

Imagerie et différenciation du carcinome hépatocellulaire

Imaging biomarkers predicting histopathological factors for HCC

Agnès Rode

Service d'imagerie médicale, Hôpital de la Croix Rousse, Lyon

Mots clés

- ◆ Radiologie
- ◆ Carcinome hépatocellulaire
- ◆ IRM
- ◆ Micro-invasion tumorale

Résumé

Le rôle de la radiologie est non seulement de faire le diagnostic de carcinome hépatocellulaire (CHC) sans recourir à la biopsie mais aussi de donner dans certains cas des indications sur le potentiel évolutif tumoral. L'histologie et la vascularisation tumorale sont étroitement liées, ainsi on assiste à une diminution de la vascularisation artérielle tumorale parallèlement à la perte progressive de la différenciation tumorale. Les séquences de diffusion et pondérées T2 peuvent aussi apporter des éléments permettant de distinguer les CHC bien et moins bien différenciés. La présence d'une capsule ou de graisse intra-tumorale sont des éléments en faveur d'une évolution plus lente de la tumeur. La micro invasion vasculaire reste l'élément prédictif le plus important en faveur d'une diminution de la survie après traitement, et le plus difficile à mettre en évidence en imagerie. La présence de troubles perfusionnels au pourtour de la tumeur pourrait être un élément révélateur d'une telle atteinte microvasculaire.

Keywords

- ◆ Radiology
- ◆ Hepatocellular carcinoma
- ◆ HCC
- ◆ MRI
- ◆ Microvascular invasion

Abstract

Radiology is not only able to diagnose without biopsy a hepatocellular carcinoma (HCC), but also, in some cases, to predict the outcome of the depicted lesion. Arterial blood supply and histologic grading are closely related, with significant decrease of arterial vascularization when the histologic grade progresses. Diffusion-weighted imaging and T2 sequences are also useful for differentiating low and high-grade HCCs. On the opposite, presence of a capsule or intratumoral fat may predict a more favourable prognosis. The microvascular invasion is the most important factor affecting the patient outcome, but the most difficult to depict. Certain imaging findings such as irregular circumferential peritumoral enhancement are a significant risk factor for microvessel invasion.

Les enjeux du bilan radiologique devant la découverte d'un nodule sur foie de cirrhose sont, non seulement de porter le diagnostic de carcinome hépatocellulaire (CHC), mais aussi de fournir des indications sur l'évolutivité prévisible de la lésion, en complément de la cinétique du taux d'alfa foeto protéine ou de l'étude de son temps de doublement. La suspicion d'une mauvaise différenciation tumorale et d'une micro invasion vasculaire sont des facteurs prédictifs indépendants en faveur d'une diminution de la survie après traitement et transplantation hépatique et sont donc à prendre en compte dans le choix du traitement de ces patients (1,2).

Analyse de la vascularisation tumorale

Dans un contexte de cirrhose, la découverte d'une lésion nodulaire de plus de 20 mm de diamètre, de caractère hypervasculaire à la phase artérielle de l'exploration après injection de produit de contraste, quel que soit le mode d'imagerie (échographie avec contraste, scanner ou IRM), et présentant un « wash out » ou « lavage » lors des acquisitions réalisées à la phase portale ou tardive (à trois, voire cinq minutes) a une

valeur prédictive positive d'être un carcinome hépatocellulaire supérieure à 95 % (3-8). D'après les recommandations de Bruix de 2010 (4), (critères de Barcelone), une telle présentation dans un contexte d'hépatopathie, autorise, même avec une seule modalité d'examen, à porter le diagnostic de CHC sans avoir recours à la biopsie.

Nos capacités à diagnostiquer un CHC dépendent certes de sa taille, mais sont aussi étroitement liées à son comportement au moment de l'injection, lui-même dépendant de son degré de différenciation. Pour cela, il faut rappeler les différentes étapes de l'hépatocarcinogénèse du CHC et les variations de la néoangiogénèse parallèlement à sa différenciation tumorale : le développement d'une néovascularisation artérielle tumorale témoigne de la transformation du nodule dysplasique en petit CHC. Parallèlement, on assiste à une décroissance de la vascularisation portale intralésionnelle (9-12). Cette augmentation de la néoangiogénèse traduit l'augmentation de la prolifération tumorale, nécessaire au développement tumoral et métastatique. A un stade plus évolué, pour des lésions moins bien différenciées, Asayama (9) a montré, par corrélation avec les données d'artérioscanners (scanners réalisés avec injection par un cathéter positionné dans l'ar-

