

Diagnostic des nodules sur cirrhose. Quelle est la place de la biopsie ?

Objectifs pédagogiques

- Connaître les différents types de lésions focales hépatiques (nodules) que l'on peut observer en cas de cirrhose
- Connaître les éléments qui permettent, devant un nodule chez un cirrhotique, de faire le diagnostic de carcinome hépatocellulaire sans recourir à la biopsie
- Savoir dans quelles circonstances la biopsie du nodule est indispensable
- Savoir dans quelles circonstances la biopsie du nodule peut être évitée

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), la plus fréquente des tumeurs malignes primitives du foie, survient dans la quasi-totalité des cas chez un patient atteint de maladie chronique du foie, le plus souvent au stade de cirrhose. Le risque annuel de survenue d'un CHC chez un patient atteint de cirrhose est situé entre 2 et 6 %. De ce fait, une **surveillance échographique semestrielle** est recommandée chez ces patients, dans le but de détecter le CHC lorsqu'il est encore accessible à un **traitement curatif** (radiofréquence percutanée, résection ou transplantation) [1, 2].

Du fait des progrès considérables de l'échographie (et des échographistes), cette surveillance identifie des nodules de plus en plus petits, jusqu'à 5 mm de diamètre. Cependant, à la différence des nodules de diamètre supérieur à 20 mm, qui correspondent le plus souvent à un CHC et pour lesquels le diagnostic est généralement aisé [3], la caractérisation précise des nodules de diamètre inférieur à 20 mm est difficile, et même quasi impossible pour les nodules de moins de 10 mm de diamètre. Beaucoup de ces nodules de petite taille correspondent à des lésions non cancéreuses, pour lesquelles il n'y a pas lieu de mettre en œuvre un traitement. Les **nodules de diamètre inférieur à 20 mm** sont aujourd'hui largement **majoritaires** dans les protocoles de surveillance, ce qui génère donc des difficultés diagnostiques croissantes. Dans une étude randomisée récente [4], un nodule au moins était découvert à l'échographie chez 28 % des 1 278 patients cirrhotiques suivis en moyenne pendant 4 ans (incidence annuelle proche de 8 %) : environ 80 % de ces nodules mesuraient moins de 20 mm de diamètre.

Historiquement, comme pour tout cancer, le diagnostic de CHC a reposé sur l'obtention d'une **preuve histo-**

Jean-Claude Trinchet,
Marianne Ziol

logique. Cependant, à la différence des autres cancers, le diagnostic de CHC peut aujourd'hui être fait sans recourir à l'histologie, ce **diagnostic probabiliste** reposant essentiellement sur l'imagerie avec injection de produit de contraste (TDM, IRM) [1, 2, 5]. De ce fait, la biopsie des nodules découverts dans un foie de cirrhose a connu une relative désaffection au cours de la dernière décennie. On note cependant aujourd'hui un **regain d'intérêt pour la biopsie** en raison de la mise en évidence des limites du diagnostic probabiliste, mais aussi des avantages potentiels de la connaissance de l'histologie tumorale en terme d'évaluation pronostique et, dans un futur proche, de personnalisation du traitement [6]. Ce texte a pour but de préciser la **place actuelle de la biopsie** en cas de découverte d'un nodule hépatique à l'échographie chez un patient atteint de cirrhose.

Nature des lésions focales hépatiques en cas de cirrhose

Dans les premiers temps de l'échographie, les nodules découverts dans un foie de cirrhose mesuraient plus de 2-3 cm de diamètre et correspondaient alors presque toujours à un CHC. Il s'agissait plus rarement d'une autre lésion cancéreuse, comme un cholangiocarcinome intrahépatique ou parfois une métastase. Par contre, les

■ Jean-Claude Trinchet (✉)

Service d'Hépatologie-Gastroentérologie, Hôpital Jean Verdier, AP-HP et UFR SMBH-Université Paris 13, 93140 Bondy

■ Marianne Ziol

Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Jean Verdier, AP-HP et UFR SMBH-Université Paris 13, 93140 Bondy

Correspondance : Pr Jean-Claude Trinchet, Service d'Hépatologie-Gastroentérologie, Hôpital Jean Verdier, 93143 Bondy Cedex

E-mail : jean-claude.trinchet@jvr.aphp.fr

Les auteurs (JCT et MZ) ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Tableau 1. Nature des lésions focales hépatiques de moins de 20 mm de diamètre découvertes chez les patients atteints de cirrhose

<p>Lésions focales malignes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Petit carcinome hépatocellulaire <ul style="list-style-type: none"> - Bien différencié - Moyennement différencié • Cholangiocarcinome intrahépatique • Lymphome primitif • Métastase
<p>Lésions focales bénignes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Macronodule de régénération • Nodule dysplasique <ul style="list-style-type: none"> - De bas grade - De haut grade • Hémangiome • Hyperplasie nodulaire focale • Stéatose irrégulière

