

Place de la biopsie hépatique dans les tumeurs bénignes du foie

Which indication for biopsy in benign liver tumors?

Janick Selves⁽¹⁾⁽²⁾

¹ CHU Toulouse, Oncopole, Institut Universitaire du Cancer Toulouse, Département d'Anatomie Pathologique, 1 avenue Irène Joliot Curie, 31059 Toulouse, France

² Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse, INSERM, Unité Mixte de Recherche, 1037 – Université Toulouse III, France

e-mail : <selves.j@chu-toulouse.fr>

Résumé

L'augmentation des explorations hépatiques par imagerie engendre un diagnostic croissant de tumeurs bénignes hépatiques qu'il est important de bien identifier afin de proposer une prise en charge thérapeutique adéquate (exérèse, surveillance ou abstention). Du fait d'une meilleure connaissance physiopathologique, l'imagerie permet de classer correctement les différentes tumeurs bénignes hépatiques, réduisant la place de la biopsie hépatique à visée diagnostique. Ainsi, la biopsie est inutile pour établir le diagnostic de la majorité des hémangiomes, hyperplasie nodulaire focale et adénomes hépatocytaires. Elle est limitée aux formes atypiques, ne présentant pas les caractéristiques radiologiques suffisantes pour établir un diagnostic formel (hémangiome sclérosé, hyperplasie nodulaire focale atypique, nodules hépatocytaires sans caractéristique) mais aussi tout nodule suspect de malignité ou de nature indéterminée. Elle est indispensable pour porter le diagnostic de tumeurs non hépatocytaires comme l'angiomyolipome et les pseudo-tumeurs inflammatoires. Elle permet d'établir le diagnostic d'hyperplasie nodulaire focale et des différents sous-types moléculaires d'adénomes (adénome muté HNF1a, adénome inflammatoire, adénome muté β -caténine et adénome non classé) avec une grande fiabilité grâce à l'utilisation d'un panel restreint de marqueurs en immunohistochimie : glutamine synthétase (\pm β -caténine), CRP (\pm SAA) et LFABP. Pour tout adénome chez un homme, ou de taille > 5 cm chez la femme, la biopsie n'est pas réalisée car il existe une indication d'exérèse chirurgicale d'emblée compte tenu du risque élevé de transformation maligne. La biopsie d'un adénome stéatosique > 5 cm permet d'affirmer formellement le diagnostic d'adénome HNF1a muté et de proposer une surveillance. La place de la biopsie pour les adénomes < 5 cm chez la femme est moins consensuelle : c'est le seul moyen d'identifier les formes mutées β -caténine, à fort risque de transformation maligne mais avec une évolution lente autorisant pour certains auteurs une surveillance étroite et une exérèse en cas de progression.

■ **Mots clés** : tumeurs hépatiques bénignes, adénome hépatocellulaire, hyperplasie nodulaire focale, hémangiome, angiomyolipome, pseudotumeur inflammatoire, biopsie, immunohistochimie

Abstract

The widespread use of medical imaging has led to an increased diagnosis of benign liver tumors. Accurate identification of various types of benign tumors is important to propose adequate management: resection, surveillance or no treatment. Better knowledge of their physiopathology, radiological and pathological characteristics has reduced the need for diagnostic biopsies. Biopsy for the diagnosis of hepatocellular adenoma, focal nodular hyperplasia or

Pour citer cet article : Selves J. Place de la biopsie hépatique dans les tumeurs bénignes du foie. *Hépatogastro* 2015 ; 22 : 746-757. doi : 10.1684/hpg.2015.1196

doi: 10.1684/hpg.2015.1196

HEPATO-GASTRO
et *Oncologie digestive*

Tirés à part : J. Selves

haemangioma is now required only for their atypical forms such as sclerosed hemangioma. If diagnosis remains uncertain and if there is any doubt about malignancy, a core needle biopsy is mandatory. Imaging diagnosis is less efficient for inflammatory pseudotumours and angiomyolipoma that justifies the routine use of liver biopsy. Using a limited panel of antibodies (glutamine synthetase, CRP \pm SAA, β -catenin and LFABP), liver biopsy allows accurate diagnosis for focal nodular hyperplasia and for the four subtypes of adenoma : HNF1a adenoma, inflammatory adenoma, β -catenin adenoma and unclassified adenoma. Hepatocellular adenoma in male patients, regardless of the size, and adenoma > 5 cm in women, should be resected owing to the high risk of malignancy and makes biopsy irrelevant. If a conservative management is considered, biopsy of hepatocellular adenoma is useful to differentiate HNF1a steatotic adenoma, that are at very low risk of bleeding and malignancy, from β -catenin adenoma which are at increased risk of transformation. However, biopsy of adenoma < 5 cm in female is not consensual since some authors propose a radiological monitoring and resection only for growing lesions.

■ **Key words:** benign liver tumor, hepatocellular adenoma, focal nodular hyperplasia, haemangioma, angiomyolipoma, inflammatory pseudotumour, biopsy, immunohistochemistry

En dehors de la surveillance des patients atteints de cirrhose, l'augmentation des explorations hépatiques par imagerie engendre un diagnostic croissant de tumeurs hépatiques. La caractérisation de ces tumeurs hépatiques est un enjeu clinique majeur. Il est certes capital d'identifier les lésions malignes et de les typer afin de proposer un traitement adapté mais il est aussi important de faire un diagnostic précis et fiable d'une tumeur bénigne. Cela permet généralement de rassurer le patient quand il s'agit de tumeurs ne nécessitant aucun traitement mais aussi de proposer une surveillance ou une exérèse chirurgicale pour d'autres. La conduite à tenir devant une tumeur bénigne dépend avant tout de sa nature mais aussi du contexte clinique dans lequel elle se développe. Il existe plusieurs types de tumeurs bénignes développées dans le foie que l'on classe en fonction de leur origine cellulaire et de leur présentation solide ou kystique (*tableau 1*) [1]. Une approche plus clinique permet de distinguer deux groupes de tumeurs bénignes : celles ne nécessitant aucun traitement et celles pour lesquelles une surveillance ou une exérèse chirurgicale est indiquée (*tableau 2*) [2, 3]. Les tumeurs kystiques et les tumeurs de l'enfant ne seront pas développées dans ce texte. Il faut simplement savoir que les hémangiomes infantiles et les hamartomes mésenchymateux sont des tumeurs presque exclusives du très jeune enfant (< 2 ans). Au-delà de deux ans, tous les autres types de tumeurs bénignes peuvent être observés et les tumeurs hépatocytaires (hyperplasie nodulaire focale et adénome) sont alors souvent liées à un contexte spécifique (glycogénose type 1 et 3, tyrosinémie type 1) [1-3]. La caractérisation radiologique des tumeurs hépatiques est une étape essentielle du diagnostic, permettant le plus souvent de classer correcte-

ment la tumeur. Seule une minorité, non caractéristique en imagerie et/ou cliniquement, devra faire l'objet d'une biopsie diagnostique. Dans le cadre des tumeurs hépatocytaires, la place de la biopsie est guidée par le sous-type précis d'adénome, sa taille, le contexte clinique et l'objectif thérapeutique.

