

# Tumeurs bénignes du foie: Le point de vue de l'hépatologue

*Giuliana Amaddeo*

*MCU-PH*

*Service d'Hépatologie*

*Hôpital Henri Mondor*

*INSERM U955, Equipe 18*

# Tumeurs bénignes solides du foie: classification histologique

Lésions épithéliales	
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>hépatocytaires</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>adénome hépatocytaire</b></li><li>• hyperplasie nodulaire focale (H.N.F)</li><li>• hyperplasie nodulaire régénérative (H.N.R.)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• biliaires</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• adénome biliaire</li><li>• hamartome biliaire (Von Meyenburg complex)</li></ul>
Lésions non épithéliales	
<ul style="list-style-type: none"><li>• mesenchimales</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• hémangiome</li><li>• angiomyolipome</li><li>• lipome, myelolipome</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• hétérotopiques</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• tissu splénique, pancréatique</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• autres</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• pélioïse</li><li>• pseudotumeurs inflammatoires</li></ul>

# Tumeurs bénignes solides du foie: classification histologique

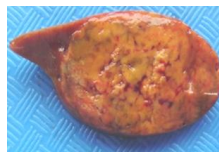
	Prévalence	F/M	Age
Hémangiome	5-10%	5/1	0-80
Kyste Biliaire	5-10%	4/1	15-80
H.N.F.	0.1%	10/1	20-50
<b>Adénome</b>	<b>0.004%</b>	<b>10/1</b>	<b>30-40</b>

## TUMEURS BÉNIGNES DU FOIE

---

5. Les CO faiblement dosés n'ont probablement aucun effet sur le risque d'adénome.
  6. L'adénome peut se compliquer de rupture.
  7. L'adénome peut être le siège d'une transformation maligne.
  8. Il peut être difficile de distinguer l'adénome d'un carcinome hépatocellulaire bien différencié.
  9. Le risque de complication de l'adénome est d'autant plus grand que la tumeur est volumineuse.
-

# Adénome hépatocellulaire: épidémiologie



## Épidémiologie et facteurs de risques

Femme	> 90%
Age	15 - 40 ans
Unique	50 - 70%
Multiples < 10	20 - 30%
Adénomatosose > 10	rare

## Facteurs de risque

- Contraceptifs oraux à base d'oestrogène (et grossesse)
- Androgènes et Tt anabolisant
- Syndrome métaboliques – diabète - Obésité
- Anastomose porto–cave
- Maladie vasculaire du foie , S de Budd Chiari
- Glycogénose type I

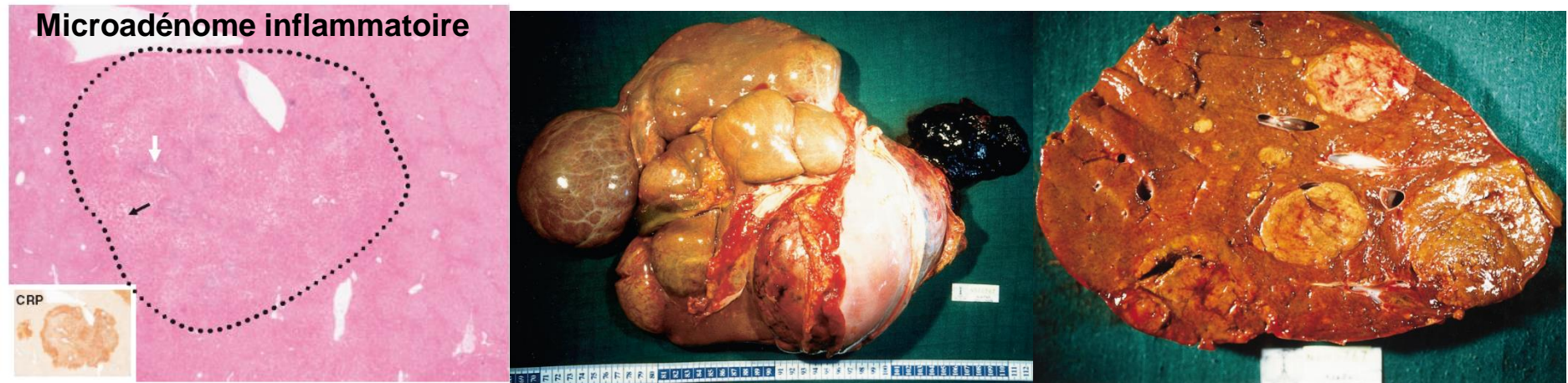
# Adénome hépatocellulaire: diagnostique clinico-biologique

---

<b>Symptomatologie</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Absente &gt; 60%</li><li>- Hépatomégalie 10%</li><li>- Douleurs 30%</li></ul>
<b>Test hépatiques</b>	<p>70% Choléstase anictérique</p> <p>30% Sd inflammatoire</p>

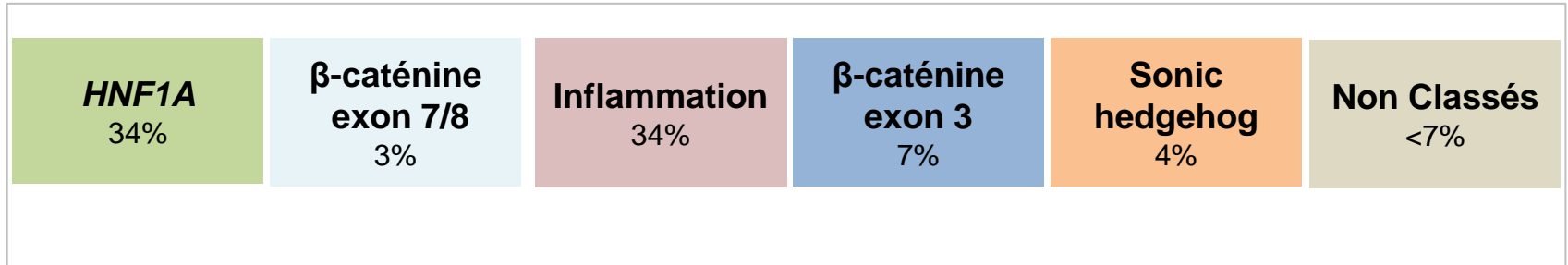
# Adénomatose hépatique

- **10 adénomes hépatocellulaires**  
Microadénomes souvent associées



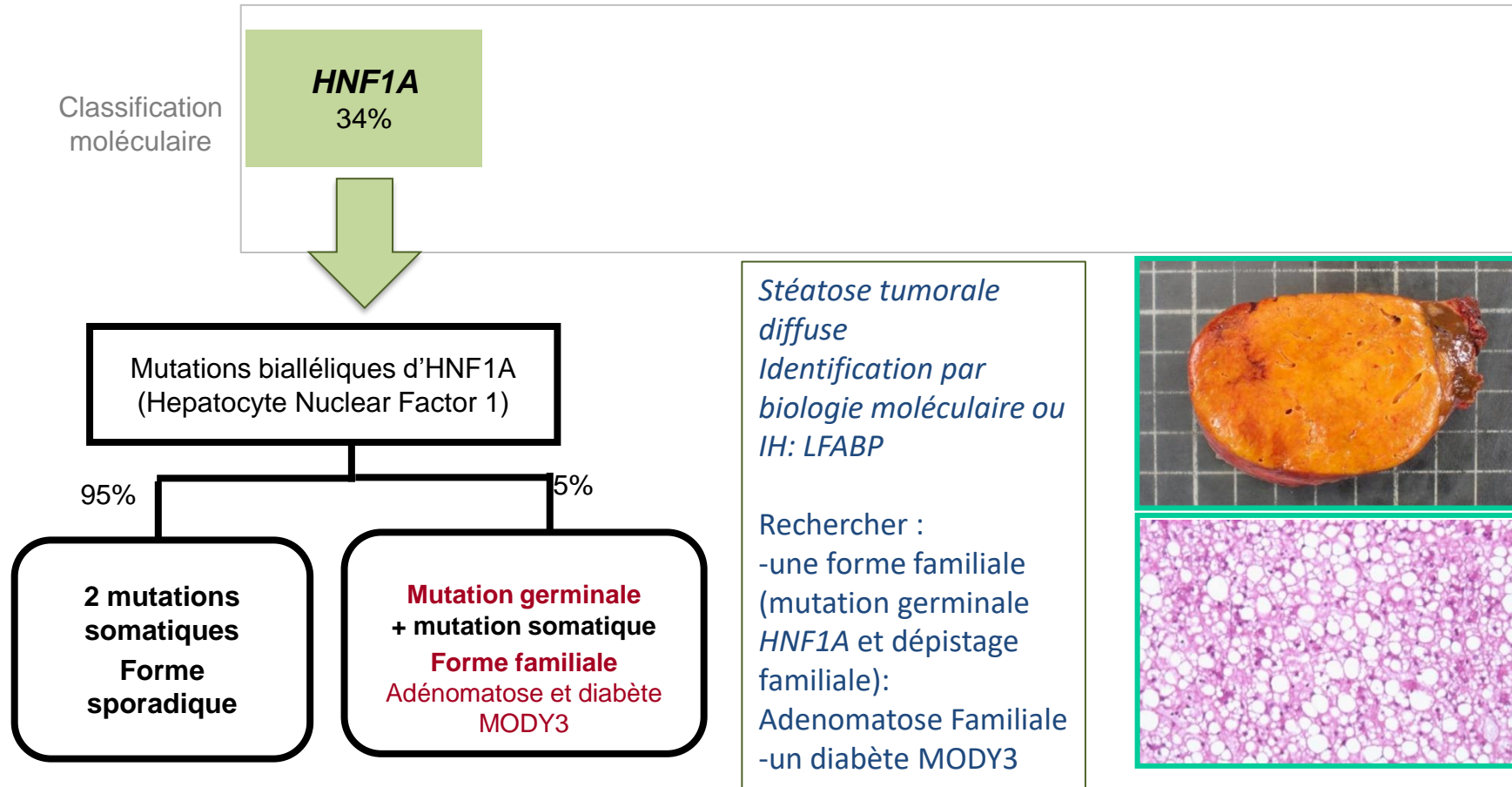
# Classification génotype/phénotype des adénomes hépatocellulaires

