



**HAL**  
open science

**Histoséminaire de la société française de pathologie.  
Histoséminaire “ Pathologie tumorale hépatique ”. Cas  
n°9**

Marianne Ziol

► **To cite this version:**

Marianne Ziol. Histoséminaire de la société française de pathologie. Histoséminaire “ Pathologie tumorale hépatique ”. Cas n°9. *Annales de Pathologie*, 2021, 41 (5), pp.458-462. 10.1016/j.annpat.2021.02.006 . hal-03474585

**HAL Id: hal-03474585**

**<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03474585v1>**

Submitted on 10 Dec 2021

**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.

**Histoséminaire de la société française de pathologie**  
**Histoséminaire « Pathologie tumorale hépatique ». Cas n°9**

**Liver tumor pathology seminar. Case 9**

**Auteur : Marianne Ziol**

Service d'anatomie pathologique, Hôpitaux Universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, AP-HP, Hôpital Avicenne, 125 rue de Stalingrad, 93000 Bobigny, Centre de Recherche des Cordeliers, Sorbonne Université, INSERM, Université de Paris, Paris, France

Auteur correspondant : Marianne Ziol, Service d'anatomie pathologique, Hôpitaux Universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, AP-HP, Hôpital Avicenne, 125 rue de Stalingrad, 93000 Bobigny

***Renseignements cliniques :***

Homme de 64 ans. Cirrhose virale B et C. biopsie d'un nodule de 18 mm du segment 4.

***Diagnostic***

La biopsie a intéressé un carcinome hépatocellulaire bien différencié

***Description histologique et immunohistochimique***

Sur l'HES, la partie inférieure du prélèvement se distingue de la partie supérieure par quelques modifications architecturales et cytonucléaires (figure 1). Sur la partie droite, bordée par une plage de fibrose, on observe des travées de cellules d'aspect clairement hépatocytaire. Par rapport à la partie inférieure, représentative du foie non tumoral cirrhotique, la densité cellulaire est plus élevée (mais n'atteint pas une densité X2) en haut. La taille des cellules est sensiblement identique sur les 2 zones, mais les rapports nucléocytoplasmiques sont augmentés en bas, sans anisonucléose ni atypies. Il n'y a pas de pseudoglandes. La coloration par le rouge picrosirius montre une nette modification associée à la zone suspecte morphologiquement avec une baisse ou une disparition complète de la trame sinusoidale, qui contraste avec la conservation sur le foie cirrhotique d'une constante bordure des travées par une paroi colorée par le picrosirius (figure 2). Le CD34 montre une nette différence de la zone suspecte avec un marquage presque continu des sinusoides, alors que le marquage est focal sur les nodules cirrhotiques (figure 3). Le marquage avec la glutamine synthase montre un marquage fort et diffus de la lésion, contrastant avec un marquage focal plus ou moins régulièrement distribué de quelques groupes d'hépatocytes dans la cirrhose (figure 3). Le Glypican marque de manière modérée le cytoplasme de quelques hépatocytes dans la lésion. Il est complètement négatif en dehors de la lésion (figure 3). La CK7 met en évidence une réaction ductulaire en bordure de chaque nodule

dans la partie gauche cirrhotique tandis que la bordure de la zone suspecte ne montre aucun ductule (figure 3).

### **Commentaires:**

Ce cas illustre les caractéristiques typiques sur biopsie d'un carcinome hépatocellulaire bien différencié, les diagnostics différentiels étant représentés par la suspicion de nodule dysplasique ou encore par l'absence de lésion représentée sur la biopsie. Il est essentiel pour ces différents diagnostics de pouvoir examiner le foie non tumoral, qui est le plus souvent cirrhotique puisque le CHC se développe dans plus de 90% des cas sur un foie cirrhotique. C'est l'identification d'un territoire d'hépatocytes présentant des caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques différentes de la cirrhose qui permet le diagnostic et disposer d'une biopsie en foie non tumoral ou de suffisamment de territoire adjacent à la zone suspecte (comme dans ce cas) est primordial pour affirmer un diagnostic (1). Le diagnostic de CHC bien différencié repose en premier lieu sur l'HES couplé à une coloration par le rouge picrosirius ou à défaut par la réticuline. Il montre un territoire, bordé ou pas par une zone fibreuse, avec des cellules d'aspect hépatocytaire qui présentent, par comparaison aux nodules de cirrhose adjacent, une discrète augmentation de la densité cellulaire, un monomorphisme cellulaire ainsi qu'une augmentation des rapports nucléocytoplasmiques (souvent avec des hépatocytes de plus petite taille/nodules cirrhotiques adjacent). Dans notre cas, les cellules sont de la même taille et l'augmentation du rapport nucléocytoplasmique est nette. Les modifications de la trame sinusoïdale visibles sur le rouge picrosirius correspondent à l'élément le plus décisif pour le diagnostic de CHC. Alors que tous les hépatocytes ont un côté bordé par une paroi sinusoïdale marquée par le rouge picrosirius dans le foie cirrhotique adjacent, avec des travées ne dépassant pas 2 hépatocytes de large, la zone suspecte sur l'HES, est complètement dépourvue de marquage sinusoïdal, ou montre de rares parois.

