



Thèse

2008

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Le carcinome hépatocellulaire fibrolamellaire : une variante à part :
consensus actuel et expérience genevoise

Allemann, Pierre

How to cite

ALLEMANN, Pierre. Le carcinome hépatocellulaire fibrolamellaire : une variante à part : consensus actuel et expérience genevoise. Doctoral Thesis, 2008. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:1330

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:1330>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:1330](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:1330)

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE

Section de médecine Clinique

Département de Chirurgie

Service de Chirurgie Viscérale et de transplantation

Thèse préparée sous la direction du Docteur Pietro Edoardo MAJNO

Le carcinome hépatocellulaire fibrolamellaire
Une variante à part
Consensus actuel et expérience genevoise

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Pierre ALLEMANN

de

Aedermannsdorf (Soleure)

Thèse No.10561

2008

Remerciements

A Pietro Edoardo Majno qui m'a fait découvrir le foie, sa complexité et sa chirurgie par un samedi matin pluvieux de mars 2002. Il aura su par la suite aiguïser ma curiosité sans limite et mon intérêt pour cet organe encore bien mal compris, malgré son rôle central dans notre physiologie. Parallèlement, il me sensibilisera à la pensée multiple et au développement durable, mais prêchera un convaincu...

Au Professeur Gilles Mentha, initiateur de ce travail, qui a su trouver les mots justes pour lancer la graine du haricot magique dans ma tête parfois un peu dissipée.

Aux Drs Marc Worreth et Laura Cirafici qui m'ont appris, avec patience, la délicatesse et la précision dans mes débuts chirurgicaux encore balbutiants. Ils m'ont appris ce qui reste pour moi l'une des règles primordiales de la chirurgie viscérale : le respect des tissus. Ils incarneront toujours pour moi l'image du maître prenant son apprenti par la main afin de lui faire découvrir LE geste juste.

Merci aux diverses personnes qui ont pris de leur temps pour m'aider à réaliser ce travail. Il s'agit des Professeurs Laura Rubbia-Brandt et Arnaud Roth, ainsi que de mes parents.

A Katia vers qui je retourne toujours. Qui supporte mes horaires, qui draine par sa simple présence le stress accumulé et qui efface la fatigue de mes yeux par le feu qui brille dans les siens.

Abréviations

ASAT	Aspartate Amino-transférase
AFP	Alpha-Foetoprotéine
ALAT	Alanine Amino-transférase
CEA	Carcinoembryogenic Antigen (eng.)
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CT	Computerised Tomography (eng.)
FLC	Fibrolamellar Carcinoma (eng.)
FNA	Fine Needle Aspiration (eng.)
GIST	GastroIntestinal Stromal Tumor (eng.)
HBV	Hepatitis B Virus (eng.)
HCV	Hepatitis C Virus (eng.)
HNF	Hyperplasie Nodulaire Focale
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
Nbr	Nombre
NC	Non Communiqué
OLT	Orthotopic Liver Transplantation (eng.)
PET	Positron Emission Tomography (eng.)
PH	Partial Hepatectomy (eng.)
SAP	Sans Autre Précision
SNC	Système Nerveux Central
TACE	TransArterial ChemoEmbolisation (eng.)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
US	Ultrason

Index

Remerciements.....	2
Abréviations.....	3
Index.....	4
Résumé	6
Introduction	7
Épidémiologie.....	8
Proportion FLC / CHC totaux :.....	8
Proportion hommes : femmes atteint(e)s de FLC :	9
Age à la présentation :.....	10
Facteurs de risque.....	12
Présentation clinique	13
Mode de présentation	13
Symptômes à l'admission	14
Intervalle diagnostic	16
Diagnostic	17
Marqueurs biologiques.....	17
Alphafoetoprotéine (AFP)	17
ASAT/ALAT	19
Bilirubine.....	20
CEA (CarcinoEmbryonic Antigen)	21
B12 binding protein (principalement : Transcobalamine I) :	21
Neurotensine	21
Radiologie	22
Introduction et diagnostic différentiel	22
Ultrason (US).....	23
CT-SCAN	25
Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).....	28
Rôle du PET-SCAN	30
Biopsie à l'aiguille (FNA).....	30
Pathologie.....	32
Macroscopie	32
Histologie : Hématoxyline – Eosine	33
Histologie : colorations spéciales.....	35
Immuno-histologie	36
Classification	38
Taille	38
Localisation.....	39
Staging oncologique.....	40
Stade de présentation.....	43
Traitement chirurgical.....	45
Résécabilité à l'admission.....	45
Résection.....	46
Survie	46
Récidive.....	49

Transplantation hépatique	51
Récidive.....	52
Conclusions du traitement chirurgical	54
Autres traitements.....	55
Radiofréquence (RFTA).....	55
Embolisation trans-artérielle (TAE).....	56
Chimiothérapie systémique	58
Traitement palliatif.....	59
Pronostic.....	61
Suivi à distance	64
Marqueurs	64
Imagerie.....	65
Conclusions.....	66
Annexes :	68
Données patients :	68
Bibliographie	69

Résumé

Le Carcinome Hépatocellulaire (CHC dans le texte) est divisé en plusieurs sous-types histologiques, dont la variante fibrolamellaire (FLC par la suite). Etant rare, la littérature sur le sujet est peu abondante, éparse et très spécialisée. Le but de ce travail est de réunir toutes les informations afin d'en tirer un consensus concernant le diagnostic et les traitements à entreprendre.

Le FLC se distingue des autres formes en plusieurs points: pas de cirrhose sous-jacente, pas de facteurs de risques connus, biologie différente, patients jeunes. Son diagnostic repose essentiellement sur l'imagerie, voir la biopsie. L'alphafoetoprotéine, marqueur souvent présent dans le CHC classique, est presque toujours négative.

L'absence de cirrhose et des patients jeunes permettant d'obtenir un bon taux de résécabilité, le traitement repose sur la Chirurgie de résection. La transplantation hépatique n'entre pas en première ligne, des critères clairs n'ayant pas été établis. Cependant, son utilisation pourrait représenter un intérêt thérapeutique dans des situations particulières. Les autres modalités de traitements – à savoir la radiofréquence, l'embolisation artérielle et la chimiothérapie – n'offrent pas de résultats curatifs.

Initialement décrit comme une tumeur de bon pronostic, le FLC est aussi agressif que les autres CHC. C'est probablement l'absence de cirrhose qui contribue à la meilleure survie globale généralement observée.

Introduction

Les connaissances portant sur le carcinome hépatocellulaire (CHC) ont considérablement augmentées durant la dernière décennie, tant du point de vue clinique (Chirurgie, Radiodiagnostic, Transplantation) qu'expérimental (reconnaissance du cheminement carcinologique, homing cellulaire, etc.). Cependant, cette avancée ne s'est pas faite de manière homogène.

Depuis la découverte du CHC, plusieurs sous-types ont été décrits et la nomenclature a souvent varié. En 1956, Hugh Edmondson ^[1] fut le premier à observer une variante de CHC apparaissant chez les enfants et ayant des caractéristiques histologiques particulières. Il décrira à plusieurs reprises cette variante ^[2] qu'il nommera par la suite « fibrolamellaire », terme tiré de la morphologie particulière de la tumeur.

Les raisons de cette description tardive sont probablement dues à la rareté de cette maladie et au manque de grandes bases de données épidémiologiques à cette époque.

De nombreux points ont permis de distinguer cette variante des autres CHC : patients jeunes, survie meilleure, pas de facteurs de risques connus. Malgré les progrès médicaux depuis lors, le carcinome fibrolamellaire (FLC) reste encore incompris sur de nombreux aspects.

La rareté de cette variante rend par ailleurs son étude difficile, à l'heure d'une médecine factuelle (evidence-based medicine) s'appuyant de préférence sur de grandes séries. Étant loin d'égaliser le véritable problème de santé publique que représente le CHC dit classique dans certains pays, il est resté confiné aux cas isolés ou aux petits collectifs.

Au vu des très bons résultats obtenus en termes de survie, il est de notre avis qu'une meilleure connaissance du FLC permettrait une prise en charge efficace de ce qui reste un cancer agressif, comme nous allons le démontrer dans cette thèse. Initialement décrit (dans de petites séries) comme une tumeur de bon pronostic, moins agressive que le CHC classique, on trouve récemment quelques études plus importantes par le collectif de malades et mettant en doute ces connaissances.

On retrouve plusieurs travaux détaillés sur le FLC, cependant souvent confinés dans une spécialité donnée. On ne trouve pas à ce jour de véritable consensus de prise en charge de cette tumeur, du diagnostic au traitement final. Cette revue a donc pour but de rassembler les connaissances acquises sur le carcinome fibrolamellaire et de les intégrer dans un contexte factuel, afin d'en tirer une ligne de conduite quant au management diagnostique et thérapeutique.

Ponctuant les constatations de mes recherches, les données du Service de Chirurgie viscérale des Hôpitaux Universitaires de Genève seront présentées en italique, au fur et à mesure des chapitres et à la lumière des données de la littérature. Il s'agit de 5 patients consécutifs, traités dans notre institution de 1992 à 2002. Ils auront été à la base de l'idée d'une telle recherche, afin de comparer et d'améliorer la prise en charge de cette pathologie à l'avenir.

[1] Edmondson HA. Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of liver in infancy and childhood. Arch Dis Child 1956; 1:168-186.

[2] Edmondson HA. Tumor of the liver and intrahepatic bile ducts. Armed Forces Institut of Pathology Fascicle 1958; 25-35.

Épidémiologie

Si l'incidence du CHC dans notre pays n'est pas aussi élevée qu'en Afrique ou en Asie, celle du FLC l'est encore moins. Hormis l'étude d' El-Serag ^[3], publiée en 2004, aucune grande série n'avait étudié l'épidémiologie de cette pathologie auparavant, d'où une variation importante entre les études. Le fait qu'il soit rare et parfois non diagnostiqué rend l'étude statistique de cette variante très difficile. En compilant les différentes séries ^[4 - 16], le FLC représente 7 % des CHC en général. Ce calcul n'est pas une véritable étude de population, car il se base sur des séries où les cas sont déjà sélectionnés, mais il constitue probablement une bonne approximation des cas dans un milieu hospitalier varié.

Proportion FLC / CHC totaux :

Proportion	Série
8/226 (3,53%)	Wang Y & al. 1999 ^[4]
10/280 (3,57%)	Stevens WR & al. 1995 ^[5]
9/43 (20,9%)	Patt YZ & al. 2003 ^[6]
20/198 (10%)	Ringe B & al. 1999 ^[7]
41/477 (8,5%)	Pinna AD & al. 1997 ^[8]
15/174 (8,6%)	Moreno-Luna LE & al. 2005 ^[9]
5/130 (3,8%)	Hernandez-Castillo E & al. 2005 ^[10]
8/330 (2,4%)	Bralet MP & al. 2000 ^[11]
10/90 (9%)	Hemming AW & al. 1997 ^[12]
16/60 (26%)	Kakar S & al. 2005 ^[13]
10/46 (21%)	Katzenstein HM & al. 2003 ^[14]
22/181 (12%)	Iwatsuki S & al.1991 ^[15]
4/78 (5.1%)	Gornicka B & al. 2005 ^[16]
Total : 178/2313 (7.6%)	

[3] El-Serag HB, Davila JA. Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. Hepatology 2004; 39:798-803.

[4] Wang Y, Zhang J, Yu G. Therapeutic efficacy of transcatheter arterial embolisation of primary hepatocellular carcinoma: discrepancy in different histopathologic subtypes. Chin Med J 1999; 112(3):264-268.

[5] Stevens WR, Johnson CD, Nagorney DM. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: stage at presentation and results of aggressive surgical management. AJR 1995; 164:1153-1158.

[6] Patt YZ, Hassan MM, Ellis LM. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon alpha-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2003; 21(3):421-427.

[7] Ringe B, Wittekind C, Pichlmayr R. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. Surg gynecol obstet 1992; 175(4):299-305.

[8] Pinna AD, Iwatsuki S, Starzl TE. Treatment of Fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or transplantation. Hepatol 1997; 26(4):877-883.

[9] Moreno-Luna LE, Arrieta O, Leon-Rodriguez E. Clinical and pathologic factors associate with survival in young adult patients with fibrolamellar hepatocarcinoma. BMC Cancer 2005; 5:142-149.

[10] Hernandez-Castillo E, Mondragon-Sanchez R, Bernal-Maldonado R. Hepatocellular carcinoma in the youth. A comparative analysis with hepatocellular carcinoma in adulthood. Hepato-Gastroenterology 2005; 52:903-907.

[11] Bralet MP, Régimbeau JM, Terris B. hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver : epidemiologic and histopathologic analysis of 80 french cases. Hepatology 2000; 32(2): 200-204.

[12] Hemming AW, Langer B, Taylor BR. Aggressive surgical management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Surg 1997; 1:342-346.

[13] Kakar S, Burgart LJ, Ferrell LD. Clinicopathologic features and survival in fibrolamellar carcinoma: comparison with conventional hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. Modern Pathol 2005; 18:1417-1423.

[14] Katzenstein HM, Kralio MD, Bowman LC. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in children and adolescents. Cancer 2003; 97:2006-2012.

[15] Iwatsuki S, Starzl TE, Madariaga J. Hepatic resection vs transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 1991; 214(3):221-228.

[16] Gornicka B, Ziarkiewicz B, Wasiutynski A. Carcinoma, a fibrolamellar variant – immunohistochemical analysis of 4 cases. Hepatogastroenterology 2005; 52:519-523.

Si la répartition du CHC classique selon le sexe montre un ratio en faveur des hommes, probablement induit par les facteurs de risque associés à la variante habituelle de cette tumeur, il en est autrement pour la variante fibrolamellaire, une des particularités épidémiologiques de cette tumeur est d'atteindre de manière équivalente les hommes des femmes, comme le montre cette revue de séries variées :

Proportion hommes : femmes atteint(e)s de FLC :

hommes : femmes	Nbr de cas	Série
1 : 3	9 cas	Patt YZ & al. 2003 ^[6]
1 : 1	23 cas	Craig JR & al. 1980 ^[17]
1 : 1	17 cas	Epstein BE & al. 1999 ^[18]
1 : 1	10 cas	Katzenstein HM & al. 2003 ^[14]
1 : 1	20 cas	Ringe B & al. 1999 ^[7]
1 : 2	20 cas	El-Gazzaz G & al. 2000 ^[19]
1 : 1	9 cas	Hemming AW & al. 1997 ^[12]
1 : 1	41 cas	Pinna AD & al. 1997 ^[8]
2 : 3	41 cas	Stipa F & al. 2006 ^[54]
Moyenne 1 homme pour 1.2 femmes (190 cas)		

Dans notre centre, nous avons par contre retrouvé une plus grande proportion de femmes avec un ratio inversé de 1 : 4. Ce résultat indique effectivement que les FLC de notre série touchent nettement moins les hommes que le CHC classique, comme retrouvé dans la littérature.

[6] Patt YZ, Hassan MM, Ellis LM. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon alpha-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2003; 21(3):421-427.

[7] Ringe B, Wittekind C, Pichlmayr R. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. Surg gynecol obstet 1992; 175(4):299-305.

[8] Pinna AD, Iwatsuki S, Starzl TE. Treatment of Fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or transplantation. Hepatology 1997; 26(4):877-883.

[12] Hemming AW, Langer B, Taylor BR. Aggressive surgical management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Surg 1997; 1:342-346.

[14] Katzenstein HM, Krailo MD, Bowman LC. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in children and adolescents. Cancer 2003; 97:2006-2012.

[17] Craig JR, Peters RL, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. Cancer 1980; 46:372-379.

[18] Epstein BE, Pajak TF, Abrams RS. Metastatic nonresectable fibrolamellar hepatoma: prognosis features and natural history. Am J Clin Oncol 1999; 22(1):22-28.

[19] El-Gazzaz G, Wong W, McMaster P. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Transpl Int 2000; 13(1):406-409.

Age à la présentation :

Si les formes classiques du CHC se déclarent plutôt dans la deuxième partie de la vie (classiquement vers la 6^{ème} décade), le FLC est une tumeur de la personne jeune. Une étude mexicaine datant de 2005 ^[10] et portant sur la comparaison de 130 carcinomes hépatocellulaires découverts avant et après l'âge de 40 ans rapporte – bien qu'elle n'étudie pas spécifiquement le FLC – 29% de cette variante chez les < 40 ans, contre 0% chez les > 40 ans. La revue de la littérature des études portant sur le FLC rapporte un âge moyen de 26 ans, calculé à partir des données suivantes :

Age moyenne [écart]	Nbr de cas	Série
19 ans [16-33]	9 cas	Patt YZ & al. 2003 ^[6]
26.4 [5-69]	23 cas	Craig JR & al. 1980 ^[17]
21 [16-26]	3 cas	Teitelbaum DH & al. 1985 ^[20]
24 [16-32]	17 cas	Epstein BE & al. 1999 ^[18]
22.9 [13-38]	20 cas	Ringe B & al. 1999 ^[7]
27 [12-69]	20 cas	El-Gazzaz G & al. 2000 ^[19]
29.5 [9-66]	41 cas	Pinna AD & al. 1997 ^[8]
23 [17-45]	15 cas	Moreno-Luna LE & al. 2005 ^[9]
27 [16-47]	19 cas	Kakar S & al. 2005 ^[13]
31 [20-56]	9 cas	Hemming AW & al. 1997 ^[12]
22 [16-55]	10 cas	Stevens WR & al. 1995 ^[5]
29 [15-56]	20 cas	Blachard A & al. 2002 ^[21]
28 [15-56]	31 cas	Ichikawa T & al. 1999 ^[22]
32.2 [23-55]	4 cas	Gornicka B & al. 2005 ^[16]
27 [14-72]	41 cas	Stipa F & al. 2006 ^[54]
Moyenne pondérée : 26.5 ans [5 - 72] (282 cas)		

- [5] Stevens WR, Johnson CD, Nagorney DM. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: stage at presentation and results of aggressive surgical management. *AJR* 1995; 164:1153-1158.
- [6] Patt YZ, Hassan MM, Ellis LM. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon alpha-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21(3):421-427.
- [7] Ringe B, Wittekind C, Pichlmayr R. Results of hepatic resection and OLT for fibrolamellar carcinoma. *Surg gyn obs* 1992; 175(4):299-305.
- [8] Pinna AD, Iwatsuki S, Starzl TE. Treatment of Fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or OLT. *Hepatology* 1997; 26(4):877-883.
- [9] Moreno-Luna LE, Arrieta O, Leon-Rodriguez E. Clinical and pathologic factors associate with survival in young adult patients with fibrolamellar hepatocarcinoma. *BMC Cancer* 2005; 5:142-149.
- [10] Hernandez-Castillo E, Mondragon-Sanchez R, Bernal-Maldonado R. Hepatocellular carcinoma in the youth. A comparative analysis with hepatocellular carcinoma in adulthood. *Hepato-Gastroenterology* 2005; 52:903-907.
- [12] Hemming AW, Langer B, Taylor BR. Aggressive surgical management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 1997; 1:342-346.
- [13] Kakar S, Burgart LJ, Ferrell LD. Clinicopathologic features and survival in fibrolamellar carcinoma: comparison with conventional hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. *Modern Pathol* 2005; 18:1417-1423.
- [16] Gornicka B, Ziarkiewicz B, Wasiutynski A. Carcinoma, a fibrolamellar variant – immunohistochemical analysis of 4 cases. *Hepatogastroenterology* 2005; 52:519-523.
- [17] Craig JR, Peters RL, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. *Cancer* 1980; 46:372-379.
- [18] Epstein BE, Pajak TF, Abrams RS. Metastatic nonresectable fibrolamellar hepatoma: prognosis features and natural history. *Am J Clin Oncol* 1999; 22(1):22-28.
- [19] El-Gazzaz G, Wong W, McMaster P. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 2000; 13(1):406-409.
- [20] Teitelbaum DH, Tuttle S, Clausen KP. Fibrolamellar carcinoma of the liver: review of three cases and the presentation of a characteristic set of tumor markers defining this tumor. *Ann Surg* 1985; 202(1):36-41.
- [21] Blachard A, Federle MP, Li W. Radiologist's performance in the diagnosis of liver tumors with central scars by using specific CT criteria. *Radiology* 2002; 223:532-539.
- [22] Ichikawa T, Federle MP, Marsh W. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases. *Radiology* 1999; 213:352-361.
- [54] Stipa F, Yoon SS, Dematteo RP. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2006; 106:1331-1338.

Les valeurs de notre collectif se situent légèrement au-delà des autres séries avec une moyenne à 31.6 ans. Cependant l'analyse des données rapporte 4 patients de moins de 25 ans et un seul patient de 80 ans. Ce dernier explique à lui seul l'écart obtenu : La médiane de notre série est de 20 ans.

<i>Patient 1</i>	<i>20 ans</i>
<i>Patient 2</i>	<i>16 ans</i>
<i>Patient 3</i>	<i>23 ans</i>
<i>Patient 4</i>	<i>80 ans</i>
<i>Patient 5</i>	<i>19 ans</i>

Facteurs de risque

Une étude épidémiologique française publiée dans Hepatology en 2000 ^[11] s'est penchée sur les facteurs de risque potentiels du CHC sur foie non cirrhotiques. Malheureusement, elle ne sépare pas dans ses analyses les FLC des autres variantes. On peut cependant observer que 94 % des CHC sur foie cirrhotiques (n=250) ont une étiologie claire, alors que seuls 38% des 80 cas de CHC sur foie sains ont des facteurs de risque pour le CHC. Une autre étude déjà citée auparavant ^[10], qui ne différencie pas non plus les différentes variantes du CHC, montre que dans les cancers survenant avant 40 ans (grande majorité des FLC), on retrouve effectivement beaucoup moins de facteurs étiologiques que dans le groupe plus âgé (et comprenant plus de CHC classiques).

Ces conclusions, sans toujours être véritablement analysées comme telles, sont présentes pratiquement dans toutes les études portant sur la variante fibrolamellaire : le taux d'infection virale (HBV, HCV), la consommation d'alcool et les cirrhoses d'origines métaboliques (Hémochromatose, Wilson, ...) sont rares dans les séries traitant des FLC. Il est maintenant admis que les facteurs de risque de cette variante ne sont pas les mêmes que pour les autres variantes d'hépatocarcinomes. Cependant, aucune étiologie claire et prouvée n'a encore été mise en évidence pour le FLC.

Initialement, il avait été suggéré que le FLC dérive d'une transformation maligne d'une Hyperplasie Nodulaire Focale (HNF par la suite), deux pathologies fréquemment associées dans un même foie. Aucune étude n'a jamais prouvé cette hypothèse physiopathologique. Cependant les études immuno-histochimiques effectuées sur ces deux pathologies tendent à démontrer qu'elles sont pourtant très différentes au niveau moléculaire (molécules d'adhésion, par exemple), rendant cette idée peu vraisemblable.

Une autre hypothèse avancée concerne l'utilisation des contraceptifs oraux, pouvant expliquer l'incidence plus élevée du FLC chez les femmes que pour le CHC classique. Aucune étude menée à ce jour n'a pu confirmer cet effet dans la population. Dans la plupart des séries récentes, on retrouve une proportion relativement faible de patientes sous contraceptifs hormonaux. Cela ne constitue pas une preuve formelle de leur innocuité, mais semble rendre cette hypothèse moins probable.

Les études épidémiologiques concernant les facteurs de risques devant généralement inclure un grand nombre de patients et concerner une pathologie à l'incidence la plus élevée possible, l'isolement d'un tel facteur sera difficile à effectuer. Même sur un collectif important (68 cas), El-Serag & al. ^[3] n'ont pas détecté de facteurs communs significatifs.

Il en est de même pour notre série, où l'on retrouve une consommation d'alcool importante chez un seul patient (mais une absence de cirrhose du foie non tumoral à l'histologie). Aucun des 4 patients testés pour les hépatites B et C ne s'est révélé positif. Aucune des analyses histologiques ne fait état de cirrhose. Après analyse des dossiers, on ne retrouve pas d'éléments communs à plusieurs cas pouvant évoquer un potentiel facteur de risque. Cette recherche est rendue difficile par la taille modeste de notre échantillon.

[3] El-Serag HB, Davila JA. Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. Hepatology 2004; 39:798-803.

[10] Hernandez-Castillo E, Mondragon-Sanchez R, Bernal-Maldonado R. Hepatocellular carcinoma in the youth. A comparative analysis with hepatocellular carcinoma in adulthood. Hepato-Gastroenterology 2005; 52:903-907.