“ Seule une minorité de tumeurs bénignes du foie, non caractéristiques en imagerie et /ou cliniquement, devra faire l'objet d'une biopsie diagnostique ”

Quels sont les hémangiomes qui sont biopsiés ?

Les hémangiomes caverneux sont les tumeurs bénignes les plus fréquentes, atteignant 7 % des individus dans les séries autopsiques, plus fréquents chez la femme que chez l'homme, généralement unique [2, 3]. Il s'agit d'une lésion

Abréviations

HNF1a	hepatocyte nuclear factor 1a
SAA	serum amyloid A
CRP	C reactive protein
LFABP	liver fatty acid binding protein
GS	glutamine synthétase
β -caténine	bêta-caténine
HNF	hyperplasie nodulaire focale

Tableau 1. Tumeurs bénignes hépatiques de présentation solide, en fonction de leur origine cellulaire.

Tumeurs hépatocytaires
Adénome hépatocytaire
Hyperplasie nodulaire focale
Tumeurs biliaires
Adénome biliaire (hamartome péri-biliaire et autres)
Adénofibrome biliaire
Tumeurs mésenchymateuses
Angiomyolipome (PEComa)
Hémangiome caverneux
<i>Hémangiome infantile</i>
<i>Hamartome mésenchymateux</i>

Italique : tumeurs développées essentiellement chez l'enfant.

vasculaire congénitale, malformative. Histologiquement, ils sont constitués de cavités vasculaires bordés par un endothélium aplati. La biopsie n'est pas indiquée compte tenu du risque de saignement. Cependant, certains hémangiomes peuvent être hétérogènes et atypiques en imagerie du fait de thrombose, fibrose ou calcifications. L'hémangiome sclérosé est une variété d'hémangiome avec une fibrose très abondante, et qui se présente en

imagerie comme une masse solide dont la nature vasculaire ne peut pas être évoquée et qui conduit généralement à une biopsie [4, 5]. Le diagnostic histologique est aisé, montrant un nodule hyalin, très peu cellulaire dont les vaisseaux sont occlus et fibreux (figure 1).

“ L'hémangiome sclérosé est une variété d'hémangiome avec une fibrose très abondante, et qui se présente en imagerie comme une masse solide dont la nature vasculaire ne peut pas être évoquée et qui conduit généralement à une biopsie ”

Diagnostic des tumeurs bénignes biliaires de présentation solide

L'adénome biliaire et l'hamartome des glandes péri-biliaires présentent de grandes similitudes morphologiques et phénotypiques et représentent pour certains auteurs la même entité [1]. Ce sont de petites lésions souvent sous-capsulaires et inférieures à 1 cm, généralement infracalculaires et non biopsiées mais plutôt découvertes lors d'explorations chirurgicales de la cavité abdominale. L'adénofibrome biliaire est une tumeur plus rare mais qui peut être de plus grande taille avec un risque de transformation maligne. Il s'agit de complexe biliaire tubulo-kystique mêlés à une abondante stroma-réaction fibreuse. Le diagnostic différentiel sur biopsie peut être difficile avec un cholangiocarcinome bien différencié. Compte tenu de l'indication de résection chirurgicale de cette tumeur et du risque d'un échantillonnage peu représentatif des zones malignes, la place de la biopsie hépatique est donc limitée.

Tableau 2. Classification clinique des lésions/masses hépatiques bénignes

Lésions/masses bénignes ne nécessitant pas de traitement
Hémangiome
Hyperplasie nodulaire focale
Stéatose focale ou foyer dépourvu de stéatose
Lésions/masses bénignes nécessitant un traitement ou une surveillance
Adénome et adénomatoses
Abcès hépatique
Angiomyolipome
Pseudo-tumeur inflammatoire

Les tumeurs solides non hépatocytaires

Il s'agit de lésions pseudo-tumorales (abcès, pseudo-tumeur inflammatoire) ou de néoplasies mésenchymateuses rares (angiomyolipome), se présentant sous la forme de masses développées au sein d'un foie non cirrhotique, parfois dans un contexte clinique qui peut orienter le diagnostic (fièvre, syndrome inflammatoire pour un abcès, ou sclérose tubéreuse de Bourneville pour les angiomyolipomes). La biopsie est souvent nécessaire pour affirmer le diagnostic et éliminer un diagnostic de tumeur maligne [6].

Pseudo-tumeurs inflammatoires

Les pseudo-tumeurs inflammatoires sont des lésions non néoplasiques composées d'un mélange de cellules

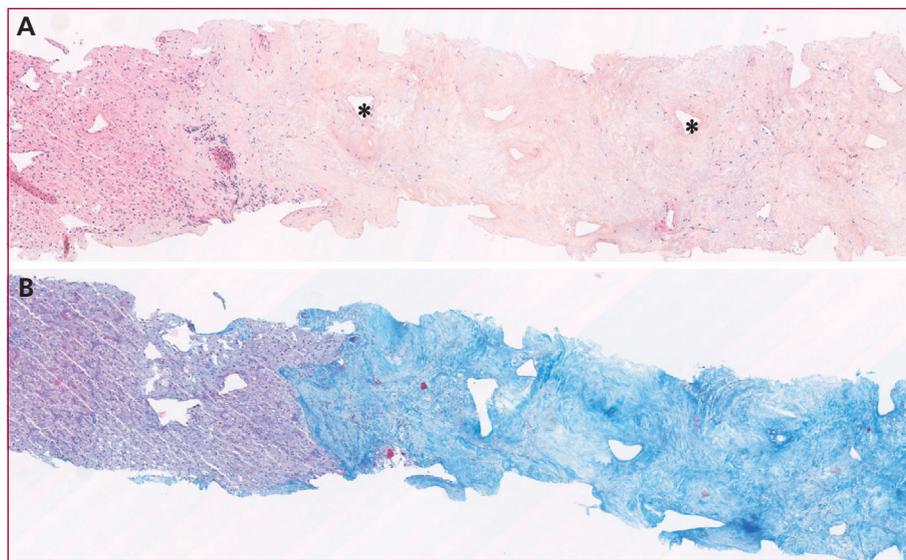


Figure 1. Héangiome sclérosé. A) Coloration HE : plage peu cellulaire faiblement colorée avec peu de lumière vasculaire identifiable (*). B) Trichrome du Masson : coloration bleue soulignant la hyalinose des parois vasculaires totalement sclérosées.

