

# Impact pronostique d'un contingent macrotrabéculaire dans le carcinome hépatocellulaire

Justine Cohen

▶ **To cite this version:**

Justine Cohen. Impact pronostique d'un contingent macrotrabéculaire dans le carcinome hépatocellulaire. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02990815

**HAL Id: dumas-02990815**

**https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02990815**

Submitted on 5 Nov 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

USPC
Université Sorbonne Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019 N° 50

# THÈSE

## POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

## DE

# DOCTEUR EN MÉDECINE

Impact pronostique d'un contingent macrotrabéculaire dans le carcinome hépatocellulaire

Présentée et soutenue publiquement
le 17 avril 2019

Par

***Justine COHEN***

Née le 12 décembre 1989 à Rueil-Malmaison (92)

Dirigée par M. Le Docteur Julien Calderaro, MCU-PH

Jury :

M. Le Professeur Alain Luciani, PU-PH ..... Président

Mme Le Docteur Anaïs Pujals, MCU-PH

Mme Le Docteur Giuliana Amaddeo, PHU

CC BY NC ND

USPC Université Sorbonne Paris Cité

Remerciements :

Au moment d'achever la rédaction de cette thèse, je souhaite remercier un grand nombre de personne qui m'ont permis cette folle aventure qu'est l'internat.

Je tiens tout particulièrement à remercier mon maitre de thèse le Docteur Julien Calderaro. Merci à toi Julien d'avoir accepté de me guider dans la réalisation de cette thèse. Merci pour ta patience et toutes tes explications tout au long de ce travail ! Tu es le meilleur maitre de thèse que j'aurais pu espérer avoir. J'ai hâte de continuer à travailler avec toi : hâte de publier (si possible !) ce travail, hâte d'en faire d'autres et hâte surtout de faire de la routine avec toi à Mondor !

Au Professeur Alain Luciani : merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être mon président de Jury. Je suis ravie d'avoir pu mêler au cours de cette thèse nos deux spécialités si complémentaires.

Au Docteur Giuliana Amaddeo : merci d'avoir accepté de faire partie de mon Jury de Thèse.

Au Docteur Anaïs Pujals : merci infiniment Anaïs d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour tout ce que tu m'as appris au cours de mes deux stages de BM à Mondor. Tu es de loin une des meilleures chefs que j'ai pu avoir. Tu m'as fait aimer cette discipline et j'ai très hâte de continuer de travailler avec toi. Merci pour ton immense soutient tout au long de la longue réalisation de cette thèse.

A toute l'équipe du service de Pathologie de l'hôpital Henri Mondor, un grand merci ! Merci aux Professeurs Philippe Gaulard et Christiane Copie-Bergman pour leur magnifique enseignement de l'hémato-pathologie. Merci au Professeur Nicolas Ortonne pour son encadrement très pédagogue. Merci au Professeur Serge Zafrani pour m'avoir fait découvrir, lors des séances de cours matinales, l'hépatologie. Ces cours resteront inoubliables pour moi. Merci à tous les médecins du service avec lesquels j'ai pu travailler : Elsa, Cécile, Maya, Léa, Jonathan, Emilie (merci aussi pour ces supers karaoké !). Un merci tout particulier pour Jonathan qui est toujours disponible pour aider les autres ; merci Jonathan pour ta gentillesse. Merci à la super équipe technique du service et surtout aux supers techniciennes de BM : Céline, Débo, Soso, Caro. Vous êtes des amours, ne changez rien. Merci aux filles de l'accueil pour leur aide pour sortir et ranger les lames, c'est un sacré boulot qui demande beaucoup de temps.

Merci à toutes les équipes et à tous les médecins avec lesquels j'ai travaillé au cours de mon internat et qui m'ont tant appris. Merci au Dr Joel Cucherousset, au Dr Kinan Drak Alsibai, au Dr Esla Majek, au Dr Viviane Bodiguel, au Dr Veronique Duchatelle, au Pr Anne Lavergne, au Pr Homa Adle-Biassette, au Dr Françoise Cornelis, au Pr Michel Wassef, au Pr Yves Allory, au Dr Camélia Radulescu, au Dr Elisabeth Longchampt, au Dr Christelle Pouliquen et au Dr Clément Cherbonnier.

Merci à tous mes cointernes sans qui l'internat serait beaucoup moins fun ! Merci à Milan (mon tout premier cointerne), Vincent, Adrien, Axelle (comme un canard !), Barbara, Ruiquian, Isabelle, Claire, Alice, Laura, Marie, Lucie, Ioanna, Thomas et Clémence (merci pour les stats+++).

Merci à ma maman qui m'a toujours poussé pour aller plus loin, je lui dois tout. Merci à Philippe à qui je dois beaucoup. Merci à ma petite sœur, si cool, Mahaut ! Merci à mes grands parents qui ont une place si spéciale dans ma vie. Je suis si fière d'avoir des grands parents aussi extraordinaires, ils sont un modèle de vie pour tous. Merci à Jacqueline ma grand-mère de cœur. Merci à mes supers oncles et tantes : Hervé, Christelle, Pilou, Cyril, Parsa, Camille, Dorick, Clémentine, Danny et Patoune. Merci à ma marraine Magali pour sa douceur. Merci à mes beaux-parents Hugues et Marie-Pierre qui ont été très compréhensifs du fait que je ratais les déjeuners familiaux pour écrire cette thèse ! Merci à mon super beau-frère (même s'il est à l'autre bout du monde !).

Merci à tous mes amis, ma deuxième famille… Camille (ma sœur de cœur), Alison et Norman (l'un ne va pas sans l'autre !), mon Bichon, Tanguy, Guylain, Keira, Kim, Kate, Kleo, Kam, Kiki (K5 forever !!!), Joséphine, Anastasia, Camille, Cindy, Céleste (l'externat ça soude !), Barbie, Mimi, Caro, Sophie (mes copines d'anapath !) …

Merci à François mon mari, mon meilleur ami depuis 14 ans. Merci pour ton soutient sans faille, merci pour ton amour. Et enfin merci aussi à notre merveilleuse petite fille Manon qui ne cesse de nous éblouir chaque jour.

A Spritz !

## I) Table des matières


I) Table des matières ..... 4
II) Introduction ..... 7
a. Epidémiologie, facteurs de risque et prévention ..... 7
b. Diagnostic non invasif et biopsie hépatique ..... 8
c. Thérapeutique et pronostic ..... 9
d. Anatomopathologie et variants ..... 10
i. Macroscopie ..... 10
ii. Microscopie ..... 11
iii. Différenciation ..... 13
iv. Variants histologiques ..... 14
e. Classification moléculaire et relation avec l'histologie et le pronostic ..... 16
f. Un nouveau sous-type histologique : le CHC macrotrabéculaire massif ..... 19
g. Objectif de l'étude ..... 21
III) Matériels et méthodes ..... 22
a. Patients et tumeurs ..... 22
b. Analyse statistique ..... 23
IV) Résultats ..... 24
a. Description de la cohorte : patients ..... 24
b. Description de la cohorte : tumeurs ..... 24
c. Impact de l'existence d'un contingent macrotrabéculaire sur les caractéristiques cliniques, biologiques et histopathologiques ..... 25
d. Impact de l'existence d'un contingent macrotrabéculaire 50% sur la survie globale et la survie sans récidive ..... 26
e. Corrélation entre la forme macrotrabéculaire massive (plus de 50%) et l'aspect à l'IRM hépatique ..... 29
V) Discussion ..... 31
VI) Conclusion ..... 32

Liste des figures :

Figure 1 : Stades selon la classification BCLC et stratégies thérapeutiques. ..... 9

Figure 2 : Aspect macroscopique du CHC. ..... 11

Figure 3 : Aspect microscopique du CHC. ..... 12

Figure 4 : Architecture classique du CHC. ..... 13

Figure 5 : Grades de différenciation du CHC. ..... 14

Figure 6 : Variants lympho-épithélioma like et stéato-hépatitique. ..... 16

Figure 7 : Gènes et voies de signalisation identifiés dans la carcinogène hépatique. ..... 18

Figure 8 : Classification moléculaire des CHC et corrélation histologique. ..... 19

Figure 9 : CHC macrotrabéculaire massif. ..... 20

Figure 10 : CHC avec contingent macrotrabéculaire (image d'une tumeur de notre série). ..... 25

Figure 11 : Courbes de survie globale. ..... 28

Figure 12 : IRM hépatique et photo macroscopique d'une même tumeur, un CHC macrotrabéculaire massif. ..... 30

Liste des tables :

Table 1 : Caractéristiques clinico-biologiques des patients, et histopathologiques des tumeurs en fonction de l'existence d'un contingent macrotrabéculaire compris entre 5 et 50%. ..... 26

Table 2 : Analyses univariée et multivariées pour la survie globale. ..... 27

Table 3 : Analyses univariée et multivariées pour la survie sans récidive. ..... 28

Table 4 : Caractéristiques IRM des tumeurs en fonction du caractère macrotrabéculaire massif (>50%) ou non. ..... 29

Table 5 : Tableau de contingence entre un CHC de forme macrotrabéculaire massive et la nécrose centrale stellaire. ..... 30

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*
*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

USPC Université Sorbonne Paris Cité

## II) Introduction

### a. Epidémiologie, facteurs de risque et prévention

L'incidence du cancer du foie est en augmentation constante. Il est, à l'échelle mondiale, le deuxième cancer en termes de mortalité et le 5ème cancer en termes de fréquence. (1)(2) On compte environ 800 000 nouveaux cas par ans. (3) Il est trois fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme et touche majoritairement les patients de plus de 45 ans. Dans 85 à 90% des cas il s'agit d'un carcinome hépatocellulaire (CHC). (3) Le pronostic est le plus souvent sombre puisqu'environ deux tiers des patients sont diagnostiqués à un stade avancé et ne sont pas éligibles à des traitements curatifs. (4)

Les facteurs de risque du CHC sont bien connus. Il se développe le plus souvent chez des patients atteints de cirrhose ou de fibrose hépatique. (4) On estime en effet qu'environ un tiers des patients atteints de cirrhose développeront un CHC au cours de leur vie. La cirrhose a des étiologies variées ; elle est causée par des agressions hépatiques chroniques tels que les virus des hépatites B et C, la consommation excessive d'alcool, la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et certaines maladies génétiques comme l'hémochromatose héréditaire, les porphyries, la maladie de Wilson et le déficit en alpha1-antitrypsine. (5)

Le virus de l'hépatite B est un virus à ADN appartenant à la famille des Hepadnaviridae. Il est la cause principale des CHC en Asie et en Afrique sub-saharienne. (3) Le risque pour un patient infecté par l'hépatite B de développer un CHC est 100 fois plus élevé que chez des patients non infectés. (6) Dans un contexte d'infection chronique par le virus de l'hépatite B, le CHC survient sur un foie cirrhotique dans 85% des cas. (7) Depuis 1997, l'Organisation Mondiale de la Santé recommande la vaccination contre le virus de l'hépatite B pour tous les nourrissons. Le développement de la vaccination a permis de diminuer significativement l'incidence de l'hépatite B et par conséquent de diminuer ses complications potentielles (fibrose, CHC). C'est donc une mesure de prévention efficace contre le CHC. (8) (9)

Le virus hépatite C est un virus à ARN de la famille de Flaviviridae. Il est la cause la plus fréquente de CHC en Amérique du nord, en Europe et au Japon. (3) Dans un contexte d'infection chronique par le virus de l'hépatite C, le CHC se développe rarement sans fibrose hépatique avancée ou cirrhose. (10) Traiter les patients atteints d'hépatite C en éradiquant le

virus permet de diminuer le risque de survenue de fibrose hépatique et de CHC. (11) Jusqu'à récemment, l'interféron était le traitement référence contre l'hépatite C. Une nouvelle génération d'antiviraux d'action directe a montré une meilleure efficacité sur le plan thérapeutique, et présente une excellente tolérance. De plus l'éradication du virus de l'hépatite C permet une réduction du risque de survenue de CHC de 71%. (12) (13)

La consommation excessive d'alcool est une cause de CHC observée plus particulièrement aux Etats-Unis et en Europe du nord, et notamment en France. (4)

Une cause émergente de CHC est la stéatohépatite non-alcoolique (NASH) due au syndrome métabolique souvent induit par un diabète et/ou une obésité. Cette étiologie est particulièrement observée dans les pays développés. Environ 40% des CHC liés à une NASH se développeraient sans cirrhose. (14) La NASH est en passe de devenir la cause d'hépatopathie chronique la plus fréquente.

