

# Les lésions précancéreuses sur foie cirrhotique et non cirrhotique

## MODULE 4

Jean-Frédéric BLANC (1, 2), Paulette BIOULAC-SAGE (2, 3), Hervé TRILLAUD (4), Jessica ZUCMAN-ROSSI (5), Charles BALABAUD (1, 2)

(1) Hépatogastroentérologie, Hôpital Saint-André, 1, rue Jean Burguet, 33076 Bordeaux Cedex ; (2) GREF/INSERM E0362, Université Victor Segalen, 146, rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex ; (3) Anatomie Pathologique, Hôpital Pellegrin, Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux Cedex ; (4) Radiologie, Hôpital Saint-André, 1, rue Jean Burguet, 33076 Bordeaux Cedex ; (5) INSERM U434, Paris.

## TABLE DES MATIÈRES

### LE DÉPISTAGE

- Les moyens du dépistage
- Les résultats du dépistage
- Comment améliorer les résultats du dépistage ?
- Quel dépistage proposer à une population à haut risque de développer un CHC ?

### LES LÉSIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

- Lésions précancéreuses sur foie cirrhotique
  - Lésions microscopiques
  - Macronodules
  - Place de la biopsie hépatique
- Le petit CHC
- Lésions précancéreuses sur foie non cirrhotique
  - Foie fibreux
  - Foie non fibreux

### LES LÉSIONS RADIOLOGIQUES

- Les signes radiologiques des nodules

### LES ANOMALIES GÉNÉTIQUES

- CHC sur cirrhose
- Lésions pré-néoplasiques
- CHC sur foie sain

### CONCLUSION

L'incidence du carcinome hépatocellulaire (CHC) est en progression constante en France, atteignant chez les hommes 10 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an, ce qui le place au troisième rang des cancers digestifs après le cancer colo-rectal et le cancer gastrique [1, 2]. Son traitement potentiellement curateur n'est possible qu'à un stade précoce [3] et donc, par analogie avec d'autres types de cancer (par exemple le cancer colique), il est probable qu'une prise en charge précoce des malades ait un bénéfice sur leur survie globale [4].

Les données de la carcinogenèse hépatique expérimentale et de la pathologie humaine [5] suggèrent que l'émergence du CHC est un processus séquentiel multi-étapes, apparaissant le plus souvent sur foie cirrhotique. Dans ce contexte, l'étude minutieuse des foies natifs explantés a permis de mieux comprendre et de décrire différents types de lésions potentiellement précancéreuses, visibles macroscopiquement ou décelées seulement à l'examen microscopique [6, 7].

Le pronostic particulièrement mauvais du CHC confère à la recherche de telles lésions précancéreuses et à la détection de

## CONTENTS

### Precancerous lesions in the cirrhotic et non-cirrhotic liver

Jean-Frédéric BLANC, Paulette BIOULAC-SAGE, Hervé TRILLAUD, Jessica ZUCMAN-ROSSI, Charles BALABAUD  
(Gastroenterol Clin Biol 2004;28:D158-D170)

### SCREENING

- Methods
- Results
- How to improve the screening?
- Which screening for a high risk population?

### PATHOLOGICAL LESIONS

- Precancerous lesions on cirrhotic liver
  - Microscopic lesions
  - Macronodules
  - When to perform a liver biopsy
- Small HCC
- Precancerous lesions on non-cirrhotic liver
  - Fibrotic liver
  - Non-fibrotic liver

### RADIOLOGICAL LESIONS

- Imaging results (nodules)

### GENETIC ABNORMALITIES

- HCC (cirrhosis)
- Preneoplastic lesions
- HCC (non cirrhotic liver)

### CONCLUSION

formes débutantes de CHC, susceptibles d'être traitées efficacement, un intérêt évident. Cette démarche pluridisciplinaire impliquant l'hépatologue, le radiologue, le pathologiste et de plus en plus le biologiste moléculaire, s'inscrit dans le contexte de la surveillance d'un patient cirrhotique.

## Le dépistage

L'existence de cohortes de malades ayant une cirrhose virale C ou B, habituellement compliantes à une surveillance, doit permettre d'optimiser les procédures de dépistage et de déterminer dans un second temps le bénéfice en survie globale de ce dépistage.

## Les moyens du dépistage

Actuellement, le dépistage repose sur la réalisation d'exams radiologiques réguliers, associés ou non à des dosages de marqueurs sériques.

L'examen radiologique utilisé en routine est l'échographie, réalisée tous les 6 mois en moyenne (avec des écarts de 3 à 12 mois selon les études). L'intervalle de 6 mois a été choisi car il correspond en moyenne au temps mis par un CHC pour passer de 1 cm (taille limite de détection à l'échographie) à 3 cm (taille encore accessible à un traitement curateur). Il n'existe cependant pas de consensus sur le rythme de la surveillance échographique. L'étude actuellement menée en France (CHC 2000), comparant une échographie tous les 6 mois versus tous les 3 mois, pourrait permettre de répondre à cette question et de standardiser les procédures de dépistage.

Plusieurs marqueurs tumoraux sériques sont proposés dans le dépistage du CHC. L' $\alpha$ -foetoprotéine ( $\alpha$ -FP) est le marqueur le plus couramment utilisé en Europe. Sa spécificité est bonne en cas d'augmentation supérieure à 200 ng/mL même si une élévation peut-être notée en cas de grossesse, cytolyse, mucoviscidose, et dans d'autres tumeurs : biliaires, gastriques, pancréatiques, les leucémies et les mélanomes (mais le taux reste habituellement < 200 ng/mL). La sensibilité est par contre tout à fait médiocre variant de 52 % pour des CHC de taille supérieure à 3 cm à 25 % uniquement si la tumeur est inférieure à 3 cm. Le dosage d' $\alpha$ -FP apparaît donc peu adapté à une procédure de dépistage [8].

D'autres marqueurs sont utilisables. L'intérêt du dosage de la sous-fraction L3 de l' $\alpha$ -FP est en cours d'évaluation ; une augmentation de cette fraction au delà de 10 % permettrait de détecter des petits CHC à une phase très précoce [9]. La PIVKA-II ou des-gamma-carboxy-prothrombine (DCP) est largement utilisée au Japon mais peu en Europe ; son niveau sérique est proportionnel à la taille de la tumeur, mais sa valeur est difficile à interpréter en cas de cholestase [10]. Une publication récente confirme des résultats prometteurs dans une population de patients américains avec une sensibilité de 89 % et une spécificité de 95 % pour différencier les patients cirrhotiques avec ou sans CHC [11]. Cependant, cette étude ne permet pas de connaître la sensibilité de ce dosage pour les CHC de stade I (petites tumeurs détectées lors d'un dépistage).

Parmi les autres marqueurs potentiels, on peut citer une isoforme spécifique de la  $\gamma$ GT, le TGF $\beta$ 1 sérique ou les anticorps anti-P53 sériques dont les dosages restent du domaine de la recherche et dont la sensibilité est en générale inférieure à 50 %.

## Les résultats du dépistage

L'interprétation des principales études de dépistage du CHC (tableau I) est difficile en l'absence de véritable étude cas-témoin comportant un bras dépisté et un bras non dépisté comme cela a été réalisé dans les études concernant le cancer colique. Il est ainsi impossible d'affirmer que le dépistage du CHC apporte un bénéfice en survie globale, ce qui constitue pourtant l'objectif principal d'une campagne de dépistage en dehors de toute considération de rapport coût-efficacité.

**Tableau I.** – Résultats du dépistage du CHC.

*HCC screening: results.*

Étude	Nb cas	Incidence annuelle	Intervalle	CHC < 3 cm unique	Réséction
Colombo [10]	417	3,2 %	12 mois	29 %	14 %
Oka [11]	140	6,5 %	3 mois	70 %	ND
Cottone [12]	157	4,4 %	6 mois	53 %	6,6 %
Pateron [13]	118	5,8 %	6 mois	21 %	7 %
Zoli [14]	164	5 %	3-6 mois	76 %	6 %

*Nb : nombre de cas ; ND : non déterminé*

Le doute est d'autant plus soulevé que les résultats en termes de diagnostic de petit CHC curable sont médiocres. En effet, si le dépistage permet de découvrir en majorité des tumeurs uniques, de moins de 3 cm (dans 21 à 70 % des cas), 6 à 14 % seulement des tumeurs détectées sont résécables chirurgicalement avec une survie globale à 5 ans de l'ordre de 40 % et une récurrence quasi-systématique à 5 ans chez les malades survivants (tableau I).

## Comment améliorer les résultats du dépistage ?

Compte tenu des résultats précités, la nécessité de mieux cibler la population à laquelle il faut proposer un dépistage, apparaît clairement. Ainsi, il est raisonnable de ne dépister que les patients pouvant bénéficier d'un traitement potentiellement curateur de leur CHC. De ce fait, en cas de cirrhose décompensée, le dépistage du CHC n'a d'intérêt que s'il s'intègre dans une prise en charge plus globale de l'hépatopathie par transplantation. Le dépistage de CHC en cas de cirrhose au stade C de la classification de Child-Pugh n'est d'ailleurs pas indiqué dans la conférence de consensus européenne sur le CHC [17].

Mais le point crucial est l'identification indispensable d'une population à haut risque de développer un CHC, population la plus susceptible de tirer un bénéfice du dépistage systématique. Plusieurs études ont permis d'isoler des facteurs prédictifs de développement d'un CHC (tableau II).

L'étude de Ganne-Carrié et al. a établi un score prédictif en incluant les variables suivantes : âge, sexe, taille des varices œsophagiennes, TP,  $\alpha$ -FP, sérologie VHC, DGC [19]. Ce score permet d'isoler une population dont le risque de développer un CHC dans les 3 ans est de 72 %. La dysplasie à grandes cellules et à petites cellules, prise en compte dans ce score, apparaît clairement, comme dans d'autres études [6], comme un facteur de risque important de développement d'un CHC, et doit être soigneusement recherchée sur les prélèvements biopsiques.

## Quel dépistage proposer à une population à haut risque de développer un CHC ?

Une telle population constitue une cohorte extrêmement importante pour valider clairement des procédures de dépistage et devrait être la cible des prochaines études cliniques.

