

ASPECTS POST-THERAPEUTIQUES DU CHC APRES DESTRUCTION PERCUTANEE ET EVALUATION DE LA REPONSE TUMORALE

A OLIVER (1), G OLDRINI (2), J MATHIAS (1), M PERNIN (3), F JAUSSET (1), C SELLAL (1),
M CLAUDON (1), D REGENT (1), V LAURENT (1)

1: Service de radiologie Hôpitaux de Brabois, Vandoeuvre-lès-Nancy
2: Service de radiologie Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-lès-Nancy
3: Service de radiologie Hôpital Militaire Legouest, Metz



Le carcinome hépatocellulaire (CHC):

- Tumeur maligne primitive du foie **la plus fréquente**
- En France, 5000 à 6000 nouveaux cas par an
- Taux de mortalité élevé: enjeu majeur de **l'évaluation de l'efficacité propre et comparative des traitements** (curatifs +++)
et de leur place dans la stratégie thérapeutique
- Connaissance indispensable des **aspects post-thérapeutiques**:
éviter les faux positifs de récidence
éviter les faux négatifs +++ : retard de prise en charge secondaire!

Prise en charge du CHC



Traitements curatifs

- Transplantation hépatique +++
- Chirurgie : résection tumorale
- Radiofréquence
- Radiothérapie stéréotaxique Cyberknife®
- Destruction tumorale chimique percutanée

Traitements palliatifs



- Chimioembolisation
- Sorafenib : Nexavar*
- Radiothérapie conformationnelle
- Autres:
Radioembolisation à l'Yttrium 90 (protocole Sarah)...

70% des patients ne sont pas opérables!

Mais il existe d'autres traitements CURATIFS: les traitements percutanés!!!

3 modalités de traitement percutané du CHC:

- comment choisir ?
- comment réaliser ?
- quels sont les aspects post-thérapeutiques et les facteurs prédictifs de récurrence ?

Rythme et modalités de surveillance proposés après traitement curatif percutané

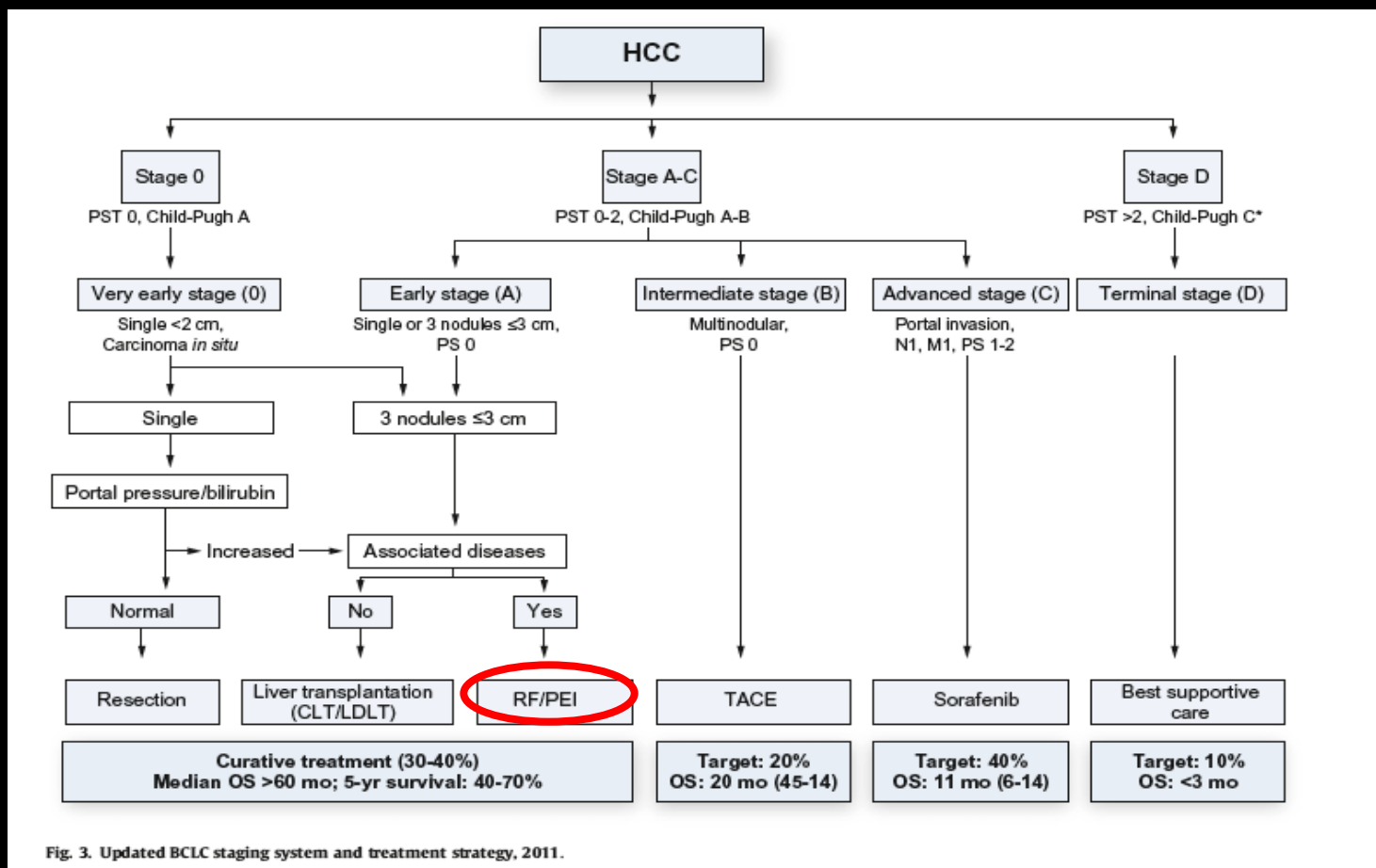
TDM ou IRM*. Acquisitions selon protocoles habituels de surveillance des CHC, avec notamment **acquisitions multiphasiques**:

- suivi **précoce** : avant 2 mois pour RF, à 3 mois pour Cyberknife
- suivi **intermédiaire** : à 6 mois +/- 9 mois
- suivi **à distance**: à 1 an, puis **biannuel** en l'absence d'atypies et **annuel à partir de 3 ans d'évolution**

* 2 techniques performantes mais **avantages de l'IRM**:

- meilleure **résolution en contraste** (meilleure caractérisation des prises de contraste douteuses)
- séquences de **soustraction**
- **pas d'artefacts** induits par les fiduciaires dans le Cyberknife ®

Indications



≤ 3 lésions de moins de 3 cm chez des patients Child-Pugh A-B

La destruction tumorale chimique percutanée

Destruction percutanée par **technique chimique** : **alcool** ou **acide acétique** essentiellement; sérum chaud, chimiothérapie in situ, acide chlorydrique, acide salicylique.

Utilisation d'une aiguille **22G**.

Importance de la **diffusion de l'agent au sein de la lésion** +++

Études discordantes:

Pour certains, résultats de l'alcoolisation aussi **bons** que la résection chirurgicale en terme de survie (Di Stasi - Scand J Gastroenterol 1997)

La plupart du temps, résultats annoncés comme **décevants**:

- Lencioni Radiology 2003 : survie à 2 ans chez 102 malades; 98 % radiofréquence vs 88 % alcoolisation NS

- Lin Gastroenterology 2004 : survie globale chez 157 malades; survie globale meilleure après radiofréquence $p = 0,02$

- Shiina Gastroenterology 2005 : survie à 4 ans chez 232 malades; 74 % radiofréquence vs 57 % alcoolisation $p=0,006$

- Lin Gut 2006 : survie à 3 ans chez 197 malades; 74 % radiofréquence vs 51 % alcoolisation vs 53 % acétisation $p=0,04$)

De plus en plus abandonnée! Faible niveau de preuve

La radiofréquence

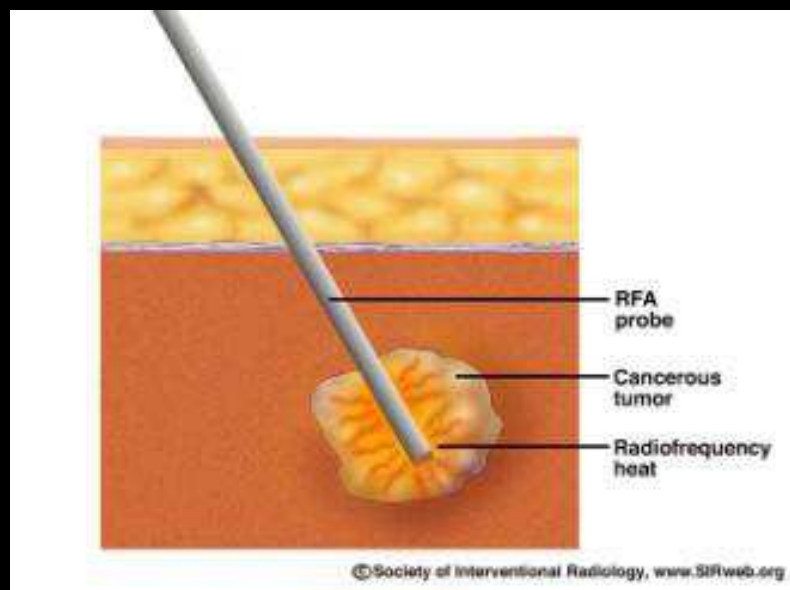
Techniques et indications actuelles

**Indications: ≤ 3 lésions de moins de 3 cm
(si une lésion: jusqu'à 5 cm)**

Destruction percutanée par technique **physique** : **hyperthermie localisée imposée à la tumeur et sa marge** (5 à 10 mm de marge théoriquement requises*).

Utilisation d'un **courant électromagnétique** alternatif comme source d'énergie. Plusieurs sources utilisables.

Alternative à la chirurgie considérée comme sûre et simple.



* Park MH, Rhim H, Kim YS, Choi D, Lim HK, Lee WJ. Spectrum of CT findings after radiofrequency ablation of hepatic tumors. Radiographics. 2008;28:379-90.

