

Caractérisation patho-moléculaire des tumeurs bénignes du foie

Patho-molecular characterization of benign liver tumors

Paulette Bioulac-Sage

CHU Bordeaux,
Hôpital Pellegrin,
service de pathologie,
Inserm UMR 1053,
Université de Bordeaux,
33076 Bordeaux cedex, France

e-mail : <paulette.bioulac-sage@u-bordeaux2.fr>

Résumé

L'identification de voies moléculaires altérées dans les tumeurs hépatocellulaires bénignes et malignes a considérablement accru la compréhension de la tumorigénèse hépatocellulaire. Des marqueurs immunohistochimiques découlant de ces altérations moléculaires contribuent à un diagnostic plus précis et une classification patho-moléculaire, avec d'étroites corrélations génotype/phénotype. Dans l'hyperplasie nodulaire focale, l'activation zonale périveineuse de la voie β -caténine, sans mutations du gène *CTNNB1*, se traduit en immunohistochimie par une surexpression hétérogène de la glutamine synthétase, très caractéristique, en « carte de géographie ».

Les adénomes hépatocellulaires représentent une entité hétérogène, constituée de 4 sous-groupes : 1) mutations inactivatrices du gène *HNF1A* (35-40 %) ; 2) adénomes inflammatoires avec mutations activatrices de différents gènes conduisant à l'activation de STAT3 (50 %) ; 3) mutations activatrices de la voie β -caténine (10-15 %). Il est possible d'identifier ces 3 sous-types en immunohistochimie : respectivement, perte de la protéine *liver fatty acid binding protein*, expression de la *C reactive protéine*, surexpression de la glutamine synthétase avec marquage nucléaire aberrant de β -caténine. 10 % des adénomes inflammatoires, la moitié des adénomes mutés β -caténine expriment à la fois le phénotype inflammatoire et activé β -caténine. L'expression forte et diffuse, parfois hétérogène de la glutamine synthétase est corrélée aux mutations de l'exon 3 sur différents hot spots. Il est essentiel d'identifier ce sous-groupe muté β -caténine (exon 3), avec ou sans un phénotype inflammatoire associé, du fait de leur haut risque de transformation maligne. Les mutations du promoteur de *TERT*, absentes dans tous les sous types d'adénomes classiques, sont nécessaires à la transformation maligne, et uniquement pour les adénomes mutés β -caténine, inflammatoires ou non. 4) Les adénomes inclassés, sans marqueurs spécifiques, représentent moins de 10 %.

L'utilisation universelle de cette classification patho-moléculaire devrait conduire, par une approche multidisciplinaire, à une meilleure prise en charge des patients.

■ **Mots clés** : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatocellulaire, classification patho-moléculaire, marqueurs immunohistochimiques

Abstract

The identification of various molecular pathways altered in benign and malignant hepatocellular tumors has increased the knowledge of hepatocellular tumorigenesis. Immunohistochemical markers derived from identification of different molecular alterations in benign hepatocellular tumors are useful in clinical

**HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive**

Tirés à part : P. Bioulac-Sage

Pour citer cet article : Bioulac-Sage P. Caractérisation patho-moléculaire des tumeurs bénignes du foie. *Hépatogastro* 2015 ; 22 : 728-737. doi : 10.1684/hpg.2015.1206

doi: 10.1684/hpg.2015.1206

pathology practice, contributing to accurate diagnosis and classification of these tumors, with good genotype/phenotype correlations.

In focal nodular hyperplasia, there is an up-regulation of the β -catenin pathway without CTNNB1 gene mutations, leading to an overexpression of glutamine synthetase, heterogeneously distributed in a characteristic "map-like" pattern. Hepatocellular adenomas are an heterogeneous entity, composed of 4 subgroups: 1) mutations inactivating HNF1A gene (35-40%); 2) the inflammatory phenotype with activating mutations of different genes leading to STAT3 activation (50%); 3) mutations activating β -catenin pathway (10-15%). Using immunomarkers, it is possible to identify on fixed paraffin tissue comparing tumoral and non tumoral tissue, the 3 molecular subtypes : lack of liver fatty acid binding protein, expression of C reactive protein, overexpression of glutamine synthetase with aberrant nuclei β -catenin staining respectively. 10% of inflammatory adenomas, half of β -catenin adenomas displayed both inflammatory and β -catenin activated phenotypes. A diffuse and strong expression of glutamine synthetase is related to exon 3 mutations on particular hot spots. Of particular clinical relevance is the identification of exon 3 β -catenin mutated subgroup, with or without associated inflammatory phenotype, due to its high risk of malignant transformation. TERT promoter mutations, not found in classical benign adenomas, are required to promote malignant transformation, and only in the β -catenin activated subtype, with or without an associated inflammatory phenotype. 4) Finally the unclassified adenomas without any specific marker represent less than 10%. It is hoped that the knowledge and worldwide use of this patho-molecular classification will lead, through a multidisciplinary approach, to a better management of patients.

■ **Key words:** focal nodular hyperplasia, hepatocellular adenoma, patho-molecular classification, immunohistochemical markers

Parmi les tumeurs bénignes du foie, les tumeurs non épithéliales avec les hémangiomes sont les plus fréquentes, à côté d'autres tumeurs rares comme l'angiomyolipome. Les tumeurs épithéliales peuvent être d'origine biliaire ou hépatocyttaire.

Ne seront envisagées ici que les tumeurs bénignes hépatocellulaires : hyperplasie nodulaire focale (HNF) et adénome hépatocellulaire (AHC).

