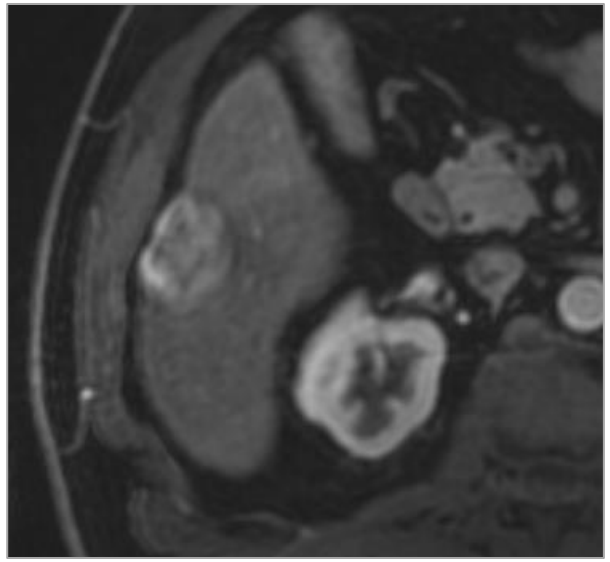
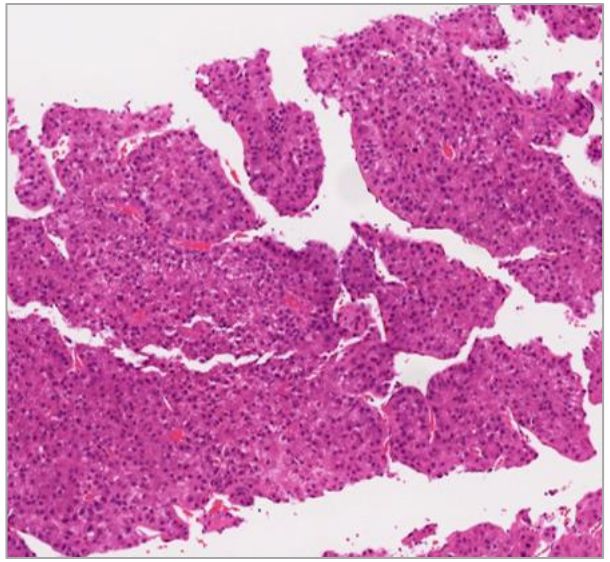
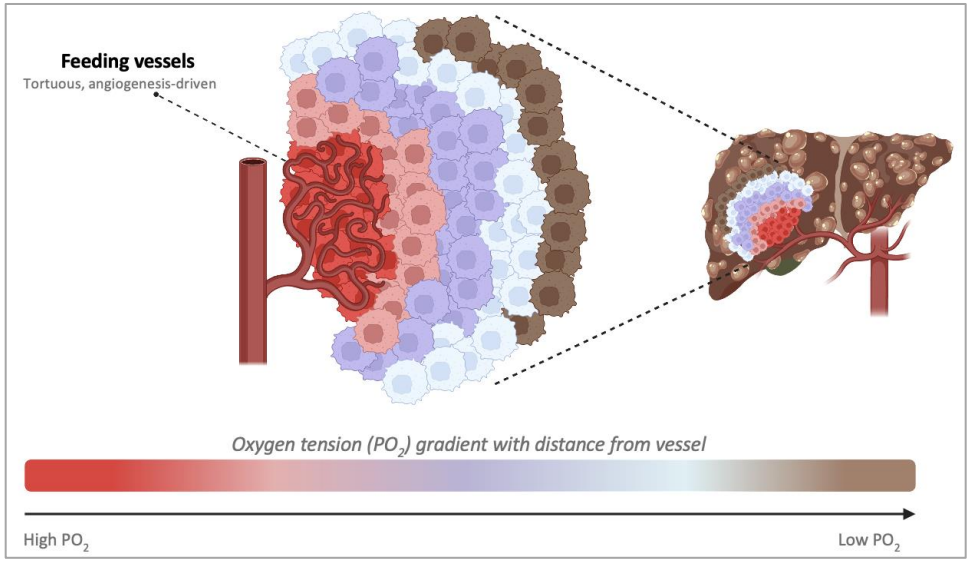
Hétérogénéité du carcinome hépatocellulaire

Des sous-types histologiques à l'hypoxie tumorale pour la personnalisation des traitements







Sari HLAYHEL, Benoît BOURASSA-MOREAU, Quoc-Huy Vincent TRINH, Pedro VIANNA, Iulia BOLNAVU, Gilles SOULEZ, An TANG, Samuel VALABLE, Audrey FOHLEN.

Objectifs:

1- Rappeler l’existence de sous-types de carcinome hépatocellulaire (CHC), de pronostic différent

2- Illustrer les différents sous-types de CHC par imagerie

3- Introduire le concept d’hypoxie dans le CHC

4- Présenter les méthodes de détection d’hypoxie en imagerie

5- Présenter la dernière version de la prise en charge des CHC selon le système Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)

Plan de la présentation

I Le CHC

Diagnostic non invasif, LI-RADS

Diapositives 4–5

II Hétérogénéité histologique

Classification OMS, classes moléculaires, synopsis des sous-types, imagerie

Diapositives 6-13

III Hypoxie tumorale

Voie HIF-1α, conséquences biologiques et corrélats d'imagerie

Diapositives 14–20

IV Stratégie de prise en charge

Nouveautés de la mise à jour Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 2026

Diapositives 21-22

V Perspectives et synthèse

Vers une stratification biologique complémentaire

Diapositive 23

VI Points à retenir

Diapositive 24

Le carcinome hépatocellulaire en 2026

85-90 %
des cancers primitifs du foie*

3e
cause de mortalité par cancer*

> 80%
surviennent sur foie chronique*

Particularités diagnostiques

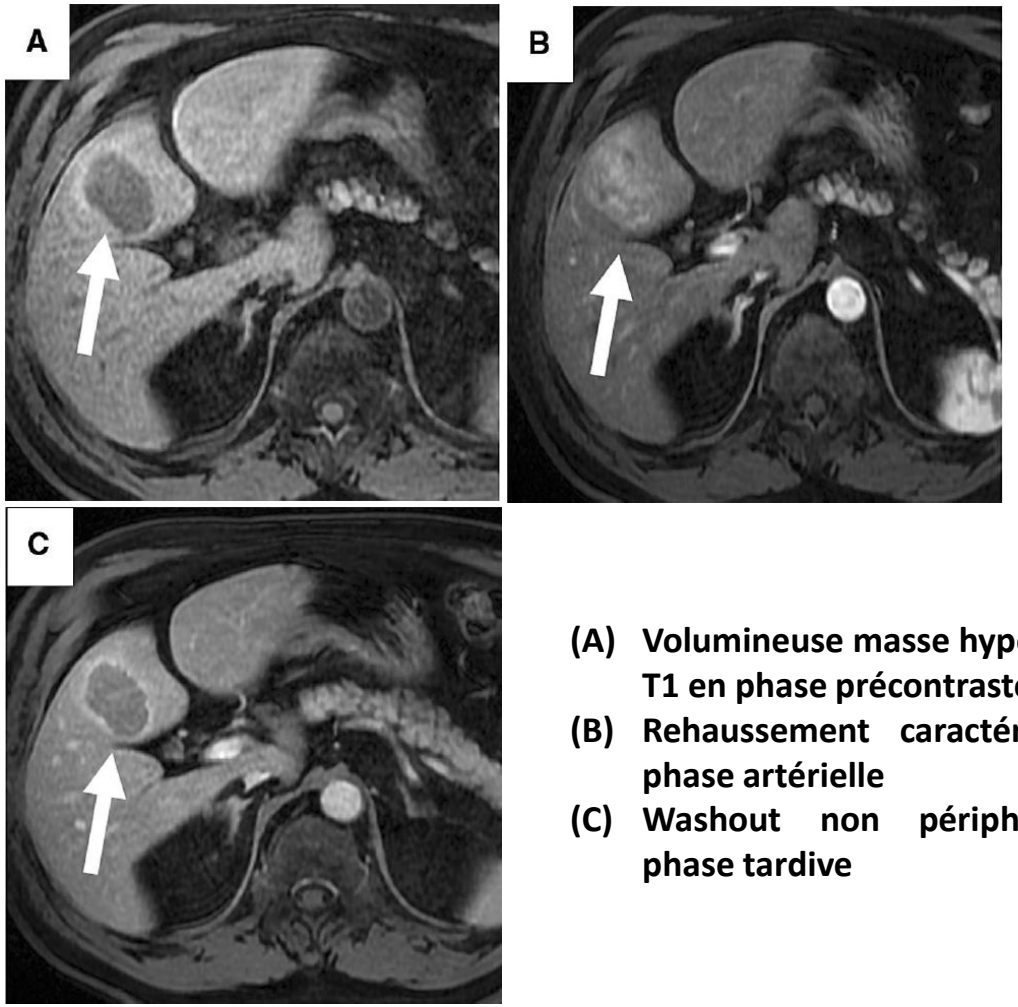
- Diagnostic peut être posé sans preuves histologiques chez les patients à haut risque (cirrhose, hépatite B chronique, antécédent de CHC)
- L'imagerie de référence repose sur le **scanner multiphasique** ou **l'IRM hépatique injectée (T2, T1 IPOP, Diffusion, 3D T1 Sat FAT sans puis avec C+**)**
- **NB: intérêt du scanner double énergie (DECT)*****:
  - Meilleure différenciation de tissus de densités similaires
  - Meilleure visibilité et précision diagnostique