La combinaison de ces anomalies morphologiques sur l'HES (augmentation de la densité cellulaire, augmentation des rapports nucléocytoplasmiques) et sur le rouge picrosirius (perte ou diminution nette de la trame sinusoïdale/foie adjacent) permettent en fait de porter le diagnostic de CHC bien différencié, sans recours à une immunohistochimie complémentaire. Celle-ci vient cependant confirmer le diagnostic. Elle utilise les marqueurs suivants : CD34, CK7 ou 19, Glypican, Glutamine synthase et HSP70 (2,3,4).

Le marquage par le CD34 constitue un argument pour un CHC bien différencié/absence de lésion ou suspicion de nodule dysplasique lorsqu'il existe une capillarisation continue ou une nette augmentation de la capillarisation/foie non tumoral (3).

Le marquage par la CK7 ou la CK19 permet de mettre en évidence indirectement la microinvasion. En effet, la microinvasion du parenchyme adjacent est objectivée par l'absence de réaction ductulaire (marquée par la CK7 ou 19) en bordure de lésion, alors qu'un nodule cirrhotique est le plus souvent bordée par une réaction ductulaire (2).

L'utilisation de la combinaison des 3 marqueurs –glypican, HSP70 et glutamine synthase- pour la distinction entre nodule dysplasique et CHC (très) bien différencié a été décrite et validée sur biopsie (4). La positivité de 2 de ces marqueurs sur une zone suspecte possède une sensibilité de 50% pour le diagnostic de CHC pour une spécificité de 100%. Si la positivité d'un seul marqueur est prise en compte, on obtient une sensibilité supérieure (90%), mais la spécificité est de 80%. En pratique, lorsque la morphologie ne permet pas d'emporter la conviction pour un CHC (très) bien différencié, il est rare que les différents marqueurs (capillarisation, réaction ductulaire, trio glypican, HSP70 et GS) soient positifs. On précise que pour le glypican et HSP70, il suffit de voir quelques cytoplasmes marqués (>5%), même faiblement. Pour la glutamine synthase, il faut voir un marquage fort et diffus, en dehors des zones périvasculaires (4). Si les critères morphologiques ne sont pas complètement présents (modifications cytonucléaires sans perte de la trame sinusoidale ou l'inverse) et que les marqueurs immunohistochimiques sont négatifs (glypican, HSP70 et GS) ou ne montrent pas de modifications/foie non tumoral, le diagnostic de « lésion hépatocytaire atypique (ou nodule dysplasique) ne permettant pas d'affirmer le diagnostic de CHC » sera proposé (5). Il apparaît difficile sur biopsie de distinguer nodule dysplasique de bas grade et nodule dysplasique de haut grade.

La figure 6 résume l'arbre décisionnel devant une biopsie montrant un aspect hépatocytaire très bien différencié :

**Points à retenir :** le diagnostic de CHC bien différencié sur biopsie repose sur tout d'abord sur des critères architecturaux (densité cellulaire et perte de la trame sinusoidale sur des colorations spéciales) et cytonucléaires (augmentation du RNC). Il peut être conforté par des marqueurs indirects (réaction ductulaire et capillarisation) et direct (glypican, HSP70, glutamine synthase). L'ensemble de ces critères doivent être appréciés en comparaison avec le foie non tumoral adjacent ou sur une biopsie en dehors de la tumeur.

Légende des figures :

Figure 1 : Lésion hépatocytaire bien différenciée, HES. La partie inférieure du prélèvement se distingue de la partie supérieure par quelques modifications architecturales et cytonucléaires.

