

Workshop médico-chirurgical

Bordeaux, 6 février 2015

Transformation maligne des adénomes hépatocellulaires

Christine Sempoux, MD, PhD

Institut Universitaire de Pathologie
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Lausanne, Suisse

christine.sempoux@chuv.ch



Les adénomes hépatocellulaires (HCA) =

des tumeurs bénignes

potentiellement prémalignes,

à risque de transformation en carcinome hépatocellulaire (CHC)

En effet:

- tumeur proliférative monoclonale ¹,**
- certaines anomalies moléculaires communes avec le CHC ²,**
- formes intermédiaires (borderline) HCA/CHC ³**

¹ *Gaffey et al Am J Pathol 1996, Paradis et al Hepatology 1997,*

² *Nault et al Nature Communications 2013, Pilati et al Cancer Cell 2014,*

³ *Evason et al Human Pathol 2012*

Histological evidence of carcinoma in a hepatic tumour associated with oral contraceptives

M DAVIS, B PORTMANN, M SEARLE, RALPH WRIGHT, ROGER WILLIAMS

British Medical Journal, 1975, 4, 496-498

Case report

Femme de 21 ans,
sous contraception
orale depuis 2 ans

“The potential of these “pill” tumors to undergo malignant transformation is not known, but if it were similar to that found with cirrhosis ... an incidence of about 10% would be expected.

GASTROENTEROLOGY 2013;144:888-902

REVIEWS IN BASIC AND CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Robert F. Schwabe and John W. Wiley, Section Editors

Hepatocellular Benign Tumors—From Molecular Classification to Personalized Clinical Care

JEAN-CHARLES NAULT,^{1,2} PAULETTE BIOULAC-SAGE,^{3,4} and JESSICA ZUCMAN-ROSSI^{1,2,5}

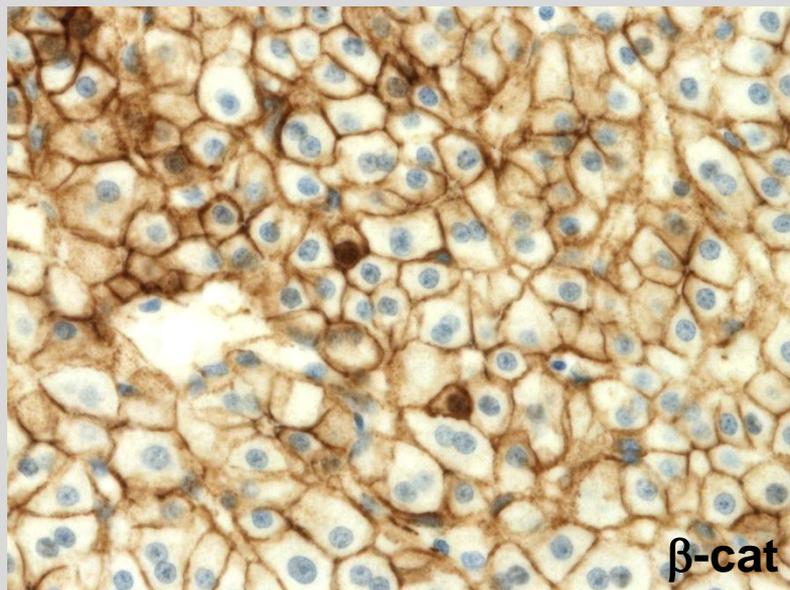
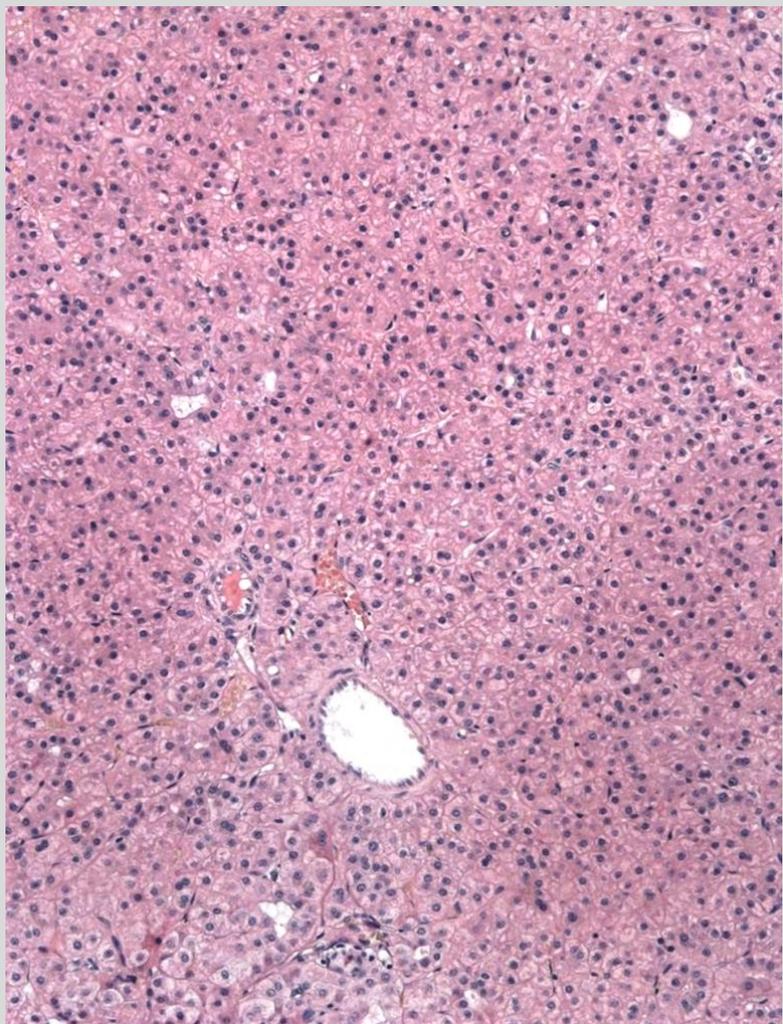
¹INSERM, UMR-674, Génomique Fonctionnelle des Tumeurs Solides, IUH, Paris; ²Université Paris Descartes, Labex Immuno-oncology, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, Paris; ³INSERM, UMR-1053, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux; ⁴CHU de Bordeaux, Department of Pathology, Pellegrin Hospital, Bordeaux; and ⁵Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France

« One of the most controversial topic is malignant transformation of HCA. Both basic and clinical studies are warranted to accurately evaluate the risk of malignant transformation and understand the underlying molecular events. »

