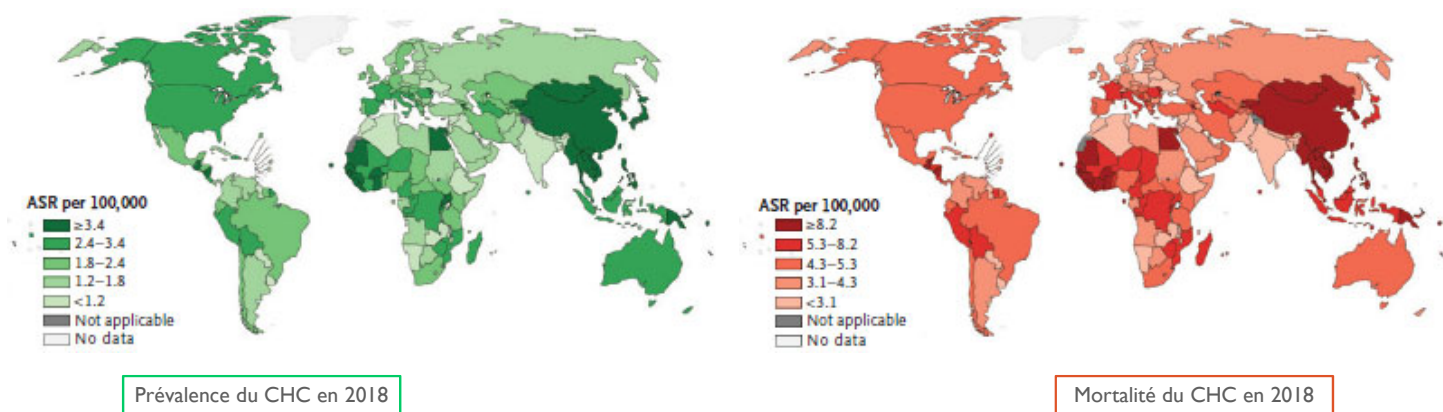


Tomographie par émission de positons & Carcinome hépatocellulaire

D'un rationnel physiopathologique à une réalité pratique ?



Épidémiologie mondiale du carcinome hépatocellulaire

Villanueva et al., *NEJM*, 2019

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le 6^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde (Villanueva et al., 2019) et il constitue la deuxième cause de décès par cancer faisant ainsi près de 829 000 victimes en 2016, soit une augmentation de 21% sur les dix dernières années (GBD 2016 Causes of death Collaborators, 2017).

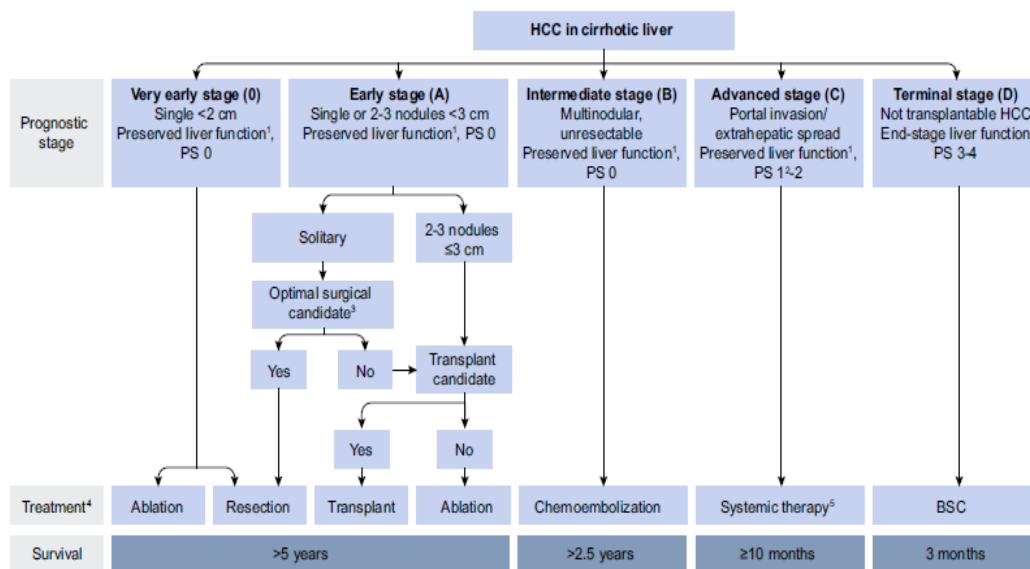
Son pronostic est médiocre, avec une survie à 5 ans estimée entre 5 et 15% (Llovet et al., 2016).

Il représente 90% des cancers primitifs du foie, et survient majoritairement sur un foie de cirrhose.

Sa prévalence est particulièrement élevée dans les pays d'Asie du Sud-Est, en Afrique de l'Ouest où il est majoritairement secondaire aux hépatites virales chroniques et aux cirrhoses induites par ces dernières

Il est également un problème de santé publique dans les pays occidentaux où la maladie du foie liée à l'alcool et le syndrome dysmétabolique en sont les causes principales.

