

Item 301 (ex item 151) – Tumeurs du foie primitives et secondaires

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Tumeurs bénignes.....	3
1.1. Lésions bénignes dont le diagnostic est fait par l'imagerie.....	3
1.2. Lésions bénignes dont le diagnostic de certitude est fait par l'histologie.....	4
2. Tumeurs primitives malignes.....	5
2.1. Carcinome hépatocellulaire (CHC).....	5
2.2. Cholangiocarcinome (CCK).....	8
3. Tumeurs secondaires (métastases).....	9
3.1. Diagnostic et traitements.....	9

Objectifs ENC

- Connaître les principaux types histologiques des tumeurs bénignes et malignes.
- Connaître la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

1. Tumeurs bénignes

Les lésions hépatiques bénignes sont des lésions très fréquentes et très souvent de découverte fortuite

Parmi ces lésions, certaines ne sont pas des tumeurs (dans le sens de prolifération cellulaire autonome) mais sont quand même incluses dans ce chapitre car posant le problème clinique d'une anomalie focale du foie.

On distinguera les lésions dont le diagnostic formel repose sur l'imagerie, qui sont les plus fréquentes, des lésions dont le diagnostic de certitude est anatomopathologique, la détection reposant bien sûr dans tous les cas sur l'imagerie.

1.1. Lésions bénignes dont le diagnostic est fait par l'imagerie

1. Kyste biliaire (pouvant être appelé kyste hépatique)

- Lésion fréquente (environ 5 % de la population).
- Nature de la lésion, aspect : kyste dont la paroi fibreuse est tapissée par des cellules de type biliaire et contenant du liquide clair sécrété par ces cellules. Il ne communique pas avec les voies biliaires (figure 1).
N.B : il ne contient pas de bile car la bile est fabriquée principalement par les hépatocytes puis est transportée dans les voies biliaires.
- Le diagnostic est radiologique (échographie).
- Évolution : les complications sont rares et peuvent être l'hémorragie intrakystique, l'infection, ou la compression de structures avoisinantes intra- ou extrahépatiques en cas de kyste très volumineux.
- Traitement : aucun en l'absence de complication, pas de surveillance. En cas de chirurgie, les prélèvements (paroi du kyste) doivent faire l'objet d'un examen anatomopathologique pour confirmation diagnostique.

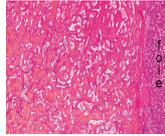
Figure 1 : Kyste biliaire simple (macroscopie) : kyste hépatique sans végétations



2. Hémangiome (angiome)

- Lésion bénigne fréquente (3 % de la population), prédominance féminine.
- Nature de la lésion, aspect : tumeur vasculaire bénigne (probablement plutôt d'origine malformative) faite de cavités de taille variable remplies de sang et bordées par une couche de cellules endothéliales sans signes de malignité (figure 2).
- Le diagnostic est radiologique (échographie ++, voire IRM si doute).
- Évolution : en général lésion stable, asymptomatique. La lésion peut se fibroser. Très rarement, elle peut augmenter de volume. Les complications sont très rares et concernent surtout les lésions très volumineuses (hémorragies, thromboses intralésionnelles).
La ponction-biopsie hépatique (PBH) pour examen anatomopathologique est inutile et contre-indiquée (risque hémorragique).
- Traitement : aucun en l'absence de complication, pas de surveillance. Dans les cas compliqués, la résection chirurgicale peut être discutée (avec envoi de la pièce en anatomie pathologique).

Figure 2 : Angiome (microscopie) : cavités de taille variable remplies de sang et bordées par une couche de cellules endothéliales



3. Hyperplasie nodulaire focale (HNF)

- Lésion intéressant environ 1 % de la population avec prédominance féminine (entre 20 et 50 ans), non associée à la prise d'œstroprogestatifs, souvent de découverte fortuite.
- Nature de la lésion : lésion hyperplasique (polyclonale), secondaire à des anomalies vasculaires focales (thromboses veineuses associées à une hyperartérialisation).
- Aspect anatomopathologique :
 - macroscopie : lésion bien limitée homogène sans nécrose ni hémorragie avec une cicatrice fibreuse centrale (très fréquente mais pas toujours présente) (figure 3).
 - histologie : elle est constituée de travées de (1) fibrose avec des (2) vaisseaux à paroi épaisse (hyperartérialisation), (3) des hépatocytes sans atypies et (4) des ductules (hyperplasie). Ce sont les principaux critères du diagnostic histologique.
- Le diagnostic est affirmé par l'imagerie lorsque l'aspect est typique (cinétique vasculaire typique/présence d'une cicatrice fibreuse centrale). Lorsque le diagnostic est incertain, un examen histologique est indispensable (ponction-biopsie dans la lésion et dans le foie non lésionnel ou biopsie sous cœlioscopie pour certains).
- Évolution : pas de dégénérescence, complications très rares (hémorragies, douleurs).
- Traitement : en général aucun, pas de surveillance nécessaire. L'exérèse chirurgicale peut être discutée en cas de doute diagnostique persistant même après biopsie ou de symptomatologie.