Correspondance :

Agnès RODE

Service d'Imagerie Médicale, Hôpital de la Croix Rousse, 93, Grande Rue de la Croix-Rousse, 69004 Lyon

E-mail : agnes.rode@chu-lyon.fr

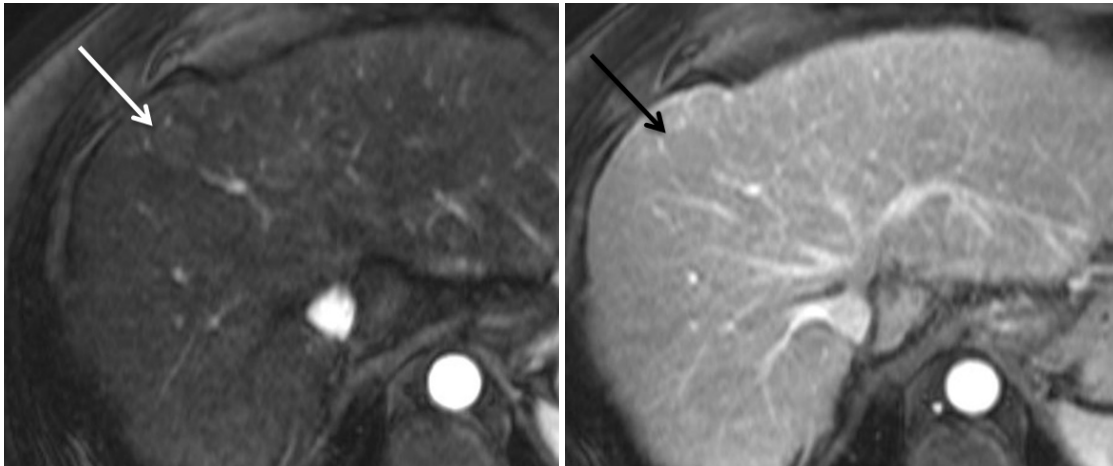


Figure 1a. Nodule de CHC de 15 mm de diamètre, très faiblement hypervasculaire à la phase artérielle de l'injection.

Figure 1b. Phase portale de l'injection : pas de lavage tardif.

Figure 1. Exemple de nodule de CHC de petite taille, bien différencié, et ne présentant pas les critères de Barcelone en IRM.

rière hépatique) et l'analyse histologique de pièces opératoires, que l'évolution naturelle du CHC se fait vers une réduction de l'apport artériel intra-tumoral, (13) parallèlement à l'augmentation de son activité proliférative.

Ces notions nous permettent de comprendre que, si l'on applique strictement les critères de Barcelone, le diagnostic de petit CHC est manqué dans plus de 40 % des cas (14). Et ceci est d'autant plus vrai que le CHC est bien différencié : environ 20 % des petits CHC inférieurs à 20 mm de diamètre de grade I sont diagnostiqués selon ces critères (15,16). En début d'évolution, l'absence de développement de la vascularisation artérielle nous prive du principal élément de détection de ces petites lésions. Lorsque celle-ci est suffisamment présente pour nous permettre de les repérer, c'est l'absence de lavage tardif qui ne nous permet pas de réunir l'ensemble des critères de Barcelone. En fonction de l'imagerie utilisée, le caractère isodense ou isointense au parenchyme hépatique (donc l'absence de wash out à la phase portale de l'injection) s'explique par une vascularisation portale persistante (Fig. 1). Ainsi, que ce soit en échographie avec contraste (17) ou en IRM (18), un CHC avec une présentation typique, hypervasculaire artérielle et wash out, a plus de chance d'être moyennement ou mal différencié que bien différencié.

