

EN SAVOIR PLUS SUR L'IMAGERIE DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE

Docteur Yves Menu

Le Kremlin-Bicêtre
78 rue du maréchal Leclerc, 94275
Yves.menu@bct.aphp.fr

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est un problème de santé publique, puisqu'au niveau mondial, il s'agissait en 2000 de la cinquième cause de cancer en incidence [1]. En Europe du Sud, l'incidence est d'environ 10 pour 100 000 habitants. En France les chiffres de 2000 montrent environ 6000 nouveaux cas répertoriés, qu'il faut comparer aux 40 000 nouveaux cas de cancer du sein ou de la prostate et aux 36 000 nouveaux cas de cancer colorectal. On estime qu'il y a 5000 à 6000 morts par CHC annuellement. Il serait hasardeux de rapprocher les chiffres d'incidence et de mortalité pour en déduire le pronostic car il y a beaucoup de biais dans les recueils de données. Toutefois, il est évident que si on compare au cancer du sein (10000 morts par an pour 40000 nouveaux cas, soit une survie moyenne de 4 ans) la survie moyenne de la population atteinte de CHC est beaucoup plus basse. On estime d'ailleurs que 10% des patients atteints de CHC peuvent bénéficier d'un traitement curatif (transplantation, résection, ablation percutanée). Ce taux augmente certainement quand on examine systématiquement une population exposée. Dans certaines études, ce taux pour dépasser 50%, sans toutefois convaincre complètement du fait de possibles biais de sélection. Dans le même temps, on observe une augmentation considérable des coûts liés à la entre 1995 et 2005 dans une expérience portugaise [2], un tiers des coûts étant liés à la transplantation hépatique.

L'imagerie est un point essentiel pour la détection de la tumeur, mais aussi pour le bilan d'extension avant décision thérapeutique.

En ce qui concerne la détection, il n'y a pas de consensus universel sur l'organisation d'un dépistage [3]. Un point d'accord est que le dépistage éventuel ne peut concerner que des patients pour lesquels un traitement à visée curative est envisageable. Il s'agit des patients Child-Pugh A, et dans certains cas les patients Child-Pugh B, lorsqu'il n'y a aucune pathologie associée qui pourrait contre indiquer un traitement curatif. En ce qui concerne les patients Child-Pugh C, il n'y a aucune raison d'organiser un dépistage, puisque, si ces patients ne sont pas considérés pour la transplantation, il n'y aura aucun traitement curatif, et s'ils sont considérés pour une transplantation, ils bénéficieront d'un bilan approfondi [4].

Pour le dépistage et la détection du CHC il n'est en pratique pas possible d'envisager autre chose que l'association du dosage de l'alpha-foeto-protéine et de l'échographie. La sensibilité de l'échographie est connue pour être assez bonne, de 50 à 75 %. Elle est bien évidemment inférieure à la sensibilité de la tomodensitométrie ou de l'IRM [5], mais la mise en œuvre de ces deux examens pour le dépistage n'est pas réaliste.

Il n'y a pas aujourd'hui de consensus non plus sur le rythme de la surveillance, qui peut s'établir entre trois et six mois.

Une piste d'amélioration des résultats de l'échographie est l'utilisation des produits de contraste ultrasonore [6]. En effet ces produits, apparus récemment, rehaussent la sensibilité de l'échographie pratiquement au niveau de celle de la tomodensitométrie. Ces produits ont donc l'avantage d'améliorer le point faible de l'échographie. Dans le même temps les produits de contraste ultrasonores permettent d'améliorer la spécificité, qui fait défaut à l'échographie standard. Cet examen n'est pas sans inconvénients, puisqu'il augmente significativement le coût de la procédure (coût du produit, logistique de l'examen plus complexe qui aboutit à doubler le temps nécessaire). Il faut aussi savoir que les produits de contraste ultrasonores ne donneront toute leur mesure que s'ils sont utilisés sur une machine échographique qui dispose des logiciels adaptés. Il faut aussi un apprentissage à l'utilisation des produits de contraste ultrasonores. En sens inverse les résultats devront être

reconsidérés au fur et à mesure de l'apparition de nouvelles préparations de contraste, dont les caractéristiques et les performances ne seront pas forcément identiques.

Le but de la surveillance est de détecter les lésions les plus petites possibles, car on comprend bien qu'il y a un lien direct entre la petite taille de la lésion et l'éventail des possibilités thérapeutiques curatives. L'effet contraire de l'amélioration des appareils d'échographie est que beaucoup de petits nodules dont la caractérisation est extrêmement difficile sont détectés. En effet il n'y a souvent pas de différence échographique entre un nodule de régénération, un nodule dysplasique ou encore un petit carcinome hépatocellulaire.