Classification  
moléculaire





# IMPACT CLINIQUE de la classification génotype/phénotype des adénomes hépatocellulaires



## Conséquences de l'inactivation d'HNF1A

- Activation de la glycolyse
- Activation de la voie mTor
- Anomalie du métabolisme des oestrogènes
- Activation de la synthèse des acides gras

# IMPACT CLINIQUE de la classification génotype/phénotype des adénomes hépatocellulaires

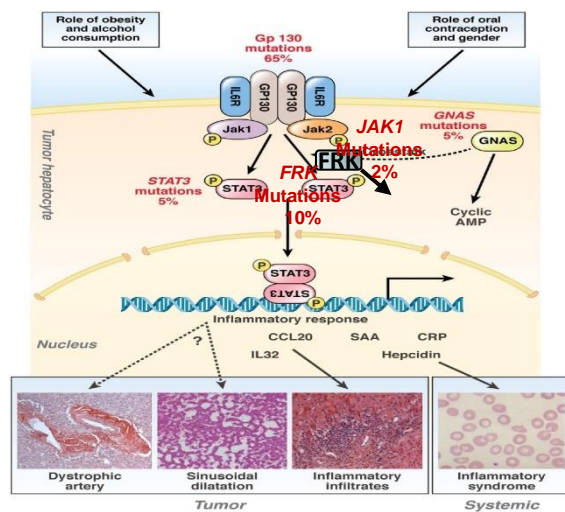
Classification moléculaire

**HNF1A**  
34%

**Inflammation**  
34%



## Activation de la voie IL6/JAK/STAT

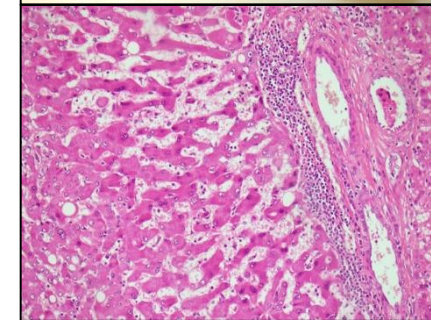
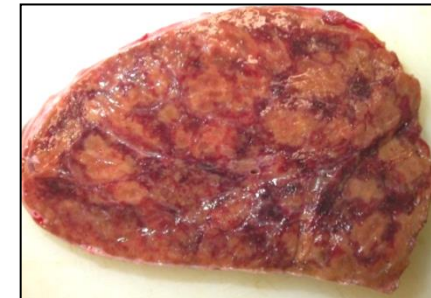


**Syndrôme inflammatoire + Tumeur hépatique chez une femme jeune**

Identification par IH:  
CRP ou SAA

Augmentation CRP en circulation

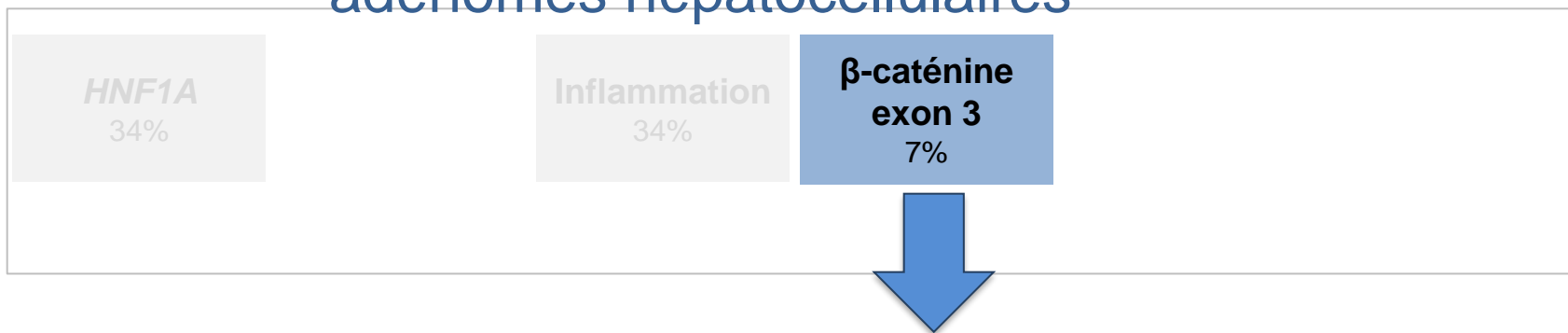
“Syndrome paranéoplasique”  
Syndrôme inflammatoire biologique  
Fièvre  
Anémie inflammatoire



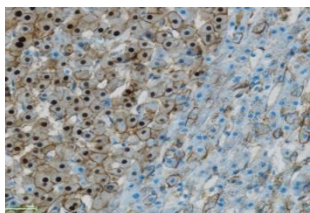
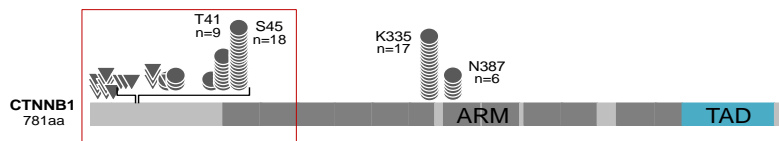
Infiltrat inflammatoire  
Vaisseaux dystrophiques  
Dilatation sinusoidale

# IMPACT CLINIQUE de la classification génotype/phénotype des adénomes hépatocellulaires

Classification moléculaire



Mutations de *CTNNB1* (codant pour β-catenin) dans l'exon 3 (S45)



Translocation nucléaire de la **β-caténine** dans la tumeur



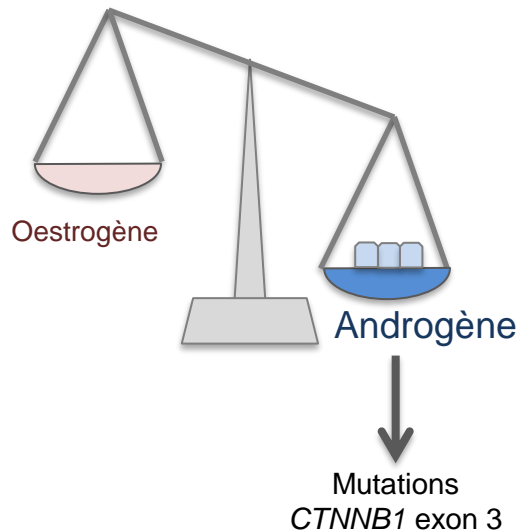
Surexpression de la **glutamine synthase** dans la tumeur

**Exon 3**  
Forte activation de la voie Wnt/β-catenin

Glutamine Synthase  
CTNNB1 Exon 3

↓

**Risque élevé de transformation maligne**

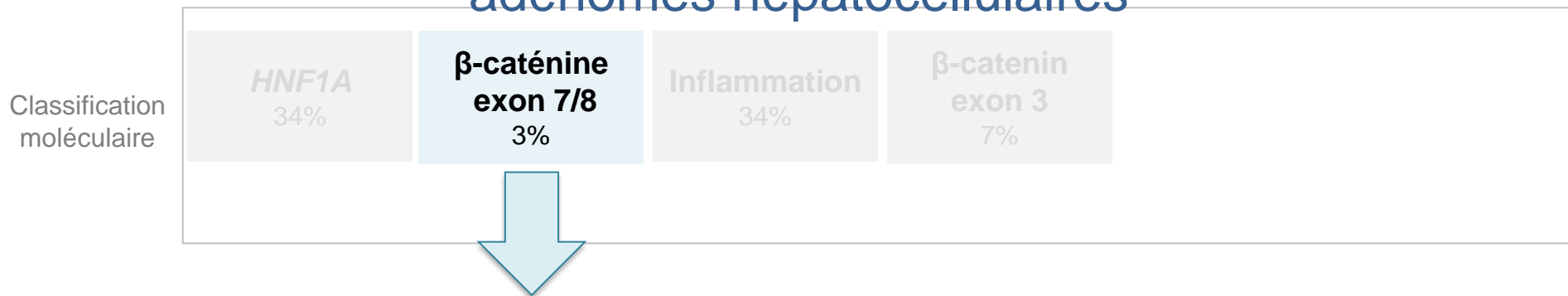


=> Identification par biologie moléculaire ou IH: glutamine synthase/β-caténine

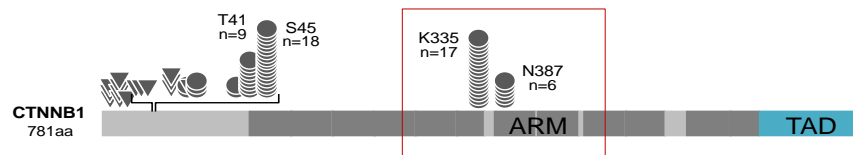
=> Risque élevé de transformation maligne

=> Homme  
Prise d'androgènes (ex: Fanconi anemia, bodybuilder)