### b. Diagnostic non invasif et biopsie hépatique

Le diagnostic de CHC peut se faire dans deux contextes :

- Au cours d'une surveillance échographique chez des patients à risque de développer un CHC (maladie hépatique chronique) ; le patient sera le plus souvent asymptomatique avec un nodule hépatique de petite taille correspondant à un stade précoce de la maladie.
- Lors d'une découverte fortuite ; à l'inverse le patient présentera des symptômes causés par une tumeur hépatique de plus grande taille à un stade plus avancé, tels qu'une altération de l'état général, des douleurs abdominales, nausées, vomissements, ascite, hépatomégalie, ictère ou splénomégalie.

Contrairement à la majorité des autres cancers, le diagnostic de CHC peut être posé sur des critères radiologiques établis sur des examens comme l'imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique ou la tomodensitométrie (TDM) hépatique avec injection de produit de contraste. (15) Ils consistent en une hyper vascularisation du nodule hépatique au temps artériel suivi d'un lavage au temps portal. (16) Ces données expliquent qu'il existe globalement peu de matériel biopsique analysable pour des études histologiques et/ou moléculaires.

c. Thérapeutique et pronostic

En pratique clinique la classification TNM n'est pas utilisée ; c'est la Barcelona Clinic Liver Cancer Staging Classification (BCLC) qui permet de grader l'état de la maladie (5 stades : 0, A, B, C et D) afin de déterminer le traitement optimal et le pronostic. (17) (4) (15)

Plusieurs traitements sont possibles :

- Les traitements curatifs : résection chirurgicale, transplantation hépatique, ablation percutanée.
- Les traitements palliatifs : chimioembolisation et Sorafenib (inhibiteur multi-kinase).

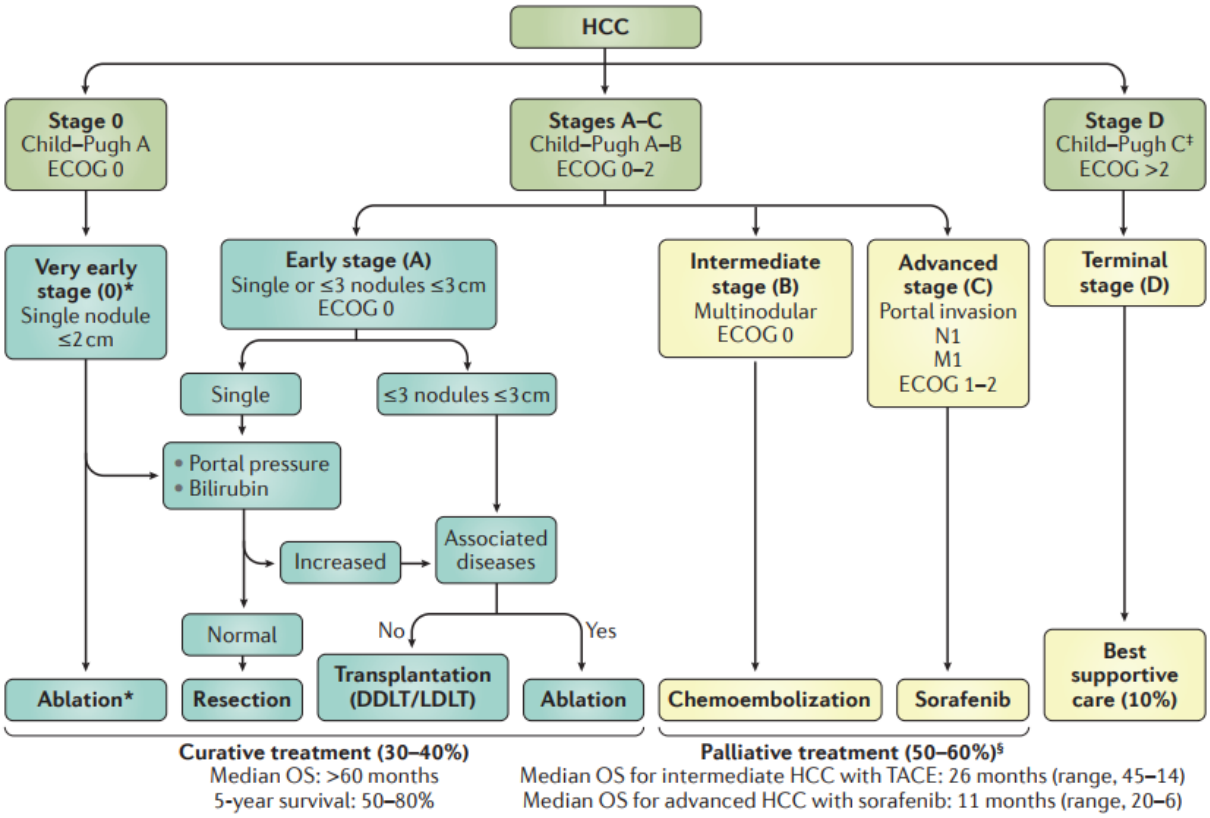



*Figure 1 : Stades selon la classification BCLC et stratégies thérapeutiques. Stade 0 et A : traitements curatifs tels que l'ablation, la résection et la transplantation. Stade B et C : traitements palliatifs tels quel la chimio-embolisation et le Sorafenib. (4)*

Les patients diagnostiqués à un stade précoce (BCLC 0 ou A : nodule hépatique unique ou jusqu'à 3 nodules hépatiques de moins de 3 cm, fonction hépatique conservée et absence

d'hypertension portale) sont traités par résection chirurgicale ou ablation par radiofréquence. La médiane de survie est de 60 mois avec un taux de survie à 5ans de 70%. (17)

Pour les patients éligibles, la transplantation hépatique est le traitement le plus efficace. Elle est envisagée pour les patients BCLC A répondant aux critères de Milan : nodule hépatique unique de moins de 5cm ou jusqu'à 3 nodules tous inférieurs à 3cm, sans invasion vasculaire. (18) Ce traitement est associé à une survie de 85% et une survie sans récidive de 92% à 4 ans. (4)

Les patients à un stade intermédiaire (BCLC B : foie multinodulaire, fonction hépatique conservée, asymptomatique, sans invasion vasculaire ou extra-hépatique) sont traités par chimio-embolisation. (19) La chimio-embolisation est un traitement antitumoral local qui consiste à emboliser les artères vascularisant la tumeur avec des billes chargées de molécules de chimiothérapie. La médiane de survie est de 26 mois après chimioembolisation. (19)

Les patients à un stade avancé (BCLC C : CHC avancé métastatique, thrombose portale) sont traités par l'administration orale d'un inhibiteur multikinase, le Sorafénib. Ce traitement augmente la médiane de survie d'environ 3 mois (de 8 à 11 mois). (20)

### d. Anatomopathologie et variants

#### i. Macroscopie

Macroscopiquement, le CHC est une tumeur nodulaire, de taille variable, souvent encapsulée. Elle peut être le siège de remaniements nécrotiques ou hémorragiques, lui conférant un aspect hétérogène.

On parle de tumeur multifocale lorsque plusieurs nodules indépendants les uns des autres sont identifiés.

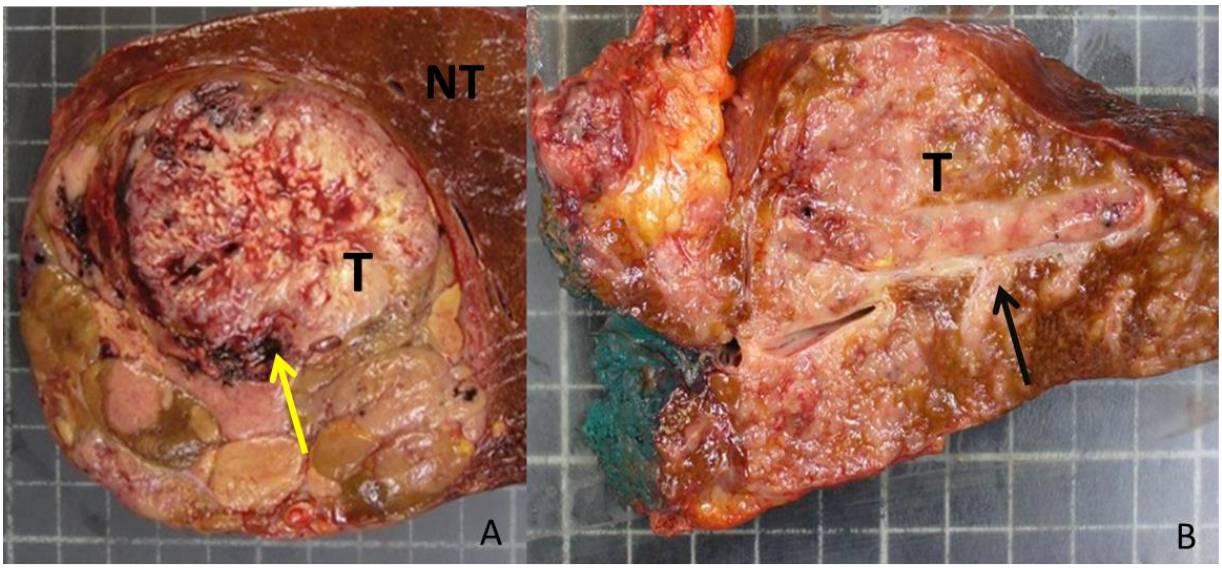



*Figure 2 : Aspect macroscopique du CHC.*

*A : tumeur bien limitée, hétérogène développée sur un foie non cirrhotique. Flèche jaune : remaniements hémorragiques. (T = foie tumoral ; NT = foie non tumoral)*

*B : tumeur mal limitée avec nodules satellites. Flèche noire : infiltration d'une branche de la veine porte.*

ii. Microscopie

Histologiquement le CHC est une tumeur hétérogène, faite de cellules tumorales qui ressemblent à des hépatocytes. Les hépatocytes tumoraux ont souvent un rapport nucléocytoplasmique augmenté, des noyaux volumineux de taille et de forme variables.