*Mauro et al., Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, diagnosis and treatment, JHEP Rep 2025
**Kambadakone et al., LI-RADS technical requirements for CT, MRI, and contrast-enhanced ultrasound, Abdom Radiol 2018
***Ichikawa et al., Single-Energy, Dual-Energy, and Photon-Counting Computed Tomography of the Liver: Current Development and Clinical Utility for the Assessment of Focal Liver Lesions, Invest Radiol 2025

Critères diagnostiques à l'imagerie (CT/IRM): LI-RADS

<u>Caractéristiques majeures*:</u>

1. Hyperrehaussement à la phase artérielle
2. Washout non périphérique
3. Capsule rehaussée
4. Taille (3 seuils):
   a. < 10 mm
   b. 10 à 19 mm
   c. ≥ 20
5. Croissance (50% ou plus en 6 mois)

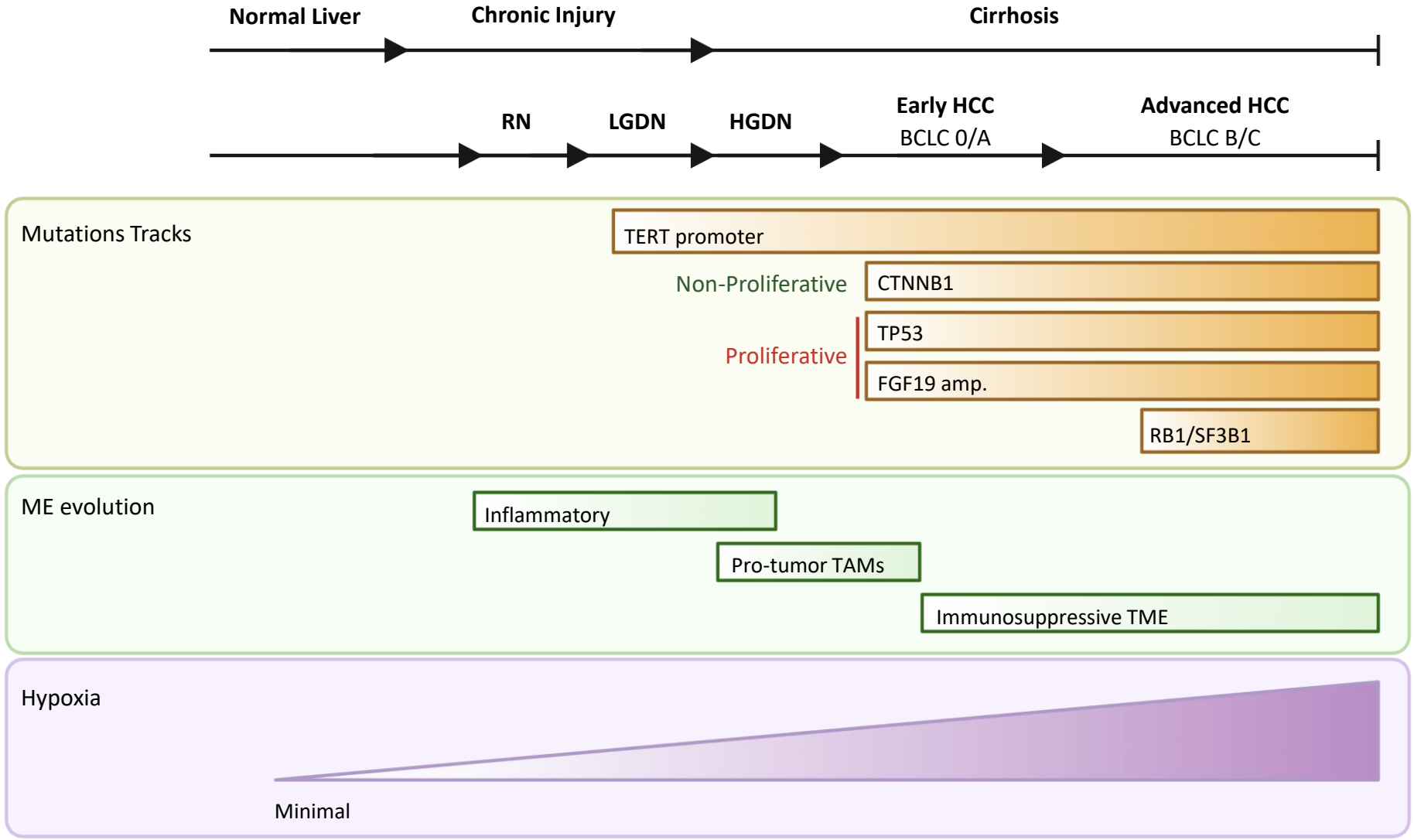


(A) Volumineuse masse hypointense en T1 en phase précontraste
(B) Rehaussement caractéristique en phase artérielle
(C) Washout non périphérique en phase tardive

*Chernyak et al., Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients, Radiology 2018

Low et al., Pathological variants of hepatocellular carcinoma on MRI: emphasis on histopathologic correlation, Abdom Radiol 2019

Évolution moléculaire, immunitaire et hypoxique au cours de l'hépatocarcinogenèse



RN = nodule régénératif

LGDN = nodule dysplasique de bas grade

HGDN = nodule dysplasique de haut grade

ME = microenvironnement

TERT = telmorease reverse transcriptase

CTNNB1 = catenin beta-1

TP53 = tumor protein 53

FGF19 = fibroblast growth factor 19

RB1 = retinoblastoma 1

SF3B1 = splicing factor 3b subunit 1

TME = microenvironnement tumoral

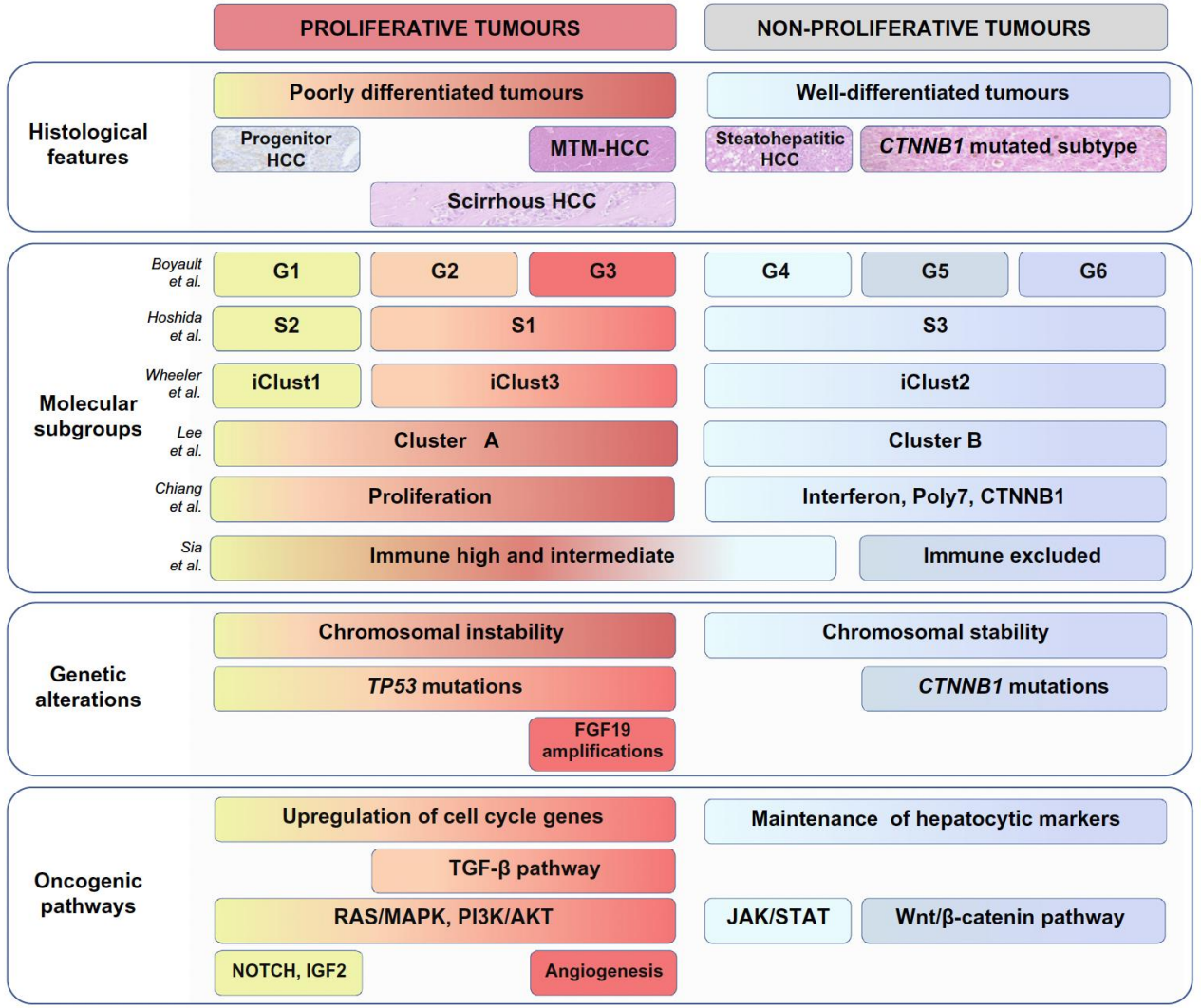
TAMs = macrophages associés aux tumeurs

Figure originale

Hétérogénéité du CHC: classification de l'OMS

≈ 35 % Huit sous-types reconnus par l'OMS

Macrotrabéculaire-massif	**Scirrheux**
Chromophobe	Fibrolamellaire
Stéatohépatitique	À cellules claires
Riche en neutrophiles	Riche en lymphocytes

