

La biopsie des nodules sur cirrhose. Quand ? Comment ? Pourquoi ?

Pierre Bédossa

Service d'anatomie pathologique, Hôpital Beaujon

DE LA CIRRHOSE AU CANCER : UN PROCESSUS MULTI ÉTAPE

La plupart des carcinomes hépatocellulaires (CHC) se développent dans le contexte d'une hépatopathie chronique (hépatite virale chronique, alcool, hémochromatose...). Ils sont le plus souvent détectés au stade de cirrhose, bien que l'association d'un CHC à une fibrose septale (stade F3 de METAVIR) ne soit pas exceptionnelle dans certaines étiologies (virus B, syndrome métabolique). Les études anatomopathologiques basées sur l'analyse de foies cirrhotiques explantés ont permis de définir précisément les principales caractéristiques morphologiques des étapes de transition vers le cancer et le petit CHC. Cette même approche a permis de démontrer le continuum lésionnel entre les nodules cirrhotiques régénératifs, les lésions dysplasiques et les cancers. Un groupe de pathologistes internationaux a proposé en 1995 une terminologie standardisée des principaux stades morphologiques évolutifs. Des travaux plus récents ont permis d'affiner cette terminologie qui est maintenant uniformément admise. Il est important de souligner que les corrélations anatomo-radiologiques ont été essentielles dans la compréhension de ces différentes étapes. En particulier, les données de l'imagerie dynamique ont permis d'apprécier la corrélation entre transformation maligne et les modifications de la vascularisation.

Dans le continuum évolutif, la lésion initiale est le macronodule régénératif. Il réalise un nodule cirrhotique ne différant d'un nodule du tissu avoisinant que par sa taille supérieure. Il

ne présente aucune atypie cytologique ou histologique de sorte qu'une biopsie effectuée sur une telle lésion ne permet pas de le différencier du tissu cirrhotique avoisinant. La vascularisation d'un macronodule cirrhotique est principalement de type portal. Le nodule dysplasique est le stade intermédiaire. C'est une lésion macronodulaire qui diffère du parenchyme environnant par sa taille, sa texture, sa couleur et sa consistance. De très nombreux travaux histologiques ont tenté de préciser les caractères morphologiques spécifiques des nodules dysplasiques. Les nodules dysplasiques de bas grade ont des critères suggérant qu'il s'agit d'une population cellulaire homogène clonale mais sans caractères cytologiques ou architecturaux suspects. La distinction entre un MN régénératif et une dysplasie de bas grade est impossible sur une simple biopsie. A l'inverse, les nodules dysplasiques de haut grade présentent des perturbations cytologiques et architecturales qui rapprochent ces lésions du CHC sans toutefois atteindre le degré d'atypie et la désorganisation architecturale du CHC. La vascularisation artérielle augmente aux dépens du flux portal, anomalie mise en évidence par les techniques de scanner et d'IRM dynamique. Distinguer un nodule dysplasique de haut grade et un CHC est difficile voire impossible sur une biopsie. Il est communément admis que ces lésions sont en fait des CHC « in situ ». Le petit carcinome hépatocellulaire (défini arbitrairement par une taille <2cm) possède les caractéristiques cytologiques du nodule de haut grade mais également des anomalies architecturales principalement caractérisées par la disparition de la trame sinusoïdale, l'apparition de vaisseaux propres à la tumeur (artère isolée) et une perte de l'architecture trabéculaire des hépatocytes. Les pathologistes japonais ont suggéré qu'il en existait 2 formes : le petit CHC à marge indistincte (« vaguely nodular HCC) et le petit CHC nodulaire, très souvent encapsulé. Les formes à marge indistinctes sont les formes les plus précoces, et souvent difficiles à isoler radiologiquement.

Deux études récentes ont évalué l'histoire naturelle des macronodules. Borzio et col. ont suivi de façon systématique 90 patients cirrhotiques ayant des macronodules de grades différents. La présence d'un nodule dysplasique de haut grade était associée à un risque relatif d'émergence d'un CHC significativement plus élevé que la présence d'un macronodule régénératif ou de bas grade. Dans une étude japonaise, les auteurs ont montré que le risque relatif de transformation maligne d'un macronodule régénératif, de bas et de haut grade était respectivement de 1, 2.96, et 16.8.

QUAND FAIRE UNE BIOPSIE HÉPATIQUE D' UN MACRONODULE ?