Agénésie de la veine porte

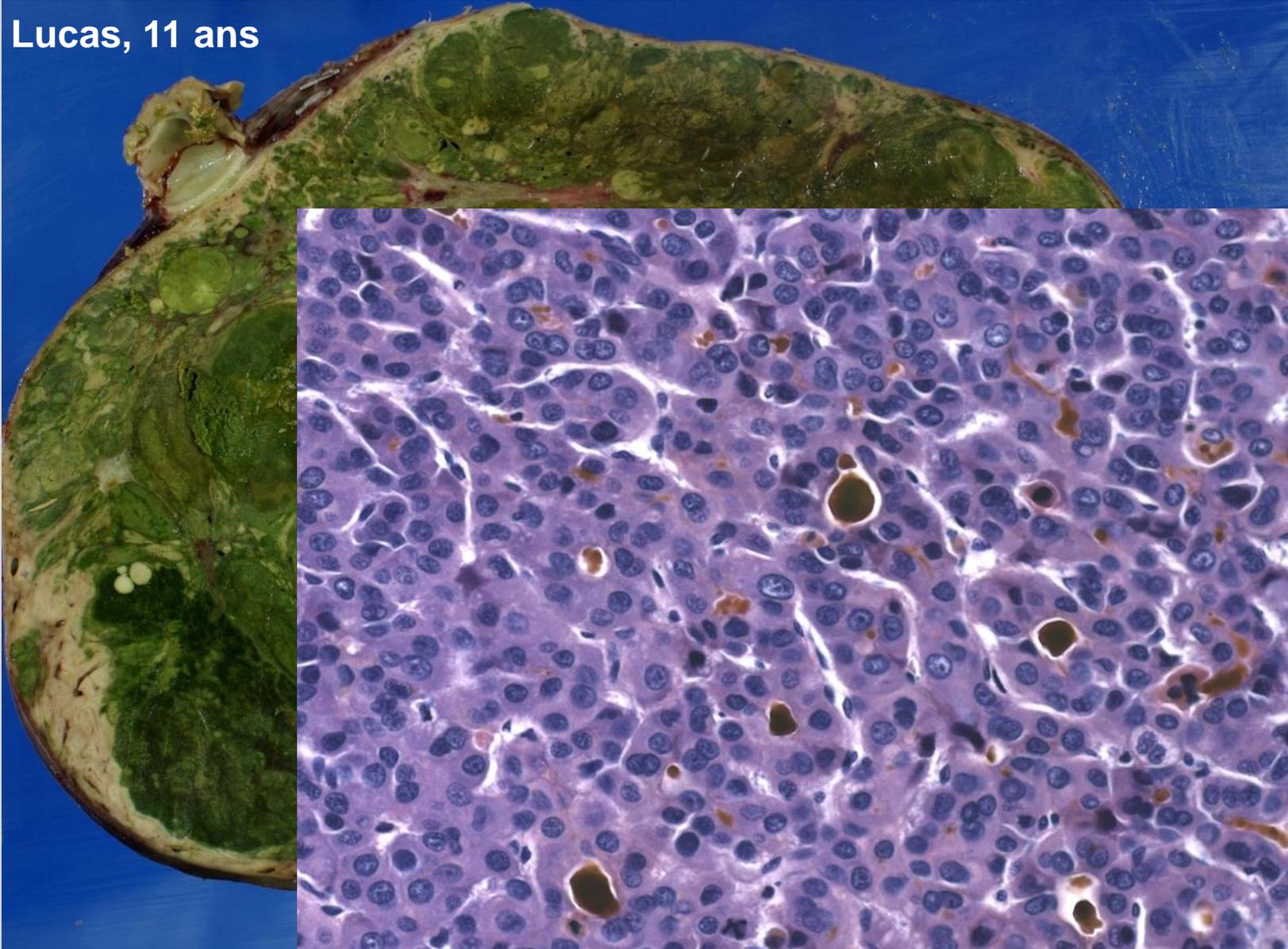
Lucas, 2 ans

Masse hépatique de 8 cm



b-HCA

Lucas, 11 ans



Plan

Quelle est la fréquence rapportée dans la littérature?

**Quels patients et quels sous types d'HCA sont à
risque?**

Que pouvons nous reconnaître au microscope ?

Quel est l'apport de la biologie moléculaire?

Quelle est la fréquence rapportée dans la littérature?



Clinical Study

Histological and Immunohistochemical Revision of Hepatocellular Adenomas: A Learning Experience

S. Fonseca,¹ D. Hoton,¹ S. Dardenne,² L. Annet,³ C. Hubert,² S. Godecharles,¹
A. Jouret-Mourin,¹ R. Reding,² J. B. Otte,² J. Rahier,¹ J. F. Gigot,² and C. Sempoux¹

Int J Hepatol 2013

37 → 42 cases

36 women and 6 men

H-HCA: 10 cases (24%)

I-HCA: 18 cases (43%)

U-HCA: 3 cases (7%)

b-HCA: 11 cases (26%)

including 6 b-IHCA



3 borderline HCA (7%)

2 UHCA, 1 b-HCA

3 HCA with HCC (7%)

3 b-HCA

Malignant Transformation of Liver Adenoma: An Analysis of the Literature

Olivier Farges Safi Dokmak

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif, Hôpital Beaujon, AP-HP, Université Paris 7, Paris, France
Dig Surg 2010

REVIEW ARTICLE

Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases

Jan H.M.B. Stoot^{1,2}, Robert J.S. Coelen^{1,2}, Mechteld C. de Jong¹ & Cornelis H.C. Dejong^{1,3}

¹Department of Surgery, Maastricht University Medical Centre, ²Department of Surgery, Orbis Medical Centre, Sittard, and ³Maastricht University, Nutrim School for Nutrition, Toxicology and Metabolism, Maastricht, the Netherlands
HBP (Oxford) 2010

The 3 largest series (all published in 2009)

Dokmak et al. (*Gastroenterology* n=122)

Deneve et al. (*Ann Surg Oncol* n=124)

Bioulac-Sage et al. (*Hepatology* n=128)

Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma

Olivier Farges,¹ Nelio Ferreira,¹ Safi Dokmak,¹ Jacques Belghiti,¹ Pierre Bedossa,² Valérie Paradis²

Gut 2011

Séries chirurgicales de plus de 20 patients:

1980 : 5% 1990 : 4% depuis 2000 : 6%

1635 HCA (1970-2010) : 4.2%

Mais:

- Tous les patients ne sont pas opérés
- Tous les patients ne sont pas identifiés
- Les CHC sur foie non cirrhotique ne sont pas pris en compte

8%

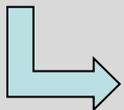
4%

4.7%

218 patients : 10%

5-10 %

Transformation maligne des HCA



contribution non négligeable à l'apparition de CHC

% probablement biaisé car séries chirurgicales

Quels patients et quels sous types d'HCA sont à risque?



Quels patients: facteurs de risque cliniques

Sexe: masculin ++ (10 X plus que les femmes)

Taille: tumeur > 5 cm (mais pas toujours, surtout chez les hommes)

Contextes cliniques particuliers:

- glycogénoses
- consommation d'hormones anabolisantes
- maladies vasculaires hépatiques

Obésité et syndrome métabolique :

un « sol fertile » identifié récemment

Quels sous types d'HCA : génotype

4 sous types différents d'HCA classifiés en sous groupes
patho-moléculaires

pas une entité uniforme



**pas le même risque de malignité
en fonction du sous type**

HCA: classification génotype/phénotype

Prédisposition génétique et facteurs de risque

Classification

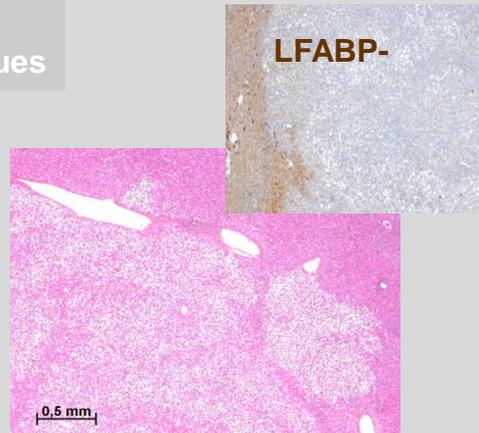
Caractéristiques principales clinico-pathologiques

Mutation constitutionnelle d'*HNF1A* (10%) MODY3

H-HCA

L-FABP -
Inactivation biallélique *HNF1A*
30-40%

femmes
adénomatose
stéatose marquée

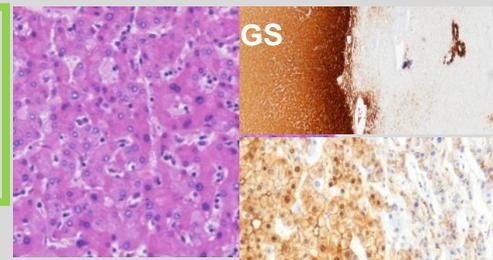


b-HCA

Contexte spécifique: androgènes, Danazol,..

