

Tumeurs bénignes du foie

Point de vue de l'Anapath

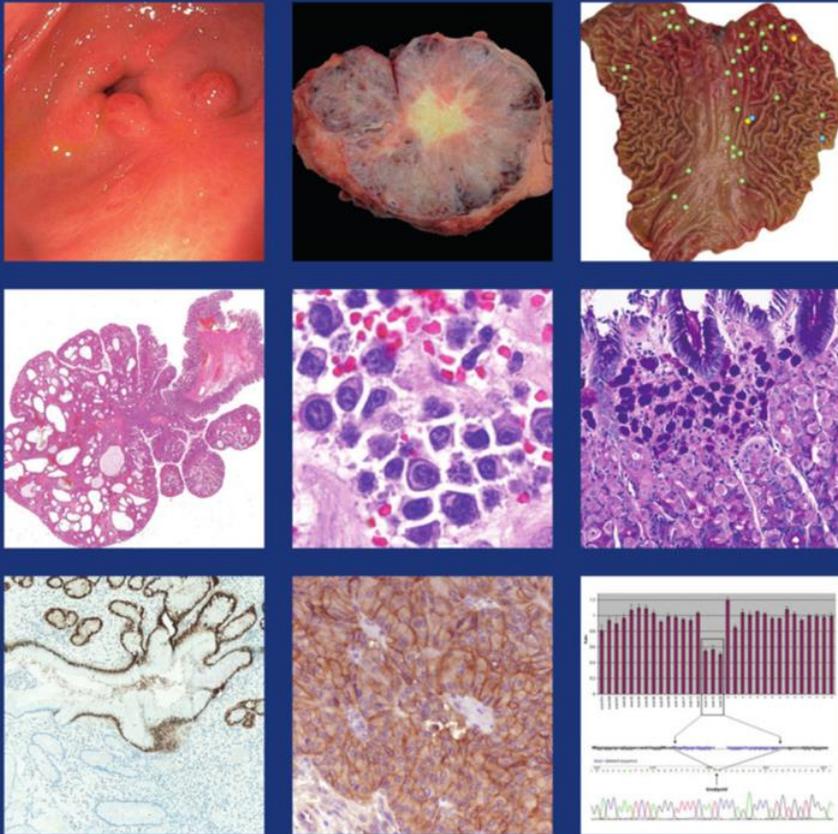
Dr Boulagnon-Rombi Camille

12-02-2021



Digestive System Tumours

Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board



Classification OMS 2019 des tumeurs hépato-biliaires bénignes

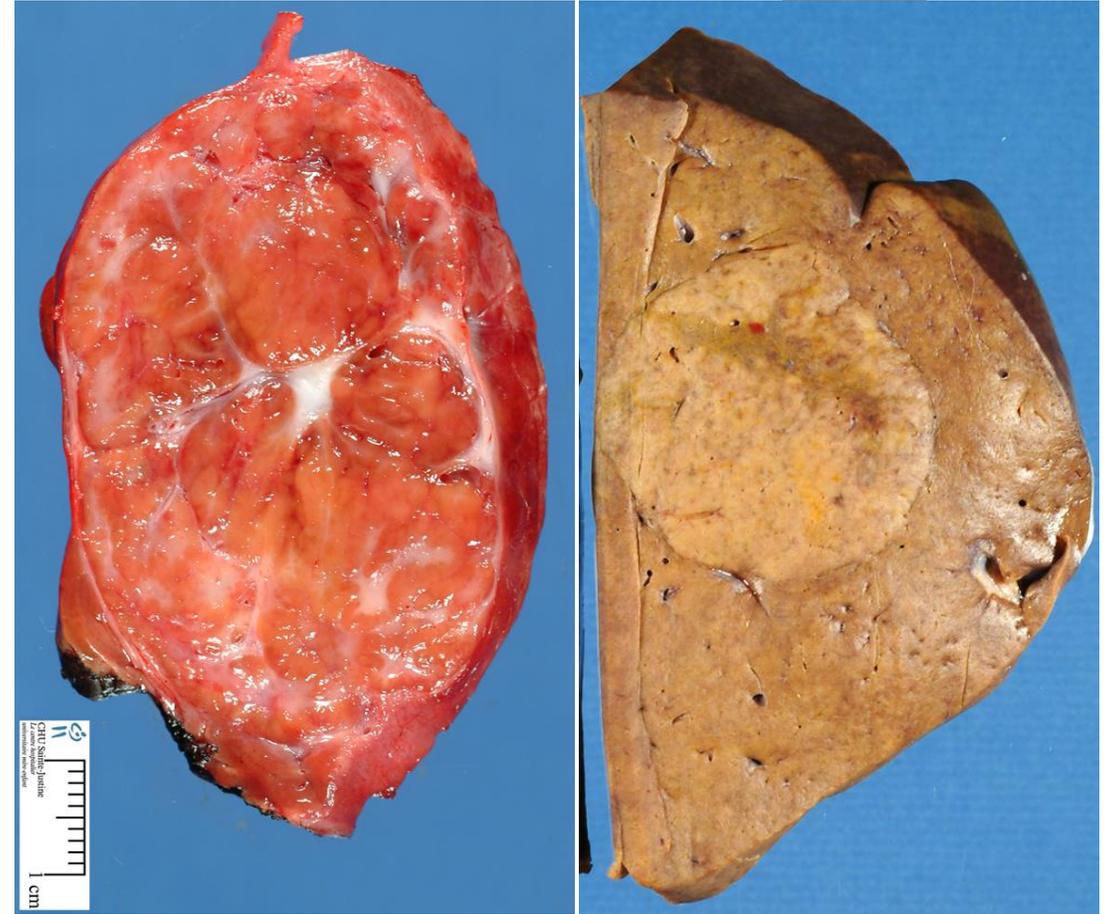
- Tumeurs hépatocellulaires bénignes
 - Hyperplasie nodulaire focale
 - Adénome hépatocellulaire
- Tumeurs biliaires bénignes et précurseurs
 - Adénome canalaire biliaire
 - Adénofibrome biliaire
 - Néoplasme mucineux kystique
 - Néoplasie intra-épithéliale biliaire (BilIN)
 - Néoplasme papillaire intra-canalaire biliaire
- Tumeurs mésenchymateuses
 - Hémangiomes et autres tumeurs non épithéliales

Hyperplasie nodulaire focale - généralités

- 2nde tumeur bénigne en fréquence après hémangiome (0,8%)
- Pas réellement une tumeur (polyclonale)
- Sorte «d'hyperplasie hépatocytaire localisée » formant une masse en réponse à une anomalie vasculaire
- Contexte assez stéréotypé :
 - Femme jeune – pas relation avec contraceptifs oraux
 - Masse unique sur foie sain
 - Association possible avec maladies vasculaires hépatiques (Budd-Chiari, télangiectasie) ou hémangiomes ou adénomes
 - Asymptomatique le plus souvent (incidentalome)
 - Imagerie typique dans 90% des cas (vasc ↑ ph. art., cicatrice centrale)

Hyperplasie nodulaire focale - Anapath

- Prélèvements (biopsies +++)
quand imagerie atypique
- Aspect macroscopique :
 - Lésion nodulaire bien limité
 - Pâle
 - Micronudules autour d'une cicatrice centrale (quand présente)



Hyperplasie nodulaire focale - Anapath

Histologie typique :

- Lobules hépatocytaires non atypiques circonscrits par des bandes de fibrose contenant :
 - des canaux biliaires
 - des vaisseaux anormaux
 - et un infiltrat inflammatoire riche en lymphocytes
- « *cirrhose localisée du foie* »
- Possibilité d'*overlap* morphologique avec adénome hépatocellulaire inflammatoire (20-30% des cas)

IHC :

- Expression typique « en carte de géographie » de la **glutamine synthétase**
- Pas d'expression de SAA ou CRP (adénome inflammatoire)

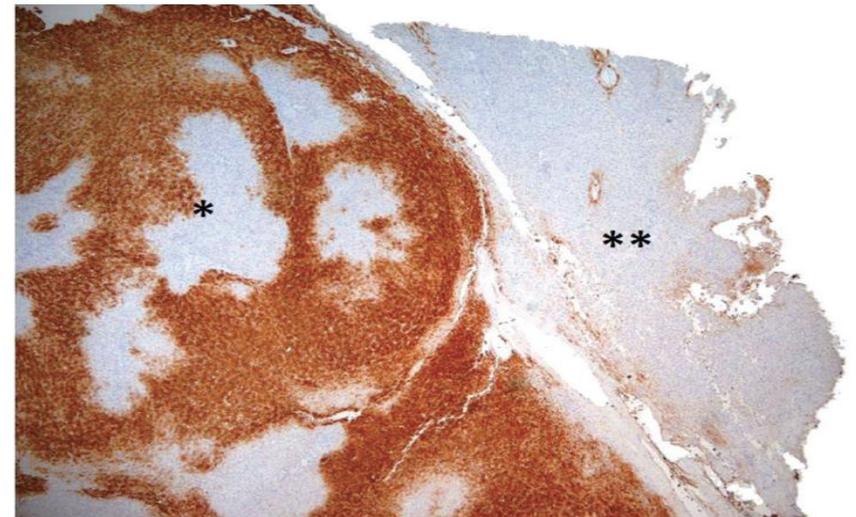
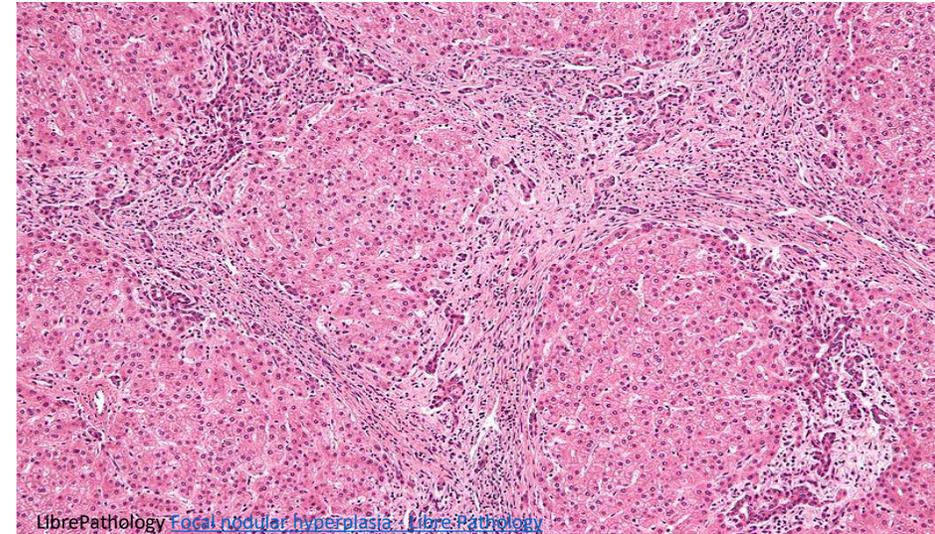
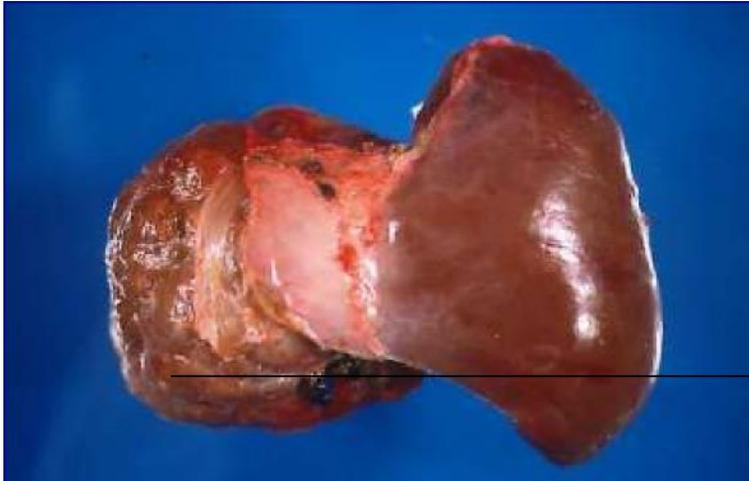


