macronodules hépatocytaires**. De fait, les patients cirrhotiques sont régulièrement suivis (dosage de l'AFP, échographie) dans l'optique de dépister ces macronodules car des

arguments morphologiques, phénotypiques et génétiques suggèrent fortement qu'un certain nombre d'entre eux sont susceptibles d'évoluer vers un cancer. Ainsi, des études prospectives du suivi de macronodules sur cirrhose, diagnostiqués par imagerie (échographie) et laissés en place ont confirmé que la présence d'un macronodule dans un foie cirrhotique augmentait très significativement le risque de développer un CHC. La présence de microfoyers de CHC au sein de macronodules («nodule dans le nodule») est également un argument fort soulignant le potentiel néoplasique malin de ces lésions.

La présence de macronodules sur foie cirrhotique explanté n'est pas rare et dépend du type de cirrhose sous-jacent, de la durée de son évolution et de son étiologie. Il n'y a pas de seuil de taille permettant de définir un macronodule car il s'apprécie en fonction de la taille des nodules cirrhotiques avoisinant. Un macronodule est défini comme un nodule sur foie cirrhotique dont la taille, la consistance et la couleur tranche sur le parenchyme cirrhotique avoisinant. Un macronodule de taille supérieure à 2 cm est très probablement un cancer. Les macronodules sont très souvent multiples.

Deux problèmes pratiques dont l'importance clinique est différente se posent dans ce contexte au pathologiste :

1/ Comment classer un macronodule sur pièce opératoire.

Le problème, dans ce contexte est purement académique, le nodule ayant été à la fois diagnostiqué et traité dans le même temps. Il existe de nombreux travaux dans la littérature qui proposent de classer les macronodules en fonction de leur grade de sévérité histologique. La terminologie proposée par un groupe international (1995) a longtemps servi de référence (1). Elle distingue des **macronodules régénératifs**, des **macronodules dysplasiques** et des **cancers précoces ou petits cancers**. La distinction entre ces différentes formes est parfois subtile et repose sur la convergence de nombreux critères histopathologiques. Les macronodules régénératifs sont des volumineux nodules de cirrhose où l'architecture trabéculaire fine (1 à 2 cellules) est conservée et où les critères cytologiques sont totalement rassurants. La trame sinusoidale n'est pas altérée et si un immunomarquage des cellules endothéliales (CD31) est effectué, seules les cellules endothéliales les plus périphériques sont marquées. Il persiste très souvent des espaces portes ou veines centrolobulaires au sein d'un macronodule régénératif. A l'opposé des macronodules régénératifs, les petits cancers (<2cm) peuvent présenter tous les critères architecturaux et cytologiques des CHC. Les petits cancers sont très généralement des CHC très bien différenciés qui posent *de facto* des problèmes difficiles de diagnostic même sur pièce opératoire (cf infra). Les critères histologiques des

macronodules permettant de caractériser un macronodule comme dysplasique reposent sur des signes histologiques généralement absents dans les macronodules régénératifs : artères isolées, formations pseudo-glandulaires (acineuses), stéatose, foyers de cellules clarifiées, hyperchromasie, artérialisation diffuse des capillaires sinusoides révélée par l'expression diffuse de marqueurs endothéliaux...La distinction entre nodules dysplasiques de bas et haut grade est assez arbitraire. Généralement, les macronodules dysplasiques de bas grade présentent moins d'atypie cytonucléaires, pas de dysplasie à petites cellules et s'organisent en travées discrètement épaissies (2-3 hépatocytes). Etant donné qu'il existe un continuum lésionnel, la distinction entre bas et haut grade est histologiquement difficile, voire inutile.

La classification des macronodules est une classification complexe dont tous les pathologistes s'accordent à reconnaître les limites (2), en particulier la variabilité entre pathologistes et son utilisation possible uniquement sur pièce opératoire.

Le réel problème posé par cette classification sur pièce opératoire est de différencier un petit cancer d'un nodule dysplasique. Cette distinction est d'autant plus délicate que les petits cancers sont souvent très bien différenciés. Les atypies cytonucléaires et la présence de mitoses, la raréfaction focale de la trame réticulinique, la présence de quelques formations pseudo-glandulaires peuvent aider au diagnostic cependant, ces critères sont bien souvent pris en défaut. La présence d'hépatocytes pénétrant le tissu conjonctif d'espaces portes résiduels ou de septa fibreux (**invasion stromale**) semble être le meilleur critère de malignité.

2/ Comment classer un macronodule sur biopsie

C'est là qu'est le véritable enjeu pour le patient. Compte tenu de la résolution de plus en plus performante des examens d'imagerie, l'identification de macronodules dans le suivi de patients cirrhotiques est de plus en plus fréquente. Le consensus de Barcelone (2001) insiste sur la nécessité de confronter des examens d'imagerie dynamique avec l'anatomie pathologique et réserve, en théorie, la biopsie guidée aux lésions inférieures à 2 cm de diamètre pour lesquelles il n'a pas été mis en évidence d'artérialisation des lésions sur 2 examens d'imagerie dynamique. Les critères proposés par le groupe international et mentionnés plus haut ne sont pas transférables à l'étude des microfragments biopsiques obtenus par biopsie guidée à l'aiguille fine compte tenu de l'hétérogénéité lésionnelle et de la taille réduite des fragments. C'est cependant dans ce contexte que la distinction entre macronodule bénin régénératif et petit carcinome a une importance fondamentale (3). Récemment un groupe de pathologistes spécialisés (Laennec group) a construit un **index plus simple** élaboré à partir de prélèvements biopsiques et confronté au diagnostic final sur pièce

opératoire. Cet index évalue trois lésions : atypies nucléaires, rapport nucléo-cytoplasmique, architecture trabéculaire. La combinaison de ces 3 critères fournit un index global qui est très fortement corrélé au diagnostic établi sur pièce opératoire. Dans le contexte des biopsies guidées à l'aiguille fine, il paraît illusoire de proposer une classification plus raffinée que bénin, douteux, malin.

L'immunohistochimie dans ce contexte peut être utile. Si l'alpha-foetoprotéine est un examen très peu sensible, et particulièrement dans les petites tumeurs, un nouveau marqueur, le **glypican 3** (GPC3) pourrait être d'une aide diagnostique considérable (4). Des études récentes convergent pour démontrer sa plus grande spécificité et sa très grande sensibilité. Dans notre expérience, le GPC3 était exprimé dans 95% des CHC sur cirrheses et dans 60% des petits cancers. Il n'était pas exprimé dans les macronodules régénératifs et les nodules de bas grade. Si ces résultats sont confirmés, le GPC3 pourrait faire partie de la batterie restreinte des anticorps utiles en pathologie hépatique tumorale.

Points importants à retenir

- Dans un pourcentage variable et difficile à préciser, le carcinome hépatocellulaire se développe à partir de gros nodules cirrhotiques ou macronodules hépatocytaires.
- Un macronodule est défini comme un nodule sur foie cirrhotique dont la taille, la consistance et la couleur tranche sur le parenchyme cirrhotique avoisinant.
- La terminologie proposée par un groupe international en 1995 distingue les macronodules régénératifs, les macronodules dysplasiques et les cancers précoces ou petits cancers.
- Etant donné qu'il existe un continuum lésionnel, la distinction entre macronodules dysplasiques de bas et haut grade est histologiquement difficile, voire inutile.
- Les petits cancers sont très généralement des CHC très bien différenciés qui posent *de facto* des problèmes difficiles de diagnostic même sur pièce opératoire
- La présence d'hépatocytes pénétrant le tissu conjonctif d'espaces portes résiduels ou de septa fibreux (invasion stromale) semble être le meilleur critère de malignité.
- Récemment, un index plus simple basé sur trois critères : atypies nucléaires, rapport nucléo-cytoplasmique, architecture trabéculaire a été élaboré à partir de prélèvements biopsiques et confronté au diagnostic final sur pièce opératoire .
- Le glypican 3 (GPC3) exprimé dans 95% des CHC sur cirrhoses, dans 60% des petits cancers et non exprimé dans les macronodules régénératifs et les nodules de bas grade pourrait être d'une aide diagnostique considérable.

Références

1. Terminology of nodular hepatocellular lesions. International Working Party. Hepatology. 1995; 22: 983-93
2. Hytioglou P, Theise ND Differential diagnosis of hepatocellular nodular lesions. Semin Diagn Pathol. 1998 Nov;15(4):285-99.
3. Roncalli M Hepatocellular nodules in cirrhosis: focus on diagnostic criteria on liver biopsy. A Western experience. Liver Transpl. 2004; 10: S9-15
4. Wang XY, Degos F, Dubois S, Tessiore S, Allegretta M, Guttman RD, Jothy S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Glypican-3 expression in hepatocellular tumors: diagnostic value for preneoplastic lesions and hepatocellular carcinomas. Hum Pathol. 2006; 37: 1435-41.

Cas N°4

Jean-Yves SCOAZEC - Lyon

Service d'Anatomie Pathologique, Hopital Edouard Herriot, Lyon.

INSERM, U45, IFR62, Faculte Laennec, 69372 Lyon, France

Renseignements cliniques

Un homme de 20 ans, sans antécédent particulier, consultait en 2004 pour altération rapide de l'état général, amaigrissement et douleurs abdominales. Une échographie révélait la présence d'une masse hépatique de 10 cm de diamètre, bien limitée, à centre fibreux, localisée dans le foie droit. Le bilan d'imagerie confirmait l'existence de la lésion hépatique, mettait en évidence plusieurs autres nodules suspects du lobe droit et de nombreuses adénopathies coeliaques et mésentériques. Le bilan virologique était négatif. Le taux sérique d'AFP était dans les limites de la normale. Une ponction échoguidée de la masse hépatique était effectuée et une ponction biopsie était réalisée dans le foie sain. Il n'existait pas de cirrhose. Une décision d'hépatectomie droite, précédée par une embolisation sélective de la masse, était prise. Après l'intervention pratiquée en octobre 2004, l'évolution était marquée par l'absence de récurrence locale mais par la découverte, en janvier 2005, de multiples lésions pulmonaires. Les lésions étaient rapidement progressives. Un traitement néoadjuvant par Lipiodol radioactif était tenté mais le malade décédait en novembre 2005 dans un tableau de métastases pulmonaires et ganglionnaires multiples.