fibroblastiques ou myofibroblastiques, de fibrose et d'un infiltrat inflammatoire souvent riche en plasmocytes, développées dans un contexte de fièvre, douleurs abdominales et perte de poids [7]. L'âge médian de survenue est 50-65 ans avec une prédominance masculine (sex-ratio 3/1). L'origine est inflammatoire ou infectieuse mais il faut distinguer un sous-groupe d'identification importante car sensible à la corticothérapie : les pseudo-tumeurs inflammatoires associées aux maladies à Ig G4. Les plasmocytes sont nombreux, avec un taux de plasmocytes Ig G4+ > 40 % dans le tissu et des lésions de phlébite oblitérante. La présentation clinique et la taille en imposent souvent pour une tumeur maligne. La biopsie permet de porter le diagnostic et d'éviter une chirurgie dans 75 % des cas. Celle-ci doit être répétée jusqu'à élimination d'un autre diagnostic [8]. La principale difficulté diagnostique consiste à éliminer un authentique sarcome (sarcome à cellules folliculaires dendritiques associé au virus d'Epstein-Barr, tumeur myofibroblastique inflammatoire et autres sarcomes) en s'aidant de marqueurs immunohistochimiques ou de la mise en évidence de réarrangements chromosomiques spécifiques de sarcome (sonde EBER pour la détection de virus d'Epstein-Barr, ré-arrangement ALK en hybridation *in situ*) [9].

“ La biopsie permet de porter le diagnostic de pseudo-tumeurs inflammatoires et d'éviter une chirurgie dans 75 % des cas. Celle-ci doit être répétée jusqu'à élimination d'un autre diagnostic ”

L'angiomyolipome

L'angiomyolipome est une tumeur constituée d'un mélange de tissu adipeux mature, de cellules musculaires lisses et de vaisseaux à paroi épaisse [6]. Il est à l'heure actuelle admis que cette tumeur dérive des cellules périvasculaires épithélioïdes (PEComa) qui présentent une double différenciation musculaire et adipeuse et une capacité de synthèse de mélanine (*figure 2*). C'est une tumeur de l'adulte, plus fréquente chez la femme que chez l'homme, le plus souvent de révélation fortuite. Dans 5 à 10 % des cas, cette tumeur est associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville avec des lésions hépatiques multiples et des tumeurs du rein. Le risque de rupture hémorragique est rare. Du fait d'une proportion très variable des différents constituants cellulaires au sein de la tumeur, le diagnostic sur biopsie peut être difficile. L'élément-clé du diagnostic est la présence de cellules musculaires lisses qui expriment des marqueurs de mélanogenèse en immunohistochimie (HMB45, Melan A). Les formes pauvres en cellules adipeuses et avec cellules musculaires épithélioïdes sont trompeuses et peuvent simuler un carcinome hépatocellulaire, seule l'immunohistochimie permettra de poser le diagnostic. Le diagnostic histologique est souvent incontournable car les lésions <5 cm peuvent être surveillées et non réséquées [6].

“ L'élément-clé du diagnostic d'angiomyolipome est la présence de cellules musculaires lisses qui expriment des marqueurs de mélanogenèse en immunohistochimie (HMB45, Melan A) ”

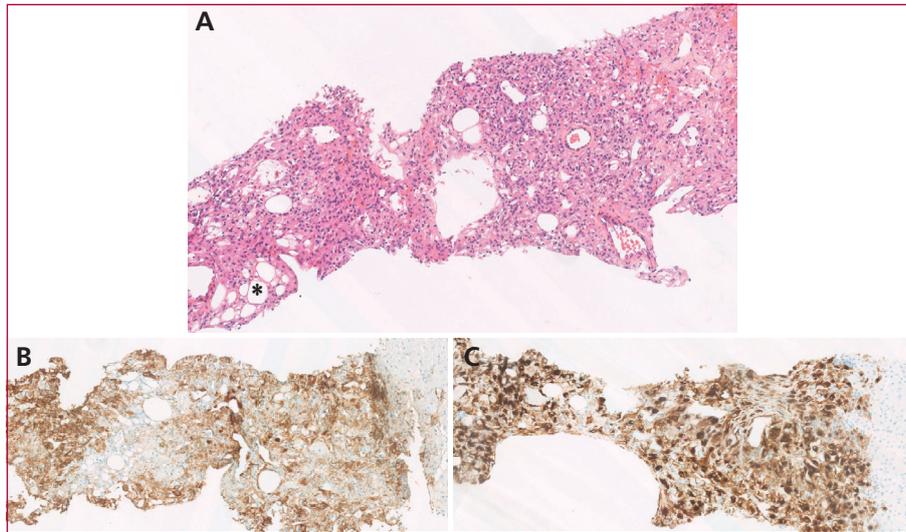


Figure 2. Angiomyolipome. A) Coloration HE $\times 10$. Prolifération de cellules épithélioïdes avec artères et cellules adipeuses (*). B) Immunomarquage anti-actine avec cellules épithélioïdes positives. C) Marquage des mêmes cellules avec HMB45 (marqueur de mélanogenèse).

“ Le diagnostic histologique est souvent incontournable car les lésions < 5 cm peuvent être surveillées et non réséquées ”

Diagnostic anatomo-pathologique et moléculaire des tumeurs hépatocytaires bénignes

Il s'agit de l'hyperplasie nodulaire focale et des adénomes hépatocytaires. Le démantèlement moléculaire récent de ces tumeurs a considérablement éclairé le champ des connaissances de ces proliférations hépatocytaires. Il a abouti à une nouvelle classification pathomoléculaire (classification de Bordeaux puis classification OMS 2010) basée sur l'aspect morphologique des lésions et la détection de marqueurs moléculaires et immunohisto-chimiques qui constitue aujourd'hui un puissant outil diagnostique [10-12]. Les adénomes sont d'authentiques néoplasies avec un risque de transformation en carcinome hépatocellulaire possible mais faible ($< 5\%$) [6]. Il existe également un risque de saignement et d'hémorragie rare mais qui peut être fatal (grossesse). La place de la biopsie hépatique doit donc prendre en compte la nécessité diagnostique, le risque évolutif, les possibilités d'exérèse chirurgicale ou de surveillance et le contexte clinique (grossesse, tumeurs multiples...). À l'inverse, l'hyperplasie nodulaire focale n'est pas une néoplasie mais un processus hyperplasique, sans aucun risque de transformation et peu de risque de saignement pour lequel il n'y a pas d'indication d'exérèse ni de surveillance. Il est donc capital

de bien distinguer les hyperplasies nodulaires focales des adénomes hépatocellulaires.