Figure 3 : Hyperplasie nodulaire focale (macroscopie) : lésion bien limitée homogène sans nécrose ni hémorragie avec une cicatrice fibreuse centrale (X)



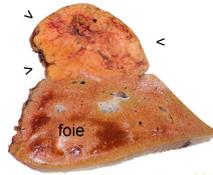
1.2. Lésions bénignes dont le diagnostic de certitude est fait par l'histologie

1. Adénome hépatocellulaire

- C'est une tumeur rare (fréquence réelle mal connue) intéressant la femme entre 20 et 50 ans avec un rôle favorisant des contraceptifs oraux.
- Nature de la lésion : lésion tumorale hépatocytaire bénigne (prolifération monoclonale d'hépatocytes).
- Aspect anatomopathologique :
 - macroscopie : lésion bien limitée sans capsule souvent hétérogène (nécrose, hémorragie), pas de cicatrice centrale (figure 4) ;
 - histologie : prolifération d'hépatocytes sans signes de malignité + petits vaisseaux (figure 5).
- Diagnostic : il est suspecté radiologiquement mais il nécessite une confirmation histologique par ponction-biopsie de la tumeur et du parenchyme hépatique non tumoral avec examen anatomopathologique. Le diagnostic peut être difficile (diagnostic différentiel en histologie avec HNF ou carcinome hépatocellulaire bien différencié). Les caractéristiques histologiques et moléculaires du tissu prélevé peuvent permettre de distinguer divers types d'adénome dont le pronostic est différent.
- Évolution : c'est une lésion tumorale bénigne avec un risque de dégénérescence en carcinome hépatocellulaire et un risque hémorragique (hémopéritoine). Ces deux risques de complications dépendent de la taille de la lésion et deviennent importants au-delà de 5 cm.

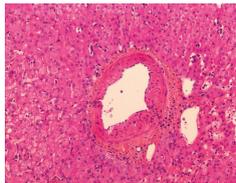
- Traitement : arrêt de la contraception orale, surveillance. Pour les lésions supérieures à 5 cm : exérèse chirurgicale avec envoi de la pièce en anatomopathologie.

Figure 4 : Adénome hépatocellulaire (macroscopie) : lésion bien limitée sans capsule hétérogène (hémorragie), pas de cicatrice centrale



Lésion bien limitée sans capsule hétérogène (hémorragie), pas de cicatrice centrale.

Figure 5 : Adénome hépatocellulaire (microscopie)



Prolifération d'hépatocytes sans signes de malignité + vaisseaux.

2. Adénome biliaire

- Lésion rare, de petite taille, toujours asymptomatique, découverte fortuitement à l'occasion d'une intervention chirurgicale.
- Nature : lésion tumorale bénigne. La prolifération est faite de petits canaux biliaires à épithélium cubique régulier.
- Macroscopie : nodule sous-capsulaire, blanchâtre en général, inférieur à 1 cm, induré.
- Examen histologique souvent demandé en extemporané pour un diagnostic différentiel avec une tumeur maligne (métastase ?).

2. Tumeurs primitives malignes

N. B : parmi les tumeurs malignes du foie, les tumeurs secondaires (métastases) sont les plus fréquentes.

2.1. Carcinome hépatocellulaire (CHC)

1. Épidémiologie

- Cancer primitif du foie le plus fréquent (> 80 %) (figure 6).
- Survient dans 80 % des cas sur un foie cirrhotique.

Figure 6 : Carcinome hépatocellulaire (macroscopie)



Tumeur bien limitée hétérogène sur un foie avec cirrhose macronodulaire.

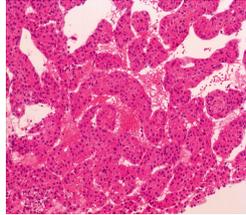
2. Histologie

Le CHC correspond à une tumeur épithéliale maligne de différenciation hépatocytaire. Au sens large, c'est un adénocarcinome glandulaire car les cellules tumorales hépatocytaires fabriquent et exportent des substances (bile, albumine, etc.) (figure 7).