L'identification de voies moléculaires altérées a considérablement accru la compréhension de la tumorigenèse hépatocellulaire bénigne et maligne. De plus, des marqueurs immunohistochimiques découlant de ces altérations moléculaires ont permis de grandes avancées dans la connaissance de ces tumeurs, à la base d'une classification patho-moléculaire, s'appuyant sur d'étroites corrélations génotype/phénotype [1-5], avec des retombées cliniques quant à leur diagnostic plus précis et, à terme, une meilleure prise en charge des patients.

“ **L'identification de voies moléculaires altérées a considérablement accru la compréhension de la tumorigenèse hépatocellulaire bénigne et maligne** ”

HNF et AHC surviennent habituellement sur foie sain (parfois stéatosique) et dans le même contexte (femme, sous contraceptifs oraux). Leur diagnostic s'appuie aujourd'hui sur des critères phénotypiques précis, en même temps que la caractérisation moléculaire de ces tumeurs a beaucoup progressé.

“ **Hyperplasie nodulaire focale et adénome hépatocellulaire surviennent habituellement sur foie sain (parfois stéatosique) et dans le même contexte (femme, sous contraceptifs oraux)** ”

L'hyperplasie nodulaire focale

L'HNF (touchant 0,6 à 3 % de la population générale) est la lésion bénigne du foie la plus fréquente après l'hémangiome, solitaire dans deux tiers des cas, de taille variable et souvent de découverte fortuite. Son diagnostic est avant tout du domaine de l'imagerie qui en fait le diagnostic dans plus de 80 % des cas, laissant au pathologiste une minorité de cas non caractéristiques et

donc souvent de diagnostic plus difficile. L'HNF est une pseudo-tumeur bien limitée, non encapsulée, réactionnelle à une anomalie du flux sanguin artériel, secondaire à une malformation vasculaire primitive ou secondaire. Elle peut être associée à d'autres maladies vasculaires malformatives (maladie de Rendu-Osler, agénésie de la veine porte...) ou tumorales (hémangio-endothéliome épithélioïde...).

Au plan pathologique, l'HNF correspond à une lésion hépatocellulaire multinodulaire, traversée par des bandes fibreuses plus ou moins épaisses émanant d'une zone fibreuse étoilée centrale ou excentrée contenant de gros vaisseaux dystrophiques, à paroi épaisse et lumière étroite, parfois thrombosée ; avec à l'interface hépatocytes/bandes fibreuses, une réaction ductulaire mêlée à des éléments inflammatoires surtout lymphocytaires. Toutefois, ces signes cardinaux très caractéristiques ne sont pas toujours au complet, et d'autres peuvent être trompeurs (stéatose, plages de dilatation sinusoidale...) pouvant rendre le diagnostic plus difficile, requérant alors des données immunohistochimiques complémentaires (voir ci-dessous). *Au plan moléculaire*, l'HNF correspond à une prolifération hépatocyttaire polyclonale [6]. Même si des altérations chromosomiques ont pu être décrites, aucune mutation génétique somatique n'est connue à ce jour. Par contre, il existe un déséquilibre au niveau des gènes angiopoïétines impliqués dans la maturation vasculaire avec une augmentation du rapport ANGPT1/ANGPT2, venant à l'appui de l'hypothèse pathogénique vasculaire de l'HNF [7].

“ **Au plan moléculaire, l'hyperplasie nodulaire focale correspond à une prolifération hépatocyttaire polyclonale** ”

De plus, il existe dans l'HNF une activation zonale, périveineuse de la voie β -caténine, mais sans mutation du gène [8] ; en corollère, la glutamine synthétase (GS), gène cible de β -caténine, est focalement surexprimée, se traduisant en immunohistochimie par un aspect caractéristique en larges plages hépatocytaires fortement positives, anastomosées entre elles, « en carte de géographie » (figure 1) prédominant en périphérie de la lésion et le plus souvent centrées par des veines, alors que ces zones GS-positives restent habituellement à distance des bandes fibreuses [9]. Cet immunomarquage GS contraste avec le foie normal adjacent où la positivité est zonale, très régulière, limitée à 1 ou 2 travées hépatocytaires autour des veines centrolobulaires. Par contre, il n'existe pas de marquage nucléaire aberrant de β -caténine. Cet aspect d'immunomarquage GS si particulier, quasi constant dans les HNF, peut aider d'une part au diagnostic des formes difficiles d'HNF (critères histologiques habituels incomplets et/ou présence de signes trompeurs), d'autre part à différencier les tumeurs hépatocellulaires bénignes entre elles.

