

PATHOLOGIE TUMORALE HEPATIQUE

Introduction

Les tumeurs représentent un aspect important de la pathologie hépatique, et peuvent poser d'importants problèmes diagnostiques. Si l'imagerie joue un rôle clé dans leur prise en charge (un grand nombre de tumeurs bénignes et de carcinomes hépatocellulaires sont diagnostiqués par leurs caractéristiques à l'imagerie), la biopsie reste incontournable lorsque l'aspect n'est pas typique, ou lorsqu'il existe une discordance entre l'imagerie et le contexte clinique.

Les tumeurs bénignes les plus fréquentes comprennent notamment l'hémangiome, l'hyperplasie nodulaire et focale, le kyste biliaire simple et l'adénome hépatocellulaire. Elles sont asymptomatiques excepté lorsqu'elles sont volumineuses ou compliquées par de la nécrose ou une rupture hémorragique. Certaines, dont l'hyperplasie nodulaire et focale et l'hémangiome, sont dans la très majorité des cas diagnostiquées uniquement grâce à un examen d'imagerie et sont rarement biopsiées. Les lésions qui font l'objet de biopsies intéressent donc le plus souvent des lésions inclassables à l'imagerie ou d'éventuels adénomes. L'aspect histologique et le profil immunohistochimique sont notamment très utiles pour sous typer les adénomes, et cette classification a un impact important puisque le risque de transformation maligne est très différent en fonction du type de la lésion.

Les tumeurs malignes primitives comprennent essentiellement le carcinome hépatocellulaire, le cholangiocarcinome et les tumeurs mixtes de type hépatocholangiocarcinome (les tumeurs malignes les plus fréquentes sont les métastases). Si des critères au scanner/IRM permettent de faire un diagnostic de carcinome hépatocellulaire sans histologie chez certains patients atteints d'hépatopathie chronique, la biopsie reste incontournable dans de nombreuses situations et une bonne connaissance des différentes entités et de leurs profils immunophénotypiques est importante car elles sont associées à des prises en charge radicalement différentes.

Il existe enfin des tumeurs plus rares, comme l'hémangioendothéliome épithélioïde ou l'angiomyolipome épithélioïde, qui posent d'importants problèmes de diagnostic différentiel et dont le comportement bénin ou malin peut être difficile à évaluer.

Avec les progrès de la biologie moléculaire, le domaine de la pathologie tumorale hépatique a d'autre part évolué de manière significative et on sait maintenant que les aspects morphologiques des lésions sont très souvent étroitement associés à leurs caractéristiques moléculaires.

CAS 1

Renseignements cliniques

Homme âgé de 54 ans présentant dans ses antécédents un adénocarcinome du bas rectum traité en 2014 (radiochimiothérapie néo-adjuvante et résection) avec résection en 2015 et 2016 de métastases hépatiques (nodules de 3 à 23 mm). En 2019, découverte d'un nouveau nodule hépatique (1,8 cm diamètre) qui est biopsié (lame à examiner).

Diagnostic

Hyperplasie nodulaire focale

Description histologique

La biopsie du nodule montre un tissu hépatique parcouru par des bandes fibreuses. Il n'y a pas d'architecture lobulaire reconnaissable, en particulier pas d'espaces portes. Les bandes fibreuses abritent des vaisseaux dystrophiques (artères à paroi épaissie) et un infiltrat inflammatoire lymphocytaire marqué. Les hépatocytes lésionnels sont réguliers, agencés en travées courtes et désorganisées (1 à 2 assises cellulaires). Pas de stéatose intralésionnelle contrastant avec une discrète stéatose dans le foie non tumoral qui est d'architecture strictement normale.

L'immunomarquage avec la glutamine synthétase (GS) montre une positivité hépatocytaire plus ou moins intense, en plages (« carte de géographie »).

Commentaires

L'hyperplasie nodulaire focale (HNF) est la 2^{de} tumeur hépatique bénigne en termes de fréquence (prévalence 1%) après l'hémangiome. C'est une lésion régénérative (liée à une réaction hyperplasique focale à une malformation artérielle) préférentiellement observée chez les sujets féminins sans lien avec la contraception orale oestroprogestative (par opposition avec les adénomes hépatocellulaires). Les HNF sont le plus souvent de découverte fortuite, uniques dans 2/3 des cas. Les complications sont exceptionnelles (torsion dans les cas d'HNF pédiculée). Les HNF étant régénératives, polyclonales, il n'y a pas de risque de transformation maligne.

Lorsque le diagnostic d'HNF est certain en imagerie, aucune prise en charge spécifique n'est recommandée (pas de suivi ni de traitement). Classiquement observée chez les sujets féminins d'âge moyen (30-50 ans) sans facteur de risque reconnu, des cas d'HNF sont de plus en plus rapportés au cours de suivi de patients traités par chimiothérapie à base d'oxaliplatine (essentiellement tumeurs primitives digestives), et ce à distance de l'arrêt du traitement [1]. Morphologiquement, ces HNF ne présentent pas de spécificité particulière même si une augmentation de taille peut s'observer.

Macroscopie : Nodule bien limité, lobulé non encapsulé de taille variée (de 1 à une dizaine de cm). A la coupe, le nodule est occupé par une cicatrice fibreuse étoilée.

Histologie : Prolifération hépatocellulaire agencée en nodules délimités par des cloisons fibreuses issues de la cicatrice centrale. Dans les bandes fibreuses, présence de larges vaisseaux dystrophiques, parfois accompagnés par une réaction ductulaire et un infiltrat inflammatoire d'intensité variée. Les hépatocytes lésionnels sont hyperplasiques, agencés en travées de 1 à 2 assises, soulignées par une trame réticulinique conservée.

A côté de cette forme classique, quelques variantes sont décrites : absence de cicatrice fibreuse (HNF de petite taille le plus souvent), stéatosique (environ 20% des cas) ou encapsulée.

Etude immunohistochimique : Positivité hépatocytaire avec la GS en plages réalisant un aspect en « carte de géographie » [2]. La réaction ductulaire peut être mise en évidence par la cytokératine 7.

Le diagnostic d'HNF, y compris la forme classique, est difficile sur biopsie où les bandes fibreuses et les vaisseaux dystrophiques peuvent être absents [3]. Le principal diagnostic différentiel est l'adénome hépatocellulaire de type inflammatoire. L'immunomarquage avec la GS, en complément de l'analyse morphologique, permet de conforter le diagnostic [4]. En cas de doute diagnostique, une résection chirurgicale peut être proposée [5].

