

Imagerie des tumeurs bénignes hépatocellulaires

Imaging of benign hepatocellular tumors

Valérie Vilgrain, Maxime Ronot
Hôpital Beaujon,
service d'imagerie,
100 Boulevard du Général Leclerc,
92110 Clichy, France

e-mail : <valerie.vilgrain@aphp.fr>

Résumé

L'hyperplasie nodulaire focale (HNF) et l'adénome hépatocellulaire sont les lésions hépatocellulaires les plus fréquentes en l'absence de maladie chronique hépatique et s'observent chez des sujets jeunes, principalement des femmes. L'adénome hépatocellulaire n'est plus une lésion unique et se compose de sous-types ayant des points communs et des différences morphologiques. Le diagnostic précis est important car la prise en charge des patients repose sur la surveillance pour la grande majorité des HNF alors que celle des adénomes peut conduire à des traitements invasifs dont la résection en raison du risque de complications hémorragiques et de transformation maligne, ce risque étant modulé par la taille et le type des adénomes. L'imagerie la plus performante pour différencier l'HNF de l'adénome hépatocellulaire et pour le sous typage de l'adénome repose sur l'échographie de contraste et l'IRM. Ces deux examens sont d'ailleurs complémentaires. Les lésions atypiques, multiples et celles qui contiennent de la graisse sont les principales difficultés diagnostiques. Récemment, l'apport des agents de contraste IRM hépato-spécifiques a été montré. La biopsie doit être réalisée en cas de doute diagnostique pour permettre d'obtenir un diagnostic et d'éviter un traitement inutile.

■ **Mots clés** : tumeurs bénignes hépatiques, hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatocellulaire, IRM, échographie de contraste

Abstract

Focal nodular hyperplasia (FNH) and hepatocellular adenoma (HCA) are a variety of solid hepatocellular lesions mostly found in the absence of underlying chronic liver disease in young patients especially women. HCA is no longer to be considered as a unique lesion but as a recollection of different entities sharing common points but most of all separated by different typical morphological aspects. Accurate diagnosis is of clinical importance as the management is most of the time conservative for FNH, whereas HCAs expose patients to hemorrhage and malignant transformation, and may lead to a more invasive treatment, mainly surgical resection. Moreover, the different HCA subtypes expose to different risks of complication. The best imaging techniques for the differentiation between FNH and HCAs, and for subtyping HCAs are contrast enhanced ultrasound, and magnetic resonance imaging, as specific combinations of imaging features have been associated with the different lesions. They should be considered as complementary examinations. Atypical, multiple lesions, and lesions containing fat represent diagnostic challenges. Recently, MR hepatospecific contrast agents have been shown to be useful. Biopsy should be always performed in case of uncertain diagnosis, to reach a final diagnosis and avoid unnecessary invasive treatment.

■ **Key words**: benign hepatocellular tumors, focal nodular hyperplasia, hepatocellular adenoma, MRI, contrast-enhanced ultrasound

HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive

Tirés à part : V. Vilgrain

Pour citer cet article : Vilgrain V, Ronot M. Imagerie des tumeurs bénignes hépatocellulaires. *Hépatogastro* 2015 ; 22 : 739-745. doi : 10.1684/hpg.2015.1200

Les progrès récents en imagerie et les avancées sur la génétique des adénomes hépatocellulaires ont changé le paradigme des tumeurs bénignes hépatocellulaires. Nous allons détailler dans cette mini-revue la place de l'imagerie et sa valeur diagnostique dans le diagnostic de l'hyperplasie nodulaire focale (HNF) et de l'adénome hépatocellulaire.

Le diagnostic de l'hyperplasie nodulaire focale est souvent facile

Le diagnostic d'HNF est facile lorsqu'on découvre (en général de façon fortuite) une ou plusieurs lésions intrahépatiques chez une jeune femme avec un bilan biologique hépatique normal ou quasi normal en l'absence de maladie hépatique chronique. Quelle que soit la méthode d'imagerie (échographie, scanner ou IRM), le diagnostic d'HNF repose sur cinq critères (figure 1) [1] :

- l'homogénéité (ce signe est présent quasi constamment) ;
- une lésion dont l'échogénicité (écho), la densité (scanner) et le signal (IRM) sont très proches du foie avant injection d'agent de contraste. Cette faible différence avec le foie est expliquée par la composition même de l'HNF qui contient du tissu hépatique réarrangé ;
- une hypervascularisation au temps artériel intense, homogène (en dehors de l'élément central) et fugace (ce signe est présent dans la quasi-totalité des cas) ;
- un élément central qui est peu visible en échographie, peut apparaître en échographie de contraste mais est surtout visible après injection au temps tardif au scanner et en IRM ainsi que sur les séquences en pondération T2 en IRM où il apparaît hyperintense. La prise de contraste au temps tardif traduit la composante fibreuse de l'élément central. C'est cet élément qui manque le plus souvent dans les HNF « atypiques » ;
- une absence de capsule périphérique voire une lobulation de la lésion qui est particulièrement bien mise en évidence à la phase artérielle.