Figure 1. Map-like pattern of staining of GS in FNH (*) as compared to normal liver (**). GS, glutamine synthetase; FNH, focal nodular hyperplasia. Roncalli M et al. Clin Mol Hepatol 2016

Hyperplasie nodulaire focale - évolution



HNF: Risque de complications = 0

- Pas d'hémorragie
- Pas de transformation en HCC

Abstention thérapeutique
sauf si symptomatique

Torsion si pédiculée



- A surveiller chez la jeune fille au moment de la puberté : risque de croissance (forme géante)

Adénome hépatocellulaire - généralités

- Tumeur bénigne de nature hépatocellulaire
- Contexte :
 - Femme jeune - Prise de contraceptifs oraux
 - Masse unique ou multiples sur foie sain (≥ 10 = adénomatosose)
 - Clinique variable : asymptomatique, douleur, hémorragie, masse palpable, ...
 - Risque hémorragique surtout si adénome ≥ 5 cm
- Plusieurs sous-types moléculaires
- /!\ Différents sous-types peuvent survenir chez le même patient
- **Transformation en HCC** rare (4-8%) : homme, contexte glycogénose, maladie vasculaire, utilisation stéroïdes ou **sous type β -caténine activé**
- **Imagerie pas toujours typique** et pas toujours fiable vs. HCC (surtout en cas de **sous type β -caténine activé**)

Adénome hépatocellulaire - Anapath

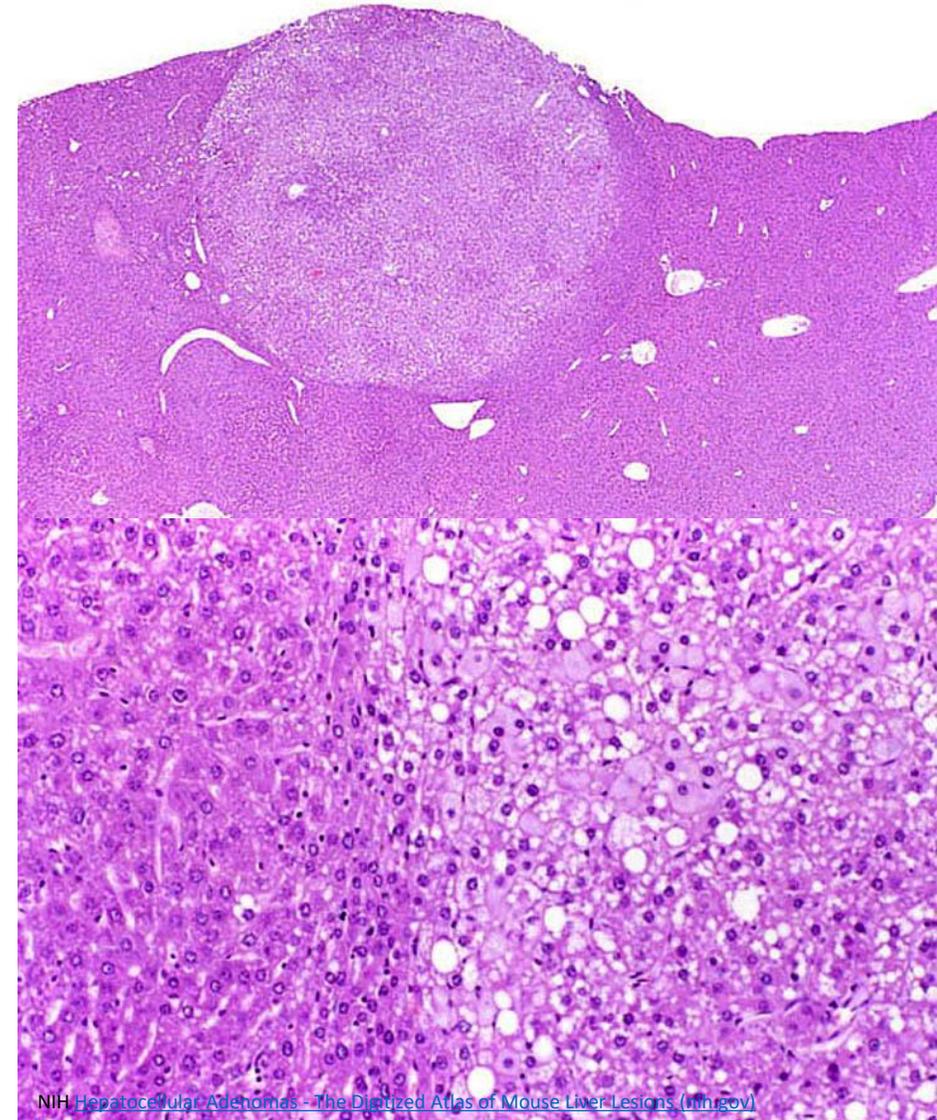
- Lésion nodulaire
- Mal visible (ressemble foie adjacent)
- Généralement sur foie sain
- Adénome de type inflammatoire
possiblement sur foie de NAFL-D ou de
cirrhose (alcoolique ou métabolique)



Adénome hépatocellulaire - Anapath

Histologie :

- Travées de cellules hépatocytaires sans atypies accompagnées de vaisseaux
 - Travées d'épaisseur normales
 - Rares pseudo-glandes
 - Trame réticulinique normale
 - Pas de mitose
 - Atypies discrètes
 - Quelques caractéristiques histologies fonction des sous-types moléculaires
- DD HCC



Adénome hépatocellulaire - Classification

Sous-type	Adénomes hépatocellulaires HNF1A inactivé	Adénomes Hépatocellulaires inflammatoires	Adénomes hépatocellulaires β-caténine activé	Adénomes hépatocellulaires non classés
Fréquence	30-40%	35-40%	ex3 : 10-15% ex7/8 : 5-10%	10-12%
Caractéristiques moléculaires	Inactivation bi-allelique de <i>HNF1A</i>	Activation IL6/JAK/STAT (plusieurs mécanismes ou gènes cibles)	Mutation/del <i>CTNNB1</i> Exon 3 ou 7/8 Activation voie Wnt/βcat	Activation voie <i>sonic hedgehog</i> (GLI1) Autres altérations
Contexte	F > H MODY3 (formes familiales) Unique, multiple , adénomatose	F > H Obésité, Sd Metab, Alcool, CO Unique, multiple , adénomatose	F>H mais + fqt chez l'homme que autres sous-type Androgènes, maladies metab Unique +++	-
Caractéristiques histologiques	Stéatose +/- microadénomes associés	Dilatation sinusoidale +/- inflam. Lymphocytaire +/- fibrose, néoductules	+/- atypies +/- pseudoglandes +/- réduction focale réticuline	-
Caractéristiques IHC	Perte expression LFABP	Expression CRP / SAA +	Exon 3 : β-cat nucléaire Expression diffuse GS Exon 7/ et exon 3 S45 : pas d'élément caractéristiques	Pour <i>shHCA</i> : ASS1+, PTGDS+
Risque de transformation	Faible	Faible	Élevé si mutation exon 3 Faible si exon 7/8	Faible mais risque hémorragique élevé si <i>shHCA</i>

Adénome hépatocellulaire - Classification

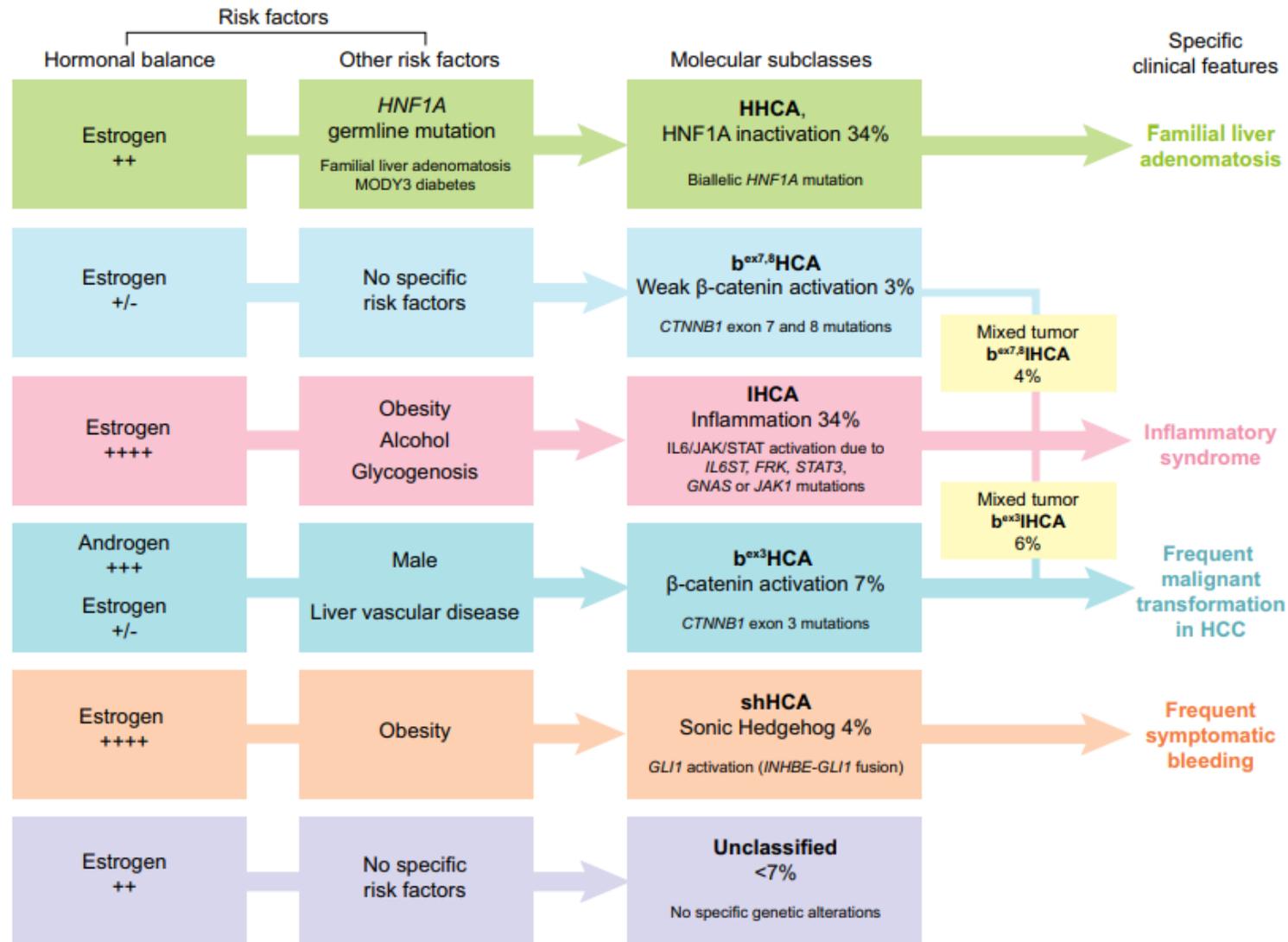


Fig. 2. The genotype/phenotype classification of hepatocellular adenomas (HCAs). The main molecular subtypes of HCA linked with specific risk factors, clinical features and risk of complications were represented. Mixed forms between inflammatory HCA (IHCA) and β-catenin exon 3 mutated HCA, and between IHCA and β-catenin mutated HCA exon 7/8 have been described.