Références

- 1) Furlan A, Brancatelli G, Dioguardi Burgio M, Grazioli L, Lee JM, Murmura E, et al. Focal Nodular Hyperplasia After Treatment With Oxaliplatin: A Multiinstitutional Series of Cases Diagnosed at MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2018;210:775–9. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18867>.
- 2) Bioulac-Sage P, Laumonier H, Rullier A, Cubel G, Laurent C, Zucman-Rossi J, et al. Over-expression of glutamine synthetase in focal nodular hyperplasia: a novel easy diagnostic tool in surgical pathology. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2009;29:459–65. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01849.x>.
- 3) Makhoulouf HR, Abdul-Al HM, Goodman ZD. Diagnosis of focal nodular hyperplasia of the liver by needle biopsy. *Hum Pathol* 2005;36:1210–6. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2005.08.014>.
- 4) Bioulac-Sage P, Cubel G, Taouji S, Scoazec J-Y, Leteurre E, Paradis V, et al. Immunohistochemical markers on needle biopsies are helpful for the diagnosis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma subtypes. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1691–9. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3182653ece>.

5) European Association for the Study of the Liver (EASL). Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol* 2016;65:386–98. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.001>.

6) Sempoux C, Balabaud C, Paradis V, Bioulac-Sage P. Hepatocellular nodules in vascular liver diseases. *Virchows Arch Int J Pathol* 2018;473:33–44. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2373-6>.

CAS 2

Renseignements cliniques

Femme âgée de 49 ans, contraception orale (>10 ans), découverte fortuite d'un nodule hépatique de 22 mm, non caractérisable en imagerie. Le nodule est biopsié.

Diagnostic

Adénome hépatocellulaire, sous-type inactivé HNF1A

Description histologique

La biopsie a intéressé la lésion et du parenchyme hépatique non tumoral peut être observé sur un des fragments. La lésion correspond à une prolifération hépatocellulaire très bien différenciée faite d'hépatocytes majoritairement stéatosiques. Quelques artères isolées à paroi fine sont identifiées. Les travées hépatocytaires sont faites de 1 à 2 assises cellulaires, soulignées par une trame réticulinique conservée. Pas d'atypies cytonucléaires. Le foie périlésionnel est d'architecture normale, non stéatosique. La prolifération hépatocytaire est négative pour LFABP (Liver fatty acid binding protein) alors qu'un marquage hépatocytaire est observé dans le foie normal adjacent.

CAS 3

Renseignements cliniques

Homme âgé de 51 ans, hypertendu et dyslipidémique avec discrète élévation des transaminases ayant motivé une imagerie abdominale qui met en évidence un nodule hépatocytaire de 6 cm du lobe gauche sur un foie non dysmorphique discrètement hyperechogène. L'AFP est normale. Le nodule et le foie non tumoral sont biopsiés.

Diagnostic

Adénome hépatocellulaire inflammatoire et activé β -caténine.

Description histologique

La biopsie a en grande partie intéressé la lésion qui correspond à une prolifération hépatocellulaire très bien différenciée d'architecture trabéculaire. Dans certains secteurs, des foyers de distension sinusoidale sont notés ainsi que quelques artères de petit calibre. Très focalement, les hépatocytes sont plus denses avec de très discrètes atypies cytonucléaires. De rares pseudoglandes sont notées. La trame réticulinique est dans l'ensemble bien conservée. La prolifération hépatocytaire est positive avec la CRP (++) , la SAA (+), et la GS de façon intense et diffuse. Quelques hépatocytes présentent une positivité nucléaire avec la β -caténine. Le foie non tumoral est d'architecture normale, le siège d'une discrète stéatose sans stéato-hépatite s'intégrant dans un tableau d'hépatopathie stéatosique métabolique.

Commentaires (CAS 2 et 3)

Les adénomes hépatocellulaires (AHC) sont des proliférations clonales bénignes, plus rares que les HNF. Les principaux facteurs de risque incluent les traitements hormonaux (oestroprogestatifs, anabolisants), des maladies métaboliques comme la glycogénose, et plus récemment rapportés, le syndrome métabolique et les maladies vasculaires hépatiques[1][2]. A la différence des HNF, les AHC (1) peuvent être révélés à l'occasion de symptômes (douleurs abdominales essentiellement) ou de perturbations du bilan biologique hépatique (élévation des enzymes hépatiques), et (2) présenter des complications telles que l'hémorragie et la transformation maligne en carcinome hépatocellulaire (CHC).

Différents sous-types moléculaires d'AHC sont maintenant reconnus, présentant des caractéristiques morphologiques et immunophénotypiques spécifiques[3][4]. Les principales caractéristiques pathomoléculaires des AHC sont décrites dans la table 1. De plus, ces sous-types sont associés à des critères épidémiologiques, cliniques et mêmes évolutifs. Si certaines anomalies génétiques sont

exclusives entre elles (ex : HNF1A et CTNNB1), certaines peuvent être partagées par des AHC, essentiellement les AHC inflammatoires et activés β -caténine. Ainsi, outre le diagnostic d'AHC, son sous-typage est important pour la prise en charge des patients. Les sous-types inactivés HNF1A et inflammatoires présentent des caractéristiques en imagerie (IRM) permettant de les identifier de façon non invasive. Pour les autres sous-types, la biopsie est requise.

Le sous-type des AHC activés β -caténine est hétérogène et comprend différents groupes selon le type d'anomalies moléculaires du gène CTNNB1 (intéressant les exons 3, 7 ou 8) responsables d'une activation plus ou moins importante de la voie β -caténine [5]. Parmi les AHC mutés CTNNB1, ceux présentant une délétion ou mutation (non S45) de l'exon 3 présentent une activité forte de la voie β -caténine, sont plus fréquemment observés chez les hommes et associés à un risque de transformation maligne en CHC plus important, nécessitant leur résection quelle que soit leur taille [1]. Un certain nombre de ces nodules peuvent présenter des critères morphologiques (cytologiques et architecturaux) plus « inquiétants », posant le diagnostic différentiel avec un CHC très bien différencié. Ils sont habituellement désignés « AHC atypiques / borderline » [6]. La recherche de mutations du promoteur de *TERT* (marqueur de malignité) peut dans ces cas aider à affirmer la présence d'une transformation carcinomateuse.