[11] Bralet MP, Régimbeau JM, Terris B. hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver : epidemiologic and histopathologic analysis of 80 french cases. Hepatology 2000; 32(2): 200-204.

Présentation clinique

Mode de présentation

En pratique clinique, il existe généralement quatre modes de présentation d'un nodule hépatique :

Fortuitement chez un (e) patient(e) asymptomatique. Tests hépatiques normaux (gGT 3xN et PAL 2xN acceptable si répercussion biliaire), sans hépatopathie
Investigation d'un patient symptomatique
Chez un patient porteur d'une cirrhose
Chez un patient connu pour un cancer

Les situations 1, 2 et 4 sont les plus fréquemment retrouvées chez les patients atteints de FLC. La dernière présentation étant celle d'un patient déjà traité ou en cours de surveillance, elle sera traitée dans le chapitre "suivi postopératoire", page 64.

Découvrir fortuitement un nodule ou investiguer un patient se présentant avec des plaintes n'auront, dans un contexte de suspicion néoplasique, qu'une seule finalité : la certitude du caractère bénin d'une lésion. Les mesures semblent parfois très agressives, cependant, dans le contexte d'un patient jeune, une abstention thérapeutique en cas de maladie maligne serait lourde de conséquence et nous paraît inacceptable. Rendant la tâche difficile, le FLC est une pathologie rare, peu symptomatique et survenant dans une population sans signaux d'alarmes et généralement en bonne santé (contrairement au CHC). De plus, l'âge d'apparition est le même que ses principaux diagnostics différentiels, l'HNF et l'adénome.

Symptômes à l'admission

Comme souvent en consultation d'oncologie, il n'existe pas de symptôme ou signe spécifique au FLC. Les modes de présentation, à travers la littérature, sont les suivants :

Douleur abdo 3/4 Perte de poids 1/4 Ictère 1/4	4 cas	Soyer P & al. 1992 ^[23]
Douleurs abdo 17/17 Masse abdo 11/17 Malaise 9/17 Perte de poids 7/17 Vomissements 4/17	17 cas	Hernandez-Castillo E & al. 2005 ^[10]
Douleurs abdo 14/23 Masse abdo 7/23 Malaise 6/23 Ictère 3/23 Fièvre 6/23	23 cas	Craig JR & al. 1980 ^[17]
Douleurs abdo 3/3 Masse abdo 2/3 Nausées 1/3	3 cas	Teitelbaum DH & al. 1985 ^[20]
Douleurs abdo 12/17 Nausées 12/17 Masse abdo 6/17	17 cas	Epstein BE & al. 1999 ^[18]
Douleurs abdo 10/20 Perte de poids 8/20 Masse abdo 6/20 Ictère 1/20	20 cas	El-Gazzaz G & al. 2000 ^[19]
Douleurs abdo 12/15 Masse abdo 11/15 Perte de poids 10/15	15 cas	Moreno-Luna LE & al. 2005 ^[9]
Douleurs abdo 6/9 Masse abdo 6/9 Malaise 2/9	9 cas	Hemming AW & al. 1997 ^[12]
Douleurs abdo 4/4 Masse abdo 2/4 Nausées 1/4 Fièvre 1/4	4 cas	Gornicka B & al. 2005 ^[16]
Total des cas: 112		

[9] Moreno-Luna LE, Arrieta O, Leon-Rodriguez E. Clinical and pathologic factors associate with survival in young adult patients with fibrolamellar hepatocarcinoma. BMC Cancer 2005; 5:142-149.

[10] Hernandez-Castillo E, Mondragon-Sanchez R, Bernal-Maldonado R. Hepatocellular carcinoma in the youth. A comparative analysis with hepatocellular carcinoma in adulthood. Hepato-Gastroenterology 2005; 52:903-907.

[12] Hemming AW, Langer B, Taylor BR. Aggressive surgical management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Surg 1997; 1:342-346.

[16] Gornicka B, Ziarkiewicz B, Wasiutynski A. Carcinoma, a fibrolamellar variant – immunohistochemical analysis of 4 cases. Hepatogastroenterology 2005; 52:519-523.

[17] Craig JR, Peters RL, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. Cancer 1980; 46:372-379.

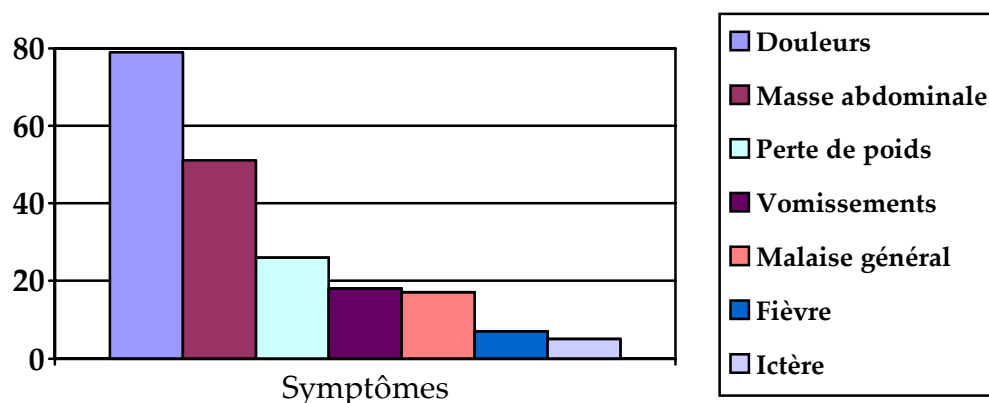
[18] Epstein BE, Pajak TF, Abrams RS. Metastatic nonresectable fibrolamellar hepatoma: prognosis features and natural history. Am J Clin Oncol 1999; 22(1):22-28.

[19] El-Gazzaz G, Wong W, McMaster P. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Transpl Int 2000; 13(1):406-409.

[20] Teitelbaum DH, Tuttle S, Clausen KP. Fibrolamellar carcinoma of the liver: review of three cases and the presentation of a characteristic set of tumor markers defining this tumor. Ann Surg 1985; 202(1):36-41.

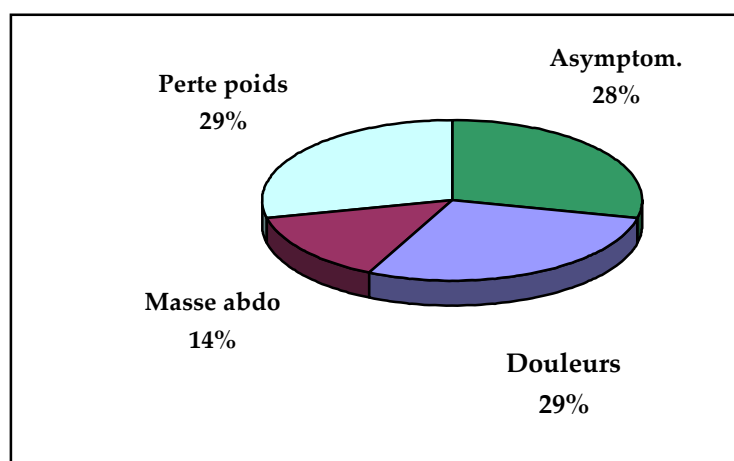
[23] Soyer P, Roche A, Levesque M. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: report of four cases treated by locoregional intraarterial therapy. JBR-BTR 1992; 75:463-468.

Présenté de manière graphique, on peut constater que les douleurs dans l'hypochondre droit, ainsi qu'une masse palpable par le patient viennent en premier, éléments qui pourraient éventuellement orienter le praticien vers une pathologie hépatique :



Il est bien clair que ces éléments indiquent tout au plus une direction générale. Ils ne sont cependant ni sensibles, ni spécifiques au FLC et n'aident en rien à le distinguer d'une HNF ou d'un adénome.

Concernant notre population, voici graphiquement la répartition des symptômes ayant conduit à la première consultation :



On retrouve la même triade de symptômes présents dans les autres séries (à noter que les patients asymptomatiques ont été investigués en raison de perturbations des tests hépatiques).

Intervalle diagnostic

Il y a peu de données épidémiologiques fiables concernant l'intervalle entre les premiers symptômes et le diagnostic de malignité. On retrouve deux séries où ces données sont collectées de manière claire, rapportant un temps de latence diagnostic long :

Intervalle moyen	Nbr de cas	Série
11 mois [1-36]	23 cas	Craig JR & al. 1980 ^[17]
8 mois	17 cas	Epstein BE & al. 1999 ^[18]

Comme on le verra plus tard, le FLC se présente généralement par une tumeur de grande taille, point en faveur d'un intervalle diagnostic prolongé. Il est clair que la population atteinte (jeune et souvent bien portante) ne bénéficie pas d'un suivi médical régulier. Ne pouvant probablement que peu agir sur ce point, il est du ressort du médecin de gagner le plus possible de temps lors des démarches entreprises en vue d'établir le diagnostic.

Dans notre expérience, ce délai était de 6,4 mois [intervalle : 1-12 mois]. Ce bon résultat traduit probablement l'abondance des ressources dans le système de santé genevois, le délai entre la première consultation et la première imagerie étant particulièrement court. On rapporte également deux patients déjà hospitalisés pour d'autres pathologies ou investigation sans rapport avec le FLC au moment du diagnostic. De plus, les patients ont tous été référés très rapidement en Chirurgie viscérale, où la problématique oncologique est routinière.

En parcourant les nombreux case reports à ce sujet, il est frappant de constater que l'intervalle diagnostic - traitement est souvent allongé pour une seule raison : la non-reconnaissance d'une pathologie maligne dans une tranche d'âge peu touchée par ce problème (la plupart des FLC étant à l'origine classés comme HNF, sans plus d'investigations). La bonne santé habituelle et la fréquente insouciance des jeunes patients face aux problèmes de santé sont autant de points qui retardent la consultation d'un médecin en cas de nouveau symptôme.

^[17] Craig JR, Peters RL, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. Cancer 1980; 46:372-379.

^[18] Epstein BE, Pajak TF, Abrams RS. Metastatic nonresectable fibrolamellar hepatoma: prognosis features and natural history. Am J Clin Oncol 1999; 22(1):22-28.

Diagnostic

Comme esquissé auparavant, les diagnostics différentiels du FLC sont principalement l'HNF et l'adénome ; dans une moindre mesure, le CHC classique, l'hémangiome et les autres tumeurs hépatiques primaires ou secondaires. Il existe un certain nombre d'aides afin de distinguer ces différentes entités. Il n'y a malheureusement pas de tests parfaits concernant le FLC. Il conviendra d'associer plusieurs tests afin d'arriver au résultat final. Parlant de pathologies oncologiques agressives et mortelles si non traitées, le diagnostic doit être sans alternative. Recourir à des méthodes invasives, telles la biopsie hépatique devrait être évoqué en cas de doutes.

Marqueurs biologiques

L'étude des pathologies hépatiques, tumorales ou non, a forcé le développement des techniques de dosage d'un large panel de molécules. Autant d'aides pour les cliniciens, afin de distinguer les atteintes biliaires ou hépatotoxiques. Ces développements ont aussi été conduits dans le domaine de l'oncologie. Il est clair qu'aucune molécule permettant de diagnostiquer avec certitude un cancer de manière spécifique n'a encore été mise en évidence, cependant les marqueurs tumoraux peuvent être d'une grande aide en cas de doute ou de suivi. Une des caractéristiques du FLC lors de ses premières observations fut sa fréquente négativité lors des dosages de l'alphafoetoprotéine (AFP), marqueur pourtant fréquemment employé dans le diagnostic et le suivi du CHC classique. Si cette caractéristique semble maintenant admise (cf. ci-après), il reste à trouver une substance permettant un diagnostic sensible et spécifique au FLC. Après consultation de la littérature, voici une revue des connaissances actuelles concernant les marqueurs biologiques dosables dans le sérum à travers diverses séries.

Ces indications ont toutes été prises dans un contexte de diagnostic ou de bilan d'une masse hépatique. Au vu de la faible incidence du FLC dans la population et de l'absence de population à risque, aucun programme de dépistage basé sur de tels examens (comme il en existe pour la prostate et le PSA) n'a jamais été envisagé. Les coûts de tels programmes et les bénéfices potentiels qui pourraient en résulter ne s'équilibrant probablement jamais. L'utilité des marqueurs dans le suivi postopératoire, afin de dépister une potentielle récurrence sera traitée dans le chapitre " suivi ".

Les résultats (basés sur les cas étudiés dans les séries utilisées pour ce travail) des bilans hépatiques de base et des molécules généralement impliquées dans les cancers primaires du foie sont présentés dans les paragraphes suivants :

Alphafoetoprotéine (AFP)

Molécule utilisée depuis longtemps en obstétrique dans la détection prénatale des anomalies chromosomiques (trisomie 21), cette molécule du même groupe que l'albumine semble avoir plusieurs fonctions, comme celle de protéine de transport. De plus, elle serait probablement impliquée dans les mécanismes de régulation de la prolifération cellulaire (inhibition et stimulation), selon Mizejewski en 2001 ^[24]. Les écarts sont larges dans la littérature concernant la positivité de cette molécule dans le CHC classique (variant de 90 à 65 % de positivité, selon les séries). Au contraire, elle est presque toujours négative dans la forme fibrolamellaire. A relever la possibilité de faux positifs en cas de cirrhose, hépatite chronique, cancer divers (testicule, estomac, pancréas et colon) et grossesse !

[24] Mizejewski GJ. Alpha-fetoprotein structure and function: relevance to isoforms, epitopes, and conformational variants. Exp Biol Med 2001; 226(5):377-408.

La revue des séries rapporte ces résultats :

Valeur moyenne	Nbr cas	Série
8 ng/ml [2,4-34]	9 cas	Patt YZ & al. 2003 ^[6]
Proportion négatifs / totaux (négatif : AFP à <20 ng/mL)	Nbr cas	Série
3/3 (100%)	3 cas	Teitelbaum DH & al. 1985 ^[20]
16/17 (94%)	17 cas	Epstein BE & al. 1999 ^[18]
8/9 (88%)	9 cas	Katzenstein HM & al. 2003 ^[14]
18/18 (100%)	20 cas	Ringe B & al. 1999 ^[7]
20/20 (100%)	20 cas	El-Gazzaz G & al. 2000 ^[19]
17/19 (89%)	19 cas	Pinna AD & al. 1997 ^[8]
10/13 (76%)	13 cas	Kakar S & al. 2005 ^[13]
8/9 (89%)	9 cas	Hemming AW & al. 1997 ^[12]
4/6 (66%)	6 cas	Perez-Guillermo M & al. 1999 ^[25]
4/4 (100%)	4 cas	Gornicka B & al. 2005 ^[16]
38/41 (92%)	41 cas	Stipa F & al. 2006 ^[54]
Moyenne : 91.8 % AFP négative (159 cas)		

^[6] Patt YZ, Hassan MM, Ellis LM. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon alpha-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2003; 21(3):421-427.

^[7] Ringe B, Wittekind C, Pichlmayr R. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. Surg gynecol obstet 1992; 175(4):299-305.

^[8] Pinna AD, Iwatsuki S, Starzl TE. Treatment of Fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or transplantation. Hepatology 1997; 26(4):877-883.

^[12] Hemming AW, Langer B, Taylor BR. Aggressive surgical management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Surg 1997; 1:342-346.

^[13] Kakar S, Burgart LJ, Ferrell LD. Clinicopathologic features and survival in fibrolamellar carcinoma: comparison with conventional hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. Modern Pathol 2005; 18:1417-1423.

^[14] Katzenstein HM, Krailo MD, Bowman LC. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in children and adolescents. Cancer 2003; 97:2006-2012.

^[16] Gornicka B, Ziarkiewicz B, Wasiutynski A. Carcinoma, a fibrolamellar variant – immunohistochemical analysis of 4 cases. Hepatogastroenterology 2005; 52:519-523.

^[18] Epstein BE, Pajak TF, Abrams RS. Metastatic nonresectable fibrolamellar hepatoma: prognosis features and natural history. Am J Clin Oncol 1999; 22(1):22-28.

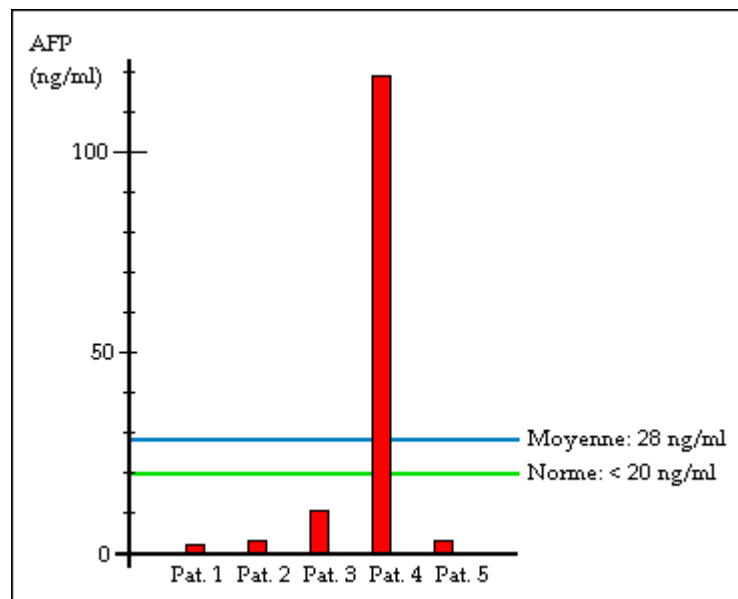
^[19] El-Gazzaz G, Wong W, McMaster P. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Transpl Int 2000; 13(1):406-409.

^[20] Teitelbaum DH, Tuttle S, Clausen KP. Fibrolamellar carcinoma of the liver: review of three cases and the presentation of a characteristic set of tumor markers defining this tumor. Ann Surg 1985; 202(1):36-41.

^[25] Perez-Guillermo M, Masgrau NA, de Augustin P de A. Cytologic aspect of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in fine-needle aspirates. Diag Cytopathol 1999; 21(3):180-187.

^[54] Stipa F, Yoon SS, Dematteo RP. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Cancer 2006; 106:1331-1338.

Dans notre collectif, 4 patients sur 5 (80%) avaient une AFP négative, rejoignant ainsi les résultats cités plus haut. La valeur moyenne est à 28ng/ml, nettement augmentée par l'unique valeur élevée de notre échantillon (118 ng/ml) chez le patient No 4 :



ASAT/ALAT

L'Aspartate AminoTransférase (aussi appelée Glutamate Oxaloacetate Transaminase – GOT) et l'Alanine AminoTransférase (Glutamate Pyruvate Transaminase – GPT) interviennent dans le métabolisme des éléments que sont le Pyruvate et l'Oxaloacétate, utilisés dans la production d'énergie aérobie par le cycle de Krebs, la néoglucogenèse et la formation d'acides aminés, tel l'Alanine.

L'ALAT est surtout présente dans les hépatocytes et en moindre quantité dans les reins, le cœur, les muscles. Ce faisant, elle est donc relativement spécifique au foie en cas de valeurs très élevées. L'ASAT est surtout retrouvée dans les cardiomyocytes et les hépatocytes et peut donc aussi s'élever en cas d'infarctus myocardique. La liste des pathologies pouvant provoquer une élévation des transaminases est longue et leur interprétation est complexe, raison pour lesquelles nous ne nous y attarderons pas.

Ces dosages enzymatiques peuvent s'avérer très utiles, car on retrouve à travers la littérature [6, 17, 18] des taux élevés de transaminases en cas de FLC. Ce fait pourrait être utile en cas de doute radiologique avec une HNF, cette dernière pathologie ne provoquant pas (autres causes exclues) d'élévation des ASAT et ALAT. Une suspicion d'HNF radiologique avec mouvement enzymatique significatif devrait inciter à confirmer définitivement la nature de la lésion (IRM, biopsie, ...). Il en est de même pour l'hémangiome, qui ne devrait pas perturber les transaminases. Une légère augmentation de celles-ci est parfois visible en cas d'adénome.

[6] Patt YZ, Hassan MM, Ellis LM. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon alpha-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2003; 21(3):421-427.

[17] Craig JR, Peters RL, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. Cancer 1980; 46:372-379.

[18] Epstein BE, Pajak TF, Abrams RS. Metastatic nonresectable fibrolamellar hepatoma: prognosis features and natural history. Am J Clin Oncol 1999; 22(1):22-28.

Valeur moyenne [écart]	Nbr cas	Série
93 U/L [29-359]	9 cas	Patt YZ & al. 2003 ^[6]
Proportion positifs / totaux (positif : variables selon les études)	Nbr cas	Série
Légèrement élevées 12/14 (85%)	14 cas	Craig JR & al. 1980 ^[17]
Elevées SAP 12/17 (71%)	17 cas	Epstein BE & al. 1999 ^[18]
Moyenne : 77.4 % ASAT / ALAT positives		

Dans notre série, on retrouve des transaminases augmentées chez tous les patients, avec en moyenne 155 UI/ml d'ALAT et 149 UI/ml [intervalle : 110 – 245 UI/ml] ; norme pour notre institution : < 40 UI/ml.

A noter que dans la prise en charge initiale, le diagnostic d'HNF avait été retenu dans deux cas (sur la base du CT-Scan). On ne peut qu'insister sur l'aide que représentent les transaminases dans le diagnostic différentiel du FLC. Dans notre expérience, une HNF se n'accompagne jamais d'une élévation des ASAT et ALAT.

Bilirubine

On ne rapporte des taux de bilirubine élevés que dans les cas d'obstruction biliaire ; fait relativement rare et ne survenant généralement qu'en cas de tumeur centrale ou de grande taille.

Valeur moyenne [écart]	Nbr cas	Série
0,45 mg/dl [0,2-1]	9 cas	Patt YZ & al. 2003 ^[6]
Proportion négatifs / totaux (négatifs : variables selon les études)	Nbr cas	Série
Dans la norme 12/15 (80%)	15 cas	Craig JR & al. 1980 ^[17]
Dans la norme 14/17 (82%)	17 cas	Epstein BE & al. 1999 ^[18]
Moyenne : 81.2 % Bilirubine négative		

Les dosages initiaux de la bilirubine chez nos patients se révèlent normaux chez 4 patients sur 5 (80%). Le patient présentant une valeur pathologique (élévation modérée à 22 mmol/L, ayant bénéficié d'un CT abdominal, on retrouve effectivement une dilatation isolée des voies biliaires intra-hépatiques du segment concerné par la tumeur).

^[6] Patt YZ, Hassan MM, Ellis LM. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon alpha-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2003; 21(3):421-427.

^[17] Craig JR, Peters RL, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. Cancer 1980; 46:372-379.

^[18] Epstein BE, Pajak TF, Abrams RS. Metastatic nonresectable fibrolamellar hepatoma: prognosis features and natural history. Am J Clin Oncol 1999; 22(1):22-28.

CEA (CarcinoEmbryonic Antigen)

Comme le montre ce tableau, le CEA ne constitue pas un marqueur valable dans l'évaluation du FLC :

Proportion négatifs / totaux	Nbr cas	Série
Elevée chez 2/3 [9.2 et 20 ng/mL]	3 cas	Teitelbaum DH & al. 1985 [20]
Nulle chez 100%	17 cas	Epstein BE & al. 1999 [18]
Nulle chez 100%	4 cas	Gornicka B & al. 2005 [16]
Moyenne : 91.6 % CEA négatif		

Dans notre population, aucun des 4 patients ayant eu un dosage du CEA n'était augmenté.

B12 binding protein (principalement : Transcobalamine I) :

Dans un ancien travail de revue sur les marqueurs biologiques dans les tumeurs primaires du foie, Warnes et Smith [26] rapportent en 1987 une absence d'élévation de l'AFP pour le FLC. Par contre, la B12-binding protein et la neurotensine semblaient constituer, selon les auteurs, des marqueurs sériques utiles dans le diagnostic de FLC. Pour la première, une étude réalisée sur 107 patients atteints de CHC par Paradinas & al. en 1982 [27] démontre que 87% des FLC ont une B12-binding protein élevée contre 3% des CHC classiques. Bénéficiant d'une bonne sensibilité, cet examen n'est en revanche pas spécifique. En effet, il y a deux situations où ces résultats peuvent être faussement élevés : la leucocytose avec neutrophilie et les cancers disséminés de quelque origine que ce soit. Ce dernier point impose donc que le dosage de cette molécule soit utilisé dans le contexte où une imagerie hépatique suspecte serait disponible (test diagnostique) et non pas comme examen de dépistage.