“ Les adénomes sont d'authentiques néoplasies avec un risque de transformation en carcinome hépatocellulaire possible mais faible ($< 5\%$) ”

L'hyperplasie nodulaire focale

C'est la tumeur bénigne la plus fréquente après l'hémangiome, avec une prévalence estimée d'environ 1 %, bien plus fréquente que l'adénome hépatocyttaire [2, 3, 6]. Il s'agit d'une lésion hyperplasique constituée de nodules hépatocytaires séparés par des bandes fibreuses avec prolifération ductulaire et une cicatrice fibreuse centrale renfermant des vaisseaux artériels dystrophiques. C'est une prolifération polyclonale d'hépatocytes résultant de l'élévation locale du flux sanguin dû à une malformation vasculaire [13]. Le marqueur immunohisto-chimique est l'expression de la glutamine synthétase (GS) en nappes irrégulières (pattern « *map-like* »), c'est-à-dire en larges bandes ramifiées surtout en périphérie de la lésion qui traduit une activation de la β -caténine sans mutation [13]. Elle est généralement caractéristique en imagerie et la biopsie n'est indiquée que dans les cas où celle-ci ne permet pas une identification formelle après examens radiologiques adéquats, en particulier en l'absence de cicatrice fibreuse centrale ou pour les formes atypiques qui peuvent simuler un adénome (HNF riche en stéatose vs.

adénome stéatosique, HNF avec dilatation sinusoidale vs. adénome inflammatoire). Les éléments diagnostiques histologiques peuvent aussi manquer sur biopsie (peu de bandes fibreuses, absence ou peu de ductules), les plus sensibles pour le diagnostic étant l'architecture nodulaire et les vaisseaux dystrophiques. L'immuno-histochimie est alors d'une grande aide diagnostique : CK7 pour la mise en évidence des ductules, marqueurs négatifs des adénomes (SAA et CRP négatifs, marquage LFABP) et surtout marquage en nappes irrégulières de la GS qui ne s'observe pas dans les adénomes (figure 3). Le marquage GS améliore sensiblement le diagnostic d'HNF sur biopsie (86 % de diagnostic formel d'HNF après marquage GS vs. 53 % avec examen morphologique seul) [14].

“ L'hyperplasie nodulaire focale est généralement caractéristique en imagerie et la biopsie n'est indiquée que dans les cas où celle-ci ne permet pas une identification formelle après examens radiologiques adéquats ”

“ Le marquage glutamine synthétase améliore sensiblement le diagnostic de l'hyperplasie nodulaire focale sur biopsie ”

Les adénomes hépatocytaires

La classification patho-moléculaire distingue quatre types d'adénomes hépatocellulaires : l'adénome inactif HNF1a (*hepatocyte nuclear factor 1 apha*), l'adénome inflammatoire, l'adénome muté β -caténine et les adénomes inclassés. À chaque type d'adénome correspond un aspect histologique plus ou moins caractéristique, des marqueurs immunohistochimiques et/ou moléculaires, un contexte clinique (tableau 3). Le risque de complication (hémorragie ou transformation maligne) est également lié au sous-type d'adénome. Sur matériel biopsique, l'immunohistochimie améliore le diagnostic d'adénome et permet surtout d'identifier les différents sous-types [14].

“ Sur matériel biopsique, l'immunohistochimie améliore le diagnostic d'adénome et permet surtout d'identifier les différents sous-types ”

• Adénome inactif HNF1a (30-40 %)

Ces adénomes résultent le plus souvent d'une mutation bi-allélique somatique, uniquement trouvée dans les cellules tumorales, du gène *HNFa*, plus rarement d'une mutation germinale héréditaire dans le cadre du diabète



Figure 3. Hyperplasie nodulaire focale (HNF). Biopsie d'un nodule atypique en imagerie. A) HE \times 5 : prolifération hépatocyttaire nodulaire avec larges bandes fibreuses inflammatoires (*foie non tumoral, avec stéatose). B) Immunomarquage caractéristique en nappes irrégulières de la GS, contrastant avec le marquage périverneux du foie non tumoral (*).

Tableau 3. Critères diagnostiques des tumeurs hépatocytaires bénignes

	Histologie	Marqueurs immunohistochimiques	Marqueurs moléculaires	Contexte clinique
Hyperplasie nodulaire focale	Nodules hépatocytaires, cicatrice fibreuse centrale avec artères dystrophiques, prolifération ductulaire	Expression GS en nappes irrégulières (pattern « map-like »)	Augmentation ratio angiotensine 1/angiotensine 2	
Adénome inactivé HNF1a 30-40 %	Stéatose	Perte d'expression LFABP	Mutation somatique bi-allélique de HNF1a Mutation germinale héréditaire + mutation somatique mono-allélique de HNF1a	Diabète MODY3, adénomatoses
Adénome inflammatoire 40-50 %	Inflammation, dilatation sinusoidale et congestion	Surexpression CRP et SAA	Mutations activatrices IL6ST (65 %), STAT3 (5 %), GNAS (5 %), autres...	Surcharge pondérale, syndrome métabolique, alcool
10 % sont aussi mutés β-caténine	Le plus souvent sans atypie	Association des 2 types d'immunomarquages positifs : inflammatoire et β-caténine	Association avec mutation β-caténine	
Adénome muté β-caténine (10-15 %)	Atypies cytologiques	Expression forte et diffuse ou hétérogène de la GS Marquage aberrant nucléaire ou cytoplasmique de la β-caténine (souvent focal)	Mutation exon 3 gène CTNNB1 (β-caténine)	Glycogénose type 1 ou 3, prise d'androgène
Adénome inclassé (10 %)	Le plus souvent sans atypie, sans particularité morphologique	Non déterminé	À identifier	
Carcinome hépatocellulaire	Dysplasie, pseudo-glandes, épaississement des travées hépatocytaires, perte de la trame réticulinique	Expression forte et diffuse de la GS Marquage aberrant nucléaire ou cytoplasmique de la β-caténine Expression glypican 3, HSP70	Mutation exon 3 gène CTNNB1 + mutation promoteur TERT + autres anomalies moléculaires	

En gras : marqueurs disponibles en routine dans les laboratoires d'anatomie pathologique (avec expertise en hépatologie). En gras et en italique : marqueurs nécessitant un laboratoire de biologie moléculaire mais réalisable dans certaines plateformes régionales de génétique des tumeurs.

non-insulino-dépendant de type 3 (MODY3) et se présente alors souvent sous la forme d'adénomatoses. Le gène *HNF1a* est impliqué dans la glucogénèse et le métabolisme lipidique. Son inactivation entraîne une stimulation de la synthèse des acides gras responsable de la stéatose et une perte d'expression de LFABP, protéine cytoplasmique impliquée dans le trafic cytoplasmique des acides gras. Histologiquement, les hépatocytes tumoraux sont stéatosiques avec une perte d'expression constante de la LFABP en immunohistochimie (100 % de spécificité et de sensibilité pour le diagnostic d'adénome inactivé HNF1

alpha). Le risque de transformation maligne est très faible, justifiant une surveillance radiologique quelle que soit la taille. L'IRM permet généralement d'identifier les adénomes HNF1a (stéatosique) et la biopsie est réservée uniquement aux lésions > 5 cm pour confirmer ce diagnostic [14].