# IMPACT CLINIQUE de la classification génotype/phénotype des adénomes hépatocellulaires



Mutations de *CTNNB1* (codant pour β-catenin) dans l'exon 7 et 8



**Exon 7 et 8**  
Activation faible de la voie wnt/β-caténine

Glutamine Synthase  
CTNNB1 Exon 7/8

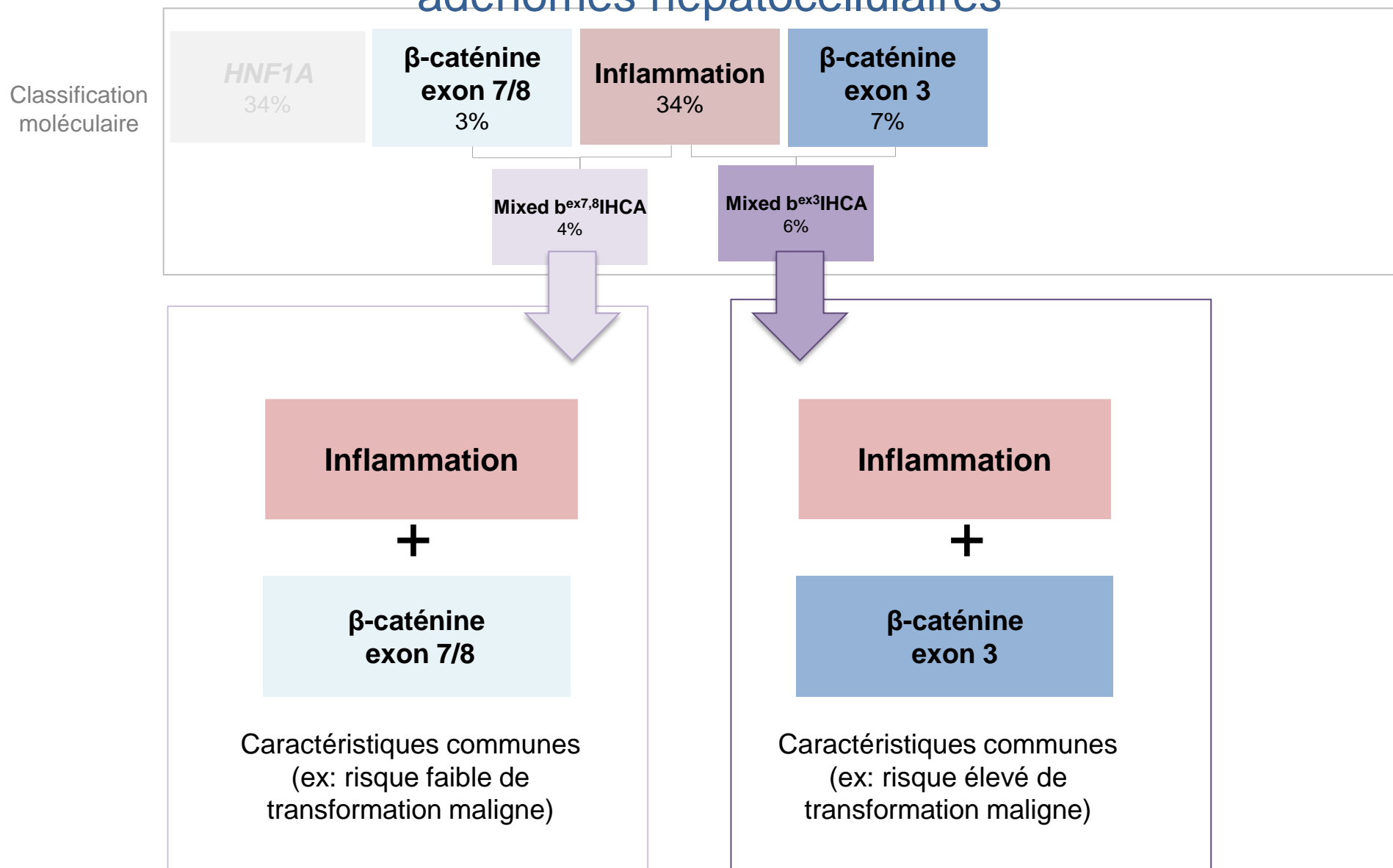
Faible risque de transformation maligne

*Identification par IH:  
pas possible*

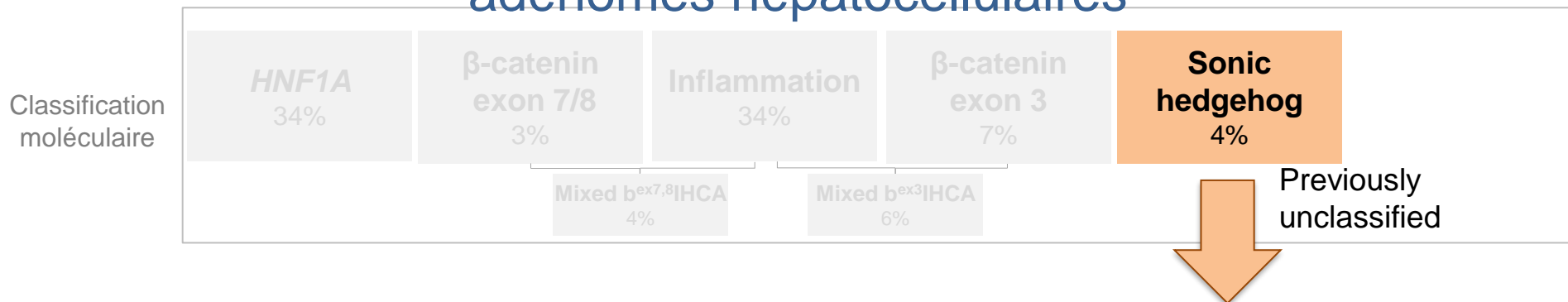
=> Faible risque de transformation maligne

=> Exclusive des mutations CTNNB1 dans l'exon 3

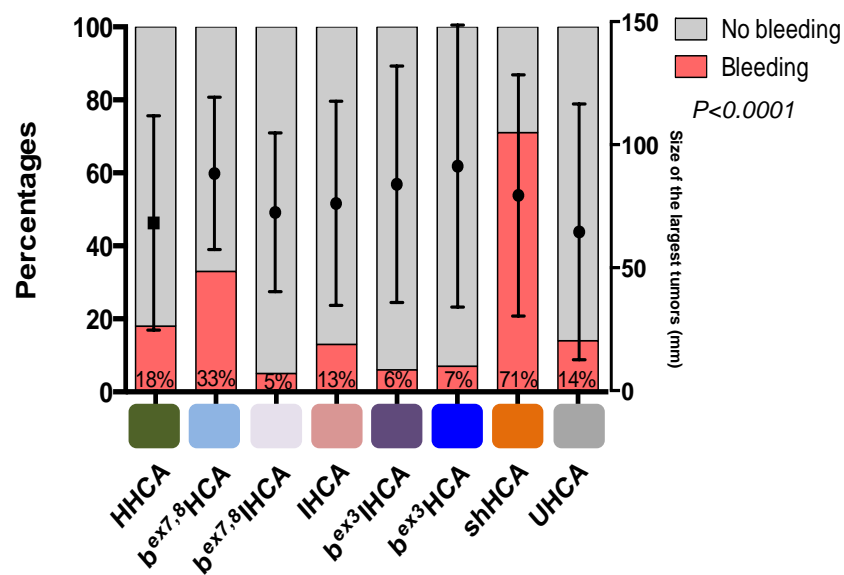
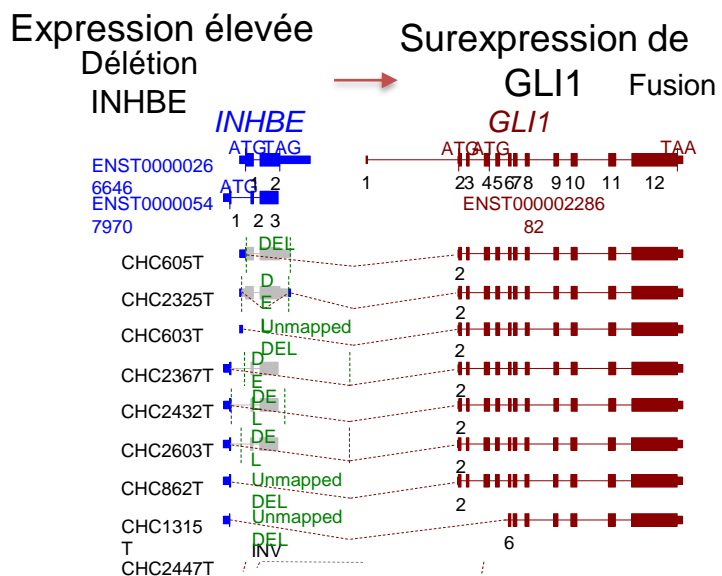
# IMPACT CLINIQUE de la classification génotype/phénotype des adénomes hépatocellulaires



# IMPACT CLINIQUE de la classification génotype/phénotype des adénomes hépatocellulaires



Activation de la voie sonic hedgehog par fusion *INHBE-GLI1*

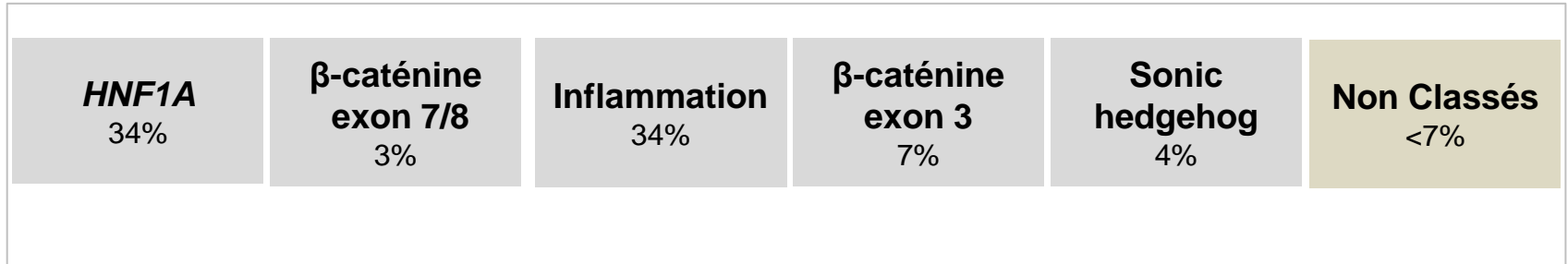


=> Identification par  
*IH*: *PTGDS* or *ASS1*

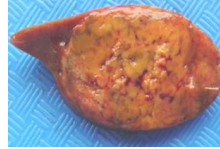
Risque important  
de saignement  
symptomatique

# Classification génotype/phénotype des adénomes hépatocellulaires

Classification  
moléculaire



# Complications des adénomes hépatocellulaires

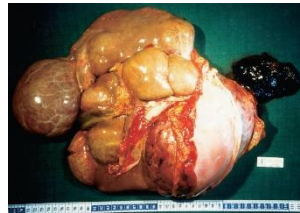


## Adénome hépatocellulaire

Une tumeur bénigne hépatocellulaire hormono-dépendante

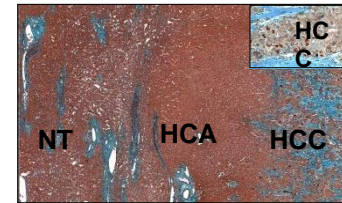
### Facteurs de risque

Taille > 5 cm  
Tumeur exophytique  
Activation voie SH



### Saignement symptomatique

10-20%



### Transformation maligne

4-5%

### Facteurs de risque

Homme  
Taille > 5 cm  
Mutation B-cat  
Consommation d'alcool  
Fibrose FNT



# Adénome hépatocellulaire: traitement

<b>Traitement Médical</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Arrêt œstrogènes et androgènes</li><li>• Perte de poids</li></ul>
<i>Résection</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Lésions &gt; 5 cm (plusieurs temps si lésions multiples)</i></li><li>• <i>Toute lésion chez un homme</i></li></ul>
<i>Thermoablation (RF – Microwave)</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• À définir</li></ul>
<i>Embolisation artérielle</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• À définir</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Transplantation</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inutile si absence de dégénérescence</li><li>• Seulement dans des cas sélectionnés de poli-adénomatose</li></ul>