La radiofréquence

Aspects post thérapeutiques

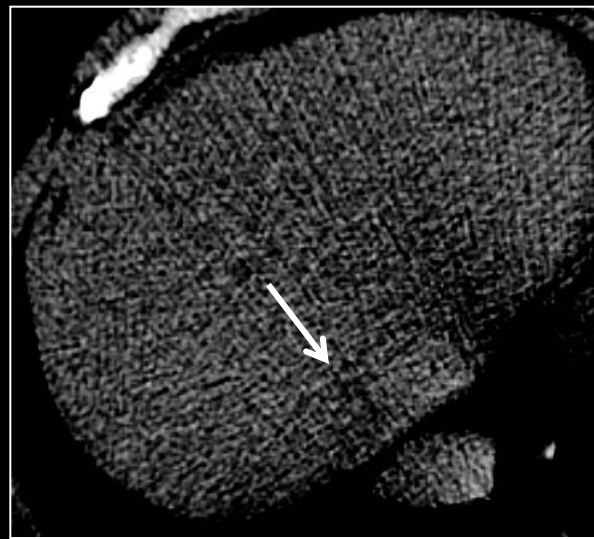
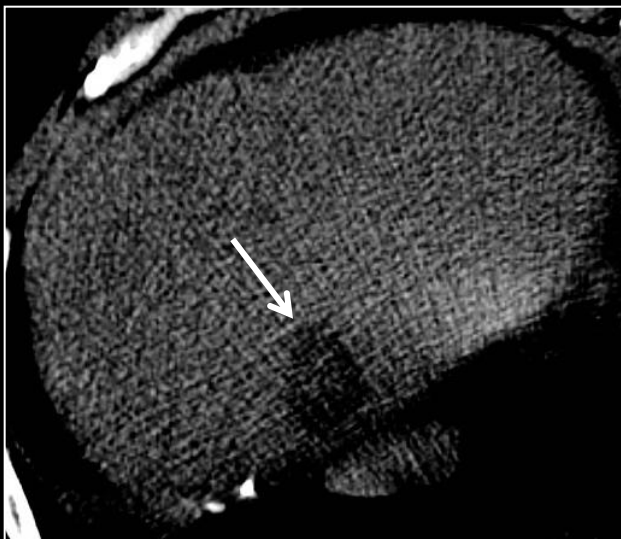
Étude locale de l'aspect post-thérapeutique du CHC après traitement par radiofréquence

- 111 patients porteurs de CHC traités par RF à Nancy : 2003-2011
- Travail de thèse*
 - Inclusion 46 patients , 76 CHC
 - Taille des lésions : 5-50 mm (22 mm), 80% des lésions avec un diamètre < 30 mm
 - Nbre de séance RF/patient : 1 à 6 (un seul patient); 58 lésions : 1 séance
 - 1 seule complication : hématome sous capsulaire (évolution favorable)
 - 26/46 échappement thérapeutique (récidives locales, récurrence de CHC hors zone d'atteinte initiale, récurrences à distance)
 - Médiane de survie: 39 mois

* **Matthieu Pernin** (soutenance juin 2012)

Aspects post thérapeutiques en TDM

Sans IV



Évolution au cours du temps

Le plus souvent :

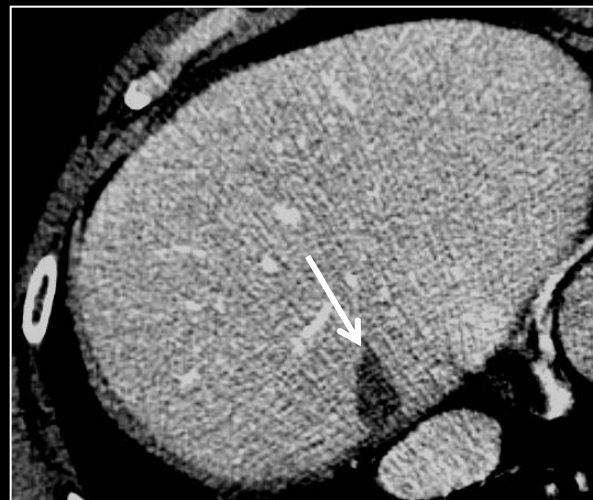
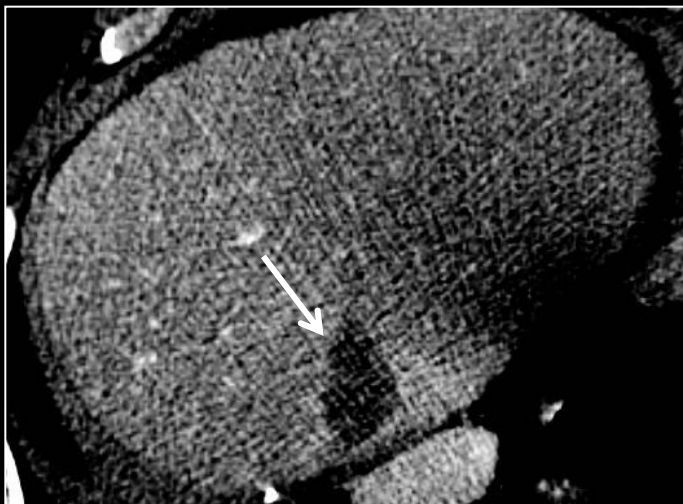
Phase précoce (< 2 mois): Aspect **hypodense (81%)**, souvent **hétérogène (72%)** ; parfois quelques foyers hyperdenses.

NB: phase hyperprécoce (30 min): bulles de gaz!

Phase tardive (> 12 mois): aspect restant **hypodense (faiblement)** ou évolution vers l'**isodensité**.

Aspects post thérapeutiques en TDM

Après injection



Évolution au cours du temps

Le plus souvent :

Phase précoce (< 2 mois): Prise de contraste artérielle périphérique résiduelle inconstante (45%) de la lésion. Jamais de wash out!!! Phénomènes inflammatoires le plus souvent (« granulome inflammatoire » secondaire à la blessure thermique*), rarement résidus tumoraux.

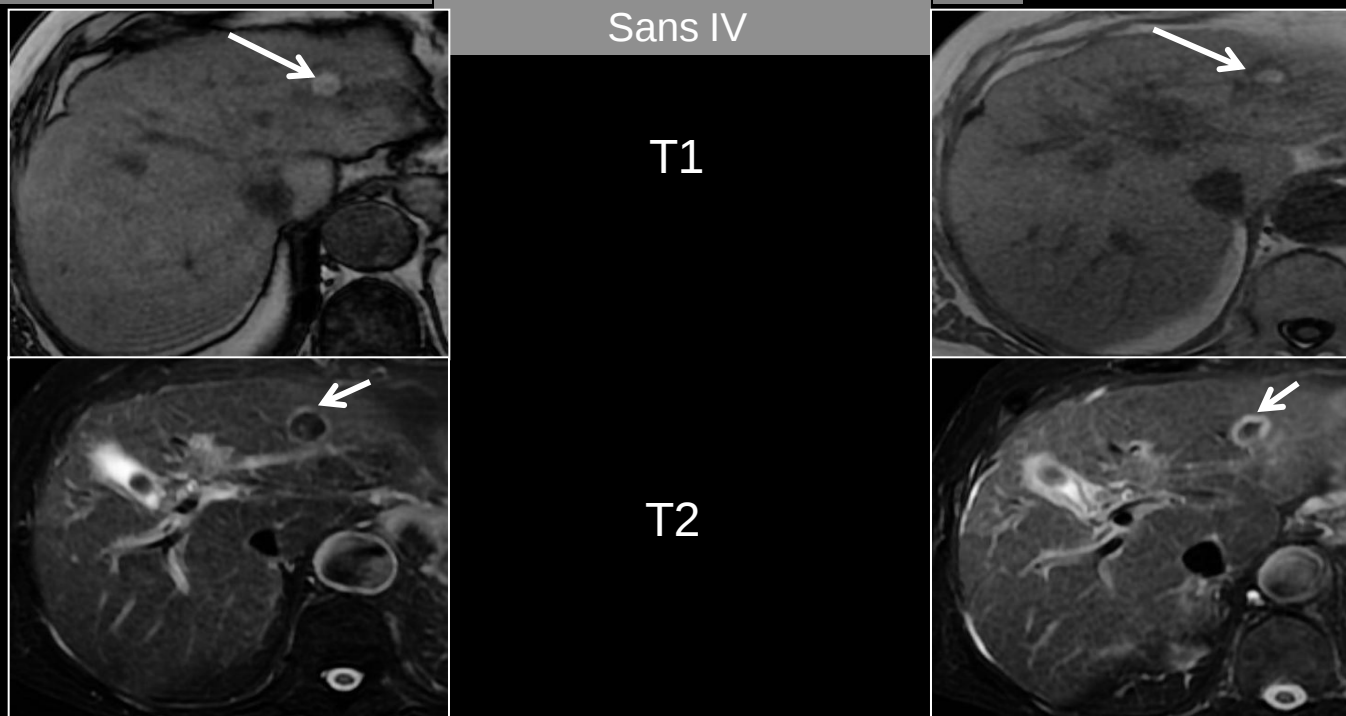
Autres: troubles perfusionnels ou prise de contraste nodulaire.

Phase tardive (> 2 mois):

- Disparition progressive de cette hypervascularisation périphérique (< 2 % à 12 mois).
- Diminution progressive de la taille des lésions.
- Contours nets

* Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, Mueller PR, Tanabe KK. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation. Cancer. 2000;88:2452-63.