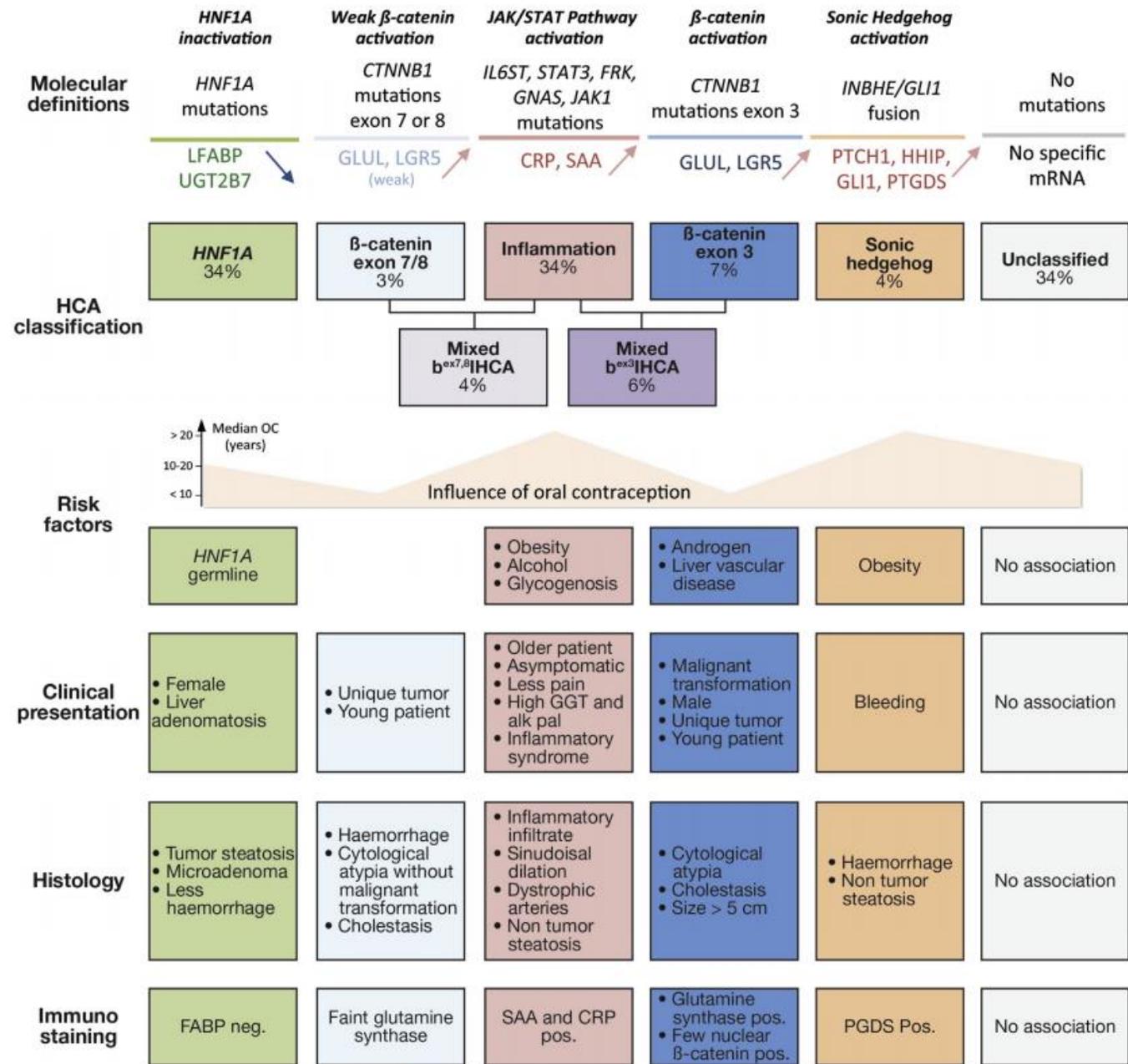
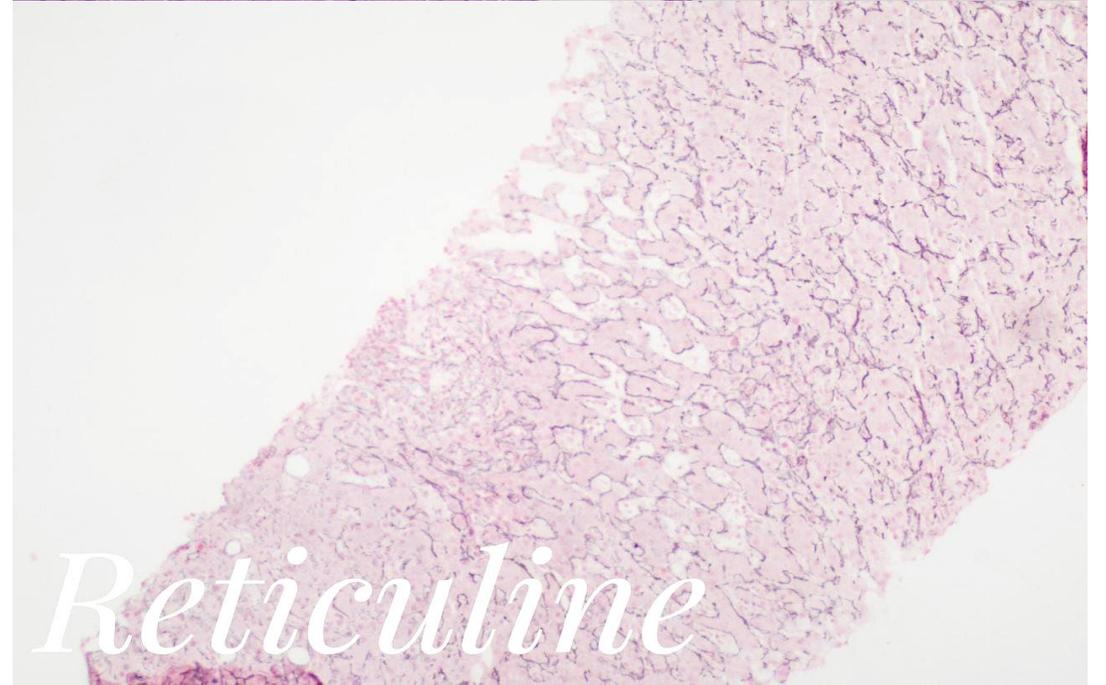
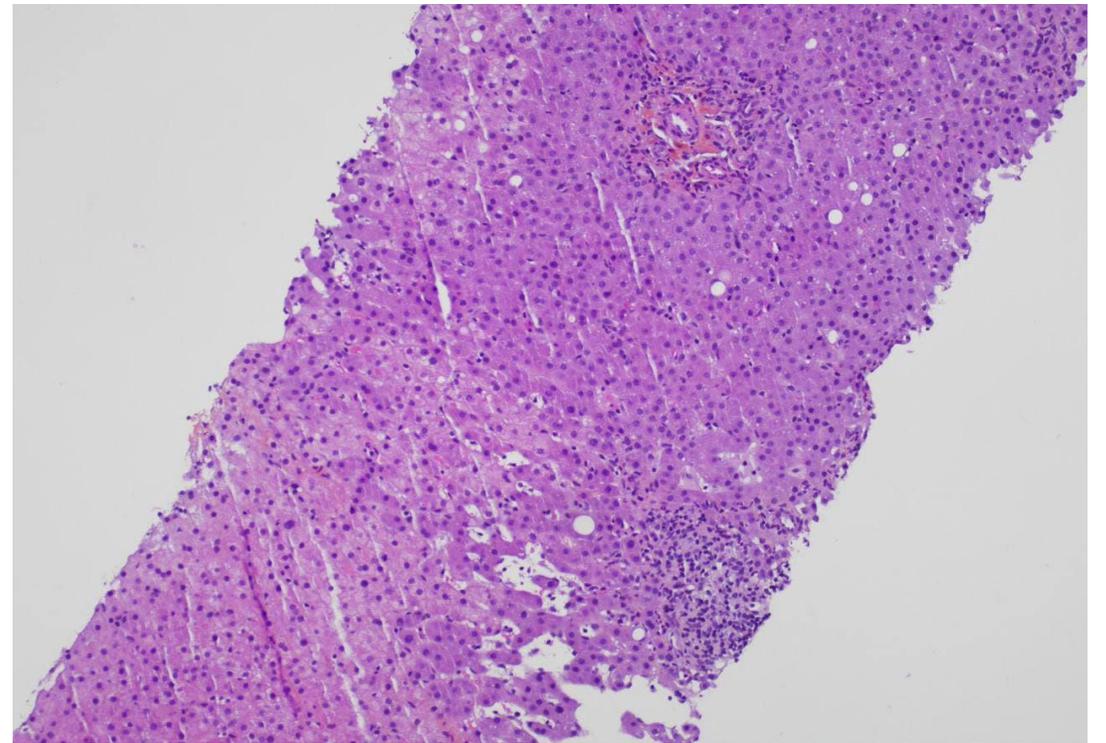
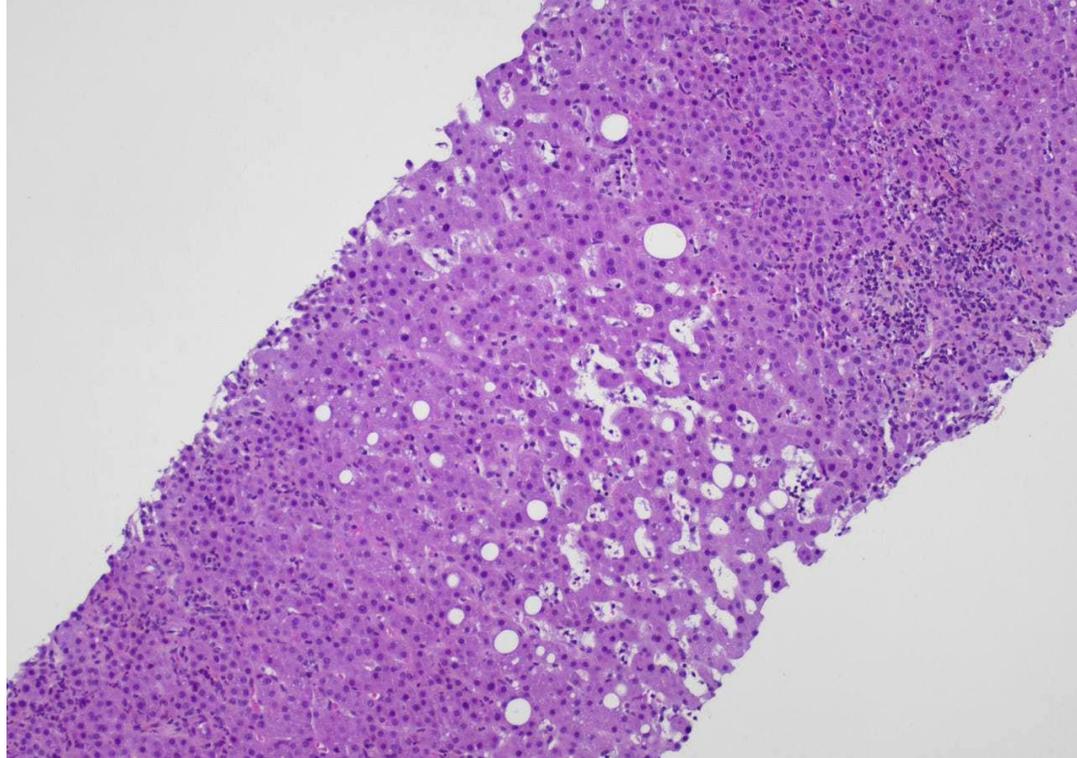