GS +
***β-caténine* +**
activation *β-caténine*
10-15%

hommes
anomalies cytologiques plus fréquentes



I-HCA

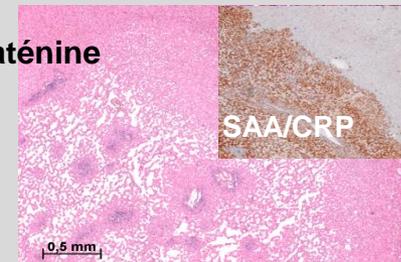
Obésité
Alcool

SAA/CRP+
IHCA
> 50%

gp130 60%	GNAS 5%	
	Stat3 8%	

10% des IHCA sont aussi mutés *β-caténine*

femme, homme
infiltrats inflammatoires
artères épaisses
dilatation/congestion sinusoidale



U-HCA

HCA inclassés
< 10%

Aucune des caractéristiques décrites ci-dessus

rare mutations, en cours

Oral Contraception orale

Glycogénose

HCA: classification génotype/phénotype

Prédisposition génétique et facteurs de risque

Classification

Caractéristiques principales clinico-pathologiques

Risque d'HCC

Mutation constitutionnelle d'*HNF1A* (10%) MODY3

H-HCA

L-FABP -

Inactivation biallélique *HNF1A*
30-40%

femmes
adénomateuse
stéatose marquée

< 5% ?

b-HCA

Contexte spécifique:
androgènes,
Danazol,..

GS +
β-caténine +

activation *β-caténine*
10-15%

hommes
anomalies cytologiques
plus fréquentes

46%

b-I-HCA

SAA/CRP+

IHCA
> 50%

10% des IHCA sont aussi mutés *β-caténine*

gp130 60%	GNAS 5%	?
	Stat3 8%	

femme, homme
infiltrats inflammatoires
artères épaisses
dilatation/congestion
sinusoïdale

3% ?

U-HCA

HCA inclassés
< 10%

Aucune des caractéristiques
décrites ci-dessus

?

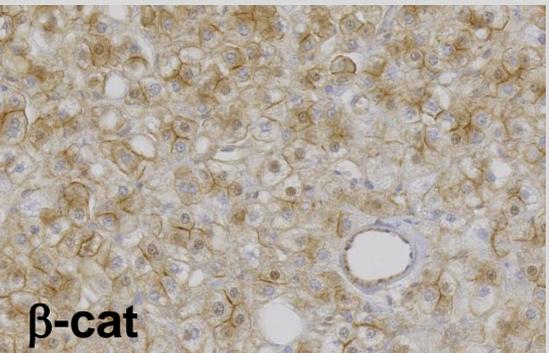
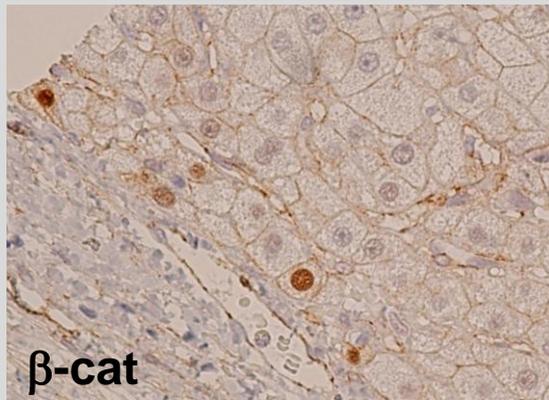
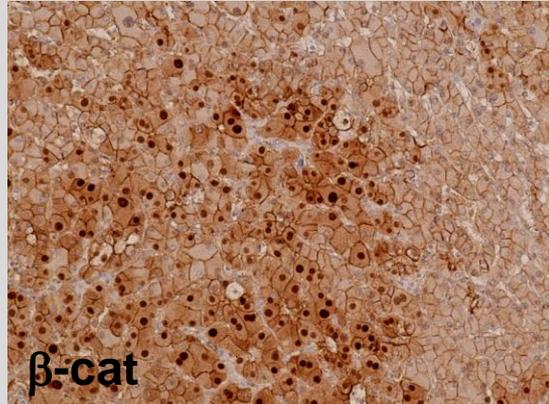
rare mutations, en cours

Oral Contraception orale

Glycogénose

Hepatic Adenomas: Presumed Innocent Until Proven To Be Beta-catenin Mutated

Hepatology 2006, Monga SP, Editorial.



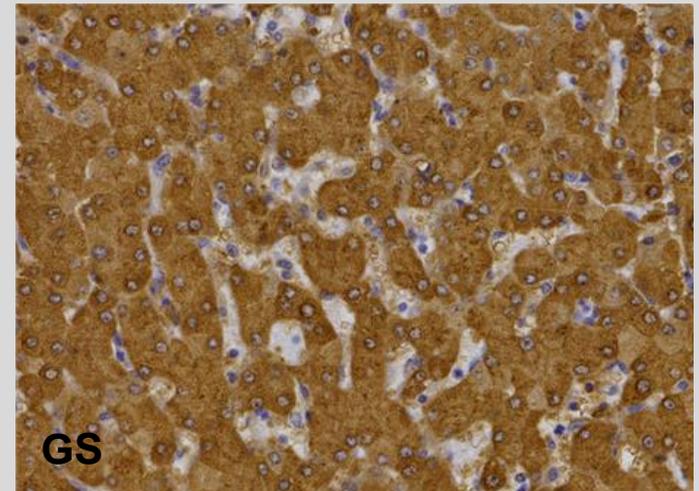
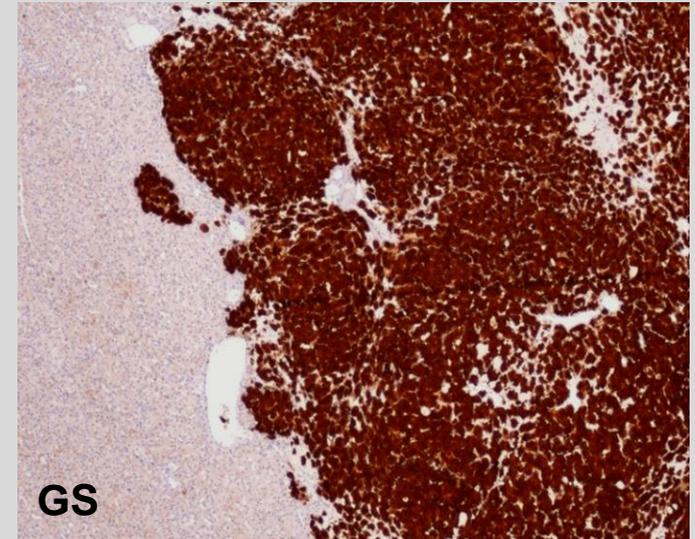
**CTNNB1
mutation**



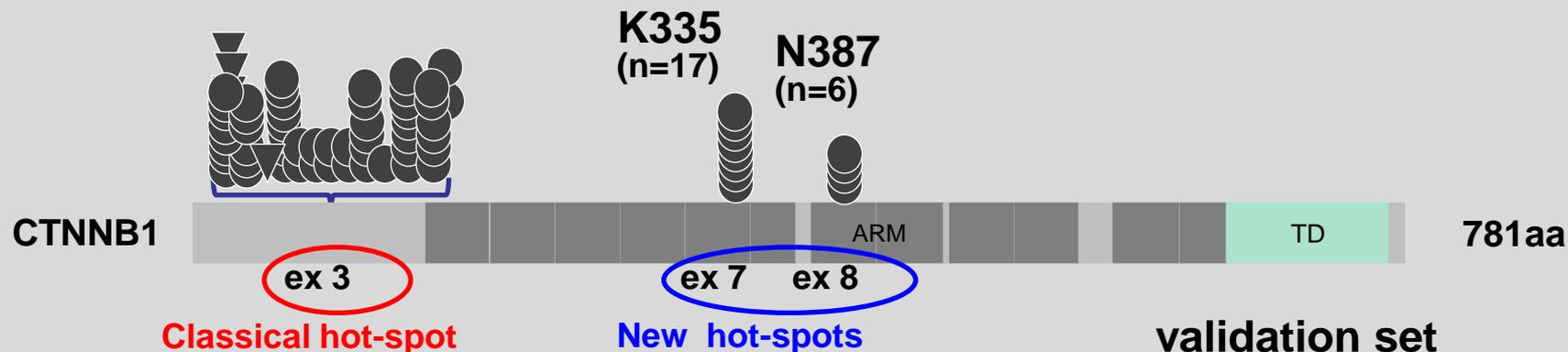
**GLUL gene
surexpression**



**GS strong
expression**



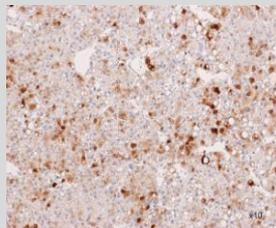
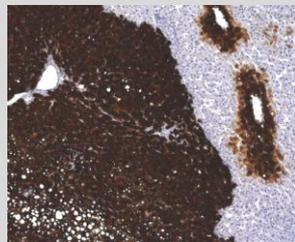
Mutation spectrum of CTNNB1/ β -Catenin