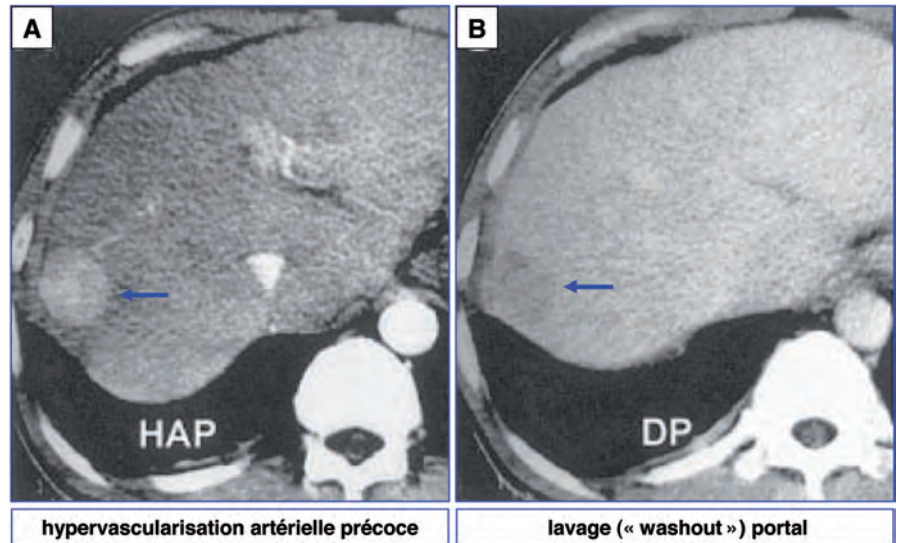


Figure 1. Imagerie typique du carcinome hépatocellulaire (tomodensitométrie avec injection de produit de contraste) : hypervascularisation précoce au temps artériel (A) et lavage (« washout ») au temps portal (B) et/ou tardif (flèches)

lésions focales de petite taille (moins de 20 mm de diamètre), majoritaires actuellement, ne correspondent à un CHC que dans moins de la moitié des cas [1]. Ces lésions sont de nature variée et souvent bénignes (Tableau 1).

Les lésions focales de petite taille les plus fréquentes correspondent, d'une part, au petit CHC et, d'autre part, à diverses lésions nodulaires caractéristiques du foie de cirrhose : les macronodules de régénération et les nodules dysplasiques de bas grade et de haut grade [7]. On considère qu'il existe une filiation entre ces différentes lésions pendant la carcinogenèse hépatique, du nodule de régénération jusqu'au petit CHC en passant par le nodule dysplasique [7]. Outre les modifications cellulaires et architecturales, le développement du cancer s'accompagne d'un accroissement progressif de la vascularisation artérielle du nodule et d'une perte progressive de la vascularisation portale, qui expliquent l'aspect radiologique typique du CHC (Figure 1). En pratique, la distinction entre ces différentes lésions nodulaires représente actuellement un difficile problème diagnostique, car leurs caractéristiques histologiques et radiologiques sont très proches

(Tableau 2) [8]. Les macronodules de régénération mesurent 5 à 15 mm de diamètre et leurs caractéristiques histologiques et en imagerie sont identiques à celles du parenchyme cirrhotique avoisinant. Les nodules dysplasiques sont caractérisés par la présence d'atypies cytonucléaires et par l'augmentation de l'épaisseur des travées hépatocytaires (Figure 2). Ils sont divisés en nodules dysplasiques de bas grade, dont l'évolution vers le CHC est controversée (certains peuvent même disparaître lors des examens d'imagerie successifs) et en nodules dysplasiques de haut grade, dont l'évolution vers le CHC paraît très fréquente [7]. Ces deux types de nodules sont difficiles à différencier sur un prélèvement biopsique. Le petit CHC (diamètre inférieur à 20 mm) est actuellement la cible privilégiée des traitements curatifs car il ne s'accompagne pas d'invasion vasculaire ou de métastase intra-hépatique. On distingue le petit CHC bien différencié (early hepatocellular carcinoma) et le petit CHC moyennement différencié (progressed hepatocellular carcinoma) [7]. Il est souvent difficile de distinguer un CHC bien différencié d'un nodule dysplasique de haut grade, tant au

plan radiologique qu'histologique (Tableau 2). La différence histologique principale, à savoir l'invasion stromale qui caractérise le CHC, est souvent très difficile à identifier sur une biopsie à l'aiguille. Il peut être nécessaire de mettre en œuvre des techniques particulières (coloration de la réticuline ; immunomarquages des cytokératines 7 ou 19, glypican 3, heat shock protein 70, glutamine synthétase) (Figure 3) [7,9].

Plus rarement, les nodules de petite taille observés en cas de cirrhose peuvent correspondre à d'autres lésions, malignes ou bénignes (Tableau 1). Le cholangiocarcinome intrahépatique a une incidence accrue en cas de cirrhose, même si elle est très inférieure à celle du CHC [10]. Il peut aussi s'agir d'un lymphome primitif, en particulier en cas de cirrhose virale C [11]. Enfin, une métastase d'un cancer extra-hépatique est possible, même si la prévalence est réputée réduite en cas de cirrhose par comparaison avec les patients atteints de cancer ayant un foie normal. D'autres lésions bénignes peuvent être aussi observées. Il peut s'agir d'hémangiomes, de plages de stéatose irrégulière, mais

Tableau 2. Principales caractéristiques histologiques et radiologiques des macronodules de régénération, des nodules dysplasiques de bas et de haut grade, et du petit carcinome hépatocellulaire (CHC) bien et moyennement différencié

	Macronodule de régénération	Nodule dysplasique de bas grade	Nodule dysplasique de haut grade	Petit CHC bien différencié	Petit CHC moyennement différencié
Histologie					
Atypies cellulaires	non	non (parfois DGC)	oui (DPC)	oui	oui
Épaississement des travées hépatocytaires	non	non	oui	oui	oui
Artères isolées ^a	non	très rare	rare	assez fréquent	fréquent
Invasion stromale ^b	non	non	non	rare ^c	fréquent
Imagerie^d					
Vascularisation artérielle ^e	iso	iso / hypo	iso / hypo	iso / hypo parfois hyper	hyper
Vascularisation portale ^e	iso	iso	iso	iso	hypo ^f

DGC : dysplasie à grandes cellules. DPC : dysplasie à petites cellules.