Aspects post thérapeutiques en IRM



Évolution au cours du temps

Le plus souvent :

Phase précoce (< 2 mois):

- **Hyposignal T2** (avec **liseré en hypersignal périphérique** dans 88 % des cas: débris nécrotiques?)
- **Hypersignal T1** (remaniements hémorragiques)

Phase tardive (> 12 mois):

- Persistance d'un aspect en **hyposignal T2**, avec **peristance de l'hypersignal périlésionnel** dans 73 % des cas.
- **Hypersignal T1 persistant** le plus souvent mais parfois, évolution de la lésion vers l'**isosignal**

Aspects post thérapeutiques en IRM

Après injection



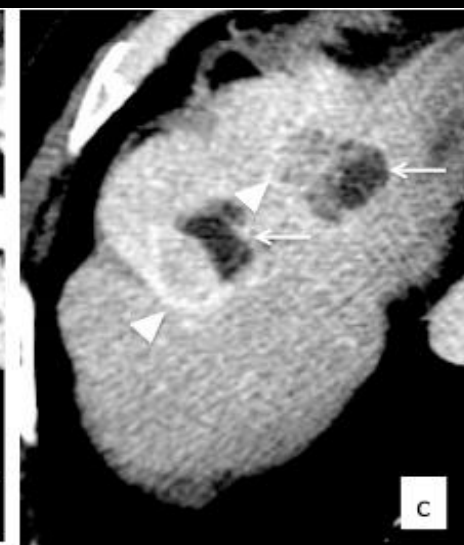
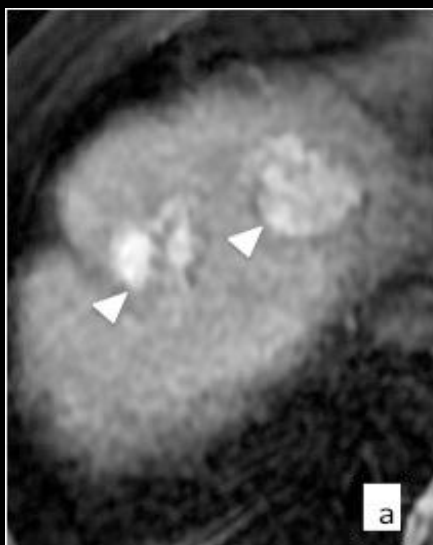
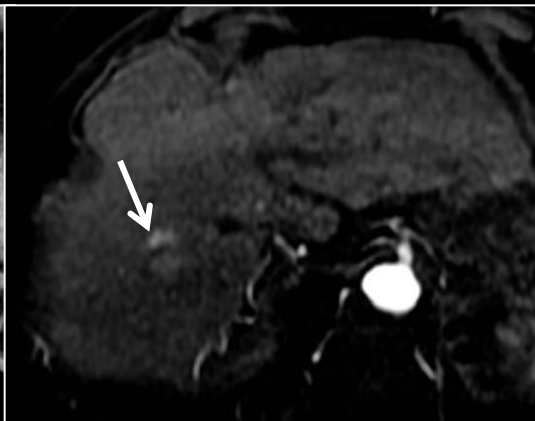
Évolution au cours du temps

Le plus souvent : IDEM TDM !!!

Phase précoce (< 2 mois): Prise de contraste périphérique résiduelle (anneau fin et régulier) inconstante (41 %) de la lésion. Plus rarement prises de contraste focales. *Phénomènes inflammatoires +++ ou plus rarement résidus tumoraux.*

Phase tardive (> 2 mois):

- Disparition progressive de cette hypervascularisation périphérique (10%)
- Diminution progressive de la taille des lésions.
- Contours nets



Exemples de résidus tumoraux incomplets (9 à 26% dans la littérature!)

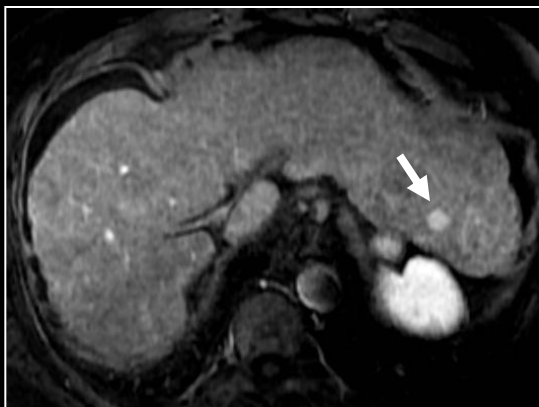
Persistance d'une partie ou de la totalité de la lésion: prise de contraste artérielle épaisse ou nodulaire avec wash out dès le premier contrôle!

Taux de résidu après une seule RF: 32,9%

Taux de résidu après reprise: 11,8%

Forme nodulaire en périphérie de la zone traitée

Facteurs de risque de récurrence locale: taille lésion et technique



Pré-RF

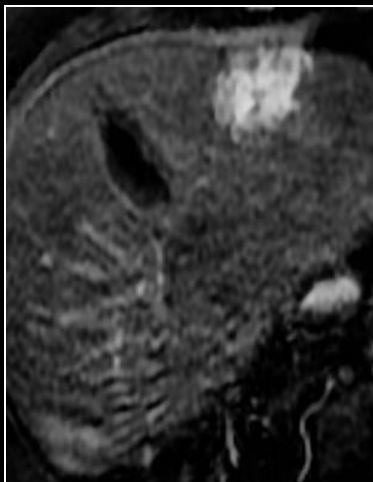


1 mois après RF

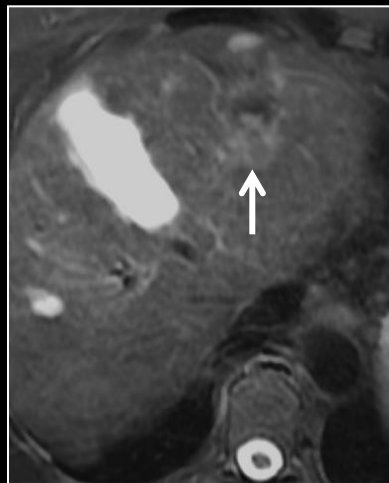
Exemple de résidus tumoraux complets

Persistance de la totalité de la lésion

Facteurs de risque : lésion d'accès difficiles +++, petites lésions



Pré-RF



22 mois plus tard



Exemple de récurrence locale

Apparition d'une lésion après un intervalle libre

Taux de récurrence locale : 18,2%

En périphérie de la lésion dans 91,7% des cas

Médiane de survenue de la récurrence: 13 mois

Nodule hypervasculaire en périphérie de la zone traitée

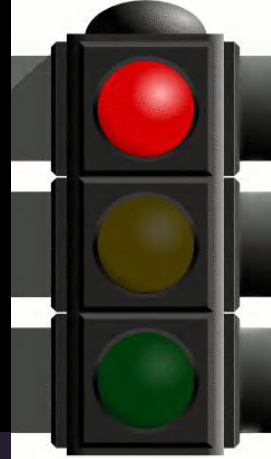
Facteurs de risque de récurrence locale: **taille** lésion, respect des **marges d'ablation**; autres éléments débattus: proximité avec une structure vasculaire (heat-sink effect), localisation dans le dôme, présence d'un anneau de rehaussement sur le contrôle précoce.

Lu DS, Raman SS, Limanond P, Aziz D, Economou J, Busuttill R, et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. J Vasc Interv Radiol. 2003;14:1267-74.

Goldberg SN, Hahn PF, Halpern EF, Fogle RM, Gazelle GS. Radio-frequency tissue ablation: effect of pharmacologic modulation of blood flow on coagulation diameter. Radiology. 1998;209:761-7.

Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, Mueller PR, Schima W, Athanasoulis CA, et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? J Vasc Interv Radiol. 1998;9:101-11.

Aspects post thérapeutiques RF : synthèse



Réponse complète si

plages hypo/hyperdenses ou en hyposignal T2 non rehaussées après injection au temps artériel et/ou portal
(contours nets, diminution progressive en taille)

Réponse indéterminée si

prise de contraste périphérique précoce sans wash out persistants sur les premiers bilans (phase intermédiaire) : phénomènes inflammatoires (+/- hémorragiques) ou résidu tumoral?

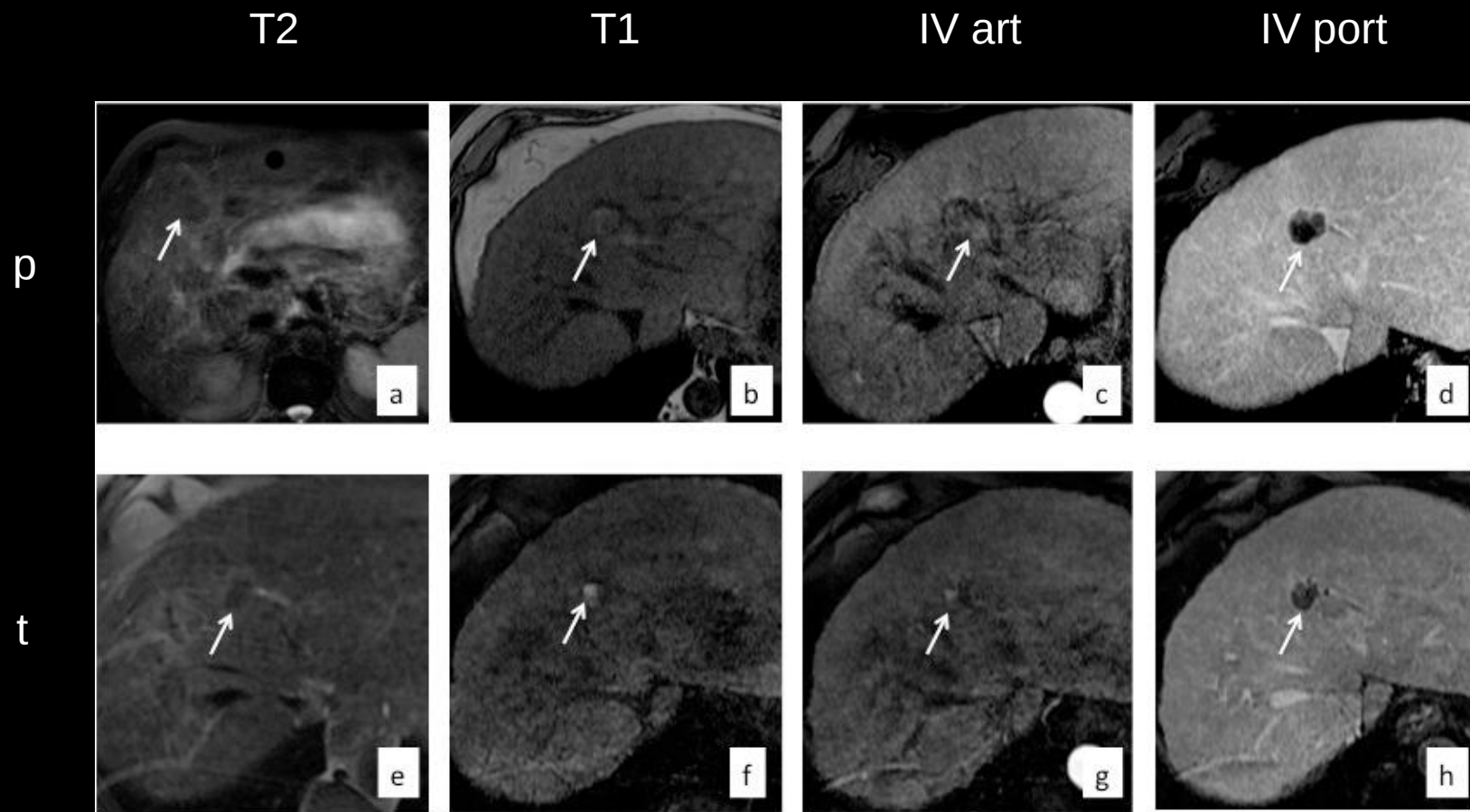
Résidu tumoral si

prise de contraste épaisse ou nodulaire au temps artériel avec wash out au temps portal ou tardif sur le premier contrôle d'imagerie

Maladie évolutive si

- **prise de contraste au temps artériel sans wash out apparaissant ou progressant** sur les examens suivants selon les critères mRecist (dans ou au contact de la zone traitée).
- **nouvelle lésion** hépatique

Aspects post thérapeutiques RF : synthèse



Le cyberknife ® (radiothérapie stéréotaxique)

Techniques et indications actuelles

Indications hépatiques: pas de consensus

En pratique, même créneau que la radiofréquence:

≤ 3 lésions de moins de 3 cm le plus souvent

(cas extrêmes: lésions jusqu'à 6 cm... voire plus dans certains centres!)