Analyse des séquences pondérées T2

Un autre critère IRM en faveur du CHC est son caractère hyperintense en T2. Cette hyperintensité s'explique par l'augmentation intra-tumorale de la néoangiogénèse, la présence de

lésions de péliose et de l'existence d'un stroma tumoral (19,20). Mais d'authentiques CHC sont hypointenses T2, avec une présentation qui se rapproche des nodules dysplasiques, sans qu'il soit vraiment certain qu'elle soit corrélée aux variations de la vascularisation intratumorale (21-23). Une surcharge ferrique intranodulaire persistante, supérieure à celle du foie adjacent, fréquemment rencontrée dans les macronodules de régénération, peut parfois être une explication. Une présentation de type iso ou hypoT2 traduit une meilleure différenciation tumorale, ou en tous cas témoigne d'une lésion plus proche du nodule dysplasique sur la voie de l'hépatocarcinogénèse. Ceci est bien corrélé aux études plus récentes, analysant le comportement des petits CHC vis-à-vis de la diffusion protonique. L'analyse des mesures de contraste en diffusion intratumorale rapportées aux mesures dans le foie adjacent a montré que cet index est significativement plus élevé dans le groupe des CHC moins bien différenciés (16). Ceci sans doute car l'allongement du T2 contribue largement à l'hyperintensité du signal de la diffusion. Ces séquences, moins sujettes que le T2 aux artefacts de mouvement chez ces patients cirrhotiques souvent porteurs d'ascite, apportent plus d'informations sur le comportement intra tumoral « de type T2 ». Ces séquences contribuent d'ailleurs de façon significative à la caractérisation des CHC au cours des bilans d'imagerie actuels (24-26).

Certaines lésions de CHC ont une présentation en IRM assez atypique, en raison de leur hyperintensité spontanée en T1, cette hyperintensité n'étant pas liée à la présence de graisse, car ne s'effaçant pas sur l'acquisition T1 en opposition de phase, très souvent associée à une hypo ou isointensité T2. Le

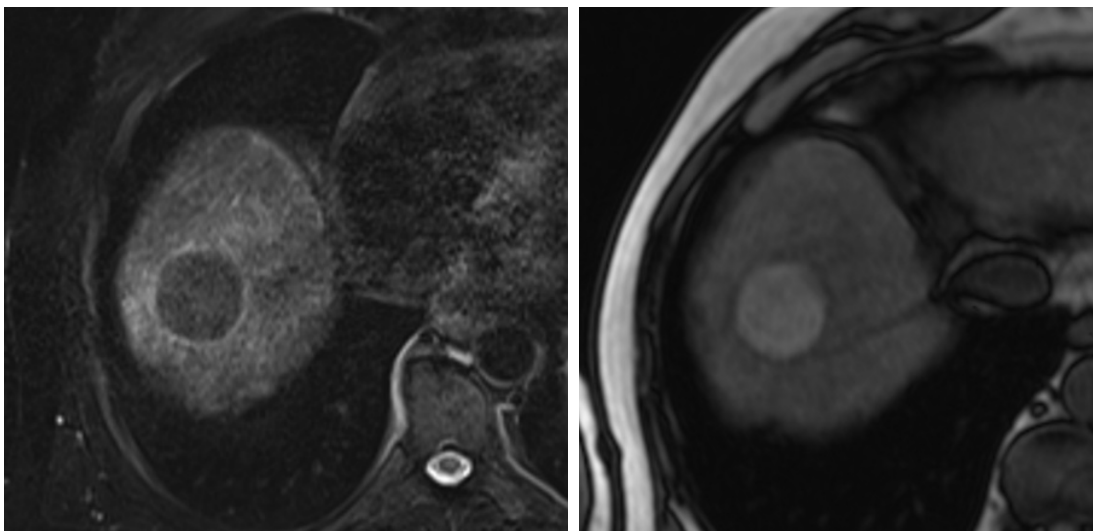


Figure 2a. Séquence T2 : nodule de CHC du dôme hypointense T2.

Figure 2b. Séquence T1 en opposition de phase : nodule de CHC spontanément hyperintense T1.

Figure 2. IRM : exemple de CHC bien différencié (Grade I d'Edmonson), malgré une taille voisine de 30 mm, ayant une présentation favorable hypointense T2 et hyperintense T1.