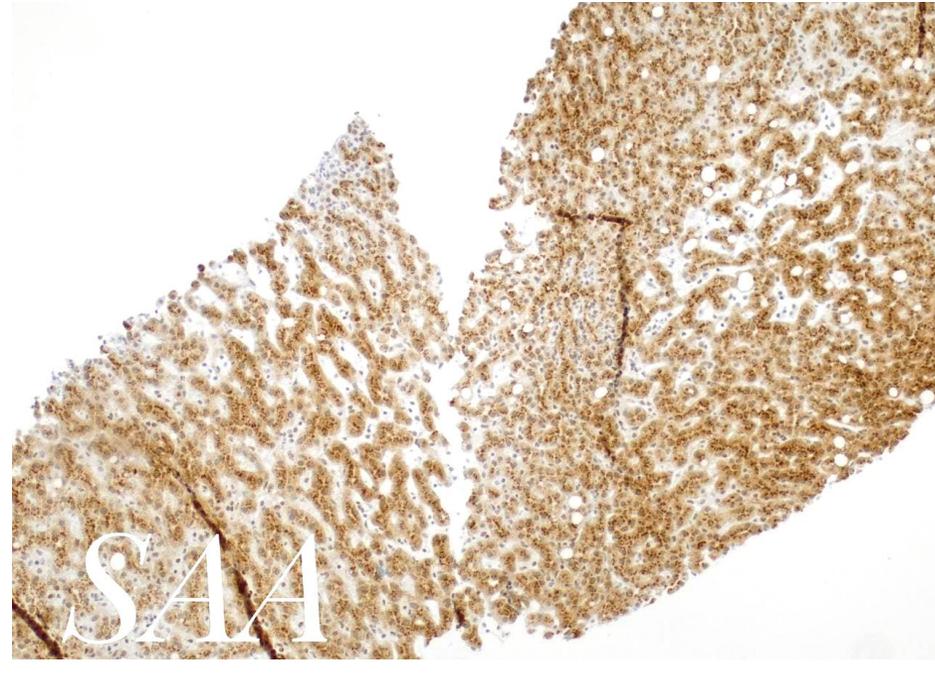
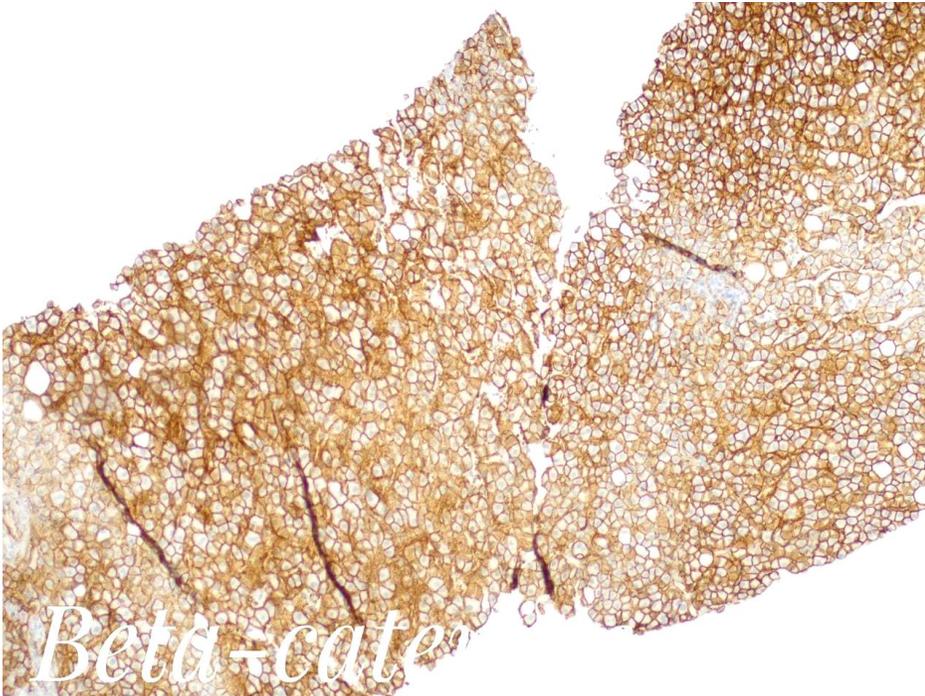
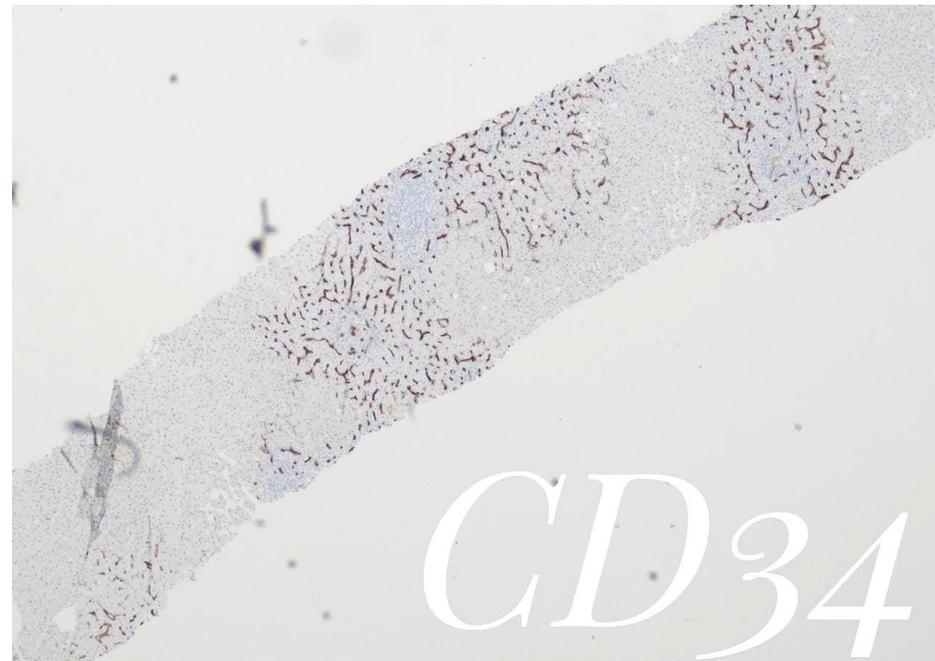
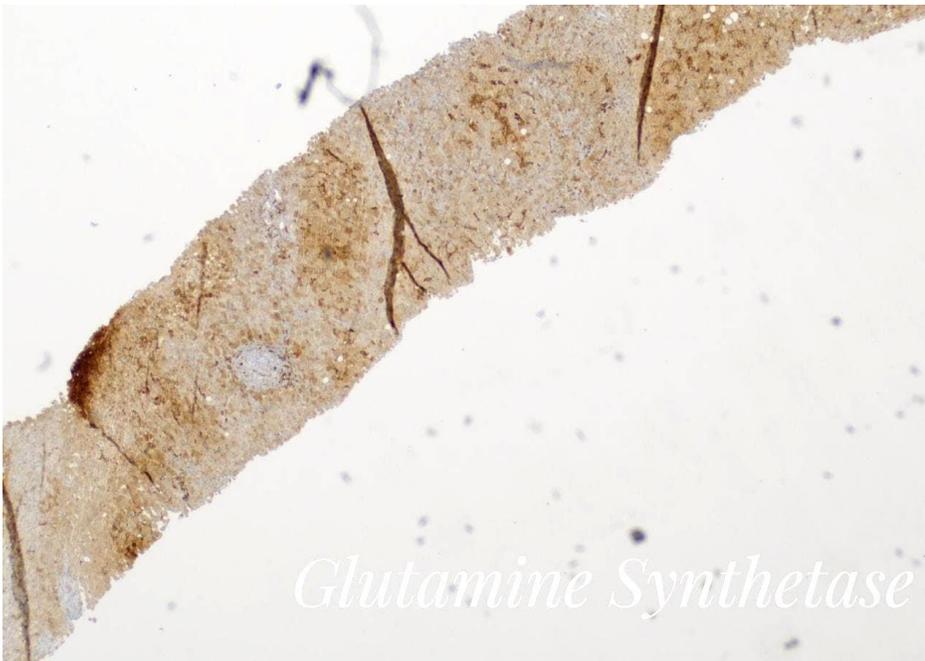
Figure 5. A new nosology of hepatocellular adenomas.



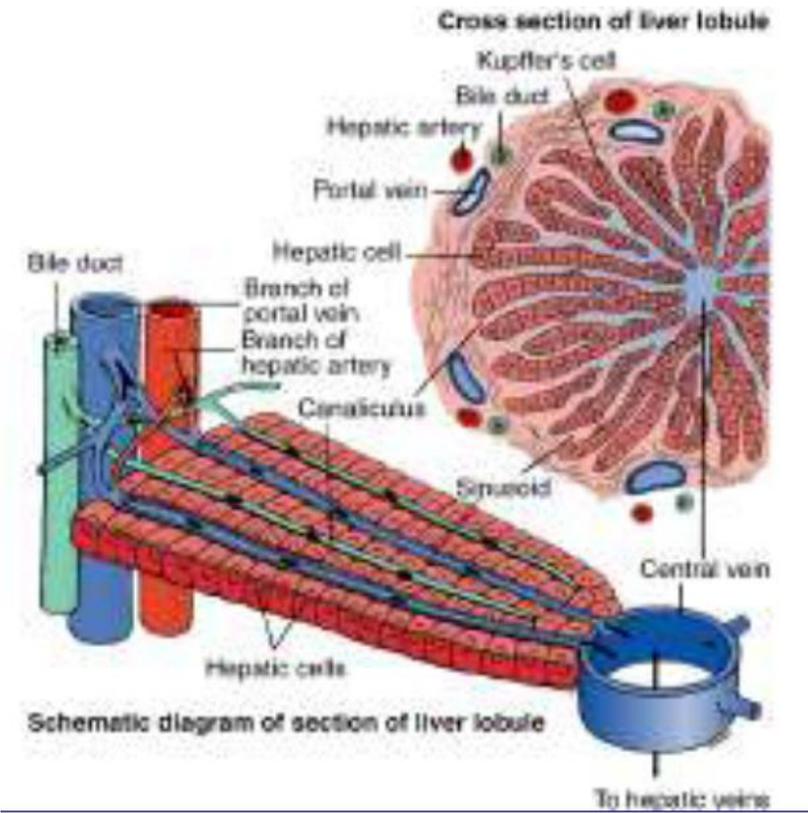
Un petit cas
pratique ;)



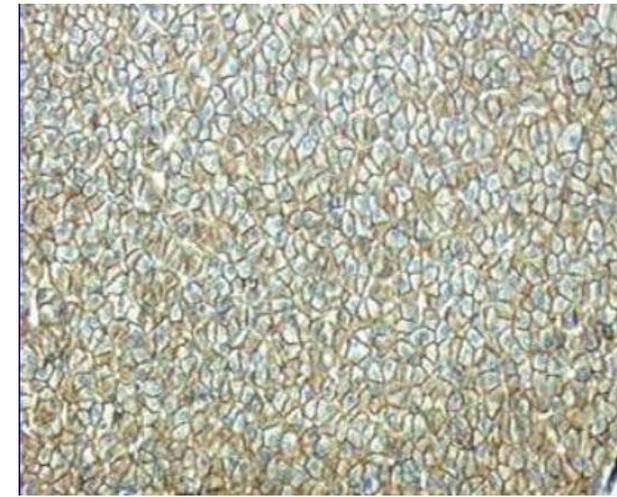
Reticuline



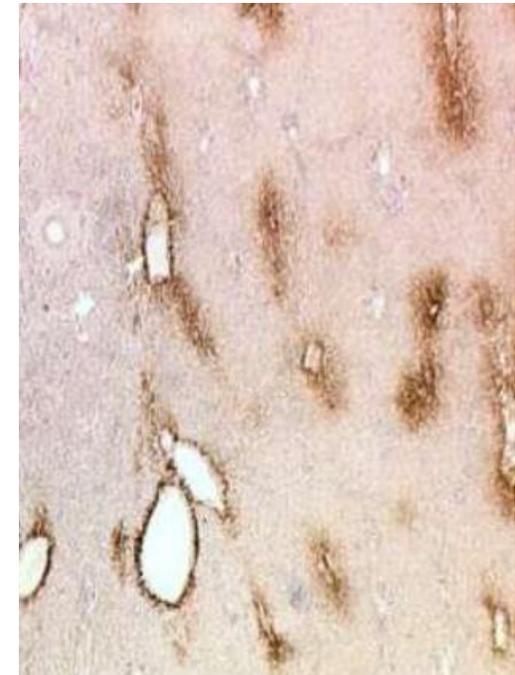
Foie normal : expression de la β -caténine et de la GS en IHC



β Cat
membranaire



GS (glutamine synthase) :
expression
centrolobulaire
(périveineuse)



Votre diagnostic ?