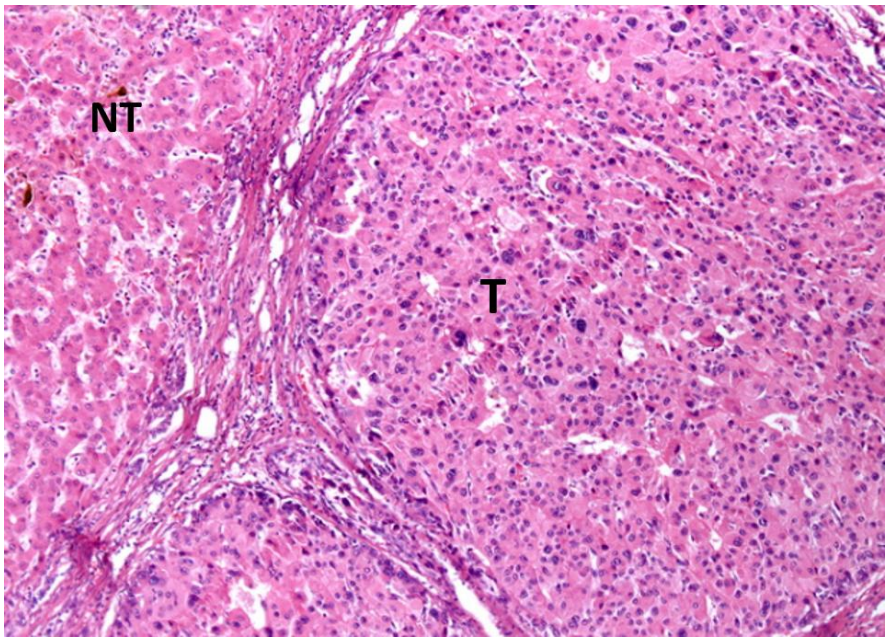



*Figure 3 : Aspect microscopique du CHC (HES x 100) : à gauche foie non tumoral (NT), les hépatocytes sont réguliers, et s'agencent en travées fines unicellulaires. A droite foie tumoral (T), les hépatocytes ont un rapport nucléocytoplasmique augmenté avec un noyau hyperchromatique, et s'agencent en travées plus épaisses.*

L'architecture du CHC ressemble le plus souvent à celle du foie normal, c'est à dire trabéculo-sinusoïdale. Les cellules tumorales s'agencent en travées d'épaisseur variable séparées par des espaces vasculaires sinusoïdaux bordés d'une couche de cellules endothéliales. On peut souvent observer une différenciation architecturale pseudo-glandulaire. Elle consiste en une différenciation canaliculaire des cellules tumorales, au sein desquelles on peut observer de la bile. Le CHC étant une tumeur hétérogène, il peut parfois au sein d'une même tumeur être identifié des secteurs moins bien différenciés d'architecture compacte : il s'agit d'une architecture solide, massive, faite de plages de cellules tumorales sans que les sinusoïdes ne soient visibles. (6) (21)

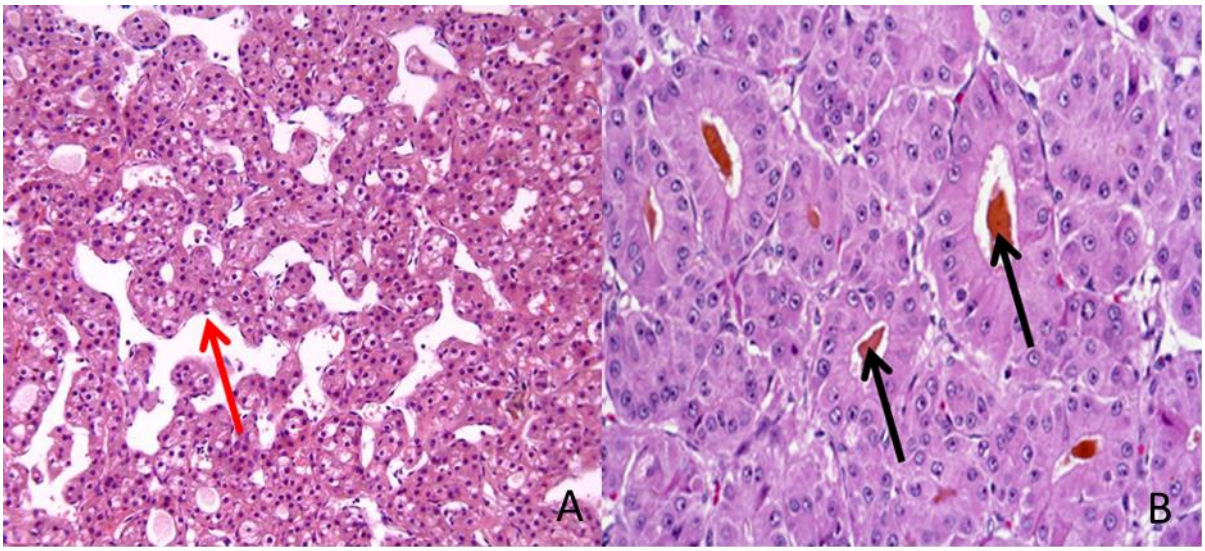



*Figure 4 : Architecture classique du CHC.*

*A : CHC d'architecture trabéculaire-sinusoïdale. Flèche rouge cellule endothéliale témoignant de l'architecture sinusoïdale. (HES x 100)*

*B : CHC d'architecture pseudo-glandulaire. Flèches noires : production de bile dans la lumière des cavités pseudoglandulaires. (HES x 200)*

iii. Différenciation

La différenciation tumorale est évaluée à partir de deux grades : le grade décrit par l'OMS et le grade décrit par Edmondson et Steiner. (6) (22)

L'OMS réparti les CHC en trois groupes :

- Bien différencié : les cellules tumorales présentent des atypies légères, l'architecture est trabéculo-sinusoïdale fine. Ce grade correspond le plus souvent à des tumeurs de petite taille (<2cm) au stade débutant.

- Moyennement différencié : les cellules tumorales ont un cytoplasme éosinophile abondant, un noyau rond nucléolé. L'architecture est trabéculo-sinusoïdale plus épaisse avec une différenciation pseudo-glandulaire fréquente.

- Peu différencié : les cellules tumorales présentent des atypies marquées, pléomorphiques. L'architecture est compacte.

Le grade d'Edmondson Steiner réparti les CHC en quatre groupes (22) :

- Grade I : les cellules tumorales sont de petite taille avec un cytoplasme abondant et un noyau très légèrement irrégulier. Ces cellules sont difficilement distinguables d'un hépatocyte normal.

- Grade II : les cellules tumorales présentent des atypies légères, avec un nucléole proéminent et un noyau irrégulier.

- Grade III : les cellules tumorales présentent des atypies modérées avec un noyau anguleux et sont plus pléomorphes que celles du grade II.

- Grade IV : les cellules tumorales présentent des atypies marquées et sont fortement pléomorphes avec un aspect anaplasique.

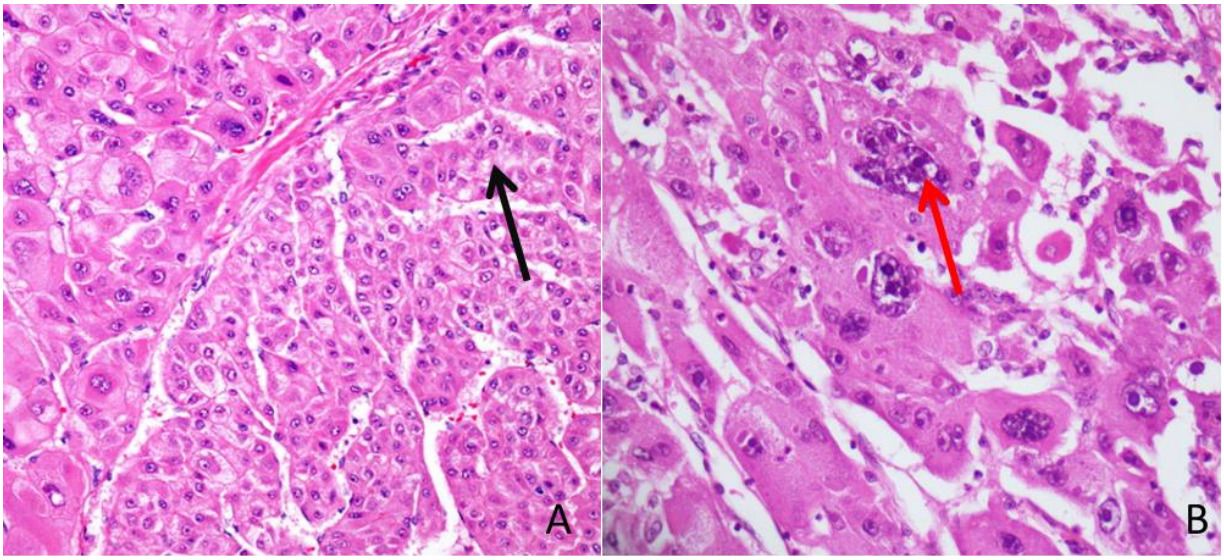



*Figure 5 : Grades de différenciation du CHC.*

*A : CHC moyennement différencié (atypies cellulaires modérées et architecture trabéculo-sinusoïdale) Flèche noire : travées élargies de plus de 2 cellules tumorales. (HES x 200)*

*B : CHC peu différencié. Flèche rouge : cellules fortement atypiques avec noyaux monstrueux. (HES x 400)*

iv. Variants histologiques

Il existe de nombreux aspects histologiques différents du CHC. Des sous-types ont été décrits, constituant des entités homogènes de tumeurs qui partagent les mêmes caractéristiques

morphologiques. Cependant, n'ayant peu ou pas d'impact sur la prise en charge des patients, ils ne suscitent que peu d'intérêt pour les cliniciens.