En présence de ces cinq signes, la spécificité pour l'HNF est de 100 % mais la sensibilité est comprise entre 70 et 80 %. Aucun de ces signes pris isolément n'est spécifique d'HNF. Ainsi, un adénome hépatocellulaire de petite taille peut être homogène ; adénome et le carcinome hépatocellulaire sont aussi hypervascularisés ; enfin, un élément central encore appelé *cicatrice* se retrouve dans de nombreuses lésions bénignes ou malignes. La spécificité pour le diagnostic d'HNF est identique entre le scanner et l'IRM, par contre la sensibilité est probablement plus élevée en IRM en raison de la faculté de l'IRM à mieux caractériser les tissus.

“ Le rôle de l'imagerie est fondamental pour le diagnostic de l'hyperplasie nodulaire focale et repose sur une combinaison de signes ”

Que faire devant une hyperplasie nodulaire focale « atypique » ou une suspicion d'hyperplasie nodulaire focale ?

La situation la plus fréquente de loin est l'absence d'élément central. Il est tout à fait bien établi que la présence et la taille de l'élément central sont corrélées avec la taille de l'hyperplasie nodulaire focale. Ainsi au sein d'une grosse lésion, on verra souvent une cicatrice volumineuse et inversement, la cicatrice est très fréquemment absente dans les hyperplasies nodulaires focales inférieures à 2 cm. Il faut donc trouver un signe équivalent à l'élément central quand il est manquant. Le centre de l'hyperplasie nodulaire focale contient un tissu collagène lâche au sein duquel on met en évidence une prolifération cholangiolaire, des cellules de Kupffer et des artères à paroi dystrophique. La mise en évidence en imagerie d'une artère centrale à disposition radiaire permet de substituer ce signe à l'élément central. On peut voir les artères centrales au scanner ou en IRM, mais c'est nettement plus facile en échodoppler et en échographie de contraste en raison de la résolution spatiale et temporelle extrêmement élevées de l'échographie. L'IRM et l'échographie de contraste sont ainsi extrêmement complémentaires pour le diagnostic ; une suspicion d'HNF en IRM est souvent confirmée en échographie de contraste et inversement [2]. Les performances de l'échographie de contraste sont d'ailleurs meilleures pour les HNF de moins de 3 cm car on observe plus souvent que dans les lésions plus volumineuses une artère centrale à disposition radiaire [3, 4].

Une autre façon de confirmer le diagnostic est l'utilisation d'agents de contraste IRM hépato-spécifiques. Il en existe deux types, le Gd-BOPTA (Multihance[®], Bracco) et l'acide gadoxétique ou Gd-EOB-DTPA (Primovist[®], Bayer). Ces deux agents de contraste ont des différences substantielles, le premier rentrant faiblement dans l'hépatocyte alors que le deuxième pénètre largement, aboutissant à des protocoles d'examen différents. Dans les deux cas, il est nécessaire de réaliser une acquisition retardée qui est d'une à deux heures après injection pour le Multihance[®] et de 20 minutes pour le Primovist[®]. La quasi-totalité (> 90 %) des HNF apparaissent iso- ou hyperintenses sur la phase tardive après injection d'agents hépatospécifiques alors