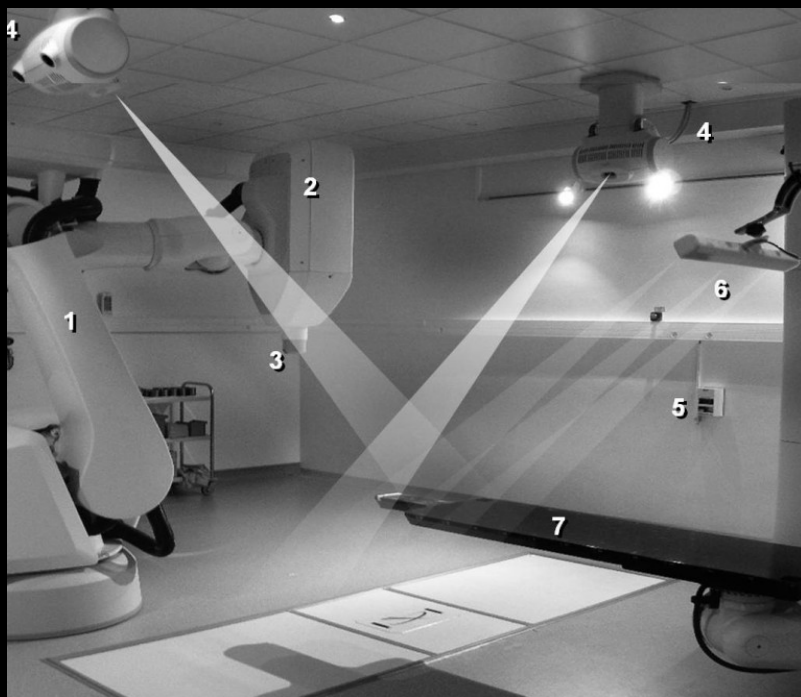
Technique de **radiothérapie hypofractionnée** qui emploie de **nombreux faisceaux convergents** de petites dimensions afin d'irradier de façon très sélective un **volume cible de petite taille** avec une **précision millimétrique**.

Administration d'une **forte dose** (> 2Gy) dans un petit volume en **épargnant au maximum les tissus adjacents**

Développé en 1994 par un Américain pour le traitement des tumeurs cérébrales.

5 centres en France concernés par le CK sur les **lésions hépatiques**: technique **EN COURS D EVALUATION**

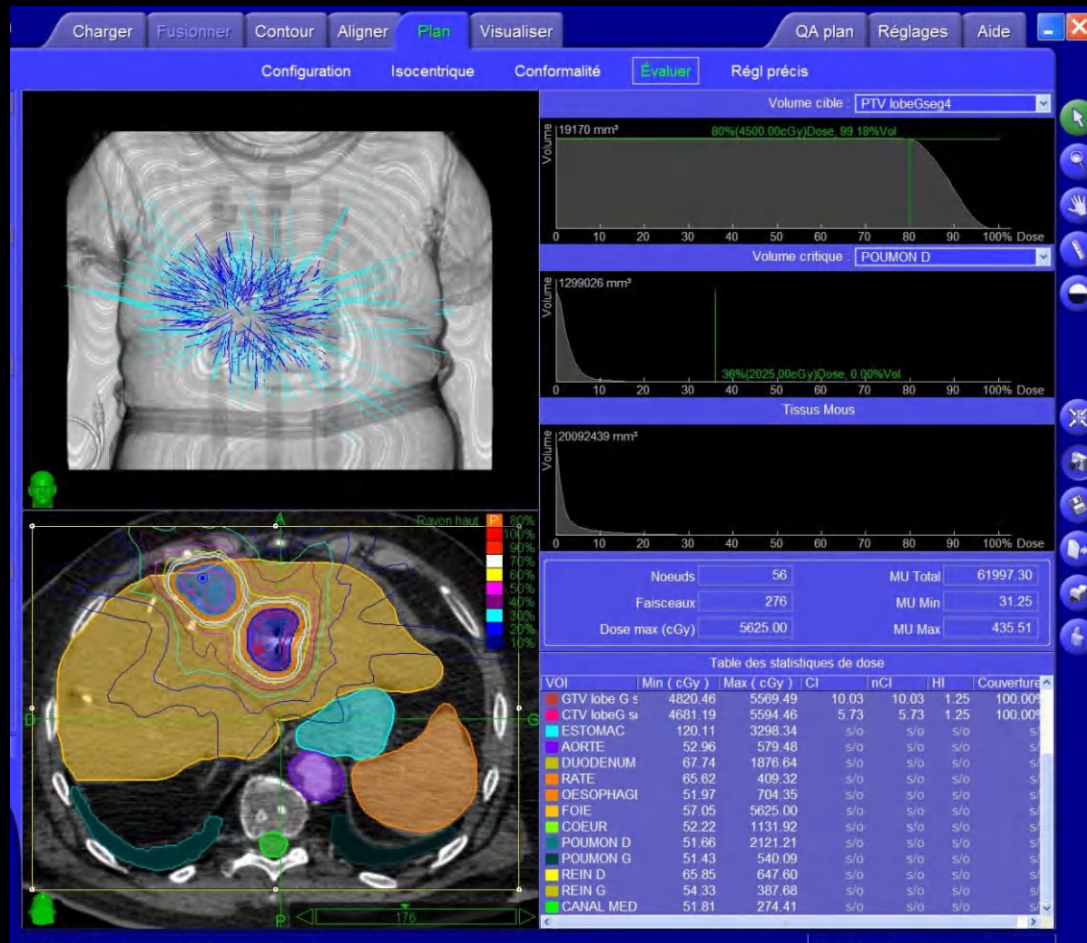
Le cyberknife® (radiothérapie stéréotaxique)



Architecture du Cyberknife® de quatrième génération : table de traitement, robot et sa section accélératrice, tubes à rayons X et détecteurs

- 1- bras robotisé
- 2- accélérateur
- 3- collimateur
- 4- imagerie par rayons X
- 5- laser
- 6- caméras infrarouges (Synchrony™)
- 7- table « Robocouch™

2 tubes à rayons X permettant de réaliser des clichés orthogonaux pour le **contrôle du positionnement du patient avant chaque tir de faisceau** (tracking en temps réel : adaptation au rythme respiratoire).



Après fusion de l'image obtenue avec la DRR (Digitally Reconstructed Radiograph), recalage effectué à partir des **contrastes de l'image** (recalage iconique) et/ou des **marqueurs fiduciels** (grains d'or).

Diminution de la dose organes adjacents!

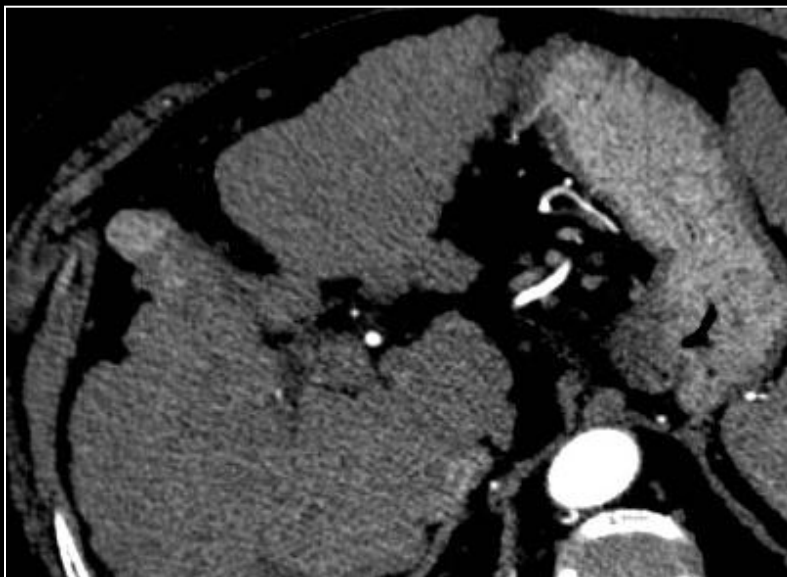
Le cyberknife® (radiothérapie stéréotaxique)

Littérature et cyberknife® hépatique: peu de données, peu de recul, place de l'imagerie non définie! Travaux portant sur des lésions hétérogènes (métastases +++)

- Katz et al. (1) : appareils non dédiés; étude rétrospective sur 69 patients avec 174 lésions traitées: en moyenne 50 Gy en 5 fractions sur 2 semaines. **Taux de réponse locale : 76 % à 10 mois et 57 % à 20 mois**; survie médiane globale de 14,5 mois avec survie sans progression de 46 % à 6 mois et 24 % à 12 mois.
- Hoyer et al (2): appareils non dédiés; 65 patients présentant une ou des métastases d'un cancer colorectal hépatiques dans 69 % des cas soit 44 patients; 45Gy en 3 fractions sur 5 à 8 jours. **Taux de contrôle local à 2 ans de 79 %**; médiane de survie de 19 mois. Dans cette étude
- Mirabel (3): appareil dédié type Cyberknife®. Une étude réalisée à Lille sur 69 patients présentant des lésions hépatiques dont 44 métastases hépatiques. **Survie globale à 1 an de 94 %!**
- Ambrosino (4) : 27 patients porteurs de métastases hépatiques. **Taux de contrôle local de 74 % avec suivi médian de 13 mois.**
- Goyal (5): 17 patients. **Taux de contrôle local de 82%**; suivi médian de 8 mois.