- CHC fibrolamellaire : C'est une tumeur rare (0,5 à 0,9% des tumeurs primitives du foie) qui touche préférentiellement les enfants et adultes jeunes, la moyenne d'âge est de 25 ans et il se développe le plus souvent sur un foie non cirrhotique. Ce sous-type serait de meilleur pronostic qu'un CHC de forme classique. (23) Ce sous-type est plus fréquent en Europe et en Amérique du nord qu'en Asie ou en Afrique. L'étiologie et les facteurs de risques sont inconnus. Macroscopiquement la tumeur est ferme et présente une cicatrice centrale. Histologiquement elle est faite de grandes cellules polygonales oncocytaires au noyau vésiculeux avec un gros nucléole. Ces cellules sont entourées par un stroma plus ou moins abondant fibrolamellaire. (6)

- CHC squirrheux : Il s'agit de tumeurs rares (5% des CHC) dont le stroma est principalement constitué d'une fibrose hyaline développée le long des sinusoïdes et qui entraine une atrophie des travées cellulaires tumorales. (6) (24)

- CHC à cellules claires : Les cellules tumorales présentent un cytoplasme clarifié riche en glycogène. Fréquement cet aspect ne concerne par toute la tumeur mais seulement une partie. La présence de ces cellules peut poser un problème de diagnostic différentiel avec une métastase d'un carcinome à cellules claires du rein. Ce sous-type n'impacte pas le pronostic du patient. (25)

- CHC lympho-épithélioma like : ce sous-type rare correspond à un CHC présentant un stroma riche en lymphocytes. Quelques rares études ont montré que ce sous-type serait de meilleur pronostic. (26)

- CHC stéato-hépatitique : ce sous-type est défini par la présence de stéatose, de cellules tumorales ballonisées au cytoplasme clarifié, de corps de Mallory et d'un stroma inflammatoire riche en polynucléaires neutrophiles et lymphocytes. Cet aspect histologique est proche de celui observé chez les patients atteints de stéatohépatite alcoolique ou d'une NASH. (27)

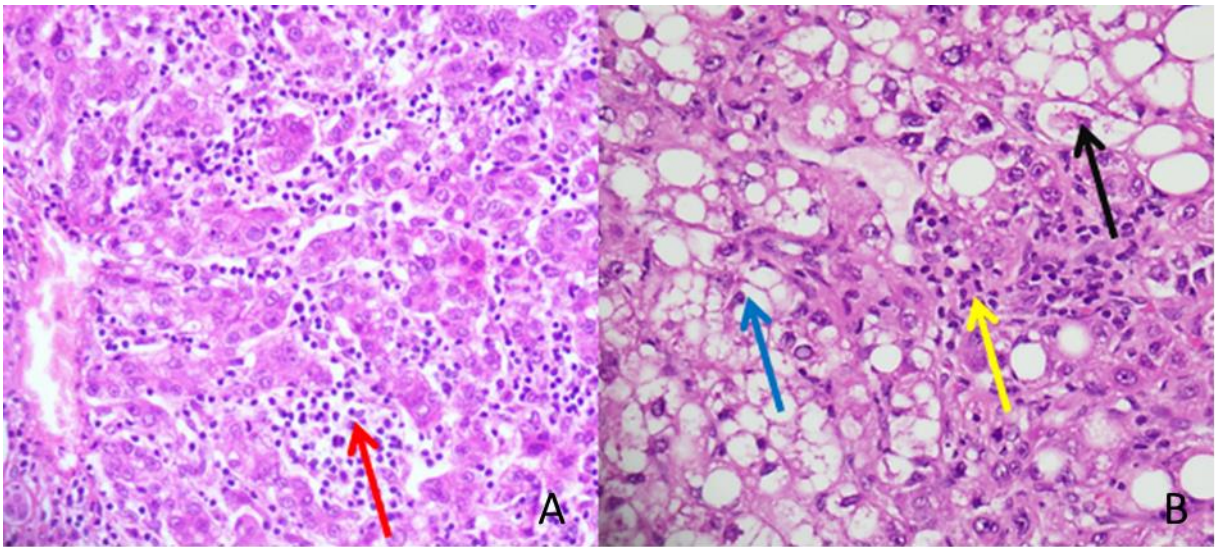



*Figure 6 : Variants lympho-épithélioma like et stéato-hépatitique.*

*A : CHC lympho-épithélioma like avec un stroma riche en lymphocytes (flèche rouge). (HES x 200)*

*B : CHC stéato-hépatitique. Les cellules tumorales sont clarifiées (flèche bleue) avec un aspect ballonisé. On observe des vacuoles de stéatose et des corps de Mallory (flèche noire) et un stroma inflammatoire (flèche jaune). (HES x 400)*

- CHC sarcomatoïde : il s'agit d'un CHC constitué entièrement ou en partie de cellules fusiformes. Ce sous-type est particulièrement observé chez des patients ayant reçus de multiples cures de chimiothérapie ou de chimio-embolisation. (28)

### e. Classification moléculaire et relation avec l'histologie et le pronostic

Le CHC est une tumeur hétérogène au niveau moléculaire. Chaque nodule de CHC présente en moyenne 40 altérations moléculaires somatiques variables conférant à chaque tumeur une signature génétique unique. (29)

Les mutations du promoteur du gène *TERT* (Telomerase Reverse Transcriptase) sont les anomalies moléculaires plus fréquement rencontrées dans le CHC (jusqu'à 60%). Le gène *TERT* code pour la télomérase qui est une enzyme maintenant la structure des télomères (séquence répétée d'ADN à la fin des chromosomes permettant à ceux-ci de ne pas s'agglomérer ou se dégrader). Lorsque le promoteur du gène *TERT* est muté, un site de fixation

pour un facteur de transcription est créé ce qui entraine une surexpression du gène. La longueur des télomères est ainsi maintenue et les cellules tumorales peuvent continuer à proliférer. (30)

Les mutations des gènes *CTNNB1* (Cadherin Associated Protein Beta 1, 11 à 37% des CHC) et *AXIN1* (Axis Inhibition Protein 1, 5à 15% des CHC) sont responsables de l'activation de la voie Wnt-b-caténine qui est une voie de signalisation essentielle au cours du développement embryonnaire et impliquée dans le contrôle de la prolifération cellulaire. (31)

Les mutations du gène *TP53* (Tumeur Protéine 53) sont également fréquemment retrouvées dans le CHC (environ 30%). La protéine P53 est un facteur de transcription régulant de multiples fonctions cellulaires importantes comme la régulation du cycle cellulaire. D'autres gènes participant à la régulation du cycle cellulaires peuvent être mutés, délétés ou amplifiés dans les CHC : *RB1* (Rétinoblastome 1), *CCND1* (Cycline D1), ou *CDKN2A* (Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A). (29)

Des mutations des gènes de la famille *MLL* (Mixed-Lineage Leukemia : *MLL1*, *MLL2*, *MLL3* et *MLL4*) et des gènes *ARID2* (At-Rich Interaction Domain 2) et *ARID1A* (At-Rich Interaction Domain 1A) sont observées dans environ 5 à 10% des CHC. (29) Elles ont pour conséquences des anomalies du remodelage de la chromatine (méthylation et l'acétylation des histones). (32)

Les voies de signalisations RAS-RAF-MAPK (MAP Kinase) et PI3K-AKT-mTOR (V-Akt Murine Thymoma Viral Oncogene Homolog 1) sont fréquemment activées dans le CHC. Cela est dû aux amplifications des gènes *FGF3*, *FGF4*, *FGF19* (Fibroblast Growth Factor, 5% des CHC), aux mutations des gènes *TSC1*, *TSC2* (Tuberous Sclerosis, 3 à 8% des CHC), *PTEN* (Phosphatase and Tensin Homolog, 1 à 3% des CHC), ou *RPS6KA3* (Ribosomal Protein S6 Kinase A3, 5 à 9%). (29)

Table 1 | **Major recurrent molecular aberrations observed in advanced HCC**

| Pathway(s) | Gene(s) | Alteration | Frequency in HCC |
|---|---|---|---|
| Telomere maintenance | *TERT* | Promoter mutation | 54–60% |
| | | Amplification | 5–6% |
| Cell cycle control | *TP53* | Mutation or deletion | 12–48% |
| | *RB1* | Mutation or deletion | 3–8% |
| | *CCND1* | Amplification | 7% |
| | *CDKN2A* | Mutation or deletion | 2–12% |
| WNT–β-catenin signalling | *CTNNB1* | Mutation | 11–37% |
| | *AXIN1* | Mutation or deletion | 5–15% |
| Oxidative stress | *NFE2L2* | Mutation | 3–6% |
| | *KEAP1* | Mutation | 2–8% |
| Epigenetic and chromatin remodelling | *ARID1A* | Mutation or deletion | 4–7% |
| | *ARID2* | Mutation | 3–18% |
| | *KMT2A* (*MLL1*), *KMT2B* (*MLL4*), *KMT2C* (*MLL3*) and *KMT2D* (*MLL2*) | Mutation | 2–6% |
| AKT–mTOR–MAPK signalling | *RPS6KA3* | Mutation | 2–9% |
| | *TSC1* and *TSC2* | Mutation or deletion | 3–8% |
| | *PTEN* | Mutation or deletion | 1–3% |
| | *FGF3*, *FGF4* and *FGF19* | Amplification | 4–6% |
| | *PI3KCA* | Mutation | 0–2% |
| Angiogenesis | *VEGFA* | Amplification | 3–7% |

*Figure 7 : Gènes et voies de signalisation identifiés dans la carcinogène hépatique* (29).

Des études de profil d'expression génique ont été réalisées et proposent une classification moléculaire des CHC. (33) Deux groupes principaux, chacun représentant environ 50% des CHC ont été décrits : le groupe prolifératif et le groupe non prolifératif. Le groupe prolifératif est associé à un mauvais pronostic, souvent observé chez des patients infectés par le virus de l'hépatite B. Les voies de signalisation *RAS*, *mTOR* et *IGF* sont fréquement activées. Le groupe non prolifératif est un groupe de tumeurs plus hétérogènes caractérisées par des mutations de *CTNNB1*, souvent liées à l'alcool ou au virus de l'hépatite C.

Une étude parue en 2017 décrit une classification moléculaire et phénotypique des CHC en 6 sous-groupes de G1 à G6. (34). Les tumeurs des groupes G1/G2/G3 sont de moins bon pronostic ; elles sont mutées sur le gène *TP53*, sont mal différenciées avec des envahissements vasculaires et sont associées à des taux élevés d'alpha-foeto-protéine (AFP) sérique. Les

tumeurs des groupes G5/G6 sont mutées pour le gène *CTNNB1* ; ce sont des tumeurs bien différenciées, d'architecture micro-trabéculaire et pseudo-glandulaire. Cette étude montre d'autre part que les sous-types histologiques décrits par l'OMS sont étroitement liés aux caractéristiques moléculaires. En effet les tumeurs du groupe G4 appartiennent souvent au sous-groupe histologique stéato-hépatitique. Les CHC de sous-type histologique squirrheux présentent quant à eux des mutations des gènes *TCS1/TCS2*.