L'étape de caractérisation des nodules découverts sur un foie de cirrhose est donc primordiale. Les armes qui peuvent être utilisées pour cette caractérisation sont l'échographie avec produits de contraste ultrasonores, la tomodensitométrie, l'IRM, dans une certaine mesure la TEP et bien sûr la biopsie.

La tomodensitométrie et l'IRM sont aujourd'hui en compétition pour être l'examen de seconde intention lorsqu'on a découvert un nodule sur foie de cirrhose.

La tomodensitométrie a l'immense avantage d'être parfaitement disponible, et de donner des résultats standardisés quel que soit le type de machine utilisée, à condition d'avoir respecté le bon protocole. Celui-ci comprend une série sans injection, une série au temps artériel, une série au temps portal et dans quelques cas une série tardive. C'est à ce prix qu'on peut évaluer la vascularisation du nodule, ce qui est le point de caractérisation essentiel. Inversement la tomodensitométrie a l'inconvénient d'être irradiante, même si ceci n'est pas véritablement un problème dans la population concernée. Elle nécessite aussi des produits de contraste iodés, qui peuvent être délétères pour la fonction rénale chez les sujets fragiles. Un inconvénient plus « technique » tient à la méthode de réalisation de la série artérielle. C'est sur cette série que la majorité des tumeurs sont détectées sous forme de nodules hypervasculaires. Dans certains cas, le rehaussement du nodule est très transitoire. Il suffit d'acquérir les images quelques secondes trop tôt pour que ce rehaussement ne soit pas visible. Pourtant on a l'impression d'une excellente série artérielle car les artères sont fortement rehaussées. Il se passe en général une dizaine de secondes entre le moment où l'artère hépatique se rehausse et le moment où le nodule capte au maximum le produit de contraste.

L'IRM a évidemment le double inconvénient d'une plus faible disponibilité et du coût par rapport à la tomodensitométrie. Il faut également respecter les contre-indications et en particulier les stimulateurs cardiaques. Il faut aussi se souvenir que l'injection de chélates de Gadolinium est maintenant contraindiquée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. Elle nécessite également une acquisition dynamique des images pour juger de la cinétique de la vascularisation du nodule. L'I.R.M. a cependant l'avantage, en dehors de l'absence d'irradiation, d'apporter plusieurs contrastes différents (T1, T2) et aussi de détecter les nodules hypervasculaires de façon plus régulière. En effet l'acquisition des images dynamiques se fait sur une quinzaine de secondes, ce qui permet de « lisser » la difficulté d'un pic de rehaussement temporellement étroit comme cela était exposé pour la tomodensitométrie.

Pour beaucoup d'auteurs, l'IRM serait dotée d'une sensibilité un peu meilleure que la tomodensitométrie [7]. Ceci pourrait aller de pair avec une moins bonne spécificité, car les fistules artériopores pseudo nodulaires peuvent ressembler à un CHC sur l'IRM, et être plus facilement identifiables sur la tomodensitométrie grâce à la meilleure résolution spatiale tridimensionnelle [7]. Pour d'autres, les deux méthodes sont équivalentes, et certains ont récemment montré une légère supériorité de la tomodensitométrie [8]. Il n'y a donc pas de raison déterminante d'éliminer aujourd'hui la tomodensitométrie d'une stratégie usuelle.

En réalité la véritable difficulté a été que ces différents examens sont capables de détecter un grand nombre de nodules hypervasculaires qui ne sont pas forcément des nodules de carcinome hépatocellulaire. En effet pour des raisons qui sont incomplètement comprises, certains nodules de régénération peuvent être hypervasculaires, peut-être à une certaine période de leur histoire naturelle..

Ces difficultés concernent principalement les nodules de moins de 2 cm [9].

La question se pose donc de la caractérisation des petits nodules hypervasculaires. Grâce aux critères de l'EASL, on adopte aujourd'hui une attitude assez pragmatique [10]. Pour les nodules de plus de 2 cm il n'y a pas véritablement de problèmes diagnostiques dans la majorité des cas. Pour les nodules de moins de 1 cm, on considère que la réalisation d'une biopsie n'est pas appropriée, car elle serait techniquement difficile. En effet si le nodule n'est visible que sur un scanner ou une IRM et uniquement au temps artériel on imagine la grande difficulté de guidage de la biopsie. Il s'ensuit un très fort taux de faux négatifs qui empêchent cette stratégie d'être productive. Dans le même temps le calcul du temps de doublement tumoral montre que même si ces nodules de moins de 1 centimètre sont de petits CHC, il n'y a pas de préjudice pour le patient si on se donne une période de surveillance d'environ quatre mois. Il importe alors de renouveler le même examen afin de comparer les images. On a parfois la surprise de voir qu'un petit nodule hypervasculaire a disparu. Certains restent identiques, et bénéficieront d'une nouvelle étape de surveillance, car la croissance de certaines tumeurs n'est pas suffisamment rapide pour pouvoir être morphologiquement détectée en quatre mois. Quant à celles qui ont incontestablement grossi, on considère qu'il s'agit de CHC et qu'il faut mettre en œuvre un traitement curatif. Au total, parmi les lésions de moins de 1 cm de diamètre hypervasculaires, moins de la moitié sont des carcinomes hépatocellulaires. Une série récente a même montré que 90% des images hypervasculaires de petite taille détectées par l'IRM sur foie de cirrhose étaient bénignes [9]. On comprend bien ainsi qu'une attitude attentiste permet d'éviter un grand nombre d'explorations et de traitements finalement inutiles.