Diagnostic proposé

Carcinome fibrolamellaire

Description macroscopique

La pièce d'hépatectomie droite mesurait 21 x 19 x 9 cm et pesait 1300 g. Il existait une volumineuse masse tumorale au contact de la tranche de section, avec une marge de résection de moins de 1 cm. La lésion mesurait 10 cm dans son plus grand diamètre. Elle était bien limitée. A la coupe, il existait de nombreux foyers de remaniements nécrotico-hémorragiques. Plusieurs nodules satellites étaient visibles dans le foie péri-tumoral. Le reste du parenchyme hépatique présentait un aspect macroscopiquement normal. Huit ganglions lymphatiques étaient prélevés dans le pédicule hépatique ; ils étaient macroscopiquement normaux.

Description histologique

Les multiples prélèvements effectués dans la lésion tumorale présentait tous un aspect comparable. La tumeur était formée de massifs volumineux séparés par un stroma d'abondance variable selon les territoires.

Les massifs tumoraux étaient formés par des cellules de morphologie hépatocytaire, mais de très grande taille, de forme polygonale, avec des limites très nettes et un cytoplasme abondant, fortement coloré. Les noyaux étaient volumineux et contenaient un très gros nucléole contrastant avec une chromatine très claire. Les cellules étaient disposées en travées séparées par un tissu fibreux parcouru de vaisseaux pseudo-sinusoïdaux. Il n'existait aucun autre contingent tumoral. Le stroma était dense, non inflammatoire, peu vasculaire. Il présentait parfois un aspect très caractéristique, dû à la présence de lamelles collagènes disposées parallèlement les unes aux autres. Les nodules satellites présentaient un aspect identique à celui de la tumeur principale.

Le foie péritumoral n'était pas fibreux. Les ganglions lymphatiques communiqués avec la pièce opératoire n'étaient pas envahis.

Commentaires

- Le carcinome fibrolamellaire est une **entité anatomoclinique** clairement définie, décrite en 1980. Il représente moins de 1% des tumeurs hépatiques malignes primitives [1]. Ses caractéristiques cliniques sont très différentes de celles du carcinome hépatocellulaire classique. La lésion survient constamment chez des **sujets jeunes** (entre 5 et 35 ans), **sans hépatopathie sous-jacente**, sans cirrhose, sans facteur de risque connu ; dans la tranche d'âge de moins de 30 ans, le carcinome fibrolamellaire représente 13,5% des tumeurs hépatiques malignes primitives [1]. La tumeur est unique dans près de 60% des cas. A l'imagerie, elle se présente habituellement comme une masse volumineuse, bien limitée, homogène, hypodense, hypervasculaire ; dans certains cas, l'aspect radiologique est plus trompeur, en raison de la présence d'une cicatrice centrale, parfois calcifiée, simulant celle des hyperplasies nodulaires focales. Contrairement aux carcinomes hépatocellulaires, les carcinomes fibrolamellaires sont le plus souvent accessibles à un traitement chirurgical (50 à 75 % des cas sont résécables ou transplantables lors du diagnostic). Enfin, les malades atteints de carcinome fibrolamellaire ont une durée de survie nettement supérieure à celle observée dans la plupart des cas de carcinomes hépatocellulaires : de 40 à 70 mois au lieu de 6 à 12. Cependant, l'évolution des

carcinomes fibrolamellaires est marquée par la survenue fréquente de métastases ganglionnaires (principal facteur pronostique), de métastases à distance, notamment dans le poumon (comme dans notre observation), et de récurrences (80% des cas). Il est difficile de déterminer si le taux élevé de dissémination métastatique est dû à des propriétés particulières des cellules tumorales ou s'il est seulement en rapport avec la durée d'évolution plus prolongée.

- Le diagnostic de carcinome fibrolamellaire repose classiquement sur deux arguments : (a) les **caractéristiques cytologiques** des cellules tumorales, (b) les caractéristiques morphologiques du **stroma tumoral**. Dans notre expérience, l'aspect cytologique très caractéristique des cellules tumorales est plus important pour le diagnostic que l'aspect du stroma, souvent plus difficile à interpréter et plus trompeur. Les cellules du carcinome fibrolamellaire ont en effet une morphologie très particulière, suffisamment évocatrice pour permettre un diagnostic à l'examen cytologique seul [2]. Cette morphologie est bien illustrée dans notre observation. Les cellules sont de très grande taille, de forme polygonale, avec des limites très nettes, comme soulignées par les colorants. Le cytoplasme est très abondant, très fortement éosinophile et peut contenir des inclusions de nature et d'aspect variés. Le noyau est volumineux, régulier et contient un très gros nucléole contrastant avec une chromatine très claire. Dans les formes typiques, le stroma est également très caractéristique avec la présence de lamelles collagène juxtaposées parallèlement les unes aux autres. Très souvent cependant, comme dans notre observation, le stroma est peu abondant et les aspects caractéristiques sont difficiles à mettre en évidence.

Le diagnostic de carcinome fibrolamellaire est essentiellement histologique. Le profil immunohistochimique n'apporte en effet aucune information supplémentaire. Les cellules tumorales ont un profil proche de celui des cellules des carcinomes hépatocellulaires classiques, incluant l'expression de HepPar1 ; elles sont habituellement CK7+. L'AFP n'est habituellement pas exprimée. Le stroma est riche en collagène IV.

L'histogénèse du carcinome fibrolamellaire reste mal connue [3]. Le rôle des altérations de la voie beta-caténine, importante dans les carcinomes hépatocellulaires classiques, semble négligeable [4].

- Le diagnostic différentiel du carcinome fibrolamellaire inclut classiquement les hyperplasies nodulaires focales et les autres tumeurs malignes du foie à stroma fibreux abondant. Le problème de la distinction avec les **hyperplasies nodulaires focales** (HNF) est plus théorique que pratique : le contexte clinique, l'aspect à l'imagerie (même si certaines lésions sont trompeuses), l'aspect très caractéristique des cellules tumorales du carcinome

fibrolamellaire forment autant d'éléments évocateurs. L'hypothèse d'une filiation entre HNF et carcinome fibrolamellaire, parfois évoquée, apparaît très peu vraisemblable. Un problème plus délicat est celui de la distinction entre carcinome fibrolamellaire et autres tumeurs hépatiques à stroma fibreux : certains carcinomes hépatocellulaires, les cholangiocarcinomes, les hémangioendothéliomes épithélioïdes, et quelques formes rares. Si l'attention ne se focalise pas excessivement sur le stroma et se porte sur les cellules tumorales elles-mêmes, il est généralement facile de reconnaître un authentique carcinome fibrolamellaire et d'éliminer les autres diagnostics. Dans notre expérience, des cellules ressemblant aux cellules des carcinomes fibrolamellaires peuvent s'observer dans une tumeur rare, **le carcinome hépatocellulaire de type scléreux**, mais l'architecture de cette lésion est très différente de celle du carcinome fibrolamellaire. Il s'agit d'une prolifération formée de glandes ou de tubes bordés par des cellules polygonales, éosinophiles, contenant souvent des inclusions. Cette tumeur s'associe souvent à une hypercalcémie, secondaire à une sécrétion inappropriée de PTH-rp par les cellules tumorales.

Il faut enfin éviter de porter le diagnostic de carcinome fibrolamellaire par excès. Il est en effet fréquent d'observer, dans un carcinome hépatocellulaire par ailleurs classique, un ou plusieurs foyers localisés où le stroma et/ou les cellules tumorales prennent un aspect évocateur de carcinome fibrolamellaire. De tels aspects sont insuffisants pour retenir le diagnostic, qui doit être réservé aux cas où le contingent fibrolamellaire est pur ou très nettement prédominant.

Points importants à retenir

- Le carcinome fibrolamellaire est une tumeur rare, mais très caractéristique par sa présentation clinique et ses aspects morphologiques
- Les cellules tumorales présentent constamment une morphologie très caractéristique, qui suffit pour poser le diagnostic
- L'aspect typique du stroma, qui a donné son nom à la tumeur, est parfois difficile à mettre en évidence et n'est pas indispensable au diagnostic, si l'aspect des cellules tumorales est typique
- Il faut éviter les sur-diagnosics et réserver le terme de carcinome fibrolamellaire aux formes pures survenant dans un contexte clinique évocateur (sujet jeune, foie sain, absence de facteur de risque)
- L'évolution est plus lente que dans le carcinome hépatocellulaire classique, mais marquée par un risque élevé de récurrence locale et de dissémination métastatique

Références

- [1] El-Serag HB, Davila JA. Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. *Hepatology* 2004 ; 39 : 798-803.
- [2] Perez-Guillermo M, Masgrau NA, Garcia-Solano J, Sola-Perez J, de Agustin ydAP. Cytologic aspect of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in fine-needle aspirates. *Diagn Cytopathol* 1999 ; 21 : 180-7.
- [3] Wilkens L, Brecht M, Flemming P, Kubicka S, Klempnauer J, Kreipe H. Cytogenetic aberrations in primary and recurrent fibrolamellar hepatocellular carcinoma detected by comparative genomic hybridization. *Am J Clin Pathol* 2000 ; 114 : 867-74.
- [4] Terris B, Pineau P, Bregeaud L, Valla D, Belghiti J, Tiollais P et al. Close correlation between beta-catenin gene alterations and nuclear accumulation of the protein in human hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 1999 ; 18 : 6583-8.

Cas N°5

Catherine GUETTIER – Villejuif

Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Paul Brousse, Villejuif.

INSERM U785 – Université Paris XI

Homme de 66 ans. Antécédent d'hémi-colectomie droite en 2001 pour adénocarcinome colique bien différencié pT3 pN0 pMX et de résection trans-anale d'un adénome villositaire du rectum en dysplasie de haut grade. Découverte en 2006 d'un nodule hépatique de 3 cm dans le segment VIII. Segmentectomie VIII avec le diagnostic préopératoire de métastase du cancer colique.

Diagnostic proposé

Cholangiocarcinome intra-hépatique moyennement différencié

Description macroscopique

La pièce de segmentectomie pesait 215g. A la coupe, elle renfermait un nodule tumoral non encapsulé, à contours polylobés, de 2,5 cm de diamètre. Ce nodule était de couleur beige clair avec un centre fibreux plus blanchâtre. Il était situé à 0,5 cm de la limite de résection parenchymateuse. Le parenchyme hépatique adjacent était d'aspect macroscopique normal.

Description histologique

La partie périphérique de la tumeur était le siège d'une prolifération carcinomateuse dense s'organisant en travées épaisses plus ou moins anastomosées entre elle au sein d'un stroma fibreux peu abondant. La partie centrale au contraire était peu cellulaire, constituée de cordons ou de glandes irrégulières tout à fait dispersés au sein d'un stroma fibreux très abondant. Les cellules tumorales étaient cubiques avec un cytoplasme éosinophile relativement clair, sans vacuole de mucosecrétion détectable par la coloration du bleu Alcian. Les noyaux arrondis étaient de taille et de forme un peu irrégulière avec souvent un nucléole bien visible et une membrane nucléaire épaissie. Des images de mitose étaient présentes. Le stroma était ponctué de quelques cellules inflammatoires mononucléées ; on y identifiait des espaces portes résiduels trappés et quelques sections veineuses oblitérées par des thromboses anciennes organisées. En immunohistochimie, les cellules carcinomateuses exprimaient la cytokératine 7 et étaient totalement négatives pour la cytokératine 20.