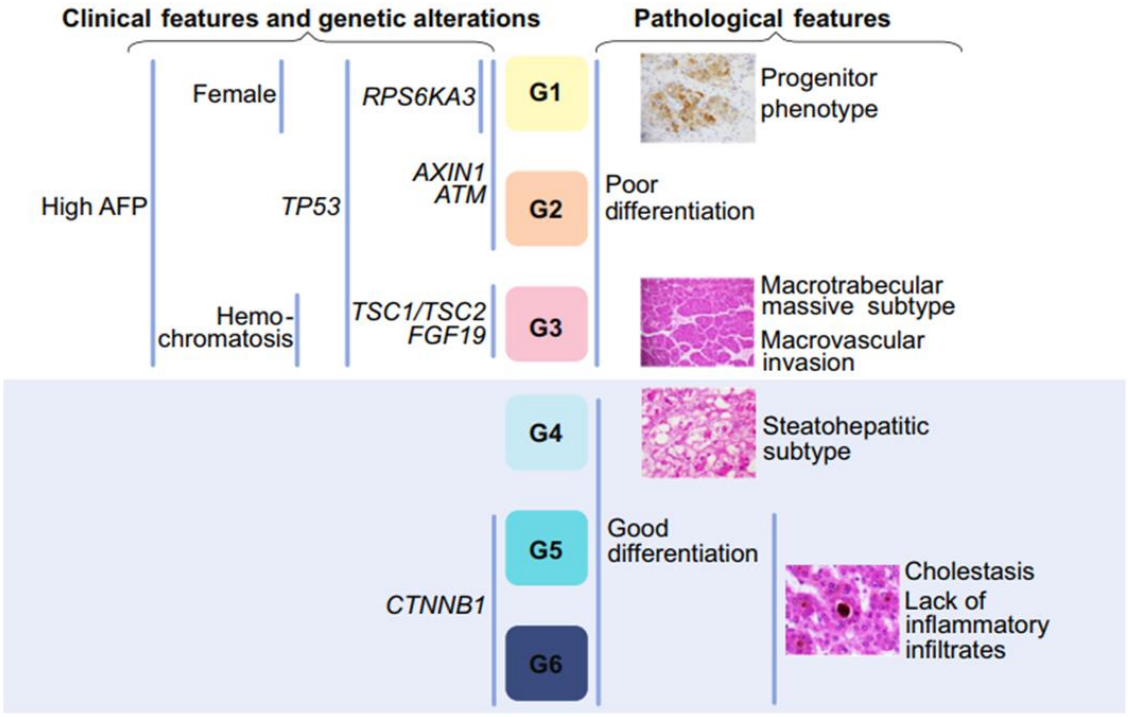



*Figure 8 : Classification moléculaire des CHC et corrélation histologique.* (34)

### f. Un nouveau sous-type histologique : le CHC macrotrabéculaire massif

L'étude parue en 2017 précédemment citée a également décrit un nouveau sous-type histologique de CHC : le CHC macrotrabéculaire massif. (34). Ce variant est défini par une architecture consistant en de larges travées de plus de 6 cellules tumorales, tapissées de cellules endothéliales et séparées par des cavités vasculaires. Une tumeur est dite comme étant de sous-type histologique macrotrabéculaire massif lorsqu'elle est composée à plus de 50% de ce type d'architecture.

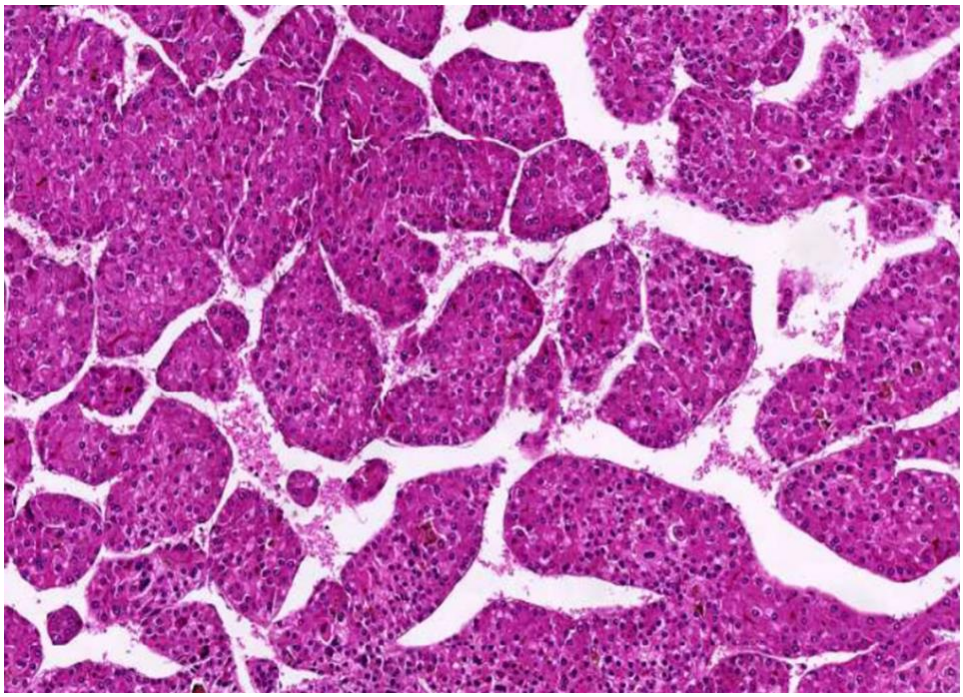


*Figure 9 : CHC macrotrabéculaire massif (HES x 200). Larges travées de plus de 6 cellules tumorales bordées de cellules endothéliales.* (34)

Cette étude a montré que ce sous-type histologique était associé à des caractéristiques moléculaires et cliniques. En effet les tumeurs macrotrabéculaires massives sont significativement associées à une infection par le virus de l'hépatite B, à une récidive tumorale précoce et à une faible survie des patients. Elles appartiennent le plus souvent au sous-groupe transcriptomique G3, et sont associées aux mutations de *TP53* et aux amplifications de *FGF19*.

Une deuxième étude parue en 2018 a étudié les caractéristiques cliniques de ces tumeurs sur une cohorte de 521 patients atteints de CHC ; 237 patients traités par résection chirurgicale et 284 patients traités par ablation percutanée (prélèvements biopsiques). (35) Le sous-type macrotrabéculaire massif représentait 12% des tumeurs. Cette étude confirme les résultats de celle de 2017 ; le sous-type histologique macrotrabéculaire massif est un sous-type agressif. Une analyse multivariée a montré que ce sous-type est un facteur prédictif de récidive indépendant et plus puissant que les facteurs prédictifs de récidives classiques connus (taux d'alpha-foeto-protéine élevé, nodules tumoraux et invasion vasculaire). Ce sous-type histologique est d'autre part facilement détectable puisque cette étude montre une excellente reproductibilité inter-observateur, tant sur pièce opératoire que sur biopsie.

g. Objectif de l'étude

Si l'impact pronostic du variant macrotrabéculaire massif est maintenant bien établi, il n'y a l'heure actuelle aucune donnée sur la valeur pronostique de l'existence d'un contingent macrotrabéculaire inférieur à 50%.

Le but de cette étude est de déterminer l'impact pronostique des tumeurs ayant un contingent d'architecture macrotrabéculaire inférieur à 50%.

D'autre part, en collaboration avec le service d'Imagerie Médicale de l'hôpital Henri Mondor nous avons également cherché à déterminer si des critères radiologiques (IRM) permettent de prédire le sous type macrotrabéculaire massif.

## III) Matériels et méthodes

### a. Patients et tumeurs

Les critères d'inclusion dans notre étude portant sur le pronostic étaient :

1) patients opérés à l'hôpital Henri Mondor entre 1997 et 2017

2) une absence de traitement antitumoral avant la chirurgie

3) des données cliniques de suivi disponibles

4) des lames histologiques disponibles

5) une analyse histologique possible (nécrose <90%)

6) un diagnostic histologique de CHC avéré

Les critères d'exclusion dans notre étude étaient :

1) la présence de métastases extra-hépatiques au moment du diagnostic

2) des marges de résection envahies macroscopiquement (R2)

3) un diagnostic histologique d'hépato-cholangiocarcinome

4) les formes classiques de CHC macrotrabéculaire massif, dont l'impact pronostic a été déjà largement rapporté

Les données cliniques et biologiques suivantes ont été recueillies de manière systématique : âge, sexe, facteurs de risque d'hépatopathie chronique (consommation d'alcool, hépatite virale B, hépatite virale C, NASH), survie globale, éventuelle récidive, taux sérique d'alpha foeto-protéine préopératoire.

Les données histopathologiques suivantes ont été collectées : taille de la tumeur, présence de nodules satellites, invasion vasculaire macro- et microscopique, grade d'Edmondson Steiner, fibrose du parenchyme hépatique adjacent à la tumeur.

Pour chaque tumeur l'ensemble des lames disponibles colorées par l'Hématéine-Eosine-Safran (HES) ont été relues systématiquement par deux pathologistes (Julien Calderaro et Justine Cohen). Le pourcentage d'architecture macrotrabéculaire a été évalué pour chaque tumeur.

Lorsque plusieurs nodules tumoraux étaient présents, le pourcentage d'architecture macrotrabéculaire a été évalué individuellement pour chaque nodule tumoral.

Les tumeurs qui présentaient un contingent macrotrabéculaire supérieur à 5% et inférieur à 50% étaient classées en CHC avec contingent macrotrabéculaire et les tumeurs qui présentaient un contingent macrotrabéculaire compris entre 0 et 5% étaient classées en CHC sans contingent macrotrabéculaire.

En collaboration avec l'équipe de radiologie de l'hôpital Henri Mondor, nous avons également cherché à déterminer si des critères radiologiques (IRM) permettent de prédire ce sous type macrotrabéculaire massif ou l'existence d'un contingent macrotrabéculaire. Pour cela 152 CHC ont été inclus. Il s'agit de CHC de patients ayant bénéficiés d'une IRM hépatique pré opératoire datant de moins de trois moins avant la chirurgie, n'ayant pas reçus de traitement néoadjuvant entre l'IRM hépatique et la chirurgie. Le pourcentage d'architecture macrotrabéculaire a été évaluée au préalable par deux pathologistes (Julien Calderaro et Justine Cohen). L'IRM hépatique de chaque CHC inclus a été relues par deux radiologues (Sebastien Mulé et Athena Galletto) et les critères suivants ont été évalués : homogénéité, netteté des bords, nécrose centrale stellaire, remaniements hémorragiques, fibrose, présence de graisse, rehaussement périphérique d'une couronne, rehaussement péri tumoral, capsule, wash in et wash out.

### b. Analyse statistique

Les associations entre les différentes variables ont été analysées par des tests de Chi2, et la survie globale par une régression de Cox (log-rank). Les résultats ont été ajustés selon la méthode de Monte-Carlo. Les tests ont été effectués à l'aide du logiciel R (R software www.r-project.org).

## IV) Résultats

### a. Description de la cohorte : patients

Nous avons inclus 170 patients dans notre étude. Parmi eux, 62% (106/170) avaient plus de 60 ans (Table 1). Comme attendu, nous avons observé une nette prédominance masculine (81%, 139/170). Les principaux facteurs de risque d'hépatopathie étaient : l'alcool (34%, 58/168), l'infection par le virus HCV (29%, 49/168), l'infection par le virus HBV (21%, 35/168).

Le taux d'AFP sérique était disponible pour 188 patients et était supérieur à 100 ng/ml pour 26% (41/160) d'entre eux. Une cirrhose a été observée chez 44% (69/156) des patients.

Le suivi médian était de 24 mois. Vingt % (35/170) des patients sont décédés au cours du suivi.