Il existe plusieurs variantes dont deux sont à connaître :

- le carcinome hépatocellulaire fibrolamellaire. Il survient chez le sujet jeune, habituellement sur un foie non cirrhotique, et serait de meilleur pronostic ;
- l'hépto-cholangiocarcinome. La tumeur présente deux composantes intriquées : une composante de carcinome hépatocellulaire et une composante de cholangiocarcinome. Les modalités de traitement de ce type de tumeur ne sont pas clairement codifiées.

Figure 7 : Carcinome hépatocellulaire (microscopie)



Prolifération d'hépatocytes atypiques organisés en travées très larges séparées par des sinusoides.

3. Lésions précancéreuses, modalités d'extension

La cirrhose du foie est une lésion précancéreuse justifiant le dépistage du CHC chez tous patients cirrhotiques (échographie/6 mois).

Le CHC survient dans 80 % des cas sur un foie cirrhotique.

L'incidence de survenue annuelle de CHC sur une cirrhose est de 1 à 5 % et dépend entre autres de l'étiologie de la cirrhose (HBV : 2 à 3 %, HCV : 2 à 8 %, OH : 2 %, hémochromatose : 5 %).

Une des voies de développement du CHC est : cirrhose > macronodule régénération > macronodule dysplasique de bas grade > macronodule dysplasique de haut grade > CHC.

Au niveau du foie cirrhotique, il existe des lésions cellulaires associées à un très fort risque de survenue de CHC, comme la dysplasie hépatocytaire ou la présence de foyers dépourvus en fer dans les cirrhoses sur hémochromatose.

L'adénome hépatocellulaire peut dégénérer en CHC.

Lorsqu'il se développe sur foie non cirrhotique, le foie n'est pas forcément sain : il peut exister une hépatite chronique B ou une stéatohépatite avec un peu de fibrose mais sans cirrhose par exemple.

L'extension du CHC se fait principalement par voie vasculaire portale avec développement de nodules filles (ou nodules satellites autour de la tumeur principale) correspondant à des métastases intrahépatiques de la tumeur ou avec envahissement du gros tronc veineux (veine porte ++).

La dissémination par voie lymphatique est rare. Le curage ganglionnaire n'est pas systématique en cas de chirurgie. Les métastases viscérales peuvent être pulmonaires, surrénaliennes osseuses, etc.

4. Diagnostic

Il faut distinguer dès le départ si le foie est cirrhotique ou non.

En cas de foie non cirrhotique, la biopsie est obligatoire pour faire le diagnostic de CHC.

En cas de cirrhose, le diagnostic de CHC peut être retenu pour des nodules de diamètre supérieur à 1 cm si, lors de l'exploration par une technique d'imagerie en coupe avec injection de produit de contraste et acquisition en quatre phases (scanner ou IRM), l'aspect est typique de CHC (nodule hypervascularisé à la phase artérielle avec « washout » à la phase portale ou à la phase tardive).

L'utilisation des critères non invasifs doit se faire dans des conditions techniques et d'interprétation rigoureuses, notamment des examens d'imagerie, ce qui nécessite d'être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

En cas d'imagerie atypique ou en l'absence de cirrhose, la ponction-biopsie hépatique échoguidée sur la tumeur et sur le foie non tumoral avec examen anatomopathologique est indispensable.

L'analyse histologique permettra d'affirmer le diagnostic de CHC et donnera aussi des éléments pronostiques qui peuvent être pris en compte pour la stratégie thérapeutique ultérieure.

L'évaluation du foie non tumoral est essentielle en cas d'absence de diagnostic de cirrhose (hépatopathie sous-jacente ? stéatose ?).

En pratique, il est important de noter qu'une biopsie « négative » n'élimine pas le diagnostic de CHC.

5. Principes de traitement et anatomopathologie

La prise en charge thérapeutique est définie en accord avec le patient, après concertation avec le médecin traitant, sur la base de l'avis rendu en RCP.

Elle dépend des caractéristiques tumorales (taille, nombre, localisation, invasion vasculaire...), mais aussi de l'état du parenchyme non tumoral et de la gravité de l'hépatopathie éventuelle.

→ **Traitements à visée curative**

Transplantation hépatique

La transplantation hépatique n'est indiquée que chez les patients atteints de CHC sur cirrhose, chez qui elle est considérée comme le traitement « idéal » car ayant l'avantage de traiter la tumeur et sa cause. L'indication consensuelle est le CHC strictement localisé au foie, soit unique et mesurant moins de 5 cm de diamètre, soit sous forme de deux ou trois nodules ne dépassant pas 3 cm de diamètre, en l'absence de thrombose vasculaire portale ou sus-hépatique, y compris segmentaire (critères de Milan).