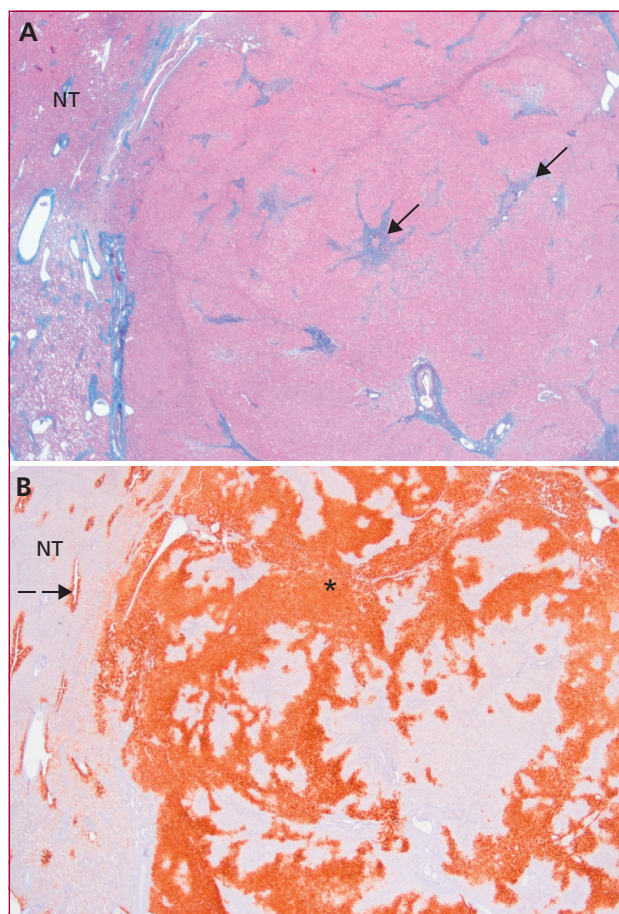


Figure 1. Hyperplasie nodulaire focale (HNF). A) Aspect histologique non typique limité à quelques courtes travées fibreuses (flèches) au sein de la prolifération hépatocellulaire. B) Aspect typique de l'immunomarquage glutamine synthétase « en carte de géographie » (*) permettant d'affirmer le diagnostic d'HNF, contrastant avec l'immunomarquage normal du foie non tumoral limité à 1 ou 2 rangées d'hépatocytes autour des veines centrolobulaires (flèche en pointillés).

La voie β -caténine jouant un rôle dans la zonation du foie, l'augmentation du flux artériel dans l'HNF pourrait expliquer, au moins en partie, cette activation de la voie β -caténine, sans mutation du gène.

Les nodules HNF-like ressemblant aux HNF en imagerie et en macroscopie, rencontrés souvent sur foie cirrhotique ou dans les hépatopathies vasculaires (par exemple, Budd-Chiari) ne présentent pas les altérations moléculaires et immunophénotypiques des HNF [8].

Les adénomes hépatocellulaires

Beaucoup plus rare que l'HNF, l'adénome hépatocellulaire correspond à une prolifération tumorale d'hépatocytes bien différenciés, richement vascularisée, sans espace

porte, ni canal biliaire interlobulaire. De taille très variable, ils peuvent être unique, multiple, voire innombrable, rentrant alors dans le cadre d'une adénomatoses : plus de 10 nodules, de taille diverse et souvent très petits, visibles par le chirurgien à la surface du foie.

“ L'adénome hépatocellaire correspond à une prolifération tumorale d'hépatocytes bien différenciés, richement vascularisée, sans espace porte, ni canal biliaire interlobulaire ”

Ce sont des tumeurs monoclonales avec différents types de mutations récurrentes définissant des sous-types d'adénomes, avec pour chacun des caractéristiques cliniques, phénotypiques et évolutives particulières, de mieux en mieux connues [1-5, 10, 11].

Les adénomes mutés pour le gène HNF1A (35-40 % des adénomes)

Dans ce sous-type d'AHC, il existe des mutations bi-alléliques inactivatrices du gène *HNF1A*, gène suppresseur de tumeur, situé sur le chromosome 12q24.2 [12]. Ce gène code pour un facteur de transcription : l'*Hepatocyte Nuclear Factor 1α* (HNF1α) impliqué dans la différenciation hépatocytaire, le métabolisme glucidique et lipidique, et contrôlant l'expression de nombreux gènes hépatiques (β-fibrinogène, α1 anti-trypsin, albumine...). Les mutations *HNF1A* sont somatiques dans 90 % des cas. Dans 10 %, une mutation sur un allèle est constitutionnelle, comme dans le diabète MODY3 (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) ; avec dans l'adénome, une 2^e mutation somatique sur le second allèle. La mutation constitutionnelle peut être cherchée dans le sang ; sa positivité implique la recherche d'un diabète MODY 3 et une enquête familiale (adénomes, et souvent adénomatoses [13]).

Les adénomes sporadiques, avec mutations somatiques bi-alléliques surviennent presque exclusivement chez les femmes, habituellement associés à la prise prolongée de contraceptifs oraux ; alors que les patients avec mutation *HNF1A* hétérozygote constitutionnelle sont plus jeunes, hommes et femmes, avec souvent une histoire familiale d'adénomatoses et/ou de diabète MODY3.

“ Les adénomes sporadiques, avec mutations somatiques bi-alléliques surviennent presque exclusivement chez les femmes, habituellement associés à la prise prolongée de contraceptifs oraux ; alors que les patients avec mutation HNF1A hétérozygote constitutionnelle sont plus jeunes, hommes et femmes, avec souvent une histoire familiale d'adénomatoses and/ou de diabète MODY3 ”

Il peut exister d'autres gènes de prédisposition au développement d'adénomes comme les mutations inactivatrices constitutionnelles hétérozygotes du gène *CYP1B1* trouvées chez 15 % des femmes ayant des adénomes mutés *HNF1A*.

La mutation inactivatrice d'*HNF1A* est responsable d'une répression du gène *LFABP* codant pour la protéine *Liver Fatty Acide Binding Proteine 1* ; d'où l'absence d'expression de la protéine LFABP par les hépatocytes tumoraux, caractéristique de ce sous-type d'adénome, contrastant avec l'expression normale des hépatocytes non tumoraux du parenchyme hépatique adjacent (LFABP étant une des protéines les plus exprimées dans le foie normal).

Au plan pathologique, les adénomes inactivés HNF1α présentent souvent une stéatose marquée et des contours lobulés, sans atypie cytonucléaire, ni réaction inflammatoire notable, leur donnant un aspect très particulier, avec une démarcation nette du parenchyme hépatique adjacent, permettant leur identification facile par le pathologiste et en imagerie. Toutefois, à côté de ces formes typiques, on sait aujourd'hui, que ce sous-type d'AHC peut être peu ou pas stéatosique, comporter des plages de dilatations sinusoidales, de nécrose, d'hémorragie plus ou moins marquées, plus rarement des remaniements myxoïdes, ou encore des signes trompeurs comme des agencements en rosettes, rendant leur diagnostic plus difficile, mais rapporté à ce sous-type d'adénome grâce à la biologie moléculaire. En effet, dans tous les cas, l'absence d'expression de LFABP en immunohistochimie permet de faire le diagnostic de ces formes atypiques, ou de confirmer une forme typique (figure 2).