1- KATZ A.W., CAREY-SAMPSON M., MUHS A.G., MILANO M.T., SCHELL M.C., OKUNIEFF P. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, vol. 67, n° 3, 793-798.
 2- HOYER M., ROED H., TRABERG HANSEN A., OHLHUIS L., PETERSEN J., NELLEMAN H., KIIL BERTHELSEN A., GRAU C., AAGE ENGELHOLM S., VON DER MAASE H. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol*, 2006, vol. 45, n° 7, 823-830.
 3- MIRABEL X. Have we established a stereotactic body radiotherapy regimen for liver metastases? *J Clin Oncol*, 2009, vol. 27, n° 22, e40; author reply e41.
 4- AMBROSINO G., POLISTINA F., COSTANTIN G., FRANCESCO P., GUGLIELMI R., ZANCO P., CASAMASSIMA F., FEBBRARO A., GERUNDA G., LUMACHI F. Image-guided robotic stereotactic radiosurgery for unresectable liver metastases: preliminary results. *Anticancer Res*, 2009, vol. 29, n° 8, 3381-3384.
 5- GOYAL K., EINSTEIN D., YAO M., KUNOS C., BARTON F., SINGH D., SIEGEL C., STULBERG J., SANABRIA J. Cyberknife stereotactic body radiation therapy for nonresectable tumors of the liver: preliminary results. *HPB Surg*, vol. 2010 Article ID 309780, 8 pages, 2010. doi:10.1155/2010/309780.

Aspects post thérapeutiques en TDM



Le plus souvent :

Analyse extrêmement précaire en raison des artefacts métalliques générés par les **fiduciaires** (grains d'or).

Analyse de la réponse tumorale = IRM !!!

Aspects post thérapeutiques en IRM

Le plus souvent :

Phase précoce (3 mois):

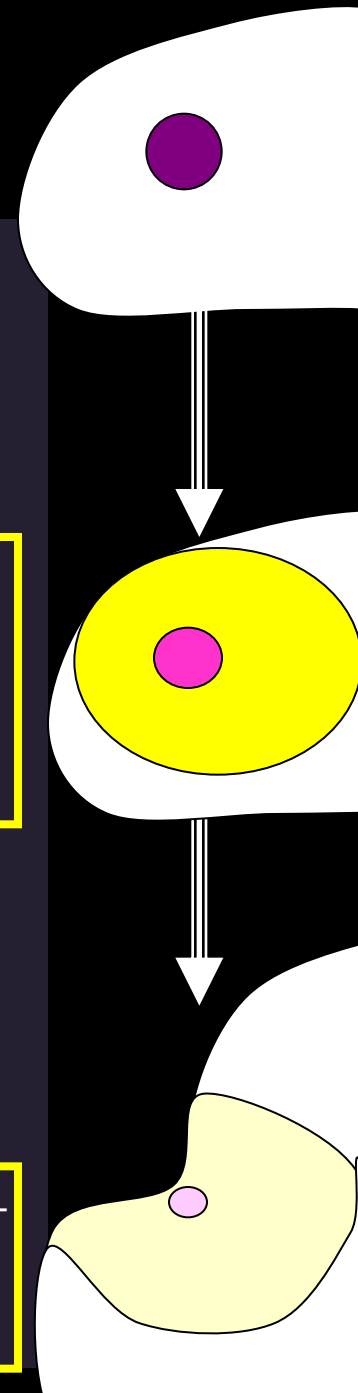
- **régression en taille** de la lésion
- **diminution de l'hypersignal diffusion** (inconstant)

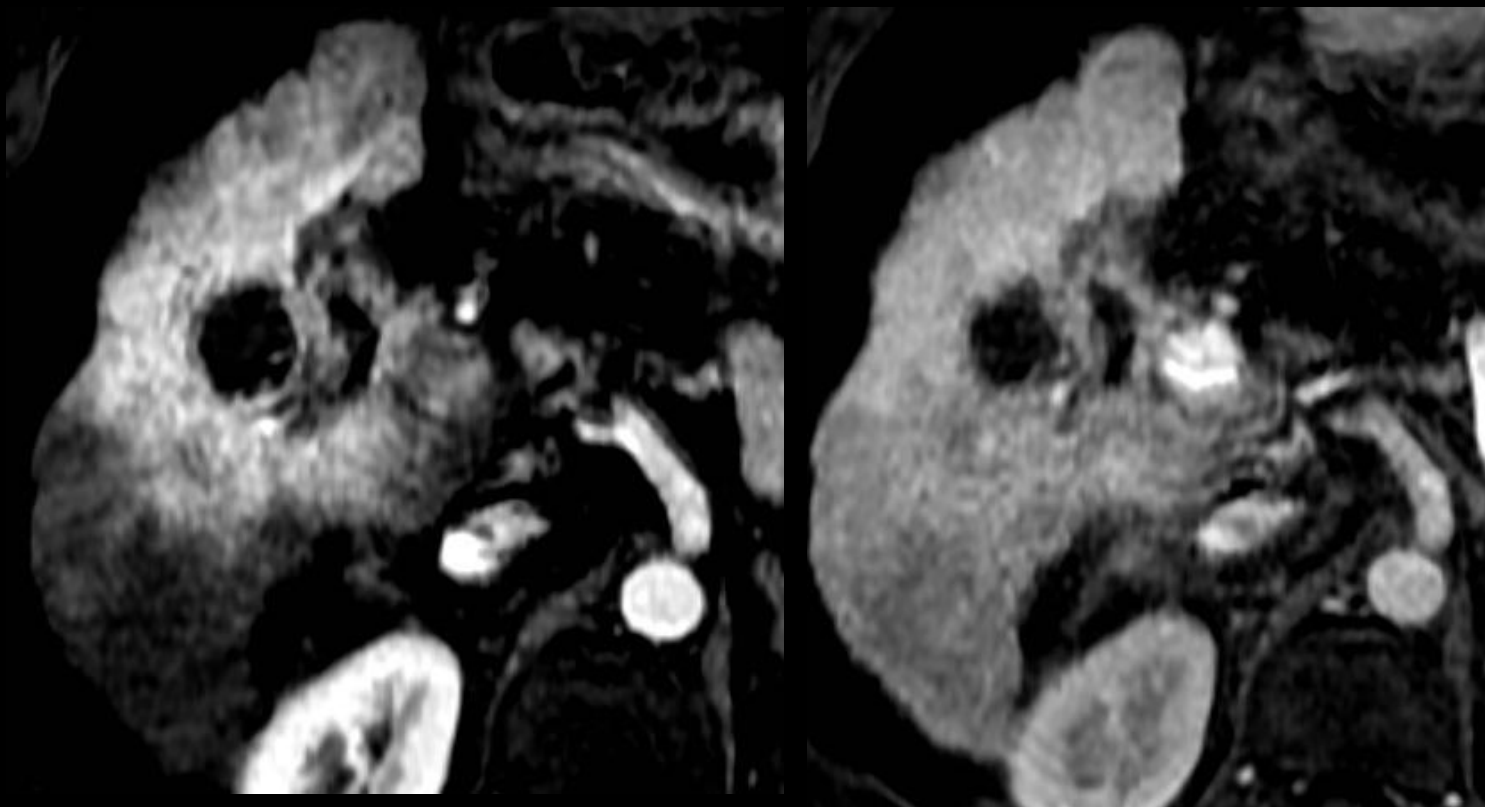
- apparition d'un **discret hypersignal T2 de la zone péritumorale!**
- **importante réaction inflammatoire périlésionnelle** post-thérapeutique s'étendant **au-delà du PTV** (planified target volume). Prise de contraste bien visible sur les **temps précoces** et persistant le plus souvent sur les phases **portales** (caractère inconstant sur les phases tardives). Jusqu'à 4 cm d'épaisseur!

Phase tardive (> 12 mois):

- Poursuite de la **régression en taille** de la lésion
- poursuite de la **diminution de l'hypersignal diffusion**
- **diminution progressive du caractère tissulaire de la lésion (T2!)**

- apparition d'une **rétraction capsulaire hépatique** lorsque les lésions sont sous-capsulaires!
- **modification de la réaction inflammatoire périlésionnelle**: persiste le plus souvent mais de moins en moins fréquente et de moins en moins intense