Pour les nodules situés entre 1 et 2 cm on se repose en général sur deux examens qui mettent en évidence une hypervascularisation. La présence d'un lavage de la lésion au temps portal et/ou tardif est un élément sémiologique important. L'association d'une image hypervasculaire et d'une élévation significative du taux de l'alpha foeto protéinémie est évidemment très caractéristique mais relativement rare.

Le recours à la biopsie varie suivant les équipes. Idéalement, une biopsie devrait pouvoir être pratiquée dans la plupart des cas pour avoir la certitude diagnostique et des éléments pronostiques [11]. Le fait de considérer la transplantation comme méthode de traitement chez un patient pousse certaines équipes à pratiquer la biopsie pour avoir la certitude de la nature tumorale, et freine d'autres qui craignent un ensemencement tumoral sur le trajet de ponction dont le risque médian est de 2.29% [12]. Il n'est généralement pas nécessaire non plus d'avoir de précisions sur le type cellulaire avant de décider le traitement [13]. Dans tous les cas il faut savoir qu'il y a un taux relativement élevé de faux négatifs de la biopsie pour ces lésions de petite taille, en raison de difficultés de guidage [4].

Cette stratégie a l'avantage d'être pragmatique, et d'éviter la multiplication d'explorations inutiles ou de traitement lourd chez les patients qui n'ont aucun besoin. Plusieurs travaux ont évidemment pointé les insuffisances de cette stratégie. Notamment il apparaît que près de 40 % des nodules de CHC situés entre 1 et 2 cm ne répondent pas à ces critères [14]. Une cause fréquente est que près de 20 % sont hypovasculaires.

Toutefois, l'amélioration de la sémiologie radiologique, et en particulier la prise en compte du lavage portal devrait permettre d'améliorer ces performances. Dans tous les cas, il s'agit d'un cadre stratégique, qui n'empêche pas de discuter au cas par cas les patients de façon multidisciplinaire, notamment pour les tumeurs se situant entre 1 et 2 cm. En effet pour la catégorie des nodules de moins de 1 cm, les critères sont presque toujours bien adaptés, tandis que pour les lésions de plus de 2 cm les erreurs sont CHC.

Deux examens supplémentaires apparaissent également : d'une part l'échographie avec produits de contraste ultrasonores prend sa place comme outil de caractérisation au même titre que la tomodensitométrie et l'IRM. La révision récente des critères de l'EASL a validé l'échographie comme étant une des méthodes capables de montrer l'hypervascularisation et le lavage d'une tumeur. La TEP, initialement CHC voit s'ouvrir d'autres perspectives avec l'apparition de nouveaux traceurs : le FDG est effectivement un traceur médiocre pour la détection du CHC. Par contre les travaux préliminaires utilisant la choline semble montrer une bien meilleure sensibilité est aussi une excellente spécificité [15]. Toutefois ces travaux

sont trop préliminaires pour qu'on puisse en tirer des conclusions sur la stratégie diagnostique.

Une notion récente est le lien entre le temps de doublement tumoral et le risque de récurrence après résection chirurgicale. Un temps de doublement inférieur à 100 jours augmente considérablement le risque de récurrence post opératoire. Le temps de doublement peut être facilement apprécié lorsqu'on dispose de deux examens d'une même imagerie faits à deux périodes différentes [16].

En ce qui concerne le bilan d'extension, on a vu depuis plusieurs années apparaître des produits de contraste en IRM dont la fixation spécifique au niveau du foie était censée améliorer la détection des tumeurs. Aujourd'hui, la plupart des équipes considèrent que l'apport de ces produits de contraste spécifiques, qu'il s'agisse des dérivés du manganèse, de chélates de Gadolinium à élimination hépatobiliaire ou encore de produits à base d'oxyde de fer, est réelle, mais relativement faible compte tenu du coût supplémentaire induit. Leur utilisation est donc actuellement variable d'un centre à l'autre.

En conclusion, l'imagerie est un pivot de toutes les étapes de la prise en charge du carcinome hépatocellulaire, depuis la détection jusqu'au bilan d'extension en passant par la caractérisation tumorale. L'apparition de critères internationaux, même s'ils sont imparfaits, a contribué grandement à standardiser la décision médicale.