

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2020

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE

par

Romain THIAUDIERE

né le 03/04/1990 à Poitiers

---

Présentée et soutenue publiquement le 18 mars 2020

---

**L'hépatocholangiocarcinome, une tumeur primitive hépatique rare à composante mixte :  
caractérisation radiologique en utilisant les critères Li-RADS en comparaison aux  
carcinomes hépatocellulaires et aux cholangiocarcinomes intra-hépatiques**

---

Président : Monsieur le Professeur Eric FRAMPAS

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jérémie MEYER

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Jean-François MOSNIER

Monsieur le Docteur Anthony DOHAN

Monsieur le Docteur Yann TOUCHEFEU

## **REMERCIEMENTS**

### **A Monsieur le Président du Jury,**

#### **Monsieur le Professeur Eric FRAMPAS**

Professeur de Radiologie – CHU de Nantes

Merci de présider ce jury. J'ai eu la chance de travailler plusieurs semestres au sein de votre service et de bénéficier de vos enseignements ainsi que de votre bienveillance. Je vous témoigne ici toute ma reconnaissance.

### **Au Directeur de Thèse,**

#### **Monsieur le Docteur Jérémy MEYER**

Radiologue – CHU de Nantes

Merci d'avoir dirigé cette thèse et d'avoir partagé ton savoir. Tu as su me guider, à travers tes remarques pertinentes, vers la réussite de ce travail. Je te remercie pour tous les moments passés à l'hôpital et en dehors.

### **Aux membres du Jury,**

#### **Monsieur le Professeur Jean-François MOSNIER**

Professeur en Anatomopathologie – CHU de Nantes

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de participer au jury. Bien que n'ayant pas eu l'occasion de travailler à vos côtés, bénéficier de votre expertise dans votre domaine est honneur.

#### **Monsieur le Docteur Anthony DOHAN**

Maitre de conférence des universités et Radiologue – AP-HP Hôpital Cochin

Merci d'avoir accepté de participer au jury ainsi que de juger cette thèse. Vous m'avez fait l'honneur de m'accueillir dans votre service afin d'inclure les patients de votre centre. Merci aussi pour votre disponibilité et votre aide. Je vous témoigne ma gratitude.

#### **Monsieur le Docteur Yann TOUCHEFEU**

Hépatogastro-entérologue – CHU de Nantes

Merci d'avoir accepté de juger ce travail, de participer au jury et de nous avoir permis d'utiliser une partie des données de votre travail sur les hépatocholangiocarcinomes réalisé avec Docteur Salimon. Veuillez trouver par la présente la marque de ma reconnaissance.

Merci à l'équipe d'hépatogastro-entérologie et d'anatomopathologie du CHU de Nantes, pour avoir accepté de partager leurs données suite à l'étude de 2018.

Merci au Professeur Philippe SOYER, au service d'hépatogastro-entérologie et d'anatomopathologie de l'hôpital Cochin pour leurs patients inclus au sein de l'étude.

Merci au Professeur Jean-Pierre TASU pour les dossiers poitevins inclus dans l'étude.

Merci au Docteur Bernard BRANGER pour son aide et sa formation concernant la partie statistique, ainsi que sa disponibilité.

### **A mes formateurs, collègues, amis et famille.**

## TABLE DES MATIERES

|  |    |
|--|----|
| REMERCIEMENTS .....  | 2  |
| ABBREVIATIONS .....  | 4  |
| I. INTRODUCTION .....  | 5  |
| A. Généralités .....   | 7  |
| 1. Hépatocholangiocarcinome .....                                  | 7  |
| 2. Cholangiocarcinome intra-hépatique .....                        | 9  |
| 3. Carcinome hépatocellulaire .....                                | 11 |
| B. Diagnostic et imagerie.....                                     | 13 |
| 1. Li-RADS 2017 .....  | 14 |
| 2. Hépatocholangiocarcinome .....                                  | 26 |
| 3. Cholangiocarcinome intra-hépatique .....                        | 30 |
| 4. Carcinome hépatocellulaire .....                                | 33 |
| C. Objectifs de l'étude .....                                      | 38 |
| II. MATERIEL ET METHODES .....                                     | 39 |
| A. Critères d'inclusion et appariement.....                        | 39 |
| B. Protocole d'imagerie .....                                      | 40 |
| C. Recueil de données .....  | 41 |
| D. Analyse statistique .....                                       | 48 |
| III. RESULTATS.....  | 49 |
| A. Données épidémiologiques et biologiques .....                   | 49 |
| B. Caractéristiques radiologiques.....                             | 53 |
| C. Résumé des données des différents groupes et associations ..... | 64 |
| D. Concordance inter-observateur .....                             | 69 |
| IV. DISCUSSION .....   | 70 |
| V. LIMITES DE L'ETUDE .....  | 77 |
| VI. CONCLUSION .....   | 78 |
| BIBLIOGRAPHIE.....   | 79 |
| ANNEXES.....   | 83 |
| SERMENT D'HIPPOCRATE .....   | 88 |

## ABBREVIATIONS

18- FDG : 18- Fluorodéoxyglucose.

95% CI : Intervalle de confiance à 95%.

ACE (marqueur tumoral) : Antigène Carcino-Embryonnaire.

AC-HB : Agent de Contraste Hépatobiliaire.

ADC : *Apparent Diffusion Coefficient* : calcul automatique de l'ADC sur les séquences IRM de Diffusion.

$\alpha$ FP (marqueur tumoral) : Alphafoetoprotéine.

APHE : *Arterial Phase Hyperenhancement* : hypervascularisation au temps artériel.

AP-HP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris.

CA 19-9 (marqueur tumoral) : Antigène carbohydrate 19-9.

CC : Cholangiocarcinome.

CCi : Cholangiocarcinome intra hépatique.

CHC : Carcinome hépatocellulaire.

CHCC : Hépatocholangiocarcinome.

cHCC-CCA : combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma

DWI : *Diffusion Weighted Images* : séquences IRM de Diffusion.

FS : Fat Sat : saturation de la graisse.

InVS : Institut National de Veille Sanitaire.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

LI-RADS: *The Liver Imaging Reporting and Data System*.

LR : catégorie Li-RADS.

NASH : Non Alcoholic Steato Hepatitis (Stéatose hépatique non alcoolique).

ROI : *Region Of Interest* : Région épileptique d'intérêt au scanner.

T1 : séquence IRM T1.

T2 : séquence IRM T2.

TDM : Tomodensitométrie.

TEP : Tomographie par émission de positions.

TIV : *Tumor in vein*.

UH : Unité Hounsfield.

VHB : Virus de l'hépatite B.

VHC : Virus de l'hépatite C.

Vs : versus.