Neurotensine

Dans la même revue [26], les auteurs citent le potentiel de cette molécule comme marqueur spécifique du FLC, se basant sur un premier article paru dans Lancet en 1984 [28]. La neurotensine est un tridécapeptide normalement sécrété par les cellules intestinales et le foie fœtal (tissus d'une même origine embryonnaire), intervenant dans le métabolisme des acides gras, la motilité intestinale et la modulation de la sécrétion pancréatique. Ce peptide est aussi retrouvé dans le SNC comme neurotransmetteur (Evers Peptides 2006 [29]). Dans une étude effectuée en 1994, Ehrenfried & al. [30] démontrent l'expression du gène de la neurotensine dans les cellules du FLC, mais l'absence de celle-ci dans le foie normal alentour et dans les coupes d'HNF étudié. Cette dernière entrant dans le diagnostique différentiel des nodules hépatiques, les auteurs proposent d'utiliser la neurotensine afin de distinguer les deux pathologies.

[16] Gornicka B, Ziarkiewicz B, Wasiutynski A. Carcinoma, a fibrolamellar variant – immunohistochemical analysis of 4 cases. Hepatogastroenterology 2005; 52:519-523.

[18] Epstein BE, Pajak TF, Abrams RS. Metastatic nonresectable fibrolamellar hepatoma: prognosis features and natural history. Am J Clin Oncol 1999; 22(1):22-28.

[20] Teitelbaum DH, Tuttle S, Clausen KP. Fibrolamellar carcinoma of the liver: review of three cases and the presentation of a characteristic set of tumor markers defining this tumor. Ann Surg 1985; 202(1):36-41.

[26] Warnes TW, Smith A. Tumor markers in diagnosis and management. Baillieres Clin Gastroenterol 1987; 1(1):63-89.

[27] Paradinas FJ, Melia WM, Williams R. High serum vitamin B12 binding capacity as a marker of the fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma. BMJ 1982; 285:840-842.

[29] Evers BM. Neurotensin and growth of normal and neoplastic tissues. Peptides 2006; 27:2424-2433.

[30] Ehrenfried JA, Zhou Z, Evers BM. Expression of the neurotensin gene in fetal human liver and fibrolamellar carcinoma. Ann Surg 1994; 220(4):484-491.

Radiologie

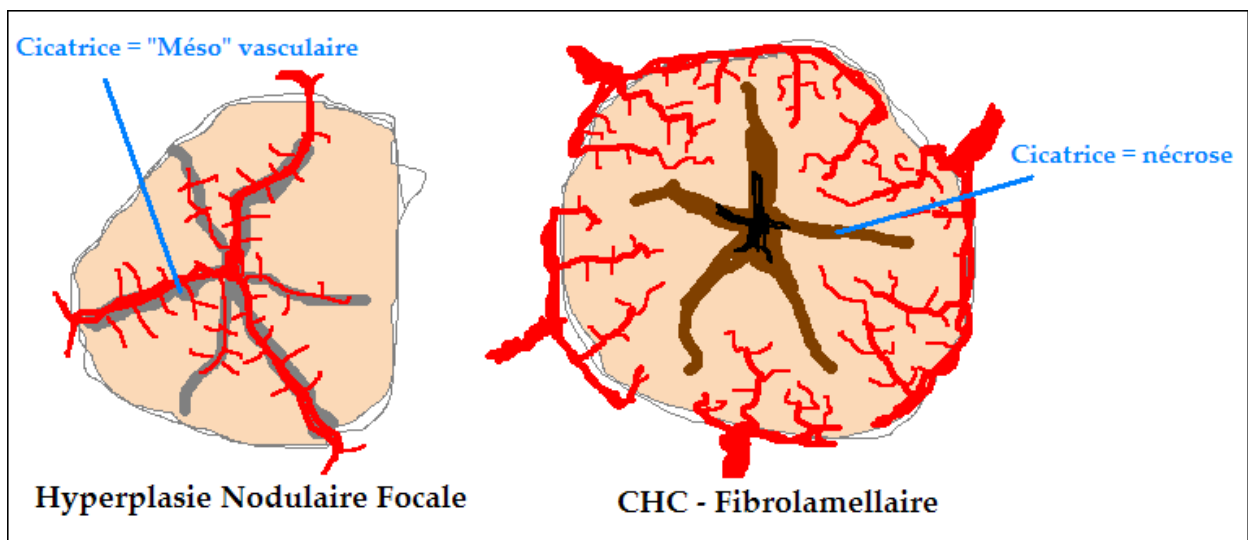
Introduction et diagnostic différentiel

Il y a très peu d'articles consacrés au FLC de manière spécifique. La plupart le sont sous la forme de case report. Cependant deux études publiées dans Radiology ^[21, 22] présentent un intérêt particulier pour notre travail, tant par le nombre important de cas que par l'approche qu'elles proposent.

La première ^[21] regroupe un collectif de 31 cas de FLC investigués par CT-SCAN et 11 par IRM. Elle cherchait à déterminer les principales caractéristiques diagnostiques de ces tumeurs. La seconde ^[22] étude de 64 patients a cherché à tester la performance du CT et des radiologues, afin de poser le diagnostic correct de lésions hépatiques avec cicatrice centrale.

Il y a principalement trois pathologies qui partagent la caractéristique d'une cicatrice centrale à l'imagerie: l'hyperplasie nodulaire focale (la plus fréquente), le carcinome fibrolamellaire et l'hémangiome. Plus rarement, une telle cicatrice peut être trouvée dans d'autres pathologies, tels que les cholangiocarcinomes, les métastases hépatiques et les CHC classiques.

Une différence fondamentale en termes de physiologie tumorale est utilisée pour distinguer de manière radiologique le FLC de la HNF. La cicatrice des HNF correspond aux septas fibreux qui accompagnent la vascularisation artérielle centrifuge de son parenchyme. Son contenu est donc principalement vasculaire. Dans les FLC, elle représente la fibrose des tissus nécrotiques présents comme souvent au centre de grosses lésions tumorales dont la vascularisation est insuffisante (car venant de la périphérie ou centripète) :



L'aspect de l'image au CT natif ne permet pas de faire en-soi le diagnostic. En effet, quelle qu'en soit la cause, la cicatrice est presque toujours hypodense sur les CT non-injectés. Les auteurs ^[21] ont donc cherché d'autres caractéristiques radiologiques, en étudiant 64 cas de tumeur hépatique avec cicatrice centrale (29 HNF, 20 FLC et 15 hémangiomes).

^[21] Blachard A, Federle MP, Li W. Radiologist's performance in the diagnosis of liver tumors with central scars by using specific CT criteria. Radiology 2002; 223:532-539.

^[22] Ichikawa T, Federle MP, Marsh W. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases. Radiology 1999; 213:352-361.

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques statistiquement significatives, utiles au

diagnostique des lésions étudiées selon cette étude:

Caractéristique :	FLC	HNF	hémangiomes
Taille > 10cm	oui		parfois
Cicatrice large (> 2cm)	oui		parfois
Surface lobulée	oui		
Adénopathies	oui		
Métastases	oui		
Invasion vasculaire ou biliaire	oui		
Calcifications	oui		
Capsule ou pseudocapsule		parfois	
Isodense avec le foie au temps portal		oui	
Isodense par rapport aux vaisseaux dans toutes les phases			oui
hyperdense en phase tardive			oui
Prise de contraste nodulaire centripète			oui

On peut tirer deux autres conclusions à cette étude.

La première est une très bonne fiabilité inter-observateur pour les 3 pathologies (HNF : 0,97 – FLC : 0,98 – Hémangiomes : 0,97).

La seconde observation est une augmentation de la sensibilité en fonction de l'expérience du radiologue; résultats cependant statistiquement non-significatifs.

Les différents examens radiologiques utilisés pour le diagnostic du FLC sont les suivants :

Ultrason (US)

L'ultrason étant un examen facilement accessible, il constitue bien souvent l'examen de première ligne dans l'imagerie des masses hépatiques. Il est dès lors étonnant de ne voir (à quelques exceptions près) que des cases reports sur le sujet.

Cet examen est parfois effectué non pas comme bilan d'un nodule hépatique, mais pour une toute autre raison (bilan, grossesse, rein, ...). Dans ce contexte, un examen rapide et superficiel du foie pourrait très bien passer à côté d'une petite lésion isolée. De plus, il est bien établi que les résultats de cette technique dépendent de l'échographiste et de la machine elle-même. L'US ne constitue donc pas le gold standard en matière diagnostic pour le FLC (peu de caractéristiques pathognomoniques).

Il garde cependant, à mon avis, sa place en première ligne, au vu de sa grande disponibilité et de sa rapidité d'exécution. De plus, un des diagnostics différentiels du FLC étant l'hémangiome, celui-ci peut-être bien souvent diagnostiqué avec certitude à l'US.

En effectuant une revue ^[31 - 37], on peut déterminer les caractéristiques ultrasonographiques suivantes pour le FLC :

Caractéristique :
Hyperéchogénicité par rapport au foie
Masse hétérogène Hyper/hypoéchogène
Régions kystiques correspondant à la nécrose
Hypervascularisation en mode doppler couleur
Envahissement vasculaire ou biliaire

Les ultrasons effectués au moment du diagnostic de cancer chez nos patients (3 cas sur 5) rapporte une masse solide, hyperéchogène et hétérogène (100%), une vascularisation nettement augmentée, surtout péri tumorale (100%). Dans un cas, on a pu mettre en évidence une zone centrale hyperéchogène pouvant évoquer une cicatrice fibreuse, ainsi qu'une autre lésion associée.

Dans notre expérience, il reste cependant très difficile de distinguer une HNF d'un CHC fibrolamellaire à l'ultrason, hormis sur le mode de la vascularisation. Une imagerie supplémentaire s'est toujours avérée nécessaire pour préciser le diagnostic. Cependant, l'ultrason est un excellent outil de débrouillage, afin d'écarter d'emblée des pathologies kystiques ou des hémangiomes et ne saurait en rien être abandonné dans la prise en charge des nodules hépatiques.

- [31] Brandt DJ, Johnson CD, Stephens DH. Imaging of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. AJR Am J Roentgenol 1988;151(2):295-9.
- [32] Adam A, Gibson RN, Soreide O. The radiology of fibrolamellar hepatoma. Clin Radiol 1986 ;37(4):355-8.
- [33] Mansouri D, Van Nhieu JT, Couanet D. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a case report with cytological features in a sixteen-year-old girl. Diagn Cytopathol 2006;34(8):568-71.
- [34] Kitabayashi K, Yokoi M, Ueno K. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: report of a case. Hepatogastroenterol 2003; 50(54):1886-8.
- [35] Tangkijvanich P, Thong-Ngam D, Kullavanijaya P. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in a Thai man who presented with hypoglycemia: case report and review of literature. J Med Assoc Thai. 2000; 83(7):809-16.
- [36] Hoshino H, Katada N, Nishimura D Case report: fibrolamellar hepatocellular carcinoma in a Japanese woman: a case report and review of Japanese cases. J Gastroenterol Hepatol 1996; 11(6):551-5.
- [37] Bedi DG, Kumar R, Moretti LB. Fibrolamellar carcinoma of the liver: CT, ultrasound and angiography. Eur J Radiol 1988; 8(2):109-12.

CT-SCAN

En 1999, Ichikawa et coll. [22] ont étudié un collectif de 31 patients ayant été traités pour un FLC à l'hôpital de Pittsburgh (USA) et ont comparé les images obtenues aux résultats de l'anatomopathologie des tumeurs. Tous ces patients ont bénéficié durant leur hospitalisation d'un CT abdominal, certains injectés, d'autre pas. Les images ont été revues de manière rétrospective par deux radiologues afin d'établir une liste des caractéristiques scanographiques du FLC. Les résultats sont les suivants, classés par ordre de fréquence :

Taille moyenne au CT	13 cm [3-27 cm]
Caractéristique :	Nbr de cas (en %)
CT natif : Tumeur hypodense	29/31 (95 %)
Tumeur hétérogène	28/31 (90 %)
CT injecté (artériel) : tumeur hyperdense	20/25 (80 %)
Marges bien définies	24/31 (77 %)
Cicatrice fibreuse centrale (central scar) dont cicatrice radiaire avec septas dont cicatrice avec calcifications	22/31 (71 %) 21/22 (95 %) 20/22 (91 %)
Calcifications centrales	20/31 (64 %)
Zones de nécrose	20/31 (64 %)

Une autre série chirurgicale de 15 cas [9] met en évidence les mêmes caractéristiques morphologiques. A noter dans cette étude 14% de cas avec adénopathies suspectes et un renforcement du contour au produit de contraste chez 12% des tumeurs.

Concernant le CT-SCAN et comme le montrent ces études, les protocoles de capture d'images sont variés, même au sein d'une même institution. Cependant, au vu des résultats, l'ajout des phases injectées artérielles et tardives (10-20 minutes post-contraste) permettent d'améliorer l'interprétation des images et devraient être réalisées lors de tous les examens (dans les limites des contre-indications habituelles). Concernant la phase portale (60-70 secondes), les avantages semblent moins prononcés, selon les auteurs, pour poser le diagnostic de FLC.

La seconde étude exposée a montré que le CT-SCAN est un très bon outil diagnostique concernant le FLC, avec une sensibilité calculée à 87%. Résultats marqués de différences minimales liées à l'expérience du radiologue.

De plus, dans la série de Blachard [21], les auteurs ont pu calculer les sensibilités du CT, par rapport au diagnostic histologique qui constituait l'examen de référence. Celle-ci semblait meilleure pour le FLC que pour les autres pathologies :

Pathologie	Sensibilité du CT
FLC	87 %
Hémangiome	73 %
HNF	70 %

[9] Moreno-Luna LE, Arrieta O, Leon-Rodriguez E. Clinical and pathologic factors associate with survival in young adult patients with fibrolamellar hepatocarcinoma. BMC Cancer 2005; 5:142-149.

[21] Blachard A, Federle MP, Li W. Radiologist's performance in the diagnosis of liver tumors with central scars by using specific CT criteria. Radiology 2002; 223:532-539.

[22] Ichikawa T, Federle MP, Marsh W. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases. Radiology 1999; 213:352-361.

Tous les patients admis dans notre service ont bénéficié d'un CT préopératoire. Etant déjà orientés vers un diagnostic hépatique, tous les examens étaient réalisés avec injection de produit de contraste iodé. Concernant l'examen initial, les images ont toutes été prises selon quatre temps, de manière native, au temps artériel, portal et veineux. (Les CT effectués pour le suivi postopératoire étant natifs, saufs recherches particulières). Les caractéristiques de ces examens sont résumées comme suit :

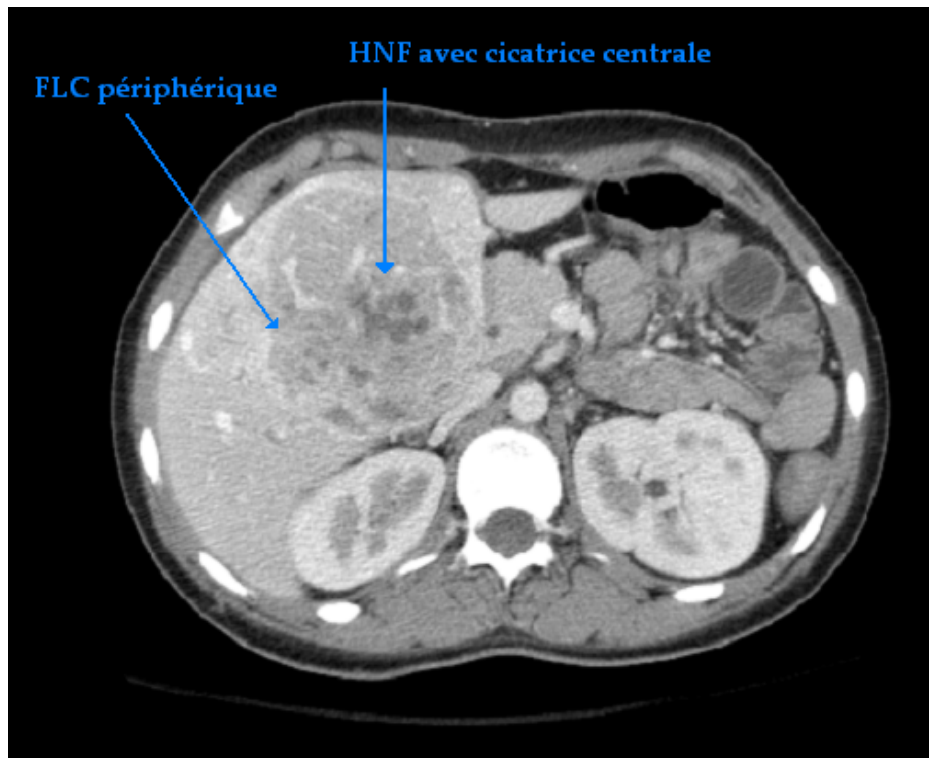
Taille moyenne	11.5 cm [6-14 cm]
Caractéristique :	Nbr de cas (en %)
Tumeur hétérogène	5/5 (100 %)
Cicatrice fibreuse centrale (central scar) dont cicatrice avec calcifications	5/5 (100 %) 1/5 (20 %)
Masse lobulée	5/5 (100 %)
CT natif : Tumeur hypodense	4/5 (80 %)
CT injecté (artériel) : tumeur hyperdense	2/5 (40 %)
Zones de nécrose	2/5 (40 %)
Calcifications centrales	1/5 (20 %)

On retrouve donc les mêmes points diagnostiques que la série étudiée par Ichikawa, à quelques pourcentages près.

Voici, présentées en images, quelques caractéristiques citées plus haut, tirées de notre infographie :



CT natif avec une masse polylobée aux contours mal définis, légèrement hypodense par rapport au parenchyme hépatique, avec en son centre, une zone cicatricielle contenant d'importantes calcifications. (Patient 4).
Département de Radiodiagnostic, HUG, Genève.



CT injecté, mettant en évidence deux lésions. Une HNF avec une cicatrice centrale, lésion régulière avec une vascularisation centrale. A la périphérie, un second nodule plus hétérogène, à bords irréguliers et peu définis. En son centre, des zones de nécrose, un FLC. (Patient 3). Département de Radiodiagnostic, HUG, Genève.



CT injecté, mettant en évidence une gigantesque lésion englobant tout le foie droit. Un nodule de nécrose est présent à sa périphérie (flèche verticale). En son centre, une zone cicatricielle, fibreuse (flèche horizontale). (Patient 5). Département de Radiodiagnostic, HUG, Genève.

Dans notre expérience, la lecture initiale du CT dans la situation clinique d'un patient jeune et non cirrhotique a influencé de manière négative le diagnostic. En première lecture le diagnostic de FLC n'a été posé sur le CT que dans 3 cas sur 5 (Sensibilité : 60%).

Cette valeur est augmentée à 80% (mais 100% de sensibilité pour une tumeur maligne) après relecture par des praticiens (chirurgiens et radiologues) experts des lésions hépatiques. A noter (cf. chapitre précédent) deux diagnostics d'HNF avec transaminases clairement augmentées. Il nous paraît donc indispensable d'examiner les CT hépatiques en tenant compte du dossier complet et dans un contexte pluridisciplinaire, afin d'augmenter la sensibilité de cet examen.

Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

Au cours de l'étude menée par Blachard ^[21], il a été réalisé 11 IRM, toutes avec injection de produit de contraste (Gadolinium ou Manganèse). Utilisant la même démarche, les auteurs ont cherché à mettre en valeur les caractéristiques du FLC à la résonance magnétique. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Caractéristique :	Nbr de cas (en %)
Tumeur hypointense en T1	11/11 (100 %)
Tumeur hyperintense en T2	10/11 (91 %)
Cicatrice fibreuse centrale (hypointense) dont avec septas (surtout en T2)	9/11 (82 %) 7/9 (78 %)
Capsule hypointense en T1 et T2	4/11 (36 %)
Nécrose (hypo en T1 et hyper en T2)	4/11 (36 %)

Deux points supplémentaires peuvent être soulevés : l'adjonction de produit de contraste ne rehausse pas la tumeur en elle-même, mais le parenchyme hépatique adjacent et la présence de calcifications peut être mise en évidence par des " absence de signal " ponctuels, hypointenses en T1 et T2. Sous réserve du petit nombre de cas, il ne semble pas y avoir de différence significative quant au produit de contraste utilisé (Gd vs Mn).

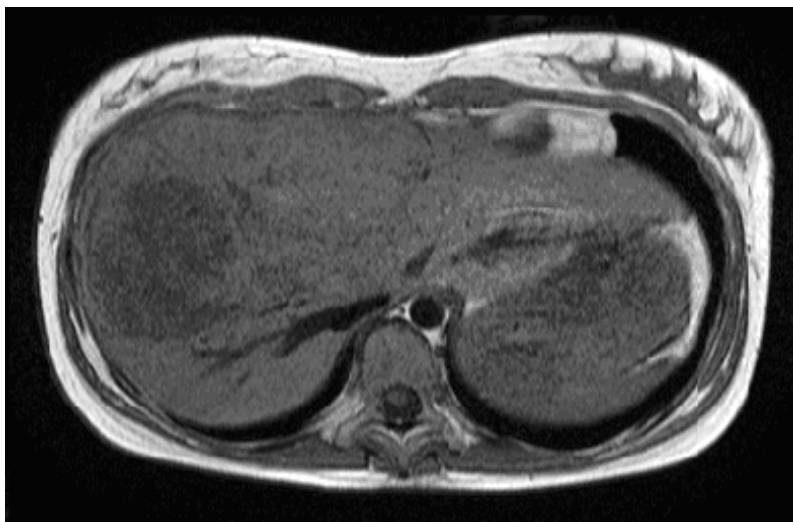
On peut tirer de cette étude qu'un certain nombre de caractéristiques scanographiques peuvent aider à poser le diagnostic de FLC à l'imagerie. Ces traits sont suffisamment fréquents pour atteindre une bonne sensibilité et spécificité, même si les données manquent actuellement pour établir les valeurs exactes de celles-ci. Les images sont aussi à replacer dans le contexte du patient (jeune, foie non cirrhotique, pas de contraception orale, ...). Il est parfois très difficile de faire la distinction FLC vs HNF au CT. Dans cette situation, l'IRM permet souvent de trancher en comparant les propriétés de la cicatrice centrale en phase T2, hypointense en cas de cancer et hyperintense dans l'HNF.

Les mêmes remarques déjà précédemment formulées au sujet du CT peuvent être faites concernant l'IRM, où l'adjonction de contraste apporte là aussi beaucoup d'informations.

Dans notre expérience, à la suite d'un doute diagnostique après le CT, deux patients ont bénéficié d'une IRM en complément d'imagerie.

On retrouve dans les deux examens une masse hétérogène et polylobée hypointense en T1 et hyperintense en T2. Une importante zone de nécrose (voir plus bas) et une cicatrice centrale hypointense sont mises en évidence chez un des patients. Pour l'autre, le bilan met en évidence des adénopathies abdominales multiples fortement suspectes qui s'avéreront être métastatiques à la pathologie.

^[21] Blachard A, Federle MP, Li W. Radiologist's performance in the diagnosis of liver tumors with central scars by using specific CT criteria. Radiology 2002; 223:532-539.



Imagerie de la tumeur présentée sur le dernier CT de la page 27. IRM en phase T1 mettant en évidence une large masse hétérogène légèrement hypointense par rapport au parenchyme hépatique, avec en son sein un foyer de nécrose. On peut aussi distinguer une cicatrice centrale hypointense. (Patient 5). Département de Radiodiagnostic, HUG, Genève.



La même masse, IRM coronal en phase T2 mettant en évidence une masse hyper-intense par rapport au parenchyme hépatique. De même, foyer de nécrose (flèche de gauche) et cicatrice centrale (flèche de droite). (Patient 5). Département de Radiodiagnostic, HUG, Genève.

Rôle du PET-SCAN

Au vu de la faible disponibilité de cet examen, il n'est pas étonnant de ne trouver aucune étude à ce jour sur l'utilisation du PET dans l'évaluation des FLC. Le FLC contenant souvent de grandes zones de nécrose (donc hypométaboliques), il ne constitue pas l'examen de choix pour ce type de tumeur et ses métastases. Aucune étude n'a comparé les résultats du PET pour différencier le FLC de la HNF. Ces lésions présentant un métabolisme différent, le PET pourrait théoriquement constituer un outil de distinction valable.

Biopsie à l'aiguille (FNA)

Parmi les examens invasifs, la biopsie hépatique percutanée à l'aiguille, quelle soit guidée par ultrason ou CT, constitue un bon compromis entre le doute diagnostique et la laparoscopie exploratrice d'emblée. Cette technique est largement utilisée dans le diagnostic des lésions hépatiques en générale.