# Adénome hépatocellulaire: traitement

Traitement Médical	<ul style="list-style-type: none"><li>• Arrêt œstrogènes et androgènes</li><li>• Perte de poids</li></ul>
<b>Résection</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lésions &gt; 5 cm</li><li>• Toute lésion chez un homme</li></ul>
Thermoablation (RF – Microwave)	<ul style="list-style-type: none"><li>• À définir</li></ul>
Embolisation artérielle	<ul style="list-style-type: none"><li>• À définir</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Transplantation</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inutile si absence de dégénérescence</li><li>• Seulement dans des cas sélectionnés de poli-adénomatose</li></ul>



# Adénome hépatocellulaire: traitement

Résection	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lésions &gt; 5 cm (plusieurs temps si lésions multiples)</li><li>• Toute lésion chez un homme</li><li>• Traitement suffisant si malignité localisée</li></ul>
<b>Thermoablation (RF – Microwave)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• À définir</li></ul>
Embolisation artérielle	<ul style="list-style-type: none"><li>• À définir</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Transplantation</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inutile si absence de dégénérescence</li><li>• Seulement dans des cas sélectionnés de poli-adénomatose</li></ul>

# Adénome hépatocellulaire: thermoablation

## Retrospective Single-Arm Cohort Study of Patients with Hepatocellular Adenomas Treated with Percutaneous Thermal Ablation.

Mironov O. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018

Patient	N= 36
Age ( median)	35
Taille de la lésion (moyenne)	2.1 cm (0.6-6.0)
Lésions traité	58 ( 44 séances)
Complication	2 (4.5%)
Mortalité	0
Efficacité immédiat	88%
Efficacité à long terme*	100%

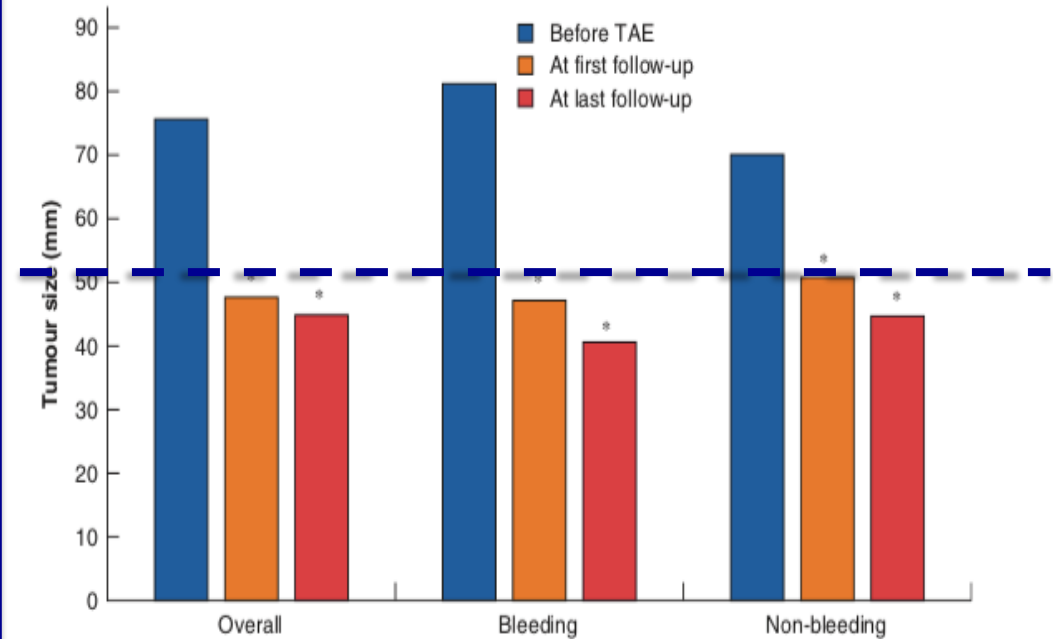
\*Follow-up 1.7 year

# Adénome hépatocellulaire: traitement

Résection	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lésions &gt; 5 cm (plusieurs temps si lésions multiples)</li><li>• Toute lésion chez un homme</li></ul>
Thermoablation (RF – Microwave)	<ul style="list-style-type: none"><li>• À définir</li></ul>
<b>Embolisation artérielle</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>À définir</b></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Transplantation</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inutile si absence de dégénérescence</li><li>• Seulement dans des cas sélectionnés de poli-adénomatosose</li></ul>

# Adénome hépatocellulaire: embolisation artérielle

<b>Patients</b>	<b>59</b>
Elective embolization	36 (61%)
Diameter HCA* (before embolization)	76 mm Ø
Diameter HCA* (after embolization)	46 mm Ø
Procedure complications	10%
Patients responders	21/36 (58%)
Surgical indication (after embolization)	13/20 (36%)



# Adénome hépatocellulaire: traitement

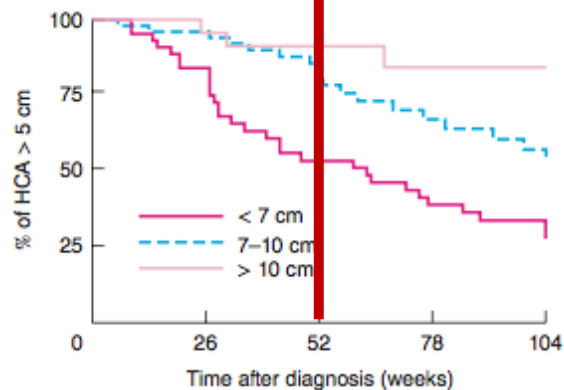
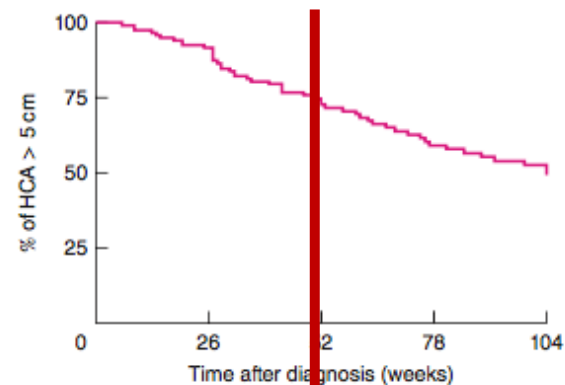
Résection	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lésions &gt; 5 cm (plusieurs temps si lésions multiples)</li><li>• Toute lésion chez un homme</li></ul>
Thermoablation (RF – Microwave)	<ul style="list-style-type: none"><li>• À définir</li></ul>
Embolisation artérielle	<ul style="list-style-type: none"><li>• À définir</li></ul>
<b>Transplantation</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Inutile si absence de dégénérescence</b></li><li>• <b>Seulement dans des cas sélectionnés de poli-adénomatose</b></li></ul>

# Adénome hépatocellulaire: surveillance

Br J Surg. 2017 Nov;104(12):1695-1703. doi: 10.1002/bjs.10594. Epub 2017 Aug 30.

## Retrospective study on timing of resection of hepatocellular adenoma.

Klompshouwer AJ<sup>1</sup>, Bröker MEE<sup>1</sup>, Thomeer MGJ<sup>2</sup>, Gaspersz MP<sup>1</sup>, de Man RA<sup>3</sup>, IJzermans JNM<sup>1</sup>.



**Conclusion:** This study suggests that a 6-month cut-off point for assessment of regression of HCA larger than 5 cm to no more than 5 cm is too early. As no complications were documented during follow-up, the cut-off point in women with typical, non- $\beta$ -catenin-activated HCA could be prolonged to 12 months, irrespective of baseline diameter.

$P < 0,001$

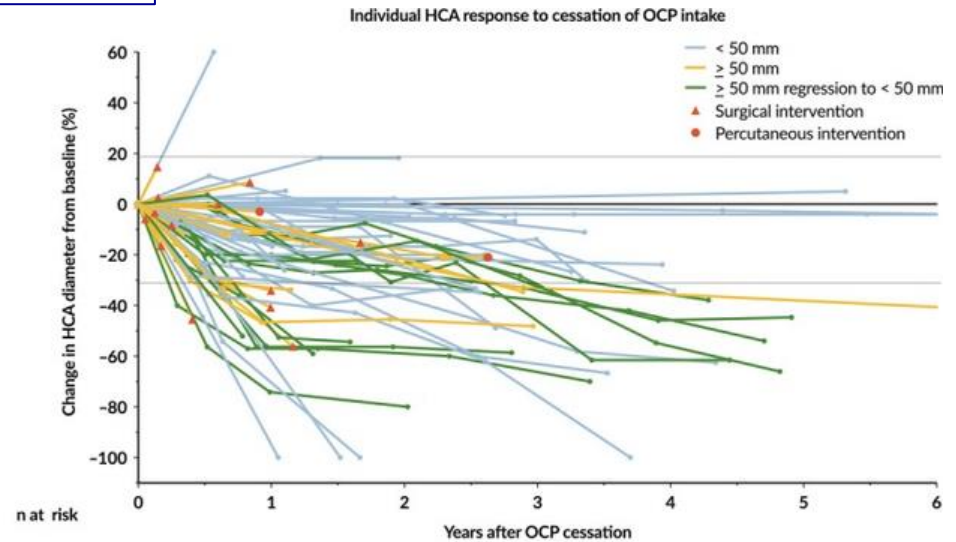


# Adénome hépatocellulaire: surveillance

The effect of oral contraceptive pill cessation on hepatocellular adenoma Diameter: A retrospective Study.