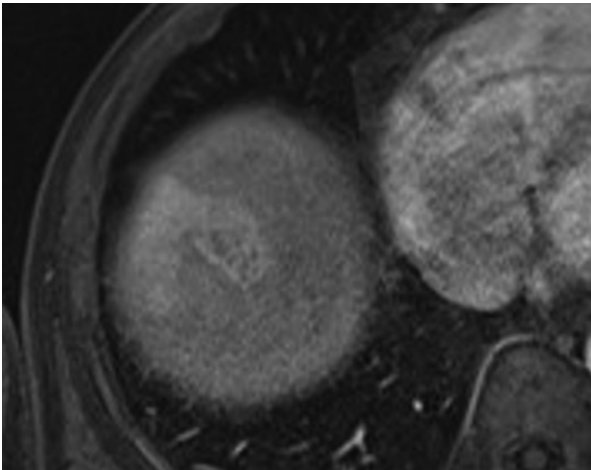


Figure 3a. IRM, acquisition à la phase artérielle : troubles de perfusion sur le rebord externe du nodule de CHC.



Figure 3b. Scanner : apparition rapide d'une thrombose tumorale de la branche portale du segment VIII.

Figure 3. IRM, acquisition à la phase artérielle : troubles de perfusion accompagnant une lésion de CHC du dôme hépatique. L'alfafoetoprotéine est à plus de 3 000. Apparition très rapide d'une thrombose tumorale de la branche portale du segment VIII.

problème principal est alors de poser le diagnostic de CHC, cette présentation étant plus habituellement rencontrée dans les nodules dysplasiques voire les macronodules de régénération. Un tel aspect, hyperT1, hypoT2 permet assez facilement d'affirmer le caractère bien différencié de la lésion et de prédire une évolutivité ralentie (Fig. 2).

Analyse des contours tumoraux

L'analyse des contours tumoraux retrouve parfois la présence d'une capsule tumorale, ou d'un pseudo capsule tumorale, rehaussée tardivement par l'injection et rapportée à la présence de fibrose et l'augmentation du nombre de sinusoides (d'où la rétention prolongée du produit de contraste). L'IRM fait difficilement la différence entre capsule et pseudo capsule (réaction du parenchyme hépatique adjacent à la tumeur), mais ce qui a peu d'importance car il n'y a pas de différence sur le plan pronostique et le taux de micro invasion péri-tumorale (27). Dans des séries anciennes chirurgicales, il était classique de prédire moins d'envahissement veineux, moins d'infiltration tumorale, et moins de nodule satellite, si une capsule est décrite à l'imagerie et en histologie (28). L'effet « positif » de la capsule ne se voit que pour les tumeurs de plus de cinq cm (sans doute car les petits CHC sont de meilleur pronostic). Plus récemment il a été montré, pour des lésions de plus de cinq cm de diamètre, qu'une capsule non rompue en IRM influe significativement sur la survie du patient (29).

Macro et micro invasion tumorale

L'évolution naturelle de la maladie tumorale se poursuit par l'apparition d'une thrombose portale en continuité directe avec la tumeur, ou parfois seul élément visible du processus tumoral infiltrant. Sa découverte a des implications thérapeutiques importantes, c'est un élément fort en faveur d'un pronostic péjoratif, car elle est liée de façon indépendante à la mortalité et la récurrence de la maladie initiale après transplantation hépatique (8,30).

Si la révélation d'une macroinvasion vasculaire par l'imagerie est le plus souvent possible (atteinte des branches portales de 1^{er} et 2^{ème} ordre), et doit toujours être systématiquement recherchée, l'idéal serait de pouvoir prédire la présence d'un envahissement veineux microscopique. L'appréciation de la netteté des contours tumoraux est assez subjective, mais dans certains cas, une analyse attentive du foie péri-tumoral peut montrer un réhaussement périphérique irrégulier à la phase artérielle de l'injection, dépassant les contours de la

tumeur (Fig. 3), statistiquement corrélé avec une micro invasion vasculaire et secondaire à l'augmentation de l'apport artériel en parallèle à cette micro invasion veineuse portale (31).

Dans un proche avenir, l'utilisation en IRM de produits hépatospécifiques à base d'acide gadoxétique, déjà utilisée dans de nombreux pays européens, sera d'une grande aide dans la caractérisation des nodules sur cirrhose : la moitié de la quantité injectée est excrétée, environ 20 mn après son administration, par les canaux biliaires présents uniquement dans les hépatocytes de CHC bien différenciés (32,33). Cette captation du produit de contraste permet ainsi de repérer des lésions à évolutivité différente. Enfin, à la phase hépatobiliaire, la découverte d'une hypointensité péri-tumorale serait révélatrice d'une micro invasion tumorale, par absence de captation du produit de contraste dans un tissu altéré par l'envahissement veineux microscopique (34).