Plusieurs pistes sont envisageables pour optimiser le dépistage ciblé parmi lesquelles une optimisation du rythme de surveillance et des outils radiologiques du diagnostic précoce (TDM spiralé, IRM ?) et la recherche de nouveaux marqueurs sériques sensibles à un stade précoce de la maladie.

Cette recherche de marqueurs sériques doit bénéficier de l'apport des technologies modernes de biologie moléculaire telles que l'approche transcriptomique (recherche d'ARNm spécifiques de l'état tumoral) ou protéomique.

L'approche transcriptomique a fait l'objet de publications mettant en évidence des différences d'expression d'ARNm entre

**Tableau II.** – Facteurs prédictifs de développement d'un CHC.

*Predictive factors for the development of HCC.*

Ikedo [16]	Zoli [14]	Ganne-Carrié [17]	Velasquez [18]
$\alpha$ -FP > 10 VHC + âge > 60 ans	$\alpha$ -FP > 20 homme VHC + albumine < 35 g/l	$\alpha$ -FP > 15 homme VHC + âge > 50 ans TP < 70 % VO DGC	$\alpha$ -FP > 55 homme VHC + TP < 75 % plaquettes < 75 000

*VO : varices œsophagiennes ; DGC : Dysplasie à grandes cellules*

foie non tumoral et CHC (voir ci-dessous). Cependant, aucune étude de transcriptome n'a encore pu permettre de prédire, par analyse de foies d'hépatopathie chronique, un risque élevé de développer un CHC.

L'analyse protéomique du sérum est encore à une phase préliminaire, mais a déjà fourni des résultats importants (restant cependant à confirmer) en oncologie, par exemple dans le dépistage du cancer de l'ovaire. Cette approche a pour but d'identifier, non pas un marqueur mais un panel de marqueurs dont l'association aura une sensibilité et une valeur prédictive positive importante. Plusieurs études préliminaires concernant le diagnostic précoce du CHC par analyse protéomique du sérum (selon diverses techniques : électrophorèse en deux dimensions, SELDI-Tof) ont déjà été publiées avec des résultats encourageants, mais qui restent à confirmer [21, 22].

Au total, il apparaît nécessaire dans les années à venir d'optimiser et de standardiser les procédures de dépistage du CHC. Ces objectifs ne peuvent être atteints que par la mise en place de stratégies rigoureuses appliquées à une population à haut risque, soigneusement définie. Seules de telles études pourront permettre d'identifier clairement de nouveaux marqueurs du CHC et de valider l'intérêt du dépistage. Cette population constitue en outre une cohorte idéale pour identifier de nouveaux marqueurs précoces de CHC avec l'apport des techniques modernes de biologie moléculaire (analyse génomique, transcriptomique et protéomique).

## Les lésions anatomo-pathologiques [23]

La cirrhose elle-même peut être considérée comme un état précancéreux [24, 25].

Toutes les formes de cirrhose peuvent se compliquer de CHC, avec toutefois un risque différent selon les malades, d'autant plus grand qu'il s'agit d'un homme de plus de 50 ans et que la cirrhose est de type macronodulaire ou mixte, surtout d'origine virale B ou C.

L'analyse morphologique d'une cirrhose devra donc non seulement préciser son type (micronodulaire, macronodulaire ou mixte), le degré de son activité nécrotico-inflammatoire et les

critères d'orientation étiologique, mais aussi chercher et reconnaître des anomalies précancéreuses, voire un petit CHC [26].

La fréquence du CHC sur cirrhose ne doit toutefois pas faire oublier la possibilité de développement du CHC sur foie non cirrhotique (20 % des cas environ), de novo, ou beaucoup plus rarement sur un adénome hépatocellulaire.

## Les lésions précancéreuses sur foie cirrhotique

Ces lésions précancéreuses sont, soit microscopiques sans traduction radioclinique, soit macroscopiques et alors accessibles à l'imagerie. Elles sont souvent multifocales, synchrones ou métachrones.

### LÉSIONS MICROSCOPIQUES

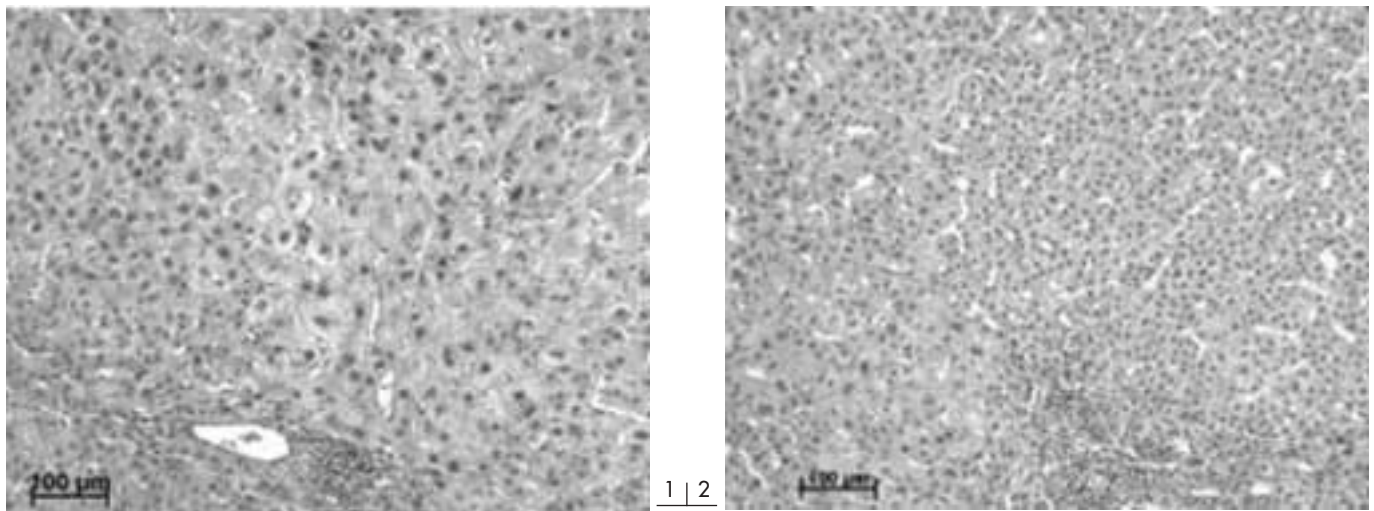
Certaines lésions ne peuvent être détectées que par l'examen histologique. Elles correspondent à des altérations cytologiques et/ou architecturales identifiées principalement, mais non exclusivement, sur foie cirrhotique.

La dysplasie hépatocellulaire [6, 27-30] existe sous deux types, de signification vraisemblablement différente et encore discutée.

La *dysplasie à grandes cellules* (DGC) est facilement reconnaissable par le pathologiste, même sur biopsie à l'aiguille.

Décrite par Anthony en 1973 [31], la DGC est définie par des hépatocytes atypiques, de grande taille (jusqu'à 2 à 3 fois celle des hépatocytes voisins), à gros noyaux hyperchromatiques, pléiomorphes, parfois multiples avec des nucléoles proéminents, mais avec un rapport nucléocytoplasmique normal (figure 1). Ces grands hépatocytes dysplasiques sont le plus souvent situés à la périphérie des nodules cirrhotiques, en foyers ou plages plus ou moins étendus, occupant parfois tout un nodule cirrhotique. Ils peuvent être dispersés ou groupés en petit nombre, mêlés aux hépatocytes normaux. La DGC est une lésion fréquente, retrouvée dans toutes les formes de cirrhose, le plus souvent dans les cirrhoses virales B, les hépatocytes dysplasiques pouvant alors exprimer l'Ag HBs.

La prévalence de la DGC varie toutefois en fonction de la surface du tissu examiné et donc du type de matériel (pièce



**Fig. 1** – Plage de dysplasie à grandes cellules (à droite) contrastant avec un foyer de dysplasie à petites cellules (à gauche) dans un foie de cirrhose virale C.

*Large cell dysplasia foci (right) contrasting with a small cell dysplasia foci (left). HCV cirrhosis.*

**Fig. 2** – À droite et au centre, foyer de dysplasie à petites cellules dans un foie de cirrhose virale C.

*In the center and the right, small cell dysplasia foci. HCV cirrhosis.*

opératoire ou biopsie à l'aiguille), mais aussi de l'ancienneté et de l'étiologie de la cirrhose. L'identification d'une DGC sur une biopsie hépatique à l'aiguille traduit la présence de foyers dysplasiques nombreux et étendus au sein du parenchyme hépatique. Sur biopsie de cirrhose non compliquée de CHC, cette prévalence est estimée aux alentours de 20 % ; elle s'élève à 40 % en cas de CHC associé. Ainsi, la DGC semble être significativement associée à la présence d'un CHC, même de petite taille, situé à distance, elle pourrait également permettre de prédire la survenue d'un CHC.

Les lésions de DGC sont toutefois retrouvées dans d'autres circonstances, notamment les cholestases prolongées et également dans des foies normaux de sujets âgés ; certains auteurs insistent sur son manque de sensibilité et de spécificité.

Même si la signification de la DGC reste discutée, de nombreux arguments plaident en faveur d'un phénomène dégénératif résultant d'un dysfonctionnement de la réplication hépatocellulaire ; la DGC représenterait ainsi un stigmate morphologique de vieillissement hépatocyttaire. Ces cellules seraient des cellules sénescents, polyploïdes, avec une activité proliférative diminuée et un index apoptotique augmenté [32].

Ainsi, la DGC est plutôt considérée aujourd'hui comme une lésion de nature périnéoplasique et non comme une lésion authentiquement précancéreuse. C'est surtout un indicateur de risque de CHC sur hépatopathie chronique, qui peut être mis en évidence sur biopsie.

La *dysplasie à petites cellules* (DPC), identifiée par Watanabe en 1983 [33], correspond à des hépatocytes de taille inférieure à celle des hépatocytes normaux, à cytoplasme basophile et noyau peu ou pas atypique, mais avec un rapport nucléocytoplasmique élevé (figure 2). Ces hépatocytes sont agencés en travées épaissies, souvent groupés en foyers expansifs, réalisant un aspect de « tassement nucléaire ».

La prévalence de la DPC est très diversement appréciée ; elle est sans doute bien moindre que celle de la DGC ; sa présence semble significativement associée à celle d'un CHC.