M. Haring. Liver Int 2019

<b>Patients with HCA*</b>	<b>67</b>
Diameter lesions	10-167 mm
Follow-up	1,6 years
Time cessation OCP*	1,3 years



Regression < 30 %	Complete	Stability	Progression
37,2%	5,1%	56,4%	1,3%

\*OCP= oral contraceptive pills , HCA = hepatocellular adenoma

# Adénome hépatocellulaire: surveillance

## Clinical features and natural history of hepatocellular adenomas: the impact of obesity.

C. Bunchorntavakul et al. *Aliment Pharmacol; ther* 2011

	Obèse (IMC>30)	Non Obèse (IMC<30)	p
Patients	15	11	
Adénomes multiples	85%	48%	P=0.005
Progression (*)	33%	0	P=0.05

\* Perte de poids > 5% = 20% non progression



Avril 2016

**Patiente de 38 ans**

Sous contraception  
oestroprogestative

BMI = 38

Découverte fortuite de plus  
de 10 tumeurs hépatiques  
(plus volumineux > 9 cm)

CRP = 60, anémie  
inflammatoire, cholestase  
anictérique

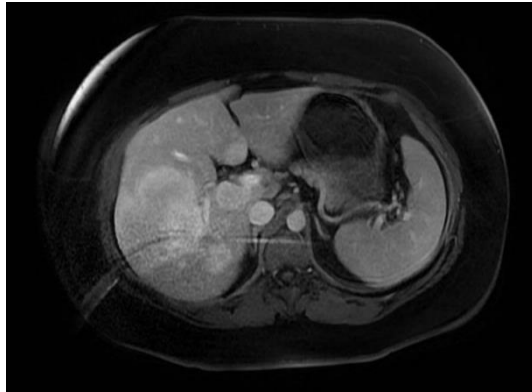
# Que faites-vous ?

- A) Arrêt des contraceptifs oraux
- B) Biopsie hépatique tumorale et non tumorale
- C) Chirurgie hépatique
- D) Surveillance
- E) Thérapie ciblée
- F) Sleeve gastrectomie
- G) Transplantation hépatique
- H) Embolisation intra-artérielle
- I) Rien

# Que faites-vous ?

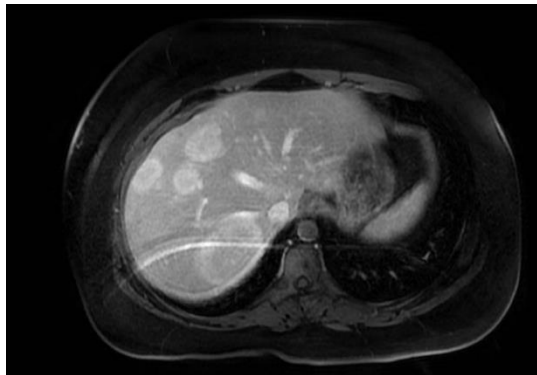
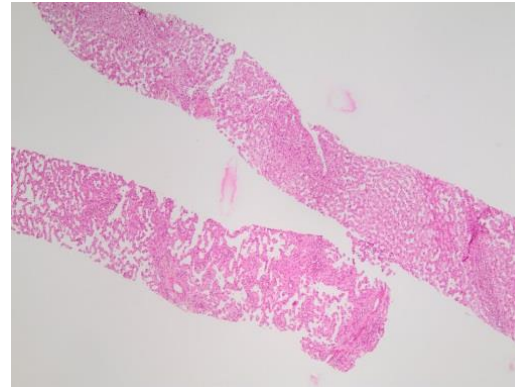
- A) Arrêt des contraceptifs oraux
- B) Biopsie hépatique tumorale et non tumorale
- C) Chirurgie hépatique
- D) Surveillance
- E) Thérapie ciblée
- F) Sleeve gastrectomie
- G) Transplantation hépatique
- H) Embolisation intra-artérielle
- I) Rien

Avril 2016

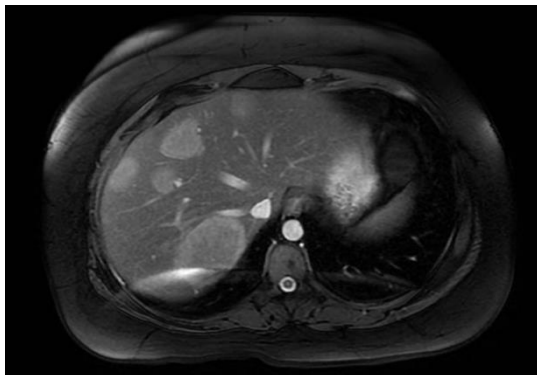
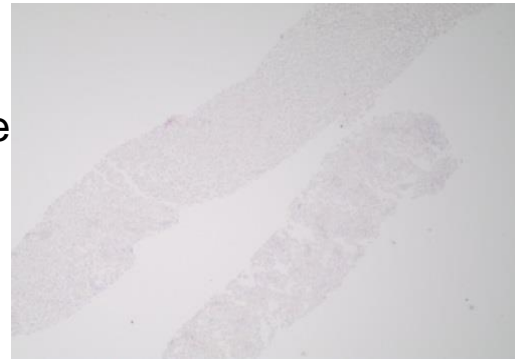


Adénome  
avec  
dilatation  
sinusoïdale  
et artère  
dystrophique

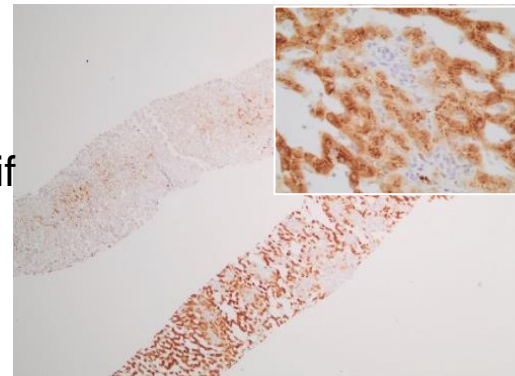
Biopsie tumoral  
et non tumoral



Glutamine  
synthase  
négative



SAA positif



**Faible  
diminution  
des lésions  
tumoraux  
après plus  
de 6 mois  
d'arrêt de la  
pilule**

# Que faites-vous ?

- A) Chirurgie hépatique
- B) Surveillance
- C) Thérapie ciblée
- D) Sleeve gastrectomie
- E) Transplantation hépatique
- F) Embolisation intra-artérielle
- G) Toujours rien

# Que faites-vous ?

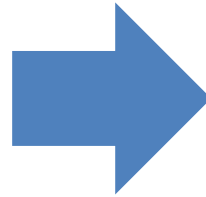
- A) Chirurgie hépatique
- B) Surveillance
- C) Thérapie ciblée
- D) Sleeve gastrectomie
- E) Transplantation hépatique
- F) Embolisation intra-artérielle
- G) Toujours rien



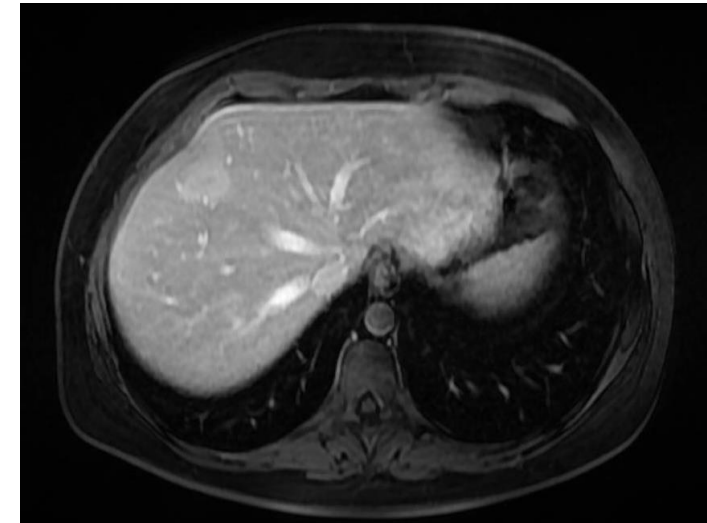
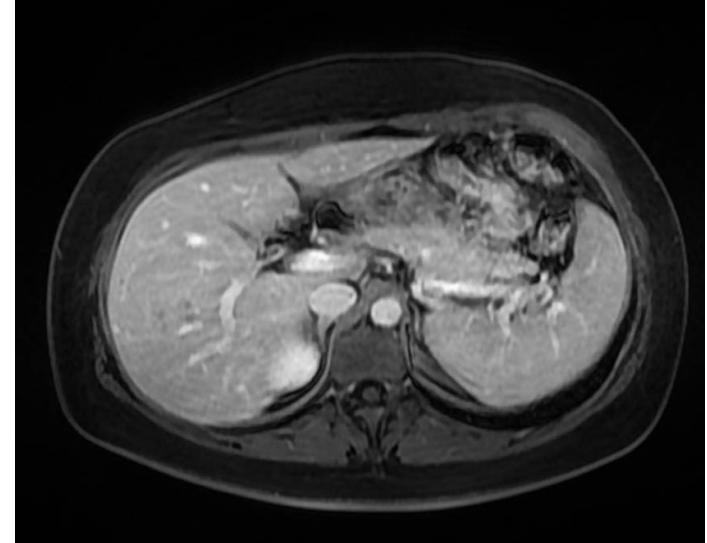
Avril 2016