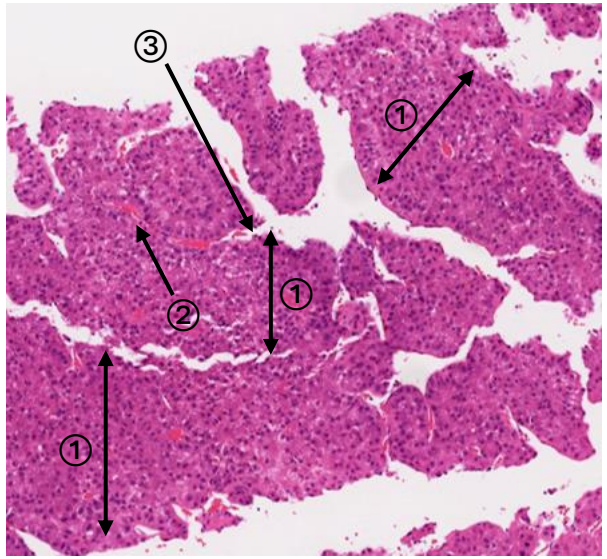


Calderaro et al., Molecular and histological correlations in liver cancer, J Hepatol 2019

Macrotrabéculaire massif (MTM)

Histopathologie

- **Architecture macrotrabéculaire** : travées de plus de six cellules d'épaisseur (< 50 % de la tumeur)
- Pattern VETC (vessels encapsulating tumor clusters) : amas tumoraux entourés d'un réseau vasculaire sinusoïdal
- **Nécrose intratumorale fréquente et souvent étendue**



① Macrotrabécules

② Réseau vasculaire

③ Espace sinusoïdal

Patient du CHUM

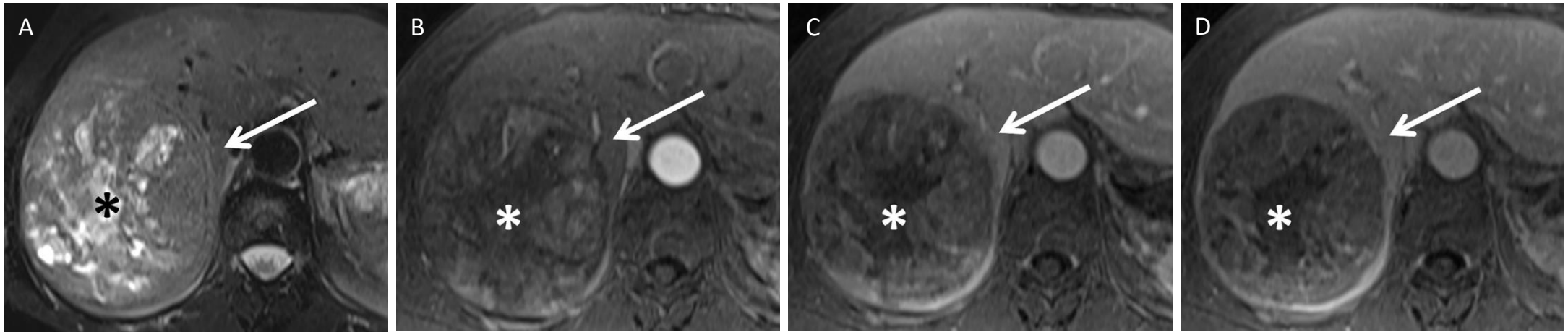
Profil moléculaire et clinique

- **Classe prolifération** ; mutations TP53 fréquentes
- **Souvent chez les patients atteints d'hépatite B**
- **Alpha-fœtoprotéine sérique élevée**
- Invasion microvasculaire fréquente au moment de la résection

Pronostic et implications thérapeutiques

- **Survie la plus courte parmi les variants du CHC**
- Taux élevé de récidive précoce après résection ou ablation percutanée
- Réponse souvent moins durable aux traitements locorégionaux

MTM – corrélats en imagerie



T2 | Phase artérielle | Phase portale | Phase tardive

Signes clés à rechercher

Nécrose intratrumorale substantielle (*) : signe le plus évocateur en IRM multiphasique se présente comme:

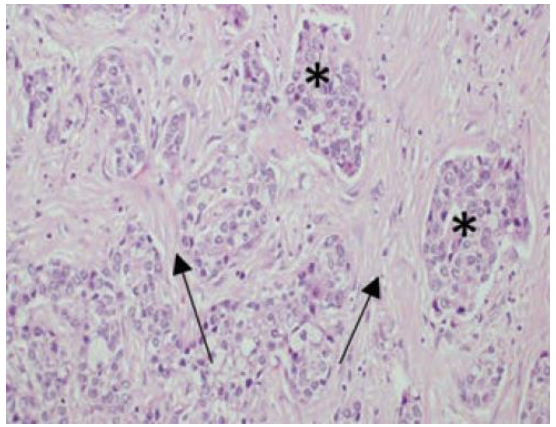
- Hypersignal en T2 occupant > 20% de la surface tumorale (A)
- Ne rehausse pas aux phases artérielle (B), portale (C) et tardive (D)

Mulé et al., Multiphase liver MRI for identifying the macrotrabecular-massive subtype of hepatocellular carcinoma, Radiology 2020

CHC scirrheux

Histopathologie

- **Stroma fibreux abondant** occupant < 50 % de la tumeur
- Travées tumorales grêles dispersées au sein de la fibrose
- Localisation volontiers sous-capsulaire
- **Absence de la nécrose massive caractéristique du MTM**



Amas de cellules tumorales (astérisques) au sein d'un stroma fibreux dense (flèches)

Loy et al., Variant hepatocellular carcinoma subtypes according to the 2019 WHO classification: an imaging-focused review, AJR Am J Roentgenol 2022

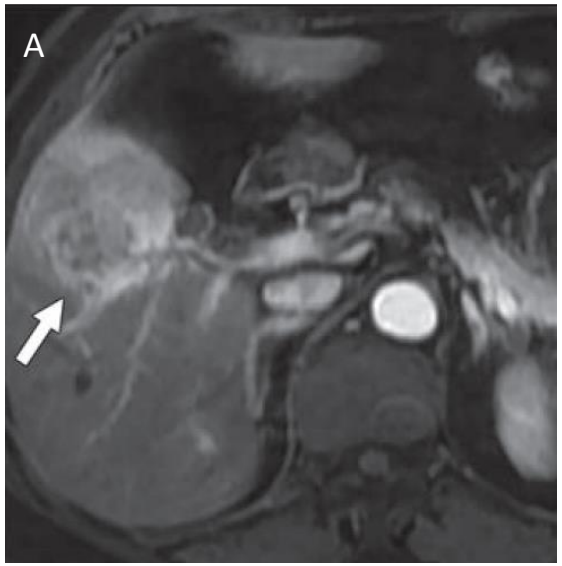
Profil moléculaire et clinique

- **Classe proliférative** ; activation de la voie TGF-β
- **Chevauchement immunophénotypique avec le cholangiocarcinome intrahépatique**
- **Alpha-fœtoprotéine variable, parfois peu élevée**

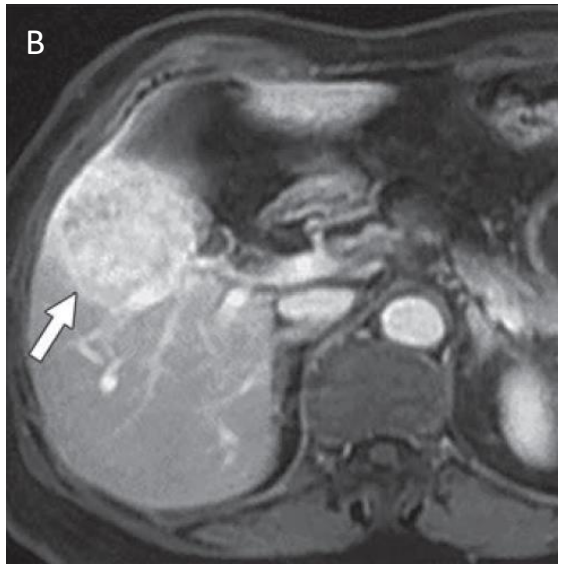
Pronostic et implications thérapeutiques