## **I. INTRODUCTION**

L'hépatocholangiocarcinome (CHCC), est une tumeur primitive hépatique rare, présentant une hétérogénéité histo-pathologique importante. A l'heure actuelle, nous ne possédons que peu de données épidémiologiques, pronostiques et thérapeutiques. Au sein de la littérature, cette tumeur est connue sous plusieurs nomenclatures, avec des dénominations mixtes, combinées ou encore hybrides (1). En 2018, un document consensuel ayant pour but la standardisation de la définition et du diagnostic en défini sa nomenclature officielle : cHCC-CCA (Combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma) (2). Cette tumeur est de composante mixte, présentant des caractéristiques histologiques, morphologiques et phénotypiques intermédiaires, combinant à la fois le carcinome hépatocellulaire (CHC) et le cholangiocarcinome (CC) dans sa forme intra hépatique (CCi).

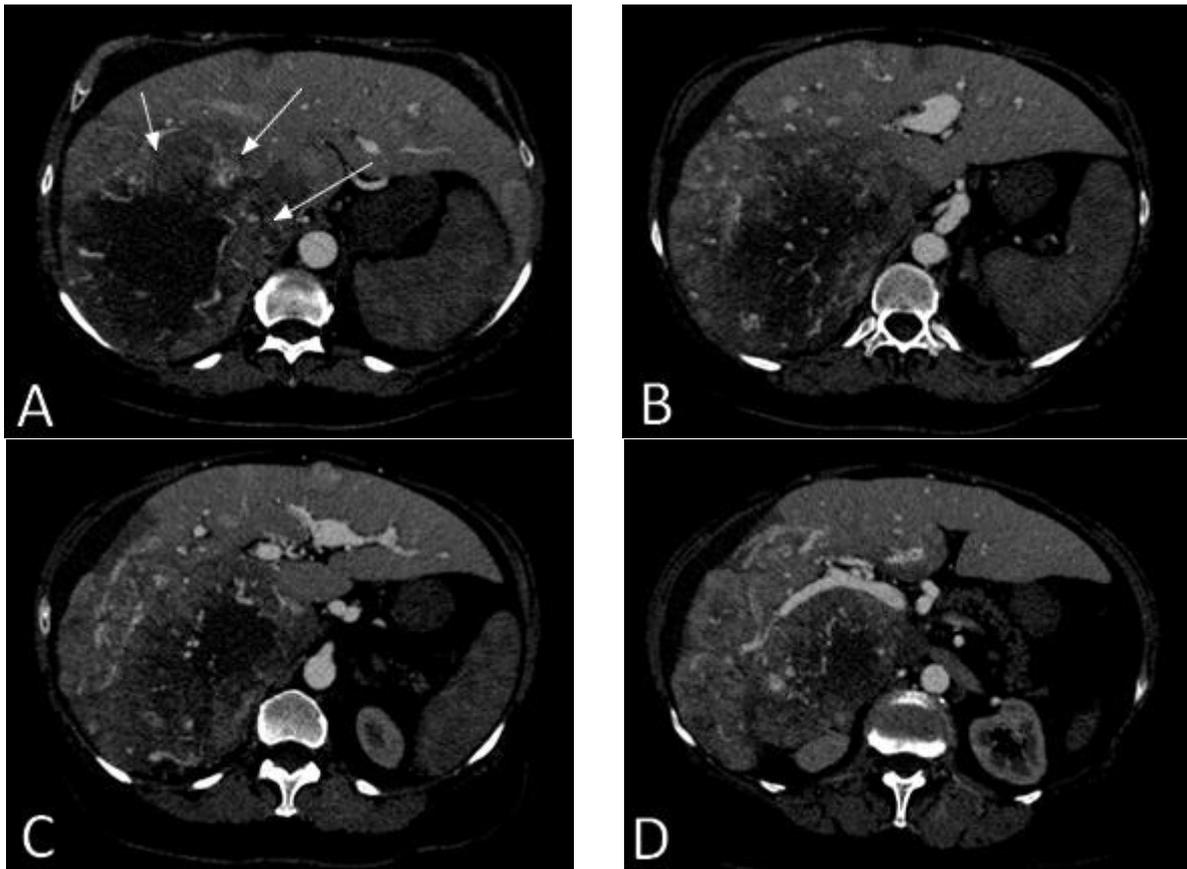
Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur développée à partir des cellules hépatocytaires (hépatocytes), majoritairement sur une cirrhose, plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique et plus exceptionnellement sur un foie sain.

Quant aux cholangiocarcinomes (CC), ils sont un ensemble de cancers développés à partir des cellules biliaires aussi appelées cholangiocytes. En fonction de leur origine anatomique, les CC peuvent être classés en trois entités distinctes : les cholangiocarcinomes intra hépatiques (CCi), les tumeurs hilaires ou péri-hilaires (tumeur de Klatskin) et les CC distaux développés sur les voies biliaires extra hépatiques.

Le CHCC fut décrit pour la première fois en 1903 (3). La première classification histologique apparaît en 1949 par Allen et Lisa (4), qui classèrent le CHCC en trois types histologiques différents (type A, B ou C). Le premier regroupant des nodules séparés et individualisables de CHC et de CCi, le second des nodules contigus, puis le troisième des nodules mixtes et non individualisables. L'OMS a reconnu le CHCC en tant qu'entité distincte et sa dernière classification histologique en date est celle de 2010 (5), dissociant deux types de tumeur. Le type « classique » est caractérisé par des zones mélangées de CHC et de CCi « typiques » associées à des zones de transition présentant une morphologie intermédiaire. Le type avec « caractéristiques de cellules souches », moins courant, lui-même subdivisé en sous types : typique, intermédiaire et cholangiocellulaire. L'origine des hépatocholangiocarcinomes reste

cependant discutée, elle pourrait être en lien avec la transformation de cellules progénitrices hépatiques bipotentes, capables de subir une différenciation bidirectionnelle, en cellules hépatocytaires et en cellules épithéliales des canaux biliaires (6,7). La découverte de signatures génomiques communes entre CHCC, CHC et CCI permet de renforcer cette hypothèse (8).

Ci-dessous, au sein de la *figure 1*, voici l'exemple d'un hépatocholangiocarcinome infiltrant.



**Figure 1.** Exemple d'un hépatocholangiocarcinome multinodulaire de forme infiltrante sur plusieurs coupes successives d'un scanner au temps portal.

## **A. Généralités**

### **1. Hépatocholangiocarcinome**

#### **a. Epidémiologie**

Contrairement au CHC et au CCI, il existe peu de données épidémiologiques, pronostiques et thérapeutiques concernant l'hépatocholangiocarcinome. Ces données se basent souvent sur des études rétrospectives et monocentriques, avec des petites cohortes et des variations significatives au sein des populations étudiées. Les données épidémiologiques sont probablement sous estimées, non seulement du fait des défis diagnostiques de cette tumeur, mais également en raison d'un manque de consensus antérieur concernant la nomenclature. De plus, il existe une importante hétérogénéité des données du fait de l'importante variabilité des critères d'inclusion histologiques.