Conclusion

La détection et la caractérisation d'un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose sont étroitement dépendantes de sa différenciation et du développement de sa vascularisation tumorale. Une étude attentive de ses caractéristiques en IRM permet, dans certains cas, de repérer des lésions à faible évolutivité, et dans d'autres cas, même pour des lésions de petite taille, de prédire une évolution péjorative ou un envahissement vasculaire tumoral, ces différents éléments étant à prendre en compte au moment du choix du traitement.

Références

1. Marubashi S, Dono K, Sugita Y, Asaoka T, Hama N, Gotoh K et al. Alpha-fetoprotein mRNA detection in peripheral blood for prediction of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Transplant Proc* 2006 ; 38 : 3640-2.
2. Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Kaneko K, Nagahashi M, Hatakeyama K. Preoperative predictors of vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2008 ; 34 : 900-5.
3. Bruix J, Sherman M. Diagnosis of Small HCC. *Gastroenterology* 2005 ; 129 : 1364.
4. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *AASLD Practice Guidelines Hepatology* 2011 ; 53 : 1020-2.
5. Hwang GJ, Kim MJ, Yoo HS, Lee JT. Nodular hepatocellular carcinomas: detection with arterial, portal, and delayed-phase images at spiral CT. *Radiology* 1997 ; 202 : 383-8.
6. Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, Rossi P, Mangiapane F et al. Hepatocellular carcinoma: role of unenhanced and delayed phase multi-detector row helical CT in patients with cirrhosis. *Radiology* 2005 ; 234 : 460-7.
7. Lim JH, Choi D, Kim SH, Lee SJ, Lee WJ, Lim HK, Kim S. Detection