Il n'y avait pas d'invasion carcinomateuse intravasculaire ni endobiliaire. Les canaux biliaires de grand calibre situés à proximité de la tumeur ne comportaient pas de modification dysplasique de leur épithélium. La limite de résection était histologiquement saine. Aucun ganglion lymphatique n'était individualisable sur la pièce opératoire.

Le parenchyme hépatique à distance était le siège d'une fibrose portale modérée avec de rares septa porto-portes. Il était noté une ductopénie à 30% sans modification des canaux interlobulaires présents ni prolifération cholangiolaire. La coloration de Perls mettait en évidence une discrète surcharge hémossidérinique intéressant de façon diffuse les hépatocytes périportaux.

Commentaires

▪ Le terme de cholangiocarcinome désigne actuellement l'ensemble des carcinomes développés à partir des voies biliaires intra et extrahépatiques exceptée la vésicule biliaire. Le cholangiocarcinome représente 3% de l'ensemble des cancers gastrointestinaux. Son pronostic est globalement très sombre avec une survie à 5 ans inférieure à 5% (1). Les cholangiocarcinomes se subdivisent en deux groupes qui diffèrent par leur épidémiologie, leur présentation clinique et probablement leurs caractéristiques biologiques ; les **cholangiocarcinomes intrahépatiques** ou périphériques développés à partir des canaux biliaires intrahépatiques à partir des branches de 2^{ème} ordre et les **cholangiocarcinomes extrahépatiques** qui regroupent les cholangiocarcinomes hilaires ou tumeurs de Klastskin qui intéressent la convergence biliaire et les canaux hépatiques droit ou gauche et les cholangiocarcinomes de la voie biliaire principale (2). La classification des cholangiocarcinomes hilaires est longtemps restée ambiguë, ainsi, dans les registres épidémiologiques nord-américains, la très grande majorité des cholangiocarcinomes hilaires ont été répertoriés comme des cholangiocarcinomes intrahépatiques (3). Par ailleurs il n'est pas toujours facile de classer formellement dans l'une ou l'autre catégorie les tumeurs évoluées envahissant à la fois le parenchyme et le hile du foie.

▪ Le cholangiocarcinome intrahépatique représente dans les séries occidentales 10 à 25% de l'ensemble des cholangiocarcinomes versus 50 à 60% pour les cholangiocarcinomes hilaires et 20 à 30% pour les cholangiocarcinomes de la voie biliaire principale (1, 4) et 10 à 15% des cancers primitifs du foie assez loin derrière le carcinome hépatocellulaire (5). Son incidence est très différente selon les régions du monde ; elle est très élevée en Asie, atteignant 96/100 000 chez les sujets masculins en Thaïlande et très basse en Australie de l'ordre de 0,2/ 100 000 (2). Des données épidémiologiques convergentes en provenance des

Etats-Unis et d'Europe montrent que **l'incidence des cholangiocarcinomes intrahépatiques augmente** dans les pays occidentaux depuis ces 20 dernières années jusqu'à avoir été multipliée par 12 depuis les années 70 selon certaines études (6) avec un taux annuel ajusté à l'âge qui se situe actuellement entre 0,85 et 1,33 pour 100 000 (2, 6). Cette augmentation d'incidence touche toutes les tranches d'âge mais plus particulièrement les sujets âgés de plus de 65 ans les sujets âgés de plus de 65 ans et ce dans les deux sexes. Au contraire l'incidence des cholangiocarcinomes extrahépatiques durant la même période a diminué.

Les facteurs de risque classiques du cholangiocarcinome qui ne sont retrouvés que pour une minorité de cas, sont plutôt associés aux cholangiocarcinomes des grosses voies biliaires et ne permettent pas d'expliquer cette augmentation d'incidence des CC intrahépatiques. Ces facteurs sont pour la plupart en rapport avec une inflammation chronique des voies biliaires. Le plus connu est la **cholangite sclérosante primitive** qui se complique d'un cholangiocarcinome dans 8 à 40% des cas souvent de façon précoce après le diagnostic chez des sujets jeunes entre 30 et 50 ans. Un second groupe de facteurs de risque est représenté par les **malformations congénitales des voies biliaires** liées à des anomalies de remodelage de la plaque ductale: maladie de Caroli, fibrose hépatique congénitale, complexes de Von Meyenbourg ou hamartomes biliaires multiples. Certains polymorphismes des transporteurs de sels biliaires pourraient intervenir comme un cofacteur favorisant la survenue d'un cholangiocarcinome. En Extrême-Orient, les deux facteurs de risque classiquement reconnus sont l'infestation parasitaire des voies biliaires (*Clonorchis Sinensis* et *Opistorchis Viverrini*) et la lithiase intrahépatique. La papillomatose biliaire est une affection rare qui se caractérise par la survenue de tumeurs papillomateuses multiples étagées le long de l'arbre biliaire et susceptibles d'une transformation carcinomateuse. L'exposition à des carcinogènes chimiques comme le chlorure de vinyl ou la dioxine a aussi été incriminée dans la survenue de cholangiocarcinomes. L'augmentation de l'incidence des cholangiocarcinomes intrahépatiques actuellement constatée dans les pays occidentaux serait associée à des **facteurs de risque de nature tout à fait différente** et ayant trait pro ou prou à l'existence d'une maladie chronique du foie : **cirrhose** de cause non biliaire, infection chronique par le **virus de l'hépatite C**, maladie alcoolique du foie, **diabète**, infection par le VIH (5) et infection chronique par le virus de l'hépatite B. Ainsi le risque de survenue d'un cholangiocarcinome serait multiplié par 10 chez les patients cirrhotiques (7) et dans une étude japonaise par 1000 chez les patients atteints de cirrhose C par rapport à la population générale (8). Même si les études épidémiologiques citées ci-dessus ne font pas apparaître l'hémochromatose comme un facteur de risque, une étude récente a montré la fréquence des

tumeurs malignes de différenciation biliaire, cholangiocarcinome ou hépatocholangiocarcinome compliquant cette affection (9). De même dans notre expérience les cholangiocarcinomes apparaissent comme le type majoritaire des tumeurs hépatiques survenant sur maladie de Wilson.

- Macroscopiquement, le cholangiocarcinome intrahépatique est classé en 4 types (10) :
 - **la forme nodulaire ou massive** ; il s'agit de loin de la présentation la plus fréquente. La tumeur forme une masse non encapsulée aux contours polylobés le plus souvent centrohépatique. Contrairement aux cholangiocarcinomes hilaires révélés par un ictère, les tumeurs périphériques restent longtemps asymptomatiques et sont fréquemment découvertes à un stade évolué formant des masses de plus de 10 voire 15 cm de diamètre.
 - **la forme infiltrante péricanalaire** qui s'étend en éventail le long de l'arbre biliaire intrahépatique correspond aux localisations les plus proximales
 - **la forme mixte nodulaire avec infiltration péricanalaire**
 - **la forme intracanalaire** correspondant au type histologique particulier des tumeurs papillaires et/ou mucineuses intracanalaire que l'on tend à rapprocher de leur équivalent pancréatique
- Histologiquement, la très grande majorité des cholangiocarcinomes intrahépatiques sont des **adénocarcinomes bien à moyennement différenciés** comportant un abondant **stroma fibreux** de type desmoplastique. Ce stroma fibreux est surtout présent dans la partie centrale de la tumeur où la prolifération s'organise en structures tubuleuses ou en cordons très dispersés. Des structures portales résiduelles encore identifiables sont fréquemment incorporées dans la fibrose. La partie périphérique de la tumeur est au contraire beaucoup plus cellulaire avec une architecture trabéculaire parfois hépatoïde et un stroma grêle. Quelques tumeurs ont une architecture tubulopapillaire. La présence de vacuoles de mucosecrétion est fréquente mais non constante et souvent très focale. Il n'y a pas de production de bile par les cellules tumorales. La classification en 3 grades, bien, moyennement et peu différencié des cholangiocarcinomes intrahépatiques proposée par Nakanuma et al (OMS) est peu usitée en pratique. **Des embols lymphatiques et des images d'invasion périnerveuse** sont fréquemment observés en particulier pour les formes infiltrantes péricanalaire dans les espaces portes de grand calibre. Les cholangiocarcinomes intrahépatiques prenant naissance à partir des canaux biliaires de grand calibre peuvent s'accompagner de lésions de néoplasie biliaire intraépithéliale d'architecture souvent micropapillaire, de bas ou de haut grade s'étendant le long de l'arbre biliaire. **Les cholangiocarcinomes périphériques survenant sur foie cirrhotique** seraient caractérisés par la présence de nombreux polynucléaires

neutrophiles en rapport avec un niveau d'expression élevé par les cellules tumorales de G-CSF et GM-CSF (11). D'autres caractéristiques partagés avec les hépatocholangiocarcinomes comme l'élévation sérique de l'isoforme AFP-L3 de l'alphafoetoprotéine et le profil des apomucines (12) ainsi que l'expression de marqueurs de cellules souches c-kit, c-met et p63 (11, 13) suggèrent que ces cholangiocarcinomes sur foie cirrhotique ou au moins une partie d'entre eux dériveraient de **cellules progénitrices bipotentes** et pourraient correspondre à l'entité décrite en 1959 sur la base d'une ressemblance architecturale et cytologique avec les canaux de Hering, de carcinome cholangiolocellulaire dont l'existence est par ailleurs discutée.