Macroscopie : Nodule unique ou multiple (de quelques mm à une dizaine de cm), non encapsulé, hétérogène en couleur (dépend de leur sous-type). Les AHC inactivés HNF1A sont jaune chamois, aux contours volontiers festonnés. Les AHC inflammatoires (associés à une activation de la voie JAK/STAT) sont hétérogènes renfermant des secteurs congestifs plus ou moins étendus. Les AHC présentant une activation marquée de la β -caténine peuvent être plus ou moins verdâtres (cholestase).

Histologie : Prolifération hépatocytaire trabéculaire bien différenciée parcourue par des artères isolées à paroi fine. La trame réticulinique, en l'absence de foyer de transformation maligne, est présente, peu modifiée. Les critères morphologiques associés aux différents sous-types moléculaires sont décrits dans la table 1.

Etude immunohistochimique : Du fait des anomalies moléculaires, les sous-types d'AHC peuvent être identifiés en combinant les critères morphologiques et immunophénotypiques (Table 1).

Les diagnostics différentiels des AHC dépendent principalement du sous-type d'AHC, entre autres (HNF vs AHC inflammatoire), (CHC vs AHC activé β -caténine).

En pratique, le diagnostic d’AHC est le plus souvent fait à l’imagerie qui ne permet le sous-typage que dans certains cas. Ainsi, l’examen histologique, basé sur des critères morphologiques et immunophénotypiques, permet de confirmer le diagnostic et surtout de le sous-typé pour proposer une prise en charge adaptée. La prise en charge des AHC dépend de plusieurs facteurs dont le sexe, la taille et le sous-type, certains sous-types étant associés à des risques plus importants (hémorragie et/ou transformation maligne) [1]. Le nombre de nodules n’est pas associé à un risque augmenté de complication.

Références

- 1) European Association for the Study of the Liver (EASL). Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol* 2016;65:386–98. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.001>.
- 2) Sempoux C, Balabaud C, Paradis V, Bioulac-Sage P. Hepatocellular nodules in vascular liver diseases. *Virchows Arch Int J Pathol* 2018;473:33–44. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2373-6>.
- 3) Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JTV, Scoazec J-Y, Guettier C, Rebouissou S, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatol Baltim Md* 2006;43:515–24. <https://doi.org/10.1002/hep.21068>.
- 4) Nault JC, Couchy G, Balabaud C, Morcrette G, Caruso S, Blanc J-F, et al. Molecular Classification of Hepatocellular Adenoma Associates With Risk Factors, Bleeding, and Malignant Transformation. *Gastroenterology* 2016. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.11.042>.
- 5) Rebouissou S, Franconi A, Calderaro J, Letouzé E, Imbeaud S, Pilati C, et al. Genotype-phenotype correlation of CTNNB1 mutations reveals different β -catenin activity associated with liver tumor progression. *Hepatol Baltim Md* 2016;64:2047–61. <https://doi.org/10.1002/hep.28638>.
- 6) Nault JC, Calderaro J, Di Tommaso L, Balabaud C, Zafrani ES, Bioulac-Sage P, et al. Telomerase reverse transcriptase promoter mutation is an early somatic genetic alteration in the transformation of premalignant nodules in hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Hepatol Baltim Md* 2014;60:1983–92. <https://doi.org/10.1002/hep.27372>.

Table 1: Caractéristiques des différents sous-types d'adénomes hépatocellulaires

Sous-type	Fréquence	Présentation	Caractéristiques moléculaires	Caractéristiques morphologiques	Profil immunophénotypique	Complications ¹
		Clinique				
		Facteurs de risque				
Inactivé <i>HNF1A</i>	30-40%	Sujet féminin Adénomatosose hépatique	<i>HNF1A</i> (mutation inactivatrice)	Stéatose ± Cellules clarifiées	LFABP (-) CRP (-) / SAA (-)	∅
Inflammatoire	35-45%	Sujet féminin Obésité Glycogénose	Activation voie <i>JAK/STAT</i>	Distension sinusoidale Télangiectasies Inflammation Bouquets artères	CRP (+) / SAA (+) LFABP (+)	Hémorragie
Activé β- caténine (Exon3)	20%	Sujet masculin Androgènes Maladies vasculaires	Mutations <i>CTNNB1 exon 3</i>	Atypies cytonucléaires Pseudoglandes Cholestase	GS (++, diffuse) β-catenin (+, nucléaire) LFABP (+), CRP (-) / SAA (-)	CHC*
Sonic- hedgehog	4%	Sujet féminin Obésité	Activation <i>GLI1</i>	Hémorragie	PGTDS (+), ASS1 (+) ² CRP (-) / SAA (-)	Hémorragie
Non classé	5-10%	∅	∅	∅	LFABP (+) CRP (-) / SAA (-)	∅

CAS 4

Renseignements cliniques

Tumeur découverte chez un patient de 62 ans, dans le cadre de la surveillance d'une cirrhose éthylique. Son aspect à l'imagerie n'est pas typique de carcinome hépatocellulaire. Une biopsie est réalisée.

Diagnostic

Tumeur mixte de type hépatocholangiocarcinome

Commentaires

L'examen met en évidence une prolifération tumorale peu différencié, les cellules s'agencent en massifs de taille variée au sein d'un stroma fibreux (1). Devant cet aspect, de nombreux diagnostics différentiels peuvent s'envisager : carcinome hépatocellulaire (CHC) peu différencié, cholangiocarcinome (CCA) peu différencié, métastase d'un cancer primitif extrahépatique et tumeur mixte de type hépatocholangiocarcinome notamment.

Les tumeurs mixtes de type hépatocholangiocarcinome sont une entité rare (1-5% des tumeurs malignes primitives du foie), qui associe, à des degrés divers, une différenciation hépatocytaire et biliaire. Il s'agit de lésions de diagnostic difficile : en effet, les cas présentant deux contingents bien ou moyennement différenciés de chaque type cellulaire sont rares. Le plus souvent, l'examen retrouve des proliférations peu différenciées, présentant des aspects intermédiaires, et les foyers typiques de CHC et CCA sont alors minoritaires. La concordance inter-observateurs est très faible, ce qui rend difficile la réalisation d'essais cliniques notamment. Les enjeux de ce diagnostic sont cependant majeurs, un diagnostic par excès pouvant exclure un patient d'un projet de greffe hépatique. Il est d'autre part très important de bien les identifier car ils présentent des anomalies moléculaires potentiellement ciblables (fusions de *FGFR2*, mutations des gènes *IDH*) qu'on retrouve également dans les cholangiocarcinomes (2,3).