b-catenin mutation

HCA	67%	22%	8%
HCC	94%	3%	3%

GS staining

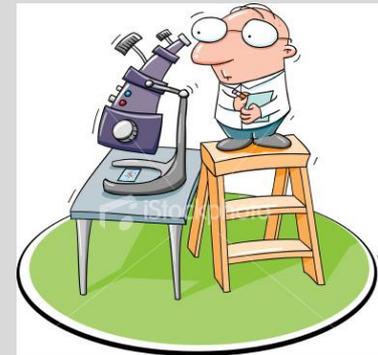


CTNNB1 mutations exon 7 / 8

- weak activation of b-cat pathway
- weak activation of *GLUL*
- no or low risk of malignancy

CTNNB1 exon 3, 7 and 8 are mutually exclusive

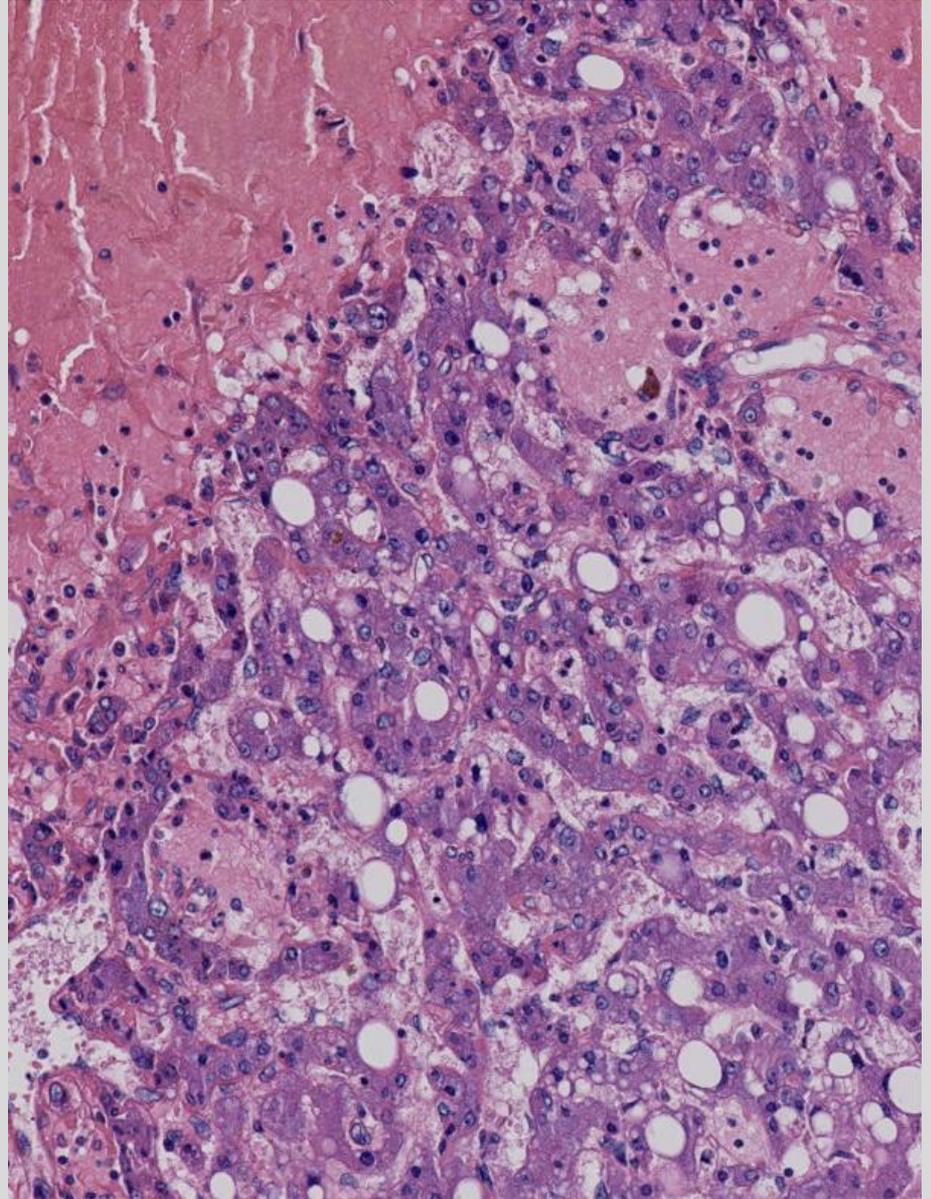
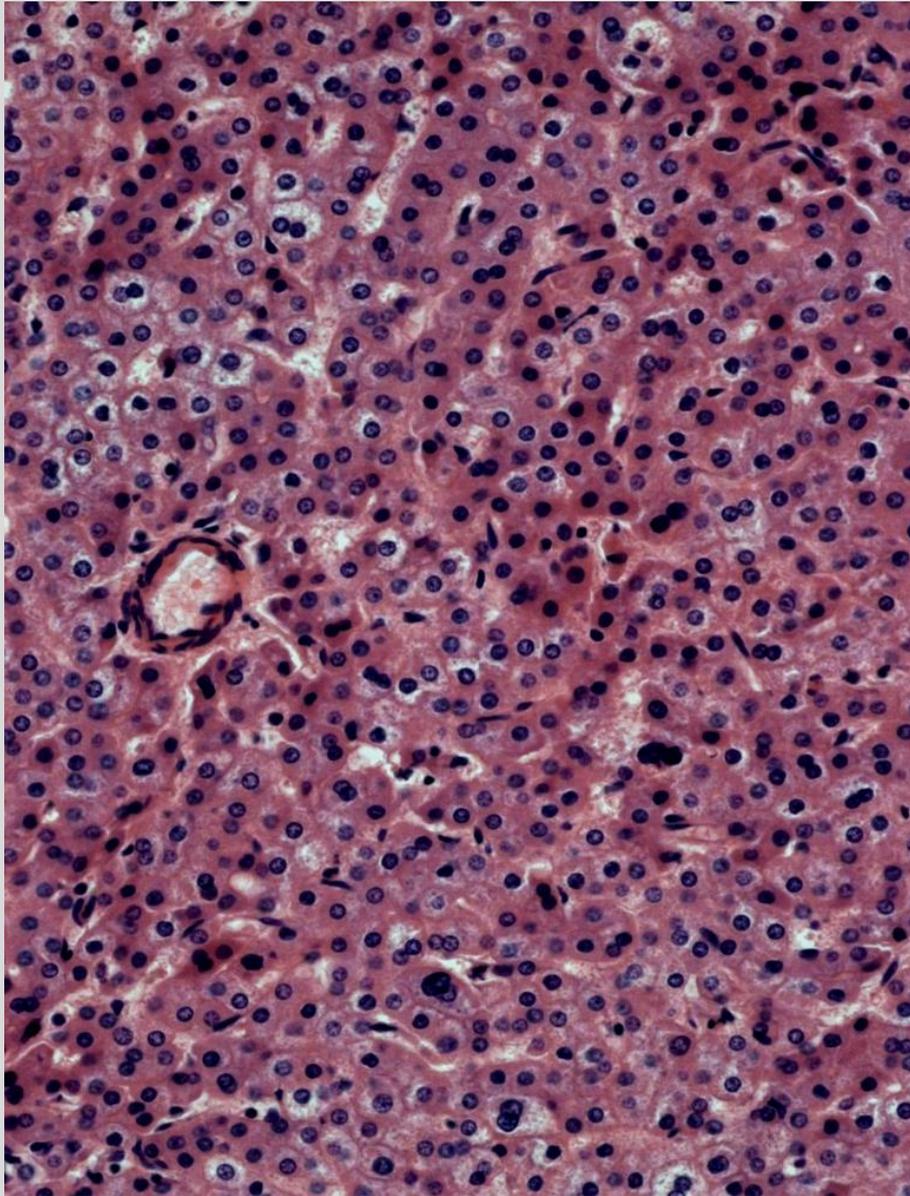
Que pouvons nous reconnaître au microscope ?