Les variantes histologiques uniquement répertoriées dans la classification OMS des tumeurs de la vésicule et des voies extrahépatiques et non dans celle des tumeurs du foie et des voies biliaires intrahépatiques qui n'identifie que le type générique de cholangiocarcinome intrahépatique, ne représentent qu'une minorité des tumeurs intrahépatiques. Ces variantes incluent les carcinomes adénosquameux correspondant souvent à des formes évoluées de mauvais pronostic, les carcinomes à cellules claires, les carcinomes sarcomatoïdes à cellules fusiformes et les carcinomes à stroma lymphoïde (lymphoepithelioma-like) parfois associés au virus EBV. Les formes mixtes d'hépatocholangiocarcinome sont abordées dans le cas N°6 de cet histoséminaire. L'aspect très particulier des cholangiocarcinomes intracanaux papillaires et mucineux mérite d'être individualisé car même s'il s'agit de la forme la moins fréquente, elle est associée à un meilleur pronostic. Elle a surtout été décrite par les auteurs asiatiques sous des terminologies diverses correspondant en fait à la même entité : papillomatose biliaire, cholangiocarcinome intracanaux, cholangiocarcinome produisant du mucus ; le terme maintenant proposé est celui de **tumeur intracanaux papillaire et mucineuse** qui a le mérite de rappeler la parenté très probable de ces lésions avec celles observées dans les canaux pancréatiques (14). Les caractéristiques de ces lésions sont les suivantes : prolifération intracanaux d'architecture papillaire avec dysplasie de bas ou de haut grade et probablement des sous-types intestinal et pancréaticobiliaire, production abondante de mucus par les cellules tumorales conduisant à des dilatations canaux diffuses ou kystiques et évolution possible vers un carcinome infiltrant en règle de type mucineux. Cliniquement, ces tumeurs surviennent majoritairement chez des femmes et sont très fréquemment associées à la présence d'une lithiase intrahépatique.

- Le principal diagnostic différentiel des cholangiocarcinomes intrahépatiques en particulier sur foie sain sont les **métastases hépatiques** des adénocarcinomes d'origine digestive. Si la morphologie standard et le phénotype stéréotypé CK7+/CK20- des

cholangiocarcinomes intrahépatiques permettent aisément de les différencier des métastases d'adénocarcinome colique CK7-/CK20+ y compris en cas d'antécédent de cancer colique comme dans le cas présenté, aucun élément ne permet de trancher de façon formelle entre les diagnostics de cholangiocarcinome et de métastase d'un adénocarcinome des voies biliaires extrahépatiques, de la vésicule biliaire, du pancréas ou de l'estomac, les phénotypes de ces différentes tumeurs étant CK7+/CK20 – ou +. La CK19, cytokératine ubiquitaire n'est d'aucun intérêt dans ce contexte. Le pathologiste doit donc garder une grande prudence dans ses conclusions diagnostiques sur les biopsies guidées de ce type de lésions.

Les autres tumeurs fibreuses du foie pouvant poser un problème de diagnostic différentiel avec le cholangiocarcinome sont rares. Il s'agit du carcinome hépatocellulaire de type scléreux et de **l'hémangioendothéliome épithélioïde**. Ce dernier diagnostic qui peut s'envisager devant une tumeur fibreuse à densité cellulaire plus marquée en périphérie repose sur la mise en évidence de marqueurs endothéliaux (fVIII, CD31, CD34) par les cellules tumorales. **Le carcinome hépatocellulaire de type scléreux** est une tumeur très rare caractérisée par une prolifération formée de glandes ou de tubes bordés de cellules polygonales, éosinophiles, contenant souvent des inclusions. Cette tumeur s'associe souvent à une hypercalcémie, secondaire à une sécrétion inappropriée de PTH-rp par les cellules tumorales. Il s'agit d'une entité en fait mal individualisée ; les cellules tumorales exprimeraient plus souvent la CK7 et moins souvent l'antihépatocyte que le carcinome hépatocellulaire classique.

Pour les formes infiltrantes péricanaliaires touchant les canaux intrahépatiques de grand calibre, le diagnostic différentiel peut être particulièrement difficile y compris sur pièce opératoire avec une sténose inflammatoire associée à des lésions dysplasiques au cours d'une cholangite sclérosante primitive; dans ce contexte, la présence d'embols périnerveux est parfois le seul argument formel du diagnostic de tumeur infiltrante.

- Le pronostic des cholangiocarcinomes intrahépatiques reste globalement sombre. Le seul traitement actuellement curatif est la chirurgie qui n'est pas toujours possible compte tenu de la découverte tardive de ces tumeurs peu symptomatiques. Les progrès récents viennent des possibilités d'une chirurgie plus agressive par exclusion vasculaire avec refroidissement ou embolisation portale préalable. Actuellement la survie médiane est de 12 à 28 mois et la survie à 5 ans de 29 à 36% (2). Les facteurs pronostiques associés à une évolution défavorable sont : un niveau préopératoire de CA 19-9 > 1000U/mL, une tumeur multifocale, l'invasion de la capsule hépatique, l'absence de marges de résection saines, la présence de métastases ganglionnaires et les formes nodulaires et infiltrantes péricanaliaires.

La classification TNM actuellement en vigueur (UICC Sixième édition) pour les cholangiocarcinomes intrahépatiques est celle des carcinomes primitifs du foie. Sa conception repose sur les données évolutives des carcinomes hépatocellulaires et n'est donc pas adaptée au cholangiocarcinome en particulier pour les métastases ganglionnaires qui sont rares dans les carcinomes hépatocellulaires et fréquentes dans les cholangiocarcinomes. De nombreux travaux se sont attachés à trouver des marqueurs biologiques à valeur pronostique dans le cholangiocarcinome intrahépatique : ainsi l'expression de MUC1 et de MUC4, ou celle de la galectine 1 seraient associés à une évolution défavorable. L'utilisation de ces marqueurs n'a pas à l'heure actuelle d'application en routine.

Outre les progrès de la chirurgie hépatique, le traitement des cholangiocarcinomes intrahépatiques a pu bénéficier de l'apport de nouvelles chimiothérapies comme la gemcitabine. Les pistes actuellement les plus prometteuses sont celles des biothérapies ciblant des molécules impliquées dans la carcinogénèse biliaire avec des résultats pour l'instant précliniques encourageants. A titre d'exemple, c-erbB2 est surexprimé avec une expression membranaire à +++ dans environ 30% des cholangiocarcinomes (15) et cette surexpression serait liée à une amplification génique. Dans notre expérience, EGF-R est exprimé dans plus de 95% des cholangiocarcinomes sans amplification génique associée ; quelques résultats cliniques prometteurs ont été obtenus après traitement par cetuximab (16). L'expression fréquente de la cyclooxygénase-2, forme inductible de la cyclooxygénase (COX-2) par les cholangiocytes tumoraux ainsi que les résultats obtenus in vitro ouvrent la voie à l'utilisation thérapeutiques des inhibiteurs de COX-2 comme traitement adjuvant ou comme chimioprévention du cholangiocarcinome (17).

Points importants à retenir

- L'incidence des cholangiocarcinomes intrahépatiques augmente dans les pays occidentaux depuis ces 20 dernières années alors que celle des cholangiocarcinomes extrahépatiques est en baisse.
- Cette augmentation de fréquence semble liée à la survenue de cholangiocarcinomes sur maladie chronique du foie en particulier cirrhose virale C ou B.
- Les cholangiocarcinomes sur foie cirrhotique seraient caractérisés par l'expression de marqueurs de cellules souches, suggérant qu'ils dériveraient de cellules progénitrices bipotentes.
- Aucun élément morphologique ou immunophénotypique ne permet de trancher de façon formelle entre les diagnostics de cholangiocarcinome et de métastase d'un adénocarcinome des voies biliaires extrahépatiques, de la vésicule biliaire, du pancréas ou de l'estomac.
- L'émergence des biothérapies va justifier l'évaluation in situ par immunomarquage ou FISH des cibles moléculaires dans le cholangiocarcinome.

Références

1. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005;366:1303-1314.
2. Lazaridis KN, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2005;128:1655-1667.
3. Welzel TM, McGlynn KA, Hsing AW, O'Brien TR, Pfeiffer RM. Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:873-875.
4. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002;51 Suppl 6:VII-9.
5. Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, Morgan R, McGlynn KA. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology* 2005;128:620-626.
6. West J, Wood H, Logan RF, Quinn M, Aithal GP. Trends in the incidence of primary liver and biliary tract cancers in England and Wales 1971-2001. *Br J Cancer* 2006;94:1751-1758.

7. Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, Thulstrup AM, Mellekjær L, Linet M, Trichopoulos D, et al. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 1998;28:921-925.
8. Kobayashi M, Ikeda K, Saitoh S, Suzuki F, Tsubota A, Suzuki Y, Arase Y, et al. Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Cancer* 2000;88:2471-2477.
9. Morcos M, Dubois S, Bralet MP, Belghiti J, Degott C, Terris B. Primary liver carcinoma in genetic hemochromatosis reveals a broad histologic spectrum. *Am J Clin Pathol* 2001;116:738-743.
10. Japan LSgo: In: Kanehara, ed. Classification of primary liver cancer. 1st English edition ed. Tokyo, 1997; 6-7.
11. Sasaki M, Tsuneyama K, Ishikawa A, Nakanuma Y. Intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhosis presents granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Hum Pathol* 2003;34:1337-1344.
12. Sasaki M, Nakanuma Y, Ho SB, Kim YS. Cholangiocarcinomas arising in cirrhosis and combined hepatocellular-cholangiocellular carcinomas share apomucin profiles. *Am J Clin Pathol* 1998;109:302-308.
13. Nomoto K, Tsuneyama K, Cheng C, Takahashi H, Hori R, Murai Y, Takano Y. Intrahepatic cholangiocarcinoma arising in cirrhotic liver frequently expressed p63-positive basal/stem-cell phenotype. *Pathol Res Pract* 2006;202:71-76.
14. Yeh TS, Tseng JH, Chen TC, Liu NJ, Chiu CT, Jan YY, Chen MF. Characterization of intrahepatic cholangiocarcinoma of the intraductal growth-type and its precursor lesions. *Hepatology* 2005;42:657-664.
15. Settakorn J, Kaewpila N, Burns GF, Leong AS. FAT, E-cadherin, beta catenin, HER 2/neu, Ki67 immuno-expression, and histological grade in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Pathol* 2005;58:1249-1254.
16. Bralet MP, Bellin MF, Guettier C, Adam R, Paule B. Response to cetuximab and gemcitabine-oxaliplatin in an advanced case of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:426.
17. Endo K, Yoon BI, Pairojkul C, Demetris AJ, Sirica AE. ERBB-2 overexpression and cyclooxygenase-2 up-regulation in human cholangiocarcinoma and risk conditions. *Hepatology* 2002;36:439-450.

Cas N°6

Pierre BEDOSSA – Clichy

Service d'Anatomie Pathologique , Hôpital Beaujon , Clichy

CNRS – UMR 8149, Faculte de Pharmacie, Paris V, Paris, France.

Renseignements cliniques :

Homme de 46 ans d'origine asiatique. Cirrhose post-hépatite B. Douleurs abdominales intermittentes. Découverte d'un volumineux nodule à l'échographie. AFP=1190 ng/ml. Hépatectomie droite. Prélèvement sur la tumeur.