Sleeve  
gastrectomie  
Perte 40 kg  
post sleeve

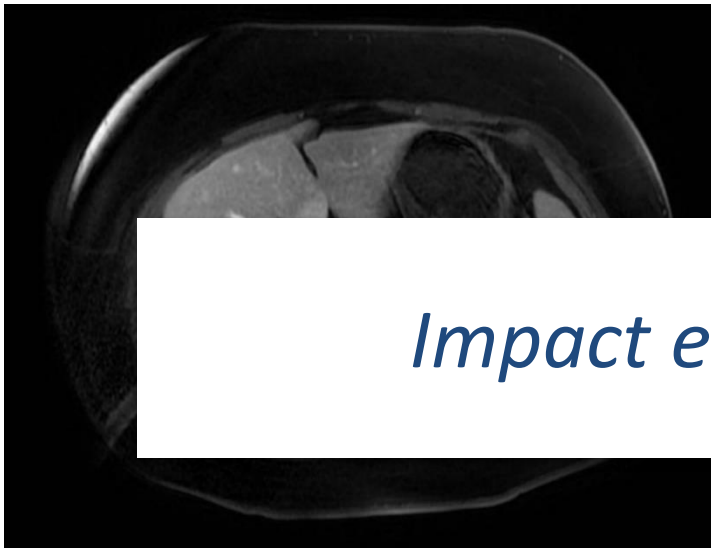


Janvier 2018

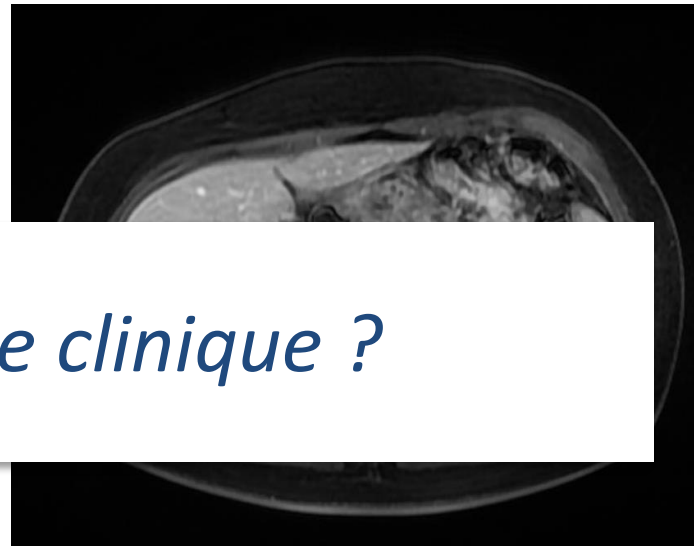


Normalisation de la CRP et disparition de  
l'anémie et de la cholestase

Avril 2016

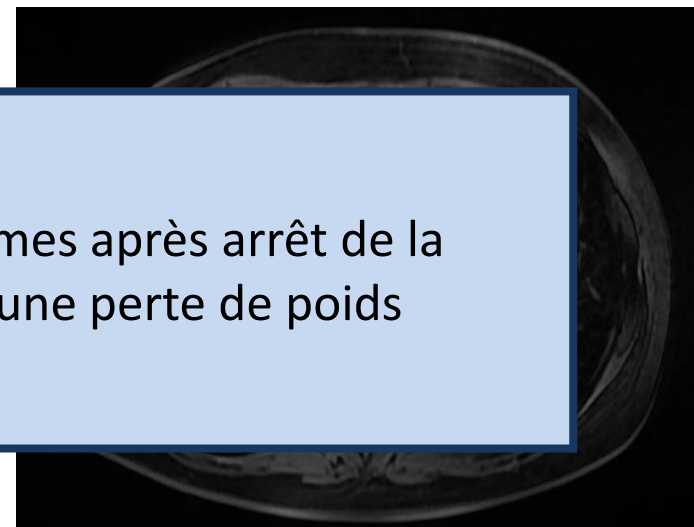
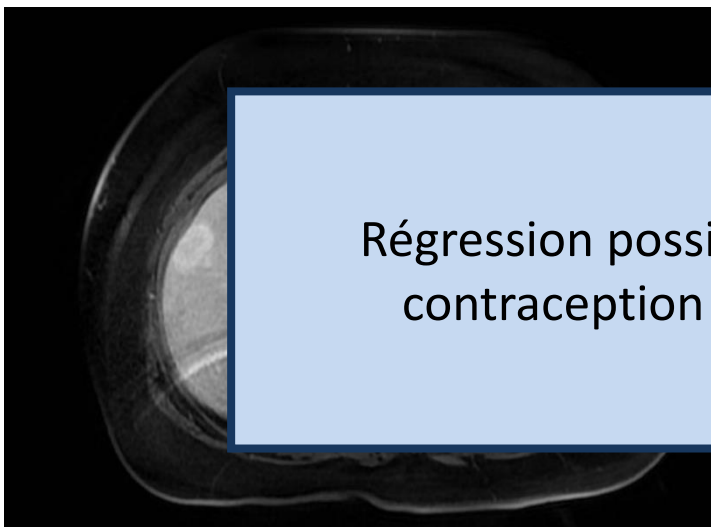


Janvier 2018



*Impact en pratique clinique ?*

Régression possible des adénomes après arrêt de la  
contraception orale et après une perte de poids

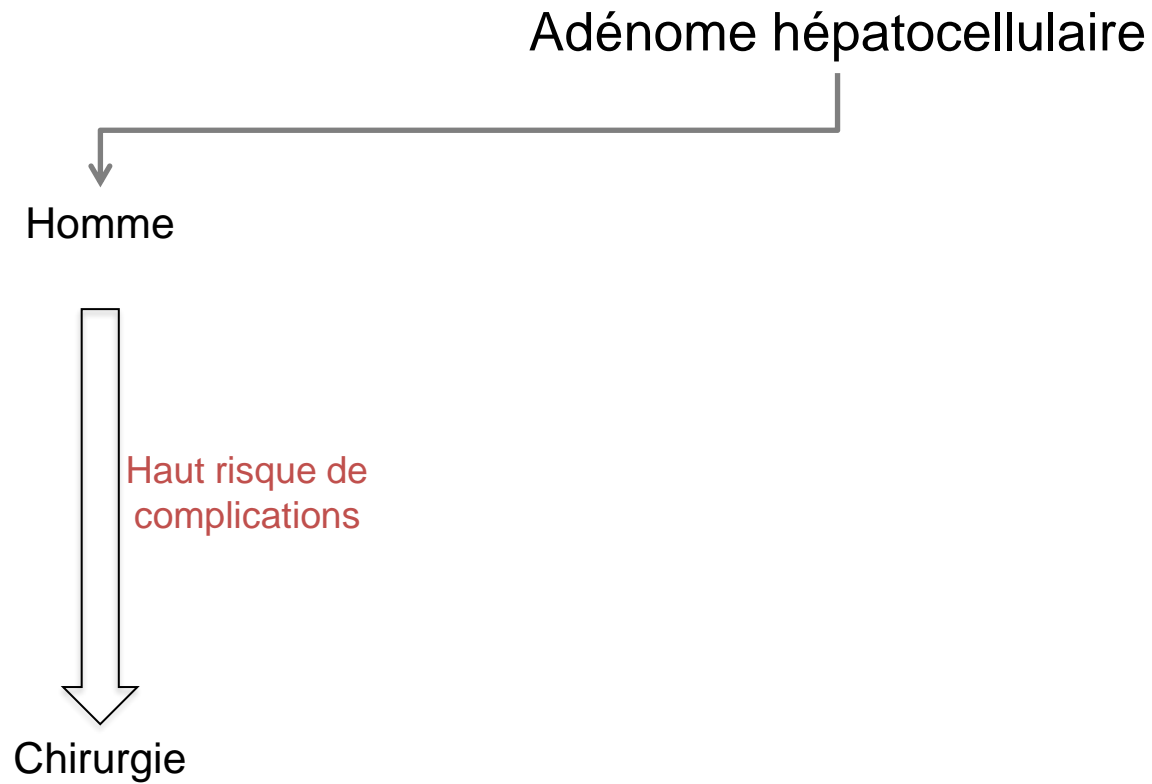


# Algorithme de prise en charge

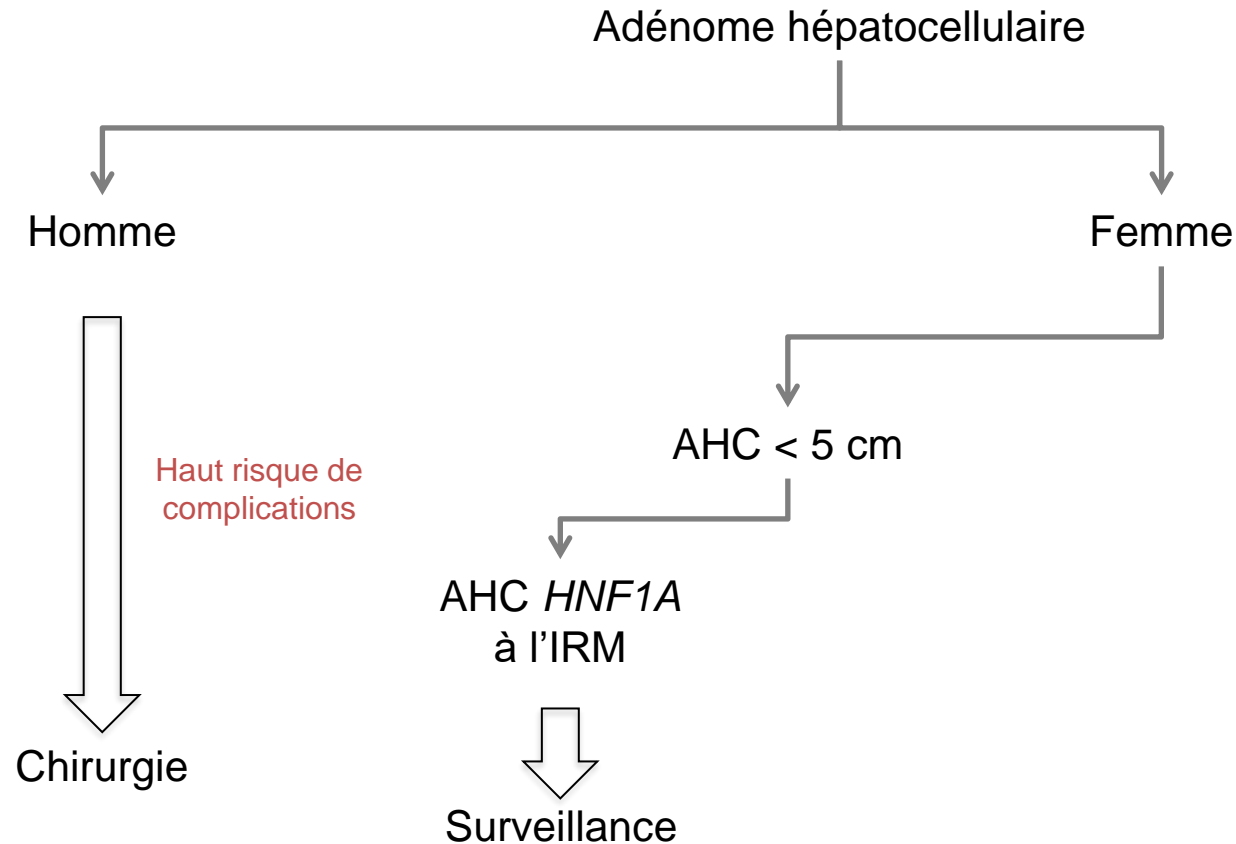
\* Arrêt œstrogènes et androgènes  
Perte de poids