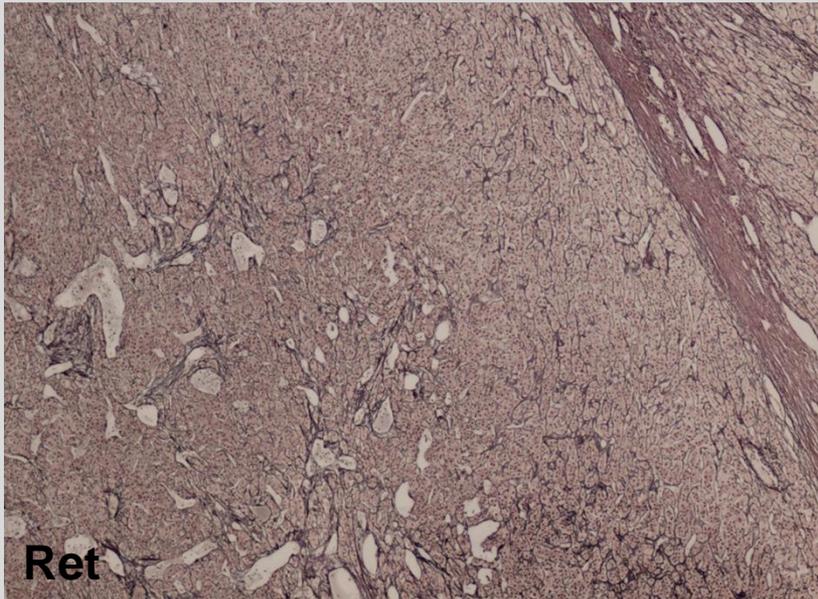
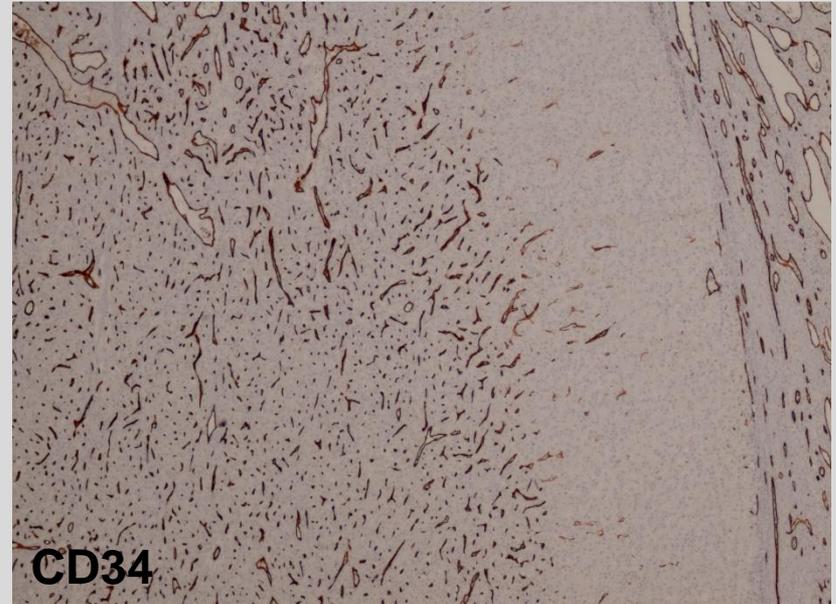
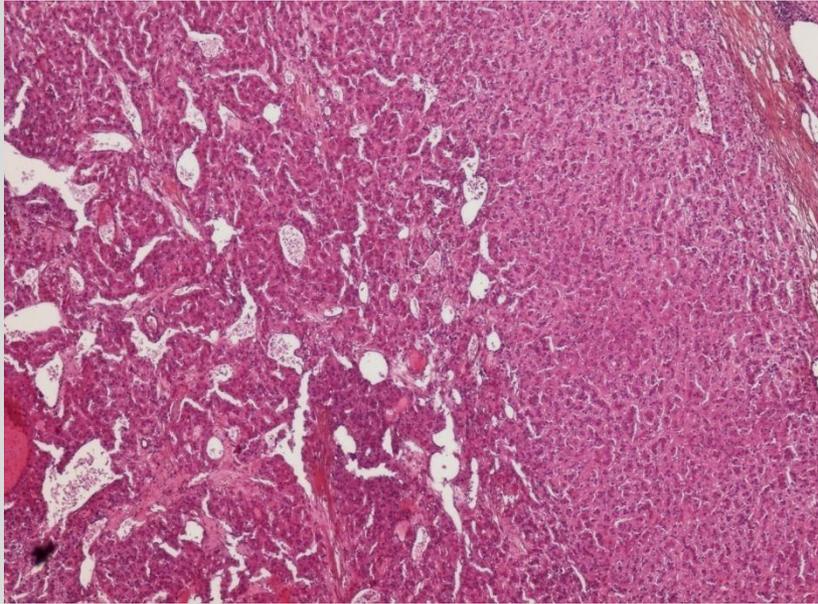
Quatre messages clés

- ✓ **Des atypies cytologiques peuvent exister dans un HCA bénin, plus importantes autour de zones hémorragiques**
- ✓ **Il est très difficile de reconnaître un HCA derrière un CHC complètement développé dans un foie sain**
- ✓ **Un ou plusieurs foyers de CHC peuvent être retrouvés dans des HCA : importance d'un bon échantillonnage**
- ✓ **Il existe des HCA dits borderline ou atypiques dans lesquels tous les critères de CHC ne sont pas rencontrés ou ne sont que très focaux**