^a Artères non accompagnées par un canal biliaire (néoangiogenèse).

^b Cellules tumorales dans les espaces portes ou dans le stroma fibreux (coloration de la réticuline, étude immuno-histochimie CK 7 ou CK 19).

^c Sur une biopsie à l'aiguille.

^d TDM, IRM.

^e Par comparaison avec le parenchyme cirrhotique non tumoral.

^f Lavage au temps portal et/ou tardif (« washout »).

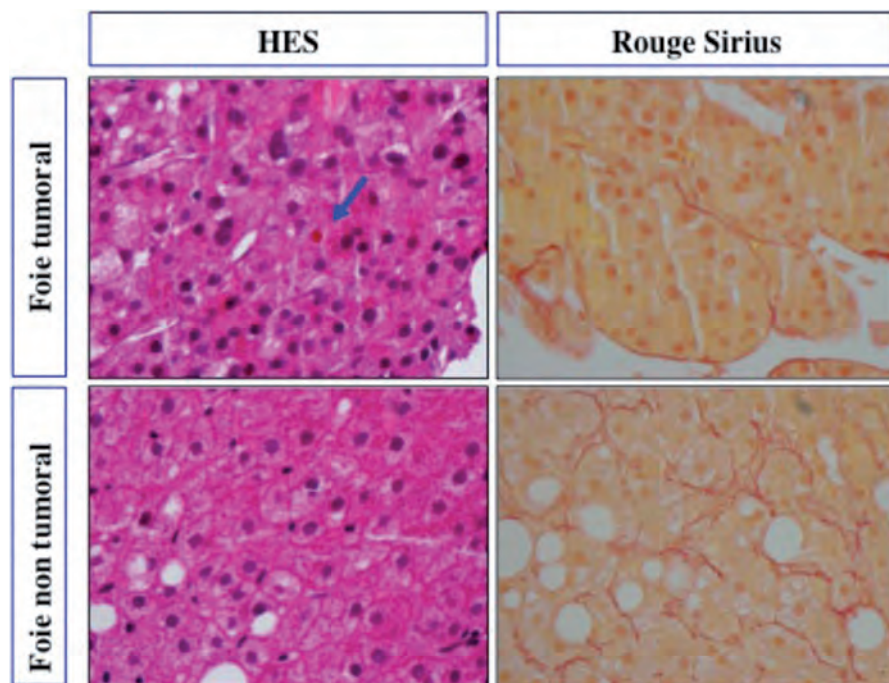


Figure 2. Carcinome hépatocellulaire bien différencié. Le diagnostic repose sur des critères morphologiques, architecturaux et cytologiques. Par rapport aux hépatocytes non tumoraux (en bas), les rapports nucléo-cytoplasmiques sont augmentés et la densité cellulaire est élevée. À droite, sur la coloration par le rouge Sirius, le réseau sinusoidal est nettement diminué (en haut) par rapport à celui du foie non tumoral (en bas). La flèche indique la production de bile par les cellules tumorales

aussi de lésions ressemblant à l'hyperplasie nodulaire focale. Enfin, certaines images hypervasculaires au temps artériel de l'IRM ou de la TDM

correspondent à de simples troubles de perfusion du foie cirrhotique mais n'ont généralement pas de traduction échographique.

Diagnostic histologique

Comme pour toute lésion potentiellement cancéreuse, la biopsie des nodules hépatiques est l'examen de référence, permettant d'obtenir la preuve histologique du CHC mais aussi de diagnostiquer les autres lésions malignes ou bénignes que l'on peut trouver dans le parenchyme cirrhotique (voir paragraphe précédent). Afin d'assurer la meilleure performance diagnostique, il est nécessaire de respecter des règles précises concernant la technique de biopsie et la préparation du prélèvement avant examen par l'anatomo-pathologiste.

La biopsie est effectuée par guidage échographique (parfois par TDM) à l'aide d'une aiguille de 18-19 G (1,2 à 1,1 mm de diamètre), en utilisant une voie d'abord permettant d'interposer du parenchyme non tumoral entre la capsule du foie et le nodule afin de limiter le risque hémorragique. Cependant, il n'est pas toujours possible d'obtenir un prélèvement interprétable. Certains nodules, comme ceux situés au niveau du dôme hépatique, ne sont pas toujours bien visibles en échographie, ni aisément accessibles à la biopsie guidée. Les