L'incidence rapportée par certaines études est estimée entre 0,4 et 14,2% des tumeurs hépatiques malignes primitives, dépendant notamment de la zone géographique et des critères d'inclusion (2,8,9), mais il semblerait que l'incidence soit en réalité inférieure à 5% (10). D'autres études, s'intéressant seulement aux patients ayant bénéficiés d'une hépatectomie, retrouvent une incidence estimée entre 1,0 et 4,7%. L'incidence exacte n'est donc pas encore connue. De plus, celle-ci dépend fortement de la zone géographique, reflétant probablement la variabilité des facteurs de risques notamment de la prévalence d'agents infectieux et de facteurs environnementaux (1).

Plusieurs études rapportent un comportement plus agressif et un pronostic plus sombre (11). La médiane de survie globale pour les patients traités par hépatectomie curative est médiocre, estimée entre 18 et 22 mois. Celle-ci est estimée entre 6 et 12 mois pour les tumeurs non résécables (10).

#### **b. Facteurs de risque**

Le CHCC présente une prédominance masculine et certains de ces facteurs de risque seraient communs avec le CHC. Il s'agit de la cirrhose, l'hépatite chronique B et C, l'obésité, le diabète, la NASH (Non Alcoholic Steato Hepatosis) et la consommation excessive d'alcool. D'autres seraient communs au CC, comme l'infection aux douves du foie, les lithiases intra-hépatiques et la cholangite sclérosante primitive bien que peu souvent associée au CCI (1,9,12).

### c. Présentation clinique

Comme le CCI, le CHCC est souvent diagnostiqué à un stade tardif et les patients sont rarement symptomatiques au stade précoce de la maladie. Toutefois, à un stade avancé, il peut être observé des douleurs abdominales, des signes en lien avec la présence d'ascite, en lien avec une cholestase (ictère, prurit, selles décolorées, urines foncées), une asthénie, une perte de poids, une fièvre ou encore des sueurs nocturnes.

### d. Traitement

Peu de données sont disponibles concernant le pronostic des CHCC ayant bénéficié d'une transplantation hépatique ou d'une hépatectomie partielle.

Le traitement n'est pas clairement codifié, ces tumeurs étant souvent exclues des essais prospectifs. Le traitement chirurgical associant hépatectomie partielle avec résection ganglionnaire hilare reste le pilier du traitement lorsqu'il est envisageable (9) et reste le seul traitement curatif disponible. Toutefois, les patients restant longtemps asymptomatiques, la maladie est souvent diagnostiquée à un stade avancé et l'approche chirurgicale n'est donc pas possible. Le traitement optimal des CHCC non résécables reste quant à lui encore flou étant donné le manque de données disponibles. A ce jour, le traitement standard des CHCC non résécables est le Sorafénib. Concernant les traitements systémiques, l'étude de *Salimon et al.* de 2018 suggère chimiosensibilité (association gemcitabine – sels de platine) des CHCC non résécables (12). Selon plusieurs études récentes, la thérapie locorégionale semble être efficace en cas de non résécabilité, notamment par chimioembolisation ou en thermoablation par radiofréquence (10). L'étude rétrospective de *Ka Wing Ma et al.* de 2017 s'intéressant aux CHCC et aux CCI retrouvait des résultats oncologiques médiocres à long terme malgré une chirurgie de résection curative tandis que la transplantation hépatique constituait une meilleure option de traitement pour les patients pris en charge précocement (13).

La connaissance croissante de la génétique permet de caractériser de mieux en mieux ces tumeurs et permettra ainsi d'aboutir au développement de nouveaux traitements ciblés (9).

## **2. Cholangiocarcinome intra-hépatique**

### **a. Epidémiologie**

Le cholangiocarcinome intra-hépatique (CCi) représente environ 10% des tumeurs hépatiques primitives. Il s'agit de la seconde tumeur hépatique primitive en termes de fréquence, après le CHC (13). L'incidence globale augmente sensiblement au cours des 40 dernières années et est estimée à 2,1 pour 100000 habitants dans les pays occidentaux, avec une importante variabilité géographique (0,3 pour 100000 habitants au Canada et jusqu'à 80 pour 100000 habitants dans le nord de la Thaïlande). Cette augmentation pourrait être liée, en partie, à une amélioration de la détection, du diagnostic et de la codification. Le taux de mortalité liée au CCi augmente également, multipliée par 15 au Royaume-Uni entre 1968 et 1996, multipliée par 30 en Italie en 20 ans et par 3 en Allemagne entre 1998 et 2008 (14). Les CCi sont des tumeurs de diagnostic parfois difficile, de mauvais pronostic et qui présentent des possibilités thérapeutiques limitées. Celles-ci sont cependant de plus en plus connues et apparaissent comme un groupe particulier au sein des cholangiocarcinomes, justifiant une prise en charge spécifique.

Le CCi représente 5 à 10% des CC. La forme la plus fréquente des CC est péri-hilaire (Klatskin), représentant 60 à 70% des CC, suivie de la forme distale, représentant 20 à 30% des CC (15).

### **b. Facteurs de risque**

Les études épidémiologiques sont souvent difficiles à interpréter car elles mélangent les diverses formes de CC (CCi, Klatskin et CC distal). Toutefois, les variations géographiques et ethniques dans l'épidémiologie des CCi suggèrent la présence d'influences génétiques et environnementales. En occident, ils surviennent dans plus de 30 % des cas sur une hépatopathie chronique sous-jacente.

Les facteurs de risque des CCi sont, par fréquence décroissante, les kystes du cholédoque ou des voies biliaires dont la maladie de Caroli (16), les douves *opisthorchis viverrini* et *clonorchis sinensis*, les lithiases intra-hépatiques, la cirrhose de toute cause (17), l'hépatite chronique B (18), l'hépatite chronique C (19), une consommation excessive d'alcool (17), le diabète et l'obésité / syndrome métabolique (20). L'inflammation chronique des voies biliaires reste classiquement en cause. La cholangite sclérosante primitive est cependant rarement associée au risque de CCi dans sa forme nodulaire.

### **c. Présentation clinique**

Au stade précoce de la maladie, les patients sont généralement asymptomatiques et le diagnostic se fait de manière fortuite ou lors d'un examen de dépistage dans le cadre d'une hépatopathie chronique. A un stade plus avancé, il peut être observé une altération de l'état général, des douleurs abdominales, des signes de cholestase (ictère, prurit, selles décolorées, urines foncées), une hépatomégalie tumorale, une fièvre néoplasique ou encore des sueurs nocturnes.

### **d. Traitement**

La 7e édition de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) de 2010 comprend une classification permettant d'orienter le traitement et prenant en compte des facteurs pronostiques tels que le nombre de tumeurs (la taille tumorale n'étant pas liée au pronostic) et l'envahissement vasculaire. Le traitement curatif consiste en une résection chirurgicale, réservé aux tumeurs uniques sans envahissement vasculaire (T1) et les tumeurs résécables multifocales sans envahissement vasculaire (T2). La chimiothérapie est le traitement standard en situation palliative. Pour les tumeurs non résécables mais limitées au foie, une stratégie basée sur le traitement des CHC, en utilisant des traitements locorégionaux (radiofréquence, radiothérapie, chimioembolisation et radioembolisation), peut faire l'objet de discussions au sein de réunions de concertation pluridisciplinaire.