Diagnostic proposé

Hépatocholangiocarcinome

Description macroscopique

A la coupe, la tumeur mesurait 11cm dans son plus grand diamètre. Elle était hétérogène avec des secteurs blanchâtres fermes et indurés et des secteurs plus charnus. Le parenchyme hépatique à distance était le siège d'une cirrhose macronodulaire.

Description histologique

La tumeur était constituée de plusieurs secteurs d'aspect différent. L'un des contingent était hépatoïde avec des cellules, généralement de grande taille, organisées en travées épaissies et irrégulières. Le cytoplasme était éosinophile abondant et granuleux avec, par place, des foyers de nécrose. Dans d'autres secteurs, l'organisation des cellules tumorales était purement glandulaire, autour de lumières dont certaines étaient remplies de mucus, dans un stroma plus abondant et fibreux.

Commentaires

▪ La plupart des cancers primitifs du foie de l'adulte sont soit des carcinomes hépatocellulaires (CHC), soit des cholangiocarcinomes (CCC). Les hépatocholangiocarcinomes (HCCC) correspondent à des tumeurs malignes dont les caractères anatomopathologiques évoquent, selon les secteurs, le diagnostic de cholangiocarcinome ou celui d'hépatocarcinome. Il s'agit d'une **forme rare** de tumeur maligne primitive du foie (< 5%) dans laquelle coexiste la **double différenciation** hépatocytaire et biliaire.

▪ D'un point de vue clinique, ce type de tumeur atteint aussi bien l'homme que la femme, avec un âge moyen de 55-60 ans (1). Le diagnostic est souvent tardif, rarement porté au stade pré-opératoire. Le plus souvent, il s'agit d'une tumeur unique mais des formes multiples voire diffuses ont été rapportées. L'alphafoetoprotéine sérique est rarement élevée. La majorité des HCCC se développent sur un foie par ailleurs normal bien que des cas développés dans le contexte d'une hépatopathie virale B ou C avec ou sans cirrhose aient également été décrits, particulièrement dans les séries asiatiques.

▪ Il s'agit de tumeurs souvent de grande taille, généralement de couleur pâle et de consistance fibreuse. Elles ne sont pas encapsulées et comportent des remaniements hémorragiques ou nécrotiques.

▪ Les critères du diagnostic histologiques restent cependant imprécis. Selon la définition de l'OMS, le diagnostic d'HCCC nécessite la **coexistence de secteurs de CHC et de CCC bien différenciés**. Les formes dans lesquelles la différenciation est intermédiaire ou celle dont la double différenciation repose sur des arguments purement immunohistochimiques ne devraient pas être incluses dans le groupe des HCCC.

De façon un peu arbitraire, on distingue classiquement les **tumeurs dites de collision** où deux secteurs de phénotype parfaitement distinct (CCC et CHC) convergent l'un vers l'autre sans fait de passage et les **tumeurs dites transitionnelles** où un type histologique se transforme progressivement vers l'autre phénotype (2, 3). En pratique cette distinction est parfois difficile et de toute façon sans incidence clinique. Les secteurs de CHC sont généralement constitués de travées de cellules tumorales souvent épaissies, séparées par des vaisseaux présentant une organisation vaguement sinusoidale. Le cytoplasme des cellules est généralement éosinophile, granuleux et abondant, le noyau souvent rond et fortement nucléolé. Dans d'autres secteurs les cellules conservent un aspect hépatocytaire mais s'organisent en formations acineuses centrées par une lumière souvent optiquement vide. Dans ces secteurs, le stroma est généralement peu abondant. Dans d'autres foyers, le phénotype biliaire est prédominant, les cellules s'organisant en formations tubulaires au sein d'un stroma souvent fibreux et abondant. Une mucosecrétion est habituellement retrouvée. Des secteurs de transition associant les deux phénotypes sont habituels mais présents en quantité variable. Il s'agit alors de nids de cellules d'allure hépatoïde mais d'architecture glandulaire situées dans un stroma souvent abondant.

Selon les secteurs de différenciation, on retrouve soit des marqueurs du phénotype hépatocytaire (Glypican3, HepPar1, Alpha-foeto-protein, ACE polyclonal) soit des marqueurs du phénotype biliaire (Cytokératine 7 et 19). Habituellement, les marqueurs du phénotype

biliaire sont plus diffusément exprimés que les marqueurs hépatocytaires et dans des secteurs plus étendus que ne le laissait prévoir la simple analyse morphologique.

- La pathogénie de ces tumeurs reste inconnue. Des analyses génétiques suggèrent une plus grande communauté entre les HCCC et les CCC qu'entre HCCC et HCC (4) mais il semble logique de supposer que ces tumeurs se développent aux dépens de cellules souches ou de cellules peu différenciées conservant ainsi la possibilité d'une double différenciation tumorale biliaire et hépatocytaire.

- Le seul traitement des HCCC est, à l'heure actuelle, la résection chirurgicale mais la récurrence, principalement intrahépatique, est fréquente. La présence d'embolies vasculaires ou de nodules satellites sont des éléments de mauvais pronostic. Bien que les séries publiées soient pour la plupart limitées, il semble que la survie soit intermédiaire entre celle des CHC et des CCC.

Au total, les HCCC restent des tumeurs rares dont le diagnostic repose presque exclusivement sur l'examen de la pièce opératoire. Les caractéristiques épidémiologiques diffèrent selon les séries mais aucune d'entre elles ne permet d'établir de façon convaincante une parenté avec les CCC ou les CHC de sorte qu'il est logique, à l'heure actuelle, de considérer ces tumeurs dans un cadre nosologique particulier dont le démantèlement et la pathogénie restent en attente.

Points importants à retenir

- L'hépatocholangiocarcinome représente une forme rare de tumeur maligne primitive du foie (< 5%) dans laquelle coexiste la double différenciation hépatocytaire et biliaire.
- La majorité des HCCC se développent sur un foie par ailleurs normal bien que des cas développés dans le contexte d'une hépatopathie virale B ou C avec ou sans cirrhose.
- Le diagnostic d'HCCC nécessite la coexistence de secteurs de carcinome hépatocellulaire et de cholangiocarcinome bien différenciés.
- Les marqueurs du phénotype biliaire sont souvent plus diffusément exprimés que les marqueurs hépatocytaires.
- Ces tumeurs seraient développées aux dépens de cellules souches ou progénitrices conservant la possibilité d'une double différenciation tumorale biliaire et hépatocytaire.

Références :

1. Jarnagin WR, Weber S, Tickoo SK, Koea JB, Obiekwe S, Fong Y, DeMatteo RP, Blumgart LH, Klimstra D. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: demographic, clinical, and prognostic factors. *Cancer* 2002; 94: 2040-6
2. Maeda T, Adachi E, Kajiyama K, Sugimachi K, Tsuneyoshi M. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: proposed criteria according to cytokeratin expression and analysis of clinicopathologic features. *Hum Pathol.* 1995; 26: 956-64
3. Koh KC, Lee H, Choi MS, Lee JH, Paik SW, Yoo BC, Rhee JC, Cho JW, Park CK, Kim HJ. Clinicopathologic features and prognosis of combined hepatocellular cholangiocarcinoma. *Am J Surg.* 2005; 189: 120-5
4. Cazals-Hatem D, Rebouissou S, Bioulac-Sage P, Bluteau O, Blanche H, Franco D, Monges G, Belghiti J, Sa Cunha A, Laurent-Puig P, Degott C, Zucman-Rossi J. Clinical and molecular analysis of combined hepatocellular-cholangiocarcinomas. *J Hepatol.* 2004; 41: 292-8.

Cas N°7

Catherine GUETTIER – Villejuif

Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Paul Brousse, Villejuif.

INSERM U785 – Université Paris XI

Renseignements cliniques

Homme de 63 ans. Découverte en 2004 d'une cholestase anictérique. Sur les examens d'imagerie, dilatation des voies biliaires intrahépatiques du secteur antérieur droit et mise en évidence d'une petite masse au contact du canal sectoriel antérieur droit. Hépatectomie droite en mai 2005 après embolisation portale droite pour suspicion de tumeur de Klatskin.

Diagnostic proposé

Métastase endobiliaire d'un adénocarcinome colique

Description macroscopique

La pièce d'hépatectomie droite pesait 568 g. La branche droite de la veine porte et tout l'arbre veineux portal d'amont étaient thrombosés par un matériel friable témoignant de l'embolisation préalable. Toutes les branches macroscopiquement identifiables de l'arbre biliaire droit étaient obstruées et modérément dilatées en raison de la présence dans leur lumière d'un tissu tumoral blanchâtre ferme, visible dès la tranche de section du canal hépatique droit. Un nodule sous-capsulaire de 0,3 cm de diamètre était présent dans le segment VI. Le parenchyme hépatique était macroscopiquement normal.

Description histologique

Les bourgeons tumoraux intrabiliaires correspondaient à une prolifération adénocarcinomeuse d'architecture tubulovilleuse associée à un stroma fibreux très peu abondant. Ces structures tumorales étaient bordées par un revêtement pseudostratifié fait de cellules cylindriques basophiles. Les atypies cytonucléaires étaient modérées mais l'activité mitotique marquée. La coloration du bleu Alcian mettait en évidence la présence de mucus dans les lumières glandulaires et d'exceptionnelles vacuoles de mucosecrétion intracytoplasmiques. En périphérie des canaux biliaires envahis, le revêtement biliaire normal fait de cellules claires mucosecrétantes, bien que largement remplacé par un revêtement carcinomeux traduisant l'extension intra-épithéliale de la prolifération, était encore focalement identifiable. Ponctuellement, la prolifération tumorale détruisait la paroi du canal

biliaire la contenant et infiltrait le tissu conjonctif adjacent sans atteindre le parenchyme hépatique. Il n'y avait pas d'image d'infiltration périnerveuse. L'étude immunohistochimique montrait que les cellules carcinomateuses étaient majoritairement positives pour la cytokératine 20 et négatives pour la cytokératine 7 ; à l'inverse, le revêtement biliaire normal était CK7 + et CK20 -. Le nodule du segment VI correspondait à un petit foyer métastatique entouré d'une importante réaction lymphoïde.

Les branches veineuses portales étaient oblitérées par un matériel étranger au contact duquel s'organisait une réaction macrophagique et gigantomacrophagique. L'architecture du parenchyme hépatique était préservée avec de discrets signes d'obstacle biliaire prédominant dans le segment VI.