Atypies cytologiques



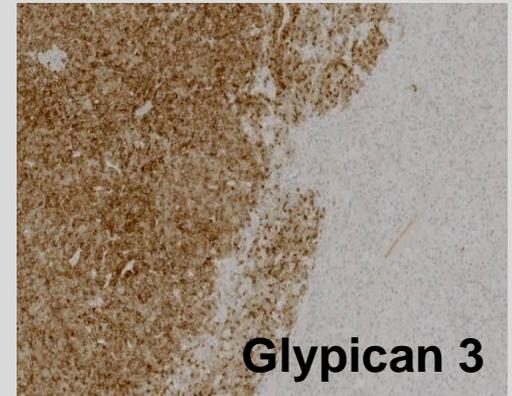
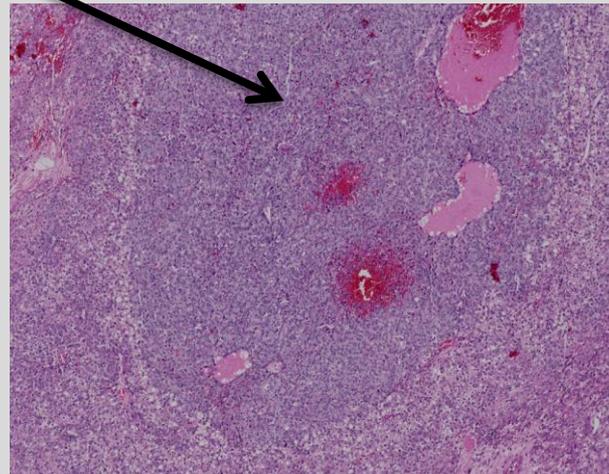
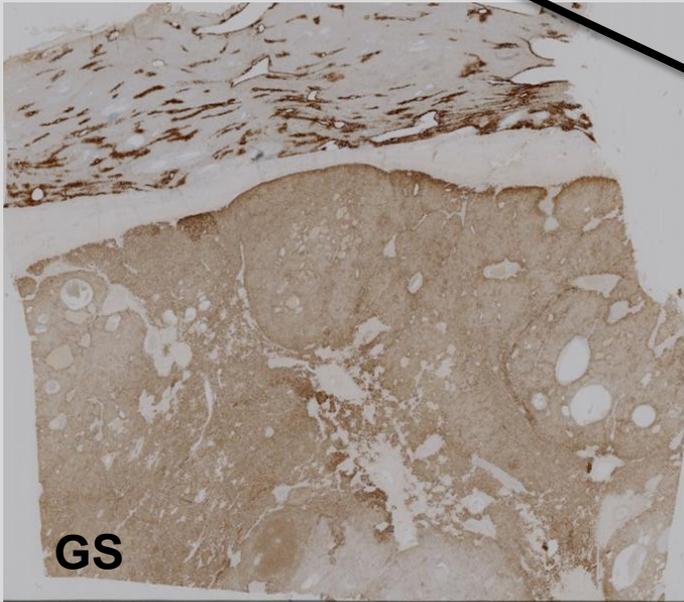
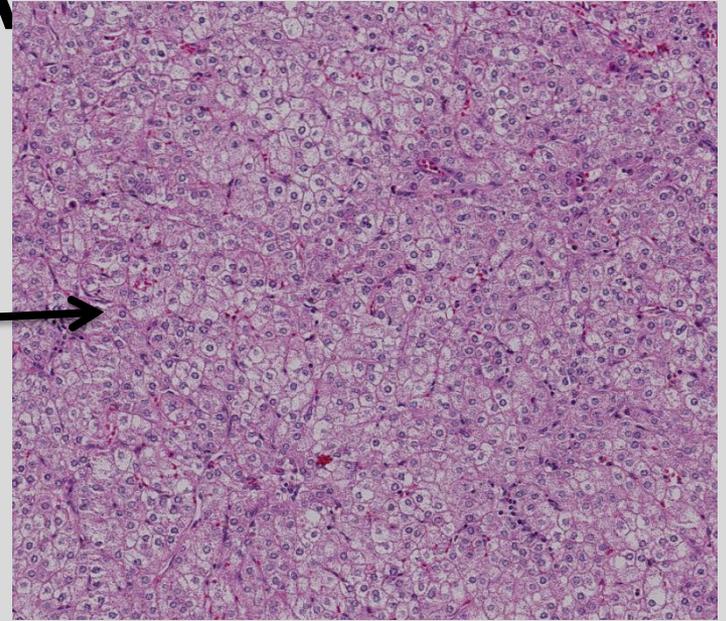
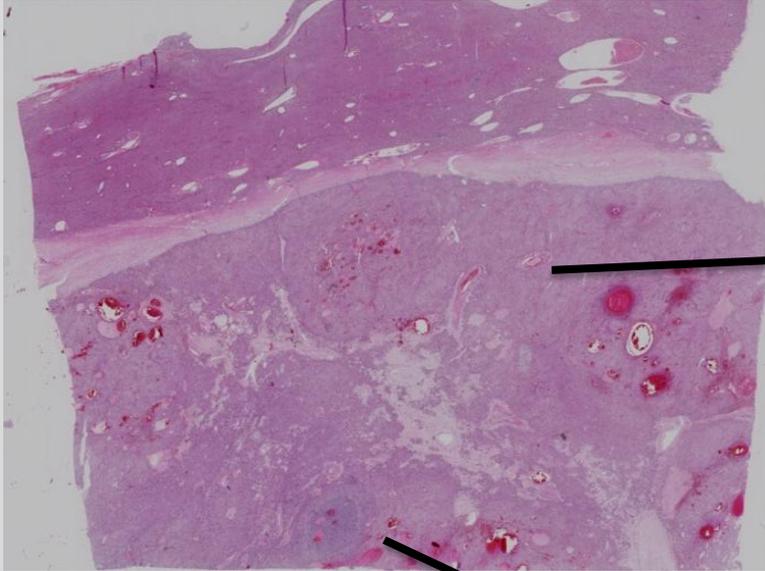
CHC :



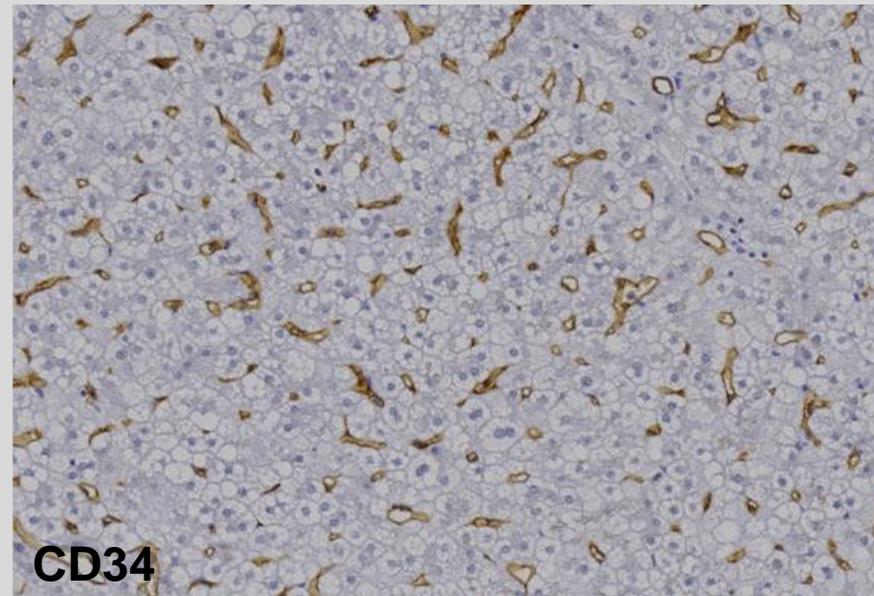
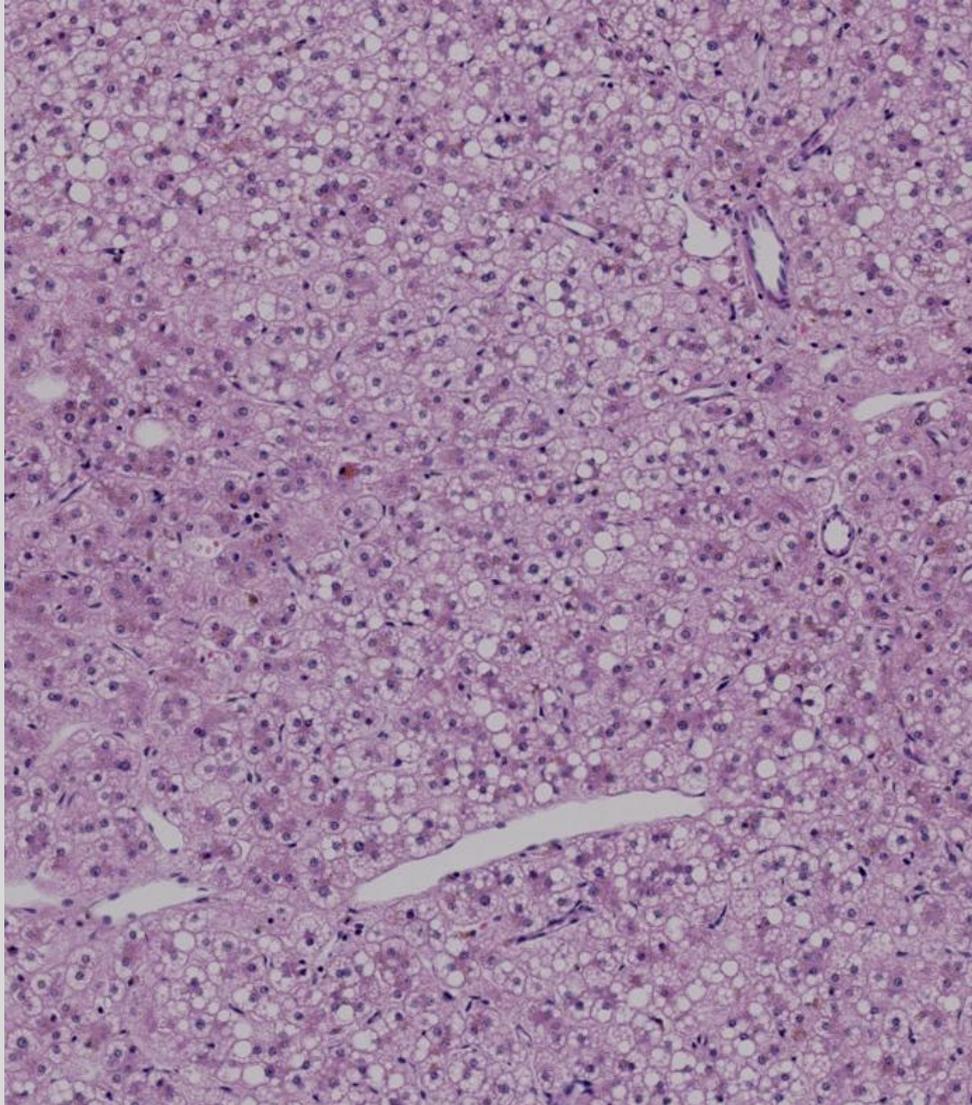
**HCA préexistant en périphérie
du CHC?**