- **Adénome hépatocellulaire inflammatoire**
- Pas d'expression nucléaire de la β -catenine : pas une forme mixte

Un autre exemple

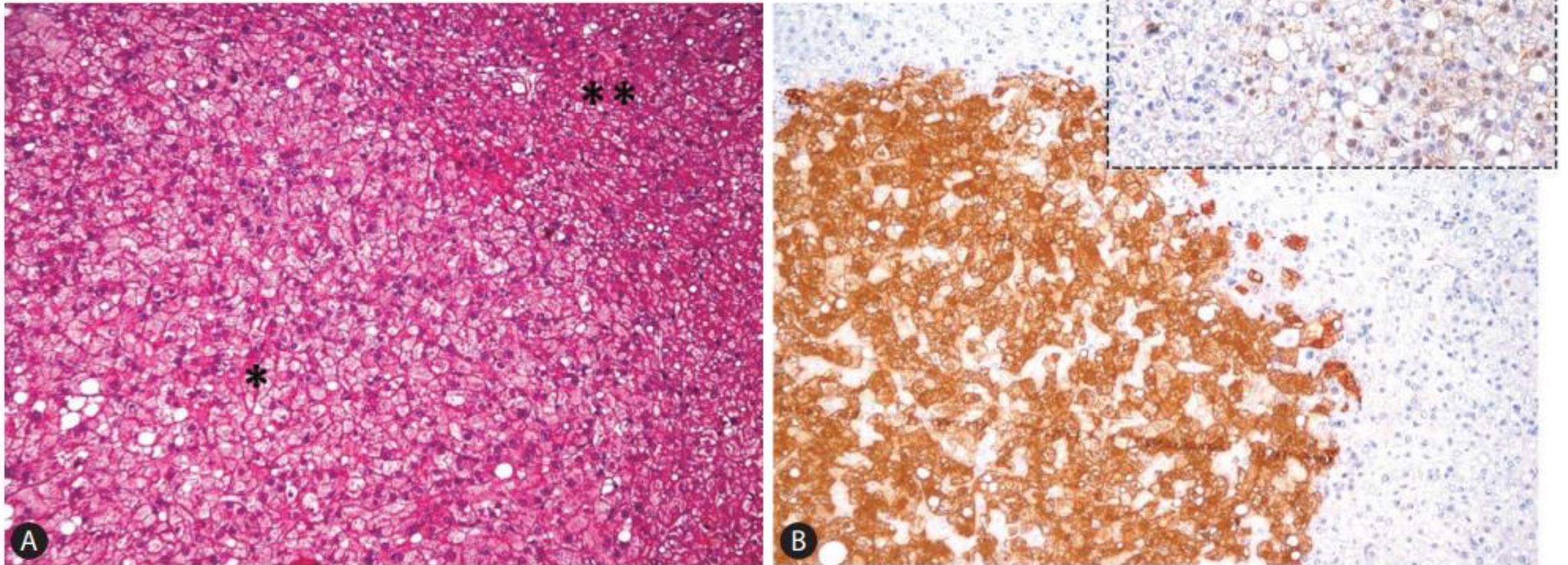


Figure 4. (A) β -HCA showing a clonal proliferation of atypical hepatocytes of small size and increased N/C ratio, organized in a compact growth (*), pushing apart not lesional hepatocytes (**) (H&E stain, $\times 100$); (B) lesional as opposed to not lesional hepatocytes show strong and diffuse cytoplasmic GS staining and focal nuclear β -catenin immunoreactivity (inset) (GS stain, $\times 100$) (inset: β -catenin stain, $\times 400$).

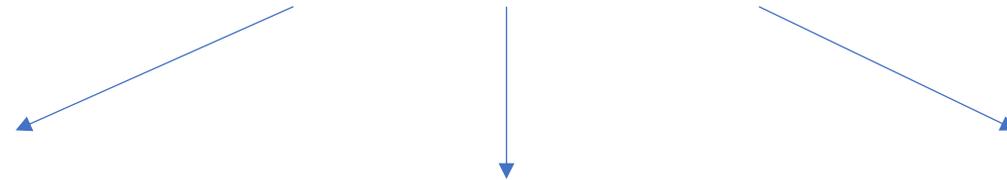
En pratique en anapath :

Diagnostic différentiel pas toujours évident

- **HNF vs. Adénome de type inflammatoire (HCA-I):**
 - *Overlap* morphologique
 - Aide de l'IHC :
 - SAA ou CRP+ = HCA-I
 - GS « en carte de géographie » = HNF
- **Adénome β -caténine activé vs. HCC très bien différencié :**
 - Perte de la réticuline plus étendue et CD34 diffus = HCC
 - Mais peu être très difficile
 - Apport BM (mutation promoteur de *TERT*)?

Exemple : Lésion hépatocellulaire pas/peu atypique sur un microfragment en bout de carotte biopsique

Glutamine syntétase (GS)+



HCC ?

- Réticuline ↓
- +/-Pseudoglandes
- CD34 diffus
- GS diffuse++

HNF ?

Réticuline nle
pas de pseudoglandes
CD34 discontinu
GS « *map-like* »

βcatHCA ?

Réticuline peut être ↓
+/- pseudoglandes
CD34 discontinu
GS diffuse

En pratique pour la prise en charge

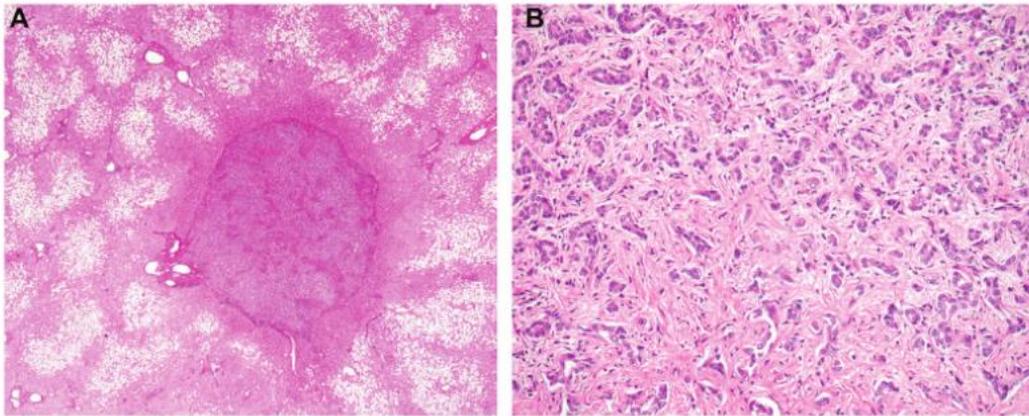
- Biopsie pour établir le Dg et le sous-type
- Résection (ou thermoablation) recommandée si
 - taille $\geq 5\text{cm}$
 - Homme
 - Sous-type β -caténine activé
 - Ou histologie borderline adénome/HCC

Quand histologie équivoque : apport BM à discuter

Adénome canalaire biliaire

- Lésion bénigne composé de petits canaux biliaires non atypiques
0,6 à 2,4% découvert sur série foie autopsiques ou chirurgicaux
- Patients adultes, H = F
- Asymptomatique
- Sous capsulaire <2 cm
- Étiologie inconnue

Adénome canalaire biliaire

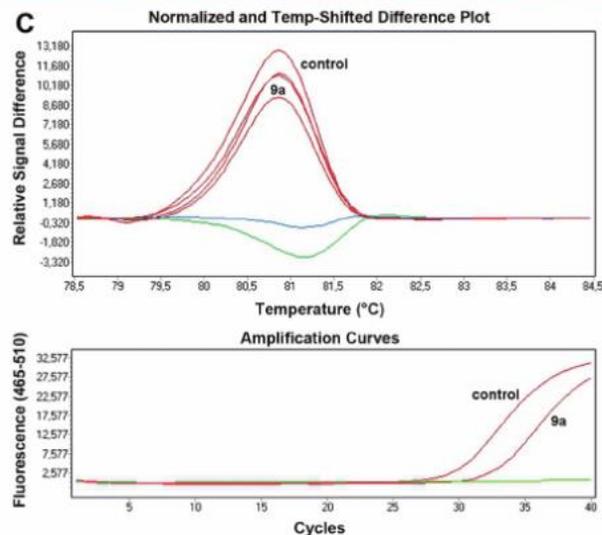


Mutations *BRAFV600E* fréquente
Associations possible avec cholangiocarcinome

Table 1. Clinical and Molecular Features of Our Series

Patient No.	Age	Gender	Indication of Liver Surgery	Liver Disease	Number of BDA	Tumor ID	Tumor Histological Diagnosis	<i>BRAF</i> Mutational Status
1	56	F	Metastatic colorectal carcinoma	None	2	1a	BDA	V600E
2	59	M	ICC	None	2	2a 2b 2c	BDA BDA ICC	wt wt wt
3	65	M	HCC	NASH	>3	3a	BDA	wt
4	62	M	Atypical focal nodular hyperlasia	NASH	2	4a 4b	BDA BDA	V600E wt
5	67	M	ICC	None	3	5a 5b 5c 5d	BDA BDA BDA ICC	V600E V600E V600E V600E
6	57	M	HCC	NASH/Alcohol	1	6a	BDA	wt
7	76	M	ICC	None	>3	7a 7b	BDA ICC	wt wt
8	74	M	Biliary cyst	None	1	8a	BDA	V600E
9	69	M	ICC	None	2	9a 9b 9c	BDA BDA ICC	V600E V600E V600E
10	63	F	Pancreatic endocrine tumor	None	1	10a	BDA	wWt