Commentaires

- Des métastases hépatiques métachrones ou synchrones surviennent chez 25 à 35% des malades atteints d'un cancer colorectal. Une extension métastatique endobiliaire est observée à l'échelon macroscopique chez environ 10% des patients et à l'échelon histologique chez environ 30% des patients avec maladie métastatique résecable (1). L'atteinte macroscopique endobiliaire est le plus souvent associée à la présence de nodules métastatiques parenchymateux, mais elle peut être la seule manifestation de la maladie métastatique hépatique. Cliniquement, la survenue d'un ictère est rare même en cas d'atteinte de la convergence en raison du caractère expansif et peu infiltrant de la prolifération intraluminaire et l'atteinte endobiliaire se manifeste le plus souvent par une cholestase anictérique. L'imagerie préopératoire peut détecter des modifications péri-tumorales évocatrices de l'extension endobiliaire de la tumeur : épaissement des espaces portes, dilatations des voies biliaires en amont, rehaussement parenchymateux « en coin » (2). Le diagnostic préopératoire d'atteinte endobiliaire macroscopique est utile pour le choix de type de chirurgie et l'indication d'un éventuel examen extemporané sur la limite de résection biliaire.

- Macroscopiquement, la tumeur forme un véritable « thrombus » qui injecte de proche en proche l'arbre biliaire sur une distance qui peut atteindre plusieurs cm de long. Dans les canaux les plus proximaux, les bourgeons intraluminaux peuvent atteindre 2 à 3 cm de diamètre et être visibles à l'imagerie (3). La localisation hilare est fréquente et s'accompagne parfois d'une extension plus distale jusque dans le canal hépatique commun, empêchant alors une chirurgie curative. L'atteinte endobiliaire peut être isolée ou siéger au contact d'un ou de nodules métastatiques intraparenchymateux.

▪ Histologiquement, la prolifération intracanalairé revêt une architecture tubulovilleuse. Les cellules carcinomateuses sont cylindriques, basophiles avec des noyaux allongés et stratifiés. Les aspects de mucosécration sont absents ou minimes. Le stroma est peu abondant. Les foyers de nécrose sont fréquents. L'atteinte macroscopique s'accompagne fréquemment d'une extension endobiliaire microscopique atteignant les canaux biliaires interlobulaires les plus périphériques (4), cette constatation plaide en faveur d'une résection chirurgicale anatomique pour ce type de lésion métastatique afin d'assurer une chirurgie carcinologique.

Dans les 2/3 des cas, il s'agit d'un adénocarcinome bien différencié selon la classification de l'OMS alors que la proportion des formes bien différenciées n'est que de 30% dans les métastases hépatiques avec extension endobiliaire microscopique ou sans extension biliaire (1). L'un des points essentiels de ces métastases endobiliaires est l'existence de deux compartiments tumoraux, l'un endoluminal sous forme d'un bourgeon macroscopiquement visible, l'autre intraépithélial se traduisant par le remplacement totalement abrupt sans lésion dysplasique intermédiaire de l'épithélium biliaire par un revêtement carcinomateux le long d'une membrane basale intacte. Dans les formes non associées à des nodules parenchymateux, les zones d'infiltration extrabiliaire sont focales et peu extensives, restant cantonnées aux espaces portes de grand calibre. Les images associées d'invasion vasculaire et d'engainement périnerveux sont rares (1). L'envahissement portal s'il est présent, n'est pas en continuité avec la prolifération endobiliaire. La distance entre les extrémités proximales des deux composantes endoluminale et intraépithéliale a été mesurée à des valeurs variant entre 4 et 10 mm (5). Malgré cette distance relativement faible, la composante intraépithéliale est responsable de la fréquence relativement élevée de l'ordre de 20% des marges de résection biliaire positives dans ce type de métastases (1). Ces données justifient le recours à un examen extemporané de la limite de résection biliaire en cas de diagnostic pré ou peropératoire de métastase endobiliaire macroscopique pour assurer une chirurgie carcinologique.

▪ Le diagnostic différentiel de ces métastases endobiliaires de carcinome colorectal est le cholangiocarcinome hilairé et périhilairé. Il s'agit d'un piège diagnostique en premier lieu pour les cliniciens et il n'est pas exceptionnel que soit porté devant une tumeur uniquement endobiliaire ou comportant un seul nodule d'extension parenchymateuse, un diagnostic préopératoire erroné de tumeur biliaire, surtout si le cancer primitif colorectal n'est pas connu comme dans le cas présenté ou remonte à plus de 5 ans. Le diagnostic doit être redressé par le pathologiste éventuellement sur biopsie ce qui permettra de mieux programmer le geste opératoire ou le plus souvent sur la pièce opératoire. La majorité de ces métastases endobiliaires de cancer colorectal étant bien différenciées, la prolifération montre des

caractéristiques qui dès l'histologie standard sont très évocatrices d'une origine colique : noyaux allongés, cellules cylindriques basophiles peu ou pas mucosécrétantes, pluristratification nucléaire, nécrose. Ces aspects ne sont pas ceux de la majorité des cholangiocarcinomes hormis les cholangiocarcinomes de type intestinal. L'extension intraépithéliale le long de la paroi du canal biliaire des cellules de cancer colique ne doit pas en imposer pour des lésions dysplasiques précurseurs d'un carcinome biliaire, le principal argument étant l'absence du spectre lésionnel complet, hyperplasie, dysplasie de bas et de haut grade, observé au cours de la carcinogénèse biliaire. L'immunomarquage en pratique est l'élément décisif (6). Le profil CK7+ CK20- a une valeur prédictive de 100% pour le cholangiocarcinome, le profil CK7- CK20+ a une valeur prédictive de 93% pour la métastase d'un carcinome colorectal, le profil CK7+ CK20+ a une valeur prédictive de 79% pour le cholangiocarcinome non périphérique. La CK 20 peut être exprimée dans les cholangiocarcinomes en particulier hilaires ou des grosses voies biliaires mais de façon beaucoup moins diffuse que dans les carcinomes coliques métastatiques et elle est associée dans la très grande majorité des cas (93%) à la CK7.

Des métastases endobiliaires d'autres carcinomes, mammaire ou rénal ont été rapportés tout à fait exceptionnellement.

- Les métastases hépatiques de carcinome colorectal avec invasion biliaire macroscopique ont un pronostic meilleur que les métastases sans atteinte biliaire ou avec atteinte biliaire microscopique avec un taux de survie à 5 ans après la première hépatectomie de 80% versus 57% et 48% pour les deux autres groupes (1). D'autres données vont dans le même sens, suggérant que ce type de tumeur aurait un comportement biologique moins agressif que celles métastasantes de façon classique : délai de survenue plus long par rapport à la tumeur primitive (30 mois versus 11 et 9 mois pour les deux autres groupes), caractère bien différencié (100% versus 25%) et invasion veineuse moins fréquente (25% versus 90%) de la tumeur primitive, nombre moins important de nodules parenchymateux (7).

Points importants à retenir

- Toute tumeur endobiliaire n'est pas obligatoirement un cholangiocarcinome.
- Les métastases avec extension endobiliaire macroscopique représentent environ 10% des métastases de carcinome colorectal.
- Les métastases endobiliaires macroscopiques des carcinomes colorectaux comportent deux compartiments tumoraux, l'un endoluminal sous forme d'un bourgeon macroscopiquement visible, l'autre intraépithélial se traduisant par le remplacement de l'épithélium biliaire par un revêtement carcinomateux.
- Le diagnostic différentiel entre métastase endobiliaire d'un carcinome colorectal et cholangiocarcinome hilaire repose souvent sur l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire.
- Il s'appuie sur la morphologie standard et sur l'immunohistochimie CK7 – CK20
- Les tumeurs avec métastase endobiliaire macroscopique représentent un sous-groupe de carcinomes colorectaux à comportement biologique moins agressif

Références

1. Okano K, Yamamoto J, Moriya Y, Akasu T, Kosuge T, Sakamoto M, Hirohashi S. Macroscopic intrabiliary growth of liver metastases from colorectal cancer. *Surgery* 1999;126:829-834.
2. Okano K, Yamamoto J, Okabayashi T, Sugawara Y, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, et al. CT imaging of intrabiliary growth of colorectal liver metastases: a comparison of pathological findings of resected specimens. *Br J Radiol* 2002;75:497-501.
3. Uehara K, Hasegawa H, Ogiso S, Sakamoto E, Igami T, Ohira S, Mori T. Intrabiliary polypoid growth of liver metastasis from colonic adenocarcinoma with minimal invasion of the liver parenchyma. *J Gastroenterol* 2004;39:72-75.
4. Riopel MA, Klimstra DS, Godellas CV, Blumgart LH, Westra WH. Intrabiliary growth of metastatic colonic adenocarcinoma: a pattern of intrahepatic spread easily confused with primary neoplasia of the biliary tract. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1030-1036.
5. Sugiura T, Nagino M, Oda K, Ebata T, Nishio H, Arai T, Nimura Y. Hepatectomy for colorectal liver metastases with macroscopic intrabiliary tumor growth. *World J Surg* 2006;30:1902-1908.

6. Rullier A, Le Bail B, Fawaz R, Blanc JF, Saric J, Bioulac-Sage P. Cytokeratin 7 and 20 expression in cholangiocarcinomas varies along the biliary tract but still differs from that in colorectal carcinoma metastasis. *Am J Surg Pathol* 2000;24:870-876.
7. Kubo M, Sakamoto M, Fukushima N, Yachida S, Nakanishi Y, Shimoda T, Yamamoto J, et al. Less aggressive features of colorectal cancer with liver metastases showing macroscopic intrabiliary extension. *Pathol Int* 2002;52:514-518.

Cas N°8

Jean-Yves SCOAZEC - Lyon

Service d'Anatomie Pathologique, Hopital Edouard Herriot, Lyon.

INSERM, U45, IFR62, Faculte Laennec, 69372 Lyon, France

Renseignements cliniques

Une jeune femme de 35 ans, connue comme porteur sain du VHB depuis 1991, sans autre antécédent personnel ou familial, consultait en 2004 pour une altération de l'état général et un amaigrissement de 5 kg en 6 mois. Il n'existait pas de point d'appel clinique, en dehors de douleurs abdominales intermittentes, sans caractère spécifique. Le bilan biologique montrait des perturbations non spécifiques du bilan hépatique (élévation des gamma-GT à 2N) et la présence d'un syndrome inflammatoire. Les dosages de marqueurs tumoraux révélaient un taux sérique d'AFP à 6000 UI/mL ; les taux sériques des autres marqueurs tumoraux (ACE, CA12-5, CA19.9) étaient normaux ; une élévation modérée de la chromogranine sérique était également retrouvée. L'échographie mettait en évidence un nodule hépatique apparemment unique, de 5 cm de diamètre, localisé dans le lobe gauche. Une image suspecte, de 2 cm de diamètre, était également détectée au contact de la tête du pancréas, sans qu'il soit possible d'affirmer sa localisation exacte, duodénale, pancréatique ou ganglionnaire. Les autres examens d'imagerie (TDM, IRM) confirmaient l'existence des deux lésions et montraient leur caractère hypervasculaire. Une ponction-biopsie hépatique était pratiquée. Elle concluait à l'existence d'une tumeur maligne difficile à classer, dont il n'était pas possible d'affirmer formellement l'origine hépatique primitive. Il était alors décidé d'effectuer une lobectomie gauche et une exploration de la région duodéno-pancréatique. Celle-ci montrait l'existence d'une lésion nodulaire d'origine pancréatique, développée dans la gouttière duodéno-pancréatique. Il était alors effectué une duodéno-pancréatectomie céphalique.