Recommandations thérapeutiques récentes



EASL Clinical Practice Guidelines : Management of Hepatocellular Carcinoma, *J Hepatol*, 2018

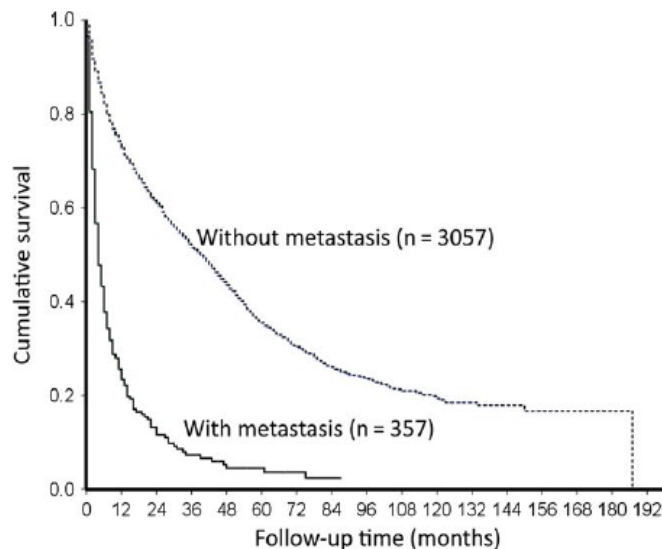
Le pronostic du carcinome hépatocellulaire est corrélé à l’extension de la maladie et à l’état général du patient. Ce sont sur ces données que se basent les recommandations thérapeutiques du carcinome hépatocellulaire selon la classification de la Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). Cinq catégories sont décrites en fonction du nombre et de la taille des nodules intra-hépatiques, du Performance Status ou statut OMS du patient, de la présence d’adénopathies ou de métastases à distance et de l’invasion du système porte.

Les stades BCLC 0-A se voient proposer un traitement curatif, les patients aux stades B et C bénéficient d’un traitement palliatif et les patients trop altérés ou ayant une maladie évoluée (stade D) n’ont accès qu’à des soins de support.

En 2018, la Société Européenne d’Oncologie Médicale (ESMO) publiait les plus récentes des recommandations du traitement du carcinome hépatocellulaire (Vogel et al., 2018). L’apport majeur de celle-ci était la validation au stade C de nouvelles thérapies ciblées de première (Nivolumab principalement) et deuxième ligne (Cabozantinib notamment).

Localisation extra-hépatiques du CHC & impact sur la survie

	Without metastasis (n = 3057)	With metastasis (n = 357)	P
Metastasis/lymph node involvement (%)		357 (10)	
Lung (%)		175 (5)	
Lymph node (%)		136 (4)	
Bone (%)		63 (2)	
Adrenal gland (%)		12 (0.3)	
Omentum/peritoneum (%)		6	
Pancreas		3	
Brain		2	
Others		10	



Hsu et al., *Liver Int*, 2018

Le stade BCLC C regroupe des patients hétérogènes ayant une fonction hépatocellulaire préservée mais ayant une invasion veineuse porte ou une dissémination à distance et/ou une altération de l'état général.

L'extension extra-hépatique du carcinome hépatocellulaire est un événement peu fréquent, d'autant plus au regard des autres tumeurs notamment digestives. Les métastases synchrones du cancer colorectal sont présentes chez 21% des malades (Van Der Pool et al., 2012) et chez 50% d'entre eux pour le l'adénocarcinome pancréatique (Lovecek et al., 2017).

Ainsi, il est décrit une fréquence de localisation secondaire de l'ordre de 10 à 15% selon les études sur le CHC (Natsuizaka et al., 2005 ; Uka et al., 2007 ; Hsu et al., 2018).

La localisation pulmonaire représente la moitié des localisations extra-hépatiques et avec les métastases ganglionnaires et osseuses, elle représente la quasi-totalité des lésions à distance.

Or, la présence de métastases à distance est un facteur de risque indépendant de mortalité (HR = 2,548 ; IC : 2,035 – 3,191) dans cette étude récente de Hsu et al. dont il faut noter cependant que la période d'inclusion des patients au sein de la cohorte débutait en 2002, soit avant l'introduction des thérapies systémiques (Étude SHARP de Llovet et al. en 2008 sur le Sorafénib).

Dans ce groupe BCLC C, la survie globale médiane est estimée à 10 à 12 mois selon les études avec les thérapies ciblées. La majorité des décès est liée à la progression intra-hépatique de la maladie et non aux métastases en elle-même. Outre l'importance d'une classification précise de nos malades, cela souligne à la fois l'importance de diagnostiquer plus tôt les CHC ainsi que de mettre au point de nouvelles thérapeutiques au stade tardif de la maladie.

Bilan d'extension initial : l'état des recommandations

Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

Staging and risk assessment

Staging of HCC is important to determine outcome and planning of optimal therapy and includes assessment of tumour extent, AFP level, liver function, portal pressure and clinical performance status (PS) (Table 1) [III, A]. Relevant techniques to evaluate tumour extent (number and size of nodules, vascular invasion, extrahepatic spread) include CEMRI or helical CT. CT of the chest, abdomen and pelvis is recommended to rule out extrahepatic spread. There is no justification for routine preoperative bone scintigraphy to detect asymptomatic skeletal metastases in patients with resectable HCC [44] and there are no data in the context of advanced HCC. There is no demonstrated clinical benefit of carrying out FDG-PET scan as a staging modality, despite some evidence that there is a correlation of higher FDG uptake with poor differentiation, tumour size, serum AFP levels and microvascular invasion [IV, D] [45, 46].