### **3. Carcinome hépatocellulaire**

#### **a. Epidémiologie**

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la tumeur hépatique primitive la plus fréquente (environ 90% des tumeurs primitives) et le 5<sup>ème</sup> cancer dans le monde, présentant une variabilité géographique avec une fréquence plus élevée en Afrique sub-saharienne et en Asie du sud-est (21). Le pic d'incidence est de 70 ans en Occident, plus jeune pour l'Afrique sub-saharienne et l'Asie du sud-est. Il s'agit d'une complication majeure de la plupart des maladies chroniques du foie, qui survient le plus souvent au stade de cirrhose, dans 75 à 80% des cas (22). Il représente la deuxième cause de décès lié au cancer dans le monde, avec 854 000 nouveaux cas, soit 7% de tous les cancers et 810 000 décès par an (21). Selon le rapport InVS 2013 (Institut National de Veille Sanitaire), l'incidence annuelle du CHC en France en 2012 était de 12,1/100000 chez l'homme et 2,4/100000 chez la femme. Les 30 dernières années ont été marquées par une forte augmentation de l'incidence et de la mortalité dans les pays industrialisés, probablement liée à plusieurs facteurs, notamment l'accroissement des cas liés au VHC, une meilleure identification diagnostique, ainsi qu'une meilleure prise en charge des autres complications de la cirrhose (14,23). Dans les pays non développés, son incidence a considérablement augmenté ces vingt dernières années du fait de l'augmentation de l'incidence des hépatites virales B et C. L'INCa (Institut National du Cancer) et l'InVS ont estimé que le nombre de nouveau cas de tumeurs primitives en France (toutes tumeurs confondues) était passé de 1800 en 1980 à 7100 en 2008 et 8723 en 2012.

#### **b. Facteurs de risque**

Le CHC est classiquement associé aux hépatopathies chroniques, indépendamment de la cause spécifique de la maladie. Les causes d'hépatopathies les plus fréquentes sont les causes toxiques/nutritionnelles (alcool, diabète et obésité, aflatoxine, tabac), les causes infectieuses (hépatite B ou C chronique), les affections génétiques (hémochromatose, tyrosinose, déficit en alpha1-antitrypsine) ainsi que les causes immunologiques (hépatite chronique auto-immune, cirrhose biliaire primitive). En Europe, en Amérique du Nord et au Japon, le CHC touche principalement des patients cirrhotiques. Le CHC sur foie sain (non cirrhotique) reste exceptionnel, avec une incidence évaluée inférieure à 10 %, souvent associé à une infection virale B, présentant un rôle carcinogène direct.

### **c. Présentation clinique**

Le diagnostic de cirrhose, atteinte prédisposant au développement de CHC, peut être fortement évoqué sur des critères cliniques, biologiques (taux de prothrombine, plaquettes, albuminémie, marqueurs de fibrose), endoscopiques (varices œsophagiennes) et morphologiques (dysmorphie hépatique et signes d'hypertension portale). En l'absence d'argument en faveur d'une cirrhose, une biopsie du foie non tumoral est indispensable afin d'en apporter la preuve. La valeur des tests non invasifs de fibrose (Fibrotest®, Fibroscan®,...) n'est cependant pas connue en présence d'une tumeur hépatique.

La présence de signes cliniques directement dus au cancer témoigne souvent d'un CHC évolué, avec plus ou moins envahissement vasculaire et/ou biliaire. Cependant les patients peuvent présenter les symptômes classiques d'une insuffisance hépatocellulaire ou d'une hypertension portale plus ou moins compliquée (hémorragie sur rupture de varices œsophagiennes par exemple).

### **d. Traitement**

Il existe plusieurs options thérapeutiques curatives et/ou palliatives du CHC, dont l'accès dépend du terrain et comorbidités sous-jacentes, de la fonction hépatique ainsi que de l'extension tumorale (atteinte limitée au foie, envahissement local ou à distance). Le principal traitement curatif à ce jour reste la transplantation hépatique. Les autres traitements curatifs, plus ou moins associés à un traitement adjuvant, comportent la résection chirurgicale (hépatectomies partielles) et les ablations percutanées (radiofréquence, micro-ondes) dès lors que les critères sont réunis. Lorsque les patients sont inéligibles à un traitement curatif, des options palliatives sont disponibles : chimioembolisation intra-artérielle ou traitements systémiques. Les traitements systémiques de première ligne sont le Sorafénib et le Lenvatinib (inhibiteurs de la tyrosine kinase). En seconde ligne sont disponibles le Régorafénib, le Cabozantinib et le Ramucirumab. De nombreux traitements sont actuellement à l'étude, comportant notamment les immunothérapies. De plus, d'autres méthodes sont en cours de développement ou en cours de validation, notamment la radiothérapie interne sélective. La prise en charge thérapeutique actuelle dans le CHC est en pleine mutation.

## B. Diagnostic et imagerie

La biopsie avec analyse histo-pathologique reste le Gold standard pour la caractérisation des tumeurs hépatiques. Celle-ci est réalisée le plus souvent sous anesthésie locale, par voie transpariétale ou transjugulaire si présence de contre-indication (thrombopénie inférieure à 60 G/L, anomalie de la coagulation (taux de prothrombine inférieur à 50 %), ascite cliniquement décelable, angiocholite, absence de coopération du patient, kyste hydatique non préalablement traité, foie vasculaire...), en utilisant des aiguilles de 14 à 18 Gauges, en foie tumoral et non tumoral dès que possible. En cas de traitement percutané, une biopsie par l'aiguille introductrice est conseillée lors de la première séance, si celle-ci n'a pas été réalisée au préalable. Le bilan d'imagerie est réalisé à visée diagnostique, pronostique et pré-thérapeutique, s'appuyant sur le scanner et l'IRM ± l'échographie. La caractérisation lésionnelle repose en grande partie sur l'examen de la vascularisation de la lésion elle-même.

A la différence des autres cancers, le diagnostic de CHC peut être posé par des critères non invasifs basés notamment et majoritairement sur l'imagerie, dans des situations bien définies et donc sans qu'aucune preuve histologique ne soit nécessaire. Il s'agit des critères de Barcelone révisés (AASLD 2011, EASL 2012) ou bien dernièrement des critères de la classification Li-RADS (The Liver Imaging Reporting and Data System) mise à jour en 2018 (25).

Les protocoles d'imagerie sont globalement standardisés et doivent comprendre une injection avec acquisitions multiphasiques. Le protocole scanner de base comprend une acquisition abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste iodé, en quatre temps : sans injection, temps artériel, temps portal (60 à 70 secondes) et temps tardif (3 à 10 minutes).