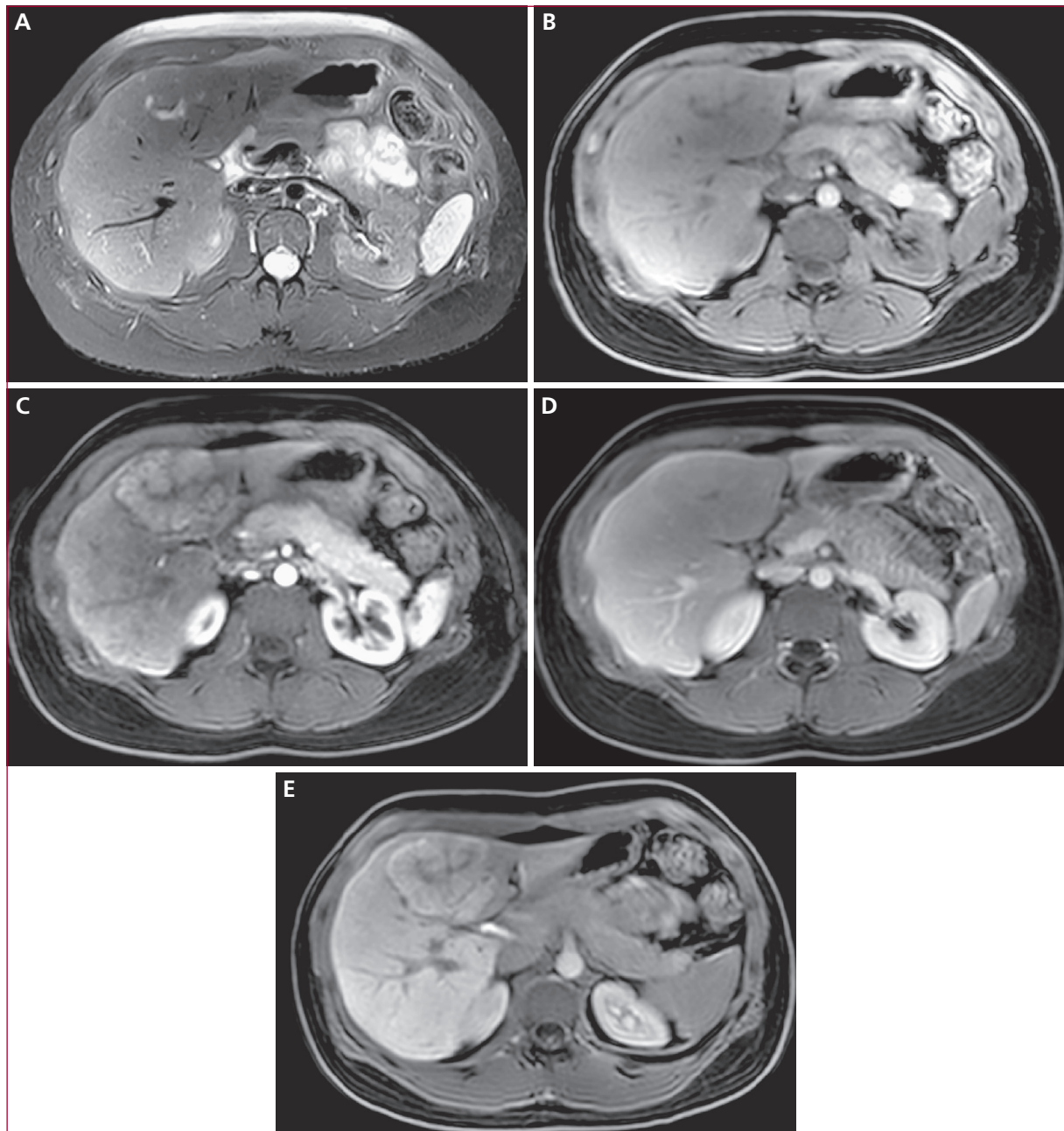


Figure 1. Hyperplasie nodulaire focale typique en IRM. En pondération T2 (A), la lésion est peu différente du parenchyme adjacent et contient un élément central hyperintense. En pondération T1 la lésion est isointense avant injection d'agent de contraste (B), franchement hyperartérialisée (C) et redevient isointense au parenchyme à 3 minutes (D). Il existe un rehaussement partiel de l'élément central. Au temps hépatospécifique (2 heures après injection de Multihance), (E), la lésion est hyperintense.

que la plupart des adénomes hépatocellulaires apparaissent hypo-intenses [5, 6]. Enfin, la dureté (ou élasticité) tissulaire est élevée (> 30 kPa en moyenne) dans l'hyperplasie nodulaire focale et ce signe conforte le diagnostic [7].

“ L'échographie de contraste et l'IRM sont complémentaires pour le diagnostic de l'hyperplasie nodulaire focale lorsque tous les signes manquent sur un des deux examens ”

Y a-t-il des vraies hyperplasies nodulaires focales atypiques ?