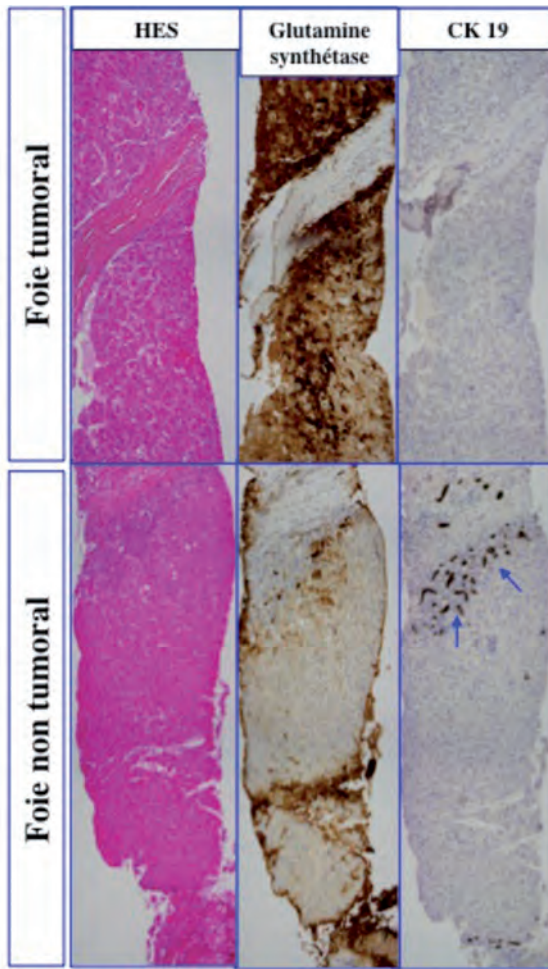


Figure 3. Carcinome hépatocellulaire bien différencié. L'examen immunohistochimique à l'aide de la glutamine synthétase et la mise en évidence de la réaction ductulaire à l'aide de la cytokératine 7 ou 19 (CK 19) aident à identifier les territoires de CHC bien différencié. En bas, les coupes sériées montrent un territoire de cirrhose, avec seulement quelques groupes d'hépatocytes positifs pour la glutamine synthétase alors que le territoire de CHC en haut est diffusément et fortement positif. Une réaction ductulaire borde le nodule de cirrhose en bas (flèches), alors qu'aucune réaction ductulaire n'est observée sur le territoire de CHC en haut

critères morphologiques, architecturaux (prolifération d'architecture trabéculaire avec diminution du réseau sinusoidal par rapport au foie non tumoral adjacent ou à distance, travées d'épaisseur supérieure à 3 cellules, augmentation de la densité cellulaire) et cytologiques (monomorphisme, augmentation du rapport nucléocytoplasmique, atypies nucléaires) ne permettent pas d'affirmer le diagnostic de CHC (Figure 2) [7] :

- Lorsqu'il existe un doute entre CHC très bien différencié et cirrhose, la positivité des cellules des territoires suspects pour au moins 2 des 3 anticorps suivants – glypican 3, heat shock protein 70, glutamine synthétase – ainsi que l'absence de réaction ductulaire – mise en évidence par la cytokératine 7 – apportent des arguments en faveur du diagnostic de CHC [9]. La comparaison des marquages obtenus sur les territoires suspects et sur le foie non tumoral est essentielle à leur interprétation (Figure 3).
- Lorsque la malignité est certaine sur les critères morphologiques, mais en l'absence de différenciation hépatocytaire ou de mucosécrétion signant l'adénocarcinome, l'immunomarquage peut permettre d'approcher l'origine du carcinome. La différenciation hépatocytaire est reflétée par la positivité canaliculaire pour l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et les positivités cytoplasmiques pour le glypican 3, l'anticorps anti-hépatocytaire (HepPar1), et le Thyroid Transcription Factor 1 (TTF1), ainsi que par la négativité des cytokératines 7 et 20 [12].

Au total, l'analyse histologique de la biopsie du nodule hépatique conclut à un CHC, à une lésion correspondant à un autre diagnostic (nodule dysplasique, cholangiocarcinome, lymphome, etc.) ou bien à l'absence de lésion identifiée. Il faut insister sur le risque de faux résultat négatif, surtout lorsque la biopsie a concerné un nodule de petite taille. À titre d'exemple, dans l'étude de Forner

nodules de petite taille, principalement ceux de moins de 10 mm de diamètre, sont difficiles à biopsier et il est souvent difficile d'affirmer que le prélèvement a bien intéressé le territoire visé [1,2]. Point important, il est fortement recommandé d'associer à la biopsie guidée du nodule une biopsie du parenchyme hépatique non tumoral : outre la confirmation du diagnostic de cirrhose (quand elle n'a pas été obtenue antérieurement), ce prélèvement améliore la rentabilité diagnostique en cas de CHC très bien différencié, en autorisant la comparaison

de l'histologie du nodule et celle du parenchyme non tumoral [7].

La technique de préparation et d'examen du prélèvement biopsique est aussi fondamentale. Le prélèvement est fixé dans le formol et inclus en paraffine. Outre les colorations standard (hématoxyline-éosine et safran, ou HES), on effectue une coloration argentique (réticuline) et/ou par le rouge Sirius pour mettre en évidence le réseau sinusoidal, ainsi qu'une coloration des mucines. Un examen immuno-histochimique est utile pour le diagnostic lorsque les

Tableau 3. Évolution des recommandations internationales concernant le diagnostic du carcinome hépatocellulaire : places respectives des critères probabilistes et de la biopsie (EASL : European Association for Study of the Liver ; AASLD : American Association for Study of Liver Diseases)

	Diamètre du nodule		
	< 10 mm	10-20 mm	> 20 mm
EASL 2001 [1]	- Échographie tous les 3 mois	- Biopsie	- Hypervascularisation artérielle (2 méthodes concordantes ^a) <i>ou</i> - Hypervascularisation artérielle (1 méthode ^a) et AFP sérique > 400 ng/mL - Biopsie dans les autres cas
AASLD 2005 [2]	- Échographie tous les 3 mois	- Hypervascularisation artérielle et lavage portal/tardif (2 méthodes concordantes ^b) - Biopsie dans les autres cas	- Hypervascularisation artérielle et lavage portal/tardif (1 méthode ^b) <i>ou</i> - Hypervascularisation artérielle (1 méthode ^a) et AFP sérique > 200 ng/mL - Biopsie dans les autres cas
AASLD 2011 [5]	- Échographie tous les 3 mois	- Hypervascularisation artérielle et lavage portal/tardif (1 méthode ^c) - Biopsie dans les autres cas	- Hypervascularisation artérielle et lavage portal/tardif (1 méthode ^c) - Biopsie dans les autres cas

AFP : alpha-fœtoprotéine.