Les adénomes inflammatoires

Ils représentent environ la moitié de tous les adénomes, touchent les hommes et les femmes, souvent obèses, alcooliques, parfois associés à un syndrome métabolique [14, 15]. Le foie non tumoral présente souvent une stéatose, voire une stéatohépatite.

“ Les adénomes inflammatoires représentent environ la moitié de tous les adénomes, touchent les hommes et les femmes, souvent obèses, alcooliques, parfois associés à un syndrome métabolique. Le foie non tumoral présente souvent une stéatose, voire une stéatohépatite ”

En pathologie, les adénomes inflammatoires se caractérisent dans les formes typiques par des plages plus ou moins marquées de dilatation sinusoidale, des amas inflammatoires, des artères à paroi épaisse, souvent au sein d'une matrice conjonctive et entourées d'une réaction ductulaire plus ou moins importante ; ces critères pathologiques les ayant initialement fait rapporter de

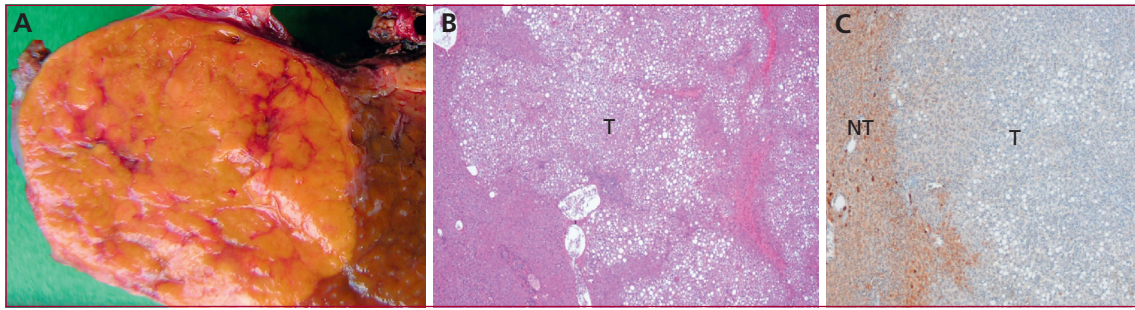


Figure 2. Adénome inactivé HNF1 α . A) Pièce d'exérèse, tumeur jaunâtre bien limitée. B) Aspect typique en histologie standard, stéatose diffuse, contours lobulés. C) Absence d'expression de LFABP dans la tumeur, contrastant avec l'expression normale dans le parenchyme non tumoral adjacent (NT).

façon erronée à des « HNF télangiectasiques » (terme à proscrire formellement) [16, 17].

Les adénomes inflammatoires ne présentent pas toujours tous les signes typiques ; de plus, ils peuvent être stéatosiques, le plus souvent en plages limitées ; rarement la stéatose est importante, posant au radiologue et au pathologiste le problème de diagnostic différentiel avec un adénome muté *HNF1A* ; l'expression normale de LFABP et la positivité de CRP (voir ci-dessous) permet de rectifier le diagnostic.

En immunohistochimie, les hépatocytes tumoraux surexpriment les protéines de la phase aiguë de l'inflammation : *serum amyloid A2* (SAA) et *C reactive protein* (CRP). La surexpression diffuse de ces protéines inflammatoires est limitée aux hépatocytes tumoraux, sans atteinte des autres types cellulaires : cellules sinusoidales et inflammatoires. La surexpression de la CRP est habituellement plus nette que celle de SAA ; cette dernière donnant un marquage souvent granulaire, d'interprétation plus difficile.

Les adénomes inflammatoires sont souvent associés à une élévation de la CRP sanguine, parfois à une anémie inflammatoire, qui régressent après exérèse de la tumeur [18]

Différents types d'altérations moléculaires sont connus dans plus de 80 % des adénomes inflammatoires, responsables d'une activation permanente de la voie IL6/JAK/STAT.

60 % des adénomes inflammatoires présentent des mutations somatiques (délétions) du gène *IL6ST* codant pour le co-récepteur gp130 ; le mutant gp130 est responsable d'une activation permanente de la voie IL6/JAK/STAT en l'absence du ligand IL6 [19].

Quatre autres types d'altérations moléculaires sont connus à ce jour dans les adénomes inflammatoires [20] : mutations activatrices somatiques de STAT3, JAK1, FRK et GNAS (*G-protein alpha-subunit*) dans 5, 2, 10 et 5 % respectivement ; chaque type de mutation étant exclusive. GNAS est un oncogène muté dans différentes tumeurs, et

impliqué dans le syndrome de MacCune-Albright. Alors que les mutations *IL6ST* activent directement la voie JAK/STAT, les mutations de GNAS activent de façon indirecte la voie par différentes kinases [20].

De plus, 10 % environ des adénomes inflammatoires présentent des mutations associées du gène *CTNNB1*, avec de ce fait, un risque de transformation maligne (voir ci-dessous). Par ailleurs, il est intéressant de noter qu'une faible proportion de carcinome hépatocellulaire (CHC), développés sur foie sain, présentent des mutations activatrices de gp130 et de β -caténine, faisant soulever l'hypothèse vraisemblable de la transformation maligne d'adénomes.

Toutes ces données soulignent le rôle de l'inflammation dans la tumorigenèse hépatique, suggérant que l'activation de la voie IL6/JAK/STAT est responsable de la tumorigenèse bénigne et que l'activation surajoutée de β -caténine peut conduire à la transformation maligne.