“ Pour les adénomes inactivés HNF1a, les hépatocytes tumoraux sont stéatosiques avec une perte d'expression constante de la LFABP en immunohistochimie ”

“ L'IRM permet généralement d'identifier les adénomes HNF1a (stéatosique) et la biopsie est réservée uniquement aux lésions > 5 cm pour confirmer ce diagnostic ”

• Adénome inflammatoire (40-50 %)

L'anomalie moléculaire commune de ces adénomes est l'activation de la voie JAK/STAT (par mutation de différents gènes : *IL6ST*, *STAT3*, *GNAS*...) responsable du phénotype inflammatoire clinique (élévation de la CRP sérique, plus rarement anémie inflammatoire) et tumoral. Ce sont des tumeurs développées essentiellement chez les femmes et souvent associées à une surcharge pondérale, un syndrome métabolique ou une consommation excessive d'alcool. Histologiquement, il s'agit d'une prolifération d'hépatocytes en fines travées parcourue d'artères isolées avec typiquement une inflammation focale ou diffuse, des dilatations sinusoidales et une congestion expliquant le risque accru d'hémorragie de ce type d'adénome et ses caractéristiques en IRM. Il existe une surexpression dans les hépatocytes tumoraux des protéines de l'inflammation CRP et SAA facilement détectable en immunohistochimie. Le plus souvent caractéristique, la présentation histologique peut être variable, simulant un adénome HNF1a pour les formes riches en stéatose ou une HNF pour les formes avec bandes fibreuses, artères dystrophiques et ductules. L'immunohistochimie en utilisant les différents marqueurs protéiques (LFABP, CRP et SAA) permet le plus souvent de

classer correctement ces adénomes [16]. Enfin, environ 10 % des adénomes inflammatoires présentent également une mutation de la β -caténine, sans atypies cytologiques mais avec le même profil de marquage de la GS et de la β -caténine que les adénomes mutés β -caténine (cf. *infra*) et le même risque élevé de transformation maligne (figure 4).

“ Pour les adénomes inflammatoires, il existe une surexpression dans les hépatocytes tumoraux des protéines de l'inflammation CRP et SAA facilement détectable en immunohistochimie ”

“ Environ 10 % des adénomes inflammatoires présentent une mutation de la β -caténine ”

• Adénome muté β -caténine (10 à 15 %)

Définis par une mutation activatrice (exon 3) du gène *CTNNB1*, codant pour la β -caténine. Ces adénomes sont le plus souvent observés chez l'homme ou dans un contexte clinique particulier (glycogénose type 1 ou 3, prise d'androgène anabolisant...) et présentent un risque de transformation maligne plus important que les autres types d'adénomes (jusqu'à 50 %). Morphologiquement, des atypies cytologiques et architecturales (pseudo-glandes, épaissement des travées hépatocytaires) sont souvent

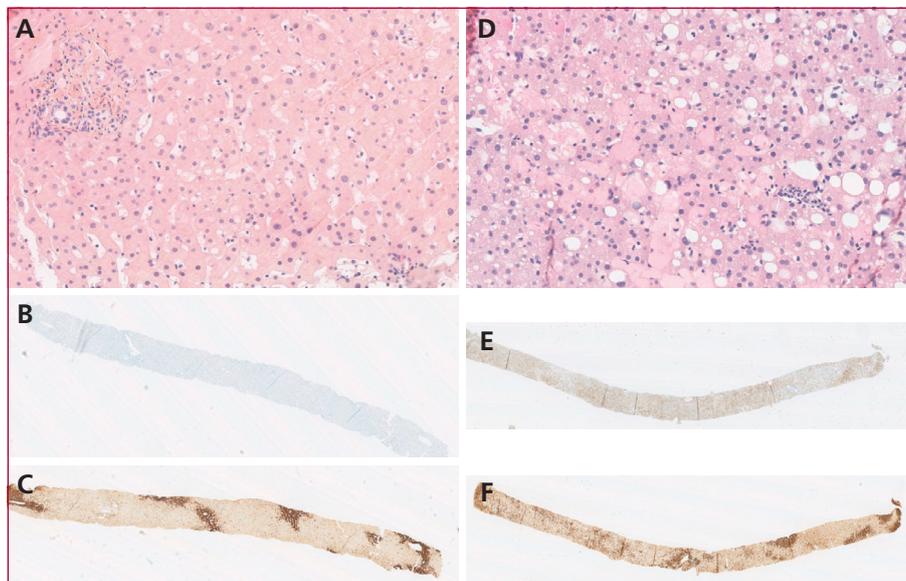


Figure 4. Exemple de l'intérêt de la biologie moléculaire pour le diagnostic d'adénome inflammatoire muté β -caténine. A) Foie non tumoral, HE \times 30. B) Foie non tumoral : immunomarquage SAA négatif. C) Immunomarquage GS périveineux du foie non tumoral. D) Foie tumoral : prolifération d'hépatocytes réguliers, sans atypies, avec dilatation sinusoidale, stéatose et inflammation, HE \times 30. E) Foie tumoral : immunomarquage SAA positif, diffus. F) Foie tumoral avec marquage focal de la GS, peu différent du foie non tumoral. Détection dans ce cas d'une mutation c. 133T>C ; p S45P de l'exon 3 *CTNNB1*.

observées et la distinction avec un carcinome hépatocellulaire bien différencié peut être très difficile. La GS, cible de la β -caténine est surexprimée avec en immunohistochimie un marquage intense et souvent diffus, mais parfois plus focal. La translocation nucléaire de la forme mutée de la β -caténine étant accrue, il existe un marquage aberrant nucléaire ou cytoplasmique en immunohistochimie contrastant avec le marquage membranaire des hépatocytes du foie non tumoral. Cependant, ce type de marquage est souvent focal, ne concernant que quelques hépatocytes tumoraux et de faible sensibilité surtout sur matériel biopsique [17]. Une étude récente montre que la présence d'autres mutations telles que les mutations du promoteur de *TERT* (*telomerase reverse transcriptase*), est fortement associée à la transformation maligne, mais ce marqueur n'est pas encore disponible en routine [18]. Les critères en faveur d'un carcinome hépatocellulaire sont la présence d'anomalies architecturales plus marquées, la perte de la trame réticulinique et en immunohistochimie l'expression du glypican 3 et de HSP70 (*Heat Shock Protein 70*) [19].