- **Pronostic intermédiaire à défavorable**
- Le diagnostic différentiel avec le cholangiocarcinome a des conséquences thérapeutiques majeures (transplantation, chimiothérapie)

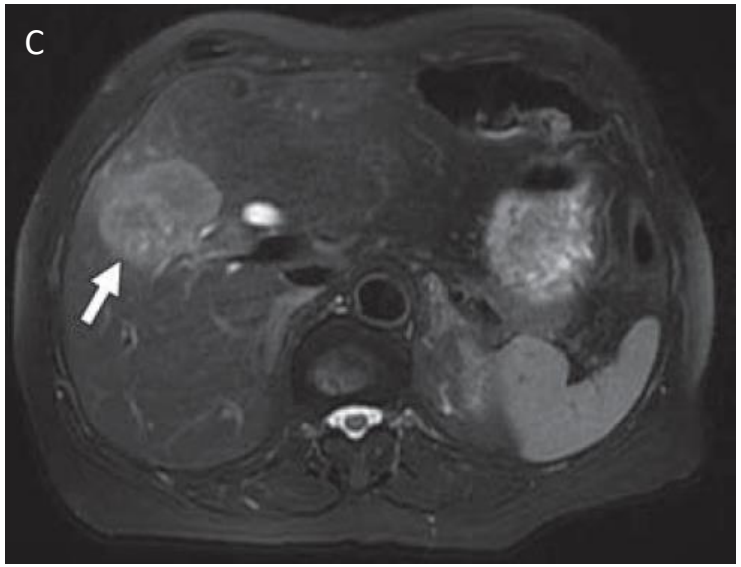
CHC scirrheux – corrélats en imagerie



T1 injecté, phase artérielle



T1 injecté, phase tardive



T2 SatFat

Signes clés à rechercher

(A) Masse lobulée aux segments IVb/V présentant un **rehaussement hétérogène** (flèche)

(B) Rehaussement progressif (flèche)

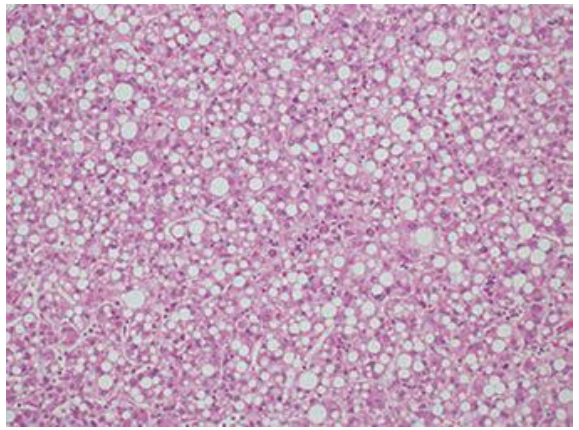
(C) Hyposignal T2 central prédominant (flèche), compatible avec un **stroma fibreux abondant**

Loy et al., Variant hepatocellular carcinoma subtypes according to the 2019 WHO classification: an imaging-focused review, AJR Am J Roentgenol 2022

Stéatohépatitique

Histopathologie

- **Stéatose des hépatocytes tumoraux**, ballonisation cellulaire
- **Corps de Mallory-Denk**
- Fibrose péricellulaire et infiltrat inflammatoire intratumoral



Zones de stéatose d'aspect évocateur de stéatohépatite

Loy et al., Variant hepatocellular carcinoma subtypes according to the 2019 WHO classification: an imaging-focused review, AJR Am J Roentgenol 2022

Profil moléculaire et clinique

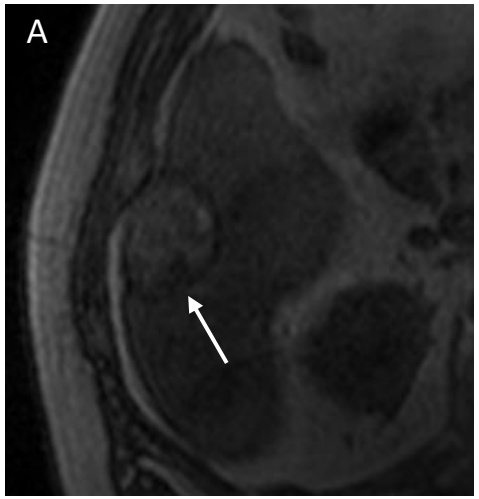
- **Classe non proliferative** ; activation de la voie IL-6 / JAK-STAT
- **Alpha-fœtoprotéine généralement basse**
- Invasion microvasculaire moins fréquente que dans les sous-types prolifératifs
- **Association fréquente au MASH ou à une consommation d'alcool**

Pronostic et implications thérapeutiques

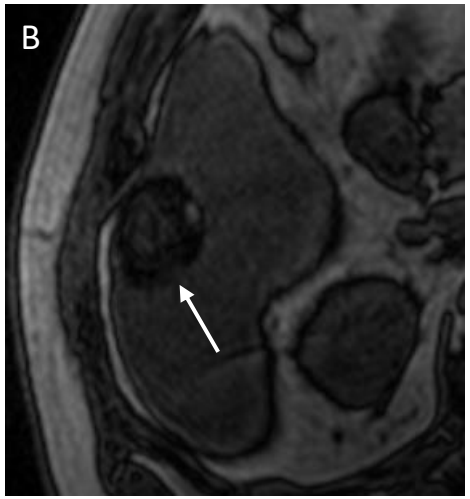
- **Pronostic généralement plus favorable**
- Sous-type dont la fréquence relative augmente avec la progression du MASH dans la population
- **Bon candidat aux traitements curatifs** lorsque la détection est précoce

Stéatohépatitique– corrélats en imagerie

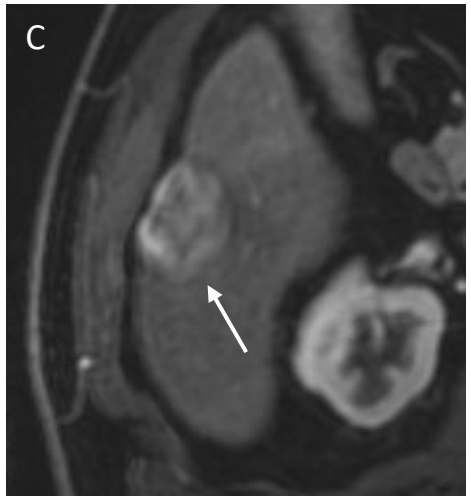
Patient du CHUM



Sequence In phase



Sequence Out of phase



T1 fat sat + gd phase artérielle



T1 fat sat + gd phase tardive (3 min)

Signes clés à rechercher

- **Graisse intratumorale** : chute du signal hétérogène dans la lésion entre le T1 en phase (A) et le T1 en opposition de phase (B). **Signe le plus évocateur du sous-type**
- **Hyperrehaussement artériel non annulaire**, souvent hétérogène (C)
- **Wash-out** aux phases portale et tardive (D)
- **Capsule** qui se rehausse en périphérie à la phase tardive (D)