**Deux zones de différenciation
différente du même CHC?**

Foyer de CHC dans un HCA



HCA borderline ou HCA atypique



Diagnostic approach to needle biopsies of hepatic mass lesions

[Kisha A. Mitchell](#), [Dhanpat Jain](#)

Diagn Histopathology 2008

Well-differentiated hepatocytic neoplasm, uncertain malignant potential, on non cirrhotic livers

What is/are the minimal criteria for a diagnosis of malignancy?

- 1) thickened hepatic cell plates (>2), pseudoglandular differentiation, small cell changes
- 2) loss of reticulin framework
- 3) diffuse capillarization of sinusoids (CD34)

NB. GPC3 often negative in well-differentiated lesions

Pathology Workshop on HCA In New York, May 2014

Afternoon session : malignant transformation

1. What are your “favorite” criteria of malignancy on HE?
2. What kind of marker do you use?

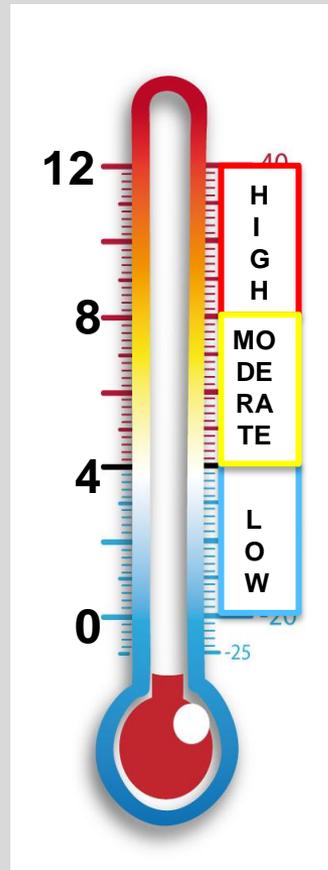


Etude en cours

Criteria		
Size	< 5 cm	0
	> 5 cm	2
Subtype	Non b-HCA/b-IHCA	1
	b-HCA/b-IHCA	3
Cell atypias	Absent, Difficult to find	0
	Easy to find	1
Plate thickness	≤ 2 plates	0
	> 2 plates	1
Rosettes	Absent	0
	Difficult to find	1
	Easy to find	2
Reticulin framework	Normal	0
	Focally decreased	1
	Diffusely decreased	2
Non tumoral liver	Normal	0
	Abnormal	1

Grader le potentiel malin des HCA ?

(modèle des GISTs)



Quel est l'apport de la biologie moléculaire?



ARTICLE

Received 2 May 2013 | Accepted 2 Jul 2013 | Published 26 Jul 2013

DOI: 10.1038/ncomms3218

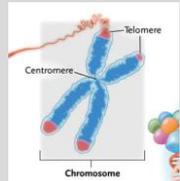
OPEN

High frequency of telomerase reverse-transcriptase promoter somatic mutations in hepatocellular carcinoma and preneoplastic lesions

Jean Charles Nault^{1,2}, Maxime Mallet^{1,2}, Camilla Pilati^{1,2}, Julien Calderaro^{1,2,3}, Paulette Bioulac-Sage^{4,5}, Christophe Laurent⁶, Alexis Laurent^{7,8}, Daniel Cherqui^{7,9}, Charles Balabaud⁴ & Jessica Zucman Rossi^{1,2,10}

Nature Communications 2013

Mutation in *TERT* (telomerase reverse transcriptase): endless cell division



Genomic Profiling of Hepatocellular Adenomas Reveals Recurrent FRK-Activating Mutations and the Mechanisms of Malignant Transformation

Camilla Pilati,^{1,2} Eric Letouzé,³ Jean-Charles Nault,^{1,2} Sandrine Imbeaud,^{1,2} Anaïs Boulai,^{1,2} Julien Calderaro,^{1,2,4} Karine Poussin,^{1,2} Andrea Franconi,^{1,2} Gabrielle Couchy,^{1,2} Guillaume Morcrette,^{1,2} Maxime Mallet,^{1,2} Saïd Taouji,⁵ Charles Balabaud,⁵ Benoit Terris,⁶ Frédéric Canal,⁷ Valérie Paradis,⁸ Jean-Yves Scoazec,⁹ Anne de Muret,¹⁰ Catherine Guettier,^{11,12} Paulette Bioulac-Sage,^{5,13} Eric Chevet,⁵ Fabien Calvo,¹⁴ and Jessica Zucman-Rossi^{1,2,15,*}