Diagnostic proposé

Métastase hépatique d'un carcinome à cellules acineuses du pancréas

Description macroscopique

La lésion hépatique se présentait comme une lésion nodulaire intra-parenchymateuse mal limitée, non encapsulée, mesurant 4 cm dans son plus grand axe. A la coupe, la tumeur présentait un aspect homogène, sans remaniement nécrotico-hémorragique, de couleur

blanchâtre. Le parenchyme hépatique péri-tumoral présentait un aspect macroscopique normal, sans fibrose.

La lésion pancréatique consistait en un nodule bien limité de 2 cm de diamètre, localisé au bord antérieur du pancréas, bombant dans la gouttière duodéno-pancréatique ; à la coupe, la lésion était homogène, de couleur blanchâtre.

Description histologique

L'aspect microscopique était comparable dans le foie et le pancréas. La lésion présentait une architecture compacte : les cellules tumorales étaient organisées en massifs et en lobules séparés par des cloisons fibreuses non inflammatoires, bien vascularisées. Dans certains territoires, des foyers d'architecture différente, trabéculaire ou acinaire, étaient présents. Les cellules tumorales présentaient des caractéristiques variables. La plupart d'entre elles étaient de taille moyenne, d'aspect endocrinoïde, avec un cytoplasme éosinophile, pâle, peu abondant, un noyau en position centrale, de forme régulière. Des aspects cytologiques différents étaient également visibles. En particulier, dans les zones d'architecture acineuse, les cellules tumorales présentaient une forme cylindrique, un cytoplasme très éosinophile, fortement coloré et un noyau en position basale ; il existait une substance éosinophile intraluminaire. L'index mitotique était de 1 mitose pour 10 champs à grossissement 40. Il existait des corps apoptotiques, parfois regroupés en amas, mais il n'existait pas de foyer nécrotique. L'étude immunohistochimique montrait que les cellules tumorales présentaient un phénotype complexe et hétérogène. La majorité des cellules tumorales exprimaient les cytokératines reconnues par les anticorps KL1 et AE1/AE3, la E-cadhérine et la beta-caténine, qui conservait une localisation membranaire; l'ACE était exprimé par le pôle apical des cellules de morphologie acinaire. La vimentine n'était pas détectable. Des contingents de cellules tumorales, le plus souvent regroupées en amas de taille variable, exprimaient également : (a) des marqueurs endocrines (chromogranine) et neuro-endocrines (synaptophysine, Leu7), (b) des marqueurs hépatocytaires (AFP, HepPar1, alpha1-antitrypsine) ; (c) des marqueurs acinaires pancréatiques (trypsine, exprimée sous forme de globules apicaux ou de dépôts extracellulaires intraluminaux). L'expression des marqueurs endocrines, neuro-endocrines ou hépatocytaires n'était pas corrélée avec des aspects cytologiques particuliers. Celle des marqueurs acinaires était corrélée avec la présence d'une architecture et d'aspects cytologiques de type acineux. De rares cellules tumorales exprimaient la protéine p53.

Commentaires

▪ Notre observation est inhabituelle : une tumeur rare du pancréas révélée par une métastase hépatique. Le diagnostic de carcinome à cellules acineuses a été retenu sur les aspects morphologiques de la lésion (en particulier l'existence d'un contingent de cellules de morphologie acineuse) et le profil immunohistochimique, caractérisé par l'expression de marqueurs acinaux spécifiques comme la trypsine. Comme souvent dans les carcinomes à cellules acineuses, le profil immunohistochimique de la lésion était complexe, en raison de la présence de contingents de cellules exprimant des marqueurs très divers, endocrines, neuro-endocrines, voire hépatocytaires (comme l'AFP, détectée dans le sérum, et HepPar1). Cette observation inhabituelle permet donc de discuter deux problèmes : (a) la spécificité des marqueurs dits hépatocytaires pour le diagnostic de carcinome hépatocellulaire, (b) la nature et les caractéristiques phénotypiques des tumeurs extra-hépatiques exprimant des marqueurs hépatocytaires.

▪ Les marqueurs « hépatocytaires » : applications au diagnostic de carcinome hépatocellulaire

Différents marqueurs immunohistochimiques ont été utilisés pour identifier l'origine hépatocytaire d'une prolifération tumorale. Historiquement, les premiers marqueurs ont été les protéines plasmatiques synthétisées par les hépatocytes normaux ; plusieurs d'entre elles sont encore d'emploi fréquent, notamment **l'alpha-foeto-protéine** (AFP), l'albumine, et l'alpha1-antitrypsine. Leur mise en évidence peut se faire par immunohistochimie ou par hybridation in situ, technique plus sensible mais plus difficile à maîtriser. L'AFP reste l'un des marqueurs les plus classiques. Les limites de son utilisation en pathologie tumorale sont bien connues : l'AFP n'est pas un marqueur spécifique du carcinome hépatocellulaire : elle est également exprimée par de nombreuses tumeurs germinales. Ce n'est pas non plus un marqueur très sensible : les anticorps anti-AFP utilisés en routine ont souvent peu d'affinité pour les variantes de la protéine synthétisées par les cellules tumorales, dont la glycosylation est souvent anormale. C'est ainsi que l'AFP n'est détectée, dans des conditions techniques habituelles, que dans seulement 30 à 50% des carcinomes hépatocellulaires [1, 2].

Un marqueur plus récent, introduit en 1997, est devenu rapidement populaire: c'est l'«antigène hépatocytaire », encore appelé **Hepatocyte Paraffin 1** (HepPar1). La cible de l'anticorps est une protéine mitochondriale de fonction inconnue. La localisation de l'antigène explique les caractéristiques du marquage obtenu avec HepPar1: le marquage, s'il est

spécifique, doit être cytoplasmique, intense et granulaire. La même cible moléculaire est reconnue par certains anticorps dirigés contre le facteur de transcription TTF1 (clone 8G7G3/1), ce qui explique la positivité cytoplasmique observée dans les carcinomes hépatocellulaires avec ces anticorps [3].

Dans le foie, HepPar1 est spécifique des hépatocytes. Néanmoins, la distribution cellulaire normale de HepPar1 n'est pas restreinte au tissu hépatique. Les cellules épithéliales de la thyroïde contiennent également la protéine reconnue par HepPar1 [3]. Les cellules épithéliales de l'intestin grêle réagissent avec HepPar1. Le marquage est moins intense que celui des hépatocytes, mais il est tout à fait indiscutable. Dans ces conditions, il n'est pas étonnant que l'expression de HepPar1 soit constamment retrouvée dans les lésions de métaplasie intestinale observées dans le tube digestif.

La sensibilité de HepPar1 pour le diagnostic de carcinome hépatocellulaire est bonne : dans la plupart des séries, plus de 90% des tumeurs expriment ce marqueur [1, 2, 4, 5] ; l'expression est conservée dans les métastases [6]. Toutefois, l'expression de HepPar1 peut être hétérogène au sein d'une même tumeur et être restreinte à des foyers dispersés ou à des cellules isolées : il est donc possible de ne pas détecter cette expression dans des échantillons de petite taille, notamment biopsiques. La négativité de HepPar1 ne doit donc pas faire éliminer le diagnostic de carcinome hépatocellulaire. La spécificité, initialement considérée comme excellente [5], doit être réévaluée au vu des résultats de la plupart des séries récentes. Une expression de HepPar1 dans au moins une proportion significative de cellules tumorales a été décrite dans plus de 50% des cas d'adénocarcinomes gastriques et oesophagiens [4, 7], dans des cas d'adénocarcinomes coliques [7], pulmonaires [4, 6], pancréatiques [5] et, de façon plus inattendue, dans plus de 30% des adénocarcinomes du col utérin [8]. Toutefois, dans ces tumeurs, l'expression de HepPar1 est différente de celle observée dans les carcinomes hépatocellulaires : le marquage est peu intense, formé par des granules dispersés ; sa distribution est souvent très hétérogène, voire focale, restreinte à une minorité de cellules tumorales. Dans ces situations, il faut savoir identifier correctement la lésion et ne pas utiliser de manière impropre le terme de carcinome hépatoïde.

▪ Les tumeurs extra-hépatiques à différenciation hépatocytaire (tumeurs hépatoïdes)

Plusieurs types de tumeurs extra-hépatiques peuvent s'accompagner de signes de différenciation hépatocytaire, morphologique et/ou fonctionnelle. Les formes avec différenciation morphologique de type hépatocytaire se caractérisent par la présence de cellules tumorales présentant un aspect proche de celui des cellules typiques des carcinomes hépatocellulaires ; leur cytoplasme est abondant et éosinophile, leur noyau est volumineux,

situé au centre de la cellule et pourvu d'un nucléole bien visible ; des inclusions hyalines intra-cytoplasmiques peuvent être observées ; la formation de bile est possible. L'architecture tumorale est souvent trabéculaire ; enfin, le stroma tumoral peut rappeler celui des carcinomes hépatocellulaires, en raison notamment de son caractère très vascularisé. Les formes avec différenciation fonctionnelle de type hépatocytaire se définissent par l'expression de un ou plusieurs des marqueurs dits hépatocytaires : AFP, albumine, alpha1-antitrypsine, PIVKA-II (des-gamma-carboxy-prothrombine), ou, plus récemment, l'«antigène hépatocytaire » Hepatocyte Paraffin 1 (HepPar1). Certaines de ces protéines, comme l'AFP et PIVKA-II, sont sécrétées : elles peuvent alors être détectées dans le sérum et utilisées comme des marqueurs tumoraux. Il n'existe pas de corrélation absolue entre la différenciation morphologique et la différenciation fonctionnelle. Certaines tumeurs présentant des signes morphologiques de différenciation hépatocytaire n'expriment cependant aucun marqueur hépatocytaire détectable par les techniques conventionnelles. Inversement, des tumeurs ne présentant aucun signe morphologique de différenciation hépatocytaire, voire des tumeurs morphologiquement indifférenciées, peuvent exprimer un ou plusieurs marqueurs fonctionnels de type hépatocytaire. Plusieurs groupes anatomocliniques de tumeurs extra-hépatiques avec différenciation hépatocytaire, habituellement appelées **tumeurs hépatoïdes**, peuvent être distingués. Les deux groupes principaux sont les tumeurs germinales et les carcinomes hépatoïdes ; il s'y ajoute quelques autres types de tumeurs, habituellement rares, susceptibles d'exprimer des marqueurs hépatocytaires.