Thésaurus National de Cancérologie Digestive®

7.2.2.1. Bilan d'extension tumorale

Il comporte, outre l'examen clinique et l'AFP, IRM abdominal + scanner thoracique (avec injection de produit de contraste) ou scanner thoraco-abdominal, afin de préciser la morphologie tumorale (localisation, nombre et taille des lésions, présence d'une capsule et/ou de tumeurs « filles »), la vascularisation portale et sus-hépatique, l'existence d'adénopathies ou de métastases viscérales (poumons, os, surrénales...), et le retentissement sur les voies biliaires. Le scanner permet le calcul des volumes hépatiques. L'écho-Doppler précise l'état des flux portal et sus-hépatique. Aucun examen d'imagerie ne détecte les CHC de très petite taille, fréquemment associés aux tumeurs visibles. Scanner cérébral et scintigraphie osseuse sont à effectuer en cas de point d'appel clinique.

Des développements sont en cours pour l'utilisation du TEP-scan (Sharma, Martin et al. 2013) avec l'évaluation de nouveaux traceurs telle que la choline qui semble améliorer la détection des lésions extra-hépatiques (Lopci, Torzilli et al. 2015). Cependant, en dehors de protocoles de recherche clinique le TEP-Scanner n'a pas de place dans le bilan d'extension du CHC.

Vogel et al., *Ann Oncol*, 2018

TNCD Chapitre 7 : CHC - Sous l'égide de l'Association Française pour l'Étude du Foie, 2017

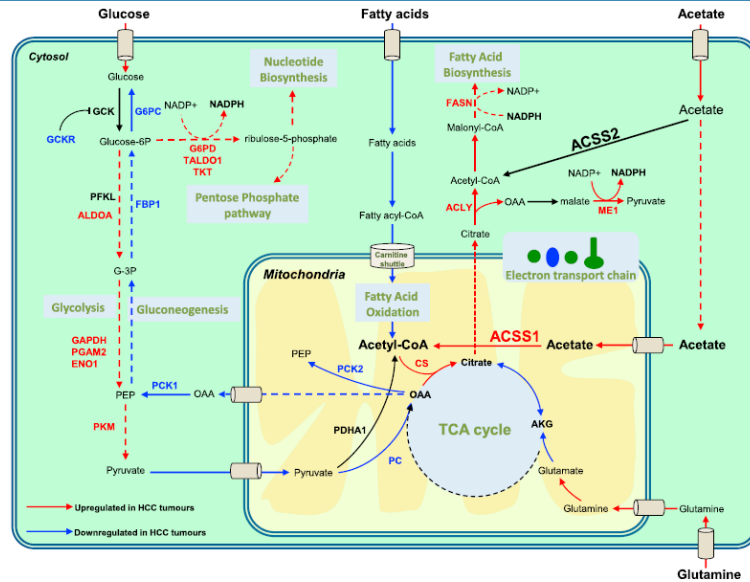
Le diagnostic des métastases de carcinome hépatocellulaire est donc cruciale puisqu'elle modifie le traitement proposé au malade ainsi que le pronostic. Il semble évident qu'en présence d'une lésion extra-hépatique, les traitements curateurs « locaux » que sont la transplantation, la résection chirurgicale ou la radiofréquence ne permettent pas de traiter la maladie néoplasique dans son ensemble.

Les recommandations sur le bilan initial effectués sont pour autant peu détaillées voire inexistantes. Le texte des sociétés savantes américaines (AASLD) et européennes (EASL) ne donnent aucune indication à ce sujet.

L'ESMO comme l'AFEF (Association Française pour l'Étude du Foie) recommandent un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste afin de détecter les métastases tissulaires, osseuses et ganglionnaires à ces niveaux, celles-ci étant les plus fréquentes. La scintigraphie osseuse n'est pas recommandée du fait du faible nombre de métastases osseuses et de l'absence de différence de survie globale entre les patients asymptomatiques bénéficiant d'une scintigraphie osseuse ou non (Witjes et al., 2013).

La TEP-TDM n'est pas non plus recommandée à l'heure actuelle, quand bien même de nombreuses études se sont intéressées sur cette imagerie dans le CHC.

Métabolisme au sein de la cellule hépatocarcinomateuse

Bjornson et al., *Cell Rep*, 2015

Les cellules hépatocarcinomateuses sont l'objet de nombreuses modifications génétiques et métaboliques à la fois causes et conséquences de la prolifération tumorale. Ce schéma représente les différentes voies métaboliques impactées par ces changements. Les flèches bleues indiquent les voies régulées négativement et les rouges les voies régulées positivement.