Adénome hépatocellulaire

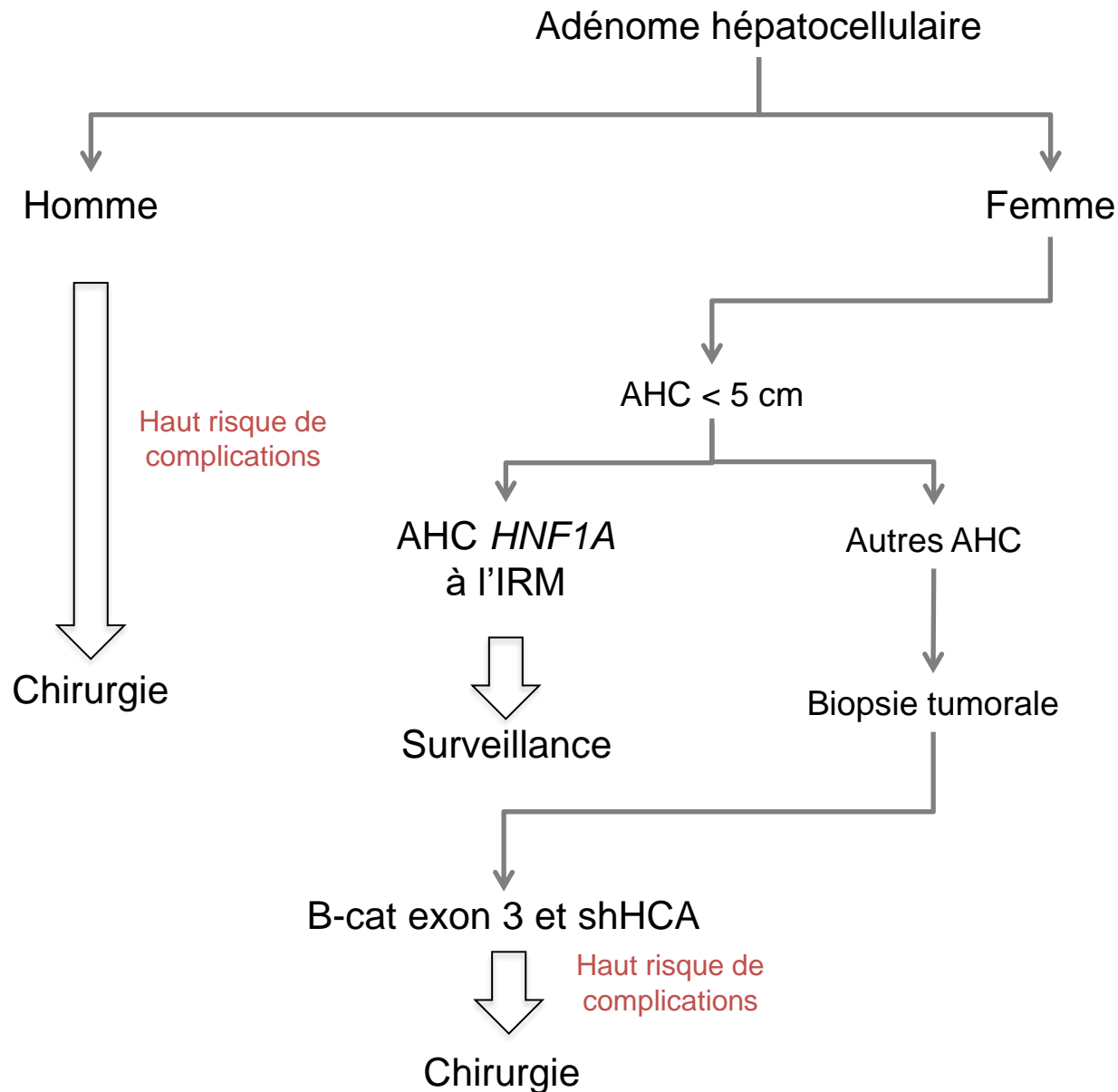
# Algorithme de prise en charge



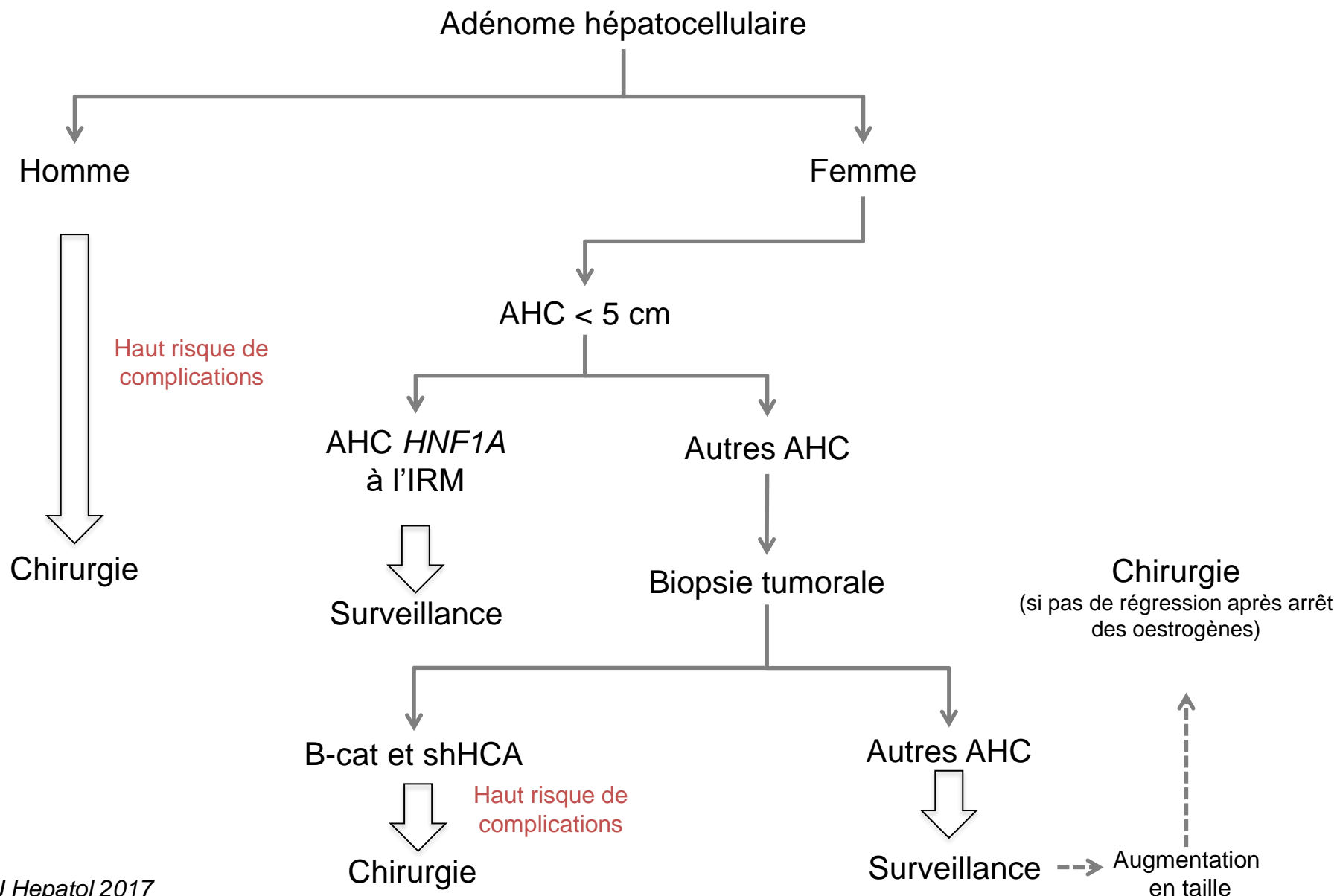
# Algorithme de prise en charge



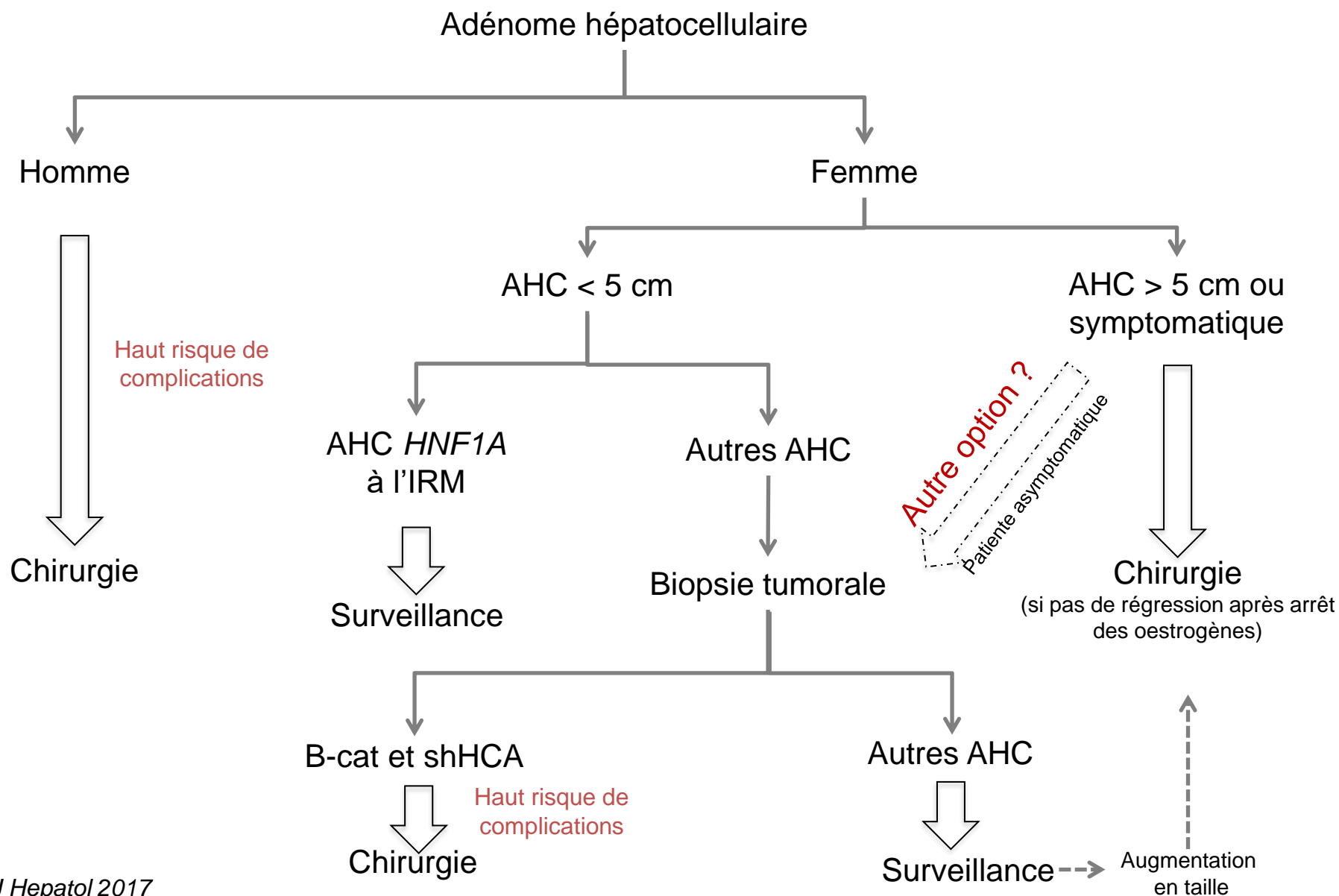
# Algorithme de prise en charge



# Algorithme de prise en charge



# Algorithme de prise en charge





# Conclusion

- L'adénome hépatocellulaire est favorisé par la prise d'œstrogènes et d' androgènes qui doit être arrêtée dans tous les cas.
- Le saignement symptomatique et la transformation en CHC sont les principales complications des adénomes hépatocellulaires
- La surveillance est recommandée pour le AHC <5cm (sauf beta-cat) avec des IRM tous les 6 mois au début et après annuelle (echo ou IRM) si la taille de l'AHC est stable ou en diminution
- La résection chirurgicale doit être toujours proposée pour les adénomes de taille supérieure de 5 cm
- Les adénomes développés chez l'homme doivent être réséqués
- Les adénomes activés  $\beta$ -caténine, sonic hedgehog et liées à un syndrome inflammatoire paranéoplastique doivent être réséqués , indépendamment de la taille

# Perspective

## *The JAKIH study*

### ***A phase 2 open-label single-arm trial of JAK1 inhibitor for the treatment of large inflammatory hepatocellular-adenomas***

The **target population** will be

- women with an inflammatory HCA proven at histology and with at least one inflammatory HCA of more than 5 cm.
- male with at least one inflammatory HCA proven at histology whatever the size and considered as non resectable by the multidisciplinary tumor board
- between 18 and 65 years old

The **main objective** is to demonstrate that the combination of an experimental procedure (an oral JAK1:2 inhibitor baricitinib) to the standard of care (estrogen-based contraception discontinuation and weight loss if overweight) lead to a significant decrease in size of large inflammatory HCA at imaging

The **primary endpoint** is that the experimental procedure (baricitinib 4 mg per day) led to a decrease of the target lesion size of at least 30% at 6 months MRI (without progression of the other lesions in cases of multiples HCA) according to RECIST 1.1 criteria (corresponding to the definition of partial or complete response) assessed by a blind centralized reading.

### **Hépatologie**

Vincent Leroy  
Giuliana Amaddeo  
Hélène Regnault  
Christophe Duvoux  
J-P Richardet  
Anna Sessa