### b. Description de la cohorte : tumeurs

Quarante-trois % des tumeurs (72/169) mesuraient plus de 50mm. Des nodules satellites ont été observés dans 34% des cas (58/170). Des invasions vasculaires macroscopiques et microscopiques ont été identifiées dans respectivement 8% (13/2170) et 39% (67/170) des tumeurs. Treize % des tumeurs (22/170) étaient peu différenciées selon la classification d'Edmondson Steiner.

Trente-six CHC comportaient un contingent macrotrabéculaire (soit 21%). Le reste des tumeurs (n=134) étaient sans contingent macrotrabéculaire (soit 79%).

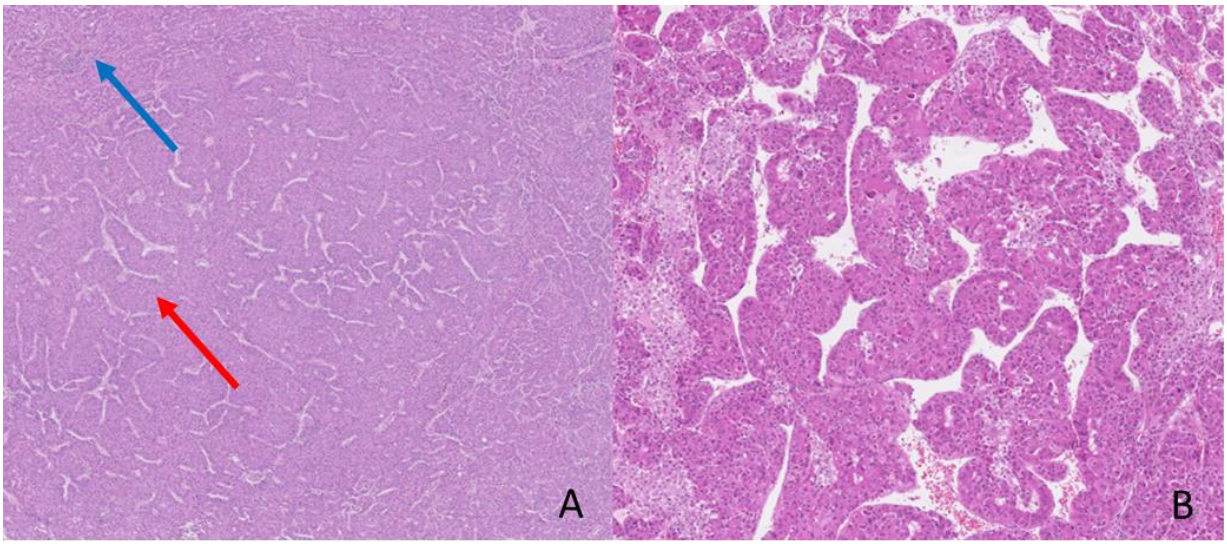



*Figure 10 : CHC avec contingent macrotrabéculaire, image de deux tumeurs de notre série.*

*A : HES x 25, flèche rouge : contingent macrotrabéculaire. Flèche bleue : contingent microtrabéculaire.*

*B : HES x100.*

c. Impact de l'existence d'un contingent macrotrabéculaire sur les caractéristiques cliniques, biologiques et histopathologiques

Sur le plan clinique, les CHC avec contingent macrotrabéculaire étaient plus fréquement observés chez des patients de moins de 60 ans (39% vs 68% pour les CHC sans contingent macrotrabéculaire, p=0,0017), et étaient associés à une infection par le VHB (36% vs 16% p=0,02). Il n'y avait pas de différence significative avec les autres facteurs de risque d'hépatopathie (VHC, alcool, NASH).

Par ailleurs ils étaient plus fréquement associés à des facteurs de mauvais pronostic tels que : un taux sérique d'AFP supérieur à 100 ng/ml (47% vs 19% p=0,019), une taille de tumeur supérieure à 50mm (54% vs 39 p=0,0002), une invasion macrovasculaire (17% vs 5% p=0,03), une invasion microvasculaire (67% vs 32% p=0,0002) et une mauvaise différenciation histologique (30% vs 8,2% p=0,0012). Il n'y avait pas de différence significative avec la présence de nodules satellites (52% vs 29% p=0,12).

| Variables | Données disponibles | n(%) | CHC sans contingent macrotrabéculaire n(%) | CHC avec contingent macrotrabéculaire n(%) | p |
|---|---|---|---|---|---|
| **Age >60 ans** | 170 | 106 (62) | 92/134 (68) | 14/36 (39) | 0,0017 |
| **Sexe masculin** | 170 | 139 (81) | 110/134 (82) | 29/36 (80) | 0,81 |
| **Alcool** | 168 | 58 (34) | 50/132 (37) | 8/36 (22) | 0,11 |
| **HCV** | 168 | 49 (29) | 37/132 (28) | 12/36 (33) | 0,54 |
| **HBV** | 168 | 35 (21) | 22/132 (16) | 13/36 (36) | 0,02 |
| **NASH** | 168 | 25 (15) | 23/132 (17) | 2/36 (6) | 0,11 |
| **BCLC B-C** | 169 | 23 (14) | 16/134 (12) | 7/35 (20) | 0,27 |
| **AFP >100ng/ml** | 160 | 41 (26) | 24/124 (19) | 17/36 (47) | 0,0019 |
| **Taille tumeur > 50 mm** | 169 | 72 (43) | 53/134 (39) | 19/35 (54) | 0,0002 |
| **Nodules satellite** | 170 | 58 (34) | 39/134 (29) | 19/36 (52) | 0,12 |
| **Invasion macrovasculaire** | 170 | 13 (8) | 7/134 (5) | 6/36 (17) | 0,03 |
| **Invasion microvasculaire** | 170 | 67 (39) | 43/134 (32) | 24/36 (67) | 0,0002 |
| **Edmondson Steiner III/IV** | 170 | 22 (13) | 11/134 (8,2) | 11/36 (30) | 0,0012 |
| **Cirrhose** | 156 | 69 (44) | 54/121 (45) | 15/35 (43) | 1 |

T*able 1 : Caractéristiques clinico-biologiques des patients, et histopathologiques des tumeurs en fonction de l'existence d'un contingent macrotrabéculaire compris entre 5 et 50%.*

d. Impact de l'existence d'un contingent macrotrabéculaire 50% sur la survie globale et la survie sans récidive

Parmi les 170 patients étudiés (134 CHC sans contingent macrotrabéculaire massif et 36 avec contingent inférieur à 50%) 35 décès ont été observés (20%) : 22 dans le groupe sans contingent macrotrabéculaire (16%) et 13 dans le groupe avec contingent macrotrabéculaire (36%).

Les variables associées à une moins bonne survie en analyse univariée étaient : un stade BCLC B/C (Hazard ratio (HR) 2,12, p=0,09, la présence de nodule satellite (HR 1,78 p=0,11), une invasion microvasculaire (HR 2,41, p=0,01), un grade d'Edmondson Steiner III/IV (HR 2,03, p=0,03), la présence d'une cirrhose (HR2,35, p=0,02) et la présence d'un contingent macrotrabéculaire (HR 2,77, p=0,003). L'analyse multivariée montrait que la présence d'un contingent macrotrabéculaire était un facteur prédictif indépendant de mortalité (p=0,06) à la limite de la significativité. Une autre variable indépendamment associée à la mortalité était la présence d'une cirrhose (p=0,008).

| | | Survie globale | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Analyse univariée | | Analyse multivariée | |
| Variables | | OR (IC 95%) | p | OR (IC 95%) | p |
| **Clinico-biologiques** | **Age > 60ans** | 0,78 (0,39-1,55) | 0,48 | | |
| | **Sexe masculin** | 1,42 (0,49-4,06) | 0,51 | | |
| | **AFP > 100 ng/ml** | 1,16 (0,56-2,39) | 0,67 | | |
| | **Alcool** | 1,28 (0,65-2,52) | 0,47 | | |
| | **HCV** | 0,87 (0,40-1,87) | 0,72 | | |
| | **HBV** | 0,56 (0,21-1,47) | 0,24 | | |
| | **NASH** | 1,28 (0,49-3,35) | 0,6 | | |
| | **Autre/Indéterminé** | 1,22 (0,47-3,16) | 0,67 | | |
| | **BCLC : B/C** | 2,12 (0,86-5,18) | 0,09 | 1,69 (0,57-4,99) | 0,33 |
| **Histopathologiques** | **Taille tumeur > 50mm** | 0,91 (0,45-1,81) | 0,79 | | |
| | **Nodule satellite** | 1,78 (0,87-3,63) | 0,11 | 1,32 (0,53-3,28) | 0,54 |
| | **Invasion macrovasculaire** | 1,77 (0,53-5,84) | 0,34 | | |
| | **Invasion microvasculaire** | 2,41 (1,2-4,87) | 0,01 | 1,71 (0,68-4,28) | 0,24 |
| | **Edmondson Steiner : III-IV** | 2,03 (1,04-3,99) | 0,03 | 1,77 (0,76-4,12) | 0,18 |
| | **Cirrhose** | 2,35 (1,10-5,01) | 0,02 | 2,81 (1,29-6,08) | 0,008 |
| | **Contingent macrotrabéculaire** | 2,77 (1,38-5,54) | 0,003 | 2,1 (0,94-4,69) | 0,06 |

*Table 2 : Analyses univariée et multivariées pour la survie globale.*

Parmi les 170 patients étudiés 45 récidives ont été observées (26%) : 36 dans le groupe sans contingent macrotrabéculaire (26%) et 9 dans le groupe avec contingent macrotrabéculaire (25%).