À l'inverse de la DGC, son diagnostic est souvent difficile sur biopsie. Elle doit notamment être différenciée, d'une part de simples foyers régénératifs, en particulier dans le contexte des maladies biliaires chroniques, d'autre part d'un CHC bien différencié. Malgré ces incertitudes et difficultés diagnostiques, de nombreux arguments phénotypiques et moléculaires plaident en faveur de la nature précancéreuse de la DPC.

Du fait des incertitudes qui persistent encore quant à la signification pathogénique de ces deux types de dysplasie hépatocyttaire, les auteurs anglo-saxons recommandent d'utiliser le terme de « modifications » à grandes et petites cellules (*large and small cell changes*).

En pratique, la recherche de ces anomalies hépatocytaires doit faire partie, pour le pathologiste, de l'analyse histologique d'une cirrhose, qu'il s'agisse d'une pièce chirurgicale ou d'une biopsie à l'aiguille qui a toute chance d'être performante si les foyers dysplasiques (notamment de DGC) sont étendus ; leur découverte doit être mentionnée, au minimum de façon qualitative, dans la conclusion du compte rendu, du fait de l'implication dans la surveillance et la prise en charge du malade.

D'autres lésions possiblement précancéreuses ont été décrites dans le foie cirrhotique.

Les foyers ou nodules hyposidérifères correspondent à des amas d'hépatocytes pauvres en fer qui contrastent avec le reste du parenchyme cirrhotique, quand celui-ci est surchargé en fer. Dans ces foyers, le fer ne persiste que dans les cellules sinusoidales. Ils sont retrouvés dans presque tous les foies d'hémochromatose génétique avec CHC, et chez 7,6 % de

l'ensemble des malades hémochromatosiques. Leur valeur prédictive de la survenue d'un CHC est forte puisque 50 % des patients ayant de tels foyers hyposidérifères développent un CHC lors d'un suivi moyen de 7 ans [34]. Plus de 30 % de ces nodules hyposidérifères sur foie hémochromatosique comportent également des aspects de dysplasie à grandes et à petites cellules.

Les « foyers d'hépatocytes altérés », notamment à cellules claires, hyperglycogéniques, oncocytaires, stéatosiques, ou contenant des corps de Mallory ressemblant aux lésions décrites dans des modèles animaux d'hépatocarcinogénèse, ont été rapportés dans le foie humain cirrhotique [35-36].

Des zones de « régénération hépatocyttaire irrégulière », d'étendue diverse ont été décrites par les auteurs japonais. Elles correspondent à des hépatocytes atypiques, pléiomorphes, distribués en nappes irrégulières [37]. Lorsqu'elles sont étendues, elles constitueraient un facteur de risque de survenue d'un CHC chez les malades atteints d'hépatite chronique ou de cirrhose virale C.

La définition et la signification pathogénique de ces « foyers d'hépatocytes altérés » et de « régénération irrégulière » ne sont toutefois pas clairement établies dans le foie humain même si pour certains auteurs, en particulier dans les hépatites virales B et C, la recherche de tels foyers d'hépatocytes altérés pourrait être utilisée dans la stratégie de dépistage du CHC dans les populations à haut risque [36, 37].

## MACRONODULES

Les macronodules sont décelables par l'imagerie sur un foie de cirrhose ; mais leur nature précise est radiologiquement difficile à préciser : macronodule régénératif, dysplasique ou petit CHC ? La question posée par le clinicien, tant au radiologue qu'au pathologiste, n'a pas toujours de réponse formelle ; la concertation pluridisciplinaire et les corrélations anatomocliniques ont permis de mieux comprendre le profil évolutif de ces lésions, de les détecter plus précocement et de proposer des schémas thérapeutiques mieux adaptés.

- Classification actuelle et description morphologique des macronodules sur cirrhose [38-40].

Visibles à l'œil nu (figure 3), les macronodules développés sur foie cirrhotique correspondent à une prolifération hépatocyttaire plus ou moins bien circonscrite, entourée ou non d'une couronne fibreuse. Ils diffèrent des nodules cirrhotiques du

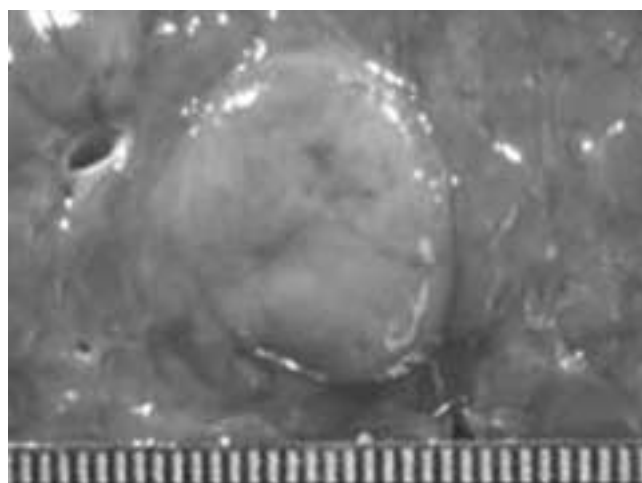


Fig. 3 – Macronodule de 12 mm (vu à la loupe) bombant à la coupe, plus clair que le foie cirrhotique adjacent.

*12 mm macronodule (lense) lighter than the adjacent cirrhotic tissue.*

parenchyme adjacent par leur taille habituellement supérieure à 0,8 cm, leur texture, leur couleur, et leur aspect saillant à la coupe. Ils sont décrits dans la littérature sous une terminologie variée et souvent confuse, et leur classification actuelle repose depuis 1995 sur des critères histologiques établis par un panel d'experts internationaux. Il faut préciser que ces classifications ont été établies sur des pièces opératoires ; leur extrapolation à des prélèvements biopsiques n'a pas été validée.

Le *macronodule régénératif* est une lésion bénigne, hyperplasique, polyclonale, sans atypie cytologique ou architecturale. Souvent de même teinte que les nodules cirrhotiques adjacents, il ne s'en distingue que par sa taille supérieure. Un macronodule régénératif contient plusieurs espaces portes et veines hépatiques terminales. Ses caractères architecturaux et cytologiques sont identiques à ceux des nodules adjacents ; comme ces derniers, il peut présenter des foyers de DGC. Un macronodule régénératif peut régresser et donc ne plus être détecté lors d'examen radiologiques successifs.

Le *macronodule dysplasique* (MND) est une lésion vraisemblablement néoplasique, mais sans caractère macroscopique ou microscopique certain de malignité. Il est soit isochrome par rapport aux nodules cirrhotiques voisins, soit plus clair ou plus foncé (contenant de la bile, du fer ou des remaniements hémorragiques). Selon le consensus international, on en distingue deux types : le *MND de bas grade* comporte des atypies cytologiques discrètes (DGC ou DPC), mais garde une architecture proche de la normale avec des travées qui n'apparaissent que très focalement épaissies, sans formation pseudoglandulaire ; il peut être hypersidérifère. Il est souvent très difficile à différencier du macronodule régénératif. Le *MND de haut grade* comporte des atypies cytologiques et architecturales diffuses ou en foyers, pouvant réaliser un aspect de « nodule dans le nodule » parfois difficile à différencier d'un foyer de CHC bien différencié. Les travées hépatocytaires sont habituellement larges de plus de 2 cellules ; il existe parfois quelques formations pseudoglandulaires et le réseau réticulinique est focalement irrégulier et/ou diminué. Les hépatocytes présentent par endroits des atypies cytonucléaires avec un rapport nucléocytoplasmique élevé et des noyaux hyperchromatiques aux contours irréguliers. Les foyers atypiques peuvent présenter d'autres aspects : absence de surcharge hépatocytaire en fer dans un macronodule par ailleurs hypersidérifère, plages de déplétion glycogénique, foyers de cellules plus claires ou stéatosiques, foyers de DPC... Plusieurs auteurs insistent sur l'intérêt de l'étude du profil vasculaire dans ces MND : augmentation du nombre de sinusoides capillarisés exprimant les antigènes CD34 ou CD31, présence d'artères isolées (mieux visibles après immunomarquage avec l'anticorps anti-actine musculaire lisse  $\alpha$ ), rapprochant le MND de haut grade du CHC. Tous ces aspects histologiques sont parfois ambigus et ne permettent pas d'affirmer avec certitude le diagnostic de CHC bien différencié, laissant ainsi une place au diagnostic de MND de haut grade. Celui-ci pourra néanmoins évoluer vers un authentique petit CHC. En effet, un MND de haut grade peut comporter un ou plus rarement plusieurs micro foyers de CHC (de l'ordre du millimètre, et habituellement bien différencié), décelables seulement au microscope ou un foyer macroscopiquement visible de CHC, de l'ordre du centimètre : c'est alors un « petit CHC ».

Les MND représentent en réalité tout un spectre lésionnel dont la classification en nodules de bas et haut grade est, sans doute, quelque peu arbitraire. Les difficultés diagnostiques sont grandes aux deux extrémités du spectre entre macronodule régénératif et MND de bas grade d'une part, MND de haut grade et CHC d'autre part, sur des critères purement morphologiques.

- Signification des macronodules

De nombreux arguments anatomo-cliniques plaident en faveur de la nature précancéreuse des macronodules dysplasiques :

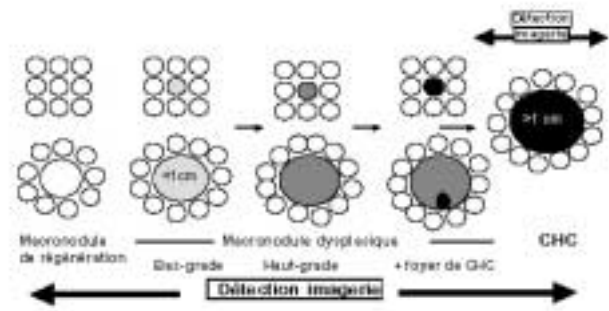


Fig. 4 – Schéma des voies de carcinogenèse sur foie cirrhotique, *de novo* (en haut) ou passant par le macronodule (en bas).  
 DGC : Dysplasie à grandes cellules (nodule cirrhotique ou macronodule). Nodule dysplasique de bas grade.  
 DPC : Dysplasie à petites cellules (nodule cirrhotique ou macronodule). Nodule dysplasique de haut grade.  
 CHC : Carcinome hépatocellulaire. CHC (foyer ou « petit CHC »).  
*Carcinogenesis pathway in the cirrhotic liver. De novo (upper part); via macronodule (lower part).*

ques : leur présence est fortement liée à celle d'un CHC ailleurs dans le foie [40] et le risque de transformation d'un nodule dysplasique en CHC a été démontré dans plusieurs études [41].