L'HNF véritablement atypique existe mais est très rare. Les atypies concernent :

- Le comportement après injection de produit de contraste. Si la quasi-totalité des HNF est franchement hypervascularisée à la phase artérielle, certaines peuvent présenter des atypies à la phase portale qu'il s'agisse d'un rehaussement persistant ou plus problématique, d'un lavage qui doit normalement faire évoquer un adénome hépatocellulaire ou un carcinome hépatocellulaire. Lorsque ce lavage est présent, il est toujours discret et n'est pas forcément retrouvé sur tous les examens (on pourra l'observer par exemple en scanner et ne pas le retrouver en IRM).
- Une pseudocapsule complète peut simuler une capsule. La pseudocapsule peut s'expliquer par la situation sous-capsulaire de la lésion ou plus souvent par la prédominance de nombreuses veines. Elle est facile à différencier d'une vraie capsule en échographie de contraste car le liseré hypoéchogène se rehausse au temps veineux contrairement à une capsule.
- Plus difficile et non exceptionnelle, l'HNF peut contenir de la graisse. Dans une série d'HNF réséquées contenant de la graisse en anatomopathologie, les lésions se présentaient sous trois formes différentes. Dans 15 % des cas, on notait la présence de graisse en anatomopathologie mais pas en imagerie. Dans 17 % des cas, la lésion avait toutes les caractéristiques d'HNF mais contenait de la graisse visible en IRM et dans 78 % des cas la lésion contenait de la graisse en IRM et sans caractéristique formelle d'HNF. Ce dernier groupe est difficile à distinguer d'autres tumeurs graisseuses toutefois, on retrouvait dans plus de la moitié des cas une lésion homogène, dont le signal était peu différent du reste du foie en pondération T1 et T2 et qui avait un rehaussement artériel intense [8].

“ Les hyperplasies nodulaires focales qui contiennent de la graisse ne sont pas exceptionnelles et leur diagnostic est souvent difficile en imagerie ”

Le diagnostic d'adénome hépatocellulaire s'est simplifié en imagerie

Le diagnostic d'adénome hépatocellulaire est important à faire en raison du risque de complications hémorragiques

et de transformation maligne, respectivement de 27,2 % et 4,2 % dans deux revues systématiques comprenant plus de 1 000 patients [9, 10]. Au cours des dernières années, les progrès de la biologie moléculaire ont permis d'identifier des mutations génétiques dans la plupart des adénomes hépatocellulaires et ainsi de les classer en quatre groupes :

– *L'adénome muté HNF1- α* qui se caractérise par la présence quasi constante d'une majorité d'hépatocytes stéatosiques au sein de la lésion.

En imagerie, ces adénomes sont très caractéristiques par leur homogénéité et leur contingent graisseux qui est particulièrement bien démontré par une chute intense et homogène du signal de la lésion en IRM en pondération T1 opposition de phase. La sensibilité et la spécificité de ce signe sont élevées (87-91 % et 89-100 %) [11, 12]. Par ailleurs, ces lésions sont peu intenses en pondération T2 avec saturation de graisse, modérément hypervascularisées et ont quasi constamment un lavage aux temps portal ou tardif [11, 12].

– *L'adénome télangiectasique/inflammatoire* au sein duquel on met en évidence une anomalie du GP130 avec surexpression des protéines inflammatoires (CRP et SAA) ainsi que des anomalies vasculaires à type de télangiectasies. Cette lésion est très caractéristique en imagerie car elle présente un signal intense en pondération T2 (au moins aussi intense que la rate), une hypervascularisation nette et surtout un rehaussement persistant aux temps portal et tardif (*figure 2*). La combinaison de l'hyperintensité en T2 et le rehaussement persistant est très caractéristique de cette lésion avec une sensibilité et une spécificité très élevées (85-88 % et 88-100 %) [11, 12]. L'adénome télangiectasique/inflammatoire peut aussi présenter le signe de « l'atoll » où l'hyperintensité en T2 et le rehaussement persistant sont présents uniquement à la partie périphérique de la lésion [13].

– *L'adénome muté β -caténine* qui entraîne dans la lésion une surexpression de la β -caténine et de la glutamine synthétase. On retrouve en anatomopathologie des atypies cellulaires. Cette forme est à risque de dégénérescence plus élevé que les autres. En imagerie, il n'a pas de caractéristique particulière. On note fréquemment une lésion hétérogène qui se lave au temps portal.

– *L'adénome inclassable* pour lequel aucune mutation n'a été mise en évidence qui représente 5 à 10 % des cas. Il n'a pas non plus de caractéristique en imagerie.