Exérèse chirurgicale (CHC sur foie non cirrhotique ou sur cirrhose)

Pour les CHC sur cirrhose, l'exérèse chirurgicale est discutée chez les patients ayant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et pas de signe d'hypertension portale.

Traitement par destruction per cutanée

Un traitement par destruction per cutanée par radiofréquence est envisageable si la tumeur mesure moins de 3 cm de diamètre, est accessible à la ponction sous échographie ou scanner, n'est pas superficielle et se situe à distance du hile, des grosses voies biliaires et des gros vaisseaux. L'existence d'une anastomose bilio-digestive ou d'une ascite importante est une contre-indication.

→ **Principaux facteurs pronostiques anatomopathologiques**

Les principaux facteurs pronostiques anatomopathologiques du CHC sont :

- sa taille ;
- le nombre de tumeurs (tumeurs multiples, nodules satellites) ;
- la différenciation ;
- l'expression de la cytokératine 19 par les cellules tumorales ;
- la présence d'embolies vasculaires (macroscopiques/microscopiques).

L'examen anatomopathologique d'une pièce opératoire doit obligatoirement renseigner les éléments suivants (données minimales de l'INCa, 2011) :

- type histologique : suivant la classification OMS en vigueur ;
- grade histopronostique (grade OMS) : bien différencié/moyennement différencié/peu différencié ;
- extension tumorale ;
- tranches de section chirurgicales hépatiques, vasculaires et biliaires : saines/envahies (si saines : préciser marges [en mm]).

Autres facteurs pronostiques et prédictifs :

- invasion vasculaire (non/oui).
Si oui : branche majeure veineuse portale ou hépatique (non/oui) ;
- infiltration périnerveuse (non/oui) ;
- évaluation de la régression tumorale (en cas de traitement néoadjuvant) ;
- critères permettant de déterminer le pT/pN :
 - critères relatifs à la tumeur :
 - multifocalité (si oui, nombre de tumeurs),
 - taille de la tumeur principale,
 - invasion vasculaire,
 - invasion d'organes adjacents autres que la vésicule biliaire,
 - envahissement de la capsule de Glisson du foie,
 - critères relatifs aux ganglions : nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés (si curage).

2.2. Cholangiocarcinome (CCK)

C'est la deuxième tumeur primitive du foie en fréquence (environ 10 %).

1. Types histologiques

Le cholangiocarcinome correspond à une tumeur épithéliale maligne à différenciation biliaire, il s'agit aussi d'un adénocarcinome.

2. Types anatomiques

On différencie le :

- cholangiocarcinome intrahépatique ou périphérique (15 %) ;
- cholangiocarcinome hilair ou tumeur de Klatskin (60 %) ;
- cholangiocarcinome de la voie biliaire principale (25 %).

Il existe trois formes macroscopiques qui ont une valeur pronostique :

- type massif : tumeur bien limitée, masse nodulaire (plutôt pour les cholangiocarcinomes périphériques) (figure 8) ;
- type infiltrant péricanalaire : s'étend le long des canaux biliaires, mal limité (plutôt pour les cholangiocarcinomes hilaires) ;
- type intracanalair : tumeur au sein de la lumière des canaux biliaires (« papillomatose »).

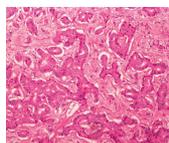
Histologiquement, les cholangiocarcinomes sont classés en fonction de leur grade de différenciation : bien/moyennement/peu différencié (figure 9).

Figure 8 : Cholangiocarcinome périphérique de type massif (macroscopie)



Lésion blanchâtre, le foie non tumoral est non cirrhotique.

Figure 9 : Cholangiocarcinome périphérique de type massif (macroscopie)



Lésion blanchâtre, le foie non tumoral est non cirrhotique.

3. Facteurs de risque, lésions précancéreuses, extension

Les principaux facteurs de risque de cholangiocarcinome sont les suivants :

- cholangite sclérosante primitive (risque de survenue : 1,5 % par an) ;
- lithiase biliaire intrahépatique ;
- malformations biliaires (maladie de Caroli) ;
- cirrhose ;
- parasitoses intrabiliaires.

Les lésions précancéreuses sont :

- la dysplasie de l'épithélium biliaire (néoplasie intra-épithéliale biliaire) ;
- la néoplasie papillaire intracanalair.