^a TDM, IRM, artériographie.

^b TDM, IRM, échographie de contraste.

^c TDM, IRM.

et al. [13], sur 60 nodules de moins de 20 mm ayant un diagnostic final de CHC, le pourcentage de faux négatifs de la biopsie était de 30 %.

Les accidents graves associés à la biopsie guidée sont rares. Le risque hémorragique de la biopsie guidée (hématome intrahépatique, hémopéritoine) paraît similaire à celui de la ponction-biopsie hépatique standard [14]. Le risque de dissémination tumorale sur le trajet de l'aiguille de biopsie a été estimé à 2,7 % en moyenne dans une méta-analyse récente regroupant 1 340 procédures [15]. Il faut noter que ces métastases pariétales semblent curables par résection dans la plupart des cas [15]. La mortalité est très faible, estimé à 0,06 % dans une série regroupant près de 20 000 procédures [14]. Bien que le risque d'accident grave soit très faible, il doit néanmoins être toujours pris en compte dans la stratégie diagnostique en présence d'un nodule hépatique. Ce risque d'accident grave, associé au risque de faux négatif, a justifié la recherche de critères diagnostiques alternatifs permettant de restreindre l'usage de la biopsie.

Diagnostic probabiliste (« non invasif »)

Les travaux effectués dans la dernière décennie ont permis d'identifier, lors d'un examen d'imagerie avec injection de produit de contraste, un aspect très spécifique du CHC qui associe deux critères : une hypervascularisation au temps artériel (la tumeur est rehaussée par rapport au parenchyme avoisinant du fait de la néoangiogenèse artérielle) et un lavage (« washout ») au temps portal et/ou tardif (la tumeur se rehausse moins que le parenchyme avoisinant du fait de la perte de sa vascularisation portale) (Figure 1). Lorsque ces deux critères sont observés simultanément, le diagnostic de CHC est considéré comme certain [2, 5]. À noter que le « washout » est parfois présent seulement au temps tardif. L'IRM et la TDM ont des performances diagnostiques très proches, avec un léger avantage pour l'IRM. Plusieurs études indépendantes, certaines prospectives, ont confirmé l'excellente spécificité de l'association de ces deux critères (de l'ordre de 95 à 100 %) pour affirmer

le diagnostic de CHC [16-19]. La possibilité de se dispenser de preuve histologique en présence de cet aspect radiologique typique a abouti au concept de diagnostic probabiliste du CHC. Néanmoins, comme on le verra plus loin, l'intérêt pratique et la performance de ce diagnostic probabiliste sont fortement influencés par la taille du nodule examiné.

Il faut souligner que les modalités du diagnostic probabiliste du CHC ont été modifiées et simplifiées au fil du temps [1, 2, 5] (Tableau 3). L'importance du « washout » portal n'a pas été reconnue d'emblée, l'hypervascularisation artérielle étant le seul critère radiologique retenu initialement [1, 13]. La nécessité d'observer l'aspect typique du CHC lors de deux examens radiologiques concordants, retenue dans les premières recommandations pour les nodules de diamètre ≥ 20 mm [1] ou compris entre 10 et 20 mm [2], a été récemment abandonnée [5], un seul examen étant maintenant jugé suffisant sans perte significative de spécificité [16, 18]. L'IRM et la TDM sont maintenant les deux seuls examens utiles pour le diagnostic probabiliste,

l'aspect « typique » du CHC pouvant être observé lors de l'échographie de contraste en cas de cholangiocarcinome intrahépatique [10]. Enfin, le dosage sérique de l'alpha-fœtoprotéine, jugée moins spécifique du CHC qu'initialement considéré (elle est parfois augmentée en cas de cholangiocarcinome ou de métastase de cancer gastrique ou colo-rectal), a été également abandonné [5].

Plusieurs études récentes ont mis en évidence les limites du diagnostic probabiliste. Tout d'abord, il est indispensable de disposer d'examen d'imagerie de bonne qualité (TDM et/ou IRM), c'est-à-dire réalisés de façon standardisée (volumes du produit de contraste injecté, temps d'acquisition des images, épaisseur des coupes), ce qui n'est pas toujours le cas en dehors des centres spécialisés. Surtout, il existe un double risque qui concerne principalement les nodules de moins de 20 mm de diamètre :

- Un risque de **faux négatif** : en cas de CHC bien différencié, les modifications vasculaires typiques du CHC sont souvent absentes (Tableau 1). Les critères probabilistes, bien que très spécifiques, sont donc peu sensibles. Dans quatre études récentes réalisées chez des patients ayant des nodules de 10 à 20 mm de diamètre, l'aspect radiologique typique avait une sensibilité, pour le diagnostic de CHC, comprise entre 44 % et 74 % pour la TDM et entre 44 % et 81 % pour l'IRM [16-19]. Il est possible que de nouvelles techniques, telle l'IRM de diffusion, puissent améliorer la sensibilité de l'imagerie [20].
- Un risque de **faux positif** : les nodules dysplasiques de haut grade peuvent avoir un aspect proche de celui du CHC en imagerie (Tableau 1) [19]. Les conséquences pratiques sont probablement réduites, dans la mesure où ces nodules paraissent évoluer le plus souvent vers un authentique CHC [7]. Les conséquences potentielles sont beaucoup plus importantes si une