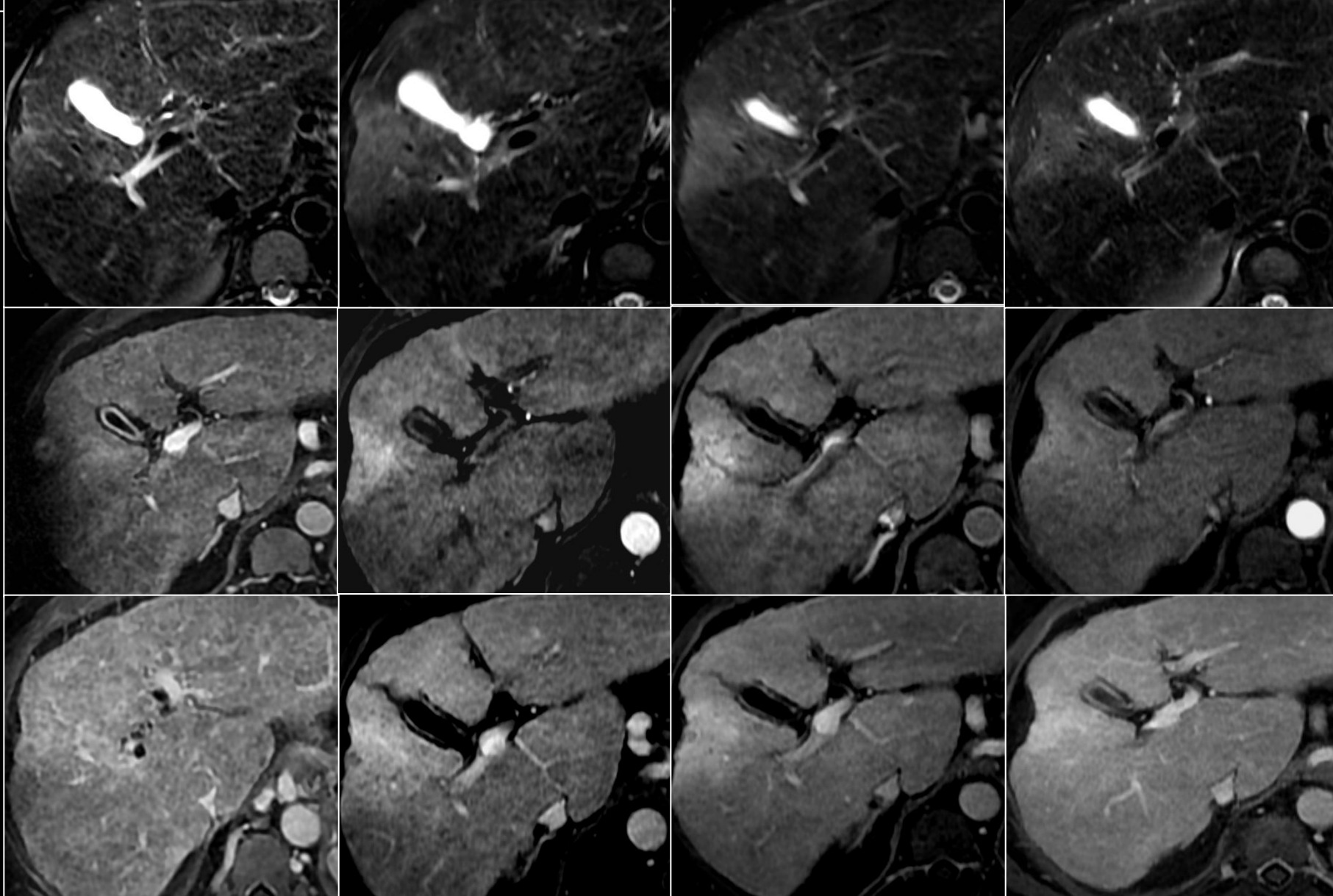


Bilan à 3 mois d'un traitement par cyberknife

**Exemple de réaction inflammatoire périlésionnelle
(importante prise de contraste)**

(« granulome inflammatoire »)

Conclusion **cyberknife** RF DTCP Indications Introduction



Pré-CK

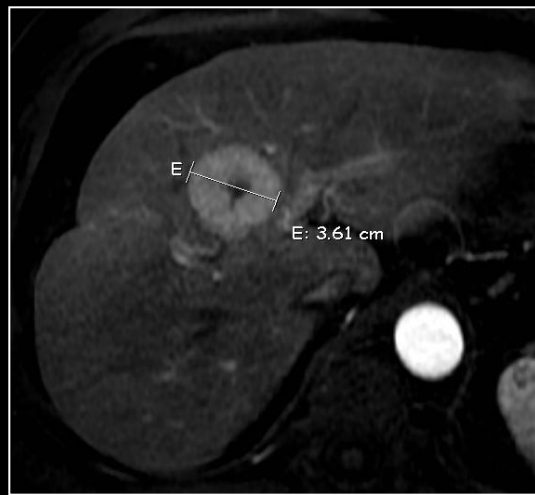
3 mois

6 mois

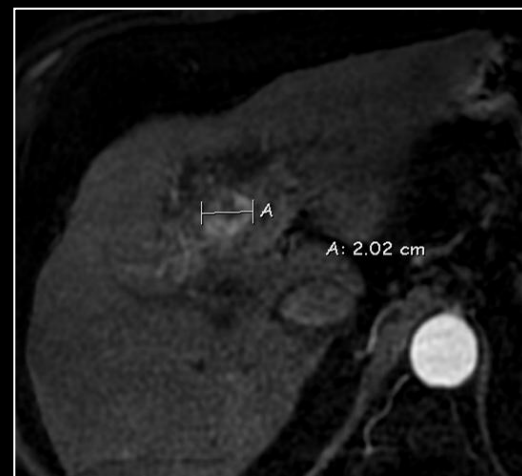
1 an

Évolution au cours du temps

Exemple de réaction inflammatoire périlésionnelle (importante prise de contraste)
Apparition progressive d'une fibrose (hypersignal T2, rétraction capsulaire hépatique)



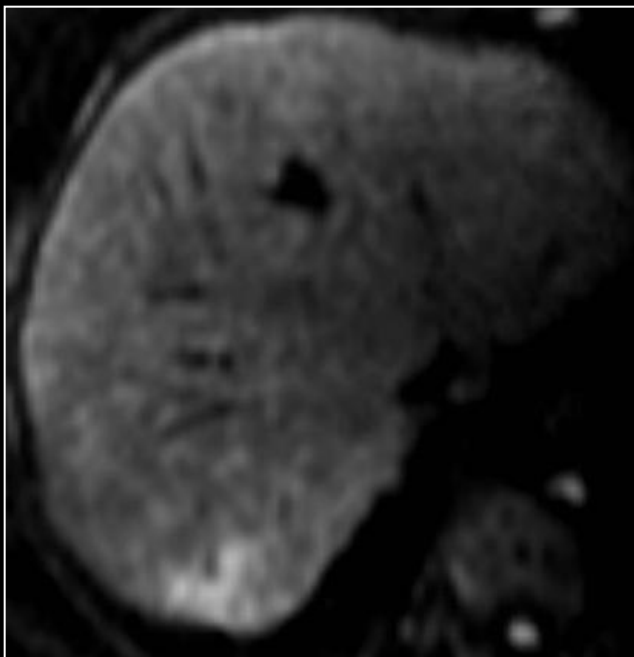
Pré-CK: 36 mm



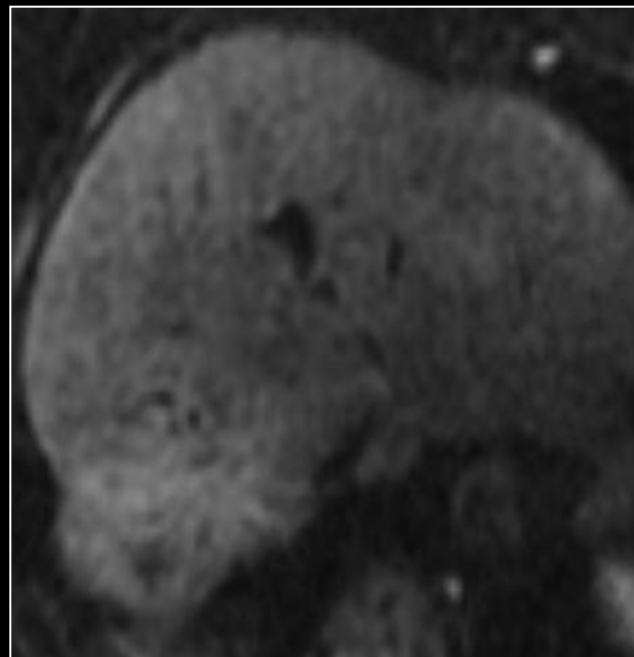
6 mois: 20 mm

Évolution au cours du temps

Exemple de diminution en taille de la lésion
Ici, conservation du caractère hypervasculaire à 6 mois !



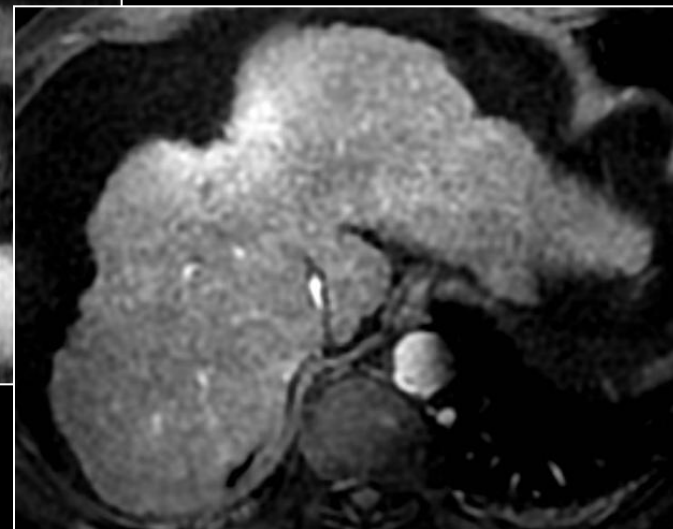
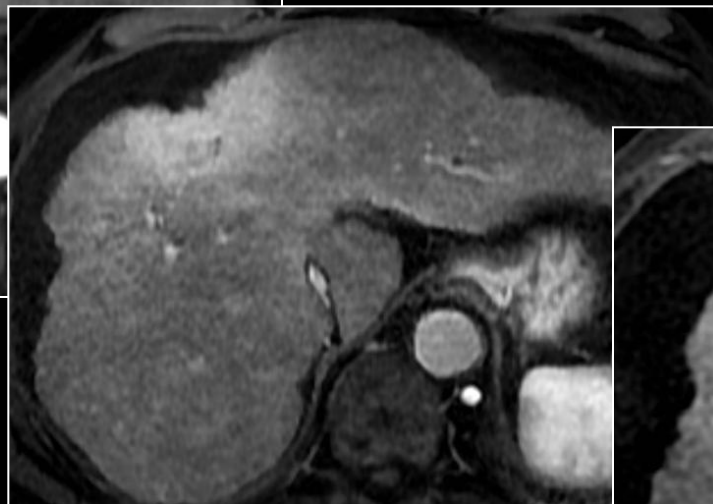
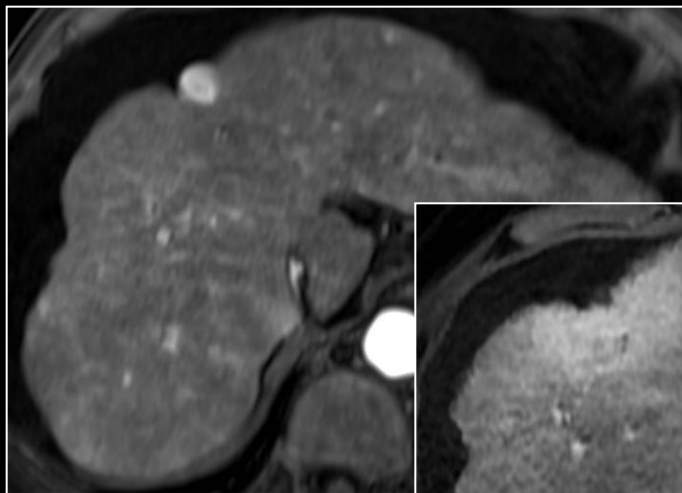
Pré-CK