À ces arguments morphologiques s'ajoutent des arguments moléculaires et cytogénétiques dont la signification est encore discutée (voir ci-dessous).

Au total, cette voie de l'hépatocarcinogenèse passant par le macronodule dysplasique semble aujourd'hui bien établie. Ceci ne doit pas faire oublier que les nodules cirrhotiques de taille normale peuvent également comporter des foyers atypiques pouvant éventuellement évoluer vers un petit CHC (figure 4). L'intérêt du MND est de pouvoir être détecté par l'imagerie, avant ou dès le début de son évolution cancéreuse, à l'inverse du petit foyer apparaissant dans un nodule cirrhotique de taille normale, qui ne pourra être détecté par imagerie que lorsqu'il aura grossi et atteint la taille d'un petit CHC d'au moins 1 centimètre de diamètre (figure 4).

#### PLACE DE LA BIOPSIE HÉPATIQUE

Elle est d'une indiscutable utilité pour préciser les caractéristiques de la cirrhose (taille des nodules, activité, étiologie), et pour rechercher des signes ayant une valeur prédictive de CHC, comme la DGC. Celle-ci doit être signalée dans le compte rendu du pathologiste.

En revanche, la biopsie dirigée d'une lésion macronodulaire de l'ordre du centimètre doit être discutée en en connaissant les éventuels dangers, même très rares (ensemencement tumoral, hémorragie) et surtout les limites : difficulté d'interprétation, faux négatifs ; elle peut cependant permettre d'affirmer un CHC. La biopsie peut donc être envisagée, avec toutes les précautions (biopsie protégée) si la preuve du cancer n'est pas faite et que celui-ci représente la raison première de l'indication chirurgicale (résection ou transplantation), ou avant la destruction du nodule par radiofréquence.

Enfin, comme cela a été mentionné précédemment, la classification aujourd'hui utilisée pour les macronodules n'a pas encore été validée sur des prélèvements à l'aiguille.

La recherche d'autres anomalies sur la biopsie hépatique est parfois utilisée en recherche clinique comme preuve supplémentaire d'une potentialité maligne. Dans les nodules cirrhotiques, l'index de prolifération hépatocytaire (PCNA, Ag Nor, MIB-1) est habituellement augmenté ; il témoigne d'une régénération, favo-

risant l'accumulation d'altérations génétiques avec une susceptibilité accrue à différents facteurs carcinogènes ou co-carcinogènes [42-44]. Il a été montré, dans des cirrhoses virales C, que des nodules cirrhotiques morphologiquement identiques étaient, pour certains, polyclonaux, régénératifs, et pour d'autres, monoclonaux, néoplasiques [25]. La positivité de marqueurs endothéliaux (CD31, CD34, BNH9) témoins de la capillarisation des sinusoides [45] ou encore un profil vasculaire particulier avec positivité de l'actine musculaire lisse de type  $\alpha$  [46] sont parfois recherchés, ainsi que l'hypertrophie nucléolaire [47]. Il a de plus été montré qu'il existait dans la cirrhose, certes avec une fréquence moindre, des anomalies génétiques présentes dans le CHC et absentes dans le foie normal (voir ci-dessous).

## Le petit CHC

La plupart des petits CHC sont des nodules bien différenciés avec une limite externe mal définie : c'est le « petit CHC à limites indistinctes » décrit par Kojiro [48]. Le petit CHC peut également avoir des limites nettes ; même de petite taille, il n'est pas toujours bien différencié. Au fur et à mesure que la taille du nodule augmente (10 à 15 mm), du tissu tumoral moins bien différencié se développe formant un « nodule dans le nodule » visible macro ou microscopiquement. Progressivement, le tissu moins bien différencié remplace le tissu bien différencié (taille 2-3 cm) [48]. Enfin, le petit CHC peut avoir un aspect multinodulaire, pénétré par un stroma fibreux d'aspect différent de la fibrose cernant les nodules cirrhotiques du foie adjacent.

## Les lésions précancéreuses sur foie non cirrhotique

### FOIE FIBREUX

Dans les hépatites chroniques, il peut exister, avec une fréquence moindre que sur un foie cirrhotique, des lésions microscopiques, notamment de DGC, dont la présence semble corrélée aux degrés d'activité et de fibrose de l'hépatite [49, 50]. En l'absence d'hépatite chronique, la surcharge en fer est fréquente ; lorsque celle-ci est importante, la détection de foyers hyposidérifères infralobulaires a valeur de lésion précancéreuse comme sur un foie cirrhotique [51].

### FOIE NON FIBREUX

En dehors de la survenue du CHC sur foie sain dont le prototype le mieux décrit est le carcinome hépatocellulaire fibrolamellaire [52], la possible transformation d'un adénome

hépatocellulaire en CHC est rare, mais documenté, notamment au cours de maladies métaboliques (par exemple : glycogénose) ou de traitements hormonaux stéroïdiens [5] et plus rarement en dehors de ces contextes [54-55].

Au total, la détection et la meilleure connaissance des lésions précancéreuses a une incidence pratique : au plan pronostique, elles représentent des facteurs de risque additionnels de développement d'un CHC ou de sa récurrence après résection, qu'il s'agisse d'un foie cirrhotique ou non cirrhotique ; au plan thérapeutique, la découverte de lésions précancéreuses sur un foie cirrhotique, associées à un ou plusieurs nodules cancéreux, est une indication plutôt à une transplantation qu'à une résection ou traitement par radiofréquence, dans l'attente, encore hypothétique, de thérapies préventives du CHC.

## L'imagerie

L'imagerie est la méthode de choix pour la détection des nodules. Lorsqu'ils sont volumineux (> 3 cm), il est en règle générale assez facile de distinguer le CHC des autres nodules. Du fait des progrès techniques des appareils, la sensibilité et la spécificité des résultats ne cessent d'augmenter. Cependant, cette spécificité et cette sensibilité restent toujours insuffisantes au fur et à mesure que le seuil de détection des nodules augmente. Plus les nodules sont petits, plus les marges d'erreur entre CHC, nodules dysplasiques (haut grade, bas grade) et macronodules régénératifs deviennent grandes. Actuellement, seules les lésions supérieures à 1 cm peuvent être différenciées avec une spécificité acceptable. Le suivi par imagerie d'un nouveau nodule qui n'a pas les caractéristiques typiques du CHC reste aujourd'hui la méthode la plus fiable pour identifier un CHC (tableau III).

La détection en imagerie du CHC et des nodules dysplasiques est importante chez les malades cirrhotiques car le nombre, la taille et le type de lésions focales conditionnent fortement la prise en charge du patient.

## Les signes radiologiques des nodules

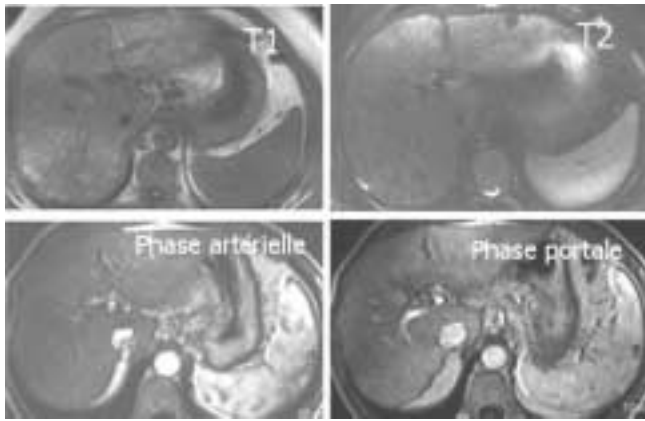
La transplantation hépatique offre un bon outil de contrôle de la performance des techniques d'imagerie. Ces dernières évoluent rapidement, ainsi que la connaissance de la nature des lésions focales, nous ne retiendrons que les données récentes provenant de centres ayant une bonne connaissance des corrélations anatomo-radiologiques.

**Tableau III.** – Arguments radiologiques pour aider à la classification des nodules [59-63].

*Nodules classification: radiologic arguments [59-63].*

Nodule	Bénin*	Frontière**	Malin
	Taille	< 1 cm	
Forme	Triangulaire Contour irrégulier		Rond/ovale
Image IRM	Hypo intense T1 — T2	Hypo intense T1 Iso/hypo intense T2	Intensité variable T1 Hyper-intense T2 +++
Variation/taille à 2 examens successifs	Diminution Disparition Stabilité		Augmentation
Autres lésions en imagerie	Troubles vasculaires		Présence d'un autre CHC

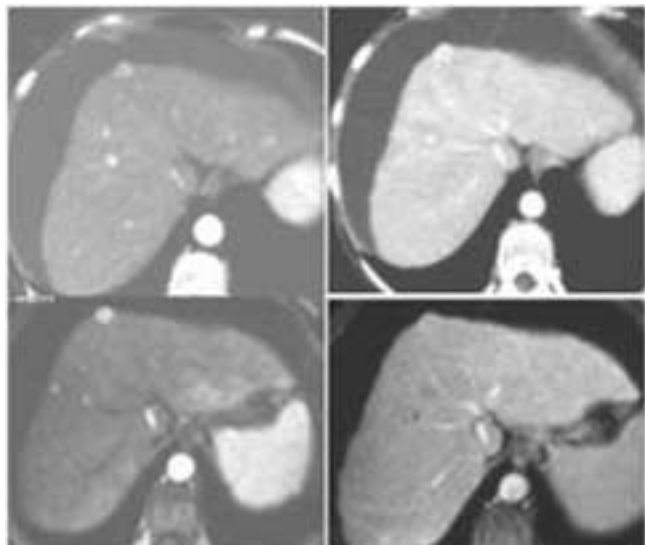
\* Correspondrait en anatomo-pathologie au macronodule de régénération ou à d'autres entités (ex Hyperplasie nodulaire focale-like, images construites en rapport avec des lésions vasculaires); \*\* Correspondrait en anatomo-pathologie au nodule dysplasique ; \*\*\* : un nodule qui prend intensément le contraste à la phase artérielle du bolus est un CHC dans 8-9 cas/10 en IRM et en TDM.  
IRM : imagerie par résonance magnétique ; TDM : tomodynamométrie