Sur la partie inférieure, bordée par une plage de fibrose, on observe des travées de cellules d'aspect clairement hépatocytaire. Par rapport à la partie supérieure, représentative du foie non tumoral cirrhotique, la densité cellulaire est plus élevée (mais n'atteint pas une densité X2) en bas. La taille des cellules est identique en haut et en bas, mais les rapports nucléocytoplasmiques sont augmentés en bas, sans anisonucléose ni atypies.

Well differentiated hepatocytic lesion, HES. The lower part of the biopsy sample slightly differs from the higher part by architectural and cytonuclear features. In the lower part, cell density is higher (without reaching X2). The size of hepatocyte is similar but nuclei to cytoplasmic ratio is increased in the lower part, without atypia or anisonucleosis.

Figure 2 : Lésion hépatocytaire bien différenciée rouge picrosirius. La coloration par le rouge picrosirius montre une nette modification associée à la zone suspecte morphologiquement (en bas) avec une baisse ou une disparition complète de la trame sinusoidale, qui contraste avec la conservation sur le foie cirrhotique (en haut) d'une constante bordure des travées par une paroi colorée par le picrosirius

Well differentiated hepatocytic lesion, picrosirius red. Picrosirius red staining displays a clear change in the suspect area, characterized by a loss of sinusoidal staining, contrasting with its preservation in the cirrhotic nodule.

Figure 3 : Comparaison des immunomarquages par CD34, CK7, Glypican et glutamine synthase sur la lésion hépatocytaire bien différenciée par rapport au foie cirrhotique. Le CD34 montre une nette différence de la zone suspecte avec un marquage presque continu des sinusoides, alors que le marquage est focal sur les nodules cirrhotiques. La CK7 met en évidence une réaction ductulaire en bordure de chaque nodule dans la partie cirrhotique (flèches) tandis que la bordure de la zone suspecte ne montre aucun ductule. Le marquage avec la glutamine synthase montre un marquage fort et diffus de la lésion, contrastant avec un marquage focal plus ou moins régulièrement distribué de quelques groupes d'hépatocytes dans la cirrhose. Le Glypican marque de manière modérée le cytoplasme de quelques hépatocytes dans la lésion. Il est complètement négatif en dehors de la lésion.

Immunostaining with CD34, CK7, Glypican and Glutamine synthase on the well differentiated lesion compared to that observed on the adjacent cirrhotic nodule. CD34 displays a continuous staining of sinusoids while the staining is periseptal and focal in cirrhotic nodules.

CK7 shows a ductular reaction at the periphery of the cirrhotic nodule (arrows), while ductular reaction is completely lacking at the borders of the suspect area. Glutamine synthase staining shows a strong and diffuse staining in the lesion, contrasting with a focal staining in

the cirrhotic nodule. Glypican stains slightly some area of the suspect nodule. It is completely negative in the cirrhotic nodules

- 1) Ferrell LD, Crawford JM, Dhillon AP, Scheuer PJ, Nakanuma Y. Proposal for standardized criteria for the diagnosis of benign, borderline, and malignant hepatocellular lesions arising in chronic advanced liver disease. *Am J Surg Pathol.* 1993;17:1113-23.
- 2) Park YN, Kojiro M, Di Tommaso L, Dhillon AP, Kondo F, Nakano M, Sakamoto M, Theise ND, Roncalli M. Ductular reaction is helpful in defining early stromal invasion, small hepatocellular carcinomas, and dysplastic nodules. *Cancer* 2007;109:915-23.
- 3) Coston WM, Loera S, Lau SK, Ishizawa S, Jiang Z, Wu CL, Yen Y, Weiss LM, Chu PG. Distinction of hepatocellular carcinoma from benign hepatic mimickers using Glypican-3 and CD34 immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* 2008;32:433-44.
- 4) Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, Ballardore E, Terracciano L, Sangiovanni A, Iavarone M, Colombo M, Jang JJ, Yu E, Jin SY, Morengi 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.
- 5) K.E. Matsukuma, M.M. Yeh. Update on the pathology of liver neoplasms. *Ann Diagn Pathol*, 2019;38:126-137