Les variables associées à une récidive en analyse univariée étaient : un sexe masculin (HR 3,19, p=0,05), un taux d'AFP >100 ng/ml (HR 1,74, p=0,06), l'infection par le virus de l'hépatite C (HR 0,46, p=0,06), un stade BCLC B/C (HR 3,71, p=0,0001), une taille tumorale supérieure à 50mm (HR 2,71, p=0,001), la présence de nodule satellite (HR 2,99, p=0,0002), une invasion microvasculaire (HR 2,53, p=0,001), un grade d'Edmondson Steiner III/IV (HR 2,81, p=0,0008). L'analyse multivariée ne montrait aucun facteur indépendant significativement associé à une récidive.

| | | Survie sans récidive | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Analyse univariée | | Analyse multivariée | |
| Variables | | OR (IC 95%) | p | OR (IC 95%) | p |
| **Clinico-biologiques** | **Age > 60ans** | 0,72 (0,39-1,30) | 0,28 | | |
| | **Sexe masculin** | 3,19 (0,99-10,32) | 0,05 | 2,76 (0,83-9,21) | 0,09 |
| | **AFP > 100 ng/ml** | 1,74 (0,96-3,16) | 0,06 | 1,17 (0,57-2,37) | 0,65 |
| | **Alcool** | 0,97 (0,52-1,81) | 0,93 | | |
| | **HCV** | 0,46 (0,20-1,05) | 0,06 | 0,50 (0,21-1,20) | 0,12 |
| | **HBV** | 1,29 (0,65-2,56) | 0,45 | | |
| | **NASH** | 0,76 (0,30-1,95) | 0,58 | | |
| | **Autre/Indeterminé** | 0,86 (0,34-2,20) | 0,76 | | |
| | **BCLC : B/C** | 3,71 (1,91-7,22) | 0,0001 | 2,43 (0,93-6,35) | 0,06 |
| **Histopathologiques** | **Taille tumeur > 50mm** | 2,71 (1,48-4,96) | 0,001 | 1,14 (0,51-2,54) | 0,73 |
| | **Nodule satellite** | 2,99 (1,66-5,38) | 0,0002 | 1,97 (0,95-4,08) | 0,06 |
| | **Invasion macrovasculaire** | 3,10 (1,31-7,36) | 0,01 | | |
| | **Invasion microvasculaire** | 2,53 (1,40-4,56) | 0,001 | 1,07 (0,51-2,23) | 0,84 |
| | **Edmondson Steiner : III-IV** | 2,81 (1,53-5,19) | 0,0008 | 1,92 (0,92-4,03) | 0,08 |
| | **Cirrhose** | 1,17 (0,63-2,19) | 0,61 | | |
| | **Contingent macrotrabéculaire** | 1,48 (0,76-2,87) | 0,24 | | |

*Table 3 : Analyses univariée et multivariées pour la survie sans récidive.*

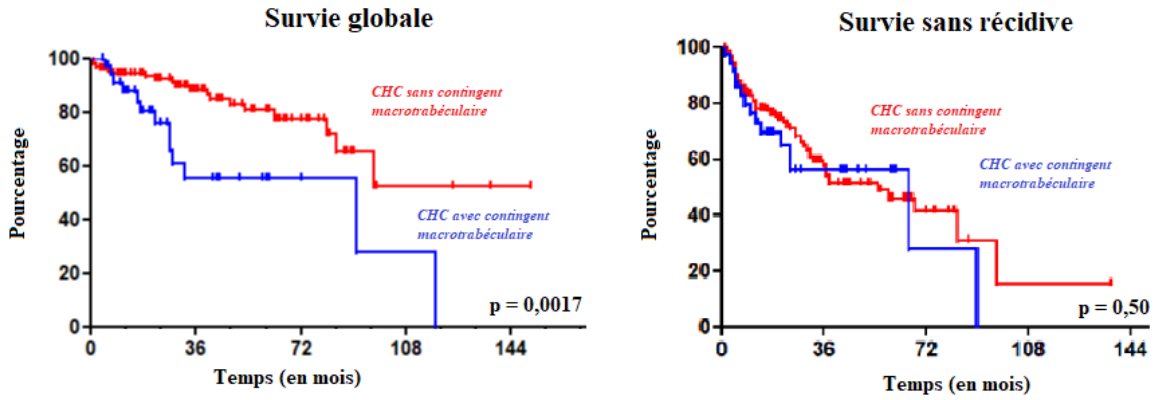



*Figure 11 : Courbes de survie globale et sans récidive.*

e. Corrélation entre la forme macrotrabéculaire massive (plus de 50%) et l'aspect à l'IRM hépatique

Parmi les 152 IRM de CHC analysées, 26 (soit 17%) ont été diagnostiqués comme étant de sous-type macrotrabéculaire massif à la relecture histologique. L'ensemble des IRM a été relu par les Dr Sébastien Mulé et Athena Galletto. Les CHC macrotrabéculaire massifs présentaient plus fréquement à l'IRM une nécrose centrale stellaire que les CHC non macrotrabéculaires massifs (65% versus 7%, p<0,001). Ils étaient également de nature moins homogène que les CHC non macrotrabéculaire massifs (12% versus 41% p=0,003). Il n'y avait pas de différence entre les deux types vis-à-vis de la netteté des bords, des remaniements hémorragiques, de la fibrose, de la présence de graisse, d'un rehaussement périphérique d'une couronne, d'un rehaussement péri tumoral, de la présence d'une capsule et de la présence d'un wash in ou d'un wash out. (Table 4).

| | **Données disponibles** | **n(%)** | **CHC macrotrabéculaire n(%)** | **CHC non macrotrabéculaire n(%)** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Homogénéité** | 152 | 55 (36) | 3/26 (12) | 52/126 (41) | 0,003 |
| **Netteté des bords** | 152 | 24 (16) | 4/26 (15) | 20/126 (16) | 1 |
| **Nécrose centrale stellaire** | 152 | 26 (17) | 17/26 (65) | 9/126 (7) | <0,001 |
| **Remaniements hémorragiques** | 152 | 34 (22) | 8/26 (31) | 26/126 (21) | 0,3 |
| **Fibrose** | 152 | 49 (32) | 13/26 (50) | 36/126 (29) | 0,04 |
| **Présence de graisse** | 151 | 34 (23) | 6/26 (23) | 28/125 (22) | 1 |
| **Rehaussement périphérique d'une couronne** | 152 | 21 (14) | 8/26 (31) | 13/126 (10) | 0,01 |
| **Rehaussement péri tumoral** | 152 | 40 (26) | 8/26 (31) | 32/126 (25) | 0,62 |
| **Capsule** | 152 | 112 (74) | 22/26 (85) | 90/126 (71) | 0,22 |
| **Wash in** | 152 | 143 (94) | 24/26 (92) | 119/126 (94) | 1 |
| **Wash out** | 152 | 147 (96) | 25/26 (96) | 122/126 (97) | 1 |

*Table 4 : Caractéristiques IRM des tumeurs en fonction du caractère macrotrabéculaire massif (>50%) ou non.*

Le critère morphologique à l'IRM hépatique le plus caractéristique du sous-type macrotrabéculaire massif, en analyse multivarié, est la présence d'une nécrose centrale stellaire. Sur les 152 CHC analysés, 26 présentaient une nécrose centrale stellaire (table 4). Ce critère est associé à une sensibilité de 0,65 et à une spécificité de 0,93. La valeur prédictive positive est de 0,65 et la valeur prédictive négative est de 0,93 (table 5).

| | **CHC macrotrabéculaire massif** | **CHC non macrotrabéculaire massif** | **Total** | |
|---|---|---|---|---|
| **Présence de nécrose** | 17 | 9 | 26 | **VPP=0,65** |
| **Absence de nécrose** | 9 | 117 | 126 | **VPN=0,93** |
| **Total** | 26 | 126 | 152 | |
| | **Se=0,65** | **Sp=0,93** | | |

*Table 5 : Tableau de contingence entre un CHC de forme macrotrabéculaire massive et la nécrose centrale stellaire.*

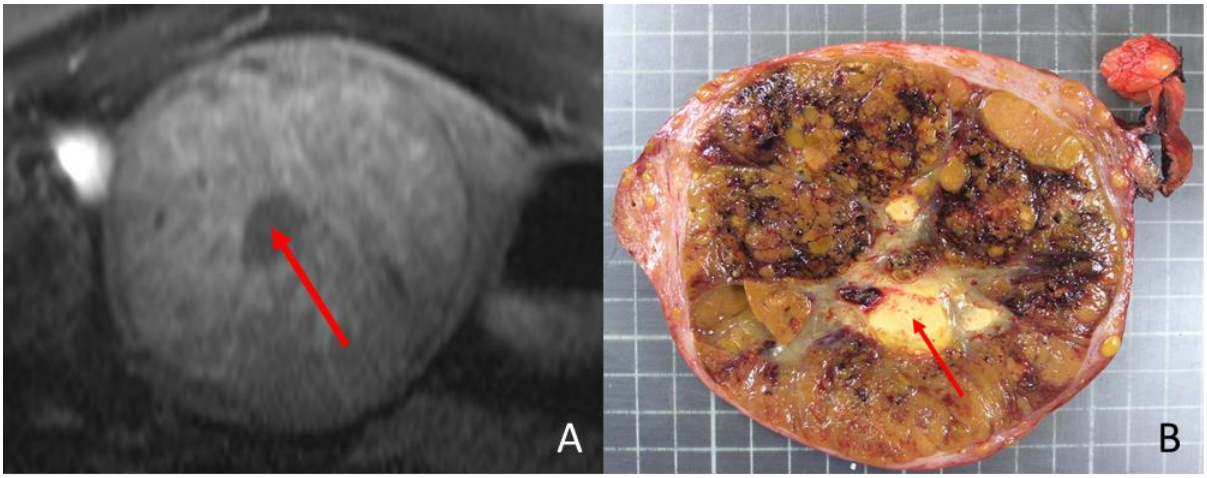



*Figure 12 : IRM hépatique (A) et photo macroscopique (B) d'une même tumeur, un CHC macrotrabéculaire massif. Flèches rouges : nécrose centrale.*

## V) Discussion

Nous avons montré dans notre étude que les tumeurs présentant un contingent macrotrabéculaire sont associées à une moins bonne survie que les tumeurs ne présentant aucune architecture de ce type. Ce critère histologique a donc un impact majeur sur le devenir clinique des patients et nous avons montré qu'il était plus puissant que la présence d'une invasion microvasculaire, un facteur de mauvais pronostic classique du CHC (HR 2,77 pour le contingent macrotrabéculaire vs 2,41 pour l'invasion microvasculaire en analyse univariée).

Bien que nous ayons montré une relation avec la survie, nous n'avons pas établis de relation entre la récidive et un contingent macrotrabéculaire. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le mode de récidive soit différent entre fonction de l'existence d'un contingent macrotrabéculaire. En effet les patients présentant un CHC ne récidivent pas forcément plus s'ils ont des tumeurs avec contingent macrotrabéculaire en revanche il pourrait s'agir de récidives plus agressives, en dehors des critères de Milan. Nous disposons de quelques données préliminaires sur le mode de récidive qui vont dans ce sens (données non publiées, en cours de recueil). Ces observations ont une forte implication clinique puisque chez ces patients on pourrait ainsi envisager une transplantation hépatique d'emblée, sans attendre la récidive.

Des critères non invasifs de diagnostic de ces formes agressives de CHC sont également importants à identifier. Nous avons mis en place une collaboration avec l'équipe de Radiologie de l'Hôpital Henri Mondor. Celle-ci a permis de mettre en évidence un critère morphologique, sur l'IRM hépatique, caractéristique du sous-type macrotrabéculaire massif : la nécrose centrale stellaire. Ce critère est associé à une sensibilité évaluée à 0,65 et à une très bonne spécificité évaluée à 0,93. Le rapport de vraisemblance positif est fort : lorsque le CHC présente une nécrose centrale stellaire à l'IRM, il y a 9,28 fois plus de risque qu'il soit de sous-type macrotrabéculaire massif. La présence d'une nécrose centrale est un élément cohérent au vu des données de la littérature. En effet il a été montré que les CHC macrotrabéculaires massifs sont des tumeurs fortement proliférantes et sont associés à l'expression de gènes impliqués dans des mécanismes de néo angiogenèse et d'hypoxie tels que *CA9* (Carbonic Anhydrase 9) et *ESM-1* (Endothelial cell Specific Molecule 1). Bien que la néo angiogenèse soit importante, ces tumeurs très prolifératives, grossissent rapidement, les apports en oxygène ne sont pas suffisants

pour assurer la prolifération de l'ensemble des cellules tumorales, ce qui a pour conséquence une nécrose de certaines zones.