3 mois



Exemple de diminution du signal diffusion



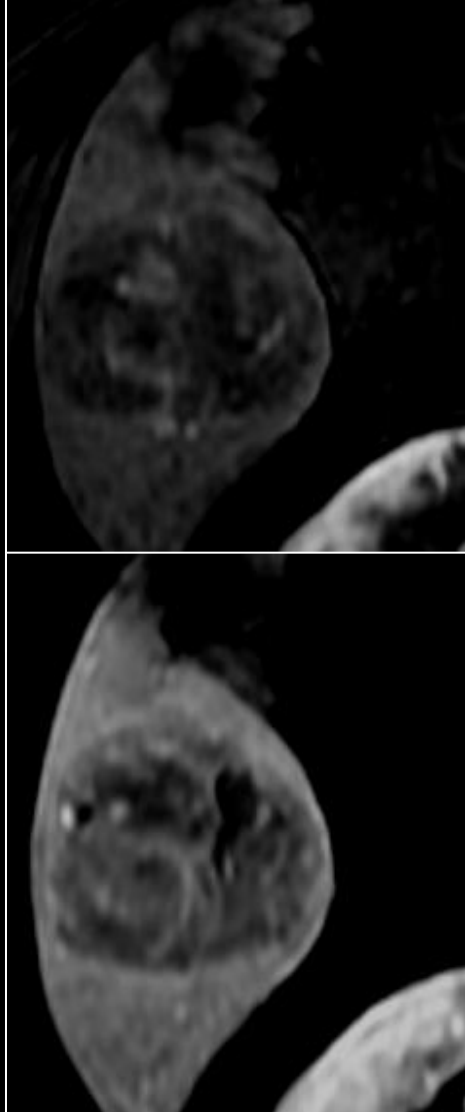
Pré-CK

6 mois

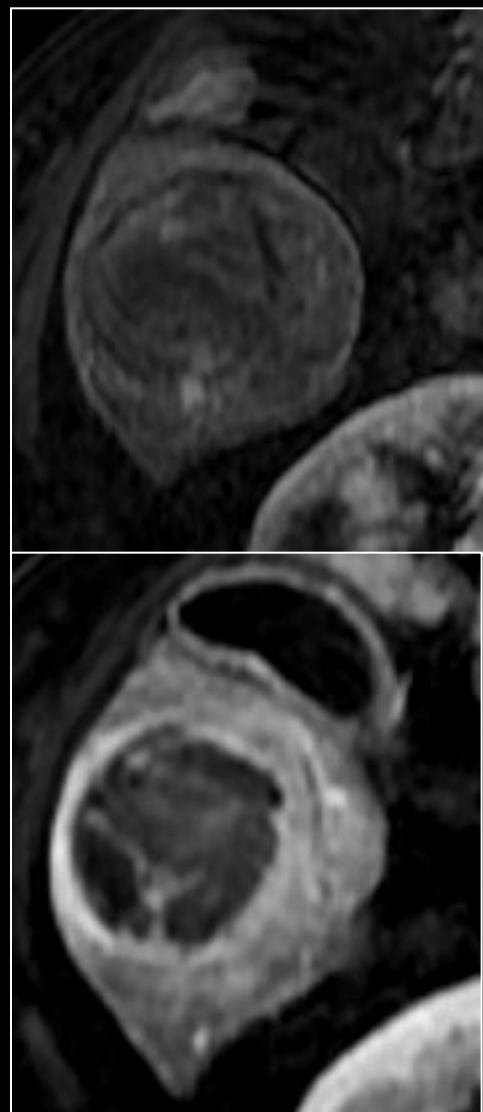
1 an



Exemple de rétraction capsulaire hépatique à distance
« Fibrose périlésionnelle »



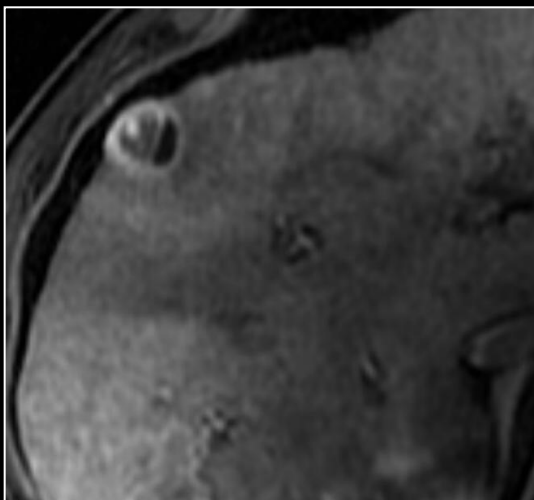
Pré-CK



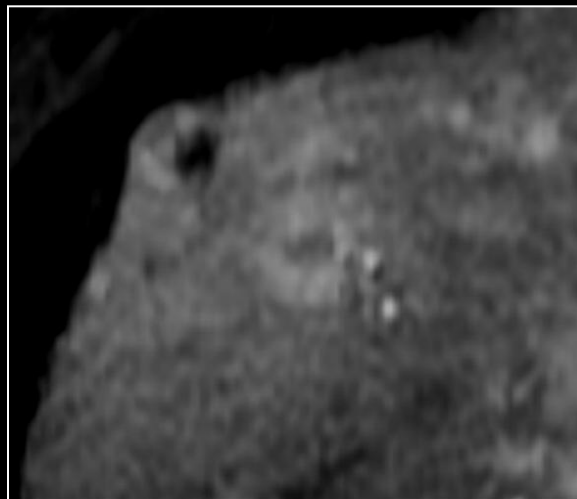
6 mois

Évolution au cours du temps

Diminution progressive du caractère tissulaire de la lésion
« Fibrose intralésionnelle »



Pré-CK:
75 %



3 mois:
50 %



1 an:
20 %

Évolution au cours du temps

Diminution progressive du caractère tissulaire de la lésion



Pré-CK

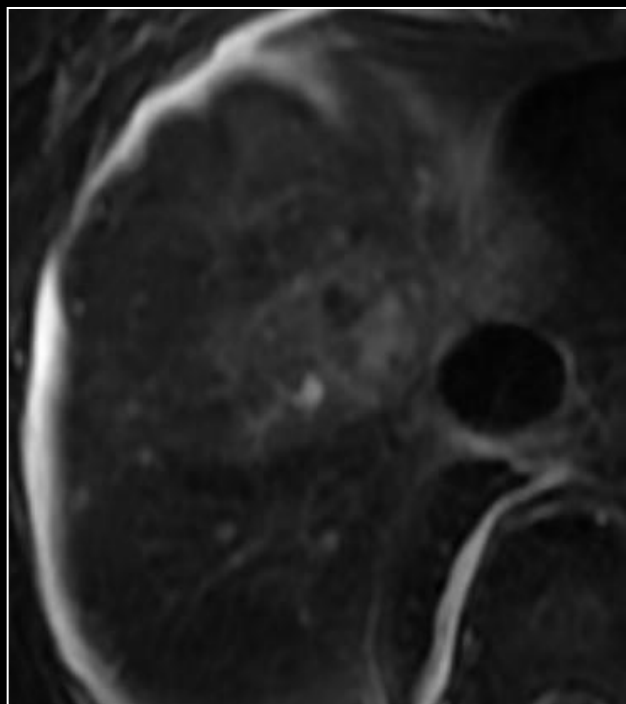
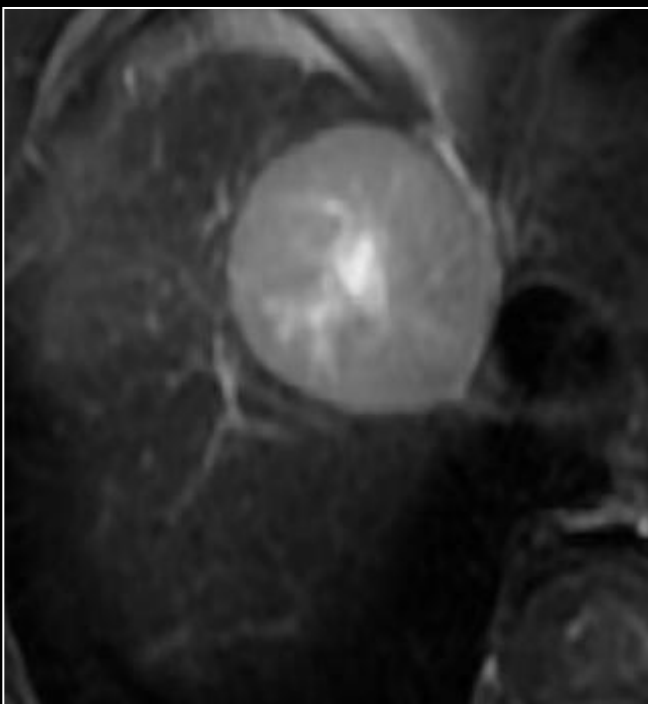


3 mois

Une question en suspens:

Quid de l'évolution du caractère hypervasculaire du CHC?

**Délai de disparition de l'hypervascularisation lésionnelle
très variable d'un patient à l'autre
Stade ultime de guérison!**



Parfois :

Phase précoce (3 mois) :