Selon la dernière revue de consensus, il est recommandé de réaliser un diagnostic de cHCC-CCA sur des critères morphologiques, sur la lame HES. Les marqueurs immunohistochimiques ne sont en effet pas indispensables, leur sensibilité et spécificité étant suboptimales (1).

Les mécanismes de carcinogénèse de ces lésions restent imparfaitement connus. Une des hypothèses serait qu'ils se développent à partir de cellules souches ayant conservé un important potentiel de différenciation biliaire et hépatocytaire (2, 3). De façon cohérente, on peut mettre en évidence dans les cHCC-CCA, par immunohistochimie, l'expression de différents marqueurs progéniteurs, comme SALL4 ou la Nestin. Des études comprenant un important nombre de lésions sont indispensables pour évaluer le potentiel rôle diagnostique de ces protéines.

Références utiles

- 1) cHCC-CCA: Consensus terminology for primary liver carcinomas with both hepatocytic and cholangiocytic differentiation. Brunt E, et al. . Hepatology. 2018
- 2) Genomic and Transcriptomic Profiling of Combined Hepatocellular and Intrahepatic Cholangiocarcinoma Reveals Distinct Molecular Subtypes. Xue et al. Cancer Cell. 2019
- 3) Digestive System Tumours, WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 1

CAS 5

Renseignements cliniques

Lésion hépatique de 2 cm découverte dans le cadre d'une surveillance pour mélanome malin chez une femme de 61 ans. Elle est biopsiée.

Diagnostic

Angiomyolipome épithélioïde

Commentaires

L'examen microscopique de cette lésion met en évidence une lésion d'allure hépatoïde, essentiellement constituée de cellules volumineuses, au cytoplasme éosinophile. L'architecture est compacte ou plus rarement trabéculaire. On évoque le plus souvent devant ces aspects une tumeur hépatocytaire : adénome hépatocellulaire, hyperplasie nodulaire et focale ou encore carcinome hépatocellulaire.

Il faut donc avoir connaissance de cette entité particulière, l'angiomyolipome épithélioïde (AML), car même si elle est rare, elle est souvent source d'erreurs diagnostiques. Elle fait partie de la famille des PECOMes. Il s'agit le plus souvent de lésions uniques, qui peuvent notamment survenir chez des patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville (les formes hépatiques sont cependant rarement syndromiques).

Elle se caractérise par la coexistence de tissu adipeux, musculaire lisse et de vaisseaux le plus souvent dystrophiques, à paroi épaisse (1). Les formes hépatiques sont particulières car elles présentent quasi constamment une composante épithélioïde le plus souvent prédominante (cellules de grand taille, au cytoplasme le plus souvent éosinophile et qui peuvent ressembler à des hépatocytes) (1).

L'étude immunohistochimique est capitale pour le diagnostic, mettant en évidence une expression forte d'HMB45 et de la MelanA par les cellules tumorales. Dans le cadre du diagnostic différentiel avec une tumeur hépatocellulaire, des marqueurs hépatocytaires pourront également être très utiles. Enfin, devant une tumeur exprimant HMB45 et la MelanA, il conviendra d'éliminer une métastase de mélanome (utilité de la PS100).

L'évolution des AML est le plus souvent bénigne, mais il a été rapporté des cas associés à des métastases ganglionnaires ou des métastases à distance. Il n'existe malheureusement pas à l'heure actuelle de critère histologique permettant de prévoir cette évolution.

Sur le plan moléculaire, il a été mis en évidence dans ces tumeurs des mutations du gène TSC2, impliqué dans la voie de signalisation PI3K/AKT (2).

Références

1) MacSween's Pathology of the Liver

7th Edition Authors: Alastair Burt Linda Ferrell Stefan Hubscher

2) Hepatic angiomyolipoma: mutation analysis and immunohistochemical pitfalls in diagnosis.

Yan Z, Grenert JP, Joseph NM, Ren C, Chen X, Shafizadeh N, Kakar S. Histopathology. 2018

CAS 6

Renseignements cliniques

Femme de 40 ans, sans antécédent particulier, consultant pour douleur abdominales. L'imagerie met en évidence une lésion de 40 mm du segment IV. Elle est biopsiée.

Diagnostic

Hémangioendothéliome épithélioïde

Commentaires

L'examen de cette lésion retrouve une tumeur comportant un important stroma fibreux et des cellules tumorales étirées, par places fusiformes, d'allure conjonctive. Le degré d'atypie cytonucléaire est modéré, et un examen minutieux va mettre en évidence une différenciation vasculaire sous la forme de vacuoles intracytoplasmiques qui peuvent contenir des hématies. Ces cellules ressemblent notamment fortement à des cellules adénocarcinomeuses en bagues à chaton. Ce sont essentiellement ces aspects qui peuvent aider à évoquer le diagnostic de tumeur vasculaire, et notamment celui d'hémangioendothéliome épithélioïde (EHE). Parmi les autres caractéristiques classiques de l'EHE, on rapporte le stroma fibreux, qui prédomine souvent au centre des lésions.

L'immunohistochimie confirmera cette nature vasculaire (anticorps anti-ERG, anti-CD34, facteur VII ou anti-CD31), et des marqueurs complémentaires (anti-cytokératine, anti-antigène hépatocytaire) aideront également à éliminer la possibilité d'une cholangiocarcinome, d'une métastase d'un adénocarcinome d'origine extrahepatique ou d'une tumeur hépatocellulaire (1). Un des principaux diagnostic différentiels reste cependant l'angiosarcome, tumeur vasculaire maligne ayant le même profil immunophénotypique.

Si, dans les angiosarcomes les cellules sont habituellement plus atypiques, il est souvent difficile de baser le diagnostic uniquement sur la morphologie. De manière intéressante, il a été rapporté que CAMTA1 pourrait être un marqueur immunohistochimique à la fois sensible et spécifique utile au diagnostic. En effet, on retrouve dans la plupart des EHE une fusion de gènes WWTR1 et CAMTA1, ce qui résulte en la surexpression de ces deux gènes.

Références

- 1) MacSween's Pathology of the Liver
7th Edition Authors: Alastair Burt Linda Ferrell Stefan Hubscher
- 2) CAMTA1 is a useful immunohistochemical marker for diagnosing epithelioid haemangioendothelioma. Shibuya R et al. Histopathology. 2015

3) Nuclear Expression of CAMTA1 Distinguishes Epithelioid Hemangioendothelioma From Histologic Mimics. Doyle LA et al. Am J Surg Pathol. 2016

CAS 7

Renseignements cliniques

Homme de 46 ans

Consommation excessive d'alcool (7/8 canettes/jour, non sevré)

Fonction hépatique normale, pas de dysmorphie hépatique, valeurs d'élastométrie élevées (28kPa)

Multiplés nodules hypervasculaires (compatible avec un carcinome hépatocellulaire)

Un des nodules et le foie non tumoral est biopsié.