Les adénomes avec mutations du gène *CTNNB1* : adénomes activés β -caténine

Dix à quinze pour cent des adénomes présentent des mutations activatrices du gène *CTNNB1* codant pour β -caténine. Ces adénomes sont sur-représentés chez les hommes, mais se voient dans les 2 sexes lorsqu'existent des facteurs de risque spécifiques : prise d'androgènes, maladies métaboliques (glycogénose, tyrosinémie...), polypose familiale.

Ces adénomes présentent, mais de façon inconstante, quelques atypies cyto-nucléaires et des agencements pseudoglandulaires pouvant poser des problèmes de diagnostic avec des CHC bien différenciés ; si l'on ne peut pas trancher formellement entre les 2, mieux vaut parler de « lésion-borderline adénome/CHC ».

Les mutations β -caténine siègent le plus souvent au niveau de l'exon 3, responsable de l'absence de phosphorylation de β -caténine, alors stabilisée dans le cytoplasme et

transloquée dans le noyau des hépatocytes mutés. Ces mutations activatrices de l'exon 3 entraînent une surexpression de gènes cibles, tels *GPR49* et *GLUL* ; ce dernier codant pour la glutamine synthétase, d'où la surexpression forte et diffuse de GS dans les hépatocytes tumoraux des adénomes présentant ce type de mutations. Il s'y associe une expression aberrante cytoplasmique et/ou nucléaire de β -caténine, contrastant avec l'expression purement membranaire des hépatocytes normaux. Toutefois ce marquage nucléaire est inconstant car le plus souvent focal, hétérogène, sur un nombre variable d'hépatocytes, parfois très faible et pouvant donc manquer sur le plan de coupe examiné. De ce fait, l'immunomarquage GS est beaucoup plus performant que celui de β -caténine pour le diagnostic de ce sous-type d'adénome, particulièrement important du fait de leur plus haut risque de transformation maligne [1, 21].

La concordance est très bonne entre l'immunophénotype GS et la présence de mutations β -caténine (exon 3). Toutefois, si la surexpression forte et diffuse de GS est d'interprétation facile, elle peut être hétérogène, en fonction du type de mutations sur des « hot spots » particuliers.

D'autres mutations β -caténine peuvent siéger au niveau des exons 7 et 8 avec un risque beaucoup plus faible de transformation maligne [20]. Leur immunophénotype est différent avec une expression faible/voire quasi absente de

GS dans les hépatocytes tumoraux [20] ; ce qui explique que ces adénomes avec mutations *CTNNB1* exon 7-8 aient pu être considérés initialement comme inclassés, et sont aujourd'hui reclassés par la biologie moléculaire dans le sous-groupe des adénomes mutés β -caténine. La corrélation entre les différents types de mutations β -caténine et l'expression immunohistochimique de GS est en cours, importante au plan pratique du fait du risque de transformation maligne différent en fonction du type de mutation β -caténine [20].

Il est important de souligner que, malgré ces variations du marquage GS, la surexpression est différente de l'immunomarquage « map-like » caractéristique de l'HNF.

La moitié environ des adénomes mutés β -caténine sont également inflammatoires, associant ainsi au plan moléculaire et immunohistochimique les critères des 2 sous-types d'adénomes (figure 3).

“ La moitié environ des adénomes mutés β -caténine sont également inflammatoires, associant ainsi au plan moléculaire et immunohistochimique les critères des 2 sous-types d'adénomes ”

Des mutations du promoteur de *TERT* (telomerase reverse transcriptase) ont été récemment identifiées dans les CHC

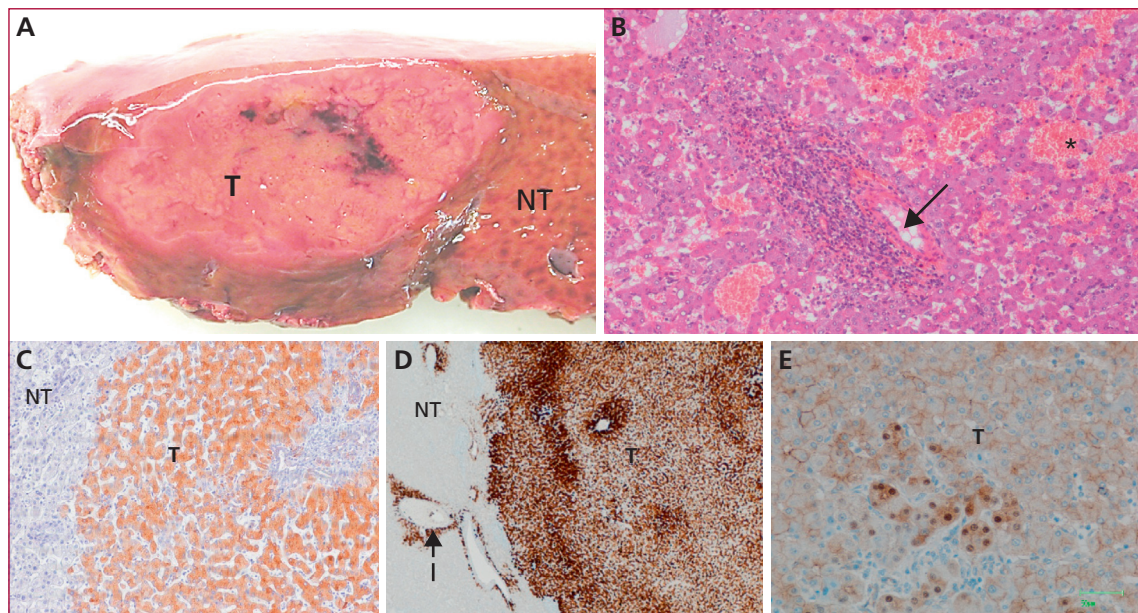


Figure 3. Adénome hépatocellulaire inflammatoire et activé β -caténine. A) Pièce d'exérèse, tumeur (T) bien limitée du parenchyme hépatique non tumoral adjacent (NT). B) Aspect typique en histologie standard (HES), dilatations sinusoidales (*), artère à paroi épaisse (flèche), entourée de cellules inflammatoires. C) Expression diffuse de la CRP par les cellules tumorales (T) avec démarcation nette du parenchyme non tumoral (NT). D) Expression forte et diffuse de la glutamine synthétase dans la tumeur (T), contrastant avec l'expression normale (flèche en pointillés) dans le parenchyme non tumoral adjacent (NT). E) Foyer de quelques cellules tumorales avec expression nucléaire et cytoplasmique aberrante de β -caténine, les autres hépatocytes tumoraux ayant une expression membranaire normale.