L'hypoxie tumorale : mécanisme et voie HIF-1α

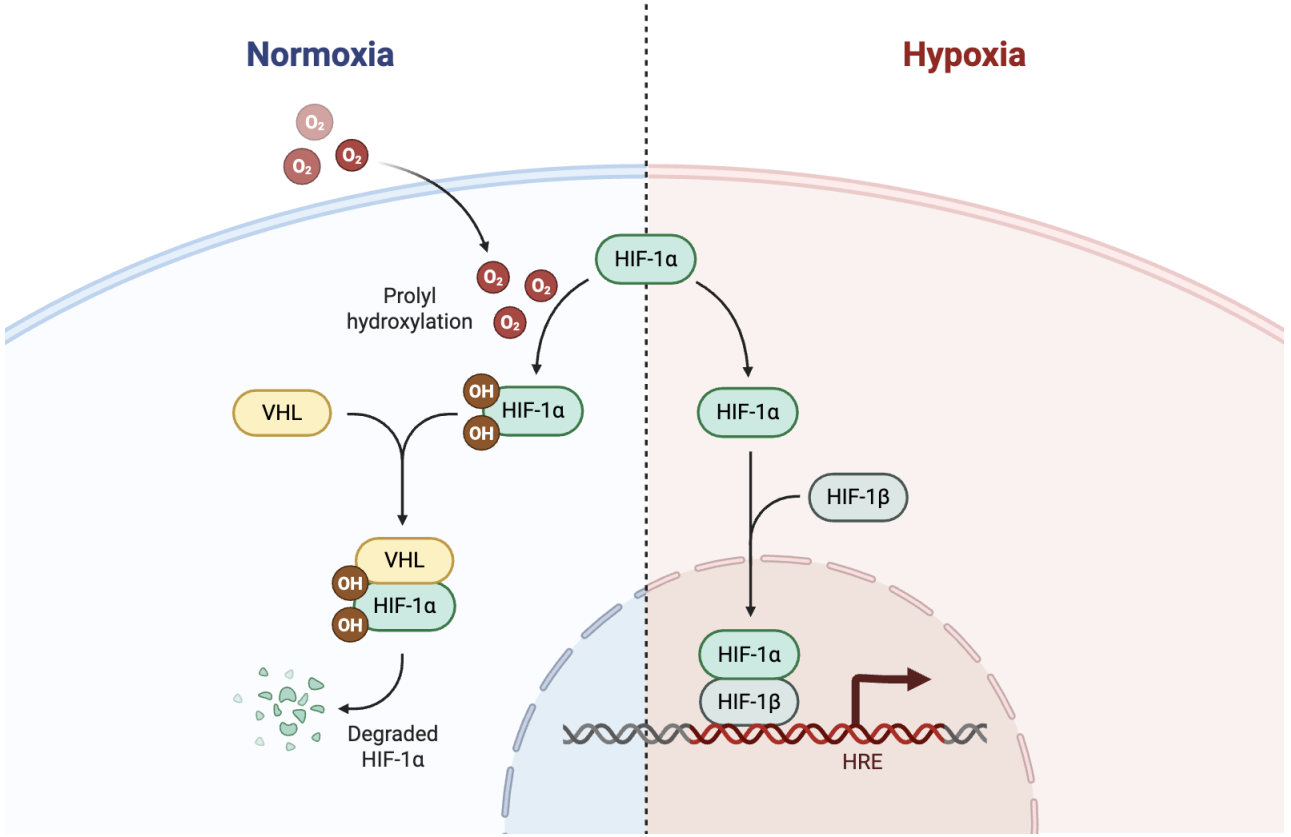
1 Prolifération
La croissance tumorale > capacité du réseau vasculaire à l'irriguer

2 Hypoxie
La pO_2 chute dans les territoires les plus éloignés des capillaires

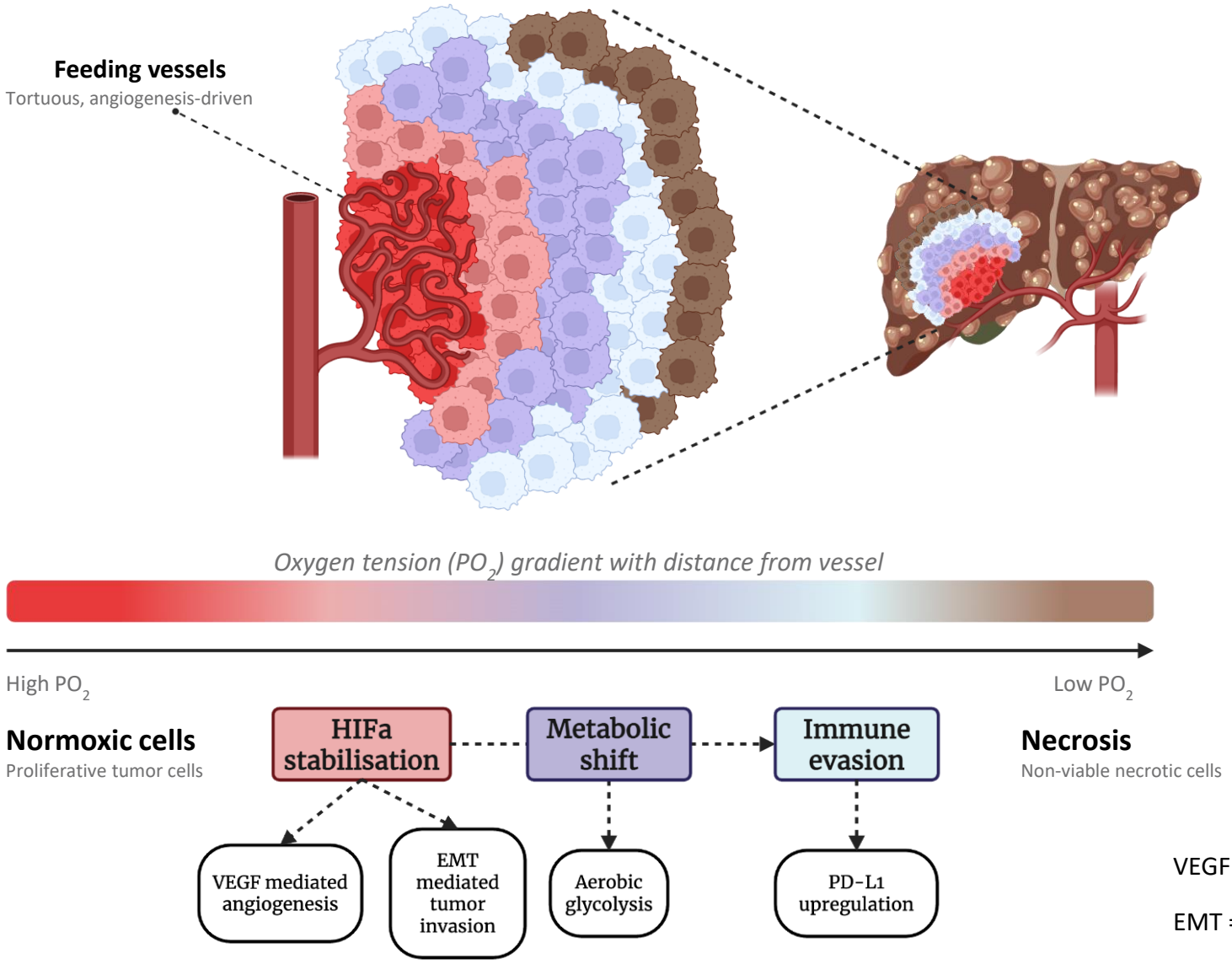
3 HIF-1α
HIF-1α se stabilise et gagne le noyau

4 Transcription
Activation de VEGF et des gènes de la transition épithélio-mésenchymateuse

5 Phénotype agressif
Néoangiogenèse anarchique, nécrose, immunosuppression



Hypoxie intratumorale dans le CHC et ses conséquences biologiques



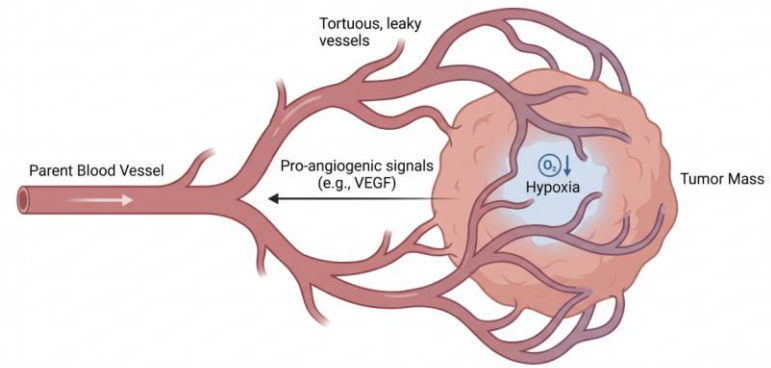
VEGF = vascular endothelial growth factor