Concernant les caractéristiques du FLC, la revue de divers articles et correspondances (souvent peu importantes en nombres) rapporte les éléments diagnostiques suivants ^[25, 38- 42] :

Types de colorations utilisées : May-Grünwald-Giemsa, Hématoxyline-Eosine (H&E), Trichrome Masson, Réticuline
Cellules non-cohésives ou arrangées en clusters séparés
Cellules polyédriques avec cytoplasme granulaire éosinophile
Nucléole solitaire proéminent dans un noyau central de grande taille
Corps pâles (pale bodies) intracytoplasmiques

Concernant la dernière caractéristique, le FLC n'est pas le seul à contenir des corps pâles. Le diagnostic différentiel est large et comprend les tumeurs vitellines, les cancers du sein, du poumon et du colon. Les auteurs insistent sur un point primordial dans l'analyse des frottis : la taille importante des cellules de FLC !

Une autre étude portant sur 6 cas, menée 3 ans auparavant par Perez & al ^[25], parue dans la même revue avait conclu que la taille des hépatocytes présents dans le FLC pouvaient atteindre 3x la taille des hépatocytes sains et étaient en moyenne 1,6x plus grandes que celle du CHC classique. Les mêmes considérations morphologiques étaient également mises en évidence.

[25] Perez-Guillermo M, Masgrau NA, de Augustin P de A. Cytologic aspect of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in fine-needle aspirates. *Diag Cytopathol* 1999; 21(3):180-187.

[38] Kunz G Jr, Chung J, Ali SZ. Hepatocellular carcinoma – Fibrolamellar variant: cytopathology of an unusual case. *Diagn Cytopathol* 2002; 26(4):257-261.

[39] Jain M, Niveditha SR, Pathania OP. Cytological features of fibrolamellar variants of hepatocellular carcinoma with review of literature. *Cytopathology* 2002; 13:175-188.

[40] Davenport RD. Cytologic diagnosis of fibrolamellar carcinoma of the liver by fine-needle aspiration. *Diag Cytopathol* 1990; 6(4):275-279.

[41] Suen KC, Magee JF, Greene CA. Fine needle aspiration cytology of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Acta Cytol* 1985. 29(5):867-872.

[42] Stromeyer FW, Ishak KG, Gerber MA, Mathew T. Ground glass cells in hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol* 1980; 74:254-258.

Au vu du nombre relativement de cas, il est difficile de connaître avec précision les performances de ce test. N'ayant pas de gold standard auquel se référer, aucune étude prospective de comparaison n'a pu être menée. En colligeant les cas de biopsies hépatiques, initialement non confirmées, dans les articles de ce travail ^[12, 16, 38, 54], on peut cependant montrer que la sensibilité est environ de 70% pour le FLC :

FLC confirmé (examen anatomopathologique)	15
Autres pathologies	6
Vrais positifs / malades (sensibilité)	71.4 %

Dans notre série, 4 ponctions ont été effectuées chez 3 patients. Le résultat était positif pour un fibrolamellaire dans 2 cas sur 4 (50 % de sensibilité). Après relecture dans notre institution de la biopsie du 2^{ème} patient (suspicion de HNF), on pose le diagnostic de FLC, augmentant la sensibilité de ce test à 75 % (3/4).

Les raisons de cette performance modeste peuvent être expliquées de différentes manières :

Premièrement, il est parfois difficile de poser un diagnostic clair à partir de cellules dispersées, issues de biopsies hépatiques, même aidé de l'immunohistochimie. Une des clés diagnostiques du FLC étant les travées fibreuses, celles-ci gardent rarement leur rapport avec les amas cellulaires, à la biopsie.

La technique même de biopsie peut limiter la sensibilité du test. Une biopsie prise au centre d'un FLC pourra ne rapporter qu'une zone de fibrose (cicatrice centrale) ou de nécrose, ne permettant pas aux pathologues de se prononcer. De la même manière, prise trop en périphérie, elle pourra montrer une simple inflammation réactionnelle ou des atypies cellulaires non-spécifiques. Il a été démontré pour le CHC que les lésions radiologiques ne correspondaient pas aux lésions pathologiques dans leur morphologie. La même constatation est probablement vraie pour le FLC.

Un autre phénomène, fréquemment rapporté mais jamais étudié, concerne la mixité et la propension du FLC à s'associer à d'autres lésions. Un nombre important d'articles rapporte en effet son association avec d'autres pathologies autant bénigne (HNF, adénome) que maligne (CHC classique, cholangiocarcinome). Ces observations sont d'ailleurs à la base de théories abandonnées sur les origines physiopathologiques du FLC, dérivant de transformations malignes de lésions bénignes telles que l'HNF. On comprend aisément les conséquences d'une abstention thérapeutique si la biopsie ne ramène que du tissu d'une HNF associée à un FLC !

Un patient (No 2) de notre collectif a montré à l'examen histopathologique postopératoire une telle association HNF-FLC.

Malgré ces limitations, la biopsie hépatique constitue un bon examen, à replacer toutefois dans le contexte clinique (contraception, facteurs de risques, ...), biologiques (marqueurs) et radiologique et ne trouve sa place que dans un algorithme diagnostique complet. La sensibilité de l'analyse étant modeste, il est envisageable de répéter la FNA en cas de doute.

Cette situation est rencontrée chez notre patient No 5, dont la première biopsie a ramené un résultat de HNF, alors que la seconde trouvait un FLC, diagnostic finalement confirmé sur la pièce opératoire.

[12] Hemming AW, Langer B, Taylor BR. Aggressive surgical management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Surg 1997; 1:342-346.

[16] Gornicka B, Ziarkiewicz B, Wasiutynski A. Carcinoma, a fibrolamellar variant – immunohistochemical analysis of 4 cases. Hepatogastroenterology 2005; 52:519-523.

[38] Kunz G Jr, Chung J, Ali SZ. Hepatocellular carcinoma – Fibrolamellar variant: cytopathology of an unusual case. Diagn Cytopathol 2002; 26(4):257-261.

[54] Stipa F, Yoon SS, Dematteo RP. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Cancer 2006; 106:1331-1338.

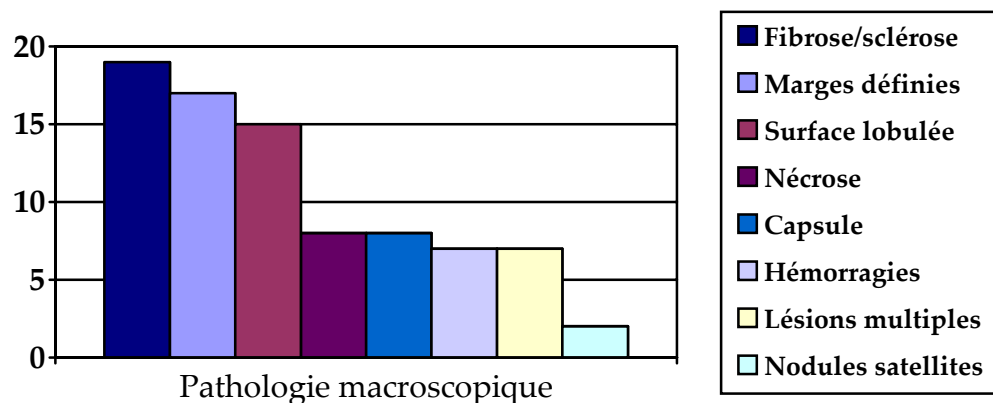
Pathologie

Macroscopie

La description de l'examen macroscopique de la tumeur n'est pas fréquemment retrouvée dans les différentes séries, probablement dû à l'importance proportionnelle de l'histologie en matière d'étude des lésions hépatiques. La macroscopie seule ne permet pas de poser un diagnostic, cependant certains aspects peuvent orienter l'examineur vers une pathologie tumorale. Si la présence d'une cicatrice centrale sur une lésion en foie sain ne permet pas de distinguer un FLC d'une HNF, l'existence concomitante de zones hémorragiques ou nécrotiques permet d'orienter le diagnostic sur un processus malin. Une revue de la littérature, portant sur les caractéristiques les plus fréquemment retrouvées rapporte à l'analyse macroscopique montre les résultats suivants :

Marge bien définie 14/17 (82%) Surface lobulée 15/17 (88%) Capsule 8/17 (47%) Fibrose 17/17 (100%) Nécrose 7/17 (41%) Hémorragie 6/17 (35%) Cicatrice fibreuse 13/17 (76%)	17 cas	Hernandez-Castillo E & al. 2005 ^[10]
Marges bien définies 3/3 (100%) Surface lobulée 3/3 (100%) Nodules satellites 2/3 (66%) Nécrose 1/3 (33%) Hémorragie 1/3 (33%) Cicatrice fibreuse 1/3 (33%)	3 cas	Teitelbaum DH & al. 1985 ^[20]
Tumeur unique sur foie sain 9/16 (56%) Nodules multiples 7/16 (43%) Cicatrice fibreuse 1/16 (6%)	16 cas	Craig JR & al. 1980 ^[17]
Total : 36 cas		

Une représentation graphique de ces résultats montre que les caractéristiques les moins spécifiques sont les plus fréquentes:



^[10] Hernandez-Castillo E, Mondragon-Sanchez R, Bernal-Maldonado R. Hepatocellular carcinoma in the youth. A comparative analysis with hepatocellular carcinoma in adulthood. Hepato-Gastroenterology 2005; 52:903-907.

^[17] Craig JR, Peters RL, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. Cancer 1980; 46:372-379.

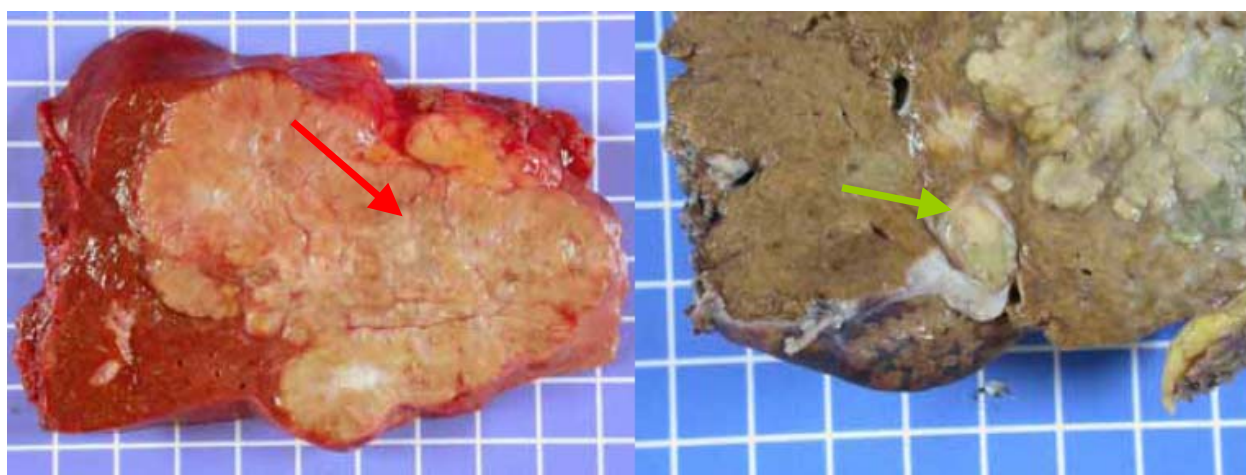
^[20] Teitelbaum DH, Tuttle S, Clausen KP. Fibrolamellar carcinoma of the liver: review of three cases and the presentation of a characteristic set of tumor markers defining this tumor. Ann Surg 1985; 202(1):36-41.

Les détails moins fréquents, mais plus spécifiques sont donc indispensables afin de poser le diagnostic.

Une revue des rapports anatomopathologiques de notre série retrouve les caractéristiques suivantes, très proches des données des autres séries :

*Masses solide, polylobée et hétérogène 5/5 (100 %)
Foie adjacent sain 5/5 (100 %)
Zones de sclérose ou de fibrose 3/5 (60 %)
Zones d'hémorragie macroscopique 2/5 (40 %)
Thrombus biliaire tumoral 1/5 (20 %)*

A noter la présence d'un thrombus biliaire tumoral (confirmé à la microscopie), témoins d'une tendance localement invasive de cette pathologie. Au vu de la faiblesse de notre échantillon et du peu de littérature médicale s'y rapportant, il est difficile d'en tirer des conclusions. Cependant, dans notre expérience et sur la base des connaissances portant sur le CHC classique, la présence d'extensions tumorales (biliaires ou vasculaires) constitue un marqueur clair d'agressivité et donc un facteur de mauvais pronostic.



Sur ces préparations (l'une fraîche, la seconde fixée au formol), on trouve une masse de 11cm de grand axe, multinodulaire d'aspect hétérogène, par endroit sclérosée, surtout en son centre, évoquant une cicatrice centrale (flèche de gauche). Sur le second exemple, il existe des thrombus biliaires, d'aspect tumoraux, étendus (flèche de droite). Département de Pathologie Clinique, HUG, Genève.

Histologie : Hématoxyline – Eosine

Si les différences de comportement clinique sont à la base de la description initiale du FLC ^[1], l'histologie a donné une base plus objective à cette distinction. Il existe trois critères pour définir une telle variante :

- 1 : cellules de taille importante à cytoplasme granulaire éosinophile
- 2 : grand noyau avec nucléole proéminent
- 3 : travées cellulaires séparées par des bandes de fibrose organisées en lamelles

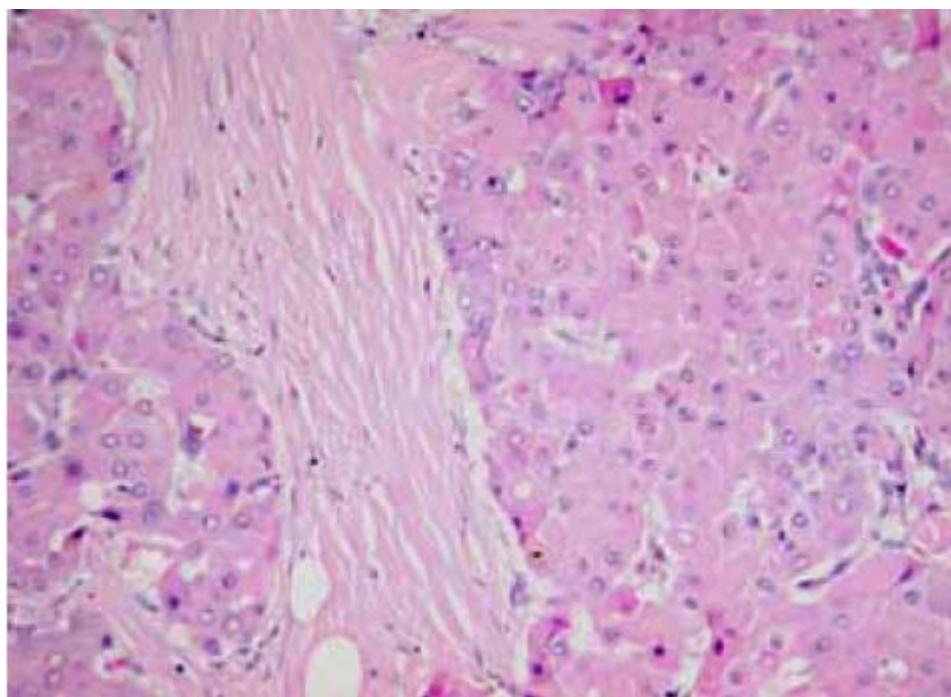
On ajoute parfois la présence de corps pâles comme critère diagnostique additionnel.

^[1] Edmondson HA. Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of liver in infancy and childhood. Arch Dis Child 1956; 1:168-186.

La revue des séries détaillant de manière précise l'histologie des FLC est la suivante:

Caractéristiques	Nbr de cas	Série
Fibrose lamellaire colonnes minces de 2-6 cellules ou nodules de 100 cellules ou trabécules cellulaires avec stroma avec bandes hyalines → lamellaires Cytoplasme granulaire éosinophile - corps pâles - nucléole proéminent	23 cas	Craig JR & al. 1980 ^[17]
Cellules grandes, éosinophiles Gros noyau avec nucléole proéminent Orientation parallèle avec bandes fibreuses Pas de cirrhose Infiltration nerfs, infiltration vasculaire Production de bile	3 cas	Teitelbaum DH & al. 1985 ^[20]
Grandes cellules polygonales Cytoplasme granulaire éosinophile nucléole proéminent Pas de cirrhose Bandes fibreuses	15 cas	Moreno-Luna LE & al. 2005 ^[9]

Dans notre expérience, on retrouve les mêmes éléments diagnostiques à l'hématoxyline – éosine. Voici deux illustrations tirées de nos analyses :

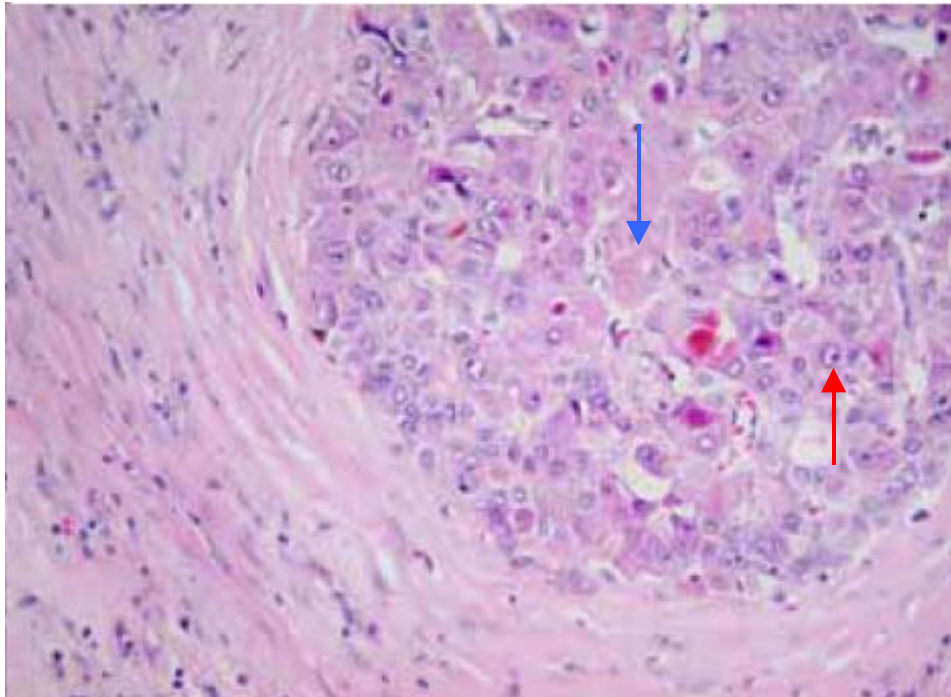


Sur cette coupe de résection chirurgicale colorée à l'Hématoxyline – Eosine, on observe une travée de tissu fibreux séparant des amas de cellules polygonales éosinophiles. (Patient No. 3). Département de Pathologie Clinique, HUG, Genève.

^[9] Moreno-Luna LE, Arrieta O, Leon-Rodriguez E. Clinical and pathologic factors associate with survival in young adult patients with fibrolamellar hepatocarcinoma. BMC Cancer 2005; 5:142-149.

^[17] Craig JR, Peters RL, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. Cancer 1980; 46:372-379.

^[20] Teitelbaum DH, Tuttle S, Clausen KP. Fibrolamellar carcinoma of the liver: review of three cases and the presentation of a characteristic set of tumor markers defining this tumor. Ann Surg 1985; 202(1):36-41.



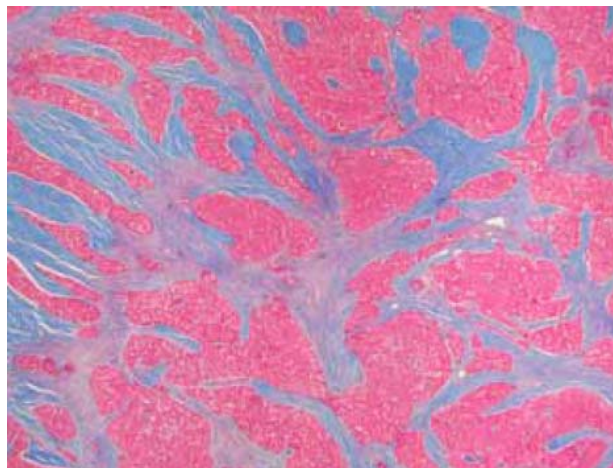
Sur une vue à plus fort grossissement, on voit de grandes cellules polygonales, ainsi qu'un nucléole proéminent à l'intérieur du noyau (flèche de droite). On note la présence d'un corps pâle juxta-nucléaire (flèche de gauche). Département de Pathologie Clinique, HUG, Genève.

Histologie : colorations spéciales

Collagène (Trichrome de Masson)

Cette coloration est effectuée de routine dans l'histologie hépatique et présente un double attrait dans l'étude du FLC. En effet, la coloration Trichrome Masson met facilement en évidence les travées de fibrose séparant les amas cellulaires, composées essentiellement de collagène et permet également de détecter et grader les stades de cirrhose et de fibrose du parenchyme adjacent.

Exemple de coupe, tirée de notre série, où l'on distingue le pattern typique des plages d'hépatocytes séparé par des lames de collagène (en bleu) :



Fibrine (coloration de Fraser-Lendrum)

Coloration en verre dépoli du cytoplasme des cellules malignes, autant primaires que métastatiques. Le stroma fibreux semble aussi contenir une grande quantité de fibrine, surtout à sa bordure ^[20].

Cuivre (Rhodanine coloration)

Le cytoplasme des cellules cancéreuses se colore de manière granulaire. Le foie adjacent ne fixe normalement pas la coloration. Sur une série de 12 cas issue du UCSF Medical Center ^[13] 75% étaient fortement positifs à cette coloration.

Coloration PAS (Periodic Acid Schiff – colore les polysaccharides)

On retrouve dans le cytoplasme de nombreux granules PAS-positives.

Immuno-histologie

Fibrinogène : La coloration des cellules de FLC à l'immuno-peroxydase, mettant en évidence le fibrinogène, semble montrer une distribution permettant de le distinguer du CHC classique ^[20]. Selon Teitelbaum, si le fibrinogène est présent en petite quantité dans les hépatocytes sains et les cellules de CHC, il est par contre retrouvé en très grande quantité dans la variante fibrolamellaire. Malgré la faible représentativité de l'échantillon (3 cas étudiés), cette étude confirme un résultat déjà décrit 5 ans auparavant par Stromeyer et al ^[42]

Cytokératines : Dans une étude immuno-cytochimique comparant des FLC (9 cas) et des CHC standard, Klein et al. ^[43] ont montré que la variante fibrolamellaire pouvait être distinguée par un marquage moyennement à fortement positif (9 cas sur 9) pour CK7, mais ne fixant pas CK19. Ces résultats sont retrouvés dans d'autres séries sans être spécifiquement étudiés.

EGFR : Le récepteur du facteur de croissance endothélial (EGFR en anglais) est une tyrosine kinase transmembranaire qui influence la prolifération cellulaire ainsi que l'apoptose. Il est utilisé comme marqueur de progression de la maladie dans de nombreux types de cancers. Une étude parue dans *Human Pathology* en 2006 ^[44] portant sur 13 cas de FLC, a démontré une surexpression de EGFR, autant par les méthodes d'immunohistochimie traditionnelle que par la technique d'hybridation de sondes in-situ (FISH) dans respectivement 92% et 84% des coupes étudiés. Contrairement aux autres cancers, cette étude démontre aussi que la surexpression d'EGFR provient d'une polysomie du chromosome 7 et non-pas d'une expression génique augmentée.

^[13] Kakar S, Burgart LJ, Ferrell LD. Clinicopathologic features and survival in fibrolamellar carcinoma: comparison with conventional hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. *Modern Pathol* 2005; 18:1417-1423.

^[20] Teitelbaum DH, Tuttle S, Clausen KP. Fibrolamellar carcinoma of the liver: review of three cases and the presentation of a characteristic set of tumor markers defining this tumor. *Ann Surg* 1985; 202(1):36-41.

^[42] Stromeyer FW, Ishak KG, Gerber MA, Mathew T. Ground glass cells in hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol* 1980; 74:254-258.

^[43] Klein WM, Molmenti EP, Torbenson MS. Primary liver carcinoma arising in people younger than 30 years. *Am J Clin Pathol* 2005; 124:512-518.

^[44] Buckley AF, Burgart LJ, Kakar S. Epidermal growth factor receptor expression and gene copy number in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 2006; 37:410-414.