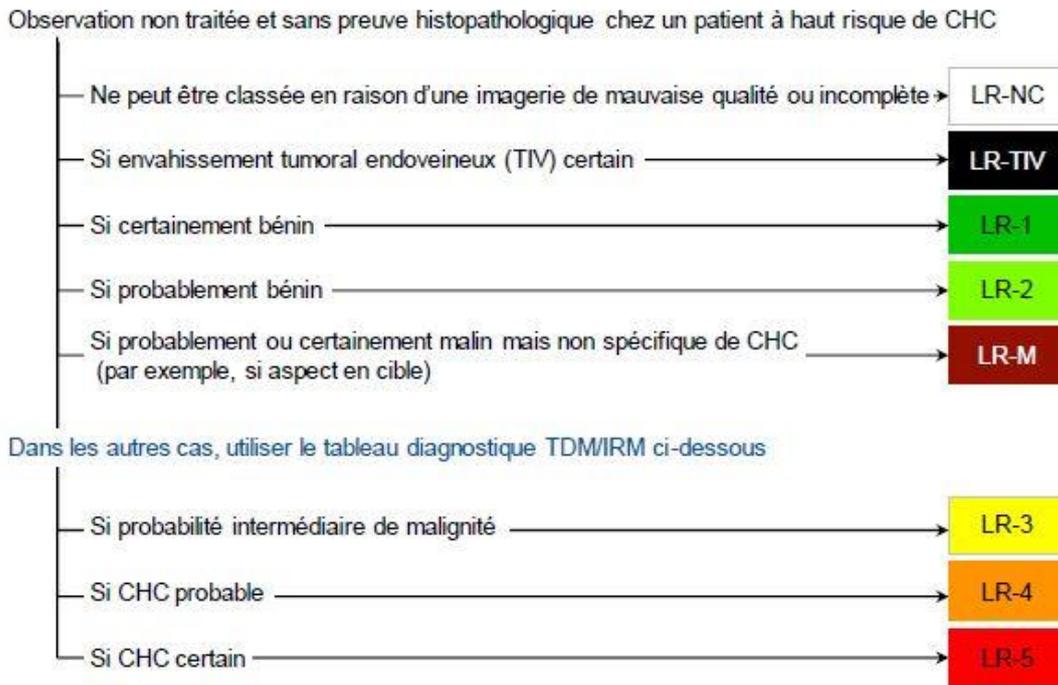
Quant au protocole classique d'IRM, il comprend : des séquences T2 et T2 Fat Sat (FS), des séquences T1 in et out (phase et opposition de phase), des séquences de Diffusion (DWI) avec différentes valeurs de B et calcul de l'ADC ainsi que des séquences T1 FS avec injection de Gadolinium et acquisitions à différentes phases (sans injection, artérielle à 35 secondes, portale entre 60 et 70 secondes et tardive entre 3 et 10 minutes). L'IRM demeure l'examen le plus performant pour la détection et la caractérisation des différents nodules hépatiques sur cirrhose (24).

## **1. Li-RADS 2017**

Le Li-RADS (The Liver Imaging Reporting and Data System) est un système de standardisation pour la terminologie, l'interprétation et la rédaction du compte rendu radiologique des lésions hépatiques chez les patients à risque de développer un CHC, c'est-à-dire les patients atteints de cirrhose ou ayant des facteurs de risque de CHC, permettant ainsi de définir une conduite à tenir selon différentes catégories (*cf figure 2*). Celui-ci a été créé par un comité de radiologues de l'ACR (American College of Radiology) ayant une expérience dans l'imagerie hépatique, travaillant en collaboration avec des chirurgiens hépatobiliaires, des hépatologues et des anatomopathologistes. Il est à destinée des radiologues, médecins spécialistes et médecins généralistes. Il a pour objectif d'améliorer la communication entre radiologues et cliniciens, réduire l'omission d'informations pertinentes au sein des comptes rendus, réduire la variabilité et les erreurs d'interprétation ainsi que faciliter le suivi (24). Le Li-RADS a été construit pour minimiser les risques d'inscrire sur liste de transplantation hépatique un patient pour un nodule ou plusieurs nodules hépatiques qui ne seraient pas un CHC. Il optimise donc la spécificité et il est normal que certains CHC appartiennent aux catégories Li-RADS de probabilité intermédiaire.

Cette classification est applicable au scanner, à l'IRM mais aussi aux échographies, notamment l'échographie de contraste (25). Il permet aux radiologues d'assigner à chaque observation, une catégorie reflétant sa probabilité d'être un CHC et ainsi de définir une conduite à tenir, via la présence de critères majeurs et de critères auxiliaires. Une observation est définie comme toute anomalie ou lésion focale intra hépatique visible en imagerie. Les catégories Li-RADS diagnostiques s'appliquent aux observations non traitées et non référencées histologiquement tandis que les catégories Li-RADS de réponse au traitement sont destinées aux patients présentant un CHC prouvé et traité.

Le Li-RADS est un outil évolutif et enrichi par la rétroaction des utilisateurs, mis à jour depuis la publication de sa première édition en 2011. La dernière version disponible en date est celle de 2017 et a bénéficié d'ajustements en 2018. Les anciennes versions ne donnaient pas de conduite à tenir concernant les tumeurs malignes autres que les CHC (nouvelle catégorie LR-M) et les lésions ayant une probabilité intermédiaire d'être un CHC.



**Figure 2.** Catégories diagnostiques LI-RADS v2017 (24).

**a. Population cible**

La population cible inclut les patients avec cirrhose et les patients à haut risque de CHC : infection chronique par le VHB ou VHC, CHC actuel ou antérieur, antécédent de transplantation hépatique, ainsi que les patients candidats à la transplantation hépatique. Devant l'absence de données suffisantes, le Li-RADS ne s'applique pas aux enfants. Celle-ci ne s'applique pas non plus aux patients avec une cirrhose secondaire à une fibrose hépatique congénitale ou à une maladie vasculaire (syndrome de Budd-Chiari, occlusion chronique de la veine porte, insuffisance cardiaque, hyperplasie nodulaire régénérative ou télangiectasies hémorragiques héréditaires) en raison de la diminution de la spécificité des critères dans cette population chez qui il existe fréquemment des nodules hypervasculaires à la phase artérielle (26).