“ La glutamine synthétase, cible de la β -caténine est surexprimée avec, en immunohistochimie, un marquage intense et souvent diffus, mais parfois plus focal ”

• Adénomes inclassés

Environ 10 % des adénomes ne présentent aucune caractéristique histologique ni moléculaire. Leur risque de transformation maligne paraît faible [18].

Autres tumeurs hépatocytaires bénignes

• Nodules stéatosiques ou dépourvus de stéatose

Il s'agit de plages de parenchyme hépatique avec une charge stéatosique différente du parenchyme adjacent (plus de stéatose ou moins de stéatose) observées dans un contexte de stéatopathie. Ces lésions sont souvent sous-capsulaires, bien connues des radiologues et font rarement l'objet d'une biopsie. Le principal diagnostic différentiel pour le pathologiste est l'adénome hépatocellulaire, en particulier l'adénome HNF1a. Elles s'en distinguent par la présence d'espaces portes dans les plages stéatosiques et une expression normale de L FABP en immunohistochimie [2].

• Nodules hépatocytaires et maladie vasculaire (syndrome de Budd-Chiari, malformations, shunt porto-systémique...)

Les anomalies de la circulation hépatiques peuvent s'accompagner de la formation de nodules d'origine

variée : hémangiome, HNF, nodules régénératifs de type HNF (*FNH-like*), adénomes hépatocytaires et nodules hépatocytaires plus difficiles à classer [20]. Dans ce contexte, les nodules sont volontiers multiples, associant ces différents types histologiques. Le risque de transformation maligne était connu mais moins bien évalué que dans les adénomes développés sur foie sain. Une étude récente suggère que le risque de transformation des adénomes serait plus élevé que sur foie sain et montre la valeur des marqueurs immunohistochimiques pour identifier et classer les authentiques adénomes [21]. Les adénomes identifiés correspondaient aux mêmes sous-types que ceux développés sur foie sain (HNF1a muté, inflammatoire et muté β -caténine). La place de la biopsie hépatique est probablement plus importante dans ce contexte car les lésions sont plus difficiles à classer radiologiquement, sans seuil de taille défini pour le risque de transformation. Son intérêt majeur est l'élimination du diagnostic de malignité.

“ En cas de maladie vasculaire du foie, la place de la biopsie hépatique est probablement plus importante ”

Cas particulier des tumeurs multiples

Il convient de connaître le nombre exact de nodules, et de classer au mieux radiologiquement chaque nodule afin de distinguer clairement les nodules sans risque évolutif (hémangiome et HNF) des nodules néoplasiques hépatocytaires potentiellement évolutifs. Ainsi la prise en charge des nodules hépatocytaires, qu'il y ait moins de 10 adénomes (adénomes multiples) ou plus de 10 (adénomatoses), est identique à celle des tumeurs solitaires [22]. La place de la biopsie hépatique sera déterminée en fonction du contexte clinique et de la taille des nodules : généralement non indiquée pour les adénomatoses familiales MODY3 car très faible risque de transformation maligne, à discuter si moins de 5 cm pour les autres formes génétiques (glycogénose et syndrome de McCune-Albright) ou non génétique (maladie vasculaire) et pour toutes les lésions non classées ou classées adénomes inflammatoires.

“ En cas de tumeurs multiples, la place de la biopsie hépatique sera déterminée en fonction du contexte clinique et de la taille des nodules ”

La classification patho-moléculaire est robuste, reproductible et d'un intérêt clinique majeur [23, 24]. Malgré tout, on estime qu'environ 10 % des tumeurs hépatocytaires

restent inclassés particulièrement par analyse sur biopsie [2]. Ces limites sont en partie liées aux difficultés d'analyse de certains marquages qui demandent une interprétation rigoureuse, voire le recours à la biologie moléculaire, et à son application à des nodules hépatocytaires développés hors foie normal [17, 20, 25, 26].

Malgré tout, on estime qu'environ 10 % des tumeurs hépatocytaires restent inclassés

En 2015, quelle est la place de la biopsie dans la prise en charge des tumeurs bénignes ?

L'IRM (± l'échographie de contraste) permet le diagnostic de la majorité des tumeurs hépatiques bénignes et

réduit la place de la biopsie [15]. Celle-ci est indispensable pour toute tumeur hépatique non classée en imagerie (ou avec un doute avec une tumeur maligne). Dans les autres cas, elle doit être discutée en fonction du contexte clinique, du sexe, de la taille et du nombre de tumeur ainsi que de l'objectif thérapeutique. Pour tout adénome chez un homme, ou de taille > 5 cm quel que soit le sexe, la biopsie n'est en pratique pas réalisée car il existe une indication d'exérèse chirurgicale d'emblée compte tenu du risque élevé de transformation maligne [6, 28]. La biopsie d'un adénome stéatosique > 5 cm permet d'affirmer formellement le diagnostic d'adénome HNF1a muté et de proposer une surveillance. La place de la biopsie pour les adénomes < 5 cm est moins consensuelle : c'est le seul moyen d'identifier les formes mutés β -caténine, à fort risque de transformation maligne mais avec une évolution lente autorisant pour certains auteurs une surveillance étroite et une exérèse en cas de modifications radiologiques (figure 5) [6, 27, 28].