La discussion diagnostic soulevée par la détection d'un nodule de grande taille chez un patient cirrhotique est multidisciplinaire. Elle doit en effet faire intervenir l'hépatologue, le radiologue et le pathologiste. Il est maintenant communément admis que face à un macronodule et compte tenu des risques et des limites de la biopsie, celle-ci ne s'impose que lorsque les examens d'imagerie ne sont pas décisionnels. Le dosage sérique de marqueurs tumoraux tel l'alpha-foeto protéine est peu utile, car sa sensibilité et sa spécificité restent très limitées, particulièrement dans le contexte de petites tumeurs. La taille du nodule est un élément prédictif important car le risque de CHC augmente significativement avec la taille du nodule. Ainsi dans la série de Kondo et col., le diagnostic de CHC avait été porté dans 41% des nodules de taille < 1 cm, 65% des nodules de 1 à 2 cm, et 76% des nodules de 2 à 3 cm. Cette étude et d'autres ont servies de base aux recommandations de l'European association for the Study of the Liver Diseases (EASL) sur la prise en charge du carcinome hépatocellulaire (CHC) recommandant la pratique d'une biopsie échoguidée pour des nodules de taille inférieure à 2 cm chez les patients cirrhotiques et dont l'AFP est inférieure à 400 ng/ml. Une biopsie peut-être pratiquée sur un nodule de taille supérieure à 2 cm si l'imagerie

n'est pas caractéristique. La biopsie d'un nodule de taille inférieure à 1 cm n'est pas recommandée car peu rentable. En pratique courante, la biopsie est indiquée lorsque les examens non-invasifs ne sont pas concluants et qu'une conséquence thérapeutique est envisagée.

QU'ATTENDRE DE LA BIOPSIE HEPATIQUE D'UN MACRONODULE

La biopsie hépatique d'un nodule chez un patient cirrhotique a principalement pour but d'identifier ou d'éliminer un carcinome hépato-cellulaire, le diagnostic des formes intermédiaires (dysplasie de bas et de haut grade) ne peut être affirmé avec une certitude diagnostique suffisante que sur la pièce opératoire. La rentabilité de la ponction-biopsie des nodules chez les patients cirrhotiques est cependant très dépendante des compétences du radiologue et du pathologiste. Ceci justifie de réserver ces examens à des centres spécialisés.

Tout macronodule chez un patient cirrhotique n'est pas obligatoirement une lésion hépatocytaire. La biopsie permet ainsi d'éliminer les cholangiocarcinomes dans leur forme périphérique dont la fréquence semble en augmentation en particulier dans les cirrhoses. Les autres diagnostics différentiels (métastase, angiome...) sont plus rarement discutés.

A côté du diagnostic histologique de carcinome hépatocellulaire, la biopsie permet également d'apporter des éléments utiles au pronostic. Si la présence d'invasion microvasculaire ou de nodule satellite, 2 éléments clinico-pathologiques importants pour le pronostic, ne sont pas accessibles par la biopsie guidée, la biopsie permet par contre de préciser un élément important, le grade de différenciation de la tumeur. De nombreuses études ont montré en effet l'incidence du grade de différenciation sur la survie après intervention chirurgicale (résection – transplantation), le pronostic étant d'autant plus défavorable que la tumeur est peu différenciée. Il faut cependant là aussi souligner que l'hétérogénéité phénotypique d'une

tumeur induit un risque d'erreur liée à l'échantillonnage dans l'évaluation du grade. Cette restriction est particulièrement pertinente pour les tumeurs volumineuses, elle l'est moins pour des petits carcinomes hépatocellulaires plus homogènes et généralement bien différenciés. Récemment, un sous-groupe de CHC de mauvais pronostic a été identifié. Il se caractérise par l'expression de certaines cytokératines (CK7, CK19). Ce marqueur est détectable par une étude immunohistochimique sur le fragment biopsique.

Enfin, la biopsie faite en parenchyme cirrhotique non tumoral est également un élément d'importance à prendre en compte dans la décision thérapeutique.

COMMENT FAIRE UNE BIOPSIE D'UN MACRONODULE ?

Une biopsie à l'aiguille guidée par échographie est la technique habituelle. Une aiguille fine (21 gauge) est souvent utilisée, un calibre fin étant supposé limiter le risque de complications. L'utilisation d'aiguilles de plus gros diamètre (18 gauge) semble cependant plus rentable fournissant un matériel plus abondant pour le pathologiste au prix d'un risque de complication à peine plus élevé lorsqu'il s'agit de petite tumeurs généralement bien différenciées et au faible index de prolifération.

Un examen cytologique peut être également pratiqué. L'analyse du produit de ponction peut être effectuée extemporanément permettant alors de guider le radiologue dans son geste technique en s'assurant de la qualité du prélèvement. L'examen cytologique apporte également des arguments morphologiques complémentaires qui peuvent, dans certains cas, être utile au pathologiste. Généralement, il vient alors en complément d'un examen histologique et ne doit pas être la seule approche car sa performance diagnostic est beaucoup plus limitée que l'examen histologique.