### **Imagerie Médicale**

Alain Luciani  
Sebastian Mulé  
Frédéric Pigneur  
Laurence Baranes  
Marjane Djabbari  
Rym Kharrat

### **Anatomopathologie**

Julien Calderaro  
Jeremy Augustin

### **Chirurgie hépato-biliaire**

Daniele Sommacale  
Alexis Laurent  
Raffaele Brustia

### **Radiologie Interventionnelle**

Hisham Kobeiter  
Vania Tacher  
Haitam Derbel  
Atena Galletto  
Youssef Zaarour

### **Médecine Nucléaire**

Julia Chalaye  
Lionel Lerman  
Manuel Itti

### **Equipe 18, INSERM U955**

J-M Pawlotsky  
Daniel Candotti  
Fatima Leclerc



### **Plateforme diagnostique et thérapeutique des nodules hépatiques**



# Adénome hépatocellulaire: complications

\* Différence en fonction de la taille

	Taille			
	<2cm (n=211)	2-5cm (n=57)	>5cm (n=97)	Totale 365
<b>Hémorragie microscopique</b> n (%)	2 (0.9%)	11 (19%)	66 (66%)	79
<b>Hémorragie macroscopique</b> n(%)	0 (0)	3 (5%)	23 (24%)	26
Dégénération maligne n(%)	0 (0)	1 (2%)	9 (9%)*	10

\*Risque >Homme

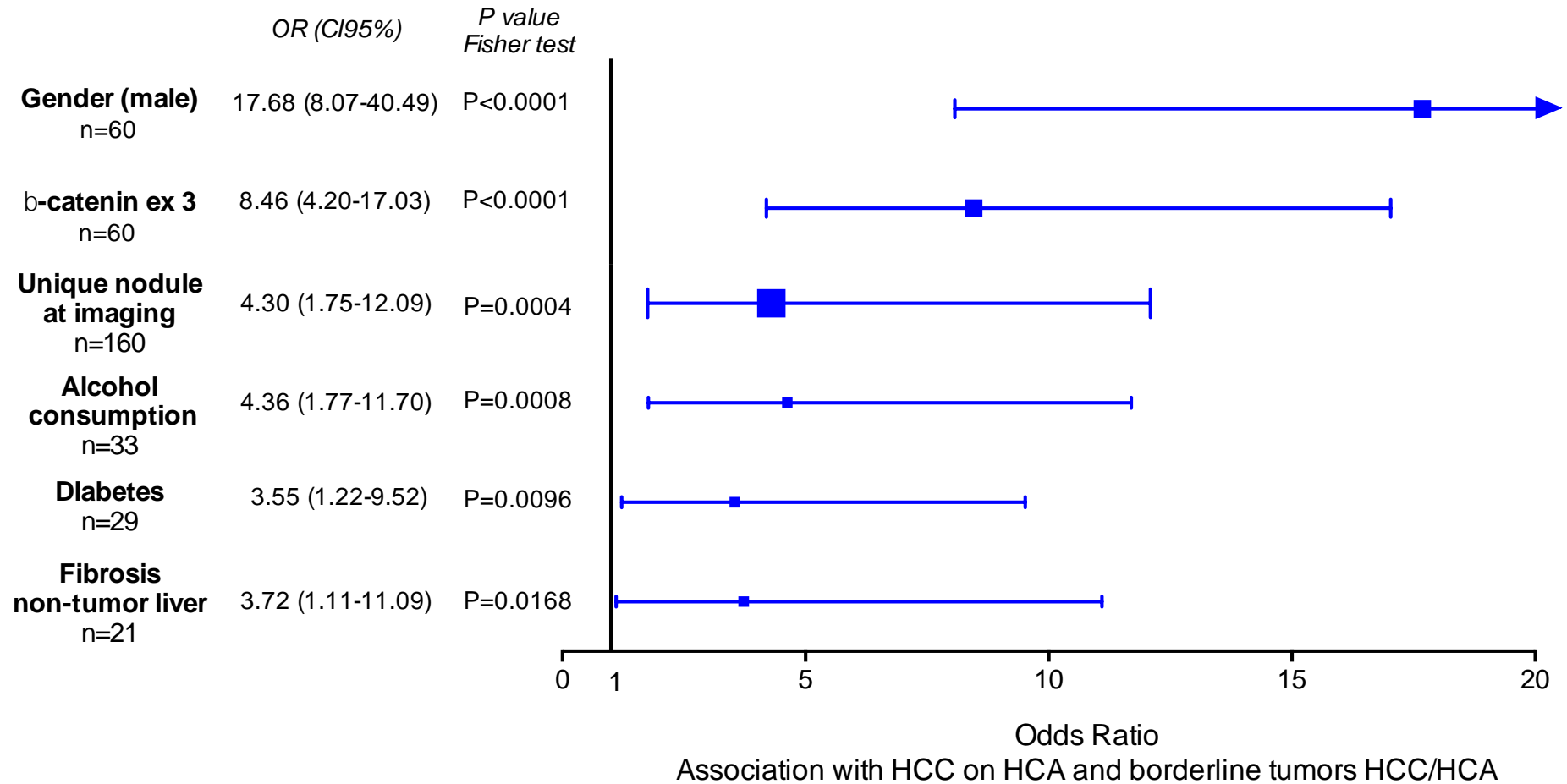
# Adénome hépatocellulaire: dégénération

## Différence en fonction de la taille

	Taille			
	<2cm (n=211)	2-5cm (n=57)	>5cm (n=97)	Totale 365
Hémorragie microscopique n (%)	2 (0.9%)	11 (19%)	66 (66%)	79
Hémorragie macroscopique n(%)	0 (0)	3 (5%)	23 (24%)	26
Dégénération maligne n(%)	0 (0)	1 (2%)	9 (9%)*	10

\*Risque >Homme

# Facteurs de risque de transformation maligne



## En pratique ...

# Quand évoquer une tumeur hépatique bénigne ?

- Femme jeune (HNF et Adénome hépatocellulaires)
- Pas d'hépatopathie sous jacente
- Pas d'ATCD de cancer
- Marqueurs tumoraux normaux

# En pratique...

## Quand faire une biopsie devant une suspicion d'adénome ?

### Situations nécessitant une biopsie

- ✓ Doute entre adénome et HNF
- ✓ Doute entre adénome et métastase

Biopsie du plus gros adénome ou de l'adénome  
« douteux »  
Foie tumoral et non tumoral  
Glutamine synthase, LFABP, SAA, CRP, B-caténine

### Situations faisant discuter une biopsie

- ✓ Suspicion d'hépatopathie sous jacente
- ✓ Suspicion d'adénome (non HNF1A à l'imagerie) pour lequel une simple surveillance est discutée
- ✓ Doute entre adénome/CHC chez une femme (*mais difficile sur biopsie ?!*) ?

### Situations dans lesquelles la biopsie n'est « à priori » pas nécessaire

- ✓ Chirurgie d'emblée (sauf si les résultats de la biopsie change le type de traitement chirurgicale)
- ✓ Adénome HNF1A typique à l'imagerie