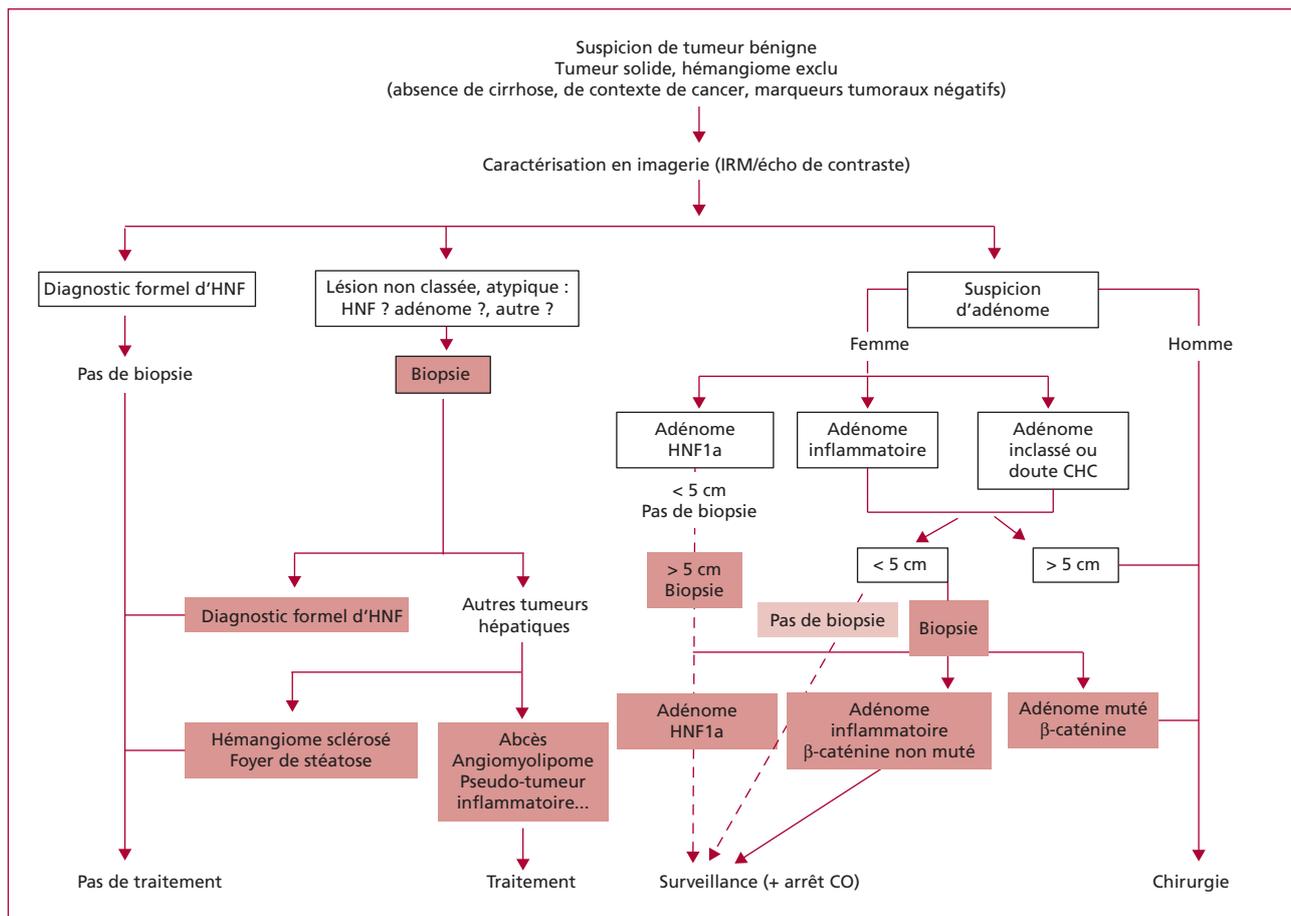


Figure 5. Proposition d'algorithme d'indication de la biopsie hépatique pour suspicion de tumeur bénigne solide.

“ La biopsie hépatique est indispensable pour toute tumeur hépatique non classée en imagerie (ou avec un doute avec une tumeur maligne). Dans les autres cas, elle doit être discutée en fonction du contexte clinique, du sexe, de la taille et du nombre de tumeur ainsi que de l'objectif thérapeutique ”

Quelles sont les bonnes conditions pour un diagnostic optimal sur biopsie ?

Lorsqu'une indication de biopsie hépatique est retenue, il est important de communiquer au pathologiste le contexte clinique de la découverte de la lésion (fortuite, bilan d'extension d'une maladie cancéreuse, médicaments, contexte génétique...) et les données radiologiques.

La taille de la zone tumorale examinée sur la biopsie doit être suffisante.

L'analyse concomitante d'une biopsie de foie non tumoral est essentielle car elle permet une comparaison des aspects morphologiques et des immunomarquages entre foie tumoral et non tumoral. Ceci est particulièrement important pour distinguer un carcinome hépatocellulaire bien différencié d'un adénome, pour évaluer une différence d'expression des marqueurs immunohistochimiques et pour chercher des signes d'hépatopathie associée (stéatose, fibrose, etc.).

“ L'analyse concomitante d'une biopsie de foie non tumoral est essentielle ”

Les biopsies doivent être fixées dans du formol 4 % tamponné neutre pour une analyse en immunohistochimie optimale et en biologie moléculaire. En effet, la recherche de mutations simples telles que les mutations de l'exon 3 de la β -caténine est réalisable sur du matériel biopsique fixé formol. Dans la mesure du possible, une biopsie tumorale congelée doit être faite pour recherches moléculaires plus extensives.

La qualité du diagnostic dépend de l'expertise du pathologiste en hépatologie et de l'utilisation d'un nombre restreint d'anticorps : anti-GS (\pm β -caténine), anti-CRP (\pm anti-SAA) et anti-LFABP. En cas de difficulté diagnostique, le prélèvement peut être adressé à un centre de référence en hépatologie qui dispose également des outils moléculaires. La recherche de la mutation de l'exon 3 de la β -caténine (mutation concogénique) est réalisable dans la majorité des plateformes régionales de génétique somatique des tumeurs (plateformes labellisées INCa) mais pose un problème de prise en charge financière. Le déploiement des nouvelles techniques de séquençage haut

débit devrait permettre bientôt la recherche en routine de mutations oncogéniques additionnelles.

“ La qualité du diagnostic dépend de l'expertise du pathologiste en hépatologie et de l'utilisation d'un nombre restreint d'anticorps ”

Take home messages

- Les tumeurs hépatiques bénignes les plus fréquentes sont non néoplasiques, sans risque de complication, ni de transformation (hémangiome, hyperplasie nodulaire focale). Leur diagnostic est radiologique et la biopsie est inutile.
- L'aspect en imagerie de l'hémangiome sclérosé peut être trompeur mais son diagnostic sur biopsie est aisé.
- La biopsie est indiquée en cas de doute en imagerie entre adénome et hépatocarcinome et pour toute tumeur non classée.
- Le diagnostic d'HNF peut être difficile sur biopsie, mais facilité par le marquage caractéristique, en nappes irrégulières, de la GS en immunohistochimie.
- Sur biopsie, l'immunohistochimie permet d'identifier les 4 sous-types d'adénomes (HNF1a inactivé, inflammatoire, muté β -caténine et inclassé) avec une bonne fiabilité, à l'aide d'un panel limité d'anticorps : anti-GS, anti-CRP (\pm anti SAA), anti-LFABP et β -caténine.
- La seule indication de biopsie d'adénomes > 5 cm concerne les adénomes mutés HNF1a pour confirmer le diagnostic et permettre un traitement conservateur. Les autres types d'adénomes doivent être réséqués d'emblée compte tenu de leur risque élevé de complications.
- Il n'existe pas de consensus sur l'intérêt de la biopsie des adénomes < 5 cm. Elle n'est généralement pas utile pour les adénomes HNF1a (très faible risque évolutif). Pour les autres sous-types histologiques, seule la biopsie permet d'identifier les mutations de la β -caténine, véritable marqueur de risque de transformation maligne.