LES RISQUES ET LIMITES DE LA BIOPSIE HÉPATIQUE D'UN MACRONODULE

La rentabilité de la biopsie dans ce contexte est limitée par :

- la difficulté pour le radiologue de visualiser le nodule à biopsier lorsqu'il est de petite taille.

C'est l'une des raisons pour laquelle une biopsie négative ne permet pas d'éliminer un carcinome hépatocellulaire

- la difficulté pour le pathologiste de distinguer un petit CHC très souvent bien différencié d'un macronodule régénératif. Une biopsie en parenchyme cirrhotique à distance du nodule est toujours très utile pour identifier, de manière comparative, des atypies cytologiques et architecturales discrètes d'un carcinome bien différencié.

- un risque d'erreur d'échantillonnage. Un macronodule peut présenter en son sein des foyers à différents grades de dysplasie voire un foyer carcinomateux (nodule dans le nodule). Ceci souligne à nouveau qu'une biopsie négative n'élimine pas définitivement le diagnostic de CHC.

Différents travaux ont montré que la spécificité et la valeur prédictive positive de la biopsie guidée sont proches de 100% pour le diagnostic de CHC mais que la sensibilité est d'environ 85% et la valeur prédictive négative inférieure à 15%. Si la biopsie n'est pas concluante mais que le diagnostic de CHC reste très probable, une seconde biopsie peut éventuellement être pratiquée, permettant d'augmenter les chances d'arriver à un diagnostic dans environ 35% des cas.

La biopsie d'un macronodule chez un patient cirrhotique expose aux risques inhérents au caractère invasif de la biopsie et en particulier au risque de complications hémorragiques chez des patients cirrhotiques.

La ponction d'un nodule possiblement carcinomateux expose également à un risque de dissémination tumoral le long du trajet de ponction. Il s'agit essentiellement d'une dissémination locale, pariétale, sous-cutanée ou péritonéale et rarement d'une dissémination à

distance. Le risque de dissémination local est compris entre 1 et 2% des biopsies dans les plus grandes séries sans qu'il soit possible d'identifier clairement des facteurs de risques prédisposant compte tenu de la rareté de ces complications. L'utilisation d'aiguille coaxiale diminuerait le risque de dissémination. Quoiqu'il en soit, plusieurs études ont bien montré qu'après traitement local de la lésion secondaire, le pronostic reste lié à l'évolution de la tumeur primitive plus qu'à la localisation secondaire.

PERSPECTIVE

Le développement des techniques d'imagerie particulièrement l'échographie de contraste vont diminuer de façon inéluctable la place de la biopsie dans le diagnostic des macronodules. En parallèle et a contrario, les progrès technologiques risquent d'augmenter la détection de macronodules de petites tailles chez les malades cirrhotiques compensés. Ces patients sont alors potentiellement susceptibles de bénéficier d'une transplantation hépatique si et seulement si le diagnostic de CHC est avéré. Dans ce contexte, un diagnostic de certitude est difficile par les techniques d'imagerie, tant sont fréquents les petits CHC hypovasculaires et les lésions hypervasculaires inférieures à 2 cm qui ne correspondent pas à des CHC. Il s'avère donc que si la biopsie a intérêt relatif dans les nodules de moins de 2 cm, elle restera un examen-clef essentiellement dans des lésions de petite taille difficiles à caractériser. Il apparaît donc utile outre de faire appel à des centres spécialisés pour la prise en charge diagnostic, de développer des outils d'aide au diagnostic sur les fragments biopsiés.

Bibliographie :

- Durnez A, Verslype C, Nevens F, Fevery J, Aerts R, Pirenne J, Lesaffre E, Libbrecht L, Desmet V, Roskams T. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology*. 2006 Aug;49(2):138-51

- Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, Sauvanet A, Vilgrain V, Terris B, Moutardier V, Farges O, Valla D. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2001 Aug;35(2):254-8.
- Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005 Nov;42(5):1208-36. No abstract available.
- International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995;22(3):983-93.
- Theise ND, Park YN, Kojiro M. Dysplastic nodules and hepatocarcinogenesis. *Clin Liver Dis* 2002;6(2):497-512.
- Ferrell L, Wright T, Lake J, et al. Incidence and diagnostic features of macroregenerative nodules vs. small hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers. *Hepatology* 1992;16(6):1372-81.
- Borzio M, Fargion S, Borzio F, et al. Impact of large regenerative, low-grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 2003;39(2):208-14.
- Kojiro M, Nakashima O. Histopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with special reference to small early stage tumors. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):287-96.
- Llovet JM, Chen Y, Wurbach E, et al. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology* 2006;131(6):1758-67.