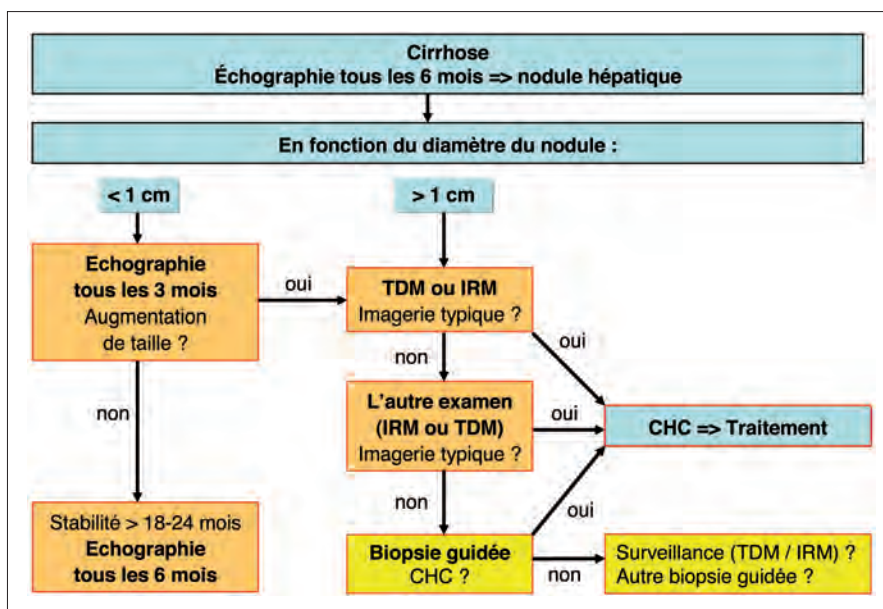


Figure 4. Diagnostic du carcinome hépatocellulaire (CHC). La biopsie du nodule, guidée par l'imagerie, est nécessaire lorsque les critères du diagnostic probabiliste (imagerie typique : hypervasculairisation artérielle précoce et lavage au temps portal et/ou tardif) sont absents [5]

lésion bénigne hypervasculaire (par exemple hémangiome ou trouble de perfusion) est considérée comme un CHC et traitée comme tel. Aux États-Unis, une application trop large du diagnostic probabiliste (hypervasculairisation artérielle seule) dans le but d'accélérer l'accès à la greffe a conduit à transplanter des patients sans CHC identifié sur l'explant (31 % des patients ayant une lésion focale de moins de 20 mm de diamètre) [21]. Il faut à nouveau souligner l'importance de respecter strictement les critères radiologiques probabilistes validés (hypervasculairisation artérielle et washout portal), mais aussi de vérifier la concordance entre le nodule échographique et les anomalies vasculaires en TDM ou IRM (pour éliminer les troubles de perfusion de la cirrhose).

Algorithme diagnostique - place de la biopsie hépatique

Des recommandations internationales, définissant les places respectives des critères probabilistes et de la

biopsie, ont été élaborées au cours de la décennie passée, puis régulièrement modifiées (et simplifiées) en fonction de l'évolution des critères probabilistes [1, 2, 5] (Tableau 3). Ces recommandations s'appliquent exclusivement aux patients atteints de cirrhose, même s'il est suggéré qu'elles pourraient s'appliquer également aux patients atteints d'hépatite chronique B [1].

L'algorithme diagnostique s'articule principalement autour de la taille du nodule hépatique. Dans la version la plus récente des recommandations, cet algorithme est le suivant [5] (Figure 4) :

Une lésion focale hépatique de plus de 1 cm de diamètre est considérée comme un CHC lorsqu'au moins un examen d'imagerie injectée (TDM ou IRM) montre l'aspect typique (Figure 1). Lorsque le premier examen (TDM par exemple) ne montre pas cet aspect typique, il est recommandé de recourir à l'autre examen (IRM dans ce cas), ou bien à la biopsie du nodule guidée par l'imagerie. La stratégie de réalisation séquentielle des deux examens d'imagerie paraît préférable à leur réalisation simultanée, qui est probable-

ment plus coûteuse [18] et génère des problèmes diagnostiques en cas de discordances. L'attitude à adopter en cas de négativité de l'histologie n'est pas déterminée. On peut proposer le recours à une nouvelle biopsie ou une surveillance par l'imagerie.

Lorsque la lésion focale mesure **moins de 1 cm de diamètre**, le diagnostic est habituellement impossible à faire et une surveillance par imagerie est recommandée pour détecter une augmentation de taille et/ou l'acquisition des caractéristiques typiques du CHC par le nodule [2, 5]. De façon arbitraire, il est considéré qu'une lésion dont la taille ne s'est pas modifiée après 18 à 24 mois de suivi n'est pas un CHC. Cette recommandation n'a pas varié dans les versions successives des recommandations internationales, reflétant les limites actuelles des possibilités diagnostiques en cas de nodule de très petite taille [1, 2, 5]. Dans une étude randomisée récente [4], les nodules de moins de 10 mm de diamètre représentaient 35 % des lésions focales observées lors de la surveillance des patients cirrhotiques, expliquant probablement la proportion élevée (47 %) de nodules de nature encore indéterminée après 4 ans de suivi.