**Fig. 5** – Nodules dysplasiques en IRM. Hypointense en T2 et absence de prise de contraste à la phase artérielle.

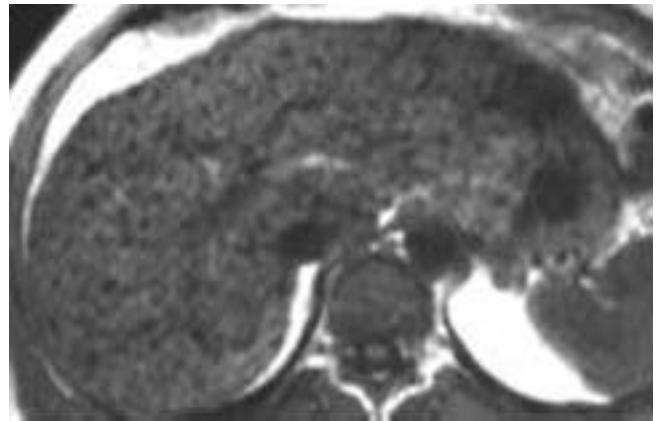
*Dysplastic nodule. MRI. Hypointense in T2 and no contrast during the arterial phase.*

À titre d'exemple, sur 49 malades transplantés ayant eu dans les 6 mois précédents une échographie Doppler (94 %), un scanner (33 %) et/ou une IRM (55 %) après injection de produit de contraste, il a été mis en évidence dans 2 à 8 % des cas, différents types de lésions focales dont un nombre important furent interprétées comme malignes ou pré malignes [61]. L'échographie Doppler a détecté les plus grosses tumeurs (sensibilité, 40 % ; spécificité, 100 %) et aucun nodule dysplasique. Sur une base individuelle, le scanner et l'IRM ont une sensibilité faible (20 et 27 %) et une bonne spécificité (100 et 94 %) pour les nodules dysplasiques (figure 5) ; pour le CHC, la sensibilité était de 50 et 70 % et la spécificité de 79 et 82 % (figure 6). Aucune technique n'a été capable de détecter de petites lésions malignes ou pré malignes ; en conséquence, après examen anatomo-pathologique des explants, 10 % des malades excédaient le nombre de tumeurs requis pour la transplantation [61]. Il semble admis que l'écho Doppler ne doit pas être la seule technique de surveillance d'un malade cirrhotique en attente de transplantation [62]. Cependant, il a été récemment proposé d'utiliser l'échographie avec injection de produit de contraste pour détecter les nodules dysplasique de haut grade. Sur un total de 500 malades cirrhotiques suivis, 61 ont développé des nodules



**Fig. 6** – Petit carcinome hépatocellulaire. haut : TDM ; bas : IRM. à gauche : phase artérielle ; à droite : phase portale.

*Small HCC. CT scan upper part; MRI lower part. Left: arterial phase; right: portal phase.*



**Fig. 7** – Nodules hypersidérifères.

*Hyper siderotic nodules.*

(49 en unifocal et 12 en multifocal). Quarante et un malades avec des lésions de plus de 3 cm ont eu une ponction biopsie hépatique, une écho avec injection de produit de contraste et un scanner spiralé ; 20 nodules étaient diagnostiqués CHC sur la biopsie, et 21 nodules étaient d'autre nature (14 MNR, 3 MND de bas grade, 4 MND de haut grade). Le flux artériel intra tumoral était détecté dans 19/20 des CHC et dans 6/21 des autres nodules ; 4 de ces 6 nodules étaient de haut grade dont 2 ont évolué vers le CHC [63]. Les nodules surchargés en fer (en anatomo-pathologie) ne peuvent pas être différenciés sur des critères d'imagerie en nodules de régénération ou dysplasiques [64] (figure 7).

D'autres techniques comme l'injection artérielle et la réalisation d'une tomodesitométrie à la phase artérielle, puis portale ont été proposées pour accroître la sensibilité et la spécificité des résultats ; que ce soit pour le diagnostic de CHC, MNR ou MND, elles se sont avérées décevantes [65-67]. La meilleure façon de détecter les nodules semble encore aujourd'hui la surveillance régulière des malades. Au Japon, la surveillance des malades cirrhotiques s'exerce de la manière suivante :  $\alpha$ -FP et PIVKA-II tous les 2 mois, échographie tous les 3 mois, scanner ou IRM tous les 6 mois ; ceci permet de détecter précocement des petits CHC < 2 cm et les stades précoces du processus de carcinogenèse [58]. Même si beaucoup d'auteurs préfèrent l'IRM, le scanner spiralé multi-coups donne de très bons résultats [68].

Au total, en dépit du nombre important de travaux, très rares sont les grandes séries comportant une étude couplant l'imagerie et l'anatomie pathologique, les 2 étant réalisées par des équipes expertes. Par ailleurs, tant que le *gold standard* de la classification restera l'anatomie pathologique, il est évident que les résultats fournis par l'imagerie resteront entachés d'une certaine marge d'erreur et cela, *a fortiori* sur une biopsie à l'aiguille. Actuellement, aucune technique ne permet de connaître le nombre exact de tumeurs chez l'ensemble des malades cirrhotiques. De plus, toutes les tumeurs détectées chez un malade cirrhotique ne sont pas des CHC ou des lésions précancéreuses ; il peut s'agir, avec une fréquence certes bien moindre, de lésions de type hyperplasie nodulaire focale, dites HNF-like [61, 69]. Il paraît raisonnable de s'assurer de la malignité du nodule avant de le détruire (radiofréquence), et ce, d'autant plus que le nodule est la raison principale de la transplantation.

## Anomalies génétiques

Etudier les lésions initiales observées au cours de la cancérogénèse hépatique humaine nécessite une étroite corrélation entre

l'analyse morphologique des lésions (description et repérage, microdissection) et les analyses moléculaires. Leur interprétation n'a de sens que dans la mesure où les résultats sont corrélés aux données cliniques et évolutives de la maladie. C'est l'objectif de la Collection Nationale du Carcinome Hépatocellulaire (rentrant dans le cadre des Centres de Ressources Biologiques), constituée de foie tumoral et non tumoral provenant de pièces opératoires obtenues après résection ou transplantation. Cette collection offre la possibilité d'effectuer une recherche fondamentale de type transcriptome ou protéome sur le tissu hépatique (CHC de tailles différentes, lésions prénéoplasiques, foie non tumoral de nature diverse : cirrhotique, fibreux, subnormal) et les produits dérivés (ADN, ARN, protéines). Ce matériel est prélevé et échantillonné dans des conditions optimales de fiabilité (contrôle de qualité des échantillons prélevés) et de conservation. Par ailleurs, les informations cliniques et anatomo-pathologiques ainsi que le suivi du patient après la chirurgie sont disponibles ; ainsi sera-t-il possible d'étudier les relations entre les données fondamentales et cliniques et/ou anatomo-pathologiques. Ceci devrait permettre la mise au point de nouvelles techniques pour identifier les sujets à risque de développer un CHC, mieux caractériser les petites tumeurs et connaître les facteurs pronostiques en fonction des différentes étiologies. Cette approche pourrait permettre de caractériser des mécanismes initiaux susceptibles de servir ultérieurement de marqueurs diagnostiques de cancérisation ou de cibles thérapeutiques.

## CHC sur cirrhose

Le nombre de publications faisant appel à des techniques de plus en plus rapides et fiables, s'appuyant sur la connaissance du génome humain croît de façon exponentielle [70-71]. Les altérations génétiques observées dans les CHC ont le plus souvent comme principales conséquences l'altération des voies de carcinogenèse (comme P53 et RB1) ou l'activation de voie de signalisation comme la voie Wnt (mutation de la  $\beta$ -caténine ou inactivation de l'Axine1). Par ailleurs, les CHC liés à l'exposition au virus de l'hépatite B présentent une instabilité chromosomique alors que les CHC avec d'autres facteurs de risque (alcool, virus de l'hépatite C et hémochromatose) se développent dans un contexte de stabilité chromosomique. Une caractérisation systématique de 43 altérations génétiques dans une série de 137 CHC opérés a mis en évidence que les pertes des bras chromosomiques 6q et 9p étaient des facteurs prédictifs de la survie chez les

malades traités par résection hépatique. Ces nouvelles variables étaient indépendantes de l'envahissement vasculaire, dans une analyse multivariée selon le modèle de Cox [74]. Parmi les autres altérations chromosomiques communément retrouvées dans les CHC, la délétion du chromosome 4 est considérée comme une des plus importantes avec la perte du chromosome 8p. Il a été montré par hybridation génomique comparative (CGH) et par des études d'allélotypage que dans le CHC, les pertes du chromosome 4q sont significativement plus fréquentes chez les malades porteurs du VHB que chez ceux indemnes de tous marqueurs viraux [75-76].

Par une étude de PCR en temps réel à grande échelle (250 gènes) et portant sur un grand nombre de CHC, il a été identifié un nombre limité de transcrits dont la sur- ou la sous-expression permet une caractérisation moléculaire de malignité avec une performance diagnostique élevée [77]. Sur un total de 219 gènes, 44 étaient exprimés de façon différentielle. Treize gènes parmi les plus performants ont été retenus pour calculer un index moléculaire permettant de classer correctement les CHC (tableau IV).

À côté de l'étude transcriptome, se développent plus lentement des techniques de type protéome. En effet, l'approche méthodologique fondée sur l'analyse des ARN messagers ne rend pas compte des modifications qualitatives et quantitatives des protéines codées par le génome de la cellule, et en particulier des nombreuses anomalies post-traductionnelles rapportées dans les cellules tumorales. La caractérisation des protéines dont l'expression est modulée lors des différentes étapes de la cancérogenèse hépatique est donc essentielle pour la compréhension des mécanismes conduisant au développement du CHC. Un objectif majeur aujourd'hui est l'identification des protéines exprimées différemment entre un foie normal et un foie avec CHC. L'approche de référence pour la comparaison de ces protéomes repose sur l'association de l'électrophorèse bi-dimensionnelle (2D-PAGE) ou la technique SELDI-ProteinChip, basée sur la fixation des protéines sur une surface fonctionnalisée et la spectrométrie de masse.