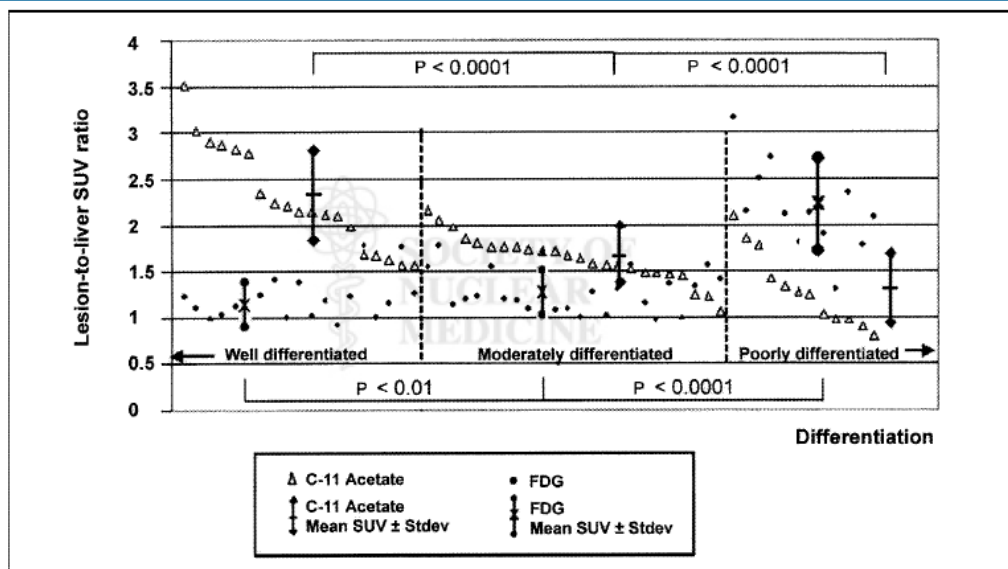
Les voies de la lipogenèse et de la glycolyse montrent une augmentation significative par rapport au parenchyme hépatique non tumoral (Bjornson et al., 2015).

Les cellules tumorales ont un métabolisme glucidique accru. Le 18-fluorodéoxyglucose est un radiomarqueur glucidique métabolisé de la même manière que le glucose endogène. Il pénètre au sein des cellules grâce au transporteur GLUT1 (glucose transporter isoforme 1), réglé positivement au sein des cellules tumorales (Lee et al., 2018).

Il en est de même pour la voie de l'acétate, issu du métabolisme lipidique et utilisé comme carburant de la prolifération tumorale (Schug et al., 2016). Le transporteur transmembranaire de l'acétate est lui aussi plus présent à la surface des cellules tumorales (Bjornson et al., 2015).

Il semble donc évident que la détection de ces surconsommations énergétiques permettraient le diagnostic et la localisation des lésions tumorales intra-hépatiques et à distance.

La différenciation tumorale & la fixation des traceurs



Ho et al., J Nucl Med, 2003

Du fait de son hypermétabolisme, la cellule cancéreuse utilise donc de manière accrue les sources énergétiques cellulaires que sont les glucides et les lipides. L'utilisation d'analogues radiomarqués pourraient donc permettre de traquer sur tout le volume corporel ces cellules tumorales.

C'est le principe utilisé par la tomographie par émission de positons couplée à la tomодensitométrie classique (TEP-TDM) avec deux marqueurs dans cette étude : le 18-fluorodésoxyglucose, le plus communément utilisé, et le 11-carboxyacétate.

Dans cette étude, une TEP-TDM était réalisée le même jour avec les deux marqueurs chez des patients atteints de lésions hépatiques hépatocarcinomeuses ou non. Dans le sous-groupe des patients atteints de CHC, on observe qu'il existait de manière significative une corrélation entre le grade de différenciation tumorale du CHC et le degré de fixation. Les CHC bien différenciés fixant de manière plus intense avec le 11C-acétate et les CHC peu différenciés fixant plus fortement le 18FDG.

Cette même étude confirmait également la capacité de la TEP-TDM à différencier les CHC d'autres lésions malignes non hépatocarcinomeuses et des lésions hépatiques bénignes.

Le carcinome hépatocellulaire fixait ainsi plus le 11C-acétate que les deux autres types de lésions avec une SUVmax (Standardized Uptake Value Maximale) moyenne de $7,33 \pm 2,02$. Le ratio médian SUVmax de la lésion divisée par la SUV du foie non tumoral était de $1,96 \pm 0,63$. Ce ratio étant proche de 1 pour les autres tumeurs malignes et les tumeurs bénignes les rendant difficilement détectables.

Différemment, la fixation du 18FDG était plus intense pour les autres cancers (SUVmax = $6,25 \pm 1,62$) que pour le CHC qui avait une SUVmax moyenne de $3,51 \pm 1,38$ et un ratio

moyen de 1,45.

Diagnostic des métastases par la TEP-TDM

		Lung metastasis ^a		LN metastasis ^b		Bone metastasis ^c	
		yes	no	yes	no	yes	no
Conventional	positive	12	10	15	1	5	0
	negative	0	65	4	67	6	76
FDG-PET	positive	12	12	19	4	11	0
	negative	0	63	0	64	0	76

	Métastases pulmonaires		Métastases ganglionnaires		Métastases osseuses	
	Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité
Imagerie conventionnelle	100%	86,7%	78,9%	98,5%	45,5%	100%
TEP-TDM au 18FDG	100%	84,0%	100%	94,1%	100%	100%