Sur le plan thérapeutique, le fait que les CHC macrotrabéculaires massifs soient associés à l'expression de gènes impliqués dans des mécanismes de néo angiogenèse pourrait ouvrir de nouvelles perspectives. L'inhibition de ESM-1 ou des régulateurs de l'angiogenèse comme les anticorps anti-ANG2 (Angiopoietin 2) ou les anticorps anti-VEGFA (Vascular Endothelial Growth Factor A) pourraient être efficaces sur ces tumeurs. Ils ont notamment montré une efficacité antitumorale sur divers cancers. Une étude in vitro a montré que le blocage de ESM-1 permettais une inhibition de la migration des cellules endothéliales. (36) Cette même étude a montré, dans un modèle murin, que l'administration d'anticorps anti-ANG2 entrainait une diminution des métastases ganglionnaires et pulmonaires. De la même manière, l'inhibition de VEGFA et d'ANG2 par un anticorps bispécifique a eu pour conséquence de normaliser la vascularisation intra-tumorale et a permis d'augmenter l'immunité antitumorale en améliorant l'extravasation d'interféron gamma dans des modèles murins de mélanome, cancers du sein, du pancréas et de cancers neuroendocrines. (37)

## VI) Conclusion

En conclusion, notre étude mis en évidence la valeur pronostique de l'existence d'un contingent macrotrabéculaire dans le CHC. Nous avons également pu identifier un critère non invasif de diagnostic de CHC macrotrabéculaire massif à l'IRM hépatique : la nécrose centrale.

BIBLIOGRAPHIE


1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet Lond Engl. 15 déc 2012;380(9859):2095-128.

2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 1 mars 2015;136(5):E359-86.

3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. mars 2015;65(2):87-108.

4. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Dis Primer. 14 2016;2:16018.

5. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 22 sept 2011;365(12):1118-27.

6. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Fourth Edition - WHO - OMS - [Internet]. [cité 11 juill 2018]. Disponible sur: http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4003

7. Yang JD, Kim WR, Coelho R, Mettler TA, Benson JT, Sanderson SO, et al. Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. janv 2011;9(1):64-70.

8. Kao J-H. Hepatitis B vaccination and prevention of hepatocellular carcinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol. déc 2015;29(6):907-17.

9. Chang M-H, You S-L, Chen C-J, Liu C-J, Lee C-M, Lin S-M, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. J Natl Cancer Inst. 7 oct 2009;101(19):1348-55.

10. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. Gastroenterology. janv 2009;136(1):138-48.

11. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. mars 2010;8(3):280-8, 288.e1.

12. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. Ann Intern Med. 5 mars 2013;158(5 Pt 1):329-37.

13. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 5 sept 2017;

14. Mittal S, Sada YH, El-Serag HB, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Temporal Trends of Non-alcoholic Fatty Liver Disease-related Hepatocellular Carcinoma in the Veteran Affairs Population. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. mars 2015;13(3):594-601.e1.

15. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. Hepatol Baltim Md. mars 2011;53(3):1020-2.

16. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. Hepatol Baltim Md. mars 2015;61(3):1056-65.

17. Liver EA for the S of the, Cancer EO for R and T of. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 1 avr 2012;56(4):908-43.

18. Mazzaferro V, Chun YS, Poon RTP, Schwartz ME, Yao FY, Marsh JW, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Ann Surg Oncol. avr 2008;15(4):1001-7.

19. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 18 mai 2002;359(9319):1734-9.

20. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 24 juill 2008;359(4):378-90.

21. MacSween's Pathology of the Liver - 6th Edition [Internet]. [cité 26 janv 2019]. Disponible sur: https://www.elsevier.com/books/macsweens-pathology-of-the-liver/9780702033988

22. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. Cancer. mai 1954;7(3):462-503.

23. Torbenson M. Fibrolamellar Carcinoma: 2012 Update. Scientifica [Internet]. 2012 [cité 25 janv 2019];2012. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3820672/

24. Schlageter M, Terracciano LM, D'Angelo S, Sorrentino P. Histopathology of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol WJG. 21 nov 2014;20(43):15955-64.

25. Yang SH, Watanabe J, Nakashima O, Kojiro M. Clinicopathologic study on clear cell hepatocellular carcinoma. Pathol Int. juill 1996;46(7):503-9.

26. Emile JF, Adam R, Sebagh M, Marchadier E, Falissard B, Dussaix E, et al. Hepatocellular carcinoma with lymphoid stroma: a tumour with good prognosis after liver transplantation. Histopathology. déc 2000;37(6):523-9.

27. Salomao M, Yu WM, Brown RS, Emond JC, Lefkowitch JH. Steatohepatitic hepatocellular carcinoma (SH-HCC): a distinctive histological variant of HCC in hepatitis C virus-related cirrhosis with associated NAFLD/NASH. Am J Surg Pathol. nov 2010;34(11):1630-6.

28. Nishi H, Taguchi K, Asayama Y, Aishima S, Sugimachi K, Nawata H, et al. Sarcomatous hepatocellular carcinoma: a special reference to ordinary hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. avr 2003;18(4):415-23.

29. Schulze K, Imbeaud S, Letouzé E, Alexandrov LB, Calderaro J, Rebouissou S, et al. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. Nat Genet. mai 2015;47(5):505-11.

30. Nault JC, Calderaro J, Di Tommaso L, Balabaud C, Zafrani ES, Bioulac-Sage P, et al. Telomerase reverse transcriptase promoter mutation is an early somatic genetic alteration in the transformation of premalignant nodules in hepatocellular carcinoma on cirrhosis. Hepatol Baltim Md. déc 2014;60(6):1983-92.

31. de La Coste A, Romagnolo B, Billuart P, Renard CA, Buendia MA, Soubrane O, et al. Somatic mutations of the beta-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas. Proc Natl Acad Sci U S A. 21 juill 1998;95(15):8847-51.

32. Cleary SP, Jeck WR, Zhao X, Chen K, Selitsky SR, Savich GL, et al. Identification of driver genes in hepatocellular carcinoma by exome sequencing. Hepatol Baltim Md. nov 2013;58(5):1693-702.

33. Boyault S, Rickman DS, de Reyniès A, Balabaud C, Rebouissou S, Jeannot E, et al. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. Hepatol Baltim Md. janv 2007;45(1):42-52.

34. Calderaro J, Couchy G, Imbeaud S, Amaddeo G, Letouzé E, Blanc J-F, et al. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification. J Hepatol. 19 mai 2017;

35. Ziol M, Poté N, Amaddeo G, Laurent A, Nault J-C, Oberti F, et al. Macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma: A distinctive histological subtype with clinical relevance. Hepatol Baltim Md. juill 2018;68(1):103-12.

36. Roudnicky F, Poyet C, Wild P, Krampitz S, Negrini F, Huggenberger R, et al. Endocan is upregulated on tumor vessels in invasive bladder cancer where it mediates VEGF-A-induced angiogenesis. Cancer Res. 1 févr 2013;73(3):1097-106.

37. Holopainen T, Saharinen P, D'Amico G, Lampinen A, Eklund L, Sormunen R, et al. Effects of angiopoietin-2-blocking antibody on endothelial cell-cell junctions and lung metastasis. J Natl Cancer Inst. 21 mars 2012;104(6):461-75.

**Titre de la thèse en français**

Impact pronostique d'un contingent macrotrabéculaire dans le carcinome hépatocellulaire.

**Titre de la thèse en anglais**

Pronostic impact of macrotrabecular foci in hepatocellular carcinoma.

**Résumé en français**

Un nouveau sous-type histologique de carcinome hépatocellulaire (CHC) a été récemment décrit : le CHC macrotrabéculaire massif. Ce sous-type est associé à un moins bon pronostic et à des taux élevés de récidiveprécoce. Le but de notre étude est de déterminer l'impact pronostic des tumeurs ayant un contingent d'architecture macrotrabéculaire inférieur à 50%.

Nous avons rétrospectivement inclus 170 cas de CHC traités par résection chirurgicale. Pour chaque tumeur, les lames disponibles ont été relues par deux pathologistes et le pourcentage d'architecture macrotrabéculaire a été évalué. Les tumeurs présentant entre 5 et 50% d'architecture macrotrabéculaire ont été classées en CHC avec contingent macrotrabéculaire, celles présentant moins de 5% ont été classées en CHC sans contingent macrotrabéculaire. Les tumeurs ayant plus de 50% d'architecture macrotrabéculaire ont été exclues. Les données cliniques et biologiques ont été recueillies.

Un contingent macrotrabéculaire a été identifié dans 21% des tumeurs de la cohorte. Ces tumeurs étaient plus fréquement associées à des facteurs connus de mauvais pronostic (taille tumorale, taux d'AFP, mauvaise différenciation et invasion vasculaire). L'analyse multivariée a montrée qu'avoir un contingent macrotrabéculaire était un facteur indépendant lié à une moins bonne survie globale (OR 2,1 (0,94-4,69), p=0,06). Cependant il n'a pas été mis en évidence de lien statistiquement significatif entre la récidive est un contingent macrotrabéculaire dans notre étude.

Au total notre étude a montré qu'un CHC avec un contingent macrotrabéculaire, observé dans 21% des cas, est associé à un moins bon pronostic. Les patients atteints de ce type de tumeurs pourraient bénéficier de nouvelles stratégies thérapeutiques.

**Résumé en anglais**

A novel histological subtype of hepatocellular carcinoma (HCC) designated as "macrotrabecular-massive" was recently identified. It is an aggressive form of HCC which is associated with a poor prognosis. The aim of our study is to evaluate the impact of macrotrabecular foci (<50%) on the prognosis of patients with HCC treated by surgical resection.

We retrospectively included 170 HCC surgical samples from patients treated by surgical resection. Histological slides were reviewed by two pathologists and the percentage of macrotrabecular architecture was evaluated. Two subtypes were defined: HCC with foci of macrotrabecular architecture (between 5 and 50%) and HCC with no macrotrabecular architecture (<5%). The macrotrabecular massive subtype were excluded. The main clinical and biological features were recorded at baseline. Clinical endpoints were death and overall recurrence.

HCC with foci macrotrabecular architecture were identified in 21% of the whole cohort. It was associated at baseline with known poor prognostic factors (tumor size, AFP level, poor differentiation and vascular invasion). Multivariate analysis showed that HCC with foci of macrotrabecular architecture was an independent predictor of death (OR 2,1 (0,94-4,69), p=0,06). However, there was no impact of foci of macrotrabecular architecture on the recurrence rate.

In conclusion, our study demonstrates that CHC with foci of macrotrabecular architecture are characterised by a dismal clinical course.

**Mots clés en français**

Carcinome hépatocellulaire, pronostic, histologie.

**Mots clés en anglais**

Hepatocellular carcinoma, prognosis, histology.