## Lésions pré-néoplasiques

Nous ne disposons aujourd'hui que de peu de données de biologie moléculaire concernant les lésions prénéoplasiques [78]. Même s'il n'existe pas de corrélation formelle entre clonalité

**Tableau IV.** – Liste des 13 gènes sélectionnés pour le calcul de l'index moléculaire du CHC avec la valeur de l'aire sous la courbe (AUC) pour le diagnostic du CHC [77].

*List of 13 selected genes to calculate the molecular index of HCC and the value of the area under the curve for the diagnosis of HCC [77].*

Gène	Définition	Fonction	AUC
TERT	Télomerase transcriptase reverse	Transcriptase reverse	0,95
IGF2	Insulin-like growth factor 2	Facteur de croissance	0,95
Connexin 26/GJB2	Connexine 26	Molécule gap junction	0,95
Tie2/TEK	Tie2/TEK tyrosine kinase	Récepteur Tyrosine kinase	0,94
TIAM1	T-cell lymphoma invasion and métastasis 1	Facteur d'échange GDP-GTP	0,91
CXCL12	Chemokine (C-X-C motif) ligand 12	Chemokine	0,91
TOP2A	Topoisomerase (DNA) II alpha	DNA topoisomérase	0,88
A2M	Alpha-2-macroglobuline	Inhibiteur de protéase	0,87
PLG	Plasminogène	Proenzyme	0,88
p14ARF/CDKN2A	Alternative reading frame p14	Contrôle du cycle cellulaire	0,85
PDGFRA	Récepteur alpha du Platelet-derived growth factor	Récepteur tyrosine kinase	0,82
MKI67	Antigène identifié par l'anticorps monoclonal Ki-67	Prolifération cellulaire	0,81
THBS1	Thrombospondine 1	Molécule d'adhésion	0,80

et classification histologique, le caractère monoclonal des macronodules dysplasiques serait en faveur de leur nature néoplasique. Diverses altérations génétiques ont été mises en évidence, par exemple des anomalies de ploïdie, des pertes d'hétérozygotie, une instabilité des microsatellites, une augmentation de l'activité télomérasique... Les principales données portant sur l'étude de la monoclonalité et des déséquilibres alléliques sont présentées dans le tableau V.

Par ailleurs, l'index moléculaire développé et validé pour l'étude du CHC a été utilisé pour l'étude des lésions macronodulaires précancéreuses ou supposés telles [77]. Les prélèvements ont été obtenus par microdissection laser de coupes congelées et les transcrits ont été quantifiés par PCR en temps réel (technique SybR green). Cet index moléculaire a permis de classer correctement 44 des 45 macronodules en 2 groupes (bénins et malins). Cet index devrait être très utile pour mieux classer les macronodules dysplasiques.

## CHC sur foie sain

Très peu de données sont disponibles dans la littérature [86]. Les CHC qui se développent sur foie sain sont particuliers ; en effet, les facteurs de risque habituels de CHC ne sont pas retrouvés chez ces malades. La transformation maligne d'un adénome prend la forme, au diagnostic, d'un CHC développé sur

foie sain. Dans une étude portant sur les adénomes hépatocellulaires, une inactivation des deux allèles du gène *TCF1/HNF1* a été observée dans 50 % des cas, soit chez des malades présentant un *MODY3* (avec inactivation du deuxième allèle dans la tumeur), soit de manière sporadique (les deux mutations étant d'origine somatique) [90]. De plus, des mutations bi-alléliques de *TCF1/HNF1* ont été mis en évidence dans quelques rares cas de CHC développés sur foie sain. Ces résultats ont permis de montrer qu'*HNF1* répond aux critères génétiques d'un gène suppresseur de tumeur pour le développement des adénomes et d'un sous-groupe particulier de CHC. Ainsi, un schéma de carcinogenèse peut être proposé (figure 8). Cependant, d'autres altérations génétiques récurrentes dans ce groupe de tumeurs restent encore à identifier.

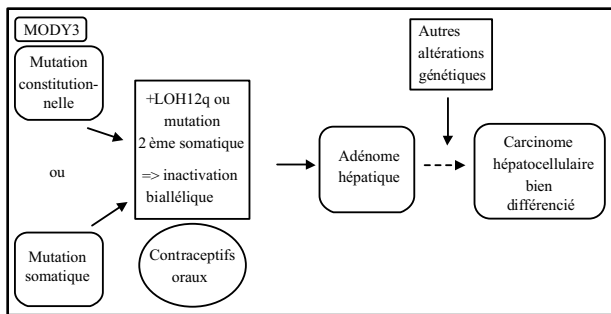
## Conclusion

Il ne fait aucun doute que nous sommes aujourd'hui à la croisée des chemins. L'ensemble de la communauté médicale et hépatologique en particulier sait que le CHC n'est plus une tumeur qui apparaît du jour au lendemain sous forme d'une tumeur volumineuse où tous les espoirs thérapeutiques sont dépassés. Le CHC se développe sur des terrains bien particuliers ; certains sont connus : cirrhose, hépatite chronique, surcharge en

**Tableau V.** – Altérations génétiques dans les lésions préneoplasiques. Revue de la littérature [75].  
*Genetic alteration in preneoplastic lesions. Literature review [75].*

Méthode d'investigation et nombre de cas	Statut viral	Lésions précurseurs altérations génétiques	Références
LOH n = 14	VHB, VHC, non viral	Cirrhose à côté du CHC Perte 8p	Kishimoto [79]
LOH n = 20		Pertes plus fréquentes en progressant vers le CHC	Roncalli [80]
LOH n = 10		Cirrhose à côté du CHC Pertes 4q, 8p	Maggioni [81]
LOH n = 10		Dysplasie Pertes 4q, 6q, 8p	Maggioni [81]
LOH n = 7		Cirrhose à côté du CHC Pertes 4q, 8p, Xq	Yeh [82]
CGH n = 3	VHB	Hyperplasie adénomateuse <sup>1</sup> Gain 1q32-qter, 20p	Wong [83]
CGH n = 12	VHB	Cirrhose à côté du CHC Aucune	Wong [83]
CGH n = 12	VHB, VHC, non viral	Dysplasie Pertes 4q, 16q, 17p Gain 17q	Zondervan [84]
CGH n = 9		Dysplasie Altération dans la DPC Absence dans la DGC	Marchio [85]
CGH n = 26	VHB, VHC	Dysplasie Perte 8p et gain 1q dans 3 DGC	Tornillo [86]
ISH n = 5		Adénome Aucune	Nasarek [87]
ISH n = 5	VHB, VHC, non viral	DGC Polysomie 1, 7, 17, 18	Terris [88]
ISH n = 3	VHC	DPC Polysomie 1, 7, 17, 18 dans 1 cas	Terris [88]
CGH n = 1	VHB	Dysplasie Pertes 5pter, 17 pter, 18p11.2-pter	Van Dekken [78]
CGH n = 1	VHC	Dysplasie Pertes 17p12-p13 Gains 1q25-q31, 1q41-qr2	Van Dekken [78]

<sup>1</sup> Hyperplasie adénomateuse : correspond à nodule macrorégénératif et/ou dysplasique ; CGH : hybridation génomique comparative ; LOH : perte d'hétérozygotie.



**Fig. 8** – Schéma de carcinogénèse sur foie non-cirrhotique passant par l'adénome hépatocellulaire.  
*Carcinogenesis pathway in the non cirrhotic liver via hepatocellular adenoma.*

fer avec ou sans fibrose, stéatose, adénome ; d'autres sont encore inconnus. Par une meilleure connaissance des terrains prédisposants et des lésions préneoplasiques (lésions microscopiques ou nodules macroscopiques), il sera possible, grâce à la biologie moléculaire, de posséder des arguments sur le potentiel malin du nodule ou du foie en général, sur l'agressivité potentielle de la tumeur et sur la réponse thérapeutique aux nouvelles molécules. Dans cette aventure moderne, l'hépatologue a un rôle prédominant à jouer dans le recueil des informations, car les CHC ne sont pas les mêmes selon le sexe, l'âge, l'étiologie, les facteurs jouant un rôle prédisposant (alcool, tabac, exposition à des agents toxiques, médicaments inducteurs...), les facteurs héréditaires, etc. À côté de l'imagerie qui détectera de façon de plus en plus fiable des nodules de taille inférieure au cm, une place majeure sera accordée à la qualité et à la conservation des

**Tableau VI.** – Dépistage du CHC : conduite pratique.  
*HCC screening: practical attitude.*

Facteurs jouant un rôle co-carcinogène : alcool, tabac, diabète type 2/obésité, alimentation (démontré, probable ou hypothétique)	Échographie Découverte d'un nodule <sup>a</sup>	Imagerie (IRM, scanner)	Biopsie	Biologie moléculaire <sup>b</sup>
<b>Maladies fréquentes</b>				
- Cirrhose	Dépistage obligatoire <sup>c</sup>	> 2 cm → CHC	CHC	
	Intervalle régulier	1 et 2 cm → ? / bénin	nodule dysplasique	
si DGC/DPC <sup>d</sup> ou foyers hyposidérifères sur la biopsie lors des surcharges en fer			Surveillance renforcée <sup>e</sup>	
	<1 cm <sup>f</sup>	Surveillance	bénin	
- Hépatite chronique - Stéato hépatite - Fibrose avec ou sans surcharge en fer	Dépistage non codifié <sup>g</sup>			
<b>Maladies rares/ exceptionnelles</b>				
	Adénome, adénomatose <sup>h</sup>			
	Glycogénose			
	Porphyrie aiguë			

<sup>a</sup> Tous les nodules découverts ne sont pas hépatocytaires et tous les nodules hépatocytaires ne sont pas des lésions précancéreuses.  
<sup>b</sup> La biologie moléculaire (dans un premier temps sur tissu prélevé dans les nodules et dans la cirrhose) devrait apporter des renseignements majeurs : diagnostiques, pronostiques, etc.  
<sup>c</sup> Le dépistage présente un intérêt capital chez les patients < 60 ans, à très haut risque de développer un CHC et en dehors du contexte de transplantation. Chez les sujets âgés (> 70 ans), les patients avec cirrhose Child C, et les patients candidats à la transplantation, le dépistage ne présente pas d'intérêt.  
<sup>d</sup> La signification des autres lésions préneoplasiques n'est pas encore fermement établie.  
<sup>e</sup> Surveillance renforcée : consiste à confirmer le diagnostic de CHC (imagerie, biopsie). Il n'est pas acceptable de transplanter un patient sans preuve de CHC sur la seule indication d'un nodule supposé être un CHC. Il n'est pas recommandé de détruire un CHC (ex. radio fréquence) sans preuve de sa malignité.  
<sup>f</sup> Ces nodules peuvent rester stable ou régresser, voire disparaître.  
<sup>g</sup> Dépistage non codifié car l'incidence du CHC est probablement très faible.  
<sup>h</sup> Quel que soit le mode de découverte (par hasard, tests hépatiques anormaux, maladie métabolique, prise d'anabolisants, hémorragie intra hépatique, etc.), les nodules hépatocytaires de taille > à 3 cm sont réséqués quand le diagnostic d'adénome est porté ou simplement suspecté ; pour les adénomes de petite taille, la découverte d'une dysplasie renforce la surveillance ou pousse d'emblée à la résection.

liquides biologiques et des prélèvements tissulaires. Grâce aux nouvelles technologies, ces liquides et tissus vont certainement fournir des données encore insoupçonnées qu'il faudra prendre en compte pour le suivi et le traitement du CHC.