Liens d'intérêts : interventions ponctuelles pour les laboratoires Merck Serono et Roche. ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the liver and the intrahepatic bile duct. In: *World Health Organisation classification of tumors of the digestive system*. IARC press, Lyon, 2010 : 196-97.

- 2. Venkatesh SK, Chandan V, Roberts LR. Liver masses : a clinical, radiological and pathological perspective. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 1414-29.**
- 3. Bertino G, Arditi A, Demma S, et al. Rare benign tumors of the liver: still rare? *J Gastrointest Canc* 2014 ; 45 : 202-17.**
- 4. Makhoul HR, Ishak KG. Sclerosed hemangioma and sclerosing cavernous hemangioma of the liver : a comparative clinicopathologic and immunohistochemical study with emphasis on the role of mast cells in their histogenesis. *Liver* 2002 ; 22 : 70-8.**
- 5. Christison-Lagay E, et al. Hepatic hemangioma : subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *JPS* 2007 ; 42 : 62-8.**
- 6. Belghiti J, Cauchy F, Paradis V, Vilgrain V. Diagnosis and management of solid benign liver lesions. *Nat Rev Gastroenterol* 2014 ; 11 : 737-49.**
- 7. Miettinen M, Fletcher CDM, Kindblom LG, Zimmermann A, Tsui WMS. Mesenchymal tumours of the liver. In: *World Health Organisation classification of tumors of the digestive system*. IARC press, Lyon, 2010 ; 241-50.**
- 8. Goldsmith P, et al. Inflammatory pseudotumours of the liver: a spectrum of presentation and management options. *Eur J Surg Oncol* 2009 ; 35 : 1295-8.**
- 9. Selves J, Meggetto F, Brousset P, et al. Inflammatory pseudotumor of the liver. *Evidence for follicular dendritic reticulum cell proliferation associated with clonal Epstein-Barr virus* *Am J Surg Pathol* 1996 ; 20 : 747-53.**
- 10. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, et al. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology* 2007 ; 46 : 740-8.**
- 11. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, et al. Hepatocellular management and phenotypic classification : the Bordeaux experience. *Hepatology* 2009 ; 50 : 481-9.**
- 12. Bioulac Sage P, Balabaud C, Wanless I. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. WHO classification of tumours of the liver and the intrahepatic bile duct. In: *World Health Organisation classification of tumors of the digestive system*. IARC press, Lyon, 2010 : 198-204.**
- 13. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Rullier A, et al. Over-expression of glutamine synthetase in focal nodular hyperplasia: a novel easy diagnostic tool in surgical resection. *Liver Int* 2009 ; 29 : 459-65.**
- 14. Bioulac-Sage P, Cubel G, Tauji S, 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.**
- 15. Agrawal S, Agarwal S, Arnason T, Saini S, Belghiti J. Management of hepatocellular adenoma : recent advances. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 13 : 1221-30.**
- 16. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Interest of immunohistochemistry for the diagnosis of benign hepatocellular tumors. *Ann Pathol* 2010 ; 30 : 439-47.**
- 17. Bioulac-Sage P, Sempoux C, Balabaud C. Immunohistochemical pitfalls in the diagnosis of focal nodular hyperplasia and inflammatory hepatocellular adenoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014 ; 38 : 245-9.**
- 18. Pilati C, Letouze E, Nault JC, et al. Integrative genomic profiling of hepatocellular adenomas reveals recurrent FRK activating mutations and mutational processes of malignant transformation. *Cancer Cell* 2014 ; 25 : 428-41.**
- 19. Raft MB, Jørgensen EN, Vainer B. Gene mutations in hepatocellular adenomas. *Histopathology* 2015 ; 66 : 910-21.**
- 20. Kondo F, Fukasato T, Kudo M. Pathological diagnosis of benign hepatocellular nodular lesions based on the new world health organization classification. *Oncology* 2014 ; 87 : 37-49.**
- 21. Sempoux C, Paradis V, Komuta M, et al. Hepatocellular nodules expressing markers of hepatocellular adenomas in Budd-Chiari syndrome and other rare hepatic vascular disorders. *J Hepatol* 2015 Jun 25. pii : S0168-8278(15)00409-2. doi : 10.1016/j.jhep.2015.06.017.**
- 22. Frulio N, Chiche L, Bioulac-Sage P, Balabaud C. Hepatocellular adenomatosis : what should the term stand for! *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014;132-6.**
- 23. Bellamy CO, Maxwell RS, Prost S, Azodo IA, Powell JJ, Manning JR. The value of immunophenotyping hepatocellular adenomas : consecutive resections at one UK centre. *Histopathology* 2013 ; 62 : 431-45.**
- 24. Shafizadeh N, Genrich G, Ferrell L, Kakar S. Hepatocellular adenomas in a large community population, 2000 to 2010: reclassification per current World Health Organization classification and results of long-term follow-up. *Hum Pathol* 2014 ; 45 : 976-83.**
- 25. Sempoux C, Chang C, Gouw A, et al. Benign hepatocellular nodules : what have we learned using the patho-molecular classification. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013 ; 37 : 322-7.**
- 26. Kakar S, Torbenson M, Jain D, Wu TT, Yeh M, Ferrell LD. Immunohistochemical pitfalls in the diagnosis of hepatocellular adenomas and focal nodular hyperplasia : accurate understanding of diverse staining patterns is essential for diagnosis and risk assessment. *Mod Pathol* 2015 ; 28 : 159-60.**
- 27. Nault JC, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Hepatocellular benign tumors-from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology* 2013 ; 144 : 888-902.**
- 28. Blanc JF, Frulio N, Chiche L, Sempoux C, Annet L, Hubert C, et al. Hepatocellular adenoma management : call for shared guidelines and multidisciplinary approach. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015 ; 39 : 180-7.**