La concordance élevée génotype-phénotype permet à partir des caractéristiques anatomopathologiques d'extraire une sémiologie très caractéristique en imagerie pour les deux formes les plus fréquentes (*adénome muté HNF1 α* et *adénome télangiectasique/inflammatoire*) qui représentent



Figure 2. Adénome télangiectasique/inflammatoire typique en IRM. En pondération T2 (A), la lésion est très hyperintense par rapport au parenchyme adjacent. Les séquences en pondération T1 en phase et en opposition de phase (B et C) montrent une chute nette du signal du foie en opposition de phase indiquant la présence d'une stéatose marquée (fréquemment retrouvée dans ce sous-type). Après injection d'agent de contraste, la lésion est franchement hyperartérialisée (D) et il persiste un rehaussement à 3 minutes (E).

environ 80 % des adénomes hépatocellulaires. L'IRM est la modalité de choix pour le sous-typage de ces deux formes car est particulièrement précise pour le diagnostic de graisse intralésionnelle et pour l'étude du rehaussement vasculaire. Les séries les plus récentes d'adénomes hépatocellulaires explorés avec des agents de contraste hépatospécifiques ont montré que la plupart étaient effectivement hypo-intenses en phase tardive hépatospécifique et ceci est bien corrélé à l'expression des transporteurs membranaires [14]. Par contre, environ la moitié des adénomes télangiectasiques/inflammatoires sont iso- voire hyperintenses en phase hépatospécifique ce qui peut entraîner une confusion avec l'HNF [15-17]. L'échographie de contraste peut être utile au diagnostic différentiel avec l'hyperplasie nodulaire focale mais est moins performante que l'IRM pour le sous-typage. Enfin, les mesures de dureté (ou élasticité) tissulaire mettent en évidence des valeurs moyennes inférieures à l'hyperplasie nodulaire focale (20 kPa) et l'adénome muté HNF1- α a des valeurs plus basses en moyenne que les autres sous-types [7].

“ L'apport de l'IRM est majeur pour la caractérisation de l'adénome hépatocellulaire ”

Lésions multiples

Toutes les associations se rencontrent en pratique. L'hyperplasie nodulaire focale est multiple en imagerie dans un tiers des cas. L'HNF la plus volumineuse est habituellement la plus caractéristique et comme dans les HNF uniques, l'élément central est souvent absent dans les lésions de petite taille. Dans les adénomes multiples, on observe habituellement la même sémiologie pour toutes les lésions mais il est possible d'observer chez un même patient des adénomes mutés HNF1 α et des adénomes télangiectasiques/inflammatoires.

Lésions bénignes hépatocellulaires développées sur maladie vasculaire hépatique

La majorité des maladies vasculaires hépatiques (thrombose porte, obstruction des veines hépatiques) sont responsables d'une déportalisation et entraînent une augmentation du débit hépatique artériel. Ce changement de la balance artérioporte est à l'origine du développement de lésions hépatocellulaires dont la plupart sont bénignes. Ces dernières sont beaucoup plus

souvent des HNF que des adénomes hépatiques. Cependant d'une maladie vasculaire à une autre, la prévalence et la proportion des lésions est différente. Ainsi, si le risque de carcinome hépatocellulaire est faible voire nul dans la plupart des maladies, il est plus élevé dans le syndrome de Budd-Chiari notamment quand il existe une obstruction de la VCI [18].

Par ailleurs, la caractérisation des lésions hépatocellulaires peut être plus difficile que sur foie sain en raison des remaniements du foie adjacent. Enfin, les lésions hépatocellulaires bénignes et en particulier les HNF peuvent augmenter de taille plus souvent que sur foie sain.

“ En synthèse, les hyperplasies nodulaires focales sont les principales lésions hépatocellulaires observées sur maladie vasculaire hépatique ”

Quelle est la place de la biopsie hépatique ?

Ce sujet fait l'objet d'une minirevue. Brièvement, la biopsie hépatique n'est pas indiquée lorsque le diagnostic d'HNF est certain. Elle est donc réalisée dans une minorité d'HNF. Par contre, elle est indiquée dès lors que les examens d'imagerie et notamment l'association IRM-échographie de contraste ne peut conclure. Elle doit impérativement associer un prélèvement dans la lésion et un prélèvement en foie sain pour analyse comparative.

Dans les adénomes hépatocellulaires, la spécificité de l'imagerie de l'adénome muté HNF1 α et de l'adénome télangiectasique/inflammatoire a remis en question la biopsie systématique. La biopsie est indiquée dans les formes atypiques et probablement aussi (bien qu'il n'y ait pas de consensus) dans les adénomes hépatocellulaires de moins de 4 ou 5 cm qui ne sont pas réséqués afin de rechercher une éventuelle mutation exposant un risque accru de dégénérescence de l'adénome.