Dans l'attente de ces résultats, il nous faut adopter une attitude pragmatique pour dépister le plus tôt possible les malades à haut risque de développer un CHC susceptible de bénéficier d'un traitement curateur (tableau VI) [91-92].

## RÉFÉRENCES

1. Tratner I. De l'efficacité de la politique de prévention et de dépistage dans la lutte contre le cancer. *Médecine/Sciences* 2003;19:368-70.
2. Bouvier AM, Remontet L, Estève J, Faivre J. Estimation de l'incidence nationale des cancers du foie en 2000 et de son évolution depuis 20 ans (abstract). *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:A72.
3. Okuda K. Hepatocellular carcinoma : recent progress. *J Hepatol* 2002;32:225-37.
4. Yuen MF, Cheng CC, Laufer JJ, Lam SK, Ooi CG, Lai CL. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment : Hong Kong experience. *Hepatology* 2000;31:330-5.
5. Thorgeirsson SS, Grisham JW. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2002;31:339-46.
6. Le Bail B, Bernard PH, Carles J, Balabaud C, Bioulac-Sage P. Prevalence of liver cell dysplasia and association with HCC in a series of 100 cirrhotic liver explants. *J Hepatol* 1997;27:835-42.
7. Mion F, Grozel L, Boillot O, Paliard P, Berger F. Adult cirrhotic liver explants : Precancerous lesions and undetected small hepatocellular carcinomas. *Gastroenterology* 1996;111:1587-92.
8. Sherman M. Alphafetoprotein : an obituary. *J Hepatol* 2001;34:603-5.
9. Giardina MG, Matarazzo M, Morante R, Lucariello A, Varriale A, Guardasole V, et al. Serum alpha-L-fucosidase activity and early detection of hepatocellular carcinoma : a prospective study of patients with cirrhosis. *Cancer* 1998;83:2468-74.
10. Mita Y, Aoyagi Y, Yanagi M, Suda T, Suzuki Y, Asakura J. The usefulness of determining des-gamma-carboxy prothrombin by sensitive enzyme immunoassay in the early diagnosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1998;82:1643-8.
11. Marrero JA, Su GL, Wei W, Emick D, Conjeevaram HS, Fontana RJ, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology* 2003;37:1114-21.
12. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325:675-80.
13. Oka H, Tamori A, Kuroki T, Kobayashi K, Yamamoto S. Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994;19:61-6.
14. Cottone M, Turri M, Caltagirone M, Parisi P, Orlando A, Fiorentino G, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with Child's A cirrhosis : an 8-year prospective study by ultrasound and alphafetoprotein. *J Hepatol* 1994;21:1029-34.
15. Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, Aourousseau MH, Mal F, Meicler C, et al. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994;20:65-71.
16. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, Gueli C, Marchesini G, Pisi E. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996;78:977-85.
17. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-30.
18. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Arase Y, Tsubota A, Chayama K, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis : a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993;18:47-53.
19. Ganne-Carrié N, Chastang C, Chapel F, Munz C, Pateron D, Sibony M, et al. Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large cell dysplasia in Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:1112-8.
20. Velazquez RF, Rodriguez M, Navascues CA, Linares A, Perez R, Sotorrios NG, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:520-7.
21. Poon TC, Yip TT, Chan AT, Yip C, Yip V, Mok TS, et al. Comprehensive proteomic profiling identifies serum proteomic signatures for detection of hepatocellular carcinoma and its subtypes. *Clin Chem* 2003;49:752-60.
22. Steel LF, Mattu TS, Mehta A, Hebestreit H, Dwek R, Evans AA, et al. A proteomic approach for the discovery of early detection markers of hepatocellular carcinoma. *Dis Markers* 2001;17:179-89.
23. Bioulac-Sage P, Bedossa P, Guettier C. Lésions hépatocytaires précancéreuses. In : *Pathologie hépatique tumorale*. Groupe METAVIR. Elsevier (ed) 2002,45-58.
24. Le Bail B, Bioulac-Sage P, Tran Van Nhieu J, Zafrani ES. Approche actuelle de la carcinogénèse hépatique. De la cirrhose au carcinome hépatocellulaire. *Ann Pathol* 1995;15:332-47.
25. Paradis V, Dargere D, Bonvoust F, Rubbia-Brandt L, Ba N, Bioulac-Sage P, et al. Clonal analysis of micronodules in virus C-induced liver cirrhosis using laser capture microdissection (LCM) and HUMARA assay. *Lab Invest* 2000;80:1553-9.
26. Terasaki S, Kaneko S, Kobayashi K, Nonomura A, Nakanuma Y. Histological features predicting malignant transformation of nonmalignant hepatocellular nodules : a prospective study. *Gastroenterology* 1998;115:1216-22.
27. Borzio M, Bruno S, Roncalli M, Colloredo Mels G, Ramella G, Borzio F, Leandro G, et al. Liver cell dysplasia is a major risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Gastroenterology* 1994;108:812-17.
28. Guettier C, Ganne-Carrié N, Zioli M, Arotcarena R, Christidis C, Beaugrand M. Comment et pourquoi rechercher la dysplasie hépatocyttaire à grandes cellules sur ponction-biopsie hépatique ? *Ann Pathol* 2001;21:137-44.
29. Libbrecht L, Craninx M, Nevens F, Desmet V, Roskams T. Predictive value of liver cell dysplasia for development of hepatocellular carcinoma in patients with non-cirrhotic and cirrhotic chronic viral hepatitis. *Histopathology* 2001;39:66-73.
30. Scoazec JY. Dysplasie hépatocyttaire : lésions pré- ou péricancéreuse ? *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:433-7.
31. Anthony PP, Vogel CL, and Barker LF. Liver cell dysplasia : a premalignant condition. *J Clin Pathol* 1973;26:217-23.
32. Paradis V, Youssef N, Dargere D, Ba N, Bonvoust F, Deschatrette J, et al. Replicative senescence in normal liver, chronic hepatitis C, and hepatocellular carcinomas. *Hum Pathol* 2001;32:327-32.
33. Watanabe S, Okita K, Harada T, Kodama T, Numa Y, Takemoto T, et al. Morphologic studies of the liver cell dysplasia. *Cancer* 1983;51:2197-205.
34. Deugnier YM, Charalambous P, Le Quilleuc D, Turlin B, Searle J, Brissot P, et al. Preneoplastic significance of hepatic iron-free foci in genetic hemochromatosis : a study of 185 patients. *Hepatology* 1993;18:1363-9.
35. Bannasch P, Haertel T, Su Q. Significance of hepatic preneoplasia in risk identification and early detection of neoplasia. *Toxicol Pathol* 2003;31:134-9.
36. Su Q, Bannasch P. Relevance of hepatic preneoplasia for human hepatocarcinogenesis. *Toxicol Pathol* 2003;31:126-33.