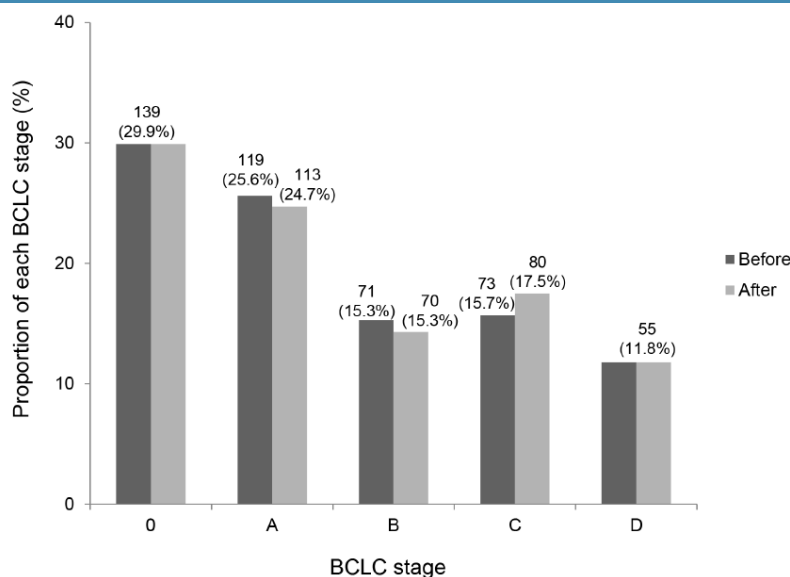
Yoon et al., *Oncology*, 2007

La TEP-TDM au 18FDG montre dans cette étude de Yoon et al., que ses capacités diagnostiques sont comparables à celle du scanner conventionnel pour la détection des métastases pulmonaires, ganglionnaires et osseuses qui sont parmi les plus fréquentes des métastases du CHC.

Une autre étude, ne reposant que sur 37 lésions, relativise ses résultats. La sensibilité de la TEP-TDM est en effet dépendante de la taille des lésions. Ainsi, la sensibilité est de 83% en cas de tumeurs supérieures à 1 cm mais seulement de 13% en cas de tumeurs infracentimétriques (Sugiyama et al., 2004).

Une méta-analyse de Lin et al. (*Eur J Radio*, 2017), concluait ainsi à une sensibilité de 76,6% et une spécificité de 98,0% pour la détection des métastases de CHC, qui était respectivement de 81,7% et 88,9% pour la détection des récurrences après traitement.

Reclassification du stade BCLC et coût-efficacité de l'examen



Cho et al., Plos One, 2014

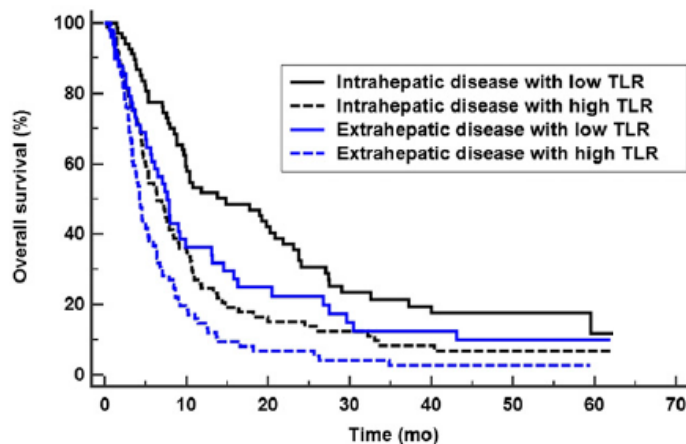
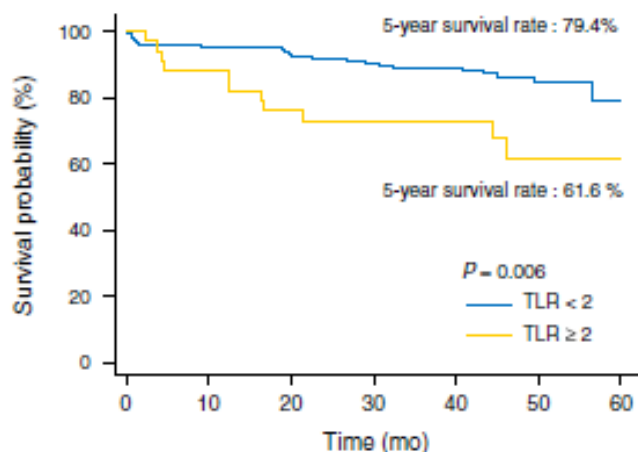
La TEP-TDM, en détectant de manière efficace les métastases, pourrait permettre de mieux catégoriser les patients au sein du système BCLC.

Ainsi, comme illustré dans cette étude de Cho et al., 1,5% des patients ont changé de stade BCLC grâce à la TEP-TDM, excluant par conséquent 5 patients d'un projet de transplantation hépatique.

Notons par ailleurs que le TEP-TDM a déjà été montré comme coût-efficace dans des études menées pour d'autres maladies néoplasiques. La diminution des traitements invasifs et de leur morbi-mortalité associée permettait la baisse des dépenses de santé. C'est notamment le cas pour le cancer du poumon (Han et al., 2015), les cancers ORL ou les lymphomes (Annunziata et al., 2014).

En France, le coût d'une TEP-TDM au 18FDG est de 89,54€, soit légèrement supérieur à celui d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien est de 75,81€ ; rendant légitime l'interrogation de son utilisation en routine.

Rôle pronostique de l'imagerie métabolique



Hyun et al., *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016
Na et al., *J Nucl Med*, 2017

La TEP-TDM a donc un rôle diagnostique mais elle bénéficie également d'une caractéristique que ne possède pas l'imagerie conventionnelle : la quantification de l'activité métabolique des lésions.

Ainsi, le TLR (tumor-to-normal liver standardized uptake value ratio) qui est le rapport entre la SUVmax de la lésion et la SUVmax du parenchyme hépatique non tumoral, est pronostique de la survie.