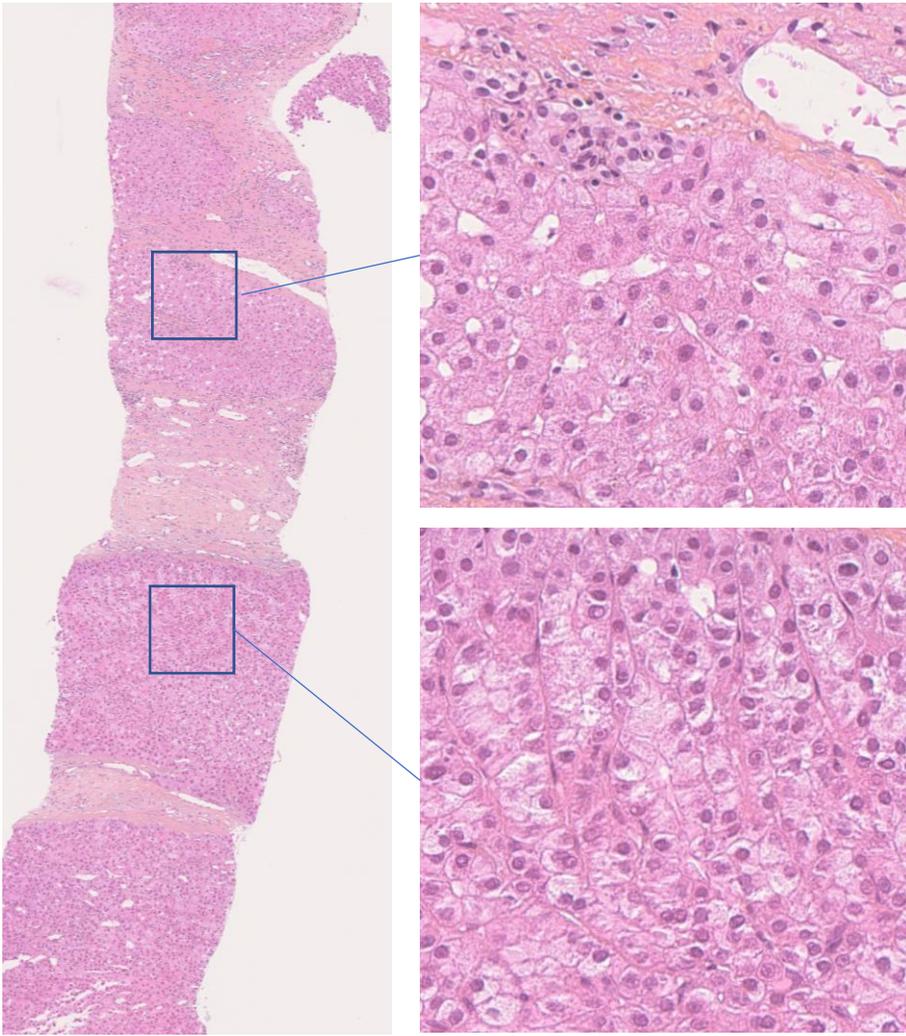


Figure 1

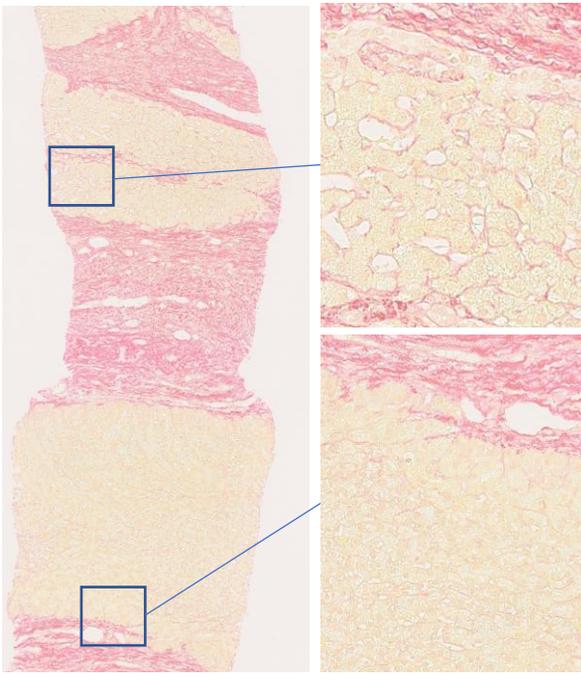


Figure 2

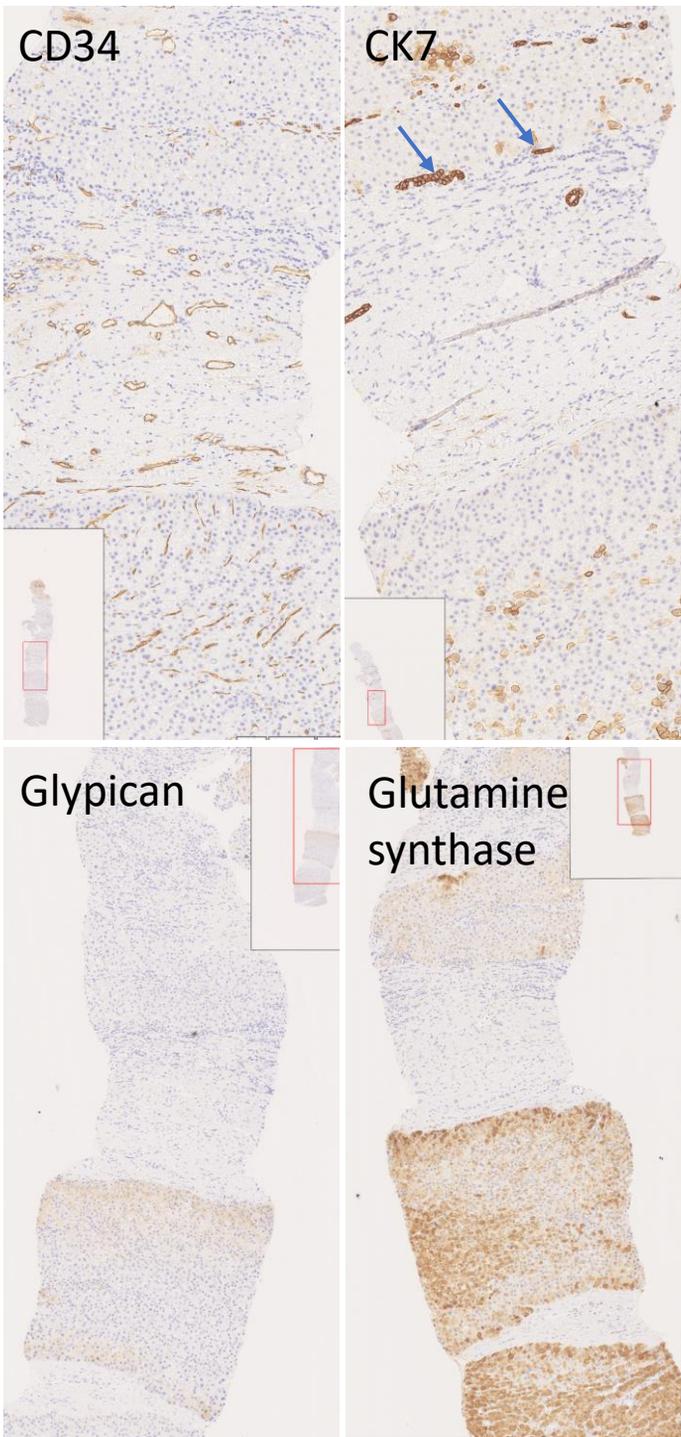


Figure 3