37. Shibata M, Morizane T, Uchida T, Yamagami T, Onozuka Y, Nakano M, et al. Irregular regeneration of hepatocytes and risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis and cirrhosis with hepatitis-C-virus infection. *Lancet* 1998;351:1773-7.
38. Theise ND, Park YN, Kojiro M. Dysplastic nodules and hepatocarcinogenesis. *Clin Liver Dis* 2002;6:497-512.
39. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995;22:983-93.
40. Le Bail B, Belleannée G, Bernard PH, Saric J, Balabaud C, Bioulac-Sage P. Adenomatous hyperplasia in cirrhotic livers, histological evaluation, cellular density, and proliferative activity of 35 macronodular lesions in the cirrhotic explants of 100 adults French patients. *Hum Pathol* 1995;26:897-906.
41. Borzio M, Fargion S, Borzio F, Francanzani AL, Croce AM, Stoffolini S, et al. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 2003 (in press).
42. Borzio M, Trere D, Borzio F, Ferrari AR, Bruno S, Roncalli M, et al. Hepatocyte proliferation rate is a powerful parameter for predicting hepatocellular carcinoma development in liver cirrhosis. *Mol Pathol* 1998;51:96-101.
43. Park YN, Chae KJ, Kim YB, Park C, Theise N. Apoptosis and proliferation in hepatocarcinogenesis related to cirrhosis. *Cancer* 2001;92:2733-8.
44. Donato MF, Arosio E, Monti V, Fasani P, Prati D, Sangiovanni A, et al. Proliferating cell nuclear antigen assessed by a computer-assisted image analysis system in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2002;34:197-203.
45. Frachon S, Gouysse G, Dumortier J, Couvelard A, Nejari M, Mion F, et al. Endothelial cell marker expression in dysplastic lesions of the liver : an immunohistochemical study. *J Hepatol* 2001;34:850-7.
46. Roncalli M, Roz E, Coggi G, Di Rocco MG, Bossi P, Minola E, et al. The vascular profile of regenerative and dysplastic nodules of the cirrhotic liver : implications for diagnosis and classification. *Hepatology* 1999;5:1174-8.
47. Trere D, Borzio M, Morabito A, Borzio F, Roncalli M, Derenzini M. Nucleolar hypertrophy correlates with hepatocellular carcinoma development in cirrhosis due to HBV infection. *Hepatology* 2003;37:72-8.
48. Kojiro M, Nakashima O. Histopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with special reference to small early stage tumors. *Semin Liver Dis* 1999;19:287-96.
49. Bralet MP, Regimbeau JM, Pineau P, Dubois S, Loas G, Degos F, et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver : epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology* 2000;32:200-4.
50. Bioulac-Sage P, Le Bail B, Winnock M, Balabaud C, Bernard C, Blanc JF, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma in nonfibrotic livers. *Hepatology* 2000;32:1411-2.
51. Blanc JF, De Ledinghen V, Trimoulet P, Le Bail B, Bernard PH, Saric J, et al. Premalignant lesions and hepatocellular carcinoma in a non-cirrhotic alcoholic patient with iron overload and normal transferrin saturation. *J Hepatol* 1999;30:325-9.
52. Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, Madariaga J, Nalesnik M, Marsh W. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma : imaging and pathologic findings in 31 recent cases. *Radiology* 1999;213:352-61.
53. Gossmann J, Scheuermann EH, Frilling A, Geiger H, Dietrich CF. Multiple adenomas and hepatocellular carcinoma in a renal transplant patient with glycogen storage disease type 1a (von Gierke disease). *Transplantation* 2001;72:343-4.
54. Scott FR, el-Refaie A, More L, Scheuer PJ, Dhillon AP. Hepatocellular carcinoma arising in an adenoma : value of QBend 10 immunostaining in diagnosis of liver cell carcinoma. *Histopathology* 1996;28:472-4.
55. Ferrell LD. Hepatocellular carcinoma arising in a focus of multilobular adenoma. A case report. *Am J Surg Pathol* 1993;17:525-9.
56. Murakami T, Mochizuki K, Nakamura H. Imaging evaluation of the cirrhotic liver. *Semin Liver Dis* 2001;21:213-24.
57. Tsuchiyama T, Terasaki S, Kaneko S, Kaji K, Kobayashi K, Matsui O. Tiny staining spots in liver cirrhosis associated with HCV infection observed by computed tomographic hepatic arteriography : follow-up study. *J Gastroenterol* 2002;37:807-14.
58. Shimizu A, Ito K, Koike S, Fujita T, Shimizu K, Matsunaga N. Cirrhosis or chronic hepatitis : evaluation of small (< or = 2cm) early-enhancing hepatic lesions with serial contrast-enhanced dynamic MR imaging. *Radiology* 2003;226:550-5.
59. Kanematsu M, Hoshi H, Yamada T, Murakami T, Kim T, Kato M, et al. Small hepatic nodules in cirrhosis : ultrasonographic, CT, and MR imaging findings. *Abdom Imaging* 1999;24:47-55.
60. Ishikawa M, Yogita S, Miyake H, Fukuda Y, Harada M, Wada D, et al. Differential diagnosis of small hepatocellular carcinoma and borderline lesions and therapeutic strategy. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1591-6.
61. Libbrecht L, Bielen D, Verslype C, Vanbeckevoort D, Pirenne J, Nevens F, et al. Focal lesions in cirrhotic explant livers : pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. *Liver Transpl* 2002;8:749-61.
62. Bennett GL, Krinsky GA, Abitbol RJ, Kim SY, Theise ND, Teperman LW. Sonographic detection of hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in cirrhosis : correlation of pretransplantation sonography and liver explant pathology in 200 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:75-80.
63. Francanzani AL, Burdick L, Borzio M, Roncalli M, Bonelli N, Borzio F, et al. Contrast-enhanced Doppler ultrasonography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant lesions in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2001;34:1109-12.
64. Krinsky GA, Lee VS, Nguyen MT, Rofsky NM, Theise ND, Morgan GR, et al. Siderotic nodules at MR imaging : regenerative or dysplastic ? *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:773-6.
65. Krinsky GA, Nguyen MT, Lee VS, Rosen RJ, Goldenberg A, Theise ND, et al. Dysplastic nodules and hepatocellular carcinoma : sensitivity of digital subtraction hepatic arteriography with whole liver explant correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:628-34.
66. Tanaka Y, Sasaki Y, Katayama K, Hiramatsu N, Ito A, Murata H, et al. Probability of hepatocellular carcinoma of small hepatocellular nodules undetectable by computed tomography during arterial portography. *Hepatology* 2000;31:890-8.
67. Laghi A, Iannaccone R, Rossi P, Carbone I, Ferrari R, Mangiapane F, et al. Hepatocellular carcinoma : detection with triple-phase multi-detector row helical CT in patients with chronic hepatitis. *Radiology* 2003;226:543-9.
68. Noguchi Y, Murakami T, Kim T, Hori M, Osuga K, Kawata S, et al. Detection of hypervascular hepatocellular carcinoma by dynamic magnetic resonance imaging with double-echo chemical shift in-phase and opposed-phase gradient echo technique : comparison with dynamic helical computed tomography imaging with double arterial phase. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:981-7.
69. Quaglia A, Tibballs J, Grasso A, Prasad N, Nozza P, Davies SE, et al. Focal nodular hyperplasia-like areas in cirrhosis. *Histopathology* 2003;42:14-21.
70. Buendia MA. Genetics of hepatocellular carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2000;10:185-200.
71. Bluteau O, Laurent-Puig P, Zucman-Rossi J. Genetic alterations in hepatocellular carcinomas : associations with clinical parameters. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:1067-77.
72. Aihara T, Noguchi S, Sasaki Y, Nakano H, Monden M, Imaoka S. Clonal analysis of precancerous lesion of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1996;111:455-61.
73. Kim JW, Wang XW. Gene expression profiling of preneoplastic liver disease and liver cancer : a new era for improved early detection and treatment of these deadly diseases ? *Carcinogenesis* 2003;24:363-9.

74. Laurent-Puig P, Legoix P, Bluteau O, Belghiti J, Franco D, Binot F, et al. Genetic alterations associated with hepatocellular carcinomas define distinct pathways of hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology* 2001;120:1763-73.
75. Marchio A, Pineau P, Meddeb M, Terris B, Tiollais P, Bernheim A, et al. Distinct chromosomal abnormality pattern in primary liver cancer of non-B, non-C patients. *Oncogene* 2000;19:3733-8.
76. Bluteau O, Beaudoin JC, Pasturaud P, Belghiti J, Franco D, Bioulac-Sage P, et al. Specific association between alcohol intake, high grade of differentiation and 4q34-q35 deletions in hepatocellular carcinomas identified by high resolution allelotyping. *Oncogene* 2002;21:1225-32.
77. Paradis V, Bièche I, Dargère D, Laurendeau I, Laurent C, Bioulac Sage P, et al. Molecular profiling of hepatocellular carcinoma (HCC) using large scale real-time RT-PCR approach : determination of a molecular index. *Am J Pathol* 2003 (in press).
78. van Dekken H, Wink J, Alers JC, de Man RA, IJzermans JN, Zondervan PE. Genetic evaluation of the dysplasia-carcinoma sequence in chronic viral liver disease : a detailed analysis of two cases and a review of the literature. *Acta Histochem* 2003;105:29-41.
79. Kishimoto Y, Shiota G, Wada K, Kitano M, Nakamoto K, Kamisaki Y, et al. Frequent loss in chromosome 8p loci in liver cirrhosis accompanying hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122:585-9.
80. Roncalli M, Bianchi P, Grimaldi GC, Ricci D, Laghi L, Maggioni M, et al. Fractional allelic loss in non-end-stage cirrhosis : Correlations with hepatocellular carcinoma development during followup. *Hepatology* 2000;31:846-50.
81. Maggioni M, Coggi G, Cassani B, Bianchi P, Romagnoli S, Mandelli A, et al. Molecular changes in hepatocellular dysplastic nodules on microdissected liver biopsies. *Hepatology* 2000;32:942-6.
82. Yeh SH, Chen PJ, Shau WY, Chen YW, Lee PH, Chen JT, et al. Chromosomal allelic imbalance evolving from liver cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2001;121:699-709.
83. Wong N, Lai P, Lee SW, Fan S, Pang E, Liew CT, et al. Assessment of genetic changes in hepatocellular carcinoma by comparative genomic hybridization analysis. *Am J Pathol* 1999;154:37-43.
84. Zondervan PE, Wink J, Alers JC, IJzermans JN, Schalm SW, de Man RA, et al. Molecular cytogenetic evaluation of virus-associated and non-viral hepatocellular carcinoma : analysis of 26 carcinomas and 12 concurrent dysplasias. *J Pathol* 2000;192:207-15.
85. Marchio A, Terris B, Meddeb M, Pineau P, Duverger A, Tiollais P, et al. Chromosomal abnormalities in liver cell dysplasia detected by comparative genomic hybridization. *Mol Pathol* 2001;54:270-4.
86. Tornillo L, Carafa V, Sauter G, Moch H, Minola E, Gambacorta M, et al. Chromosomal alterations in hepatocellular nodules by comparative genomic hybridization : High-grade dysplastic nodules represent early stages of hepatocellular carcinoma. *Lab Invest* 2002;82:547-53.
87. Nasarek A, Werner M, Nolte M, Klempnauer J, Georgii A. Trisomy 1 and 8 occur frequently in hepatocellular carcinoma, but not in liver cell adenoma and focal nodular. *Virchows Arch* 1995;427:373-8.
88. Terris B, Ingster O, Rubbia L, Dubois S, Belghiti J, Feldmann G, et al. Interphase cytogenetic analysis reveals numerical chromosome aberrations in large liver cell dysplasia. *J Hepatol* 1997;27:313-9.
89. Wilkens L, Bredt M, Flemming P, Becker T, Klemphauer J, Kreipe HH. Differentiation of liver cell adenomas from well-differentiated hepatocellular carcinomas by comparative genomic hybridization. *J Pathol* 2001;193:476-82.
90. Bluteau O, Jeannot E, Bioulac-Sage P, Marques JM, Blanc JF, Bui H, et al. Bi-allelic inactivation of TCF1 in hepatic adenomas. *Nat Genet* 2002;32:312-5.
91. Hadengue A. Dépistage du carcinome hépatocellulaire : entre cynisme et angélisme ? *Gastroentérol Clin Biol* 2003;27:525-7.
92. Sherman M. Hepatocellular carcinoma : beyond screening. *J Hepatol* 2003;39:269-71.