**b. LR-NC (non catégorisable)**

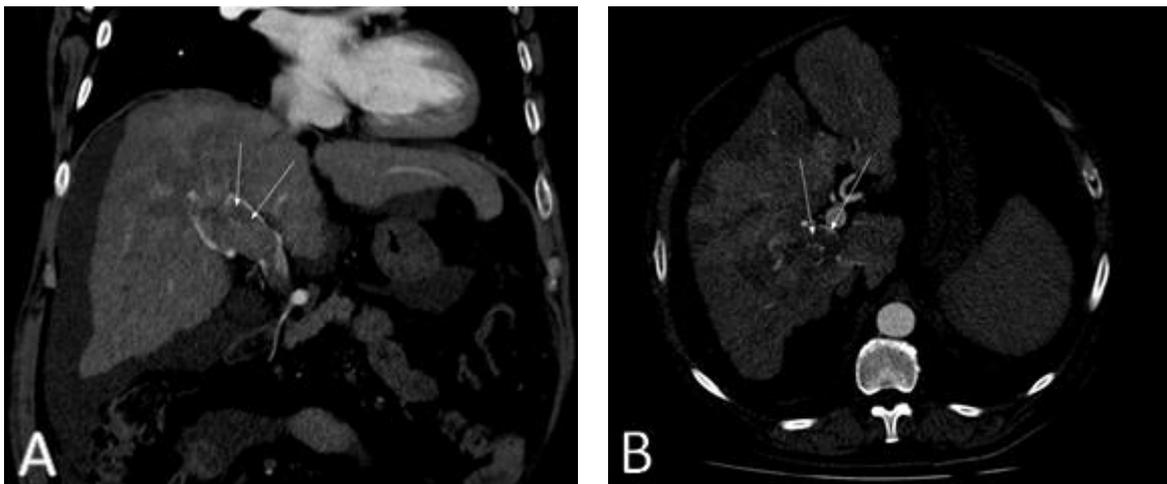
La catégorie LR-NC correspond à une observation ne pouvant être classée en raison d'images non interprétables. Cela peut être dû à la présence d'artefacts, de contre-indication au produit de contraste, d'un examen incomplet ou d'une qualité insuffisante. Si toutefois, les limitations techniques de l'examen affectent seulement l'évaluation des critères auxiliaires, la catégorie LR-NC ne doit pas être attribuée. Si l'examen ne permet pas l'analyse du foie en totalité, alors seules les observations de la partie manquante pourront être assignées LR-NC. Une observation dont la catégorie est difficile d'interprétation en raison de la coexistence de critères de malignité et de bénignité ou d'une sémiologie atypique ne doit pas être classée LR-NC.

Pour ce groupe, il faudra donc répéter l'examen ou changer de modalité dans un délai inférieur à trois mois.

c. **LR-TIV (tumor in vein)**

La catégorie LR-TIV a été intégrée dans la version 2017, elle regroupe les tumeurs présentant soit un envahissement tumoral intraveineux, soit un rehaussement tissulaire intraveineux (cf *figure 3*). Les signes radiologiques indirects suggérant cet envahissement sont : un élargissement de la veine, une occlusion veineuse avec des parois mal définies et une restriction de la Diffusion intraveineuse. La catégorie LR-TIV peut s'appliquer à différents types de lésions malignes comme les CHC, les CCI ou encore les CHCC. En cas d'incertitude sur la présence d'un envahissement tumoral intraveineux, il est recommandé de ne pas classer comme LR-TIV.

Il sera important de préciser si cette catégorie est associée ou non à une masse parenchymateuse discernable et il faudra avoir recours à une biopsie suivie d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.



**Figure 3.** Scanner abdominal au temps artériel, en coupe coronale (A) puis axiale (B).  
Exemple d'envahissement tumoral intraveineux du tronc porte chez un patient cirrhotique, avec présence d'un rehaussement tissulaire intravasculaire.

#### d. LR-M

Les patients à risque de développer un CHC sont également à risque de développer d'autres tumeurs hépatiques malignes telles que le CCI, le CHCC ou encore des métastases hypervasculaires d'une tumeur primitive extra-hépatique. Plus rarement il peut même s'agir d'entités bénignes telles que des hémangiomes scléreux ou des abcès. La catégorie LR-M intègre des observations en faveur d'une entité maligne probable ou certaine mais non spécifiques de CHC.

Il peut s'agir notamment d'un aspect en cible, correspondant soit à une hypervascularisation plus marquée de la périphérie de la lésion, un lavage périphérique et un rehaussement central tardif (après la phase artérielle), soit à un hypersignal T2 périphérique et iso ou hyposignal central. Il peut aussi se voir sur les séquences de Diffusion en IRM, avec une restriction de la Diffusion plus marquée de la périphérie de la lésion. Cet aspect serait caractéristique des CCI, des CHCC et de certaines métastases (27) mais peut aussi être retrouvé dans des CHC atypiques. C'est pourquoi sa présence ne permet pas d'exclure définitivement la possibilité d'un CHC.

Lorsqu'il n'y a pas d'aspect en cible, un ou plusieurs des signes suivant peuvent être identifiés pour attribuer la catégorie LR-M : une forme tumorale infiltrante, la présence de nécrose ou d'ischémie sévère, une restriction de la Diffusion ou tout autre signe que le radiologue juge évocateur d'une autre lésion maligne. La lésion hépatique ne doit pas démontrer d'envahissement tumoral intraveineux (LR-TIV).

Pour cette catégorie, il faudra donc avoir recours à une réunion de concertation pluridisciplinaire et, dans la plupart des cas, à une biopsie.

#### e. LR-1 et LR-2

La catégorie LR-1 référence les observations présentant des caractéristiques typiquement bénignes. De nombreuses entités entrant dans ce groupe existent. Le Li-RADS ne fournit donc pas critères d'imagerie stricts mais s'appuie sur les connaissances des radiologues.

Il peut s'agir par exemple de kystes biliaires, de troubles de la perfusion, de plages de stéatose focale (ou d'épargne stéatosique), de cicatrices focales, d'angiomes et d'anomalies vasculaires (28). Une observation disparaissant sans traitement est également classée LR-1.

Concernant la catégorie LR-2, elle regroupe les images ayant des caractéristiques évocatrices d'une pathologie bénigne et donc du groupe LR-1, associées à une ou plusieurs atypies. Celle-ci inclue aussi les nodules inférieurs à 20mm sans critères de CHC, LR-M ou autres critères de malignité. Si un nodule possède une taille supérieure à 20mm, il doit être classé au moins LR-3. Bien qu'il s'agisse de tumeurs bénignes, l'hyperplasie nodulaire focale et l'adénome hépatique devraient être classés LR-3. En effet, ces entités devraient être considérées comme un diagnostic d'exclusion chez des patientes à risque de développer un CHC devant la présence de critères radiologiques se chevauchant avec ceux des CHC (28).

Pour ces deux groupes, il n'y a donc pas nécessité de surveillance rapprochée, les patients retournant à une surveillance semestrielle. Dans quelques cas de la catégorie LR-2, il peut se discuter l'intérêt d'un examen de contrôle dans un délai inférieur à six mois.

#### f. LR-3, LR-4 et LR-5

Ces trois catégories regroupent les lésions présentant des caractéristiques évocatrices de CHC, par probabilité croissante (intermédiaire, probable et certaine). Celles-ci sont classées grâce à des critères majeurs (*cf figure 6*) et des critères auxiliaires bien définis.

Un des principes du Li-RADS est de fournir une spécificité proche de 100% concernant le groupe LR-5, afin d'avoir un diagnostic certain. Cependant, cela se répercute sur sa sensibilité. En effet, certains CHC, seront catégorisés LR-M, LR-4, LR-3 ou exceptionnellement LR-2. Ce compromis est absolument nécessaire afin d'éviter un traitement inapproprié, comme la transplantation hépatique par exemple (28).