Pour le CHC traditionnel, il a été démontré que l'expression d'EGFR était un mauvais pronostic et un facteur négatif de survie, du fait d'une corrélation avec une baisse de la différenciation, une augmentation de la prolifération cellulaire et un taux de métastatisation plus important. De telles constatations n'ont pas encore été rapportées pour la variante fibrolamellaire.

L'étude susmentionnée ouvre également des questions thérapeutiques encore non évaluées concernant le FLC. Il existe sur le marché un certain nombre de molécules dirigées spécifiquement contre EGFR ou ses voies effectrices (Ex. Gefitinib, Tyrosine Kinase Inhibitor utilisé contre le cancer du poumon non petites cellules. Cetuximab, anticorps monoclonal contre EGFR dans le traitement du cancer colorectal métastatique et épidermoïde cutané. Sunitinib et Sorafénib, Tyrosine Kinase Inhibitors testés sur le cancer rénal et les GIST).

a1-AT :

Suivant les premières descriptions du FLC par Edmondson en 1956 ^[1], une autre équipe de pathologues ^[20] s'est intéressée aux marqueurs immuno-histochimiques de cette nouvelle entité. Parmi différents marqueurs, seul l'alpha1-AntiTrypsine était positif (très fortement pour 2 cas, fortement pour 1, dépôt de manière homogène ou non). Les autres marqueurs testés (CEA, HbsAg, AFP, ABO) n'ayant pas été mis en évidence de manière marquée. La présence d'a1-AT étant présente dans approximativement 3/4 des CHC, il ne constitue pas un marqueur spécifique du FLC, mais pourrait s'avérer être un marqueur tissulaire utile en cas de doute. Le même constat est présent dans la revue de Warnes & Smith ^[26].

[1] Edmondson HA. Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of liver in infancy and childhood. Arch Dis Child 1956; 1:168-186.
[20] Teitelbaum DH, Tuttle S, Clausen KP. Fibrolamellar carcinoma of the liver: review of three cases and the presentation of a characteristic set of tumor markers defining this tumor. Ann Surg 1985; 202(1):36-41.
[26] Warnes TW, Smith A. Tumor markers in diagnosis and management. Baillieres Clin Gastroenterol 1987; 1(1):63-89.

Classification

Taille

Comme discuté précédemment, la symptomatologie du FLC est peu spécifique et le délai d'attente jusqu'au diagnostic est souvent long, laissant à la tumeur le temps d'atteindre des tailles importantes. Le foie n'étant innervé que par les éléments glissonniens, les tumeurs centrales peuvent parfois atteindre des tailles imposantes (27cm de diamètre, plus grande taille de notre revue) avant d'occasionner gêne ou douleurs, comme en témoigne la revue suivante :

Taille [écart]	Nbr de cas	Série
13 cm [3-23]	73 cas	Hernandez-Castillo E & al. 2005 ^[10]
20 cm [7-22]	10 cas	Stevens WR & al. 1995 ^[5]
11.7 cm [4-20]	20 cas	Ringe B & al. 1999 ^[7]
12.7 cm [2-22]	20 cas	El-Gazzaz G & al. 2000 ^[19]
12.4 cm [3-25]	41 cas	Pinna AD & al. 1997 ^[8]
8 cm [4-12]	9 cas	Hemming AW & al. 1997 ^[12]
11 cm [8-15]	6 cas	Perez-Guillermo M & al. 1999 ^[25]
14 cm [5-19]	20 cas	Blachard A & al. 2002 ^[21]
13 cm [3-27]	31 cas	Ichikawa T & al. 1999 ^[22]
9 cm [3-17]	28 cas	Stipa F & al. 2006 ^[54]
Moyenne pondérée: 12.4cm [2-27] (258 cas)		

Une analyse plus approfondie permet de mettre en évidence des tailles moyennes inférieures dans les séries purement chirurgicales, traduisant probablement des stades plus précoces.

[5] Stevens WR, Johnson CD, Nagorney DM. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: stage at presentation and results of aggressive surgical management. *AJR* 1995; 164:1153-1158.

[7] Ringe B, Wittekind C, Pichlmayr R. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. *Surg gynecol obstet* 1992; 175(4):299-305.

[8] Pinna AD, Iwatsuki S, Starzl TE. Treatment of Fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or transplantation. *Hepatology* 1997; 26(4):877-883.

[10] Hernandez-Castillo E, Mondragon-Sanchez R, Bernal-Maldonado R. Hepatocellular carcinoma in the youth. A comparative analysis with hepatocellular carcinoma in adulthood. *Hepato-Gastroenterology* 2005; 52:903-907.

[12] Hemming AW, Langer B, Taylor BR. Aggressive surgical management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 1997; 1:342-346.

[19] El-Gazzaz G, Wong W, McMaster P. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 2000; 13(1):406-409.

[21] Blachard A, Federle MP, Li W. Radiologist's performance in the diagnosis of liver tumors with central scars by using specific CT criteria. *Radiology* 2002; 223:532-539.

[22] Ichikawa T, Federle MP, Marsh W. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases. *Radiology* 1999; 213:352-361.

[25] Perez-Guillermo M, Masgrau NA, de Augustin P de A. Cytologic aspect of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in fine-needle aspirates. *Diag Cytopathol* 1999; 21(3):180-187.

[54] Stipa F, Yoon SS, Dematteo RP. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2006; 106:1331-1338.

Comme indiqué auparavant, notre collectif présente des formes plus précoces que la majorité des séries, responsable d'une légère différence de taille. Cependant, la moyenne de 11 cm reste tout de même imposante.

Patient	Taille (cm)
Patient 1	4 et 6 cm (2 lésions)
Patient 2	14 cm
Patient 3	16 cm
Patient 4	11 cm
Patient 5	15 cm
Moyenne : 11 cm	

Localisation

Unifocale 9/10 (90 %) Intrahépatique seule : 3/10 (30%) N+ : 7/10 (70 %) Métas : Poumons, LN, péritoine Invasion V porte 1/10 (10 %)	10 cas	Stevens WR & al. 1995 ^[5]
Extra-hépatique 7/9 (78%) Métas : poumons, os, LN, péritoine	9 cas	Patt YZ & al. 2003 ^[6]
Unifocale 16/23 (69%) Métas : LN, péritoine, poumons	23 cas	Craig JR & al. 1980 ^[17]
Unifocale 11/20 (55%) Invasion V porte 6/20 (30 %)	20 cas	Ringe B & al. 1999 ^[7]
Unifocale 16/20 (80%) N+ : 6/20 (30%) Invasion vasculaire : 7/20 (35%)	20 cas	El-Gazzaz G & al. 2000 ^[19]
Unifocale 30/41 (73%) Invasion vasculaire 31/40 (73%) N+ : 10/41 (24%) Métas 10/41 (24%)	41 cas	Pinna AD & al. 1997 ^[8]
Unifocale 7/9 (77%) Invasion vasculaire 1/9 (11%)	9 cas	Hemming AW & al. 1997 ^[12]
Unifocale 25/28 (89%) Invasion vasculaire 9/28 (36%) N+ : 14/28 (50%)	28 cas	Stipa F & al. 2006 ^[54]
Total : 160 cas		

[5] Stevens WR, Johnson CD, Nagorney DM. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: stage at presentation and results of aggressive surgical management. *AJR* 1995; 164:1153-1158.

[6] Patt YZ, Hassan MM, Ellis LM. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon alpha-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21(3):421-427.

[7] Ringe B, Wittekind C, Pichlmayr R. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. *Surg gynecol obstet* 1992; 175(4):299-305.

[8] Pinna AD, Iwatsuki S, Starzl TE. Treatment of Fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or transplantation. *Hepatology* 1997; 26(4):877-883.

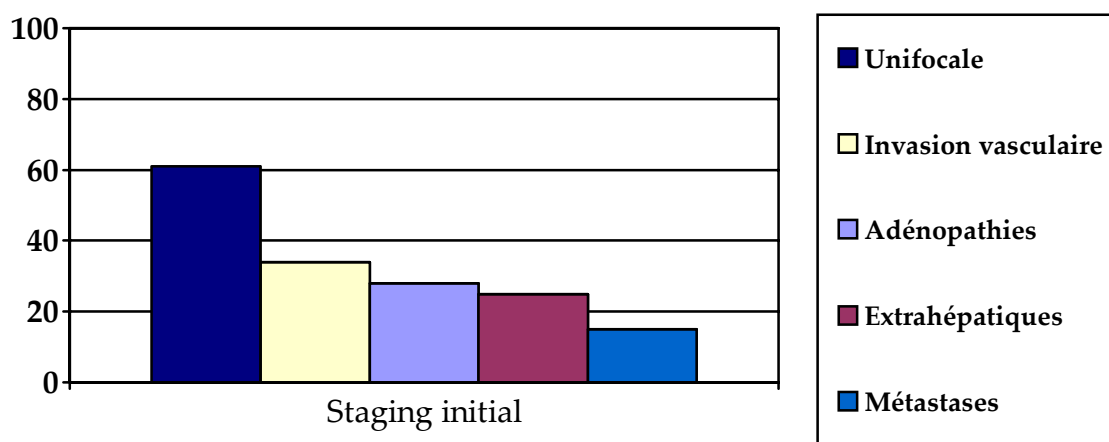
[12] Hemming AW, Langer B, Taylor BR. Aggressive surgical management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 1997; 1:342-346.

[17] Craig JR, Peters RL, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. *Cancer* 1980; 46:372-379.

[19] El-Gazzaz G, Wong W, McMaster P. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 2000; 13(1):406-409.

[54] Stipa F, Yoon SS, Dematteo RP. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2006; 106:1331-1338.

En analysant les données sous forme graphique, on remarque que le FLC est une tumeur souvent unifocale. Cette caractéristique pourrait être expliquée par l'absence de cirrhose, ne conduisant pas à plusieurs foyers carcinomateux potentiels dans le reste du foie. A noter que 55 % des tumeurs sont tout de même découvertes avec des localisations extra-hépatiques, la majorité sous la forme de métastases ganglionnaires.



Dans notre série, on retrouve également des tumeurs plutôt limitées à un seul lobe hépatique ou un seul foyer situé entre deux lobes. On découvre par contre moins d'envahissement vasculaire, fait limité par la taille de la série, mais explicable par des formes découvertes tôt.

Tumeur unifocale : 4/5
 Adénopathies : 2/5
 Invasion vasculaire ou biliaire : 1/5

Staging oncologique

Malgré sa biologie différente des autres variantes, il n'y a pas de classification TNM spécifique au FLC édicté par l'UICC ; celle, plus générale, dédiée au cancer du foie est le plus souvent utilisée dans les séries ^[45].

T : Primary tumor	
Tx	Tumeur primaire non évaluable
T0	Pas de tumeur primaire
T1	Tumeur unique, sans invasion vasculaire
T2	Tumeur unique avec invasion vasculaire ou Tumeurs multiples de < de 5 cm
T3	Tumeurs multiples de > de 5 cm ou Invasion vasculaire d'un tronc porte ou sus-hépatique majeur
T4	Tumeur envahissant organe adjacent (hormis vésicule) ou Perforation tumorale en péritoine libre

[45] Sobin LH, Wittekind C. UICC: TNM Classification of Malignant Tumours. 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002.

N : Regional lymph nodes	
Nx	Invasion des ganglions locaux non évaluable
N0	Pas d'invasion des ganglions locaux
N1	Invasion des ganglions locaux
M : Distant metastasis	
Mx	Métastases à distance non évaluable
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance

A partir de la classification TNM, on peut déduire les stades suivants :

Stade	Description :		
St I	T1	N0	M0
St II	T2	N0	M0
St III A	T3	N0	M0
St III B	T4	N0	M0
St III C	Any T	N1	M0
St IV	Any T	Any N	M1

On ajoute au stade TNM, un grading histologique de différenciation cellulaire décrit par Edmondson en 1954 ^[46], selon les critères suivants :

Grade	Différenciation	Description
Grade I	Bien différencié	Peu de différences entre les hépatocytes normaux et les cellules carcinomateuses.
Grade II	Moyennement différencié	Noyaux larges, hyperchromatiques. Cytoplasme abondant. L'architecture du parenchyme n'est pas beaucoup remaniée (on distingue des rangées d'hépatocytes, parfois des acini)
Grade III	Peu différencié	Noyaux encore plus larges et hyperchromatiques. Augmentation du ratio noyau/cytoplasme. Cytoplasme granulaire. Architecture franchement perturbée.
Grade IV	Indifférencié, anaplasique	Noyau les plus hyperchromatiques. Très peu de cytoplasme. Perte de la cohésion intercellulaire. Parfois forme cellulaire aberrante (spindle-cells, ...)

[46] Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. Cancer. 1954;7:462-503.

Concernant cette classification, et ce pour le CHC classique, il a été démontré dans le même travail (et d'autres par la suite) qu'une bonne différenciation - tumeur de bas grade - était corrélée à une meilleure survie sans maladie (disease-free survival), sans toutefois influencer la survie globale. De telles données ne sont pas disponibles concernant la variante fibrolamellaire.

Il existe d'autres éléments histologiques influençant la survie des patients atteints de CHC et décrites dans le TNM, pouvant aussi être utilisés par analogie pour le FLC, mais sans véritables données fondant leur utilisation dans cette variante.

Il s'agit :

De la présence d'invasion lymphatique :

Lx	Invasion lymphatique non évaluable
L0	Pas d'invasion lymphatique
L1	Invasion lymphatique

De la présence d'invasion veineuse :

Vx	Invasion veineuse non évaluable
V0	Pas d'invasion veineuse
V1	Invasion veineuse microscopique
V2	Invasion veineuse macroscopique

Il n'y a donc pas d'instruments de classification spécifiques aux FLC. Cependant, comme exposé plus loin, l'utilisation de la classification des CHC classique selon l'UICC est probablement pleinement justifiée par la bonne corrélation stade – survie, quelque soit le traitement entrepris.

Stade de présentation

En faisant la revue de la littérature concernant le stade à l'admission, on retrouve les séries suivantes :

Staging	Nbr de cas	Série
I: - II: - IIIa: 1/9 IIIb : 1/9 IVa : 3/9 IVb : 4/9	9 cas (série palliative...)	Patt YZ & al. 2003 ^[6]
I : 2/10 II : - III : 6/10 IV : 2/10	10 cas	Katzenstein HM & al. 2003 ^[14]
I : - II : 7/20 III : 8/20 IV : 5/20	20 cas	Ringe B & al. 1999 ^[7]
I : - II : 6/20 III : 5/20 IV : 9/20	20 cas	El-Gazzaz G & al. 2000 ^[19]
I : - II : 2/41 III : 2/41 IVa : 24/41 IVb : 13/41	41 cas	Pinna AD & al. 1997 ^[8]
I : 4/15 II : 1/15 III : 6/15 IV : 4/15	15 cas	Moreno-Luna LE & al. 2005 ^[9]
I : - II : 5/22 III : 7/22 IV : 10/22	22 cas	Iwatsuki S & al.1991 ^[15]
I : 10/41 II : 3/41 III : 14/41 IV : 14/41	41 cas	Stipa F & al. 2006 ^[54]
Total: 178 cas		

[6] Patt YZ, Hassan MM, Ellis LM. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon alpha-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2003; 21(3):421-427.

[7] Ringe B, Wittekind C, Pichlmayr R. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. Surg gynecol obstet 1992; 175(4):299-305.

[8] Pinna AD, Iwatsuki S, Starzl TE. Treatment of Fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or transplantation. Hepatology 1997; 26(4):877-883.

[9] Moreno-Luna LE, Arrieta O, Leon-Rodriguez E. Clinical and pathologic factors associate with survival in young adult patients with fibrolamellar hepatocarcinoma. BMC Cancer 2005; 5:142-149.

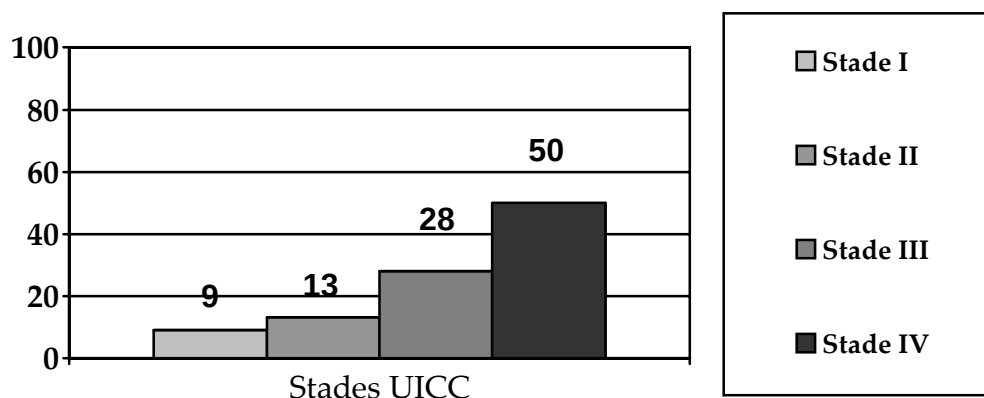
[14] Katzenstein HM, Krailo MD, Bowman LC. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in children and adolescents. Cancer 2003; 97:2006-2012.

[15] Iwatsuki S, Starzl TE, Madariaga J. Hepatic resection vs transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 1991; 214(3):221-228.

[19] El-Gazzaz G, Wong W, McMaster P. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Transpl Int 2000; 13(1):406-409.

[54] Stipa F, Yoon SS, Dematteo RP. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Cancer 2006; 106:1331-1338.

La représentation graphique en pourcents de ces séries est présentée ici :



On en déduit que près de 80 % des patients se présentent à l'hôpital en stade III ou IV. Fait précédemment évoqué dans le chapitre sur la présentation de cette maladie, le FLC est donc souvent détecté à des stades tardifs.

Les tumeurs en stade IV n'ayant pas de critères opératoires, leur fréquence est plus faible dans les séries purement chirurgicales. Ceci conduit à un biais de sélection de ces études parfois non négligeable.

Dans notre série, la classification selon l'UICC était la suivante :

Patient	TNM	Grade	Stade
Patient 1	T3 N1 M0	NC	St III C
Patient 2	T1 N0 M0	G2	St I
Patient 3	T3 N0 M1	NC	St IV
Patient 4	T2 N0 M0 (F0 V0 L1)	G2	St II
Patient 5	T1 N0 M0 (F0 V0 L0)	G1	St I

La taille de l'échantillon ne permet pas de tirer des conclusions statistiquement significatives. Cependant, comme indiqué dans le premier chapitre, on note que la population ayant consulté notre service l'a fait de manière relativement précoce, permettant ainsi de les traiter à des stades encore initiaux pour 3 patients sur 5. De plus, s'agissant d'une série purement chirurgicale, on sélectionne par ce biais un collectif de patients à des stades de la maladie moins avancés, car encore susceptibles de bénéficier d'un traitement chirurgical.

Au vu de la faible prévalence de cette pathologie, on ne dispose pas actuellement de données permettant de relier clairement chaque stade à une survie donnée, comme cela est possible avec d'autres maladies.

Cependant, la présence d'un stade élevé représentant, dans certaines séries, un facteur de mauvais pronostic sur la survie, il est probablement justifié, faute de mieux, d'utiliser la classification des tumeurs hépatiques de l'UICC pour le FLC.

Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical est la seule approche curative, à l'heure actuelle. En cela, le FLC se rapproche de la forme classique. Toutefois, du fait de sa biologie différente et de résections étendues plus souvent possible, la stratégie varie de manière importante.

Résécabilité à l'admission

Des patients jeunes et en bonne santé relative car exempts de cirrhose permettent sans aucun doute d'atteindre des taux de résécabilité à l'admission plus importants que le CHC classique. En effet, le taux de faisabilité d'une hépatectomie curative à l'admission dépasse les 60 %, comme le montre ce tableau :

Opérés / totaux	Nbr de cas	Série
7/10 (70 %)	10 cas	Stevens WR & al. 1995 ^[5]
7/8 (87,5%)	8 cas	Wang Y & al. 1999 ^[4]
11/23 (48%)	23 cas	Craig JR & al. 1980 ^[17]
14/20 (70%)	20 cas	Ringe B & al. 1999 ^[7]
11/20 (55%)	20 cas	El-Gazzaz G & al. 2000 ^[19]
28/41 (68%)	41 cas	Pinna AD & al. 1997 ^[8]
6/15 (40%)	15 cas	Moreno-Luna LE & al. 2005 ^[9]
2/5 (40%)	5 cas	Hernandez-Castillo E & al. 2005 ^[10]
8/9 (89%)	9 cas	Hemming AW & al. 1997 ^[12]
4/6 (66%)	6 cas	Perez-Guillermo M & al. 1999 ^[25]
12/22 (54%)	22 cas	Iwatsuki S & al. 1991 ^[15]
28/41 (68%)	41 cas	Stipa F & al. 2006 ^[54]
62.7 % (220 cas)		

[4] Wang Y, Zhang J, Yu G. Therapeutic efficacy of transcatheter arterial embolisation of primary hepatocellular carcinoma: discrepancy in different histopathologic subtypes. Chin Med J 1999; 112(3):264-268.

[5] Stevens WR, Johnson CD, Nagorney DM. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: stage at presentation and results of aggressive surgical management. AJR 1995; 164:1153-1158.

[7] Ringe B, Wittekind C, Pichlmayr R. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. Surg gynecol obstet 1992; 175(4):299-305.

[8] Pinna AD, Iwatsuki S, Starzl TE. Treatment of Fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or transplantation. Hepatology 1997; 26(4):877-883.

[9] Moreno-Luna LE, Arrieta O, Leon-Rodriguez E. Clinical and pathologic factors associate with survival in young adult patients with fibrolamellar hepatocarcinoma. BMC Cancer 2005; 5:142-149.

[10] Hernandez-Castillo E, Mondragon-Sanchez R, Bernal-Maldonado R. Hepatocellular carcinoma in the youth. A comparative analysis with hepatocellular carcinoma in adulthood. Hepato-Gastroenterology 2005; 52:903-907.

[12] Hemming AW, Langer B, Taylor BR. Aggressive surgical management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Surg 1997; 1:342-346.

[15] Iwatsuki S, Starzl TE, Madariaga J. Hepatic resection vs transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 1991; 214(3):221-228.

[17] Craig JR, Peters RL, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. Cancer 1980; 46:372-379.

[19] El-Gazzaz G, Wong W, McMaster P. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Transpl Int 2000; 13(1):406-409.

[25] Perez-Guillermo M, Masgrau NA, de Augustin P de A. Cytologic aspect of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in fine-needle aspirates. Diag Cytopathol 1999; 21(3):180-187.

[54] Stipa F, Yoon SS, Dematteo RP. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Cancer 2006; 106:1331-1338.

Selon les études, les résultats sont parfois difficiles à interpréter, les patients ayant été sélectionnés pour leurs critères d'opérabilités, formant ainsi un biais important.

Il n'y a pas de consensus clair sur les critères de résécabilité, cependant on retrouve souvent les mêmes éléments entre les différentes équipes chirurgicales, soit :

- absence de tumeurs multiples dans plus d'un lobe
- absence d'envahissement vasculaire porte ou sus-hépatique
- fonction hépatique compatible avec la résection envisagée

Cette concordance de critères entre les équipes pourrait indiquer, sans faire office de preuve formelle, que ceux-ci peuvent être utilisés de manière large. L'incidence du FLC étant faible, une étude semble difficilement réalisable afin de préciser de manière absolue les critères de résection de ces tumeurs.

De manière additionnelle, dans les séries de transplantation pour non résécabilité, les indications les plus souvent citées sont : masse centrale, envahissement des vaisseaux portes ou sus-hépatiques, maladie étendue (locale ou lymphatique) et maladie métastatique.