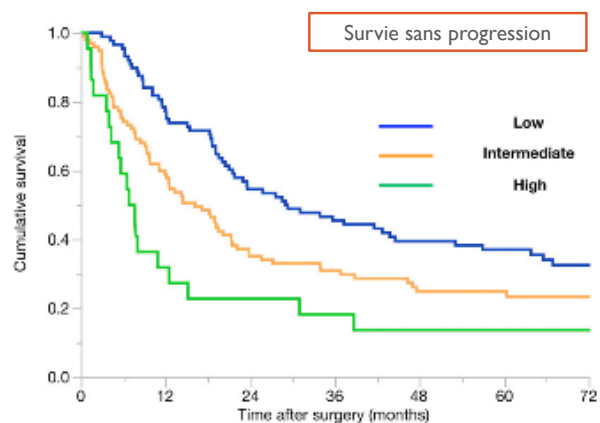
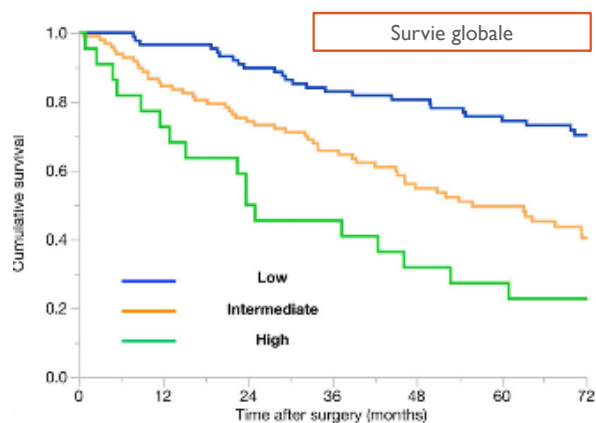
C'est ce que montrait cette étude de Hyun et al., où les patients de stade BCLC 0/A recevant un traitement curatif (74,4% une résection chirurgicale, 7,7% une transplantation et 17,9% une radiofréquence) avait une survie significativement supérieure quand le TLR était inférieur à 2 (79,4% à 5 ans contre 61,6% si le TLR était supérieur ou égal à 2).

Cette seconde étude de Na et al. réalisée dans un groupe de patient BCLC C recevant soit une thérapie systémique soit un traitement local de la tumeur, montrait dans son analyse multivariée un rôle significatif du TLR dans la survie globale : Hazard Ratio = 1,89 (1,30-2,73) si le TLR est supérieur ou égal à 3,0 pour les stades BCLC C sans métastase. Dans une autre étude (Lee et al, 2016), la survie globale était également influencée par le TLR dans un groupe de patient traité par chimioembolisation : 25,2 mois si TLR < 2 et 7,9 mois si TLR > 2.

Des scores combinés prédictifs de la survie ?

Groupes créés dans cette étude :

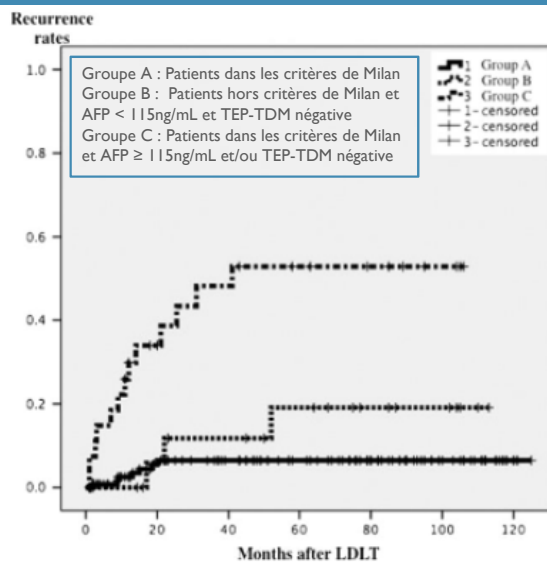
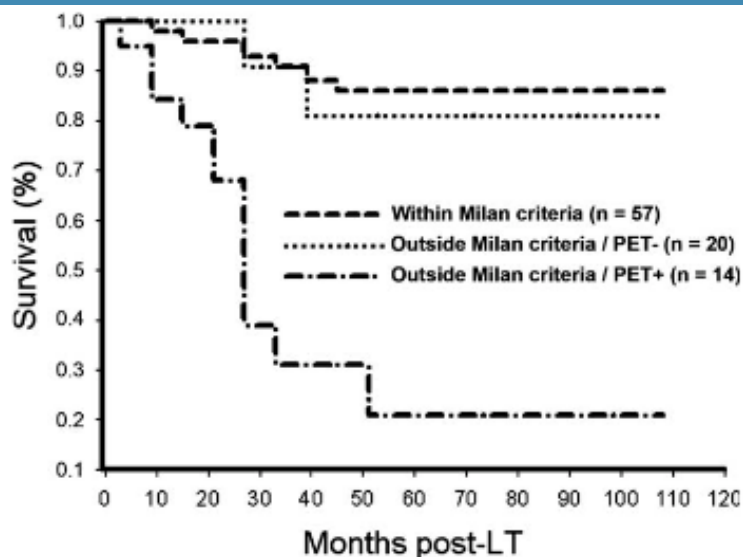
- A faible risque : TLR < 2 et ALBI grade I
- A risque intermédiaire : TLR > 2 et ALBI grade I
- A haut risque : TNR > 2 et ALBI grade 2



Yoh et al., Ann Surg Oncol, 2018

Comme montré précédemment, les patients bénéficiant d'un traitement curatif bénéficient d'une survie prolongée quand la fixation tumorale est moindre. Très récemment, une équipe japonaise a ainsi inclus les résultats de la TEP-TDM au score ALBI (Albumine-Bilirubine grade), un score pronostique comparable au BCLC. Stratifié en risques faible, intermédiaire et élevée, le score combiné montre ainsi une survie supérieure chez les patients atteints d'un CHC unifocal réséqué chirurgicalement quand le risque est faible correspondant à un TLR inférieur à 2 et un grade ALBI 1. De tels scores pourraient être développés dans le futur, pour aider à la décision thérapeutique du meilleur traitement à proposer à chaque patient.