Le cholangiocarcinome est une tumeur très lymphophile (extension ganglionnaire très fréquente).

4. Diagnostic

La preuve histologique doit être obtenue avant traitement palliatif (tumeur non résécable) ou néoadjuvant ++ +.

En cas de tumeur périphérique, accessible, le diagnostic se fait par biopsies dirigées de la tumeur avec examen anatomopathologique.

En revanche, les cholangiocarcinomes hilaires ou de la voie biliaire principale sont moins accessibles : la preuve histologique ou cytologique du cancer avant chirurgie est difficile à obtenir (ponction par échocendoscopie ou brossage endobiliaire...).

En cas de chirurgie, la confirmation histologique se fera alors sur la pièce de résection.

3. Tumeurs secondaires (métastases)

Les métastases hépatiques sont les tumeurs malignes du foie les plus fréquentes.

Les cancers primitifs le plus souvent en cause sont :

- les adénocarcinomes digestifs : côlon +++, estomac, pancréas ;
- les cancers du sein, du poumon ;
- le mélanome.

Les métastases peuvent être :

- **synchrones**, lorsqu'elles sont d'emblée présentes lors du diagnostic du primitif ;
- **métachrones**, lorsqu'elles apparaissent dans un deuxième temps.

3.1. Diagnostic et traitements

Dans un contexte de cancer connu, le diagnostic positif de métastase hépatique est en général radiologique, avec la découverte de nodules hépatiques d'aspect typique. Le caractère multiple des lésions est en faveur du diagnostic.

La preuve histologique de la lésion n'est pas nécessaire dans un contexte de cancer primitif connu, histologiquement prouvé, évolutif ou récent, avec une imagerie typique.

Une biopsie de métastase peut être indiquée dans les cas suivants :

- aspect inhabituel des métastases ;
- pas de cancer primitif connu ou retrouvé ;
- antécédent de cancer primitif très ancien ;
- plusieurs antécédents de cancers différents (antécédent de cancer du sein et du côlon, par exemple) ;
- recherche d'une cible thérapeutique spécifique si elle ne peut être faite sur la lésion primitive (récepteurs hormonaux, HER-2, mutations KRAS, etc.).

En effet, le traitement est dépendant :

- du type histologique (mélanome, adénocarcinome, tumeur endocrine, etc.) ;
- du site primitif (adénocarcinomes métastatiques coliques ou pancréatiques, mammaires, etc.) ;
- des éventuelles caractéristiques moléculaires de la tumeur (adénocarcinome du côlon avec ou sans mutation KRAS ?).

Dans certains cas, les métastases peuvent faire l'objet d'une résection chirurgicale.

Sur les pièces de résection chirurgicale, l'examen anatomopathologique précisera :

- le nombre et la taille des lésions ;
- le type histologique avec sa différenciation (qui peut se modifier par rapport à la tumeur d'origine) ;
- l'extension ;
- la réponse au traitement préopératoire (régression tumorale) ;
- la qualité de l'exérèse avec mesure de la marge ;
- la présence d'éventuelles lésions du parenchyme hépatique non tumoral induites par les traitements préopératoires (toxicité des chimiothérapies).

Points essentiels

Tumeurs bénignes :

- le kyste biliaire et l'hémangiome sont des lésions hépatiques très fréquentes et leur diagnostic est radiologique ;
- l'hyperplasie nodulaire focale est une lésion non tumorale sans risque de dégénérescence cancéreuse dont le diagnostic est le plus souvent fait en imagerie ;
- l'adénome hépatocellulaire est une lésion tumorale bénigne qui peut dégénérer ou saigner. Son diagnostic de certitude est histologique.

Tumeurs malignes :

- en cas de cirrhose, le diagnostic de carcinome hépatocellulaire peut être affirmé sur certains critères d'imagerie. En cas d'imagerie atypique, ou en l'absence de cirrhose, la ponction-biopsie hépatique échoguidée sur la tumeur et sur le foie non tumoral avec examen anatomopathologique est indispensable ;
- pour les métastases hépatiques, la preuve histologique de la lésion n'est pas nécessaire dans un contexte de cancer primitif connu, histologiquement prouvé, évolutif ou récent, avec une imagerie typique ;
- le traitement étant dépendant du type histologique, du site primitif et d'éventuelles caractéristiques moléculaires de la tumeur, une biopsie peut être indiquée en l'absence de cancer primitif connu ou retrouvé, en cas d'antécédent de cancer primitif très ancien ou de plusieurs antécédents de cancers, ou pour rechercher une cible thérapeutique spécifique.