Diagnostic

Localisation d'une tumeur neuroendocrine bien différencié de grade histologique 2

Description histologique

La biopsie a intéressé la lésion à 100%. Elle correspond à une prolifération tumorale de cellules d'aspect épithélial, adoptant une architecture nettement trabéculaire. Le rouge picrosirius montre que les travées sont bordées par une paroi soutenant des cellules endothéliales. Les travées sont larges de plus de 10 cellules. Les travées sont séparées dans certains secteurs par de larges espaces vides. Il n'y a pratiquement pas de stroma, ni d'inflammation. Les cellules sont Il n'y a pas de formation de glandes ni de mucosécrétion ni de bile. Les cellules qui composent la prolifération sont monomorphes, de petite taille, et peuvent faire évoquer une prolifération hépatocytaire. L'examen immunohistochimique montre que la lésion est négative à 100% pour les CK 7 et 20. Le foie non tumoral montre un aspect histologique dans les limites de la normale. Les marqueurs d'une origine hépatocytaire – antihépatocytaire, glypican, arginase, ACE polyclonal- étaient tous négatifs, et ont conduit à rechercher les marqueurs neuroendocrines (synaptophysine et chromogranine) qui étaient positifs. L'index de prolifération a été évalué à 8%, les cellules étaient positives pour CDX2. Une lésion primitive de l'intestin grêle a été identifiée

Commentaires

Ce cas permet de souligner que toutes les proliférations d'architecture trabéculaire faites de cellules polygonales éosinophiles évoquant des hépatocytes, ne correspondent pas à des carcinomes hépatocellulaires. L'imagerie était très évocatrice du diagnostic de carcinome hépatocellulaire puisque les tumeurs étaient hypervasculaires avec un wash-out au temps portal. De plus, la consommation excessive d'alcool et l'élastométrie élevée à 28kPa, évoquait une cirrhose d'origine alcoolique. En l'absence de dysmorphie hépatique, d'anomalies du bilan hépatique et de diagnostic histologique de cirrhose, une biopsie à visée diagnostique en foie tumoral et non tumoral a cependant été pratiquée. Selon les recommandations internationales (1), le diagnostic non invasif de carcinome hépatocellulaire peut s'appliquer aux tumeurs de plus de 1 cm présentant une hypervasularisation au temps artériel avec lavage au temps portal et/ou tardif, mais seulement si le diagnostic de cirrhose est établi. Le diagnostic de cirrhose était dans notre cas présumé mais non prouvé, incitant à effectuer la biopsie en foie tumoral et non tumoral avant d'envisager un traitement.

Le diagnostic de carcinome hépatocellulaire sur biopsie ne nécessite pas d'examen de confirmation immunohistochimique de la nature hépatocytaire de la tumeur dans tous les cas. La morphologie

seule, avec un aspect très bien différencié (architecture microtrabéculaire avec cellules hépatocytaires), ou la présence de bile intracanaliculaire, ou encore un aspect clairement stéatohépatitique, permettent de porter le diagnostic sans immunohistochimie complémentaire. Cependant, les différents aspects architecturaux (microtrabéculaire, macrotrabéculaire, pseudoglandulaire, compact, squirreux) et cytologiques du CHC (cellules claires, cellules chromophobes) se confondent avec les aspects de nombreuses localisations de carcinome métastatiques, d'origine mammaire, rénale, pulmonaire, ou encore neuroendocrines. D'autre part, lorsque la biopsie en foie non tumoral ne montre pas de maladie chronique du foie, on sera encore plus enclin à vérifier systématiquement par l'IHC la nature primitive hépatique de la lésion, le CHC sur foie sain étant rare.

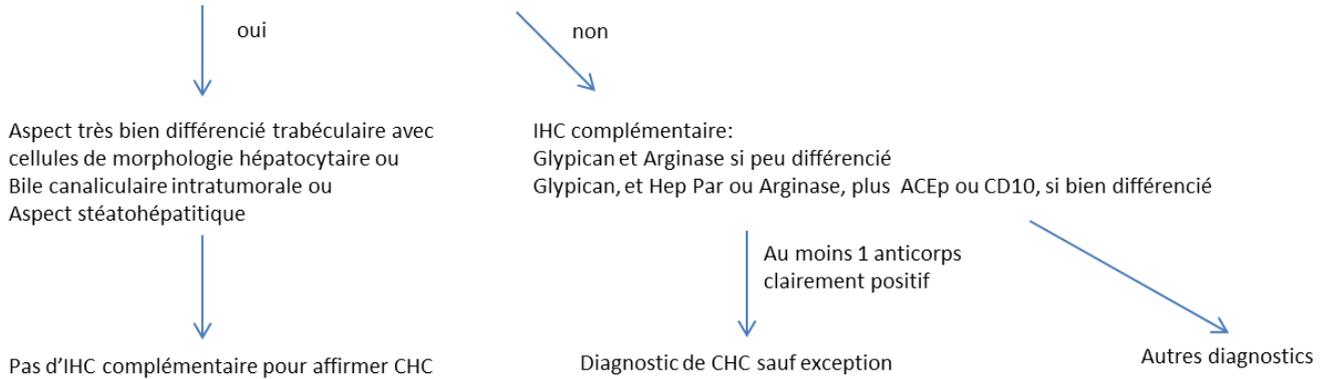
Les anticorps permettant de fournir des arguments pour affirmer la nature hépatocytaire d'une tumeur sont les suivants : anti hépatocytaire (HepPar1), glypican 3, Arginase, ACE polyclonal ou CD10 (2). L'alpha-foetoprotéine, avec une sensibilité de 30 à 50% n'est pas un anticorps indispensable. Pour Hep Par et glypican 3, les marquages sont interprétés comme positifs lorsque plus de 5% des cellules tumorales présentent un marquage cytoplasmique. Pour l'Arginase, le seuil de 5%, avec un marquage nucléaire et/ou cytoplasmique est également proposé (3). ACE polyclonal ou CD10 sont considérés comme fournissant un argument pour le diagnostic d'une origine hépatocytaire lorsqu'il existe un net marquage de type canaliculaire, entre les cellules tumorales. Tout marquage membranaire circonférentiel et/ou cytoplasmique peut être vu dans les autres carcinomes et n'est pas considéré comme positif dans ce cadre.