Résection

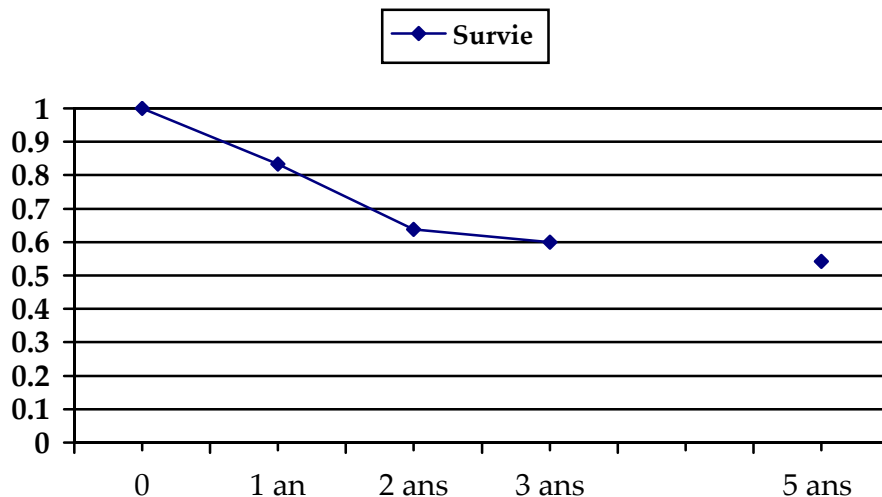
Survie

L'analyse des résultats des différentes séries chirurgicales est compliquée par des objectifs (endpoints) souvent très différents entre celles-ci. On ne retiendra que la survie globale (avec ou sans maladie active), seules données retrouvées de manière constante dans ces articles. Les résultats sont les suivants :

Survie moyenne	Survie	Nbr de cas	Série
	S-1 an: 87.5% S-2 an: 75% S-3 an: 50% S-5 an: 25%	8 cas	Wang Y & al. 1999 ^[4]
32 mois		23 cas	Craig JR & al. 1980 ^[17]
44 mois	S-1 an: 80% S-2 an: 65% S-3 an: 53% S-5 an: 38%	14 cas	Ringe B & al. 1999 ^[7]
	S-1 an: 100% S-3 an: 100% S-5 an: 65%	11 cas	El-Gazzaz G & al. 2000 ^[19]
	S-1 an: 100% S-2 an: 93% S-3 an: 87% S-5 an: 85%	28 cas	Pinna AD & al. 1997 ^[8]
30 mois	S-1 an: 66% S-2 an: 53% S-3 an: 40% S-5 an: 26%	15 cas	Moreno-Luna LE & al. 2005 ^[9]
	S-5 an: 45%	20 cas	Kakar S & al. 2005 ^[13]

	S-1 an: 100% S-5 an: 70% S-10 an: 70%	9 cas	Hemming AW & al. 1997 ^[12]
	S-1 an: 100% S-2 an: 83% S-3 an: 83% S-5 an: 65%	12 cas	Iwatsuki S & al.1991 ^[15]
112 mois	S-1 an: 100% S-5 an: 75%	28 cas	Stipa F & al. 2006 ^[54]
Moyennes pondérées de survie [168 cas] : S-1 an : 83.3 % S-2 an : 63.7 % S-3 an : 59.9 % S-5 an : 54.3 % Survie moyenne pondérée : 61.72 mois			

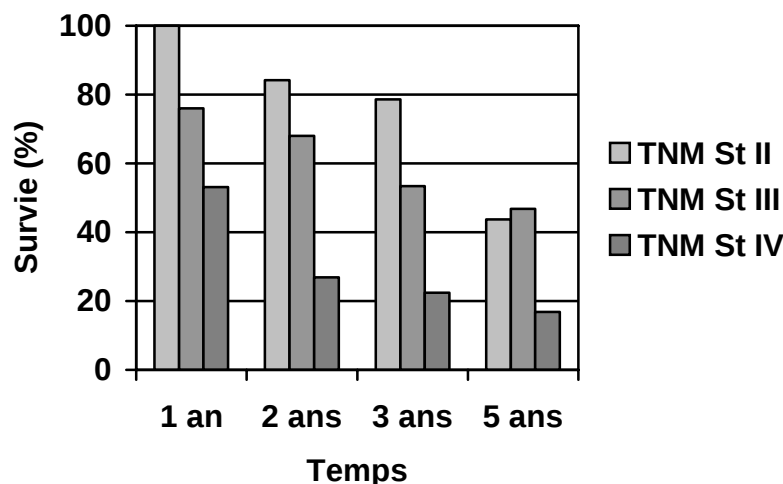
Représenté de manière graphique :



- [4] Wang Y, Zhang J, Yu G. Therapeutic efficacy of transcatheter arterial embolisation of primary hepatocellular carcinoma: discrepancy in different histopathologic subtypes. Chin Med J 1999; 112(3):264-268.
- [7] Ringe B, Wittekind C, Pichlmayr R. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. Surg gynocol obstet 1992; 175(4):299-305.
- [8] Pinna AD, Iwatsuki S, Starzl TE. Treatment of Fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or transplantation. Hepatology 1997; 26(4):877-883.
- [9] Moreno-Luna LE, Arrieta O, Leon-Rodriguez E. Clinical and pathologic factors associate with survival in young adult patients with fibrolamellar hepatocarcinoma. BMC Cancer 2005; 5:142-149.
- [12] Hemming AW, Langer B, Taylor BR. Aggressive surgical management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Surg 1997; 1:342-346.
- [13] Kakar S, Burgart LJ, Ferrell LD. Clinicopathologic features and survival in fibrolamellar carcinoma: comparison with conventional hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. Modern Pathol 2005; 18:1417-1423.
- [15] Iwatsuki S, Starzl TE, Madariaga J. Hepatic resection vs transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 1991; 214(3):221-228.
- [17] Craig JR, Peters RL, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. Cancer 1980; 46:372-379.
- [19] El-Gazzaz G, Wong W, McMaster P. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Transpl Int 2000; 13(1):406-409.
- [54] Stipa F, Yoon SS, Dematteo RP. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Cancer 2006; 106:1331-1338.

Dans la série de Hemming ^[12] (analyse prospective, rare dans la littérature) seul le stade selon l'UICC à l'admission était un facteur de bon pronostic (Survie à 5 ans). Stade II : 100% vs Stade III : 0%). Ce résultat perd toutefois de son importance pour deux raisons : un échantillon trop petit et un biais par la sélection de patients en stade de présentation précoce. Les autres facteurs analysés (âge, tests hépatiques, taille de la tumeur, sexe) ne montrent pas d'influence sur la survie.

De manière intéressante, cette variation de la survie en fonction du staging est aussi retrouvée dans des séries portant sur des résections pour CHC classique, telle celle d'Iwatsuki ^[15] suivant 76 patients :



Ces chiffres ne permettent de tirer qu'un parallèle imprécis entre deux tumeurs différentes par nature : le stade à l'admission influence la survie des patients. En effet, les 12 FLC étudiés dans cette série n'étant pas séparés des CHC classiques lors de l'analyse, on ne peut pas en tirer de conclusions spécifiques au FLC.

Dans une autre étude datant de 2005 ^[9], une analyse multivariée dans une série de FLC traités chirurgicalement montrait que seul l'âge de plus de 23 ans ($p = 0.027$) et le stade localisé – soit : absence de tumeurs multiples dans plus qu'un lobe – ($p=0.043$) étaient associés à un bon pronostic.

Tous ces résultats tendent à démontrer que les caractéristiques pré-opératoires des patients sont importantes pour la survie, même si, en pratique, une sélection ne peut pas être réalisée.

On peut tirer de cette analyse que les résultats sont globalement meilleurs que ceux obtenus pour le CHC classique. Une étude a comparé la survie après résection entre les deux variantes ^[15]. La conclusion est une meilleure survie FLC vs CHC (Survie à 5 ans : 65 vs 26% !).

^[9] Moreno-Luna LE, Arrieta O, Leon-Rodriguez E. Clinical and pathologic factors associate with survival in young adult patients with fibrolamellar hepatocarcinoma. BMC Cancer 2005; 5:142-149.

^[12] Hemming AW, Langer B, Taylor BR. Aggressive surgical management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Surg 1997; 1:342-346.

^[13] Kakar S, Burgart LJ, Ferrell LD. Clinicopathologic features and survival in fibrolamellar carcinoma: comparison with conventional hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. Modern Pathol 2005; 18:1417-1423.

^[15] Iwatsuki S, Starzel TE, Madariaga J. Hepatic resection vs transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 1991; 214(3):221-228.

Récidive

L'analyse des données de récidives après chirurgie de résection rapporte un taux important de 67 % pour un suivi moyen de 5 ans. Celles-ci intervenant dans un intervalle plutôt long de 21 mois. Les données révèlent aussi un nombre non négligeable de récidives tardives à plus de 5 ans.

Ces résultats soulèvent d'une manière différente un point déjà évoqué : le FLC peut être considéré comme une tumeur porteuse d'une biologie localement (hépatique et ganglionnaire) très agressive, avec un fort taux de récidives après résection hépatique. Celles-ci surviennent après un temps relativement long, parlant plutôt pour une croissance lente.

Pattern de récidive	Intervalle moyen	Réintervention :	Série
7/7 (100 %) 6/7 intra-hépatique 3/6 unifocale 3/6 multifocale 5/7 extra-hépatique 4/5 adénopathies 2/5 métastases	12 mois [6-66]	3/7	Stevens WR & al. 1995 ^[5]
4/11 (36%)	10 mois [2-26]		El-Gazzaz G & al. 2000 ^[19]
18/28 (64%) 10/18 intra-hépatique 15/18 extra-hépatique 9/15 LN 7/15 poumons 1/15 os	26 mois [0-110]	7/18	Pinna AD & al. 1997 ^[8]
5/10 (50%) 3/5 intra-hépatique 2/5 extra-hépatique 1/2 poumons 1/2 os	29 mois [8-72]	3/5	Hemming AW & al. 1997 ^[12]
38/76 (50%)			Iwatsuki S & al. 1991 ^[15]
17/28 (60%)	33 mois	17/28	Stipa F & al. 2006 ^[54]
Moyenne: 67 % de récurrence. Intervalle moyen : 21 mois			

Une analyse détaillée de ces données met également en évidence une tendance à la récidive extrahépatique (58% des cas) importante, surtout ganglionnaire. On ne retrouve pas de données sur le curage ganglionnaire dans la littérature. Une des hypothèses est la présence de micrométastases, déjà présentes lors de la résection initiale, les récidives ganglionnaires semblant survenir plus rapidement que les autres.

Bien qu'il n'existe pas de données sur l'utilité d'un curage ganglionnaire de principe, cette attitude pourrait sembler raisonnable dans ce contexte.

^[5] Stevens WR, Johnson CD, Nagorney DM. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: stage at presentation and results of aggressive surgical management. AJR 1995; 164:1153-1158.

^[8] Pinna AD, Iwatsuki S, Starzl TE. Treatment of Fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or transplantation. Hepatology 1997; 26(4):877-883.

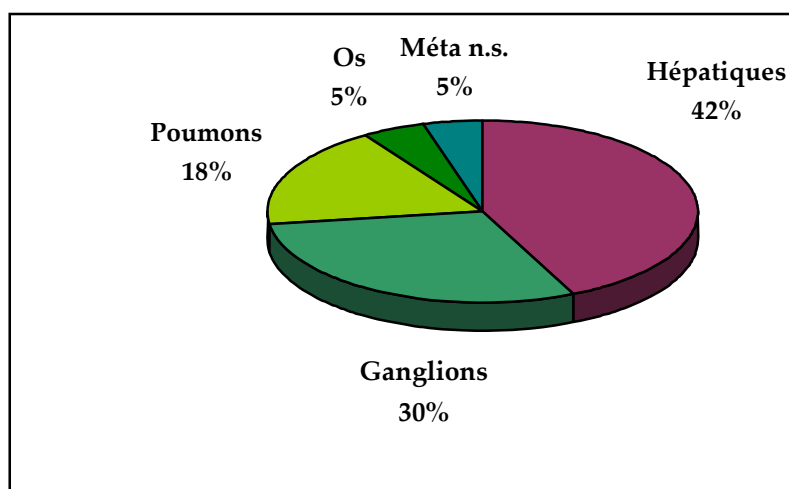
^[12] Hemming AW, Langer B, Taylor BR. Aggressive surgical management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Surg 1997; 1:342-346.

^[15] Iwatsuki S, Starzl TE, Madariaga J. Hepatic resection vs transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 1991; 214(3):221-228.

^[19] El-Gazzaz G, Wong W, McMaster P. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Transpl Int 2000; 13(1):406-409.

^[54] Stipa F, Yoon SS, Dematteo RP. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Cancer 2006; 106:1331-1338.

Représentation graphique des principales localisations des sites de récidives :



L'apparente forte prévalence de récidives extra-hépatiques pourrait être expliquée par la présence d'un foie exempt de lésions cirrhotiques. En cas de chirurgie de résection pour un FLC, on ne laisse pas un parenchyme hépatique potentiellement carcinogène, comme c'est le cas dans les CHC classiques, où des nodules de régénération peuvent se transformer en foyer carcinomateux par la suite.

L'équipe italienne de Stipa & al. [54] a cherché à connaître les facteurs pronostiques d'une récidive. Leur analyse multivariée n'a mis en évidence qu'un seul facteur statistiquement significatif : l'envahissement des ganglions lymphatiques (N1).

Dans notre série, on retrouve 3 récidives sur 5 patients traités (60 %), chiffre semblable aux autres séries nommées plus haut. Les récidives sont survenues à 3 mois, 12 mois et 13 mois, dans deux cas sur trois chez les patients à des stades avancés. Le mode de récidive était le suivant :

Patient 1	ganglionnaire thoracique (1 ^{ère} récidive) ganglionnaire abdominale (2 ^{ème} récidive)
Patient 2	intra-hépatique
Patient 3	intra-hépatique, pulmonaire et carcinose péritonéale

Les durées de suivi des deux patients ne présentant pas de récidives sont respectivement de 28 et 18 mois. Ce délai relativement court pourrait expliquer cette absence de récidive.

[54] Stipa F, Yoon SS, Dematteo RP. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Cancer 2006; 106:1331-1338.

Transplantation hépatique

Si l'indication à la greffe hépatique s'est considérablement élargie ces dernières années pour le CHC classique, elle concerne peu sa variante fibrolamellaire. Preuve en est le petit nombre de patients et l'absence même de série totalement dédiée à la transplantation. Il est vrai que, du fait de l'absence de cirrhose permettant des exérèses hépatiques extensives dans la plupart des cas, l'option de la résection est souvent choisie en première intention. Concernant la transplantation, on retrouve deux situations :

1) Transplantation d'emblée

Les indications sont encore mal définies. On retrouve dans les séries de Pinna et Ringe ^[7] ^[8] le critère de greffe hépatique de première intention suivant : exérèse d'une tumeur non résecable, mais confinée au foie uniquement. Deux transplantations ont été entreprises chez des patients ayant des métastases (lymphatiques et pulmonaires). L'évolution de ces deux cas ayant été rapidement fatale, avec une généralisation de la maladie, de telles indications ne devraient pas être incluses dans un programme de greffe selon les auteurs.

2) Transplantation de sauvetage après récurrence d'une résection

On retrouve quelques cas (une dizaine sur les séries de ce travail) pour lesquels une transplantation a été envisagée pour des récurrences chirurgie de résection. Deux concepts thérapeutiques sont rencontrés :

- une transplantation pour augmenter la marge chirurgicale d'une récurrence locale
- une hépatectomie totale avec greffe hépatique rendue obligatoire par une résection nécessaire trop importante en raison d'une tumeur volumineuse ou multifocale

A noter qu'une combinaison de ces critères est rapportée par l'équipe d'El-Gazzaz ^[19]. Un patient avec FLC sur un fond de cirrhose avancée (un cas de figure rare) pour lequel une transplantation d'emblée a été proposée, malgré une tumeur de petite taille et unifocale. L'analyse de la survie après transplantation est la suivante :

Survie moyenne	Survie actuarielle	Nbr	Série
28.5 mois	S-1: 55% S-3: 50% S-5: 30%	6 cas	Ringe B & al. 1999 ^[7]
	S-1: 90% S-3: 75% S-5: 50%	9 cas	El-Gazzaz G & al. 2000 ^[19]
34 mois	S-1: 93% S-3: 45% S-5: 40%	13 cas	Pinna AD & al. 1997 ^[8]
	S-1: 80% S-3: 50% S-5: 37.5%	10 cas	Iwatsuki S & al. 1991 ^[15]
Moyennes pondérées de survie [38 cas] :			
S-1 : 82.8 %			
S-3 : 54.2 %			
S-5 : 40.1 %			

^[7] Ringe B, Wittekind C, Pichlmayr R. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. Surg gynecol obstet 1992; 175(4):299-305.

^[8] Pinna AD, Iwatsuki S, Starzl TE. Treatment of Fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or transplantation. Hepatology 1997; 26(4):877-883.

^[15] Iwatsuki S, Starzl TE, Madariaga J. Hepatic resection vs transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 1991; 214(3):221-228.

^[19] El-Gazzaz G, Wong W, McMaster P. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Transpl Int 2000; 13(1):406-409.

La comparaison PHX vs OLT sera analysée plus finement dans le chapitre suivant. On peut cependant observer une survie légèrement inférieure à la résection. Dans la série historique d'Iwatsuki ^[15], la comparaison FLC vs CHC rapporte initialement des résultats nettement en faveur du FLC, cependant les progrès en matière de transplantation (et plus particulièrement dans la sélection des patients : critères de Milan,...) ont été tels depuis 1991 que les conclusions de cette série ne sont probablement plus d'actualité.

Ce même travail ^[15] rapporte d'ailleurs qu'à long terme, les survies s'équilibrent :

	Survie à 1 an	Survie à 2 ans	Survie à 3 ans	Survie à 5 ans
FLC	80.0 %	70.0 %	50.0 %	37.5 %
Non-FLC	64.2 %	46.8 %	38.3 %	36.5 %

Récidive

Mode de récurrence	Moyenne	Remarques	Nbr	Série
5/9 (55%)	8 mois [1-30]		9 cas	El-Gazzaz G & al. 2000 ^[19]
9/13 (69%) 3/9 intra-hépatique 8/9 extra-hépatique 3/15 LN 5/15 poumons 2/15 os	27 mois [13-52]	réOP : 3/9	13 cas	Pinna AD & al. 1997 ^[8]
39/69 (56%)	14 mois	CHC + FLC	69 cas	Schlitt HJ & al. 1999 ^[47]
45/105 (42%)	NC	CHC + FLC	105 cas	Iwatsuki S & al. 1991 ^[15]

L'avant-dernière étude citée, effectuée en Allemagne est particulièrement intéressante. En effet, même si elle regroupe sans distinction un collectif de CHC classique et FLC, les auteurs ont cherché à détailler le mode et le type de récurrences. Les résultats sont les suivants:

Mode de récurrence: Intra-hépatiques: 60%
 Poumons: 56%
 Os: 17%
 Surrénales, SNC

On y retrouve les mêmes sites que d'autres études, concernant exclusivement les FLC mais ne faisant pas d'analyse aussi détaillée.

Schlitt et son équipe en déduit le type de métastatisation suivant:

Hématogène: 86% Lymphatique: 6% et péritonéale: 7%

^[8] Pinna AD, Iwatsuki S, Starzl TE. Treatment of Fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or transplantation. Hepatology 1997; 26(4):877-883.

^[15] Iwatsuki S, Starzl TE, Madariaga J. Hepatic resection vs transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 1991; 214(3):221-228.

^[19] El-Gazzaz G, Wong W, McMaster P. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Transpl Int 2000; 13(1):406-409.

^[47] Schlitt HJ, Neipp M, Pichlmayr R. Recurrence patterns of hepatocellular and fibrolamellar carcinoma after liver transplantation. J Clin Oncol 1999; 17(1):324-331.

En effectuant une analyse des données collectées par un test de Fisher, les auteurs ^[15] arrivent à ces conclusions:

Facteurs de risques pour récurrence	
Tumeur > 5cm	p = 0,0015
Nbr de nodules >5	p = 0,0011
Infiltration vasculaire	p = 0,0001
Absence de cirrhose	p = 0,005
UICC stage IV	p = 0,012

Une analyse plus fine encore rapporte:

Facteurs de risque pour la récurrence extrahépatique:

Tumeurs peu différenciées, FLC (!), Infiltration vasculaire, femmes

Il semblerait donc que le profil de récurrence des FLC après OLT soit identique au CHC en terme de fréquence, sur ces quelques études (bien que le collectif soit très réduit). Toutefois, il faut noter que ces récurrences surviennent de manière plus tardive et plus fréquemment sur des sites extra-hépatiques (Poumons, os, lymphatiques). Selon les auteurs, l'absence de cirrhose serait un mauvais facteur pronostique pour l'OLT. La fibrose hépatique présente dans les cas de CHC pourrait limiter ou entraver la dissémination cellulaire pré-greffe et pendant l'intervention. La caractéristique principale des FLC étant de survenir sur un foie sain, les auteurs trouvent un plus haut taux de récurrence extrahépatique dans ces tumeurs, semblant corroborer cette théorie. Si des facteurs mécaniques ne semblent pas pouvoir expliquer à eux seuls le profil des récurrences, il est toutefois intéressant de constater le peu de connaissances sur les modes de dissémination et d'implantation de ces tumeurs. Il est probable que les molécules d'adhésions cellulaires (qui sont très différentes entre les deux variantes ^[48]) jouent un grand rôle dans le tropisme plus important des CHC classiques pour le foie que les FLC après transplantation, mais cela reste encore à démontrer.

Une autre explication pourrait être que le FLC est souvent découvert tardivement, a fortiori dans les séries de patients ayant nécessité une transplantation pour contrôler la maladie. Il est possible que ce délai augmente de fait la dissémination microscopique de la tumeur avant la greffe.

Toute conclusion à ce sujet reste prudente et hypothétique, tant le niveau de connaissance à ce sujet est faible.

^[15] Iwatsuki S, Starzel TE, Madariaga J. Hepatic resection vs transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 1991; 214(3):221-228.

^[48] Scoazec JY, Flejou JF, Grigioni WF. Fibrolamellar carcinoma of the liver: composition of the extracellular matrix and expression of cell-matrix and cell-cell molecules. Hepatology 1996; 24(5):1128-1136.

Conclusions du traitement chirurgical

Il existe donc deux lignes de traitement à visée curative du FLC. Les résultats sont globalement meilleurs que pour le CHC classique. Une comparaison montre que la résection est supérieure à la transplantation, comme le rapporte Iwazuki & al. ^[15] en 1991 :

	Survie à 1 an	Survie à 2 ans	Survie à 3 ans	Survie à 5 ans
PHX	100 %	83.3 %	83.3 %	64.8 %
OLT	80.0 %	70.0 %	50.0 %	37.5 %

Un résultat corroboré par Ringe & al. ^[7] une année après : Survie moyenne PHX vs OLT : 44.5 mois vs 28.5 mois.

Cependant, en analysant les populations de ces études, on peut constater que les patients ayant bénéficié d'une OLT sont en stade plus avancé que les autres (UICC III ou IV) et donc sont porteurs d'un moins bon pronostic dès le départ. De cette manière, on défavorise donc les résultats de l'OLT par une sélection des mauvais cas. Les comorbidités liées à l'immunosuppression post-greffe pourraient constituer un autre biais, même si de nombreux progrès ont été effectués dans ce domaine.

Malgré ces limitations, les résultats de ces études semblent valables. Et l'on constate dans la pratique que l'OLT ne constitue pas le traitement curatif de première intention du FLC. La rareté des ressources en matière d'organe et l'absence de critères de greffe clairement établis pour le FLC constituent des freins importants. La résection hépatique devrait être favorisée dans l'approche de cette pathologie, d'autant qu'elle semble plus facilement réalisable sur foie sain. Il existe cependant des cas où la transplantation prend toute sa place, lors de non résécabilité ou de récurrence après résection par exemple, la survie étant nettement supérieure aux autres traitements offerts (cf. chapitres suivants).

En tout état de cause, il convient de ne pas assimiler les traitements de deux tumeurs biologiquement distinctes (FLC vs CHC classique) se développant dans un parenchyme hépatique totalement différent. L'absence de cirrhose permettant des résections plus importantes, les marges chirurgicales sont probablement augmentées par rapport à l'exérèse parfois à minima en cas de cirrhose hépatique. De plus, les techniques et stratégies chirurgicales avancées (embolisation portale,...) utilisées dans le traitement du FLC et la rareté des cas non résecables qui en découle conduisent à confronter deux populations de malades radicalement différentes, limitant donc la profondeur de l'analyse des thérapies étudiées.

Concernant la prise en charge après récurrence, les données sont pauvres. On retrouve presque toujours une attitude très agressive, la réintervention étant pratique courante. Si aucune étude n'a comparé cette prise en charge avec une attitude purement palliative, les résultats en termes de survie après une seconde résection sont encourageants, justifiant probablement cette stratégie. Dans une des rares séries à avoir effectué une analyse détaillée des récurrences, Pinna & al. en 1997 ^[8] rapportent une survie de 48% à 3 ans et 28% à 5 ans après réintervention pour récurrence locale.

^[7] Ringe B, Wittekind C, Pichlmayr R. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. Surg gynecol obstet 1992; 175(4):299-305.

^[8] Pinna AD, Iwazuki S, Starzl TE. Treatment of Fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or transplantation. Hepatology 1997; 26(4):877-883.