Conclusion

L'imagerie a énormément progressé dans le diagnostic de l'HNF et le sous-typage de l'adénome hépatocellulaire. L'IRM occupe une place essentielle. L'échographie de contraste est un outil très complémentaire de l'IRM pour le diagnostic d'HNF. Il reste des indications bien définies pour la biopsie hépatique.

Take home messages

- En l'absence de maladie chronique hépatique, les tumeurs bénignes hépatocellulaires sont essentiellement représentées par l'hyperplasie nodulaire focale et l'adénome.
- Le diagnostic des tumeurs bénignes hépatocellulaires repose sur l'imagerie et l'IRM et l'échographie de contraste jouent un rôle majeur.
- Le but de l'imagerie est de diagnostiquer l'hyperplasie nodulaire focale et de sous-typier l'adénome hépatocellulaire.
- Le diagnostic de l'hyperplasie nodulaire focale en imagerie repose sur une combinaison de signes
- Les deux types d'adénomes les plus fréquents (adénome muté HNF1 α et adénome télangiectasique/inflammatoire) ont une sémiologie caractéristique en IRM dans la plupart des cas.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1. Vilgrain V. Focal nodular hyperplasia. *Eur J Radiol* 2006 ; 58 : 236-45.**
2. Soussan M, Aube C, Bahrami S, Boursier J, Valla DC, Vilgrain V. Incidental focal solid liver lesions : diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound and MR imaging. *Eur Radiol* 2010 ; 20 : 1715-25.
3. Bertin C, Egels S, Wagner M, Huynh-Charlier I, Vilgrain V, Lucidarme O. Contrast-enhanced ultrasound of focal nodular hyperplasia : a matter of size. *Eur Radiol* 2014 ; 24 : 2561-71.
4. Roche V, Pigneur F, Tselikas L, et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenomas with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography (CEUS) : effect of size on diagnostic confidence. *Eur Radiol* 2015 ; 25 : 186-95.
5. Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, Schneider G. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology* 2005 ; 236 : 166-77.
6. Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, et al. **Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia : value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. *Radiology* 2012 ; 262 : 520-9.**
7. Ronot M, Di Renzo S, Gregoli B, et al. Characterization of fortuitously discovered focal liver lesions : additional information provided by shearwave elastography. *Eur Radiol* 2014 ; 25 : 346-58.
8. Ronot M, Paradis V, Duran R, et al. **MR findings of steatotic focal nodular hyperplasia and comparison with other fatty tumours. *Eur Radiol* 2013 ; 23 : 914-23.**
9. van Aalten SM, de Man RA, JN JJ, Terkivatan T. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. *Br J Surg* 2012 ; 99 : 911-6.
10. Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC, Dejong CH. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas : a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB (Oxford)* 2010 ; 12 : 509-22.
11. Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, Zucman-Rossi J, Balabaud C, Trillaud H. **Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology* 2008 ; 48 : 808-18.**
12. Ronot M, Bahrami S, Calderaro J, et al. **Hepatocellular adenomas: accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification. *Hepatology* 2011 ; 53 : 1182-91.**
13. van Aalten SM, Thomeer MG, Terkivatan T, et al. Hepatocellular adenomas : correlation of MR imaging findings with pathologic subtype classification. *Radiology* 2011 ; 261 : 172-81.
14. Ba-Ssalamah A, Antunes C, Feier D, et al. **Morphologic and Molecular Features of Hepatocellular Adenoma with Gadoxetic Acid-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2015 : 142366.**
15. Agarwal S, Fuentes-Orrego JM, Arnason T, et al. Inflammatory hepatocellular adenomas can mimic focal nodular hyperplasia on gadoxetic acid-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2014 ; 203 : W408-414.
16. Thomeer MG, Willemsen FE, Biermann KK, et al. MRI features of inflammatory hepatocellular adenomas on hepatocyte phase imaging with liver-specific contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 2014 ; 39 : 1259-64.
17. Roux M, Pigneur F, Calderaro J, et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma: Role of the quantitative analysis of gadobenate dimeglumine-enhanced hepatobiliary phase MRI. *J Magn Reson Imaging* 2015. doi: 10.1002/jmri.24897.
18. Moucari R, Rautou PE, Cazals-Hatem D, et al. Hepatocellular carcinoma in Budd-Chiari syndrome : characteristics and risk factors. *Gut* 2008 ; 57 : 828-35.