Ces anticorps présentent des performances différentes, fonctions de la différenciation du CHC (3). Alors que l'Hep Par 1, l'ACE polyclonal ou le CD10 marquent avec sensibilité proche de 100% les CHC bien différenciés, leurs performances sont médiocres pour les CHC peu différenciés (50 à 60%). Le glypican 3, à l'inverse, marque les CHC peu différenciés avec une sensibilité de 85% mais les CHC bien différenciés avec une sensibilité de 50 à 60% (3). L'arginase semble réunir les meilleures performances pour le diagnostic de CHC, quelque soit sa différenciation, avec une sensibilité de 100% pour les CHC bien différenciés et de 85% pour les CHC peu différenciés, en tenant compte d'un marquage focal comme positif (4). Cet anticorps possède également une très bonne spécificité. En pratique, il convient donc pour obtenir une excellente sensibilité, en particulier sur des petits échantillons biopsiques d'utiliser plusieurs anticorps. La combinaison Hep Par, Glypican, ACE p ou CD10 apparaît adaptée pour les suspicions de CHC bien différenciés, la combinaison Arginase et Glypican pour les suspicions de CHC peu différenciés. Si aucun de ces marqueurs n'est clairement positif, en particulier lorsqu'il s'agit d'une prolifération tumorale d'allure bien différenciée, le diagnostic de CHC doit être remis en question, comme dans notre cas, et les marqueurs neuroendocrines doivent être au minimum recherchés.

Figure 1. Arbre décisionnel devant la biopsie d'une tumeur hépatique pouvant faire évoquer un CHC

Biopsie hépatique en foie tumoral: prolifération tumorale évoquant un CHC

Cirrhose ou maladie chronique du foie prouvée ou ATCD de CHC



Points à retenir

En dehors d'un aspect très bien différencié dans un contexte de cirrhose prouvée, ou de la présence de bile intratumorale, ou d'aspects stéatohépatitiques, il est prudent d'utiliser les marqueurs immunohistochimiques (plusieurs, au moins 2) d'une origine hépatocytaire pour affirmer le diagnostic de CHC.

D'autres proliférations, comme les localisations métastatiques de tumeur neuroendocrine peuvent faire évoquer un CHC à l'imagerie et histologiquement.

Références bibliographiques:

- 1) European Association for the Study of the Liver (2018) EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 69:182–236
- 2) El Jabbour T, Lagana SM, Lee H. Update on hepatocellular carcinoma: Pathologists' review. *World J Gastroenterol*. 2019 Apr 14;25(14):1653-1665.
- 3) Thuy Nguyen, Daniel Phillips, Dhanpat Jain, Michael Torbenson, Tsung-Teh Wu, Matthew M. Yeh, Sanjay Kakar; Comparison of 5 Immunohistochemical Markers of Hepatocellular Differentiation for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1 August 2015; 139 (8): 1028–1034.
- 4) Yan BC, Gong C, Song J, Krausz T, Tretiakova M, Hyjek E, Al-Ahmadie H, Alves V, Xiao SY, Anders RA, Hart JA. Arginase-1: a new immunohistochemical marker of hepatocytes and hepatocellular neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2010 Aug;34(8):1147-54

CAS 8

Renseignements cliniques :

Femme de 76 ans. Cirrhose alcoolique prouvée histologiquement, actuellement sevrée. Biopsie d'un nodule unique de 21 mm

Diagnostic

La biopsie a intéressé un carcinome hépatocellulaire de sous type macrotrabéculaire massif

Description histologique et immunohistochimique

La biopsie a intéressé à 100% une prolifération tumorale faite de groupes de cellules tumorales cohésives formant des amas ronds, à contours nets et convexes, bordés par des cellules endothéliales. Les cordons de cellules tumorales sont séparés par des espaces vides. Il n'y a pas de stroma. Les cellules ont un cytoplasme eosinophile, l'anisonucléose est modérée. La coloration par le rouge picosirius montre très focalement une paroi cernant les groupes de cellules tumorales. Les cellules tumorales sont fortement marquées à 100% avec l'anticorps anti-hépatocytaire (hep Par).

Commentaires

Si la description de CHC adoptant une architecture faite de macrotravées de cellules tumorales cernées par des cellules stromales n'est pas nouvelle, son identification comme un sous type histologique de CHC, est récente, et figure dans la 5ième édition (2019) de la classification OMS des tumeurs digestives (1). Ce sous type est défini par l'agencement architectural particulier des cellules tumorales, illustré dans ce cas. Les critères sont les suivants : les cellules tumorales forment de larges travées dont les bordures sont nettes, définies par des cellules endothéliales ; De plus les travées sont séparées par des espaces vides. Ce type d'architecture pourrait être rapproché du sous type micropapillaire du carcinome mammaire. Il existe une incertitude sur l'épaisseur des macrotravées variant de 6 hépatocytes d'épaisseur dans la description initiale (2) à 10 dans la description de l'OMS. De plus, l'entité appelée VETC (3) pour « vessel encapsulating tunnel cluster » (vaisseaux encapsulant des groupes de travées de cellules tumorales), qui n'est pas définie par l'épaisseur des travées mais par le caractère arrondi des groupes de cellules « encapsulées » par des cellules endothéliales, possède beaucoup de points communs avec celle qui est désignée comme « macrotrabéculaire massive ». L'importance de ce sous type réside dans son agressivité. En effet, plusieurs études rétrospectives européennes, asiatiques et américaines ont montré que ce sous type était associé à une récurrence accrue après traitement chirurgical, ainsi qu'après traitement percutané, et associé de manière indépendante de tous les autres facteurs pronostiques à une survie réduite (2,4,5). La prévalence de ce sous type varie en fonction du stade du CHC. A un stade de CHC éligible pour un traitement curatif (BCLC A), tel que décrit dans les études rétrospectives, la prévalence de ce sous type est d'environ 15% (2), mais pourrait atteindre 50% dans les CHC avancés (6). Ce phénotype est associé avec une angiogénèse accrue, une fréquence plus importante d'invasion vasculaire, et des taux d'AFP élevés. Le marquage par l'anticorps ESM-1 (endothelial specific molecule 1) des cellules stromales cernant les travées de cellules tumorales pourrait permettre d'augmenter la facilité et la reproductibilité de ce diagnostic sur biopsies (7). Ce sous type est donc défini par son agencement