- of hepatocellular carcinoma: value of adding delayed phase imaging to dual-phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2002 ; 179 : 67-73.
8. Marrero JA, Hussain HK, Nghiem HV, Umar R, Fontana RJ, Lok AS et al. Improving the prediction of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with an arterially-enhancing liver mass. *Liver Transpl* 2005 ; 11 : 281-9.
 9. Asayama Y, Yoshimitsu K, Nishihara Y, Irie H, Aishima S, Taketomi A, Honda H. Arterial blood supply of hepatocellular carcinoma and histologic grading: radiologic-pathologic-correlation. *Am. J. Roentgenol* 2008 ; 190 : W28-W34.
 10. Tajima T, Honda H, Taguchi K, et al. Sequential hemodynamic change in hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: CT angiography and pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 2002 ; 178 : 885-97.
 11. Matsui O. Imaging of multistep human hepatocarcinogenesis by CT during intraarterial contrast injection. *Intervirolgy* 2004 ; 47 : 271-6.
 12. Hayashi M, Matsui O, Ueda K, et al. Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intra-arterial injection of contrast medium. *Am J Roentgenol* 1999 ; 172 : 969-76.
 13. Ebara M, Fukuda H, Kojima Y, Morimoto N, Yoshikawa M, Sugiura N et al. Hepatocellular Carcinoma: Relationship of Signal Intensity to Histopathologic Findings and Metal Content of the Tumor and Surrounding Hepatic Parenchyma. *Radiology*. 2000 ; 214 : 304-6.
 14. Celli N, Gaiani S, Piscaglia F, Zironi G, Camaggi V, Leoni S, Righini R, Bolondi L. Characterization of liver lesions by real-time contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007 ; 19 : 3-14.
 15. Iavarone M, Sangiovanni A, Forzenigo LV, Massironi S, Fraquelli M et al. Diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhosis by dynamic contrast imaging: the importance of tumor cell differentiation. *Hepatology* 2010 ; 52 : 1723-30.
 16. Le Moigne F, Durieux M, Bancel B, Boublay N, Bousset L, Ducerf C, Berthezene Y, Rode A. Impact of diffusion-weighted MR imaging on the characterization of small hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver. *Magn Reson Imaging*. 2012 ; 30 : 656-65.
 17. Kim TK, Lee KH, Khalili K, Jang HJ Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging*. 2011 ; 36 : 244-63.
 18. Witjes CD, Willemsen FE, Verheij J, van der Veer SJ, Hansen BE, Verhoef C et al. Histological differentiation grade and microvascular invasion of hepatocellular carcinoma predicted by dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2012 ; 36 : 641-7.
 19. Shinmura R, Matsui O, Kobayashi S, Terayama N, Sanada J, Ueda K, Gabata T et al. Cirrhotic nodules: association between MR imaging signal intensity and intranodular blood supply. *Radiology*. 2005 ; 237 : 512-9.
 20. Winter TC 3rd, Takayasu K, Muramatsu Y, Furukawa H, Wakao F, Koga H, Sakamoto M et al. Early advanced hepatocellular carcinoma: evaluation of CT and MR appearance with pathologic correlation. *Radiology*. 1994 ; 192 : 379-87.
 21. Kelekis NL, Semelka RC, Worawattanakul S, de Lange EE, Ascher SM, Ahn IO et al. Hepatocellular carcinoma in North America: a multi-institutional study of appearance on T1-weighted, T2-weighted, and serial gadolinium-enhanced gradient-echo images. *Am J Roentgenol*. 1998 ; 170 : 1005-13.
 22. Krinsky GA, Lee VS. MR imaging of cirrhotic nodules. *Abdom Imaging* 2000 ; 25 : 471-82.
 23. Rode A, Bancel B, Douek P, Chevallier M, Vilgrain V, Picaud G et al. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr*. 2001 ; 25 : 327-36.
 24. Nasu K, Kuroki Y, Tsukamoto T, Tsukamoto T, Nakajima H, Mori K, Minami M. Diffusion-weighted imaging of surgically resected hepatocellular carcinoma: imaging characteristics and relationship among signal intensity, apparent diffusion coefficient, and histopathologic grade. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 ; 193 : 438-44.
 25. Vandecaveye V, De Keyser F, Verslype C, Op de Beeck K, Komuta M, Topal B, Roebben I et al. Diffusion-weighted MRI provides additional value to conventional dynamic contrast-enhanced MRI for detection of hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol*. 2009 ; 19 : 2456-66.
 26. Xu PJ, Yan FH, Wang JH, Lin J, Ji Y. Added value of breathhold diffusion-weighted MRI in detection of small hepatocellular carcinoma lesions compared with dynamic contrast-enhanced MRI alone using receiver operating characteristic curve analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2009 ; 29 : 341-9.
 27. Ishigami K, Yoshimitsu K, Nishihara Y, Irie H, Asayama Y, Tajima T, Nishie A et al. Hepatocellular carcinoma with a pseudo capsule on gadolinium-enhanced MR images: correlation with histopathologic findings. *Radiology*. 2009 ; 250 : 435-43.
 28. Lockwood DS, Yeadon TM, Clouston AD, Crawford DG, Fawcett J, Callaghan SA, Gotley DC. Tumor progression in hepatocellular carcinoma: relationship with tumor stroma and parenchymal disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003 ; 18 : 666-72.
 29. Lu DS, Siripongsakun S, Lee JK, Wei SH, Cheng PM, Sabounchi S, Lee JS et al. Complete tumor encapsulation on MRI: A potentially useful imaging biomarker for better survival in solitary large hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2013 ; 19 : 283-91.
 30. Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke C, Berg T et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001 ; 33 : 1080-6.
 31. Kim H, Park MS, Choi JY, Park YN, Kim MJ, Kim KS et al. Can microvessel invasion of hepatocellular carcinoma be predicted by pre-operative MRI. *Eur Radiol*. 2009 ; 19 : 1744-51.
 32. Lee MH, Kim SH, Park MJ, Park CK, Rhim H. Gadoteric acid-enhanced hepatobiliary phase MRI and high-b-value diffusion-weighted imaging to distinguish well-differentiated hepatocellular carcinomas from benign nodules in patients with chronic liver disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 ; 197 : w868-75.
 33. An C, Park MS, Jeon HM, Kim YE, Chung WS, Chung YE, Kim MJ, Kim KW. Prediction of the histopathological grade of hepatocellular carcinoma using qualitative diffusion-weighted, dynamic, and hepatobiliary phase MRI. *Eur Radiol*. 2012 ; 22 : 1701-8.
 34. Kim KA, Kim MJ, Jeon HM, Kim KS, Choi JS, Ahn SH, Cha SJ, Chung YE. Prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: usefulness of peritumoral hypointensity seen on gadoteric acid-enhanced hepatobiliary phase images. *J Magn Reson Imaging*. 2012 ; 35 : 629-34.