La **biopsie** du nodule guidée par l'imagerie est donc en principe requise dans tous les cas où le diagnostic probabiliste est pris en défaut, notamment en cas d'imagerie atypique (lésion iso ou hypovasculaire au temps artériel ou absence de « washout » portal). Elle est déconseillée pour les nodules de moins de 10 mm de diamètre du fait de sa faible performance diagnostique. Elle est rarement nécessaire pour les nodules de plus de 20 mm de diamètre, pour lesquels le diagnostic probabiliste a d'excellentes performances. Par contre, elle concerne potentiellement environ 30 à 50 % des patients ayant un nodule de 10 à 20 mm de diamètre, du fait des limites des critères probabilistes. Une étude récente a suggéré que l'on pouvait réduire substantiellement le nombre de biopsies des

nodules atypiques de 10-20 mm de diamètre en réservant cet examen aux nodules hypervascularisés au temps artériel ou simultanément associés à un authentique CHC [22]. Cette proposition reste cependant à confirmer. Par ailleurs, la biopsie reste le seul moyen de faire le diagnostic du CHC hypovasculaire (10 à 15 % des cas) et des autres lésions malignes comme le cholangiocarcinome intra-hépatique ou le lymphome primitif du foie.

Conclusions et perspectives

L'amélioration du pronostic du CHC passe avant tout par la possibilité de confirmer le diagnostic lorsque la tumeur est encore de petite taille, et donc accessible à un traitement curatif. Actuellement, la cible principale est le CHC de 10 à 20 mm de diamètre, qui conjugue la possibilité d'obtenir un diagnostic de certitude (probabiliste ou histologique) et d'excellents résultats avec les traitements curatifs actuels, notamment la radiofréquence percutanée [23]. Ces nodules représentent actuellement près de la moitié des lésions focales identifiées dans les programmes de surveillance échographique des patients atteints de cirrhose [4]. Par contre, la nature d'un nodule hépatique de moins de 10 mm de diamètre est quasiment impossible à déterminer en raison des limites des méthodes diagnostiques actuelles, qu'il s'agisse de l'imagerie ou de la biopsie [4].

Actuellement, la biopsie guidée du nodule est en théorie indispensable lorsque les critères du diagnostic probabiliste du CHC ne sont pas réunis (absence de preuve de la cirrhose, imagerie atypique). Elle doit être couplée à la biopsie du foie non tumoral afin d'augmenter la rentabilité diagnostique (comparaison des territoires en histologie et immunohistochimie). Néanmoins, l'indication de la biopsie guidée doit prendre en compte ses chances de succès (localisation du nodule), ses risques et contre-indica-

tions (troubles de l'hémostase, ascite), mais aussi le traitement envisagé. En particulier, si une transplantation hépatique est envisageable chez le patient, il est nécessaire d'obtenir la preuve histologique du CHC. L'indication de la biopsie du nodule doit être discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire spécialisée.

Enfin, il existe actuellement un **regain d'intérêt pour la biopsie** des nodules hépatiques en cas de cirrhose. Il est possible que la découverte d'autres marqueurs immunohistochimiques [24] et de signatures moléculaires [25] améliorent la performance diagnostique, notamment pour distinguer un nodule dysplasique de haut grade d'un petit CHC bien différencié. Par ailleurs, l'histologie du CHC fournit déjà des informations pronostiques (degré de différenciation, éventuellement invasion vasculaire) [26]. Dans le futur, il est possible que la validation des classifications moléculaires en cours d'élaboration permette d'améliorer cette information pronostique mais aussi de guider les indications des thérapeutiques ciblées [27].

Références

1. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodes J. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol* 2001;35:421-30.
2. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42 1208-36.
3. Iavarone M, Sangiovanni A, Forzenigo LV, Massironi S, Fraquelli M, Aghemo A, Ronchi G, Biondetti P, Roncalli M, Colombo M. Diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhosis by dynamic contrast imaging: the importance of tumor cell differentiation. *Hepatology* 2010;52:1723-30.
4. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H,