^[15] Iwazuki S, Starzl TE, Madariaga J. Hepatic resection vs transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 1991; 214(3):221-228.

Autres traitements

Radiofréquence (RFTA)

L'ablation par radiofréquence consiste à détruire les cellules par nécrose de coagulation via une production de chaleur. Une aiguille est introduite de manière percutanée (le plus souvent sous contrôle échographique) ou chirurgicale. Une fois positionnée, les électrodes sont déployées hors de l'aiguille, dans le parenchyme tumoral. Un courant alternatif produit un échauffement local. Les lésions induites dépendent de la puissance appliquée, du temps d'exposition et de la physique du tissu environnant.

La thermoablation est une technique largement répandue dans le traitement du CHC classique ainsi que de certains cas de métastases hépatiques. Son application au FLC est limitée, probablement par la rareté de cette variante et le haut taux de résecabilité à l'entrée. La RFTA n'a donc pas été étudiée à grande échelle pour cette indication.

L'étude de la littérature ne met en évidence qu'une seule série de 35 CHC dont 2 FLC (!) ^[49] publiée dans l'*American Journal of Surgery* en 1999. Dans cette étude prospective, les auteurs ont étudié le devenir de patients atteints de cancers hépatiques primaires ou métastatiques. Aucune analyse séparée n'est effectuée pour les FLC. Les auteurs ont séparé leur collectif en trois groupes :

Observation	CHC (tout types)	Métastase colorectale	Autres métastases
Mortalité	1 [12 %]	4 [23 %]	2 [20 %]
Stabilisation	7 [87,5 %]	10 [59 %]	7 [70 %]
Progression	0 [0 %]	3 [18 %]	1 [10 %]

On peut donc observer que l'on obtient de bons résultats à l'aide de la radiofréquence et que ceux-ci sont meilleurs pour les tumeurs primitives du foie que pour le traitement des métastases d'autres organes. Ces résultats sont à relativiser en raison du faible nombre de FLC, qui ne sont pas distingués dans cette étude, et par un follow-up insuffisant pour des tumeurs à progression relativement lente.

Les résultats obtenus principalement sur des CHC classiques semblent difficilement applicables au FLC pour plusieurs raisons. La bonne conduction thermique (tissu plutôt mou) du CHC et la concentration de chaleur effectuée par la cirrhose environnante (effet de four) offre un terrain favorable à la thermoablation. Ce phénomène sera totalement inversé en présence d'une tumeur fibreuse entourée de parenchyme sain, comme le FLC. De plus, la taille moyenne des FLC est de 12cm, bien au-delà des capacités actuelles d'ablation par RFTA.

Selon les auteurs, sur 35 patients initialement non résecables, 13 cas l'ont été par la suite, dont 1 des FLC. Ces résultats pourraient ouvrir de nouvelles possibilités - encore à prouver - afin d'augmenter l'opérabilité de ces patients.

[49] Jiao LR, Hansen PD, Habib N. Clinical short-term results of radiofrequency ablation in primary and secondary liver tumors. Am J Surg 1999; 177:303-306.

Embolisation trans-artérielle (TAE)

Par ce procédé, on introduit un cathéter dans l'artère hépatique ou ses branches par voie percutanée, sous repérage artériographique. On peut dès lors emboliser de manière sélective des macromolécules (Ex. Lipiodol) qui obstruent les artéioles et bloquent l'apport nutritif de la tumeur. Il est possible d'ajouter des substances chimio-actives afin d'augmenter les effets cytoréducteurs. Pour les CHC, il est fréquent d'utiliser l'adryamicine.

Il s'agit d'une technique déjà utilisée dans le traitement du CHC conventionnel, ainsi que pour le downstaging des tumeurs classées comme non résecables initialement.

Cette stratégie a aussi été adoptée fréquemment dans le traitement du FLC, de manière totalement empirique. Cependant, la biologie des ces deux tumeurs est très différente. Un tel traitement doit donc reposer sur des preuves plus fortes que la simple analogie. On retrouve dans la plupart des études traitant de la prise en charge chirurgicale des FLC des cas ayant reçu une embolisation pré ou postopératoire ^[50, 51].

On trouve dans la littérature un travail ^[52] publié en 1999 ayant véritablement comparé les effets de la TAE vs Chirurgie. Il s'agissait d'une étude rétrospective de 157 cas de CHC, dont 8 FLC, portant sur un traitement par embolisation au Lipiodol seul. Les auteurs ont observé la survie de la cohorte en fonction du type histologique et du traitement appliqué.

Tout CHC confondus, on peut constater dans ce travail que la Chirurgie seule est meilleure que la TAE seule (Survie à 5 ans 5.45% vs 3.23%); cependant, en associant les deux techniques, les auteurs ont obtenu des survies encore plus longues (Survie à 5 ans 25.35%). Les FLC n'étant pas séparés lors de l'analyse, on ne peut donc en tirer aucune conclusion formelle.

Si l'on présente les survies selon les types histologiques, on voit que cet effet bénéfique est particulièrement marqué pour le FLC (survie globale TAE + TAE et Chirurgie) par rapport aux autres sous-types de CHC:

Type de CHC	Survie à 1 an	Survie à 2 ans	Survie à 3 ans	Survie à 5 ans
Fibrolamellaire (n = 8)	87.50	75.00	50.00	25.00

Il n'est pas indiqué de manière précise pour chaque cas si l'embolisation était effectuée avant ou après le geste chirurgical. Pour ces deux cas de figure, cela tendrait à montrer un intérêt certain de la TEA pour une adjonction néo-adjuvante ou adjuvante (en cas de résection partielle ou de récurrence, par exemple), sous réserve que le FLC réponde de manière analogue au CHC classique à la TAE, ce qui reste à démontrer...

^[50] Seitz G, Zimmermann A, Büchler MW. Adult-type hepatocellular carcinoma in the center of a fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Hum Pathol 2002; 33:765-769.

^[51] Arcement CM, Towbin RB, Reyes J. Intrahepatic chemoembolization in unresectable pediatric liver malignancies. Pediatr Radiol 2000; 30(11):779-85.

^[52] Tanaka K, Honna T, Miyauchi J. Combined fibrolamellar carcinoma and cholangiocarcinoma exhibiting biphenotypic antigen expression: a case report. J Clin Pathol 2005; 58:884-887.

Parallèlement au traitement, la TEA pourrait potentiellement être utilisée afin d'effectuer un downstaging et augmenter la résécabilité. L'analyse pathologique et l'imagerie utilisés dans cette étude montre que la taille des tumeurs pouvait parfois diminuer de manière importante. Les auteurs semblent penser que cette technique pourrait être avantageuse en de tumeurs strictement intrahépatique, mais trop volumineuse ou avec effraction de structures vasculaires ou biliaires.

Certains éléments de réponse peuvent être déduits d'une seconde étude prospective, beaucoup plus modeste (4 cas) publiée en France en 1992 ^[23]. Elle consistait à observer les effets de la chimio-embolisation intra-artérielle sur des patients n'étant pas éligibles à la chirurgie pour des raisons de taille (et de parenchyme hépatique insuffisant en cas de résection) ou d'envahissement biliaire important. 3 cas ont reçu des doses de Doxorubicine à raison de 30 mg/m² + 10 ml de Lipiodol, 1 cas n'a bénéficié que d'une embolisation au Lipiodol sans autre substance chimio-active. Les tumeurs étaient évaluées par échographie, CT et artériographie, avant et après le traitement.

La réponse était observée en fonction de la diminution de la taille de la tumeur et de l'aspect vasculaire à l'artériographie. Les résultats sont les suivants :

Cas	Nbr de séances	Intervalles	Résultats	Suites
Cas 1	3	3 en 12 mois	Baisse de taille: 50 %	Follow-up: 2 ans
Cas 2	1	N/A	Stabilisation	Mauvaise tolérance, arrêt de la TAE
Cas 3	2	2 en 3 mois	Baisse de taille: 25 %	Hépatectomie D élargie
Cas 4	2	2 en 5 mois	Baisse de taille: 30 %	Hépatectomie D élargie

Malgré un petit collectif, cette étude tend à montrer que dans les centres bénéficiant d'une équipe multidisciplinaire pour la prise en charge des CHC (et en particulier pour les FLC), la TAE pourrait venir en aide à certains patients sélectionnés qui ne seraient pas initialement éligibles à une chirurgie de résection. En cas de tumeurs de grande taille ou d'envahissement de structures biliaires ou vasculaires, la diminution de volume tumoral post-TAE pourrait alors modifier les conditions locales et permettre une intervention chirurgicale.

^[23] Soyer P, Roche A, Levesque M. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: report of four cases treated by locoregional intraarterial therapy. JBR-BTR 1992; 75:463-468.

Chimiothérapie systémique

Il existe peu de données fiables sur les traitements du FLC par chimiothérapie systémique. La plupart des cas présentés concernent des patients isolés, les thérapies ne sont pas standardisées et les résultats mitigés. De plus, les études concernent des patients non éligibles à la chirurgie, présentant une maladie à un stade avancé. Pour l'heure, aucun avantage n'a été démontré concernant son utilisation néo-adjuvante ou adjuvante à la chirurgie.

Une étude prospective randomisée ^[14] associée à la chirurgie a comparé deux protocoles différents (Cisplatine + Vincristine + 5-FU vs Cisplatine + Doxorubicine) dans une population d'enfants atteints de FLC (10 cas). Elle ne conclue à aucun avantage d'une thérapie par rapport à l'autre. Il n'y a pas de comparatifs chirurgie seule vs chirurgie + chimiothérapie à ce jour.

Une série publiée en 2003 ^[6] - dans *Journal of clinical oncology* - ayant inclus des patients atteints de CHC classiques (28 cas) et de FLC (9 cas) dans un régime comprenant du 5-FU (dose de 200mg/m² i.v. continu sur 21 jours) et du rIFNa (4 Mio. UI/m² s.c. 3x/semaine sur 3 semaines). Il s'agissait d'un essai clinique de phase II sur des patients majoritairement en phase avancée de la maladie (77% en Stade IV). Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer la réponse à la chimiothérapie par un suivi radiographique (CT et IRM) après 8 semaines de traitement, comme suit:

Réponse complète	Disparition complète des lésions ou Pas de nouvelles lésions visibles
Réponse partielle	Baisse de > 50% de 2 diamètres mesurés
Réponse mineure	Baisse entre 25% et 50% de 2 diamètres

Les résultats suivants sont rapportés:

Évolution	CHC conventionnels (n=34)	FLC (n=9)
Réponse complète	0/28 (0 %)	1/9 (12 %)
Réponse partielle	4/28 (14 %)	4/9 (50 %)
Réponse mineure	2/28 (7 %)	1/9 (12,5 %)
Progression	13/28 (46 %)	1/9 (12,5 %)

On peut donc observer que le régime de chimiothérapie proposé semble réduire la progression de la tumeur, surtout pour la variante fibrolamellaire du CHC. Ces résultats sont cependant minimisés par la faible puissance de l'étude, ainsi qu'un suivi limité.

Si presque toutes les séries présentées sur les traitements chirurgicaux comprennent un certain nombre de cas traités parallèlement par divers protocoles chimiothérapeutiques, aucune évidence n'est disponible quant-à l'efficacité de la chimiothérapie systémique dans le traitement du FLC. Elle ne semble à l'heure actuelle indiquée que dans le cadre de protocoles d'étude.

[6] Patt YZ, Hassan MM, Ellis LM. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon alpha-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2003; 21(3):421-427.

[14] Katzenstein HM, Krailo MD, Bowman LC. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in children and adolescents. Cancer 2003; 97:2006-2012.

Traitement palliatif

Le FLC est caractérisé par un haut taux de résécabilité, même à des stades avancés. Le chapitre suivant traite des stratégies appliquées aux patients non-éligibles à la chirurgie.

L'étude analysée précédemment ^[6] traite précisément de cette population. Même si un certain nombre de patients ont bénéficié d'une résection dans un second temps, l'attitude thérapeutique à l'inclusion dans l'étude était palliative. Sans revenir sur les modalités de traitement, il est opportun de noter une survie médiane de 23 mois [10.3-96.9]. Même si, pour des raisons éthiques évidentes, aucune étude n'a comparé un traitement à l'absence totale de traitement (Placebo-controlled), ces résultats semblent indiquer que la chimiothérapie à base de 5-FU + IFN pourrait contribuer à prolonger la survie des patients non éligibles à une résection.

Un taux de survie semblable est à relever d'une autre étude ^[18] : 25 mois [1 – 50]. Celle-ci, incluant 17 patients adressés au John Hopkins Oncology Center pour un traitement palliatif, proposait un traitement de radiothérapie (21Gy sur 10j en 7 fractions). Ajouté à ce traitement, 10 patients ont encore bénéficié d'une chimiothérapie à base de Doxorubicine + 5-FU ou Cisplatine. Les auteurs ont comparé la survie du FLC par rapport au CHC classique, laquelle s'est avérée supérieure (jusqu'à deux fois plus longue). En seconde analyse, des facteurs influençant le pronostic (autre que le type histologique) ont été cherchés. Les auteurs semblent indiquer qu'une tumeur primaire de moins de 1300g était associée à une survie médiane double (22.0 mois vs 11.1 mois, $p < 0.01$).

Le score de performance de Karnofsky (présenté à la page suivante) est une échelle utilisée pour évaluer l'état général d'un patient en oncologie, tout au long de son suivi. Dans l'étude précitée, les auteurs mettent en évidence une augmentation de la survie pour un index de performance selon Karnofsky à plus de 80% (22.5 mois vs 11.0 mois, $p < 0.001$).

^[6] Patt YZ, Hassan MM, Ellis LM. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon alpha-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2003; 21(3):421-427.

^[18] Epstein BE, Pajak TF, Abrams RS. Metastatic nonresectable fibrolamellar hepatoma: prognosis features and natural history. Am J Clin Oncol 1999; 22(1):22-28.

Description simple	%	Critères
Peut mener une activité normale Pas de prise en charge particulière	100 %	Etat général normal - Pas de plaintes, ni signes de maladie
	90 %	Activité normale - Symptômes mineurs - Signes mineurs de maladie
	80 %	Activité normale avec difficultés - Symptômes de la maladie
Incapable de travailler Séjour possible à la maison Soins personnels possibles	70 %	Capable de s'occuper de lui-même - Incapable de travailler normalement
	60 %	Besoin intermittent d'une assistance mais de soins médicaux fréquents
	50 %	Besoin constant d'une assistance avec des soins médicaux fréquents
Incapable de s'occuper de lui-même Soins institutionnels souhaitables	40 %	Invalide - Besoin de soins spécifiques et d'assistance
	30 %	Complètement invalide - Indication d'hospitalisation - Pas de risque imminent de mort
	20 %	Très invalide - Hospitalisation nécessaire - Traitement intensif
Etats terminaux	10 %	Moribond
	0 %	Décédé

Ces facteurs de bon pronostic pour le FLC sont bien évidemment à prendre avec prudence au vu du petit collectif et du caractère isolé de l'étude. De plus, s'agissant de patients en situation dépassée (100% de Stades IV pour ces 17 patients) on se doit de rester strictement dans un contexte d'analyse de soins palliatifs. Le score de Karnofsky étant validé et largement utilisé, il pourrait constituer un outil de bonne qualité pour le suivi et la stratification des patients atteints de FLC lors du suivi en oncologie.

Il ressort de cette étude que la radiothérapie et la chimiothérapie, bien que peu utiles dans le traitement de première intention du FLC, semblent pouvoir jouer un rôle important dans la prise en charge des tumeurs dépassées. Hormis l'amélioration des symptômes locaux (douleur, masse), elles semblent améliorer la survie médiane offerte à ces patients.

Pronostic

Les premiers articles parus dans les années 1950 sur le FLC ont été écrits sur la base d'une variante du CHC semblant avoir un meilleur pronostic que les autres. La majorité de la littérature ayant suivi traitera cette tumeur comme telle. Par la suite, certains auteurs ont remis en doute ce fait, basé sur leur expérience clinique. Dans les séries sur le traitement par résection ou par transplantation, on trouve alors autant d'études pour ou contre la bonne survie des patients et la nécessité d'un traitement le plus agressif possible. Il est vrai que les collectifs souvent peu importants affaiblissent la puissance des analyses statistiques. Avec plus de recul et surtout l'étude des CHC classiques sur des foies sains, la plupart des auteurs considèrent actuellement le FLC comme une tumeur très invasive.

Il faut tout d'abord séparer deux concepts: l'évolution de la maladie dans son ensemble et l'évolution de la tumeur. Si l'histoire naturelle de la maladie montre effectivement des taux de survie relativement bons dans un contexte oncologique (comparés à celles du CHC classique), la physiopathologie tumorale du FLC montre cependant qu'il s'agit de cancers agressifs.

Constatant qu'aucune étude à grande échelle n'ait été réalisée et qu'un grand nombre de séries étaient porteuses de biais de sélections (patients dépassés exclus, sélection des meilleurs cas pour la chirurgie), H. B. El Serag ^[3] collecte en 2004 une grande série, parue dans *Hepatology*. Il y a étudié la survie dans une cohorte de 71 patients atteints de FLC et 9870 cas de CHC, tirée de la base de données oncologique SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results). Cette observation rétrospective d'une large population américaine fait état des résultats suivants :

Type	FLC	CHC
Age moyen	39 ans	65 ans
Survie (1ans)	73 %	26 %
Survie (5ans)	51 %	6.8 %

L'ajustement pour l'âge, le sexe, le stade et la thérapie montre aussi une nette réduction du risque de mortalité à 5 ans de 46%.

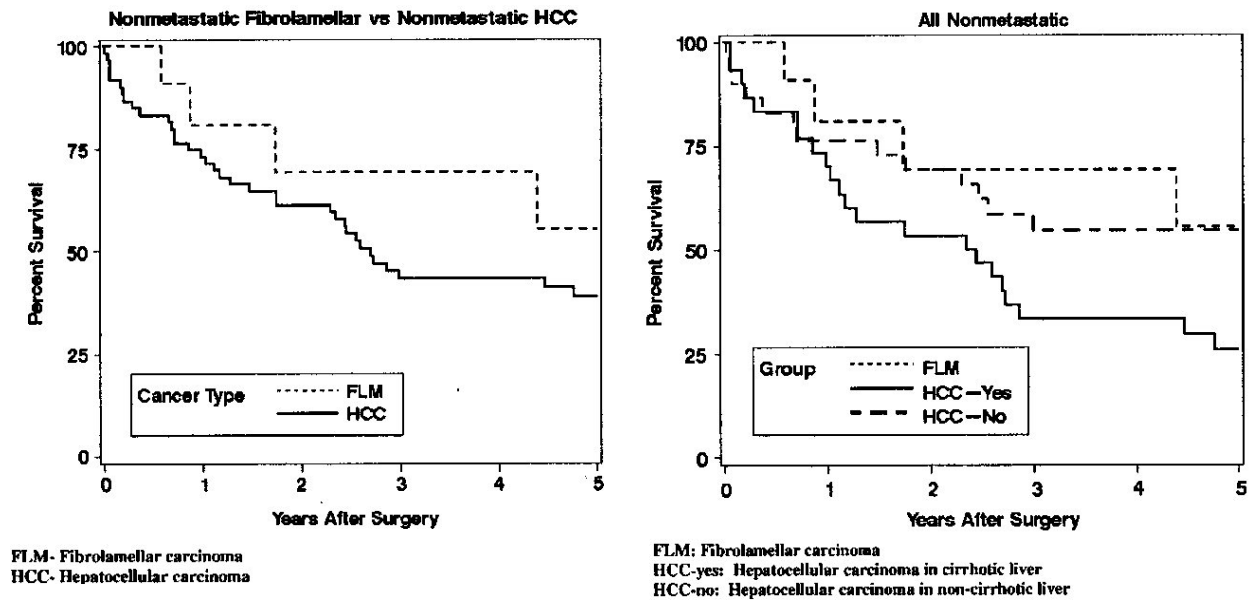
S'agissant d'une banque de données statistiques, on ne connaît pas dans les détails la prise en charge (chirurgie vs autres), ni les stades à l'admission. L'auteur en déduit tout de même que le collectif FLC a bénéficié plus souvent d'un traitement à visée curative (résection/OLT dans 47% des cas) par rapport au CHC classique et que la maladie était localisée au foie de manière plus fréquente (41.2 % vs 30.9 %).

Un point primordial (à posteriori) émerge dans la conclusion de cette étude. La base de données SEER ne contenant pas d'indication quand à la pathologie du foie adjacent, l'auteur suggère une analyse de l'incidence de la cirrhose sur les résultats.

Il est dommageable que peu d'études comparatives concernant le suivi des FLC vs celui des CHC classiques n'aient séparé l'analyse de ces derniers en fonction de la présence d'une cirrhose ou non. Une des principales caractéristiques du FLC est sa survenue sur un foie parfaitement intact, créant un "écosystème physiopathologique" particulier, permettant par exemple des résections plus étendues ou limitant certaines thérapies (RFTA), comme vu précédemment. Certains auteurs ont donc proposé de comparer les FLC aux CHC sur foie sain, méthode qui nous semble actuellement plus appropriée.

[3] El-Serag HB, Davila JA. Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular Carcinoma? A US population-based study. *Hepatology* 2004; 39:798-803.

Une observation du UCSF Medical center ^[13] menée sur 20 FLC, comparés avec des cas-contrôles (30 CHC classiques et 30 CHC sans cirrhose) montre que la survie est effectivement plus grande si on analyse les FLC contre les CHC, toutes formes confondues (figure 1, ci-dessous). Toutefois, les résultats changent si les CHC sont traités de manière plus sélective, en séparant les foies cirrhotiques des non-cirrhotiques (figure 2) :



Tiré de Kakar S, Burgart LJ, Ferrell LD. Clinicopathologic features and survival in fibrolamellar carcinoma: comparison with conventional hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. Modern Pathol 2005; 18:1420.

Les résultats de manière chiffrée sont les suivants :

Type de cancer	Survie à 5 ans (post-chirurgie)
CHC avec cirrhose	27 %
CHC sans cirrhose	58 %
FLC	62 %

Ces graphiques tendent à démontrer que la survie du FLC n'est pas meilleure que celle des CHC classiques, si on retire de l'analyse l'effet délétère de la cirrhose. Cette dernière serait donc responsable d'une péjoration de la survie des patients atteints de CHC classiques, indépendante de la tumeur.

En complément, les auteurs remarquent que les analyses moléculaires des FLC mettent en évidence un certain nombre d'éléments communs aux tumeurs agressives, tels la polypléidie et la perte ou l'augmentation chromosomique. Ils concluent donc que le FLC peut sembler de meilleur pronostic, s'il est comparé de manière globale, mais qu'il constitue en réalité un groupe de tumeur aussi agressif que les autres sous-types de CHC.

^[13] Kakar S, Burgart LJ, Ferrell LD. Clinicopathologic features and survival in fibrolamellar carcinoma: comparison with conventional hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. Modern Pathol 2005; 18:1417-1423.

A noter que si des similitudes peuvent être tirées entre ces deux tumeurs concernant la survie, la comparaison ne saurait être étendue au-delà de cette analyse statistique. Biologiquement parlant, le CHC sur foie sain est probablement plus proche du CHC classique que du FLC, comme le montre le tableau comparatif de la page suivante, tiré de la même étude:

	FLC	CHC foie sains	CHC cirrhose
Age de présentation			
< 40ans	84 %	9 %	13 %
> 40 ans	16 %	91 %	87 %
Taille			
<10cm	31 %	59 %	87 %
>10cm	69 %	41 %	13 %
Corps pâles	40 %	0 %	0 %

On peut tirer les conclusions suivantes :

A l'avenir, toute étude comparative de résultats ou de traitements concernant le FLC devrait inclure uniquement des CHC sans cirrhose. La présence d'une cirrhose péjore drastiquement le pronostic des patients. Les FLC survenant généralement dans un terrain sain, la survie à long terme est meilleure que celle des CHC avec cirrhose et ce probablement pour diverses raisons (résections plus étendues possibles, meilleure tolérance à la chimiothérapie, moins de comorbidités infectieuses et métaboliques).

De manière plus spécifique, des éléments cliniques permettant de classer et prédire l'outcome des patients atteints de FLC en fonction des données cliniques pré-opératoires et postopératoires ont été recherchés. Une revue des séries traitant de ce problème [7, 8, 9, 15], la plupart incluant des patients chirurgicaux (et donc porteuses de biais), rapporte des résultats concordant pour les quatre données suivantes :

Le caractère multifocal est considéré comme facteur de mauvais pronostic. Ce résultat est retrouvé dans le travail de Ringe & al. [7] : Tumeur unifocale vs multifocale : Survie à 5 ans de 50.9 % vs 15.0 %. Élément corroboré par Iwatsuki et son équipe [15].