et les adénomes mutés β -caténine (inflammatoires ou non) transformés en CHC, alors que ces mutations sont absentes dans les adénomes non transformés, quel que soit leur sous-type [22]. Ainsi, durant la séquence AHC-CHC, l'activation β -caténine est un événement mutationnel précoce et les mutations du promoteur de TERT sont associées à un stade ultérieur lors de la transformation maligne de l'adénome.

Les mutations du promoteur de TERT sont considérées comme le 1^{er} marqueur de malignité des adénomes, et uniquement dans les adénomes mutés β -caténine, inflammatoires ou non.

Au total, l'interprétation consensuelle des données immunohistochimiques, notamment de la GS, et des critères patho-moléculaires de transformation maligne doit permettre de mieux définir ce sous-type d'adénomes mutés β -caténine et leur risque évolutif vers la malignité, un objectif majeur dans le cadre des tumeurs hépatocellulaires bénignes.

Les adénomes inclassés : un diagnostic d'attente

Moins de 10 % des adénomes restent inclassés à ce jour, sans caractéristiques histologiques, immunohistochimiques particulières et sans altérations moléculaires connues à ce jour. Ce groupe tend à diminuer, notamment depuis la découverte des mutations β -caténine exon 7-8, sans surexpression de GS.

Le diagnostic d'adénome inclassé ne peut être retenu que si tout le panel des immunomarquages élimine les 3 sous-types connus, c'est-à-dire : expression normale de LFABP, pas de surexpression de CRP ni de GS.

Données complémentaires issues de la classification moléculaire

Quand les tumeurs sont multiples, elles sont généralement d'un même sous-type, mais pas toujours. L'association adénomes et HNF est classique, qu'il s'agisse d'adénome unique, multiple ou d'une adénomatoses ; les HNF pouvant aussi alors être uniques ou multiples. Les 2 types lésionnels peuvent parfois être contigus, voire intriqués, ayant pu suggérer le diagnostic peu vraisemblable de « tumeur mixte » ; les immunomarquages spécifiques permettent d'étiqueter précisément chaque lésion.

“ Quand les tumeurs sont multiples, elles sont généralement d'un même sous-type, mais pas toujours ”

L'association de 2 sous-types d'adénomes est rare mais possible [23] : adénome muté *HNF1A* et adénome inflammatoire, probablement en rapport avec des facteurs de prédisposition. Dans le cadre d'adénomes inflammatoires multiples, certains peuvent être associés à une

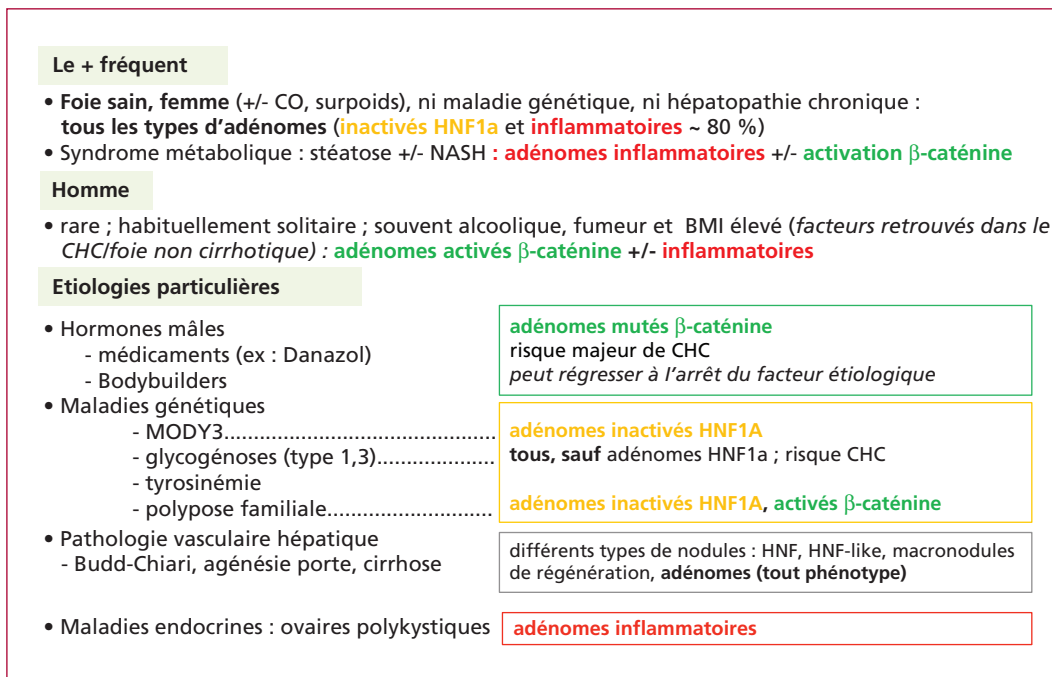


Figure 4. Classification génotype/phénotype et contexte clinico-pathologique.