Les tumeurs germinales avec différenciation hépatocytaire (ou tumeurs germinales hépatoïdes) incluent notamment les tumeurs du sac vitellin avec différenciation hépatoïde, pure ou prédominante. Les localisations habituelles sont testiculaires et ovariennes ; d'autres localisations, notamment médiastinales, ont également été décrites.

Les carcinomes hépatoïdes constituent un groupe hétérogène de lésions tumorales, pour lesquelles plusieurs définitions ont été proposées. Il est probablement utile de s'en tenir à une définition restrictive, notamment pour éviter des sur-diagnostics inutiles. Dans son acception la plus restreinte, le terme de carcinome hépatoïde s'applique donc à des tumeurs extra-hépatiques présentant des signes morphologiques de différenciation hépatocytaire, éventuellement mais pas constamment associés à l'expression de marqueurs de différenciation fonctionnelle. La localisation la plus fréquente des carcinomes hépatoïdes est digestive, notamment gastrique. Une autre localisation non exceptionnelle est l'ovaire. Beaucoup d'autres localisations (comme l'endomètre, la trompe utérine, le poumon, les surrénales, la vessie, le pelvis) ont été signalées dans la littérature, mais elles demeurent anecdotiques. Nous

nous arrêterons donc uniquement sur les localisations digestives et ovariennes. Les localisations digestives des carcinomes hépatoïdes sont essentiellement gastriques ; de rares exemples de carcinomes hépatoïdes ont été décrits dans l'œsophage, le pancréas, la vésicule biliaire, le côlon et le rectum, mais un peu plus d'une centaine de cas de lésions gastriques ont été rapportés dans la littérature. Les **carcinomes hépatoïdes gastriques** se définissent par l'existence d'un contingent tumoral présentant un aspect morphologique voisin de celui d'un carcinome hépatocellulaire. Ce contingent est exceptionnellement pur; il est le plus souvent associé à d'autres contingents tumoraux : il s'agit habituellement d'un contingent adénocarcinomeux, de type intestinal ou diffus et de degré de différenciation variable, parfois d'un contingent endocrine; les techniques d'analyse génétique ont permis de confirmer que, dans ces tumeurs mixtes, tous les contingents ont la même origine puisqu'ils présentent les mêmes signatures moléculaires [9]. Dans la plupart des cas, la différenciation morphologique de type hépatoïde du contingent tumoral s'associe à l'expression de marqueurs de différenciation fonctionnelle (AFP dans 60 à 80% des cas, albumine dans 50 à 70% des cas, mais aussi dans certaines tumeurs, alpha1-antitrypsine ou PIVKA-II) [10] ; HepPar1 peut être exprimé, mais avec une fréquence très variable selon les séries [11, 12]. Le pronostic des carcinomes hépatoïdes de l'estomac est considéré comme mauvais : il s'agit de tumeurs agressives, souvent métastatiques. Leur identification correcte peut donc avoir un intérêt clinique. La distinction entre carcinome hépatoïde gastrique et carcinome hépatocellulaire, importante notamment en cas de métastase hépatique, peut être facilitée par la détermination du profil immunohistochimique des cellules tumorales. Contrairement aux carcinomes hépatocellulaires, les carcinomes hépatoïdes expriment en effet habituellement les cytokératines 19 et 20 [12]. Les **carcinomes hépatoïdes primitifs de l'ovaire** [13] sont définis par un aspect morphologique comparable à celui d'un carcinome hépatocellulaire et par l'expression fréquente d'un ou plusieurs marqueurs fonctionnels de différenciation hépatocytaire (incluant l'AFP, détectable de façon pratiquement constante, et HepPar1, présent dans environ 50% des cas [14]). Le contingent hépatoïde peut être pur ou associé avec un autre contingent tumoral, notamment séreux ou mucineux. Comme pour les carcinomes hépatoïdes gastriques, la distinction entre carcinome hépatoïde primitif de l'ovaire et métastase hépatique de carcinome hépatocellulaire peut être facilitée par la détermination du profil immunohistochimique des cellules tumorales qui, contrairement à celles des carcinomes hépatocellulaires, expriment habituellement les cytokératines 19 et 20 [13] ; l'expression de HepPar1 n'est pas discriminante, puisqu'elle peut être observée dans tous les cas [14]. Un autre problème de diagnostic différentiel est la distinction entre carcinome hépatoïde primitif

de l'ovaire et tumeur vitelline hépatoïde : la positivité du CD10, de l'ACE, de HepPar1 et de la cytokeratine 7 est considérée comme en faveur d'un carcinome hépatoïde [14].

▪ Les carcinomes non hépatocellulaires et non hépatoïdes exprimant des marqueurs hépatocytaires

En dehors des tumeurs hépatoïdes, certains types particuliers de carcinomes sont capables d'exprimer des marqueurs de différenciation hépatocytaire, en dehors de toute différenciation morphologique de type hépatoïde. C'est le cas notamment de certains types rares de carcinomes pancréatiques. Dans les pancréatoblastomes, 25 à 40% des patients ont des taux sériques élevés d'AFP et l'expression de la protéine peut être détectée par immunohistochimie dans certaines cellules tumorales. Dans les carcinomes à cellules acineuses, il est possible d'observer, dans certains cas, comme dans notre observation, des taux sériques élevés d'AFP ; plusieurs cas rapportés dans la littérature contenaient également un contingent de cellules tumorales exprimant des marqueurs hépatocytaires, incluant l'AFP et, comme le montre notre observation, HepPar1.

Points importants à retenir

- Les principaux marqueurs hépatocytaires utilisés en pratique courante incluent des protéines plasmatiques, dont l'AFP, et le marqueur HepPar1, correspondant à une protéine mitochondriale de fonction inconnue
- HepPar1 est un marqueur plus sensible et plus spécifique du carcinome hépatocellulaire que l'AFP
- La négativité de HepPar1 ne doit pas faire éliminer le diagnostic de carcinome hépatocellulaire
- Aucun marqueur dit hépatocytaire n'est spécifique du carcinome hépatocellulaire
- Tous les marqueurs dits hépatocytaires peuvent en effet être exprimés de façon trompeuse par les carcinomes dits hépatoïdes, dont les localisations préférentielles sont le tube digestif (notamment l'estomac) et l'ovaire ; ces tumeurs se définissent par la morphologie hépatoïde des cellules tumorales, habituellement associée à l'expression de marqueurs de différenciation hépatocytaires; leur pronostic est mauvais
- Une expression de certains marqueurs hépatocytaires, dont l'AFP et HepPar1, peut également être observée dans des types rares de carcinomes non hépatocellulaires et non hépatoïdes, et en particulier dans plusieurs formes de carcinomes pancréatiques (carcinome à cellules acineuses et pancréatoblastome)

Références

- [1] Chu PG, Ishizawa S, Wu E, Weiss LM. Hepatocyte antigen as a marker of hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical comparison to carcinoembryonic antigen, CD10, and
- [2] Lau SK, Prakash S, Geller SA, Alsabeh R. Comparative immunohistochemical profile of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and metastatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2002 ; 33 : 1175-81.
- [3] Pang Y, von Turkovich M, Wu H, Mitchell J, Mount S, Taatjes D et al. The binding of thyroid transcription factor-1 and hepatocyte paraffin 1 to mitochondrial proteins in hepatocytes: a molecular and immunoelectron microscopic study. *Am J Clin Pathol* 2006 ; 125 : 722-6.
- [4] Kakar S, Muir T, Murphy LM, Lloyd RV, Burgart LJ. Immunoreactivity of HepPar1 in hepatic and extrahepatic tumors and its correlation with albumin in situ hybridization in hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2003 ; 119 : 361-6.
- [5] Lugli A, Tornillo L, Mirlacher M, Bindi M, Sauter G, Terracciano LM. Hepatocyte paraffin 1 expression in human normal and neoplastic tissues: tissue microarray analysis on 3,940 tissue samples. *Am J Clin Pathol* 2004 ; 122 : 721-7.
- [6] Kanitakis J, Chouvet B, Claudy A, Scoazec JY. Immunoreactivity of hepatocyte paraffin 1 monoclonal antibody in cutaneous metastatic tumors. *Am J Clin Pathol* 2004 ; 122 : 85-9.
- [7] Villari D, Caruso R, Grosso M, Vitarelli E, Righi M, Barresi G. HepPar1 in gastric and bowel carcinomas: an immunohistochemical study. *Pathology* 2002 ; 34 : 423-6.
- [8] Thamboo TP, Wee A. HepPar1 expression in carcinoma of the cervix: implications for diagnosis and prognosis. *J Clin Pathol* 2004 ; 57 : 48-53.
- [9] Akiyama S, Tamura G, Endoh Y, Fukushima N, Ichihara Y, Aizawa K et al. Histogenesis of hepatoid adenocarcinoma of the stomach: molecular evidence of identical origin with coexistent tubular adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2003 ; 106 : 510-5.
- alpha-fetoprotein. *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26 : 978-88.
- [10] Supriatna Y, Kishimoto T, Uno T, Nagai Y, Ishikura H. Evidence for hepatocellular differentiation in alpha-fetoprotein-negative gastric adenocarcinoma with hepatoid morphology: a study with in situ hybridisation for albumin mRNA. *Pathology* 2005 ; 37 : 211-5.

- [11] Maitra A, Murakata LA, Albores-Saavedra J. Immunoreactivity for hepatocyte paraffin 1 antibody in hepatoid adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. *Am J Clin Pathol* 2001 ; 115 : 689-94.
- [12] Terracciano LM, Glatz K, Mhawech P, Vasei M, Lehmann FS, Vecchione R et al. Hepatoid adenocarcinoma with liver metastasis mimicking hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 2003 ; 27 : 1302-12.
- [13] Tochigi N, Kishimoto T, Supriatna Y, Nagai Y, Nikaido T, Ishikura H. Hepatoid carcinoma of the ovary: a report of three cases admixed with a common surface epithelial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2003 ; 22 : 266-71.
- [14] Pitman MB, Triratanachat S, Young RH, Oliva E. Hepatocyte paraffin 1 antibody does not distinguish primary ovarian tumors with hepatoid differentiation from metastatic hepatocellular carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2004 ; 23 : 58-64.