Les lésions inférieures à 10mm ne peuvent pas être classées LR-5 du fait de leur faible spécificité.

La catégorie LR-3 pourra bénéficier d'un contrôle ou d'un examen d'imagerie alternatif dans un délai de 3 à 6 mois.

Concernant le groupe LR-4, il faudra une réunion de concertation pluridisciplinaire pour décision de prise en charge pouvant inclure une biopsie.

Il n'y aura pas besoin de biopsie pour les lésions de la catégorie LR-5. En effet, le diagnostic de CHC est posé, il faudra avoir recours à une réunion de concertation pluridisciplinaire afin d'envisager la prise en charge thérapeutique.

#### g. Critères majeurs

- Hypervascularisation au temps artériel (APHE) : rehaussement artériel supérieur en intensité ou en densité à celui du foie à la phase artérielle. Il peut être de topographie périphérique et/ou centrale (non rim).

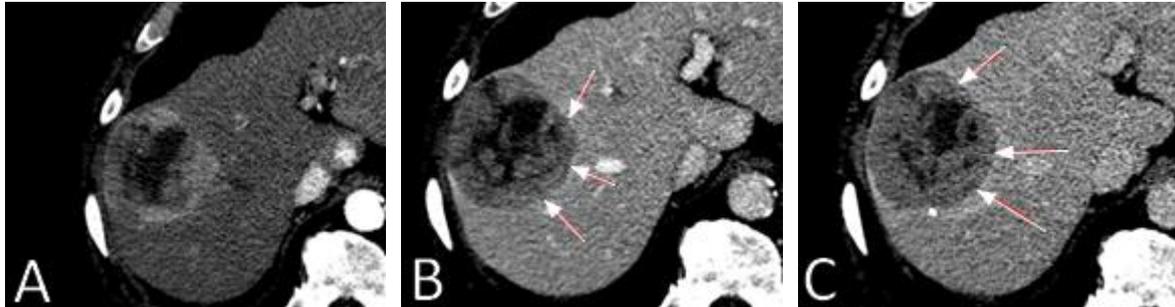
- Taille lésionnelle : plus grand diamètre axial, marge externe à marge externe, incluant une éventuelle capsule périphérique et utilisant des fenêtres de valeurs en millimètres (0-10, 10-19, >20). La mesure se fait de préférence sur la phase ou la séquence sur laquelle l'observation est la mieux délimitée. Il faut éviter d'utiliser la phase artérielle et la séquence de Diffusion, ainsi que de prendre en compte les anomalies perfusionnelles péri-lésionnelles. Au cours du suivi, il est conseillé de comparer la taille sous la même modalité, la même phase, la même séquence et dans le même plan.

- Capsule périphérique : anneau périphérique lisse et uniforme de rehaussement observé à la phase portale et/ou tardive (*cf figure 4*). La présence d'une capsule en imagerie ne signifie pas toujours la présence d'une véritable capsule en histologie. Celle-ci ne doit pas être confondue avec le rehaussement en couronne (critère auxiliaire).

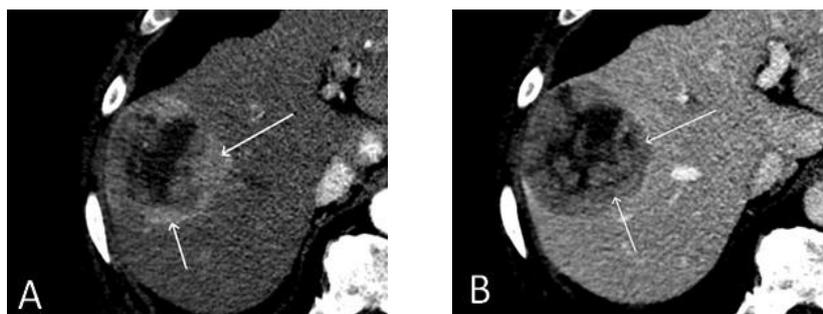
- Wash-out (lavaque secondaire) : réduction du degré de rehaussement partielle ou totale d'une lésion par rapport au parenchyme hépatique normal, d'une phase précoce à une phase plus tardive comparativement au parenchyme hépatique (*cf figure 5*). Les limites de ce critère visuel sont la présence d'une capsule rehaussée et d'une lésion hypointense ou hypodense avant injection, car elles peuvent contribuer à donner l'illusion de la perception d'un Wash-out (26).

- Croissance significative : augmentation du diamètre d'au moins 5mm et égal ou supérieur à 50% en comparant avec un examen antérieur de moins de six mois. Des ajustements ont été réalisés en 2018 concernant la classification Li-RADS, permettant ainsi d'inclure, au sein du critère « croissance significative », les nouvelles lésions de plus de 10mm comparativement avec un examen de moins de 2 ans ainsi que les lésions avec une augmentation de leur diamètre supérieur à 100% comparativement avec un examen de plus de six mois (29).

Une lésion classée LR-5 sera donc forcément supra centimétrique et présentera une hypervascularisation à la phase artérielle. Elle devra bénéficier d'au moins un critère majeur pour les lésions de plus de 20mm et au moins deux critères majeurs pour les lésions entre 10 et 19mm.



**Figure 4.** Scanner au temps artériel, portal puis tardif. Exemple de capsule périphérique d'un carcinome hépatocellulaire nodulaire, dont l'intensité se majore progressivement.



**Figure 5.** Scanner au temps artériel (A) puis portal (B) en coupes axiales. Exemple d'un Wash-out au temps portal d'une portion d'un carcinome hépatocellulaire.

#### Tableau diagnostique TDM/IRM

| Hypervascularisation à la phase artérielle (HVPA)  |        | Pas de HVPA |      | HVPA non-périphérique |             |      |
|--|--------|-------------|------|-----------------------|-------------|------|
| Taille de l'observation (mm)   |        | < 20        | ≥ 20 | < 10                  | 10-19       | ≥ 20 |
| Nombre de critères majeurs:<br>• « Capsule » se rehaussant<br>• « Lavage » non-périphérique<br>• Croissance supérieure au seuil de progression | Aucun  | LR-3        | LR-3 | LR-3                  | LR-3        | LR-4 |
|  | Un     | LR-3        | LR-4 | LR-4                  | LR-4 / LR-5 | LR-5 |
|  | ≥ Deux | LR-4        | LR-4 | LR-4                  | LR-5        | LR-5 |



Les observations dans ces cellules sont classées selon le critère majeur additionnel  
 • LR-4 - si « capsule » se rehaussant  
 • LR-5 - si « lavage » non périphérique ou croissance supérieure au seuil de progression

*En cas d'incertitude sur la présence d'un critère majeur: considérer le critère comme absent*

**Figure 6.** Critères TDM et IRM LI-RADS 2017 pour les catégories LR-3, LR-4 et LR-5.  
 HVPA = APHE : Arterial Phase Hyperenhancement. TDM : tomodensitométrie.  
 IRM : Imagerie par Résonance Magnétique (24).