- Roulot D, Mallat A, Hillaire S, Cales P, Ollivier I, Vinel JP, Mathurin P, Bronowicki JP, Vilgrain V, N'Kontchou G, Beaugrand M, Chevret S, Groupe d'Étude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire (GRETCH). Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;54:1987-97.
5. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011;53:1020-2.
 6. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Chapitre 7. Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie). 2010 ;<http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-1598.pdf>.
 7. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009;49:658-64.
 8. Park YN, Kim MJ. Hepatocarcinogenesis: imaging-pathologic correlation. *Abdom Imaging* 2011;36:232-43.
 9. Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, Ballardore E, Terracciano L, Sangiovanni A, Iavarone M, Colombo M, Jang JJ, Yu E, Jin SY, Morenghi E, Park YN, Roncalli M. The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009;50:746-54.
 10. Vilana R, Forner A, Bianchi L, Garcia-Criado A, Rimola J, de Lope CR, Reig M, Ayuso C, Bru C, Bruix J. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology* 2010;51:2020-9.
 11. Caturelli E, Bartolucci F, Biasini E, Vigliotti ML, Andriulli A, Siena DA, Attino V, Bisceglia M. Diagnosis of liver nodules observed in chronic liver disease patients during ultrasound screening for early detection of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002;97:397-405.
 12. Mitchell CM, Sturgis CD. Lipid-rich hepatocellular carcinoma in fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 2009;37:36-7.
 13. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, Boix L, Sala M, Varela M, Llovet JM, Bru C, Bruix J. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97-104.
 14. Scholmerich J, Schacherer D. Diagnostic biopsy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: useful, necessary, dangerous, or academic sport? *Gut* 2004;53:1224-6.
 15. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008;57:1592-6.
 16. Khalili K, Kim TK, Jang HJ, Haider MA, Khan L, Guindi M, Sherman M. Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: An analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol* 2011;54:723-8.
 17. Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, Camaggi V, Vidili G, Pini P, Bolondi L. The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *Am J Gastroenterol* 2010;105:599-609.
 18. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, Massironi S, Della Corte C, Ronchi G, Rumi MG, Biondetti P, Colombo M. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010;59:638-44.
 19. Serste T, Barrau V, Ozenne V, Vullierme MP, Bedossa P, Farges O, Valla DC, Vilgrain V, Paradis V, Degos F. Accuracy and disagreement of CT and MRI for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: Role of biopsy. *Hepatology* 2011;(on line).
 20. Piana G, Trinquart L, Meskine N, Barrau V, Beers BV, Vilgrain V. New MR imaging criteria with a diffusion-weighted sequence for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2011;55:126-32.
 21. Wiesner RH, Freeman RB, Mulligan DC. Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy. *Gastroenterology* 2004;127:S261-7.
 22. Khalili K, Kyoung Kim T, Jang HJ, Kochak Yazdi L, Guindi M, Sherman M. Indeterminate 1-2-cm nodules found on hepatocellular carcinoma surveillance: Biopsy for all, some, or none? *Hepatology* 2011;54:2048-54.
 23. N'Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, Ganne-Carrie N, Grando V, Coderc E, Vicaut E, Trinchet JC, Sellier N, Beaugrand M, Seror O. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:1475-83.
 24. Cai MY, Tong ZT, Zheng F, Liao YJ, Wang Y, Rao HL, Chen YC, Wu QL, Liu YH, Guan XY, Lin MC, Zeng YX, Kung HF, Xie D. EZH2 protein: a promising immunomarker for the detection of hepatocellular carcinomas in liver needle biopsies. *Gut* 2011;60:967-76.
 25. Llovet JM, Chen Y, Wurmbach E, Roayaie S, Fiel MI, Schwartz M, Thung SN, Khitrov G, Zhang W, Villanueva A, Battiston C, Mazzaferro V, Bruix J, Waxman S, Friedman SL. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology* 2006;131:1758-67.
 26. Colecchia A, Scaiola E, Montrone L, Vestito A, Di Biase AR, Pieri M, D'Errico-Grigioni A, Bacchi-Reggiani ML, Ravaioli M, Grazi GL, Festi D. Pre-operative liver biopsy in cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma represents a safe and accurate diagnostic tool for tumour grading assessment. *J Hepatol* 2011;54:300-5.
 27. Zucman-Rossi J. Molecular classification of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2010;42(Suppl 3):S235-41.

Les 5 points forts

- ❶ En cas de découverte d'un nodule dans un foie de cirrhose, il est possible de faire un diagnostic probabiliste (sans preuve histologique) de CHC si l'on observe à l'imagerie (TDM ou IRM avec injection de produit de contraste) l'association d'une hypervascularisation artérielle précoce et d'un lavage au temps portal et/ou tardif.
- ❷ Ce diagnostic probabiliste est cependant pris en défaut (sensibilité insuffisante) dans près de la moitié des cas lorsque le diamètre du nodule est inférieur à 20 mm. Il n'est presque jamais applicable lorsque le diamètre du nodule est inférieur à 10 mm.
- ❸ La biopsie guidée du nodule est en théorie indispensable lorsque le diagnostic probabiliste est pris en défaut. Lorsqu'elle est réalisée, elle doit être couplée à la biopsie du foie non tumoral.
- ❹ Lorsqu'une transplantation hépatique est envisageable, l'indication de la biopsie guidée du nodule doit être discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire spécialisée.
- ❺ L'objectif principal de la surveillance échographique des patients atteints de cirrhose est le dépistage d'un CHC de 10 à 20 mm de diamètre accessible à un traitement à visée curative.

Questions à choix unique

Question 1

Dans les programmes de surveillance échographique des patients atteints de cirrhose, quel est le pourcentage de nodules de diamètre ≤ 20 mm détectés ?

- A. Plus de 70 %
- B. De 40 à 70 %
- C. De 20 à 40 %
- D. De 10 à 20 %
- E. Aucun, ils sont trop petits pour être détectés.

Question 2

Parmi les propositions suivantes, quelle est celle qui comporte uniquement les examens utiles pour le diagnostic probabiliste du CHC après la découverte d'un nodule en échographie ?

- A. IRM, TDM, artériographie, alpha-fœtoprotéine
- B. IRM, TDM, échographie de contraste, alpha-fœtoprotéine
- C. IRM, TDM, TEP-scan, alpha-fœtoprotéine
- D. IRM, TDM, alpha-fœtoprotéine
- E. IRM, TDM

Question 3

Parmi les critères histologiques suivants, quel est celui qui possède la plus grande valeur pour distinguer un nodule dysplasique de haut grade et un petit CHC bien différencié ?

- A. Augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique
- B. Épaississement des travées hépatocytaires
- C. Présence d'artères isolées
- D. Invasion stromale
- E. Invasion vasculaire