Mieux sélectionner les patients accédant à la greffe ?



Kornberg et al., *Liver Transplant*, 2012
 Takada et al., *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2017

Le CHC est une des deux grandes modalités d'accès à la transplantation hépatique en France. Hors, la manque de greffon disponible et le risque de récurrence de la pathologie néoplasique après greffe hépatique sont deux limites poussant à une sélection très précise des candidats à la greffe.

Les critères internationalement reconnus de Milan autorisent la greffe chez les patients qui pourront en bénéficier le plus permettant une survie à 5 ans de 73,3% contre 53,6% en cas de greffe hors critère de Milan (Mazzaferro et al., 2009).

La TEP-TDM permettrait peut-être de mieux sélectionner encore les patients ? C'est ce que tend à montrer l'étude de Kornberg et al. où les patients ne répondant pas critère de Milan mais ayant un TLR inférieur à 1 (PET-) ont une survie non statistiquement différente des patients répondant aux critères de Milan.

Plus récemment encore, l'équipe japonaise de Takada et al. proposait d'inclure une troisième variable : le dosage de l'alphafoetoprotéine (AFP) en plus des critères de Milan et d'une TEP-TDM négative. Il n'existait alors pas de différence significative en terme de récurrence à 5 ans entre ce nouveau groupe (groupe B) de patients formé (19%) et les patients répondant aux critères de Milan (groupe A) (6%, $p = 0,176$).

Différents traceurs pour différentes tumeurs ?

Parameter	¹⁸ F-fluorocholine PET/CT		¹⁸ F-FDG PET/CT		McNemar test
	Value	95% CI	Value	95% CI	
Patient-based sensitivity for HCC or hepatocholangiocarcinoma (n = 34)	88%	73%–97%	68%	50%–83%	NS (P = 0.07)
Detection rate in patients with other malignancies (n = 8)	88%	47%–100%	88%	47%–100%	NS
Patient-based specificity in case of benignity (n = 17)	47%	23%–72%	94%	71%–100%	P < 0.01
Overall site-based sensitivity for HCC or hepatocholangiocarcinoma (n = 70)	84%	74%–92% (hot or photopenic site evocative of malignancy)	67%	55%–78% (hot site evocative of malignancy)	P = 0.01
Site-based sensitivity for well-differentiated HCC (n = 32)	94%	79%–99%	59%	41%–76%	P = 0.001
Site-based sensitivity for poorly differentiated HCC or hepatocholangiocarcinoma (n = 38)	76%	60%–89%	74%	57%–87%	NS
Detection rate in other malignant sites (n = 18)	78%	52%–94%	89%	65%–99%	NS
Site-based specificity in case of benignity (n = 34)	62%	44%–78%	91%	76%–98%	P < 0.01

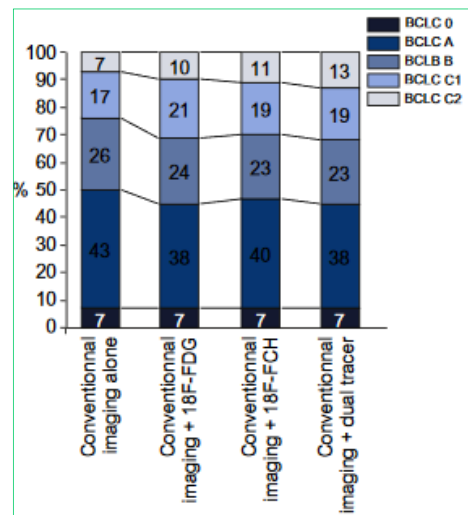
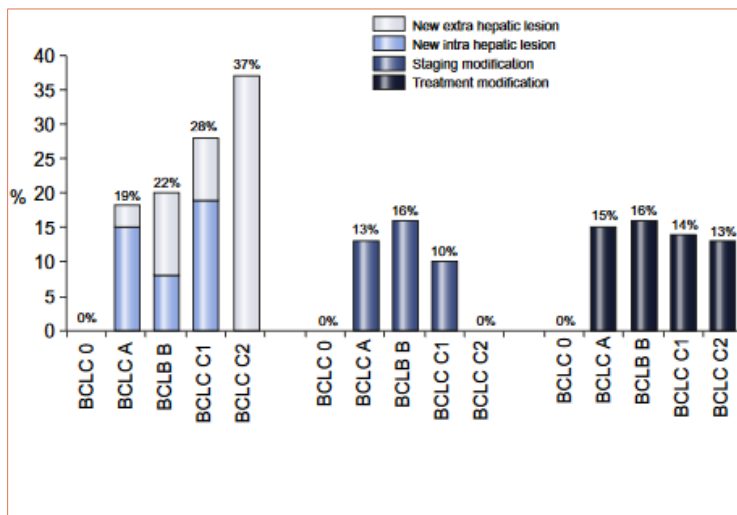
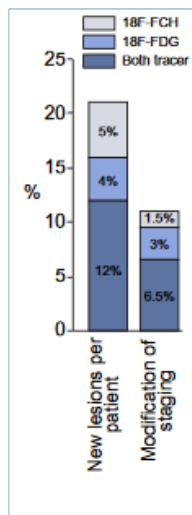
Talbot et al., *J Nucl Med*, 2010