Cancer Cell 2014

Absence de mutation du promoteur de TERT dans les HCA classiques

Molecular Classification of hepatocellular adenomas

HNF1A
mutations
30-40 %

Inflammation
40-50 %

Gp130 60 %

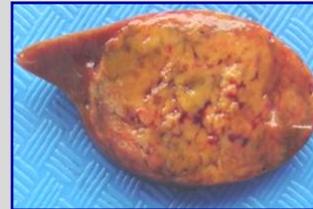
GNAS 5 % ***STAT3*** 5 %

FRK 10 % ***NM*** 20 %

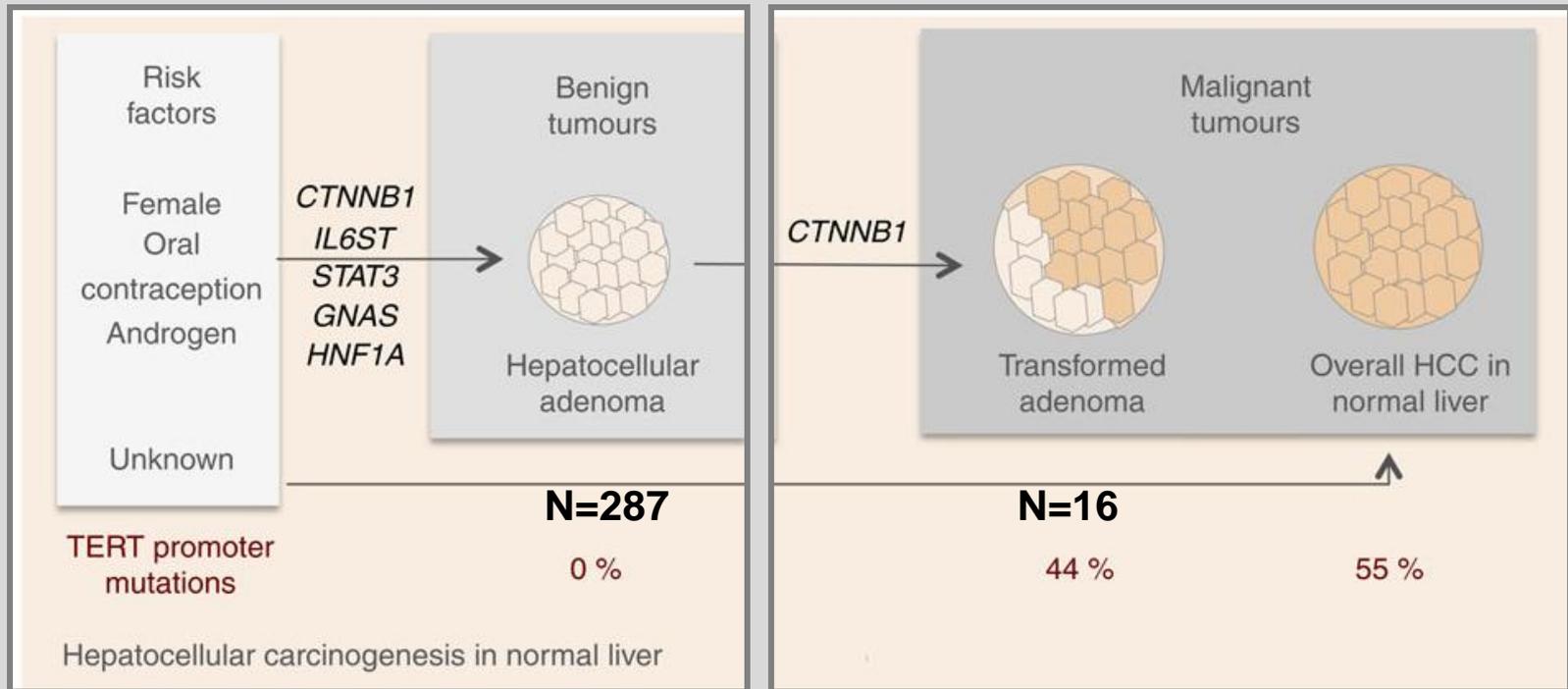
**Inflammation +
 β -catenin mutations**
5-10 %

β -catenin mutations
5-10 %

Unclassified
10 %



287 HCA
Quel que soit le sous type

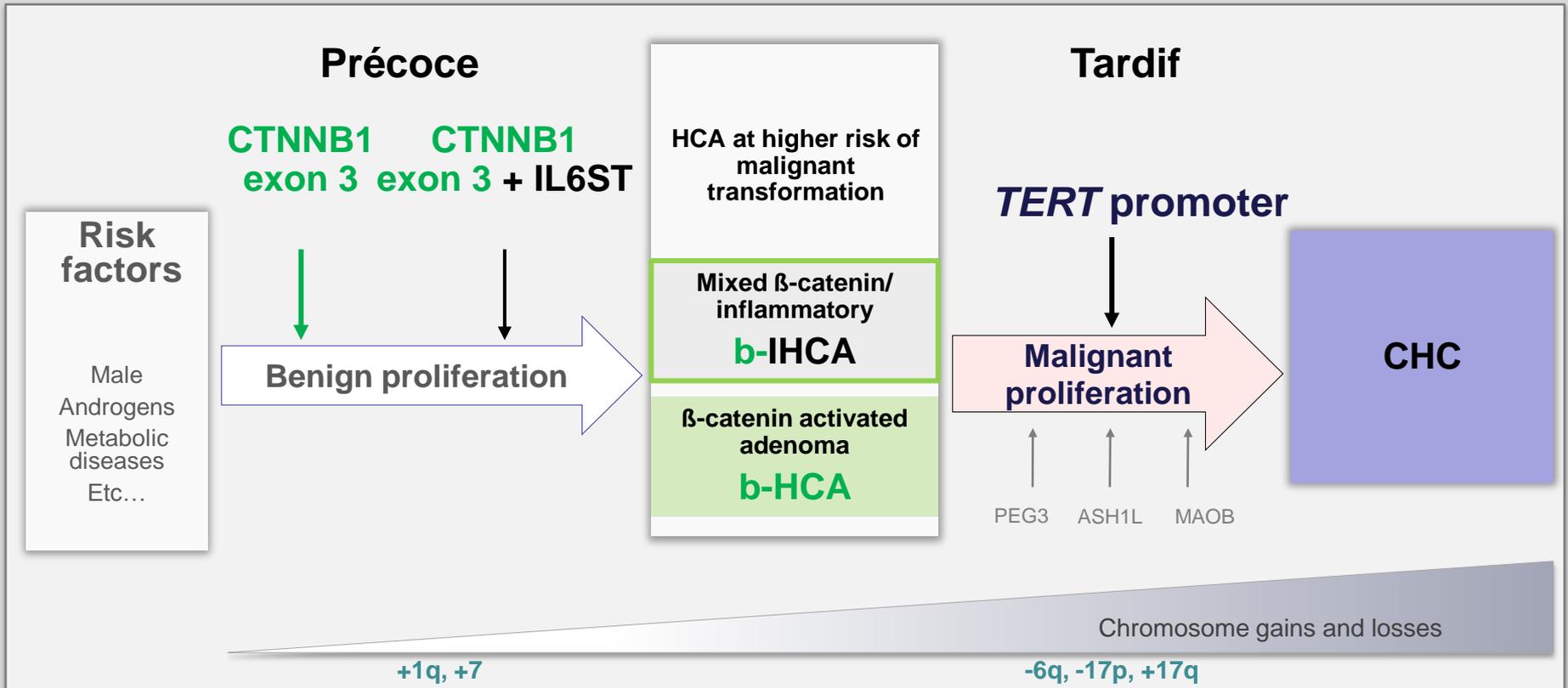


Mutations du promoteur de TERT : le premier marqueur de malignité dans les HCA :

**pas requis pour la première étape: prolifération monoclonale bénigne
nécessaire pour l'étape finale de transformation maligne**

Analyse génomique intégrative

Séquence HCA => CHC



***TERT coopère avec CTNNB1 pour promouvoir la transformation maligne
"step by step" seulement dans les b-HCA et b-IHCA***

Conclusions

- **HCA est une tumeur à potentiel malin (fréquence 5-10%), dépendant de la combinaison de facteurs cliniques et du génotype**
- **Il est crucial de détecter les b-HCA et b-IHCA et de connaître les facteurs de risque de malignité**
- **Etablir formellement la malignité dans un HCA peut être difficile pour le pathologiste, et il faudrait comprendre les lésions borderline**
- **La transformation maligne des HCA est un processus en deux étapes suivant le modèle de « 2 hit » avec b-cat mutation (exon 3) indispensable précocément mais insuffisante, et les mutations du promoteur de *TERT*, tardives**
- **Dans les autres sous types plus d'investigations sont nécessaires**

Merci !