architectural et les cellules endothéliales stromales cernant les travées, mais il semble qu'ils puissent montrer des types cytologiques différents (type hépatocytaire eosinophile comme ici, cellules claires, cellules stéatosiques) et des degrés d'anisonucléose différents (d'aspect très bien différenciés grade nucléaire 1 selon Edmondson à 4). Fonction de ces différences cytologiques, ce sous type de CHC peut faire évoquer morphologiquement différents diagnostics de tumeur épithéliale et particulièrement le diagnostic de tumeur neuroendocrine, bien ou peu différencié ainsi que le diagnostic de localisation d'un carcinome rénal à cellules claires par exemple. Comme décrit dans le cas n°7, il importe d'utiliser un marqueur comme Hep Par, Arginase ou Glypican pour affirmer le diagnostic de CHC et écarter les diagnostics différentiels. Sur biopsie, toute composante de ce sous type fait porter ce diagnostic, sur pièce opératoire, 50% de la surface le fait porter.

Points à retenir : Le carcinome hépatocellulaire de sous type macrotrabéculaire massif est un sous type d'individualisation récente, défini par des critères architecturaux indépendants de la différenciation, associé à un mauvais pronostic.

1) Torbenson MS, World Health Organization., International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019. 229 p. p.

2) Ziol M, Pote N, Amaddeo G, Laurent A, Nault JC, Oberti F, et al. Macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma: A distinctive histological subtype with clinical relevance. *Hepatology* 2018;68(1):103-12

3) He C, Zhou Z, Jiang H, Yin Z, Meng S, Zhang J, Huang P, Xu K, Bian L, Xiao Z, Wang J. Epithelial-Mesenchymal Transition is Superior to Vessels-Encapsulate Tumor Cluster in Promoting Metastasis of Hepatocellular Carcinoma: a Morphological Evidence. *J Cancer*. 2017 Jan 1;8(1):39-47

4) Jeon Y, Benedict M, Taddei T, Jain D, Zhang X. Macrotrabecular Hepatocellular Carcinoma: An Aggressive Subtype of Hepatocellular Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2019 Jul;43(7):943-948.

5) Renne SL, Woo HY, Allegra S, Rudini N, Yano H, Donadon M, et al. Vessels Encapsulating Tumor Clusters (VETC) Is a Powerful Predictor of Aggressive Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2020 Jan;71(1):183-195.

6) Rhee H, Cho ES, Nahm JH, Jang M, Chung YE, et al. Gadoxetic acid-enhanced MRI of macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma and its prognostic implications. *J Hepatol*. 2020 Aug 17:S0168-8278

7) Calderaro J, Meunier L, Nguyen CT, Boubaya M, Caruso S, Luciani A, et al. ESM1 as a Marker of Macrotrabecular-Massive Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2019 Oct 1;25(19):5859-5865.

CAS 9

Renseignements cliniques :

Homme de 64 ans. Cirrhose virale B et C. biopsie d'un nodule de 18 mm du segment 4.

Diagnostic

La biopsie a intéressé un carcinome hépatocellulaire bien différencié

Description histologique et immunohistochimique

Sur l'HES, la partie droite du prélèvement se distingue de la partie gauche par quelques modifications architecturales et cytonucléaires. Sur la partie droite, bordée par une plage de fibrose, on observe des travées de cellules d'aspect clairement hépatocytaire. Par rapport à la partie gauche, représentative du foie non tumoral cirrhotique, la densité cellulaire est plus élevée (mais n'atteint pas une densité X2) à droite. La taille des cellules est identique à droite et à gauche, mais les rapports nucléocytoplasmiques sont augmentés à droite, sans anisonucléose ni atypies. Il n'y a pas de pseudoglandes. La coloration par le rouge picosirius montre une nette modification associée à la zone suspecte morphologiquement avec une baisse ou une disparition complète de la trame sinusoidale, qui contraste avec la conservation sur le foie cirrhotique à gauche d'une constante bordure des travées par une paroi colorée par le picosirius. Le CD34 montre une nette différence de la zone suspecte avec un marquage presque continu des sinusoides, alors que le marquage est focal sur les nodules cirrhotiques. Le marquage avec la glutamine synthase montre un marquage fort et diffus de la lésion, contrastant avec un marquage focal plus ou moins régulièrement distribué de quelques groupes d'hépatocytes dans la cirrhose. Le Glypican marque de manière modérée le cytoplasme de quelques hépatocytes dans la lésion. Il est complètement négatif en dehors de la lésion. La CK7 met en évidence une réaction ductulaire en bordure de chaque nodule dans la partie gauche cirrhotique tandis que la bordure de la zone suspecte ne montre aucun ductule.

Commentaires

Ce cas illustre les caractéristiques typiques sur biopsie d'un carcinome hépatocellulaire bien différencié, les diagnostics différentiels étant représentés par la suspicion de nodule dysplasique ou encore par l'absence de lésion représentée sur la biopsie. Il est essentiel pour ces différents diagnostics de pouvoir examiner le foie non tumoral, qui est le plus souvent cirrhotique puisque le CHC se développe dans plus de 90% des cas sur un foie cirrhotique. C'est l'identification d'un territoire d'hépatocytes présentant des caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques différentes de la cirrhose qui permet le diagnostic et disposer d'une biopsie en foie non tumoral ou de suffisamment de territoire adjacent à la zone suspecte (comme dans ce cas) est primordial pour affirmer un diagnostic (1). Le diagnostic de CHC bien différencié repose en premier lieu sur l'HES couplé à une coloration par le rouge picosirius ou à défaut par la réticuline. Il montre un territoire, bordé ou pas par une zone fibreuse, avec des cellules d'aspect hépatocytaire qui présentent, par comparaison aux nodules de cirrhose adjacent, une discrète augmentation de la densité cellulaire, un monomorphisme cellulaire ainsi qu'une augmentation des rapports nucléocytoplasmiques (souvent avec des hépatocytes de plus petite taille/nodules cirrhotiques adjacent). Dans notre cas, les cellules sont de la même taille et l'augmentation du rapport nucléocytoplasmique est nette. Les modifications de la trame sinusoidale visibles sur le rouge picosirius correspondent à l'élément le

plus décisif pour le diagnostic de CHC. Alors que tous les hépatocytes ont un côté bordé par une paroi sinusoidale marquée par le rouge picosirius dans le foie cirrhotique adjacent, avec des travées ne dépassant pas 2 hépatocytes de large, la zone suspecte sur l'HES, est complètement dépourvue de marquage sinusoidal, ou montre de rares parois.