EMT = endothelial to mesenchymal transition

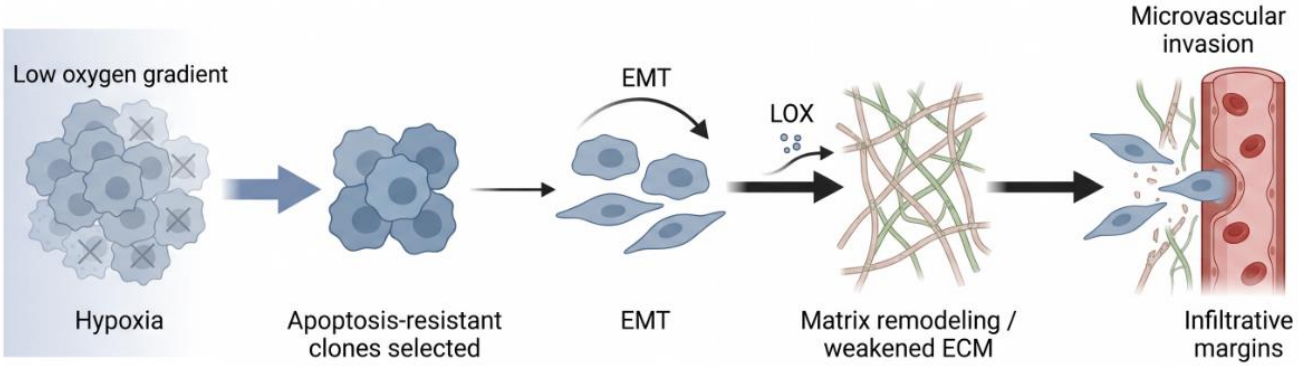
Figure originale

Conséquences biologiques de l'hypoxie dans le CHC

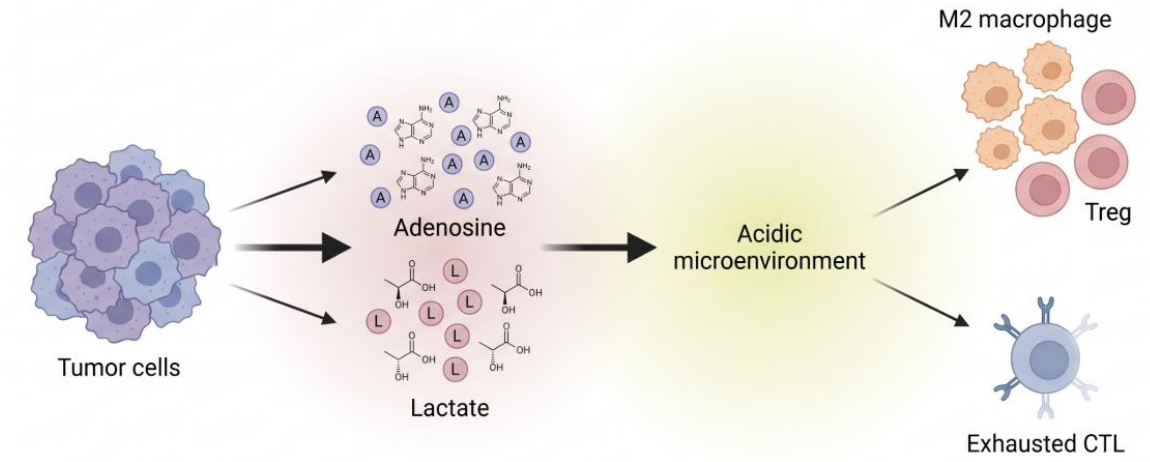
A Néoangiogenèse anarchique



B Sélection clonale et invasion



C Immunosuppression du microenvironnement



Hypoxie et résistance aux traitements

Chimioembolisation (TACE)

Ischémie tumorale

↓

Hypoxie résiduelle

↓

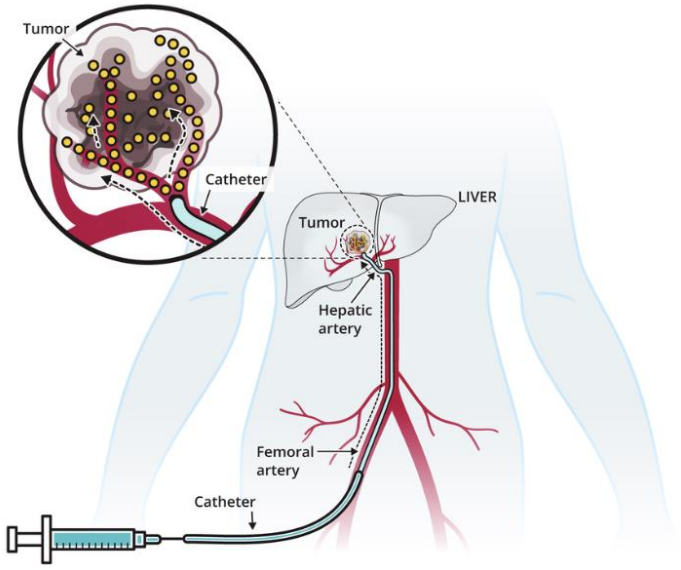
Stimulation de la voie HIF-1α / VEGF

↓

Néoangiogenèse de récupération

↓

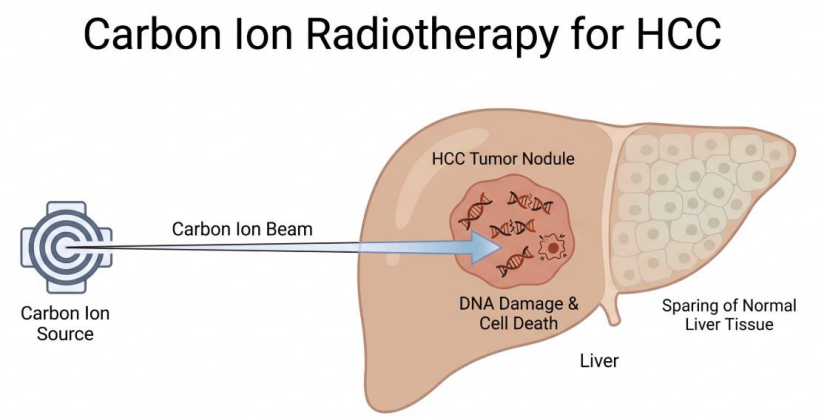
Récidive après TACE



Radioembolisation et radiothérapie

→ L'effet biologique des **rayonnements dépend en partie de l'oxygène**

→ Les **territoires hypoxiques sont intrinsèquement plus radiorésistants**



Thérapies systémiques

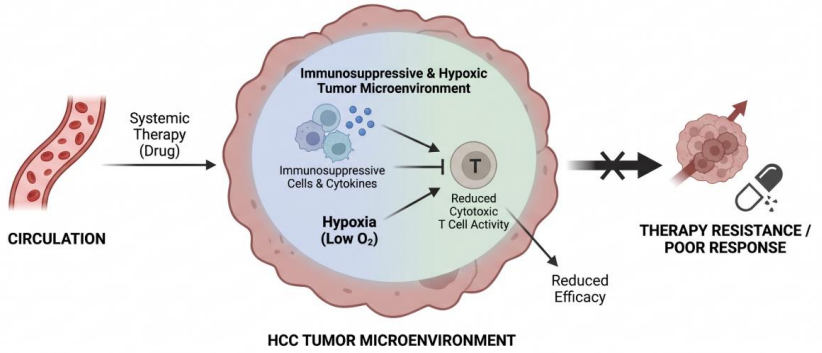
Microenvionnement hypoxique et immunosuppresseur

↓

Diminution de l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

↓

Modulation de l'effet des anti-angiogéniques



Hypoxie et résistance aux traitements

Pistes thérapeutiques explorées

Prodrogues activées par l'hypoxie

Molécules cytotoxiques libérées sélectivement en milieu pauvre en oxygène

Tran et al., Phase IB study of sorafenib and evofosfamide in advanced hepatocellular and renal cell carcinomas, Invest New Drugs 2021

Normalisation vasculaire

Doses modulées d'anti-angiogéniques visant à restaurer une perfusion efficace avant l'immunothérapie

Goel et al., Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases, Physiol Rev 2011

Finn et al., Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma, N Engl J Med 2020

Combinaisons séquentielles

Association d'un traitement locorégional et d'une immunothérapie

Sangro et al., Durvalumab with or without bevacizumab with TACE in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1), Lancet 2025

Kudo et al., TACE combined with lenvatinib plus pembrolizumab (LEAP-012), Lancet 2025

Inhibiteurs de HIF

Ciblage direct de la voie transcriptionnelle. Preuve de concept établie dans le carcinome rénal à cellules claires ; développement précoce dans le CHC

Choueiri et al., Belzutifan versus everolimus for advanced renal-cell carcinoma, N Engl J Med 2024

Imagerie de l'hypoxie en TEP

^{18}F-FMISO

Fluoromisonidazole

AVANTAGES

- **Traceur de référence : données cliniques humaines les plus abondantes**
- Captation reflétant la pO_2 dans la gamme cliniquement pertinente

LIMITES

- Cinétique lente : acquisition 2 à 4 h après injection
- Métabolisme hépatique : bruit de fond élevé dans le foie

^{18}F-FAZA

Fluoroazomycine arabinoside

AVANTAGES

- **Plus hydrophile : clairance rénale plus rapide**
- Meilleur contraste hypoxie/normoxie dès 2 h
- Dosimétrie favorable

LIMITES

- Reproductibilité spatiale inférieure à celle du FMISO
- Captation absolue plus faible : petites lésions difficiles à voir
- Peu de données hépatiques