### Arbre décisionnel devant une biopsie en foie tumoral montrant un aspect hépatocytaire très bien différencié

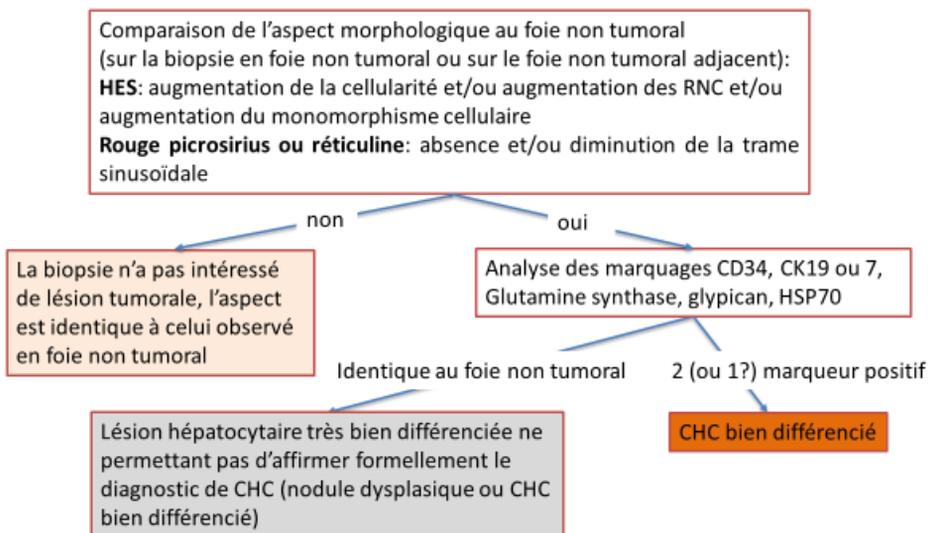


Figure 4