Plusieurs nouveaux radiomarqueurs (autres que le 18FDG) sont à l'étude dans l'indication du bilan morphologique du CHC. C'est le cas de la 18-FluoroCholine. Il s'agit d'un analogue de la choline endogène, impliquée dans le métabolisme lipidique et également utilisée par les cellules tumorales de façon plus importante que les cellules hépatocytaires.

Cette étude de Talbot et al. de 2010 comparait les performances diagnostiques de la 18FluoroCholine et du 18FDG, montrant que la Choline avait des performances similaires pour la détection des CHC peu différenciés mais qu'elle permettait de manière significative une meilleure détection des CHC bien différenciés (94% contre 59%).

Dans l'étude de Bieze et al. publiée dans *Hepatology* en 2014, cette modalité de TEP-TDM révélait une sensibilité de 88% et une spécificité de 100% pour le diagnostic des carcinomes hépatocellulaires intra-hépatiques et une sensibilité et une spécificité de 100% pour le diagnostic des lésions extra-hépatiques. Une modification de la proposition thérapeutique était rendue nécessaire chez 15 des 29 patients (50%).

Plusieurs traceurs pour une même tumeur ?



Chalaye et al., J Hepatol, 2018

Une nouvelle voie de recherche est l'utilisation de plusieurs radiomarqueurs successifs, afin de couvrir l'ensemble du spectre de différenciation des CHC.

Déjà en 2008, il était montré que l'utilisation concomitante du 11C-acétate et du 18FDG améliorait le taux de détection des CHC intra-hépatiques sans majorer le taux de détection des métastases (Park et al., 2008).

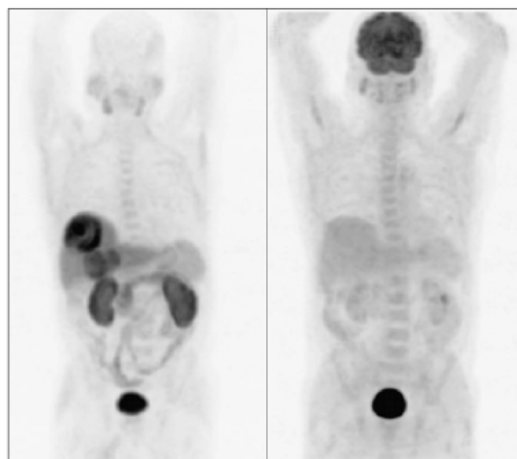
Ainsi, une récente étude française a choisi de coupler le 18FDG, marqueur plus spécifique des CHC peu différenciés, et la 18F-choline, fixant préférentiellement les CHC les plus différenciés.

Dans 21% des cas, de nouvelles lésions tumorales étaient découvertes entraînant une modification du stade BCLC dans 11% des cas et une modification du projet thérapeutique dans 14% des cas de CHC.

Plus spécifiquement, 2 patients étaient exclus d'un projet de transplantation hépatique du fait d'une augmentation de leur stade BCLC (6%) et 7 patients ne pouvaient recevoir un traitement curatif par résection ou destruction percutané (15,5%). Parmi les patients devant recevoir un traitement palliatif, 12% voyaient leur stade BCLC modifié et 19% leur proposition thérapeutique changée.

Notons par ailleurs qu'il n'existait pas de différence significative entre l'utilisation seule de la TEP-TDM au 18FDG ou de la TEP-TDM à la 18F-choline, en terme de découverte de nouvelle localisation tumorale ou de modification du statut BCLC.

Conclusion



18FCholine

18FDG

Modalité d'imagerie ancienne mais avec de nouvelles perspectives

Impact thérapeutique majeur de la détection des métastases

Rôle pronostique surajouté à l'imagerie conventionnelle

Un examen indispensable pour l'accès à la greffe hépatique ?

Intérêt de nouveaux radiomarqueurs encore plus performants ?

De nouvelles études nécessaires pour confirmer sa place

Talbot et al., *J Nucl Med*, 2010

La TEP-TDM semble une modalité d'imagerie prometteuse à l'avenir. Outre son rôle diagnostique, son rôle pronostique est probablement le plus intéressant. Les critères de Milan précédemment cités ont déjà été améliorés en France par l'utilisation validée du score Alphafoetoprotéine incluant l'AFP en plus du nombre et de la taille des tumeurs intra-hépatiques (Duvoux et al., 2012). L'adjonction de la TEP comme le propose les équipes japonaises pourraient peut-être aider à encore mieux sélectionner nos patients pouvant bénéficier de la transplantation hépatique.

L'accès aux radiomarqueurs autres que le 18FDG reste pour le moment limité mais tendra à se développer s'il montre un intérêt réel.

De futures études préciseront certainement les bénéfices de cette technique pour la stadification du carcinome hépatocellulaire afin de proposer à nos patients la meilleure stratégie thérapeutique.