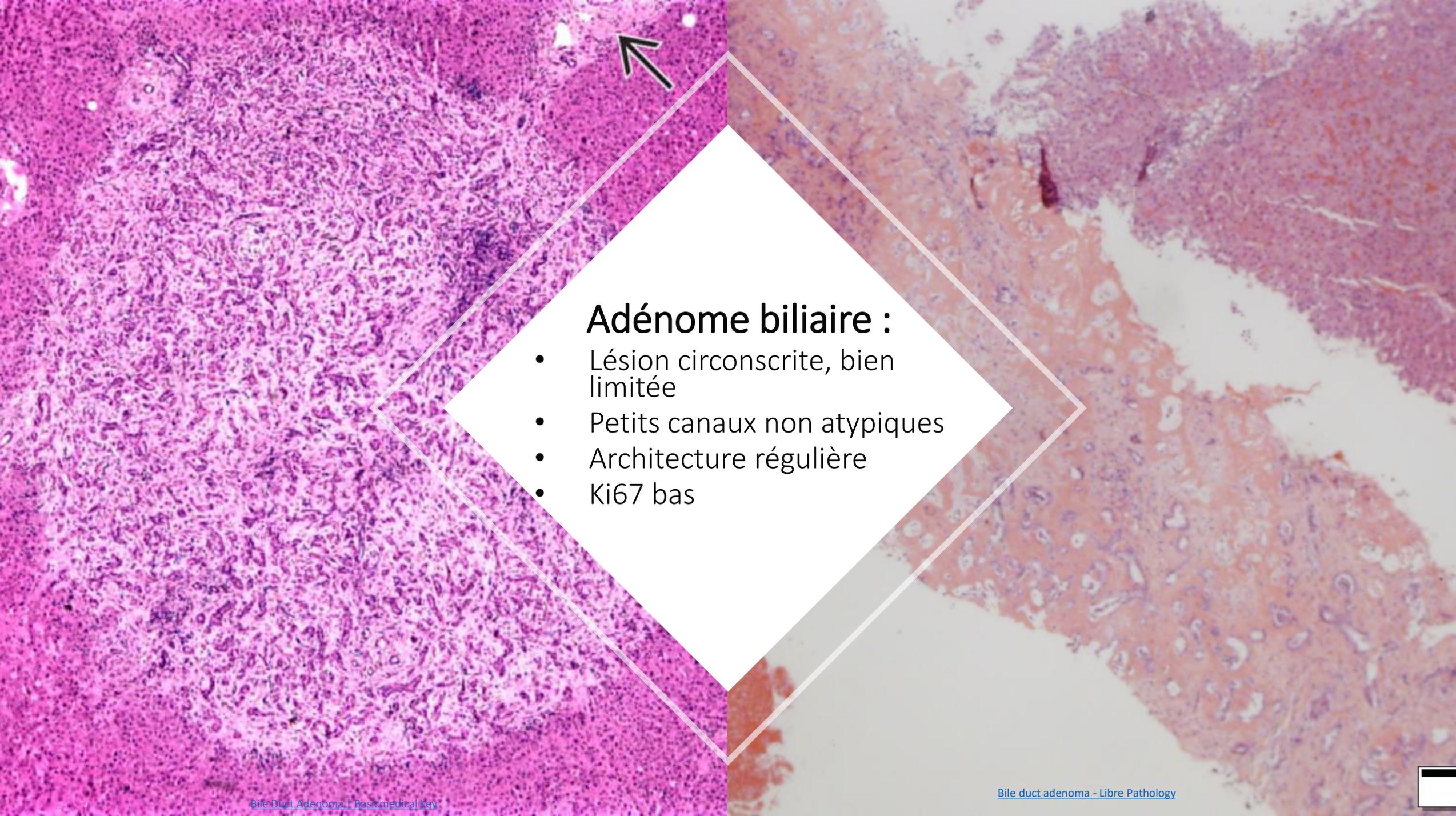
Wt, wild-type; HCC, hepatocellular carcinoma; NASH, nonalcoholic steatohepatitis.



Adénome biliaire en pratique en anapath

- **Diagnostic différentiel avec**
 - Hamartome biliaire (Von Meyenburg)
- Ou
- **/!\ Cholangiocarcinome à petits canaux** et notamment de type cholangiolo-cellulaire
 - Métastase adénocarcinome

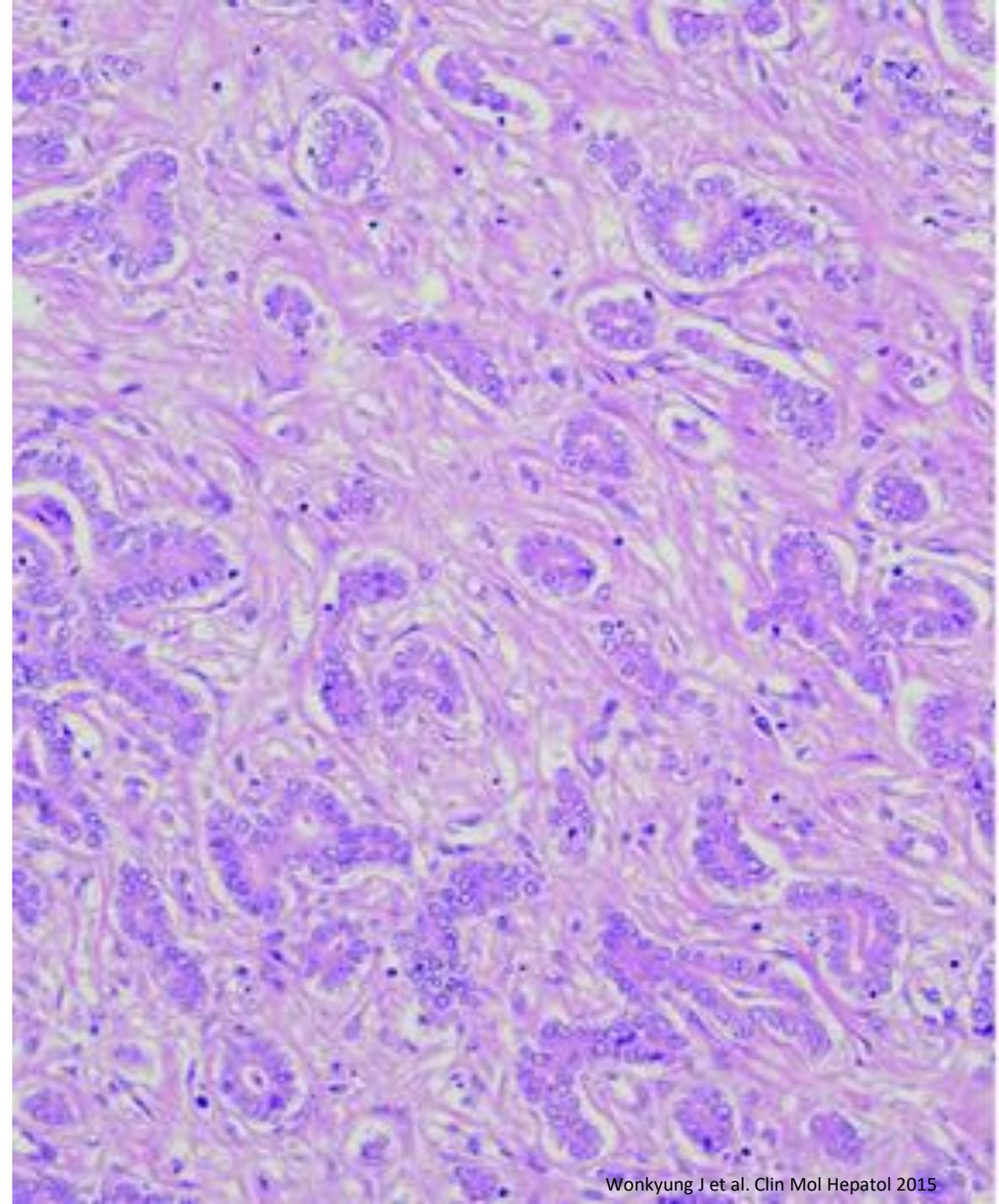
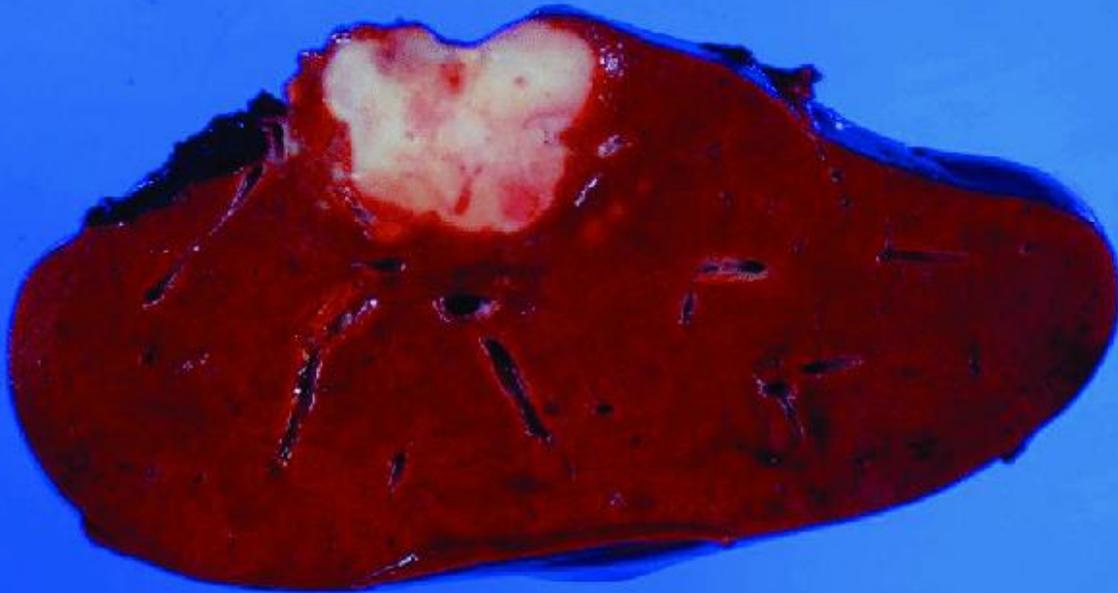
Pas toujours évident

A histological slide showing a bile duct adenoma. The adenoma is a well-circumscribed lesion with a regular architecture of small, non-atypical bile ducts. The surrounding tissue is normal liver parenchyma. A white diamond-shaped overlay is centered on the adenoma, containing a list of characteristics. A black arrow points to the boundary of the adenoma.