La combinaison de ces anomalies morphologiques sur l'HES (augmentation de la densité cellulaire, augmentation des rapports nucléocytoplasmiques) et sur le rouge picosirius (perte ou diminution nette de la trame sinusoidale/foie adjacent) permettent en fait de porter le diagnostic de CHC bien différencié, sans recours à une immunohistochimie complémentaire. Celle-ci vient cependant confirmer le diagnostic. Elle utilise les marqueurs suivants : CD34, CK7 ou 19, Glypican, Glutamine synthase et HSP70 (2,3,4).

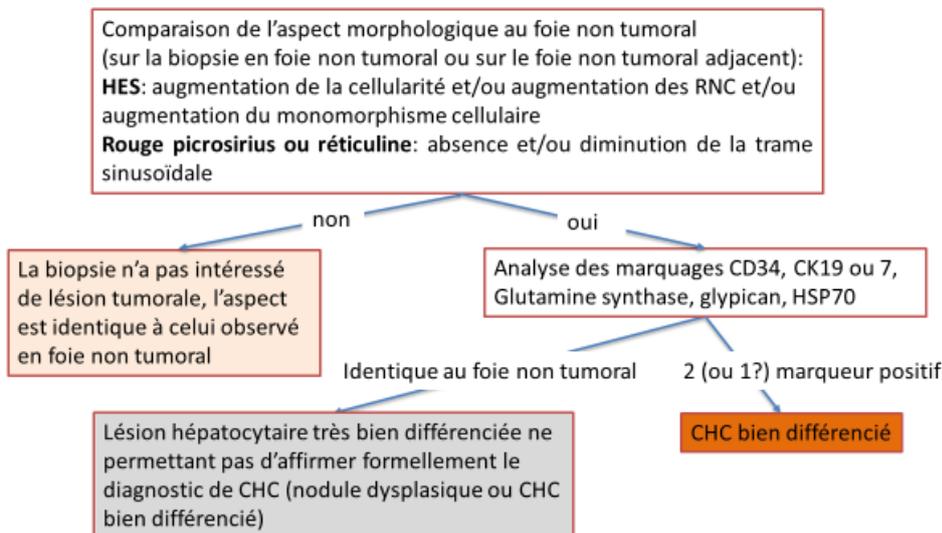
Le marquage par le CD34 constitue un argument pour un CHC bien différencié/absence de lésion ou suspicion de nodule dysplasique lorsqu'il existe une capillarisation continue ou une nette augmentation de la capillarisation/foie non tumoral (3).

Le marquage par la CK7 ou la CK19 permet de mettre en évidence indirectement la microinvasion. En effet, la microinvasion du parenchyme adjacent est objectivée par l'absence de réaction ductulaire (marquée par la CK7 ou 19) en bordure de lésion, alors qu'un nodule cirrhotique est le plus souvent bordé par une réaction ductulaire (2).

L'utilisation de la combinaison des 3 marqueurs –glypican, HSP70 et glutamine synthase- pour la distinction entre nodule dysplasique et CHC (très) bien différencié a été décrite et validée sur biopsie (4). La positivité de 2 de ces marqueurs sur une zone suspecte possède une sensibilité de 50% pour le diagnostic de CHC pour une spécificité de 100%. Si la positivité d'un seul marqueur est prise en compte, on obtient une sensibilité supérieure (90%), mais la spécificité est de 80%. En pratique, lorsque la morphologie ne permet pas d'emporter la conviction pour un CHC (très) bien différencié, il est rare que les différents marqueurs (capillarisation, réaction ductulaire, trio glypican, HSP70 et GS) soient positifs. On précise que pour le glypican et HSP70, il suffit de voir quelques cytoplasmes marqués (>5%), même faiblement. Pour la glutamine synthase, il faut voir un marquage fort et diffus, en dehors des zones périvasculaires (4). Si les critères morphologiques ne sont pas complètement présents (modifications cytonucléaires sans perte de la trame sinusoidale ou l'inverse) et que les marqueurs immunohistochimiques sont négatifs (glypican, HSP70 et GS) ou ne montrent pas de modifications/foie non tumoral, le diagnostic de « lésion hépatocytaire atypique (ou nodule dysplasique) ne permettant pas d'affirmer le diagnostic de CHC » sera proposé (5). Il apparaît difficile sur biopsie de distinguer nodule dysplasique de bas grade et nodule dysplasique de haut grade.

La figure suivante résume l'arbre décisionnel devant une biopsie montrant un aspect hépatocytaire très bien différencié :

Arbre décisionnel devant une biopsie en foie tumoral montrant un aspect hépatocytaire très bien différencié



Points à retenir

Le diagnostic de CHC bien différencié sur biopsie repose sur tout d'abord sur des critères architecturaux (densité cellulaire et perte de la trame sinusoidale sur des colorations spéciales) et cytonucléaires (augmentation du RNC). Il peut être conforté par des marqueurs indirects (réaction ductulaire et capillarisation) et direct (glypican, HSP70, glutamine synthase). L'ensemble de ces critères doivent être appréciés en comparaison avec le foie non tumoral adjacent ou sur une biopsie en dehors de la tumeur.

- 1) L.D. Ferrell, J.M. Crawford, A.P. Dhillon, P.J. Scheuer, Y. Nakanuma. Proposal for standardized criteria for the diagnosis of benign, borderline, and malignant hepatocellular lesions arising in chronic advanced liver disease. *Am J Surg Pathol*, 17 (1993), 1113-1123
- 2) Park YN, Kojiro M, Di Tommaso L, Dhillon AP, Kondo F, Nakano M, Sakamoto M, Theise ND, Roncalli M. Ductular reaction is helpful in defining early stromal invasion, small hepatocellular carcinomas, and dysplastic nodules. *Cancer*. 2007 Mar 1;109(5):915-23.
- 3) Coston WM, Loera S, Lau SK, Ishizawa S, Jiang Z, Wu CL, Yen Y, Weiss LM, Chu PG. Distinction of hepatocellular carcinoma from benign hepatic mimickers using Glypican-3 and CD34 immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol*. 2008 Mar;32(3):433-44.
- 4) L. Di Tommaso, A. Destro, J.Y. Seok, et al. The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 50 (2009), pp. 746-754
- 5) K.E. Matsukuma, M.M. Yeh. Update on the pathology of liver neoplasms. *Ann Diagn Pathol*, 38 (2019), pp. 126-137