^{18}F-HX4

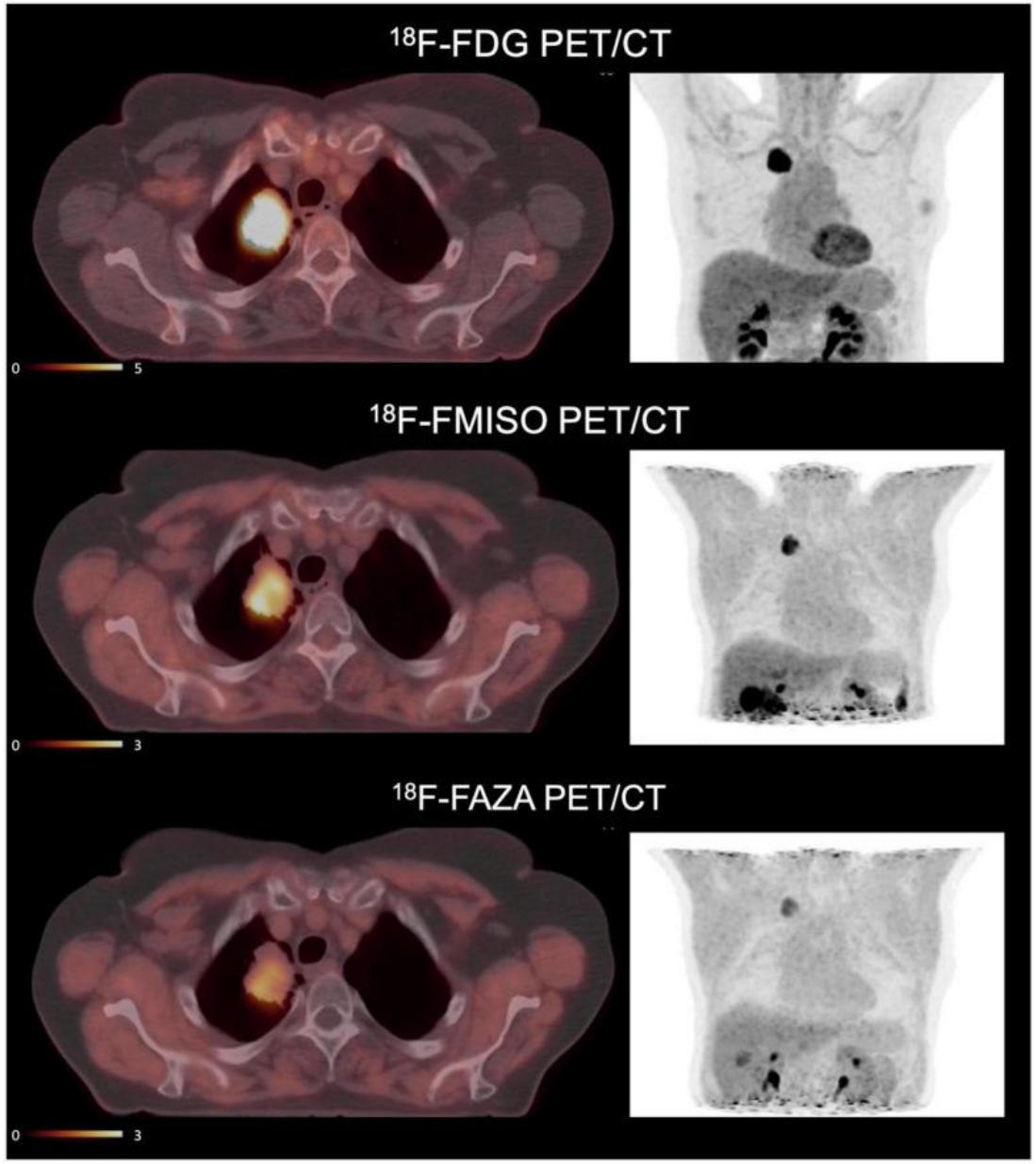
Flortanidazole

AVANTAGES

- Rapport tumeur/sang le plus élevé des nitroimidazolés fluorés
- Bonne reproductibilité test-retest
- Clairance rénale rapide

LIMITES

- Contraste optimal encore tardif (3 à 4 h)
- Disponibilité très limitée
- Validé surtout en ORL et en pathologie pulmonaire



Gouel et al., Advances in PET and MRI imaging of tumor hypoxia, Front Med 2023

III · HYPOXIE TUMORALE

Imagerie de l'hypoxie en IRM

IRM BOLD

AVANTAGES

- Sans injection, sur IRM clinique standard
- Répétable : donne accès à l'hypoxie cyclique

LIMITES

- Reflète l'oxygénation de l'hémoglobine vasculaire, non celle du tissu
- R2* perturbé par l'hémorragie, le fer et les interfaces air/tissu

IRM TOLD / OE-MRI

AVANTAGES

- Sensible à l'oxygène dissous : plus proche de l'oxygénation tissulaire
- Validée contre la pimonidazole en modèle préclinique
- Combinable au DCE dans une même séance

LIMITES

- Variation de R1 faible : rapport signal/bruit limité
- Exige une hyperoxie prolongée et bien tolérée

IRM de perfusion DCE

AVANTAGES

- Technique déjà maîtrisée et disponible en imagerie hépatique
- Quantifie la perfusion et la perméabilité
- Repère les territoires non perfusés et la nécrose

LIMITES

- Mesure la perfusion, non l'oxygénation
- Injection de gadolinium requise

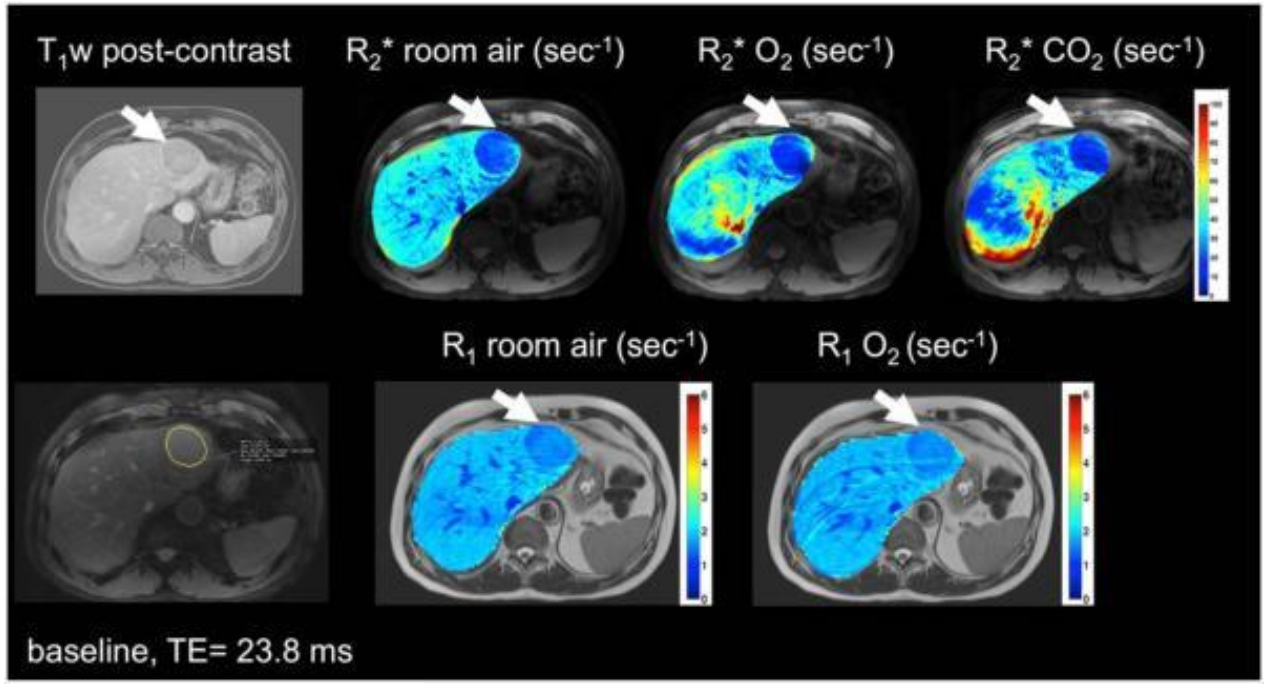
Diffusion IVIM

AVANTAGES

- Sans injection
- Sépare microperfusion et diffusion tissulaire
- Applicable au foie cirrhotique sans produit de contraste