Adénome biliaire :

- Lésion circonscrite, bien limitée
- Petits canaux non atypiques
- Architecture régulière
- Ki67 bas

- **Cholangiolocarcinome (type petits canaux) :**
 - Lésion mal limitée, plus grande
 - +/- cirrhose associée
 - Pas/peu d'atypie
 - Architecture plus complexe "en bois de cerf"
 - Ki67 plus élevé



Adénofibrome biliaire

- Tumeur solide microkystique bénigne
- Rare
- Adulte (AM 60 ans) – H \approx F
- Clinique : douleur abdominale révélatrice le + souvent
- Cause inconnue

- Quelques mutations et amplifications de gènes décrites et un cas exceptionnel de transformation en cholangiocarcinome Thompson SM J. Gastrointest Oncol 2016

Adénofibrome biliaire

Association de :

- Canaux dilatés
- Et d'un stroma fibreux abondant +/- inflammatoire

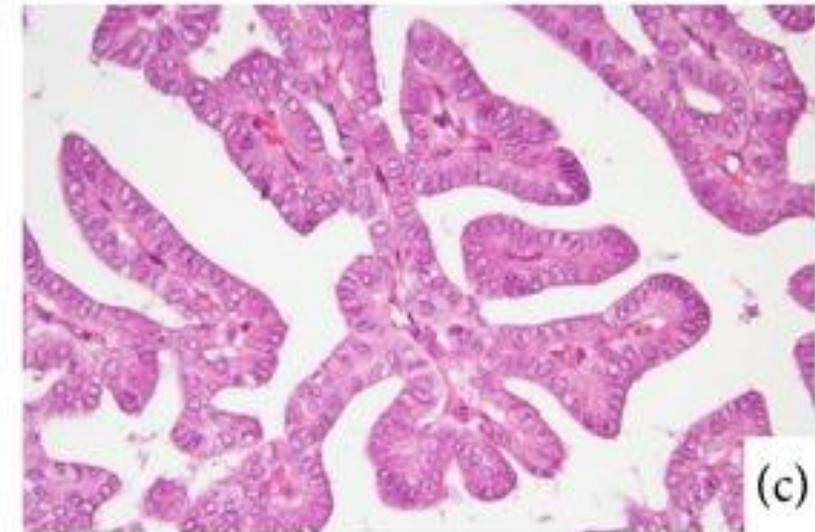
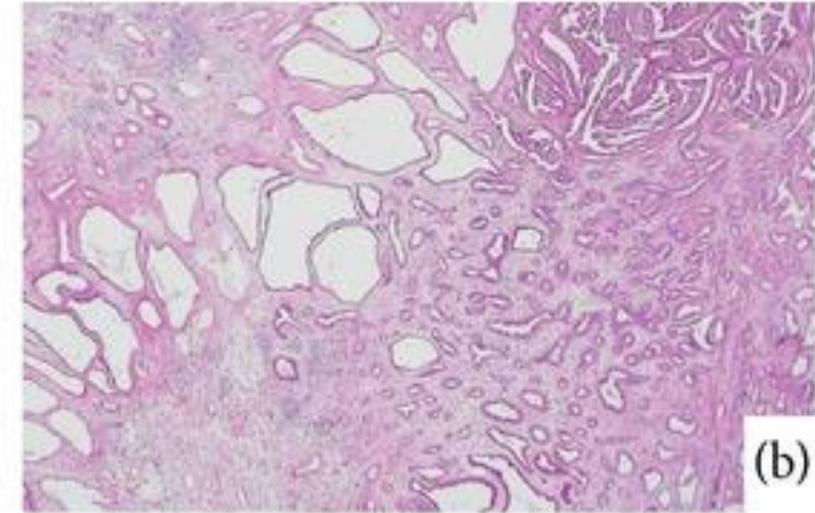
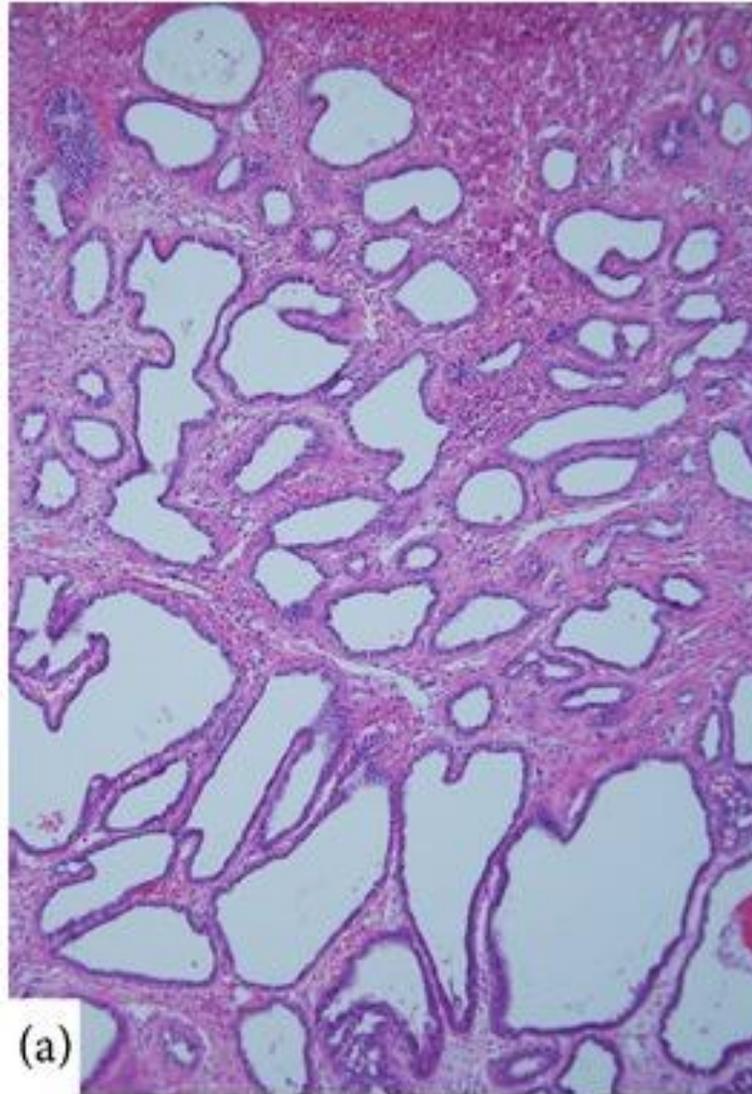
Canaux souvent branchés +/-
architecture complexe

Cellules cubocylindriques non
mucosecrétantes et peu atypiques

Evolution dysplasique possible

Aspect papillaire

Atypies cellulaires



Adénome biliaire en pratique en anapath

- **Diagnostic différentiel** avec
 - Hamartome biliaire (Von Meyenburg)
- Ou
- Cholangiocarcinome
 - Métastase adénocarcinome

Pas toujours évident

En résumé

Lésion bénignes hépato-biliaires

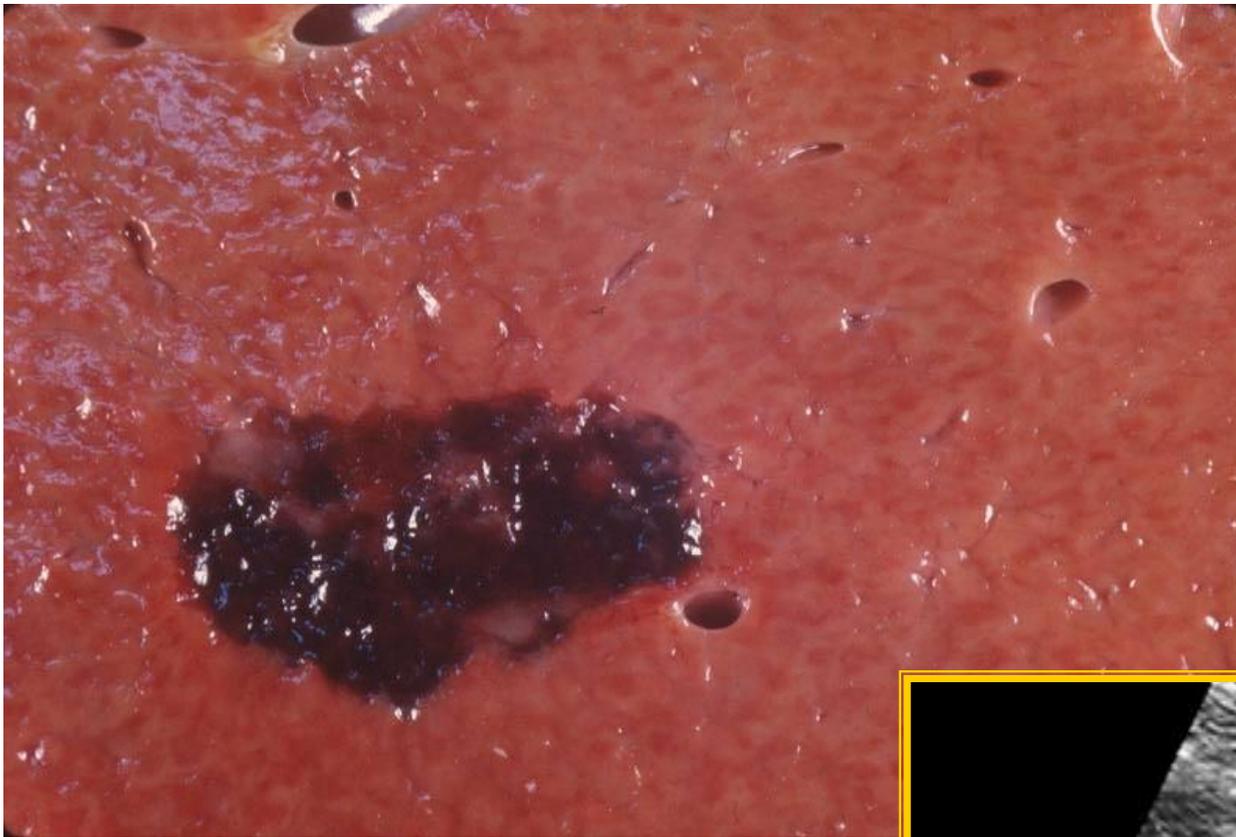
- Peuvent être précurseurs de lésions malignes bien différenciées
- Diagnostic différentiel anatomopathologique pas toujours aisé
- Apport de l'immunohistochimie (HCA)
- Apport potentiel de la biologie moléculaire
- La discussion anatomo-clinique reste incontournable

Tumeurs bénignes du foie mésenchymateuses

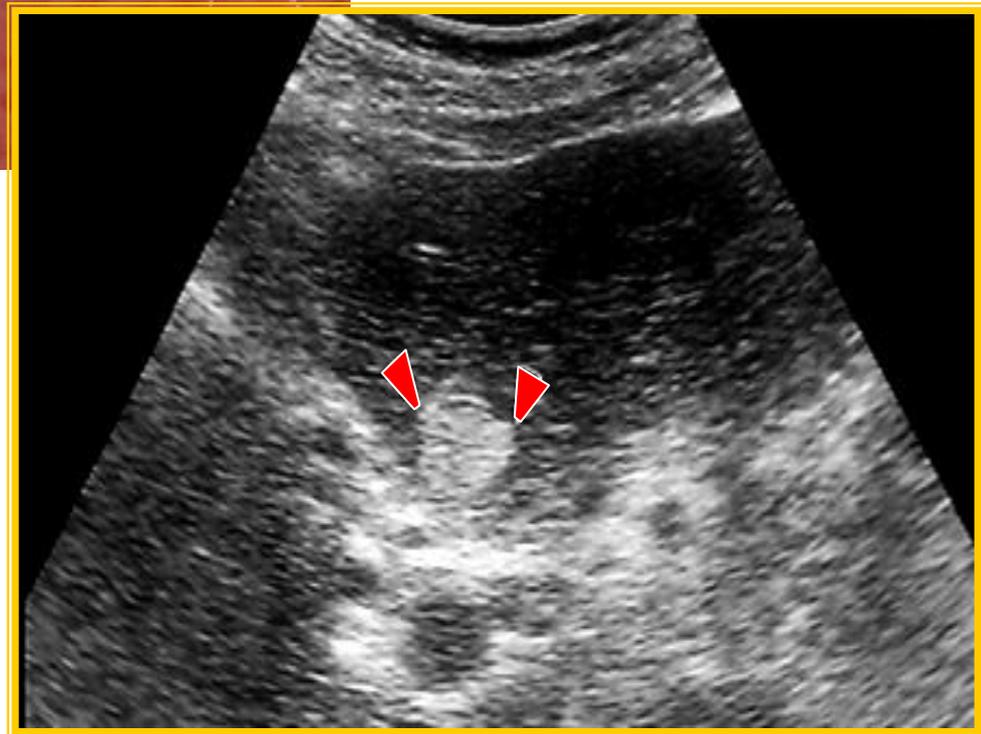
- Angiome
- Lymphangiome
- Lipome
- PECome de type angiomyolipome
- Tumeur fibreuse solitaire
- ...