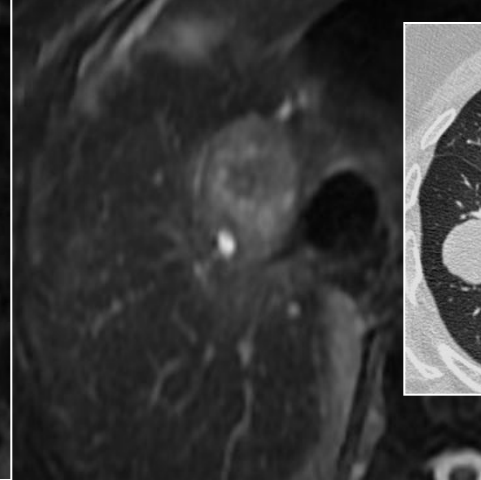
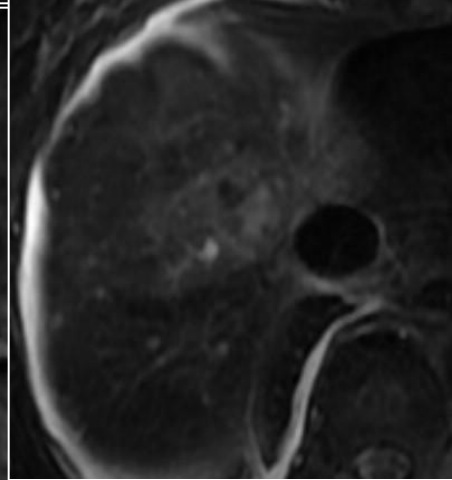
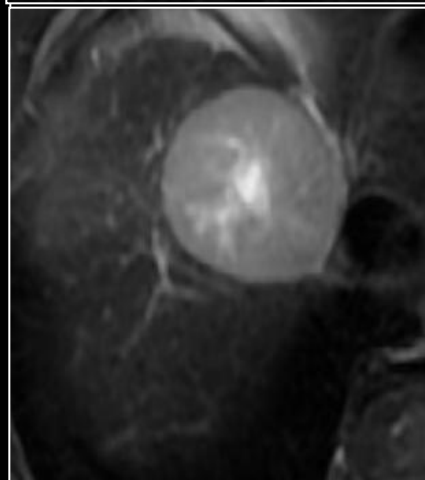
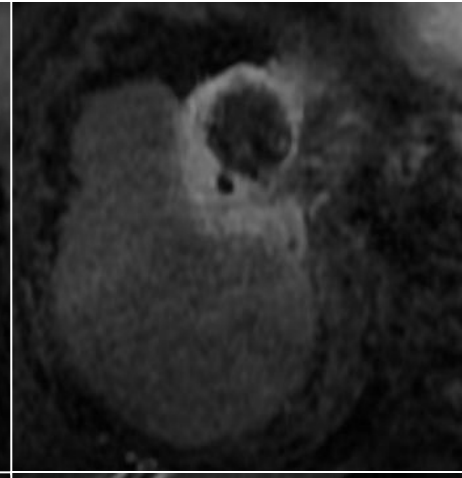
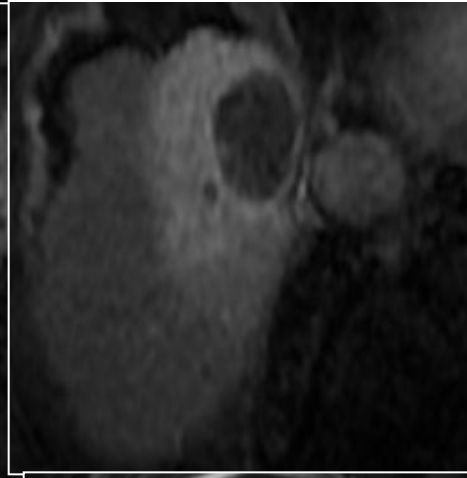
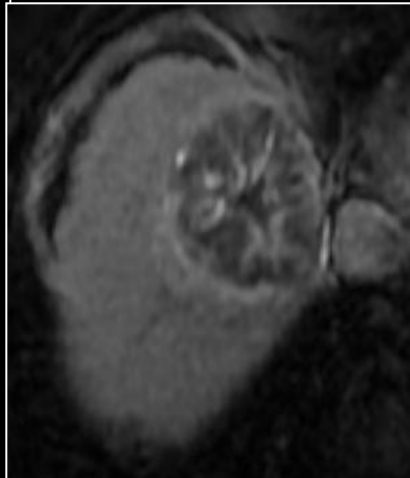
- **perte du caractère hyperT2 du CHC:** caractère hypo ou isoT2.

Pas d'hypersignal T1!

Donnée moins classique par rapport à la radiofréquence!

Aspects post thérapeutiques en IRM

Les récides



Pré-CK

4 mois

1 an

18 mois

Exemple de récide locale et à distance



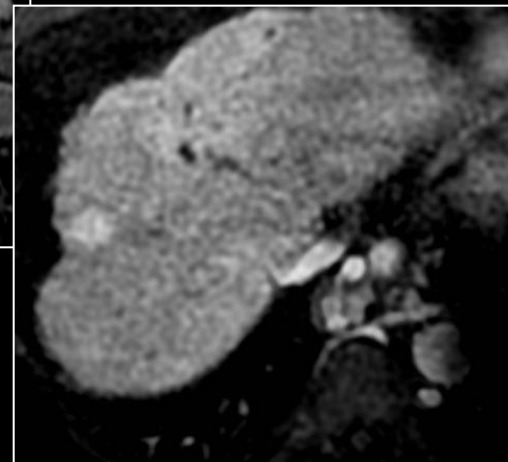
Pré-CK



3 mois



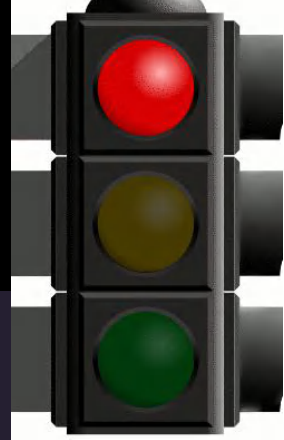
6 mois



2 ans

Exemple de récidence hépatique à distance du foyer traité

Aspects post thérapeutiques CK : synthèse



Aspects post-thérapeutiques habituels: inflammation puis fibrose périlésionnelle (témoins de la thérapeutique) :

- importants remaniements de la zone péri tumorale: couronne hypervasculaire, hypersignal T2
- rétraction capsulaire hépatique en cas de lésion sous capsulaire

Bonne réponse:

- **Perte du caractère hypervasculaire du CHC : délais variables !!!**
- **Diminution progressive de la taille** de la lésion
- Perte du signal diffusion ou T2

Réponse indéterminée si

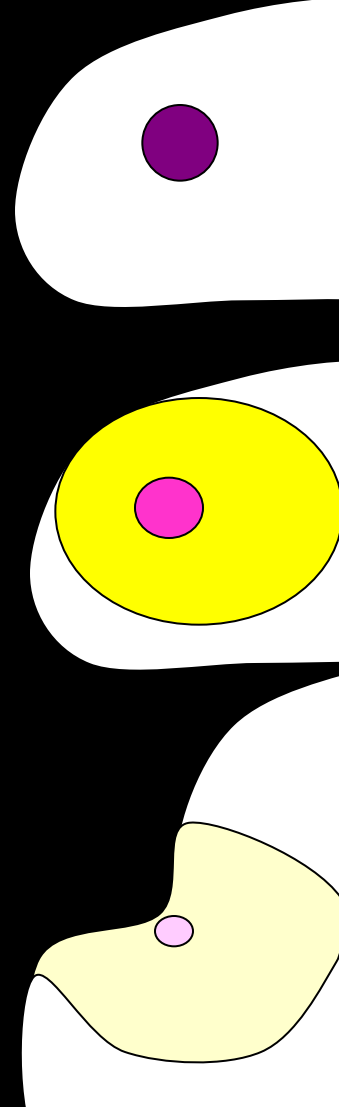
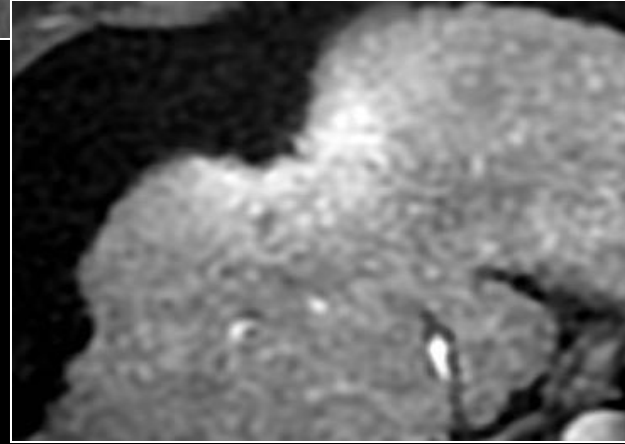
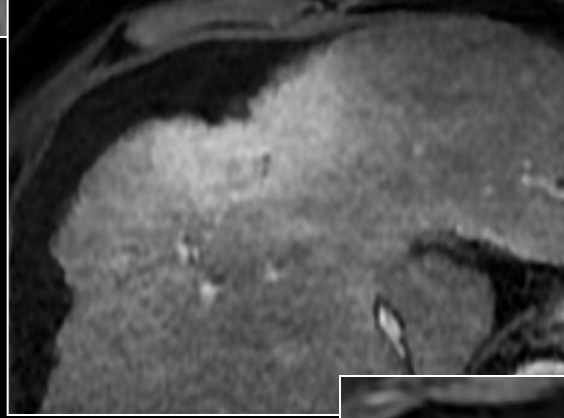
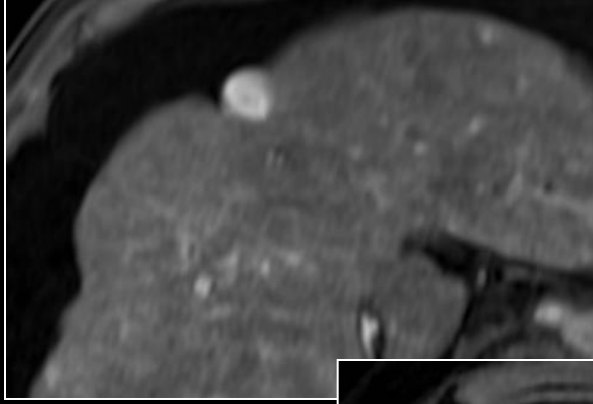
Stabilité en taille de la lésion avec hypervascularisation restant notable

Résidu tumoral vraisemblablement exceptionnel (pas de résidus individualisés sur la série locale)!

Maladie évolutive si

- **prise de contraste au temps artériel sans wash out apparaissant ou progressant** sur les examens suivants selon les critères mRecist (dans ou au contact de la zone traitée).
- réapparition d'un **hypersignal T2 tissulaire** dans la lésion
- **nouvelle lésion** hépatique

Aspects post thérapeutiques CK : synthèse



CONCLUSION

- Aspects post-thérapeutiques des traitements percutanés:
EXTREMEMENT DIFFERENTS selon **la technique employée**
- **CHC en lui-même:**
en cas de RF: **très rapidement perte du caractère hypervasculaire**
(minime prise de contraste annulaire régressant en général avant 1 an)
et tissulaire (lésion en hyperT1, hypoT2)
en cas de radiothérapie stéréotaxique: aspect de la lésion **extrêmement variable**, notamment pour les délais de la perte de l'hypervascularisation et du caractère tissulaire!
- **Périphérie du CHC:**
en cas de RF: **pas de modification**
en cas de radiothérapie stéréotaxique: apparition **précoce** d'une **importante zone d'inflammation granulomateuse** (puis fibrose avec rétraction capsulaire).

Ce qui est sûr:

la **régression en taille**, la **perte du contingent tissulaire** et la **disparition du caractère hypervasculaire** constituent les meilleurs témoins de la *bonne réponse à la thérapeutique!!!*

il faut savoir **dépister précocément les récives tumorales afin de proposer des traitements curatifs de secours au plus vite.**

Merci de votre attention