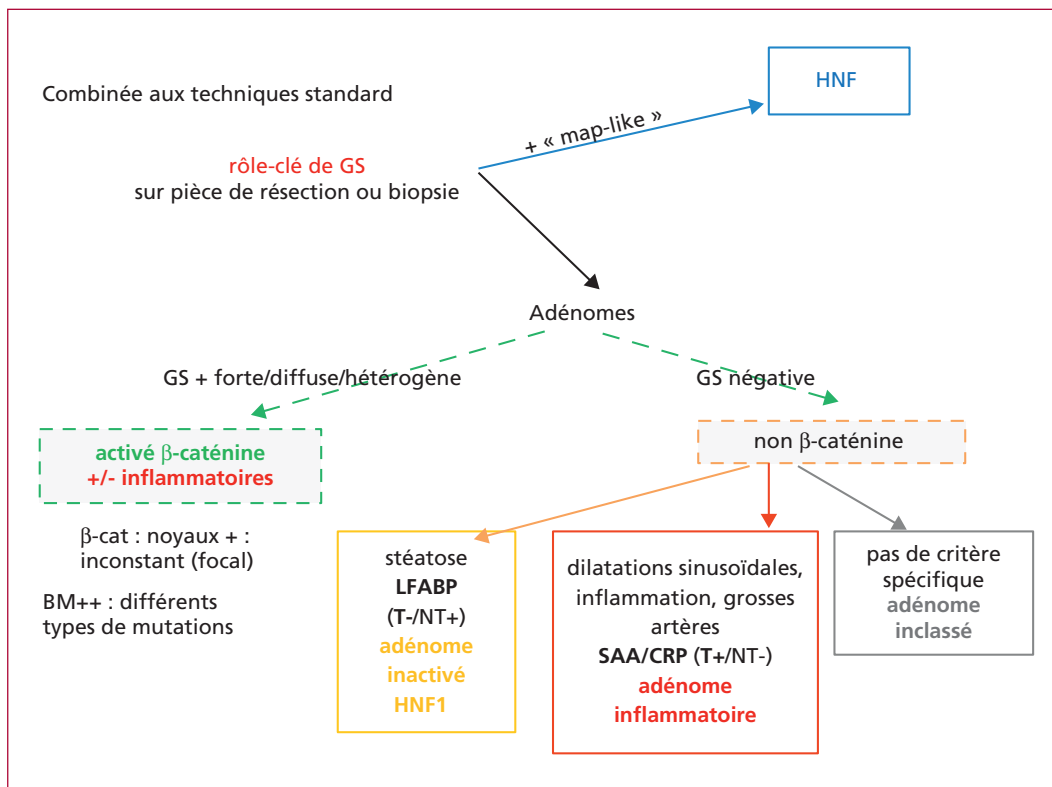


Figure 5. Rôle-clé de la glutamine synthétase (GS) dans l'algorithme diagnostique des tumeurs bénignes hépatocellulaires : hyperplasie nodulaire focale (HNF) et adénomes.

activation β -caténine ; ce qui peut poser la question des biopsies pour la prise en charge de l'ensemble de ces adénomes inflammatoires [24].

Au total, dans le contexte de tumeurs multiples, l'identification d'une tumeur ne présage pas obligatoirement de la nature des autres. Les données de l'imagerie peuvent bien sûr aider à la décision de prise en charge.

L'adénomatosité n'est pas – comme on le pensait par le passé – une entité spécifique ; elle est le plus souvent inactivée HNF1 α , plus rarement inflammatoire [25]. Les microadénomes inactivés HNF1 α (LFABP négatifs) ou inflammatoires (CRP positifs) peuvent n'être découverts que sur la pièce chirurgicale, à distance d'un adénome réséqué unique ou dans le cadre d'une adénomatosité.

Les adénomes peuvent se modifier, involuer, survenir dans un contexte d'hépatopathie vasculaire, quel que soit le sous-type [26] et des cas ont été décrits sur foie cirrhotique, soulevant des difficultés diagnostiques que l'immunohistochimie peut aider à résoudre.

Il est important de souligner que tous les immunomarquages doivent être interprétés en comparaison de celui du foie non tumoral adjacent. Toutefois, quelques pièges sont à connaître ; à titre d'exemples, l'expression faible de

LFABP dans le foie non tumoral peut gêner l'appréciation de la négativité LFABP d'un adénome inactivé HNF1 α ; l'expression de SAA et/ou CRP dans le foie non tumoral après hémorragie ou embolisation rend difficile l'appréciation de la positivité de cet immunomarquage dans l'adénome inflammatoire...

Au total, le contexte clinico-pathologique des adénomes reflète, au moins en partie, la classification génotype/phénotype (figure 4) et la GS apparaît comme un élément clé dans la démarche diagnostique du pathologiste (figure 5). Ainsi, en améliorant les possibilités diagnostiques, les données de l'immunohistochimie découlant des avancées moléculaires peuvent permettre notamment d'éviter une résection inutile d'HNF, d'identifier les patients à haut risque de transformation maligne (adénomes activés β -caténine, inflammatoire ou non) et de mieux adapter le traitement et le suivi des patients en fonction de chaque sous-type d'adénome.