Angiome

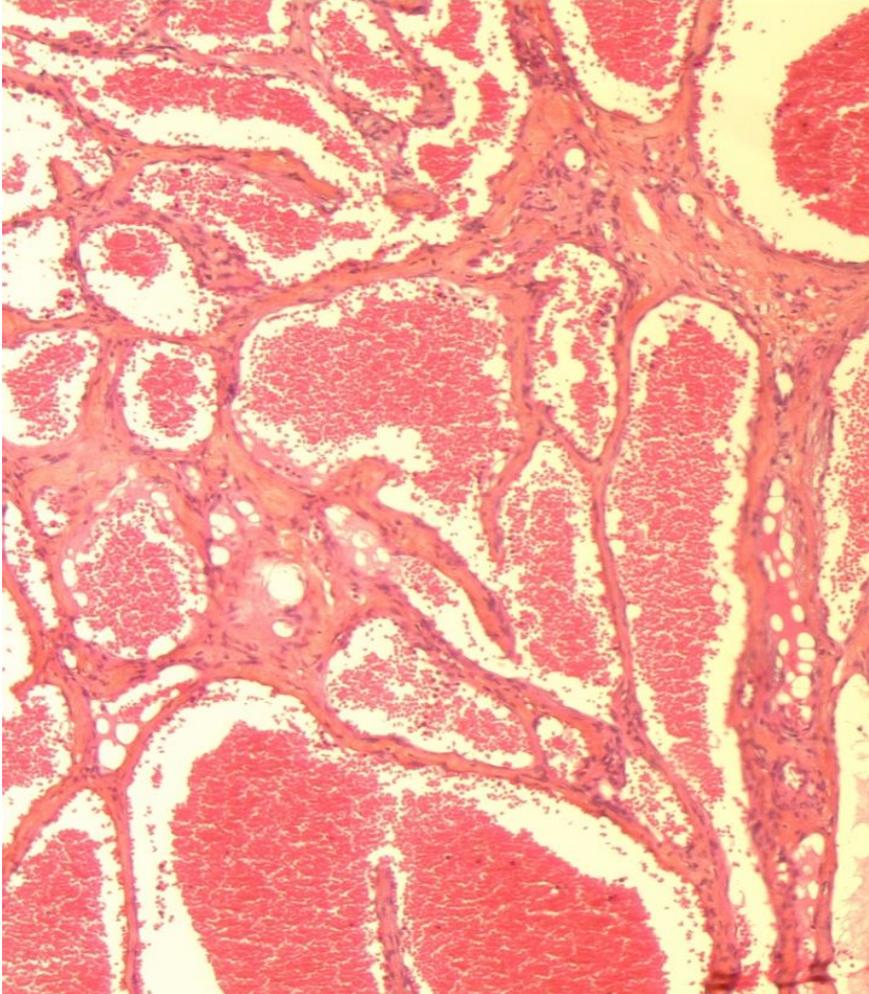
- La + fréquente
- 0,4 à 20 % (autopsie)
- Prédominance féminine
- Hémangiome **caverneux**
- En général solitaire
- **Evolution** :
 - stabilité ou involution : fibrose, calcification, rétraction
 - complications hémorragiques exceptionnelles



Angiome typique



ANGIOME REMANIE

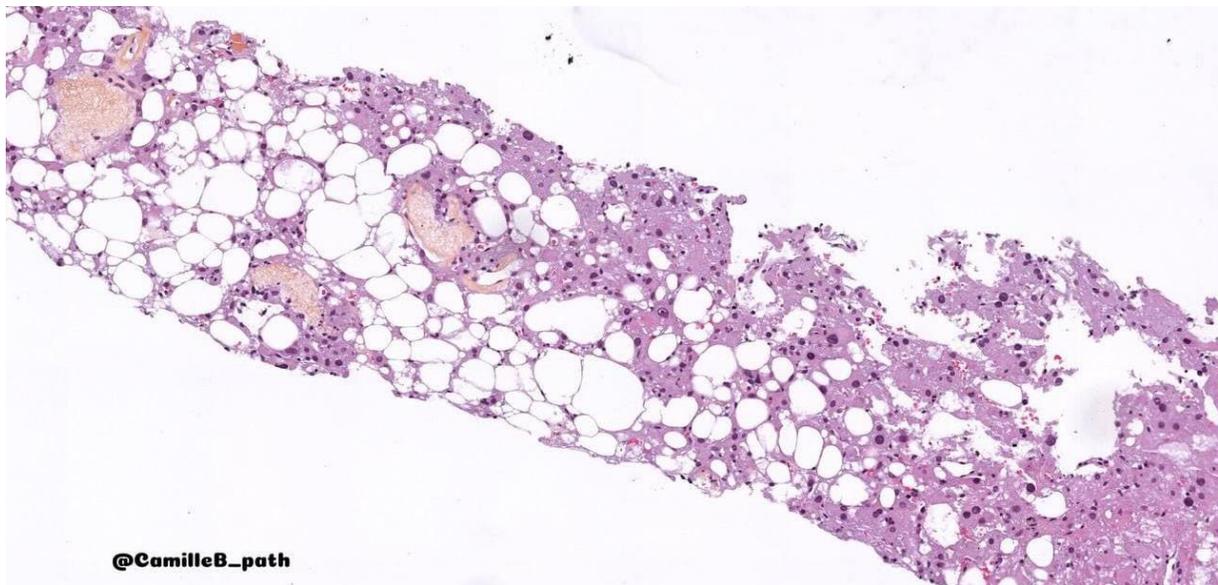
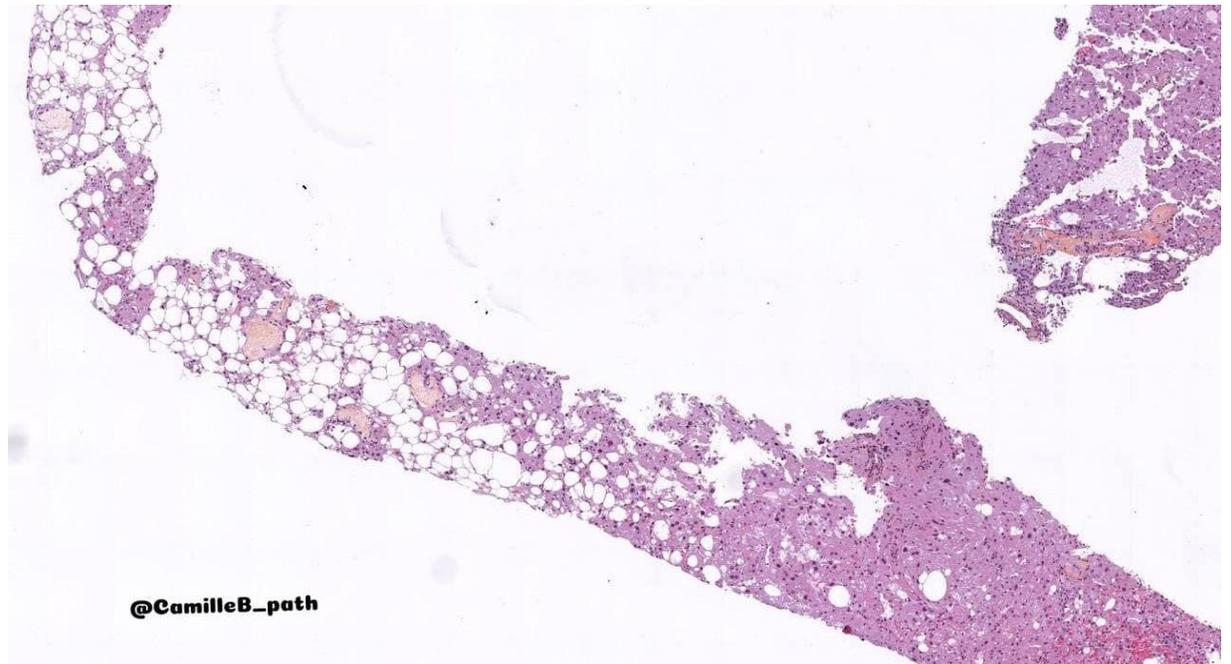
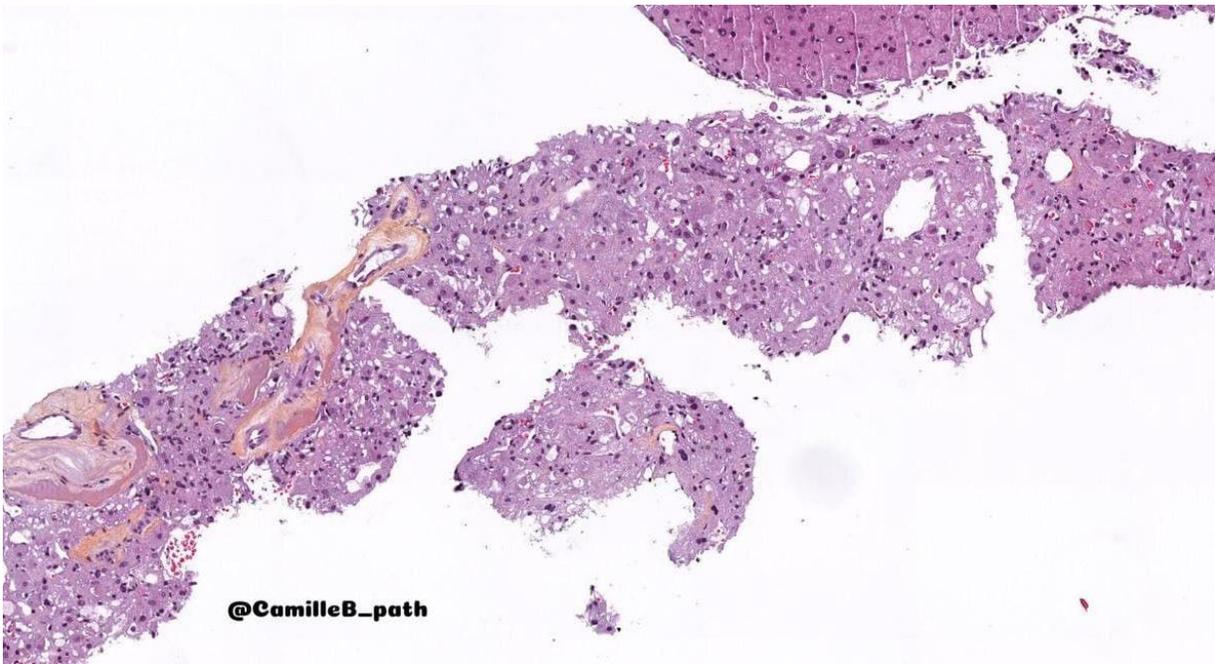


Autres tumeurs bénignes mésenchymateuse

PECome type Angiomyolipome

Perivascular Epithelioid Cell Tumors : groupe de tumeurs mésenchymateuse très rare d'origine myo-mélanocytaire se développant à partir de cellules épithélioïdes périvasculaires

- **Tumeur à potentiel de malignité incertain**
- Terrain : Adultes, sporadique +++ ou phacomatose STB (10%)
- Cell. épithélioïde avec diff musculaire lisse, adipeuse et mélanocytaire
- IHC : HMB 45 +, Actine +
- Le + svt asymptomatique, dépend taille
- **/!\ Sous type épithélioïde** : récurrence ++, potentielle transfo maligne 4-5% des angiomyolipomes





**Merci pour
votre attention**