LIMITES

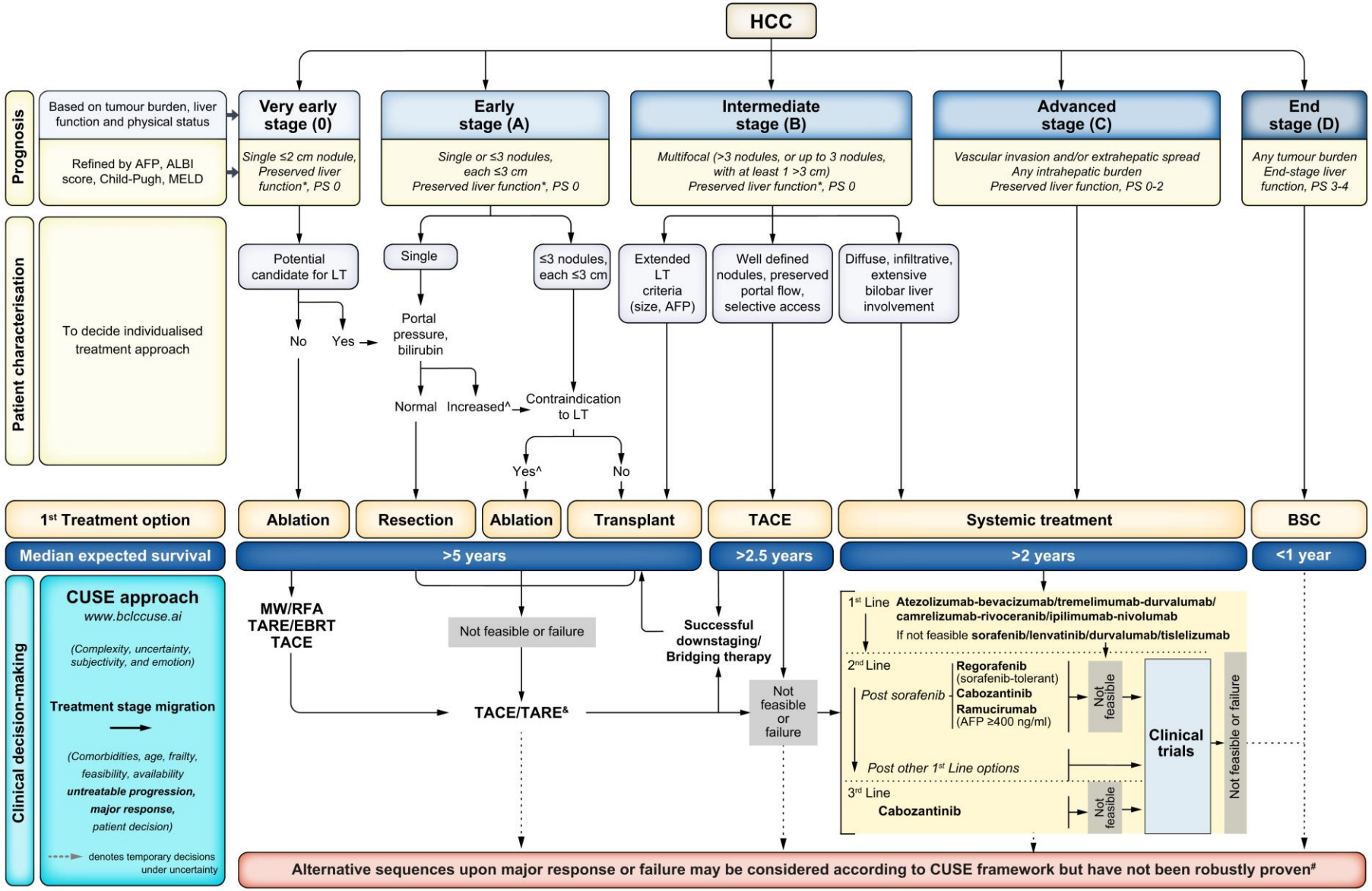
- Très sensible aux mouvements respiratoires
- Lien avec l'hypoxie indirect ; reproductibilité inter-appareils mal établie



CHC hypoxique : patron BOLD/TOLD combiné
Homme de 67 ans, CHC du lobe gauche (5,4 cm)
BOLD (R2*) : ↓ R2* sous O_2 (−18,7 %) et CO_2 (−20 %).
→ La désoxyhémoglobine, abondante dans le sang tumoral peu saturé, est convertie en oxyhémoglobine contribuant à la chute de R2*
TOLD (R1) : aucune variation significative sous O2
→ L'O2 inhalé est capté par l'Hb non saturée et consommé par les cellules ; il ne s'accumule pas sous forme dissoute donc R1 reste stable
Interprétation : une tumeur perfusée mais hypoxique

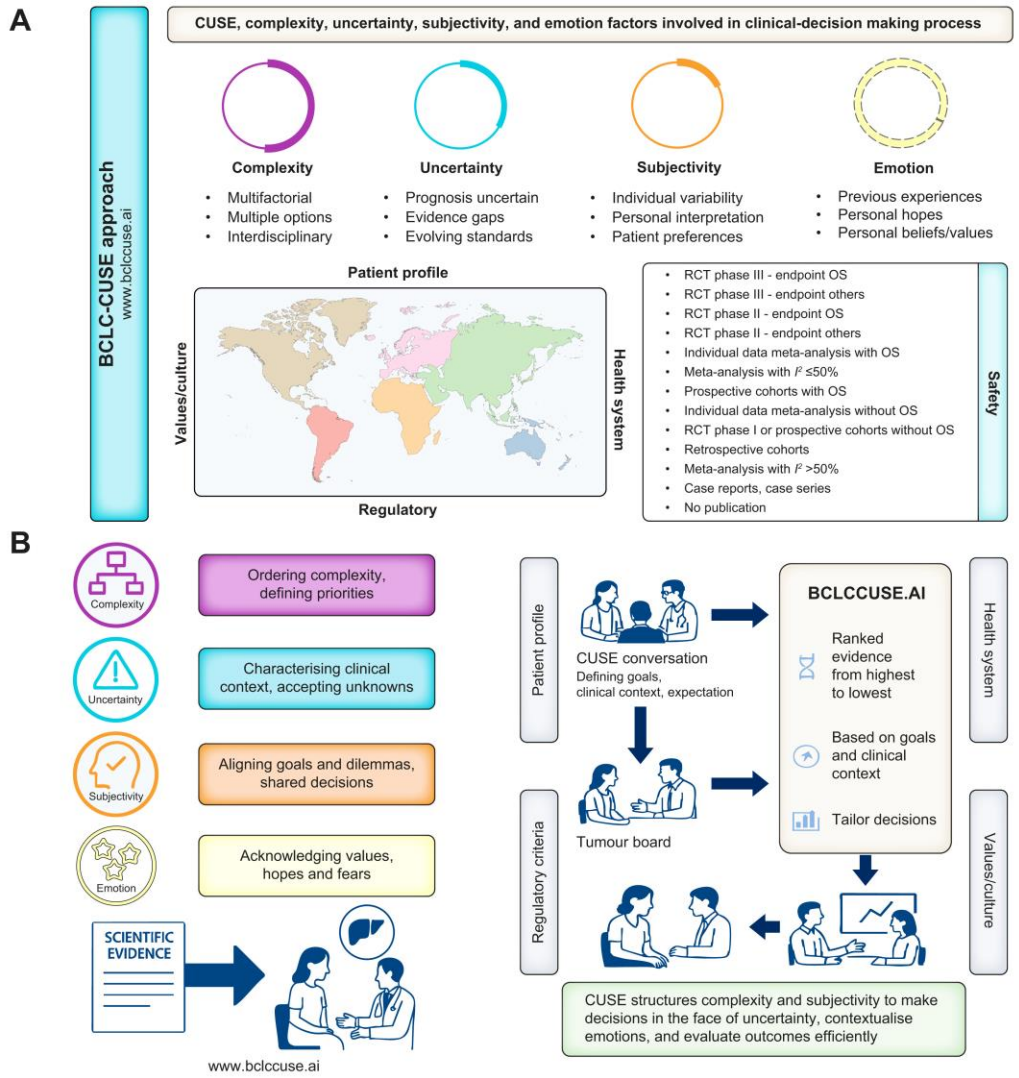
Bane et al., Feasibility and Reproducibility of BOLD and TOLD Measurements in the Liver With Oxygen and Carbogen Gas Challenge in Healthy Volunteers and Patients With Hepatocellular Carcinoma, J Magn Reson Imaging 2016

Mise à jour du BCLC 2026



Reig et al., BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendations: The 2026 update, J Hepatol 2026

La démarche CUSE



La démarche en 4 étapes

1) Définir l'objectif thérapeutique (survie, contrôle tumoral, qualité de vie, etc.)

2) Évaluer chaque option en notant la force des preuves et leurs lacunes

3) Concilier les choix avec les comorbidités, la faisabilité, le risque oncologique, ainsi que les valeurs et objectifs du patient

4) Choisir un plan, avec des réévaluations régulières à mesure que de nouvelles informations ou de nouveaux besoins apparaissent

Reig et al., BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendations: The 2026 update, J Hepatol 2026

Vers une médecine plus personnalisée

Mise à jour du BCLC 2026

Le patient au centre

- Objectif thérapeutique, valeurs, priorités et vulnérabilité du patient au cœur de la décision
- **Décision partagée, itérative et réévaluée dans le temps**

Ce que rapporte la littérature

Chaque CHC est différent

- Plusieurs sous-types histologiques de prognostics différents
- Chaque tumeur possède sa propre signature hypoxique et celle-ci est hétérogène au sein d'une même lésion
- Influence sur la réponse au traitement

Si la décision thérapeutique tient désormais compte de ce qui est propre au patient, pourquoi ne tiendrait-elle pas aussi compte de ce qui est propre à sa tumeur ?

Points pratiques à retenir

• Le CHC est **une tumeur hétérogène** dont les sous-types histologiques sont associés à des **pronostics et des réponses au traitement variables**

• L'**hypoxie** est un **déterminant majeur** de la **cancérogenèse** et de l'**agressivité** du CHC et joue un rôle dans la **résistance aux traitements**

• La **stratégie BCLC 2026** représente une avancée vers **une médecine plus personnalisée**

• Une **meilleure validation clinique** des outils d'imagerie fonctionnelle hépatique avancée dont l'**imagerie de l'hypoxie** ouvre la voie à son **intégration dans les algorithmes décisionnels**, pour une stratification du risque et une **personnalisation thérapeutique accrue** dans le CHC

MERCI

ASSOCIATION DES RADIOLOGISTES DU QUÉBEC

SRQ

CRCHUM
CENTRE DE RECHERCHE
Centre hospitalier
de l'Université de Montréal

Université de Montréal