Conclusion

La connaissance des tumeurs bénignes hépatocellulaires s'est beaucoup approfondie et la classification génotype/

Take home messages

- La connaissance des tumeurs hépatocellulaires bénignes (hyperplasie nodulaire focale et adénomes) a bénéficié des avancées de la biologie moléculaire dont découlent les marqueurs immuno-histochimiques à visée diagnostique.
- La glutamine synthétase est un élément clé dans la démarche diagnostique des tumeurs hépatocellulaires bénignes.
- La classification patho-moléculaire des adénomes identifie 4 sous-types : inactivés HNF1 α (absence d'expression de LFABP), inflammatoires (CRP positifs), activés β -caténine (surexpression de GS \pm expression aberrante de β -caténine) et inclassés.
- 10 % des adénomes inflammatoires sont également mutés β -caténine ; ils associent les 2 caractéristiques phénotypiques.
- Les adénomes mutés β -caténine (exon 3) ont un plus haut risque de transformation maligne ; l'acquisition secondaire de mutations du promoteur de *TERT* est nécessaire à leur transformation maligne.

phénotype des adénomes, s'appuyant sur des marqueurs moléculaires s'est imposée depuis les premières publications [1, 2] et est aujourd'hui utilisée au plan international [27-30]. Les données diagnostiques, et notamment la sélection des patients à haut risque de transformation maligne ont largement bénéficié des connaissances fondamentales de ces tumeurs. La prochaine étape est d'établir des guidelines consensuels, prenant en compte cette classification, pour la prise en charge des patients, avec possiblement l'identification, dans le futur, de nouvelles cibles thérapeutiques.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006 ; 43 : 515-24.**
- 2. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, et al. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology* 2007 ; 46 : 740-748.**
- 3. Rebouissou S, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *J Hepatol* 2008 ; 48 : 163-70.**
- 4. Nault JC, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Hepatocellular benign tumors -from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology* 2013 ; 144 : 888-902.**
- 5. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Wanless I. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. In: Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise ND (Eds.), *Tumors of the digestive tract*. Lyon, France : World Health Organization, IARC, 2010 : 198-204.**
- 6. Paradis V, Laurent A, Flejou JF, et al. Evidence for the polyclonal nature of focal nodular hyperplasia of the liver by the study of X-chromosome inactivation. *Hepatology* 1997 ; 26 : 891-5.**
- 7. Paradis V, Bièche I, Dargère D, et al. A quantitative gene expression study suggests a role for angiopoietins in focal nodular hyperplasia. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 651-9.**
- 8. Rebouissou S, Couchy G, Libbrecht L, et al. The beta-catenin pathway is activated in focal nodular hyperplasia but not in cirrhotic FNH-like nodules. *J Hepatol* 2008 ; 49 : 61-71.**
- 9. 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 pathology. *Liver Int* 2009 ; 29 : 459-65.**
- 10. Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, et al. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology* 2009 ; 137 : 1698-705.**
- 11. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification : the Bordeaux Experience. *Hepatology* 2009 ; 50 : 481-9.**
- 12. Bluteau O, Jeannot E, Bioulac-Sage P, et al. Bi-allelic inactivation of TCF1 in hepatic adenomas. *Nat Genet* 2002 ; 32 : 312-5.**
- 13. Bacq Y, Jacquemin E, Balabaud C, et al. Familial liver adenomatosis associated with hepatocyte nuclear factor 1alpha inactivation. *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 1470-5.**
- 14. Paradis V, Champault A, Ronot M, et al. Telangiectatic adenoma: an entity associated with increased body mass index and inflammation. *Hepatology* 2007 ; 46 : 140-6.**
- 15. Bioulac-Sage P, Taouji S, Possenti L, et al. Hepatocellular adenoma subtypes: the impact of overweight and obesity. *Liver Int* 2012 ; 32 : 1217-21.**
- 16. Paradis V, Benzekri A, Dargère D, et al. Telangiectatic focal nodular hyperplasia : a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 1323-9.**
- 17. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Sa Cunha A, et al. Clinical, morphologic, and molecular features defining so-called telangiectatic focal nodular hyperplasias of the liver. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : 1211-8.**
- 18. Sa Cunha A, Blanc JF, Lazaro E, et al. Inflammatory syndrome with liver adenomatosis : the beneficial effects of surgical management. *Gut* 2007 ; 56 : 307-9.**
- 19. Rebouissou S, Amessou M, Couchy G, et al. Frequent in-frame somatic deletions activate gp130 in inflammatory hepatocellular tumours. *Nature* 2009 ; 461 : 200-4.**
- 20. 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.**
- 21. Monga SP. Hepatic adenomas: presumed innocent until proven to be beta-catenin mutated. *Hepatology* 2006 ; 43 : 401-4.**
- 22. Nault JC, Mallet M, Pilati C, et al. High frequency of telomerase reverse-transcriptase promoter somatic mutations in hepatocellular carcinoma and preneoplastic lesions. *Nature Communication* 2013 ; 4 : 2218.**
- 23. Castain C, Sempoux C, Brunt EM, et al. Coexistence of inflammatory hepatocellular adenoma with HNF1a-inactivated adenomas: is there an association. *Histopathology* 2014 ; 64 : 890-5.**
- 24. Bioulac-Sage P, Cubel G, Taouji 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.

25. Frulio N, Chiche L, Bioulac-Sage P, *et al.* Hepatocellular adenomatosis: What should the term stand for! *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014 ; 38 : 132-6.

26. Sempoux C, Paradis V, Komuta M, *et al.* Hepatocellular nodules expressing markers of hepatocellular adenomas in Budd- Chiari syndrome and other rare vascular liver disorders. *J Hepatol* 2015 (in press).

27. van Aalten SM, Verheij J, Terkivatan T, *et al.* Validation of a liver adenoma classification system in a tertiary referral centre: implications for clinical practice. *J Hepatol* 2011 ; 55 : 120-5.

28. 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.

29. Bellamy CO, Maxwell RS, Prost S, *et al.* The value of immunophenotyping hepatocellular adenomas: consecutive resections at one UK centre. *Histopathology* 2013 ; 62 : 431-45.

30. Shafizadeh N, Genrich G, Ferrell L, *et al.* Hepatocellular adenoma 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.