L'atteinte ganglionnaire marque aussi une mauvaise survie. On retrouve, toujours dans la série de Ringe [7] une survie à 5 ans réduite de 66.7 % à 11.0 % en fonction de l'apparition d'un stade N1 selon l'UICC, résultat aussi démontré par Pinna & al. [8].

La même équipe [8] retrouve aussi l'invasion vasculaire comme facteur influençant statistiquement la survie de manière négative, fait retrouvé dans la série d'Iwatsuki [15].

Enfin, comme précédemment dit, la survie semble bien corrélée au stade TNM de l'UICC, puisque deux séries [8, 15] montrent une péjoration de celle-ci pour les patients se présentant en stade IV.

De manière isolée dans ces études, on retrouve aussi l'âge de > de 23 ans et la résécabilité comme éléments de mauvais pronostic. D'autres études seront donc nécessaires afin de confirmer ces faits.

[7] Ringe B, Wittekind C, Pichlmayr R. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. Surg gynecol obstet 1992; 175(4):299-305.

[8] Pinna AD, Iwatsuki S, Starzl TE. Treatment of Fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or transplantation. Hepatology 1997; 26(4):877-883.

[9] Moreno-Luna LE, Arrieta O, Leon-Rodriguez E. Clinical and pathologic factors associate with survival in young adult patients with fibrolamellar hepatocarcinoma. BMC Cancer 2005; 5:142-149.

[15] Iwatsuki S, Starzel TE, Madariaga J. Hepatic resection vs transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 1991; 214(3):221-228.

Suivi à distance

Il est flagrant de constater qu'il existe autant de suivis différents que d'établissements ayant étudié ou traité des patients atteints de FLC. Une étude valide semblant difficile à imaginer au vu de la rareté des cas, aucun consensus ne semble avoir émergé concernant le suivi des patients opérés pour FLC. Les études de suivi (follow-up) ont presque toujours été centrées sur la survie pure, sans savoir si la méthode de suivi pouvait influencer celle-ci. Il est probable qu'un certain nombre de principes puissent être tirés des guidelines concernant le CHC classique. Il existe cependant certaines particularités qui nous obligent à modifier ces pratiques pour les appliquer au FLC, l'absence de cirrhose étant une fois de plus très important dans l'évaluation du suivi.

Marqueurs

Comme pour d'autres tumeurs, il est rapporté que la récurrence après intervention pour FLC pouvait être corrélée à la modification des valeurs des marqueurs tumoraux. Examen simple et peu onéreux à réaliser, ils constituent un outil valable à des fins de suivi. Selon les études déjà citées dans le chapitre diagnostic ^[26, 27, 30], la B12 binding capacity, ainsi que la neurotensine peuvent être utilisées comme marqueurs de récurrence à la condition qu'ils soient élevés en pré-opératoires. Ces conclusions concernent également le CEA, bien qu'une élévation des valeurs préopératoires soit extrêmement rare. Dans une série sur le traitement chirurgical du FLC ^[8] les auteurs ont utilisé la des-gamma-carboxy Prothrombine pour détecter d'éventuelles rechutes de la maladie. Dans cette série de 41 patients, 10 ont été suivis grâce à cette protéine utilisée comme marqueur dans les CHC non-cirrhotiques avec de bons résultats, selon les auteurs, sans plus de précisions.

De manière pratique dans notre centre, nous proposons des contrôles de manière rapprochés durant la phase postopératoire précoce afin d'objectiver la baisse des marqueurs. Une fois le plateau atteint, les dosages pourront être plus espacés jusqu'à un mois postopératoire. Par la suite, des contrôles à 6 mois d'intervalles sont effectués jusqu'à 3 ans, puis 1 fois par an.

De plus, les tests de la fonction hépatique standard (ASAT, ALAT, gGT, PA, Bilirubine, Albumine et Crase) sont aussi suivis après l'opération ; étant entendu que le foie des patients atteints de FLC n'a généralement pas de cirrhose et est à même de supporter des résections parfois extrêmement importantes, voir répétées.

^[26] Warnes TW, Smith A. Tumor markers in diagnosis and management. Baillieres Clin Gastroenterol 1987; 1(1):63-89.

^[27] Paradinas FJ, Melia WM, Williams R. High serum vitamin B12 binding capacity as a marker of the fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma. BMJ 1982; 285:840-842.

^[30] Ehrenfried JA, Zhou Z, Evers BM. Expression of the neurotensin gene in fetal human liver and fibrolamellar carcinoma. Ann Surg 1994; 220(4):484-491.

Imagerie

Aucune étude spécifique au FLC n'est parue et les pratiques semblent diverger selon les centres et les capacités radiologiques du lieu. Les séries de traitement incluant une majorité de CHC classiques, la plupart des suivis radiologiques suivent les modèles en vigueur pour cette pathologie. De plus, le suivi des FLC n'apparaît que rarement dans les séries publiées et les informations à ce sujet sont plutôt pauvres. En faisant la synthèse des cas étudiés, on peut tirer les évidences suivantes :

L'ultrason et le CT constituent les examens de base du suivi des FLC dans la plupart des séries. La fréquence de réalisation de ces examens varie. On retrouve généralement un examen morphologique à la sortie du patient, à 1 mois post opératoires, puis tous les 6 mois. En cas de doute diagnostique, une IRM est fréquemment effectuée afin de préciser les lésions suspectes (aucun suivi effectué par IRM en première intention). Les contrôles s'espacent généralement à partir de 3-5 ans.

En raison de l'irradiation importante qu'un suivi par CT impose à un patient déjà fragile, nous privilégions pour notre part l'IRM, dans les mêmes intervalles proposés.

[8] Pinna AD, Iwatsuki S, Starzl TE. Treatment of Fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or transplantation. Hepatology 1997; 26(4):877-883.

Conclusions

Le but de ce travail était de regrouper les informations souvent fragmentaires présentes sur le FLC et d'en faire la synthèse. Dans la littérature, les aspects de cette tumeur sont en effet souvent présentés sous l'angle de la spécialité correspondant à l'auteur. Au vu d'un collectif restreint, cette revue n'apporte pas en soi de nouvelles propositions thérapeutiques ou diagnostics. Cependant, il est intéressant de noter que si aucun consensus général n'est formulé dans les différentes études (pour les mêmes raisons d'effectif), la plupart des équipes, dont notre propre institution, abordent cette pathologie de manière similaire.

Le FLC, sous-types des carcinomes hépatocellulaires, se distingue des autres variantes connues en de nombreux points et n'a finalement que peu de liens communs avec le CHC standard. Sa découverte est d'ailleurs due en partie à ses traits atypiques. Le FLC est une tumeur rare, représentant 7% de tous les CHC. Il se présente typiquement vers l'âge de 25 ans et sa prévalence homme/femme est égale. Contrairement au CHC classique, il n'est pas associé à la cirrhose, qu'elle soit d'origine virale, alcoolique ou métabolique. De fait, on ne lui connaît pas actuellement de facteurs de risques.

La rareté de cette tumeur, sa méconnaissance et son association au contexte d'un patient jeune sans pathologie hépatique sous-jacente retarde souvent le diagnostic. Le FLC se présente, comme beaucoup d'autres tumeurs abdominales, par des symptômes vagues (douleurs abdominales, masse palpable et perte de poids). Lors de l'investigation d'un nodule du foie, la diminution de l'intervalle de découverte passe probablement par l'application d'algorithmes diagnostiques élaborés, pouvant assurer une certitude quant à la nature bénigne ou maligne de cette lésion. Les aides diagnostics du clinicien sont :

- les marqueurs sériques :
 - la présence d'un nodule hépatique associé à une perturbation des transaminases doit immédiatement faire suspecter une pathologie maligne.
 - la valeur de l'Alphafoetoprotéine est rarement élevée (seulement 9% des cas)
 - la B12 binding protein et la Neurotensine sont des marqueurs sensibles, mais pas spécifiques. Ils sont donc utiles pour le diagnostic et le suivi.
- l'imagerie : Initialement CT, puis IRM en cas de doute

Le FLC se présente souvent par une grande lésion avec cicatrice centrale. Il partage cette caractéristique avec l'HNF et l'hémangiome. Toutefois, il existe plusieurs caractéristiques radiologiques permettant de poser le diagnostic correct :

 - au CT : Masse hypodense et hétérogène en natif, se rehaussant à l'injection du contraste en phase artérielle. Cicatrice centrale avec calcifications fréquentes et ne prenant que peu le contraste. Zones de nécrose.
 - à l'IRM : Masse hypointense en T1, hyperintense en T2. Peu de prise de contraste. Cicatrice centrale hypointense en T2 (HNF : hyperintense !)
- la biopsie percutanée :

Sensibilité limitée à 71%. Examen et analyse difficile. Piège : mixité des lésions

En l'absence d'outils de staging spécifiques au FLC, la plupart des auteurs utilisent la classification de l'UICC pour les tumeurs du foie. La survie globale du FLC étant corrélée au stade TNM à l'admission, cette attitude peut sembler raisonnable. Deux éléments histologiques influençant la survie peuvent être utilisés: l'invasion lymphatique et vasculaire. Selon cette classification, 80% des FLC sont découverts à des stades avancés (III ou IV), toutes séries confondues.

De par l'absence de cirrhose et ce malgré une taille moyenne de 12.4 cm, le FLC bénéficie d'un taux élevé de résécabilité à l'admission de 62 %. Les critères consensuels d'opérabilité sont

l'absence de tumeurs multiples dans les deux lobes, l'absence d'envahissement portale ou sous-hépatique et une fonction hépatique résiduelle suffisante.

La survie moyenne après résection hépatique est de 61.7 mois et la survie à 5 ans est de 54.3%. Ces bons résultats (comparés au CHC classique) peuvent être dus à des patients plus jeunes, en meilleure santé (sans cirrhose) et ayant bénéficié de résections plus larges. Pour cette raison, l'exérèse hépatique reste le traitement de première intention chez des patients atteints de FLC. Les facteurs préopératoires influençant la survie sont difficilement identifiables. Le stade à l'admission, l'âge de moins de 23 ans et le caractère unifocal de la tumeur ont été avancés, sans preuves statistiques suffisantes.

Le taux de récurrence globale après résection hépatique dans la littérature est de 67%. Les récurrences surviennent en moyenne à 21 mois et sont majoritairement extra-hépatiques et ganglionnaires. Le stade N+ à l'admission semble être l'unique facteur de risque de récurrence. L'attitude des différentes équipes dans ces cas n'a pas fait l'objet d'études spécifiques. Les résultats encourageants incitent à adopter une attitude chirurgicale agressive en cas de récurrence localisée (intra-hépatique pure, pas d'envahissement ganglionnaire). Hors de ce cadre, une réintervention nous semble par contre discutable.

Les indications à la transplantation ne sont pas aussi clairement définies que celles du CHC classique. Au vu du caractère très dissemblable des deux tumeurs et de la bonne résecabilité du FLC, il semble difficile d'appliquer les critères de Milan pour ce type de tumeur. Les résultats en terme de survie paraissent légèrement inférieurs à la résection (survie à 5 ans de 40%), mais une comparaison stricte s'avère peu réaliste, tant les populations sont différentes entre les deux groupes. L'OLT ne constitue pas le traitement de première intention du FLC, mais garde clairement sa place dans un algorithme de traitement chirurgical.

Les autres traitements classiquement utilisés pour les CHC classiques, à savoir la radiofréquence, l'embolisation artérielle et la chimiothérapie systémique ont peu été étudiés dans le cadre du FLC. Si aucun d'eux ne semblent atteindre des objectifs curatifs, les résultats encourageants observés autorisent l'utilisation de ces techniques dans des cas où la tumeur ne peut pas être réséquée d'emblée (downstaging) ou dans des contextes palliatifs.

Les données concernant le suivi des patients en post-opératoire ne sont souvent pas analysées. Même si les patients et la biologie tumorale sont distincts, il semble raisonnable de puiser dans l'expérience du CHC classique. De manière consensuelle, nous proposons un suivi par marqueurs et imagerie (IRM en première intention) au minimum à 1 mois post-opératoire, puis tous les 6 mois jusqu'à 3 ans. Par la suite, les contrôles seront espacés 1 fois par an.

Récemment, la communauté médicale a pris conscience de l'agressivité du FLC. Les premiers rapports ont probablement été biaisés par l'absence de distinction des CHC avec et sans cirrhose, cette pathologie jouant probablement un rôle primordial (encore à définir) dans la biologie du FLC. En comparant ce dernier avec des CHC sur foie sain, on peut constater des survies parfaitement identiques. Ce fait devrait être dorénavant pris en compte lors des prochaines études comparatives.

Dans notre expérience, corroborée par la littérature, le diagnostic de tumeur maligne n'a parfois pas été posé immédiatement, retardant de fait le geste chirurgical. La présentation clinique peu évocatrice et le contexte d'un patient jeune et sans cirrhose hépatique n'orientent pas d'emblée le clinicien vers un diagnostic de malignité. Un fort degré de suspicion est donc nécessaire dans le contexte mentionné. En particulier, il semble approprié remettre en doute un diagnostic d'HNF en présence de transaminases élevées, situation fréquemment rencontrée. La présence d'une tumeur hépatique agressive dans une population a priori moins à risque d'en développer implique d'être d'autant plus actif dans le diagnostic et le traitement de celle-ci.

Annexes :

Données patients :

No.	Sexe	Age	US	CT	IRM	Ponction	Patho macro
1	F	20	Cicatrice centrale, vascularisé +++ 2 lésions	Cicatrice centrale, polylobées 2 lésions 6 et 4 cm [HNF]	non	Oui [douteux]	
2	F	16		Cicatrice centrale, mal délimité, polylobée 14cm [FLC]	non	Oui [FLC possible]	Consistance hétérogène, zones de nécrose et zones hémorragiques
3	F	23	masse hétérogène avec une vascularisation péri tumorale importante	Cicatrice centrale, polylobée, hétérogène avec nécrose. ADP [HNF]	Cicatrice centrale, polylobée hétérogène. ADP suspectes [HNF]	Non	
4	M	80		Tumeur calcifiée, cicatrice centrale 11cm [FLC]		Non	Multinodulaire d'aspect hétérogène, par places sclérosée [11cm] Thrombus biliaires tumoraux
5	F	19	Tumeur solide et vasculaire	lésion polylobée, hypodense et vascularisée hétérogène. Nécrose. 15cm [FLC]	Lésion polylobée, hypo en T1 et hyper en T2, cicatrice centrale, nécrose	Oui 2x [HNF, FLC]	Masse solide, cicatrice fibreuse, stellaire. Nécrose. Foie sain

No.	Patho micro	Stade	Récidive
1		T3 N1 M0 → St IIIC	4 mois (thoracique) 10 mois (ADP abdo)
2	Cellules polygonales à cytoplasme éosinophile, finement granulaire avec un noyau rond contenant un nucléole facilement identifiable. Les cellules tumorales sont séparées par d'épaisses travées fibreuses. Certaines cellules tumorales contiennent au sein de leur cytoplasme des globules pâles, légèrement éosinophiles qui sont à l'immunomarquage fibrinogène positif.	T1 N0 M0 → St I	13 mois (locale)
3		T3 N0 M1 → St IV	13 mois (pulmo, abdo, locale)
4	Lobules séparés par des travées fibreuses d'aspect lamellé (mis en évidence par la coloration de trichrome de Masson). Les cellules tumorales sont d'aspect oncocytaire, de grande taille à noyaux ronds et à nucléoles proéminents. Le cytoplasme est éosinophile et il contient parfois un globule hyalin PAS diastase résistant.	T2 N0 M0 → St II	Non (28 mois suivi)
5	Plages de cellules de grande taille, éosinophiles et granulaires avec atypies, séparées par des travées fibreuses. Présence de corps pâles.	T1 N0 M0 → St I	Non (18 mois suivi)

Bibliographie

1. Edmondson HA. Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of liver in infancy and childhood. *Arch Dis Child* 1956; 1:168-186.
2. Edmondson HA. Tumor of the liver and intrahepatic bile ducts. *Armed Forces Institut of Pathology Fascicle* 1958; 25-35.
3. El-Serag HB, Davila JA. Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. *Hepatology* 2004; 39:798-803.
4. Wang Y, Zhang J, Yu G. Therapeutic efficacy of transcatheter arterial embolisation of primary hepatocellular carcinoma: discrepancy in different histopathologic subtypes. *Chin Med J* 1999; 112(3):264-268.
5. Stevens WR, Johnson CD, Nagorney DM. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: stage at presentation and results of aggressive surgical management. *AJR* 1995; 164:1153-1158.
6. Patt YZ, Hassan MM, Ellis LM. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon alpha-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21(3):421-427.
7. Ringe B, Wittekind C, Pichlmayr R. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. *Surg gynecol obstet* 1992; 175(4):299-305.
8. Pinna AD, Iwatsuki S, Starzl TE. Treatment of Fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or transplantation. *Hepatology* 1997; 26(4):877-883.
9. Moreno-Luna LE, Arrieta O, Leon-Rodriguez E. Clinical and pathologic factors associate with survival in young adult patients with fibrolamellar hepatocarcinoma. *BMC Cancer* 2005; 5:142-149.
10. Hernandez-Castillo E, Mondragon-Sanchez R, Bernal-Maldonado R. Hepatocellular carcinoma in the youth. A comparative analysis with hepatocellular carcinoma in adulthood. *Hepato-Gastroenterology* 2005; 52:903-907.
11. Bralet MP, Régimbeau JM, Terris B. hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver : epidemiologic and histopathologic analysis of 80 french cases. *Hepatology* 2000; 32(2): 200-204.
12. Hemming AW, Langer B, Taylor BR. Aggressive surgical management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 1997; 1:342-346.
13. Kakar S, Burgart LJ, Ferrell LD. Clinicopathologic features and survival in fibrolamellar carcinoma: comparison with conventional hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. *Modern Pathol* 2005; 18:1417-1423.
14. Katzenstein HM, Krailo MD, Bowman LC. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in children and adolescents. *Cancer* 2003; 97:2006-2012.
15. Iwatsuki S, Starzl TE, Madariaga J. Hepatic resection vs transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991; 214(3):221-228.
16. Gornicka B, Ziarkiewicz B, Wasiutynski A. Carcinoma, a fibrolamellar variant – immunohistochemical analysis of 4 cases. *Hepatogastroenterology* 2005; 52:519-523.
17. Craig JR, Peters RL, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. *Cancer* 1980; 46:372-379.

18. Epstein BE, Pajak TF, Abrams RS. Metastatic nonresectable fibrolamellar hepatoma: prognosis features and natural history. *Am J Clin Oncol* 1999; 22(1):22-28.
19. El-Gazzaz G, Wong W, McMaster P. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 2000; 13(1):406-409.
20. Teitelbaum DH, Tuttle S, Clausen KP. Fibrolamellar carcinoma of the liver: review of three cases and the presentation of a characteristic set of tumor markers defining this tumor. *Ann Surg* 1985; 202(1):36-41.
21. Blachard A, Federle MP, Li W. Radiologist's performance in the diagnosis of liver tumors with central scars by using specific CT criteria. *Radiology* 2002; 223:532-539.
22. Ichikawa T, Federle MP, Marsh W. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases. *Radiology* 1999; 213:352-361.
23. Soyer P, Roche A, Levesque M. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: report of four cases treated by locoregional intraarterial therapy. *JBR-BTR* 1992; 75:463-468.
24. Mizejewski GJ. Alpha-fetoprotein structure and function: relevance to isoforms, epitopes, and conformational variants. *Exp Biol Med* 2001; 226(5):377-408.
25. Perez-Guillermo M, Masgrau NA, de Augustin P de A. Cytologic aspect of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in fine-needle aspirates. *Diag Cytopathol* 1999; 21(3):180-187.
26. Warnes TW, Smith A. Tumor markers in diagnosis and management. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1987; 1(1):63-89.
27. Paradinas FJ, Melia WM, Williams R. High serum vitamin B12 binding capacity as a marker of the fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma. *BMJ* 1982; 285:840-842.
28. Collier NA, Weinbren K, Blumgart LH. Neurotensin secretion by fibrolamellar carcinoma of the liver. *Lancet* 1984; 10(1):538-540.
29. Evers BM. Neurotensin and growth of normal and neoplastic tissues. *Peptides* 2006; 27:2424-2433.
30. Ehrenfried JA, Zhou Z, Evers BM. Expression of the neurotensin gene in fetal human liver and fibrolamellar carcinoma. *Ann Surg* 1994; 220(4):484-491.
31. Brandt DJ, Johnson CD, Stephens DH. Imaging of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 151(2):295-9.
32. Adam A, Gibson RN, Soreide O. The radiology of fibrolamellar hepatoma. *Clin Radiol* 1986; 37(4):355-8.
33. Mansouri D, Van Nhieu JT, Couanet D. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a case report with cytological features in a sixteen-year-old girl. *Diagn Cytopathol* 2006; 34(8):568-71.
34. Kitabayashi K, Yokoi M, Ueno K. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: report of a case. *Hepatogastroenterology* 2003; 50(54):1886-8.
35. Tangkijvanich P, Thong-Ngam D, Kullavanijaya P. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in a Thai man who presented with hypoglycemia: case report and review of literature. *J Med Assoc Thai*. 2000; 83(7):809-16.
36. Hoshino H, Katada N, Nishimura D. Case report: fibrolamellar hepatocellular carcinoma in a Japanese woman: a case report and review of Japanese cases. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11(6):551-5.

37. Bedi DG, Kumar R, Morettin LB. Fibrolamellar carcinoma of the liver: CT, ultrasound and angiography. *Eur J Radiol* 1988; 8(2):109-12.
38. Kunz G Jr, Chung J, Ali SZ. Hepatocellular carcinoma – Fibrolamellar variant: cytopathology of an unusual case. *Diagn Cytopathol* 2002; 26(4):257-261.
39. Jain M, Niveditha SR, Pathania OP. Cytological features of fibrolamellar variants of hepatocellular carcinoma with review of literature. *Cytopathology* 2002; 13:175-188.
40. Davenport RD. Cytologic diagnosis of fibrolamellar carcinoma of the liver by fine-needle aspiration. *Diag Cytopathol* 1990; 6(4):275-279.
41. Suen KC, Magee JF, Greene CA. Fine needle aspiration cytology of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Acta Cytol* 1985. 29(5):867-872.
42. Stromeyer FW, Ishak KG, Gerber MA, Mathew T. Ground glass cells in hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol* 1980; 74:254-258.
43. Klein WM, Molmenti EP, Torbenson MS. Primary liver carcinoma arising in people younger than 30 years. *Am J Clin Pathol* 2005; 124:512-518.
44. Buckley AF, Burgart LJ, Kakar S. Epidermal growth factor receptor expression and gene copy number in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 2006; 37:410-414.
45. Sobin LH, Wittekind C. UICC: TNM Classification of Malignant Tumours. 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002.
46. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer*. 1954;7:462-503.
47. Schlitt HJ, Neipp M, Pichlmayr R. Recurrence patterns of hepatocellular and fibrolamellar carcinoma after liver transplantation. *J Clin Oncol* 1999; 17(1):324-331.
48. Scoazec JY, Flejou JF, Grigioni WF. Fibrolamellar carcinoma of the liver: composition of the extracellular matrix and expression of cell-matrix and cell-cell molecules. *Hepatology* 1996; 24(5):1128-1136.
49. Jiao LR, Hansen PD, Habib N. Clinical short-term results of radiofrequency ablation in primary and secondary liver tumors. *Am J Surg* 1999; 177:303-306.
50. Seitz G, Zimmermann A, Büchler MW. Adult-type hepatocellular carcinoma in the center of a fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 2002; 33:765-769.
51. Arcement CM, Towbin RB, Reyes J. Intrahepatic chemoembolization in unresectable pediatric liver malignancies. *Pediatr Radiol* 2000; 30(11):779-85.
52. Tanaka K, Honna T, Miyauchi J. Combined fibrolamellar carcinoma and cholangiocarcinoma exhibiting biphenotypic antigen expression: a case report. *J Clin Pathol* 2005; 58:884-887.
53. Guy CD, Yuan S, Ballo MS. Spindle-cell lesions of the liver: diagnosis by fine-needle aspiration biopsy. *Diag Cytopathol* 2001; 25(2):94-100.
54. Stipa F, Yoon SS, Dematteo RP. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2006; 106:1331-1338.