#### **h. Critères auxiliaires**

Ces critères, associés aux critères majeurs, permettent d'ajuster la probabilité de CHC et d'améliorer la détection des observations. Pris isolément, ils ne permettent pas une catégorisation fiable et sont donc considérés auxiliaires. Il existe trois groupes de critères radiologiques permettant d'ajuster d'une ou plusieurs catégories, sans toutefois aller au-delà de LR-4 (*cf figure 7*). En effet, le surclassement en LR-5 n'est pas permis. L'absence de critères auxiliaires ne doit pas être utilisée pour ajuster une catégorie. Lorsque des critères en faveur de bénignité et de malignité sont présents pour la même observation, il est recommandé de ne pas ajuster la catégorie. Enfin, lorsque le radiologue hésite entre deux catégories, il est préférable de choisir celle qui reflète le plus faible degré de probabilité diagnostique. A noter, que certains critères ne sont disponibles qu'en IRM ou qu'en IRM avec agents de contraste hépatobiliaire (AC-HB).

*Le premier groupe concerne les critères auxiliaires en faveur de malignité, non spécifique de CHC :*

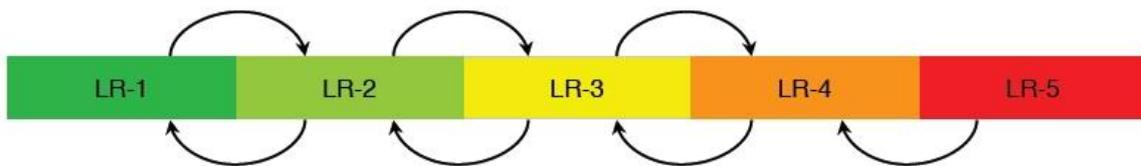
- visibilité en échographie comme nodule distinct.
- croissance inférieure au seuil de progression.
- rehaussement périphérique en couronne.
- épargne stéatosique au sein d'une masse solide.
- restriction de la Diffusion.
- hypersignal T2 d'intensité modérée.
- masse épargnée par une surcharge ferrique environnante.
- hypointensité à la phase transitionnelle et/ou hépatobiliaire avec AC-HB.

*Le second groupe réunit les critères auxiliaires en faveur de CHC :*

- capsule périphérique non rehaussée.
- aspect de « nodule dans un nodule ».
- aspect en mosaïque.
- charge graisseuse intralésionnelle plus marquée que le foie adjacent.
- contenu hématique au sein de la masse.

Enfin, le troisième groupe concerne les critères en faveur de bénignité :

- stabilité en taille avec recul supérieur à deux ans, diminution de la taille.
- cinétique de rehaussement similaire au rehaussement vasculaire.
- vaisseaux non déformés.
- charge ferrique intralésionnelle plus marquée que le foie adjacent.
- hypersignal T2 d'intensité marquée.
- isointensité à la phase hépatobiliaire avec les AC-HB.



**Figure 7.** Règles d'attribution des critères auxiliaires selon LI-RADS (24).

## **2. Hépatocholangiocarcinome**

### **a. Anatomopathologie**

Le diagnostic repose sur l'analyse histo-pathologique, notamment grâce à l'immunohistochimie et peut être facilité par des analyses génétiques. Il faut donc avoir recours à des biopsies ciblées représentatives et étendues.

Il s'agit d'une tumeur probablement sous diagnostiquée pour plusieurs raisons. Pour les lésions biopsiées, il peut exister une insuffisance d'échantillonnage, en lien avec le matériel utilisé (variabilité dans le calibre des aiguilles de prélèvement) ou avec la technique, en effet les CHCC présentant un double contingent, un prélèvement peut alors en intéresser un seul (30). De plus, avec les critères actuels de diagnostics non invasifs, une majorité des lésions hépatiques ne bénéficient pas de biopsie et un CHC peut être diagnostiqué à tort. L'étude rétrospective italienne de *Serra et al.* réalisée en 2016 s'est intéressée aux patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique dans le cadre d'un CHC présumé sur cirrhose, sur une durée de 5 ans (2010 à 2015). Sur les 286 patients étudiés, après analyse immuno-histo-pathologique des pièces opératoires, cinq patients présentaient un diagnostic initial erroné de CHC, en lien avec des cas de CCI ou de CHCC, ainsi qu'un pronostic médiocre comparativement aux autres (31).

Afin de répondre aux critères diagnostiques, l'échantillon doit montrer clairement la différenciation hépatocellulaire et biliaire avec les deux types de cellules tumorales entremêlées ainsi que les zones de transition où les cellules présentent une morphologie intermédiaire (5). L'échantillonnage doit également présenter un profil d'immunohistochimie cohérent avec les phénotypes hépatique et biliaire (11).

Lorsqu'un traitement chirurgical est envisagé, le diagnostic final est donc établi sur la pièce opératoire et permet d'affirmer ou de redresser le diagnostic.

### **b. Marqueurs tumoraux**

Il n'existe pas de seuil simple pour l'interprétation des niveaux d' $\alpha$ FP (alphafoetoprotéine) et de CA 19-9. Les patients atteints de CHCC ont tendance à avoir des taux sériques d' $\alpha$ FP plus modestement élevés que les patients atteints de CHC (11). Chez les patients présentant un diagnostic radiologique de CHC ou de CCI, une discordance dans les taux sériques de marqueurs tumoraux ou des taux élevés de manière synchrone doit constituer un avertissement pour envisager un diagnostic différentiel (32).

### **c. Imagerie**

L'hétérogénéité tumorale dans la composition histologique des CHCC explique qu'ils peuvent présenter des caractéristiques radiologiques similaires au CHC, au CCI voire aux deux combinés (32). La composante histologique prédominante au sein du CHCC détermine en grande partie les caractéristiques radiologiques prédominantes (1).

Nous avons retrouvé seulement 8 études (*cf annexe 5*) analysant les caractéristiques radiologiques des CHCC, tomodensitométrie (TDM) et/ou IRM, retrouvant effectivement des caractéristiques radiologiques mixtes, avec une hétérogénéité lésionnelle. Ils peuvent donc présenter à la fois des critères radiologiques « typiques » de CHC (hypervascularisation artérielle (APHE) non périphérique, Wash-out et capsule périphérique) mais aussi de CCI (dilatation des voies biliaires, rétraction capsulaire, rehaussement progressif et APHE périphérique) (28,38–43).

Sachant que cette tumeur possède des facteurs de risque communs au CHC, son mimétisme radiologique peut être problématique du fait de la tendance actuelle au diagnostic non invasif des lésions hépatiques sur cirrhose et donc à l'absence d'analyse histo-pathologique. Ils peuvent donc être classés à tort en CHC et il y a possiblement un risque de prise en charge thérapeutique non adaptée. De fait, ces patients peuvent éventuellement bénéficier de traitements percutanés ou d'une transplantation hépatique alors que le traitement standard du CHCC reste actuellement la résection chirurgicale en l'absence de contre-indication (1). Un diagnostic précis est donc crucial pour la gestion thérapeutique.

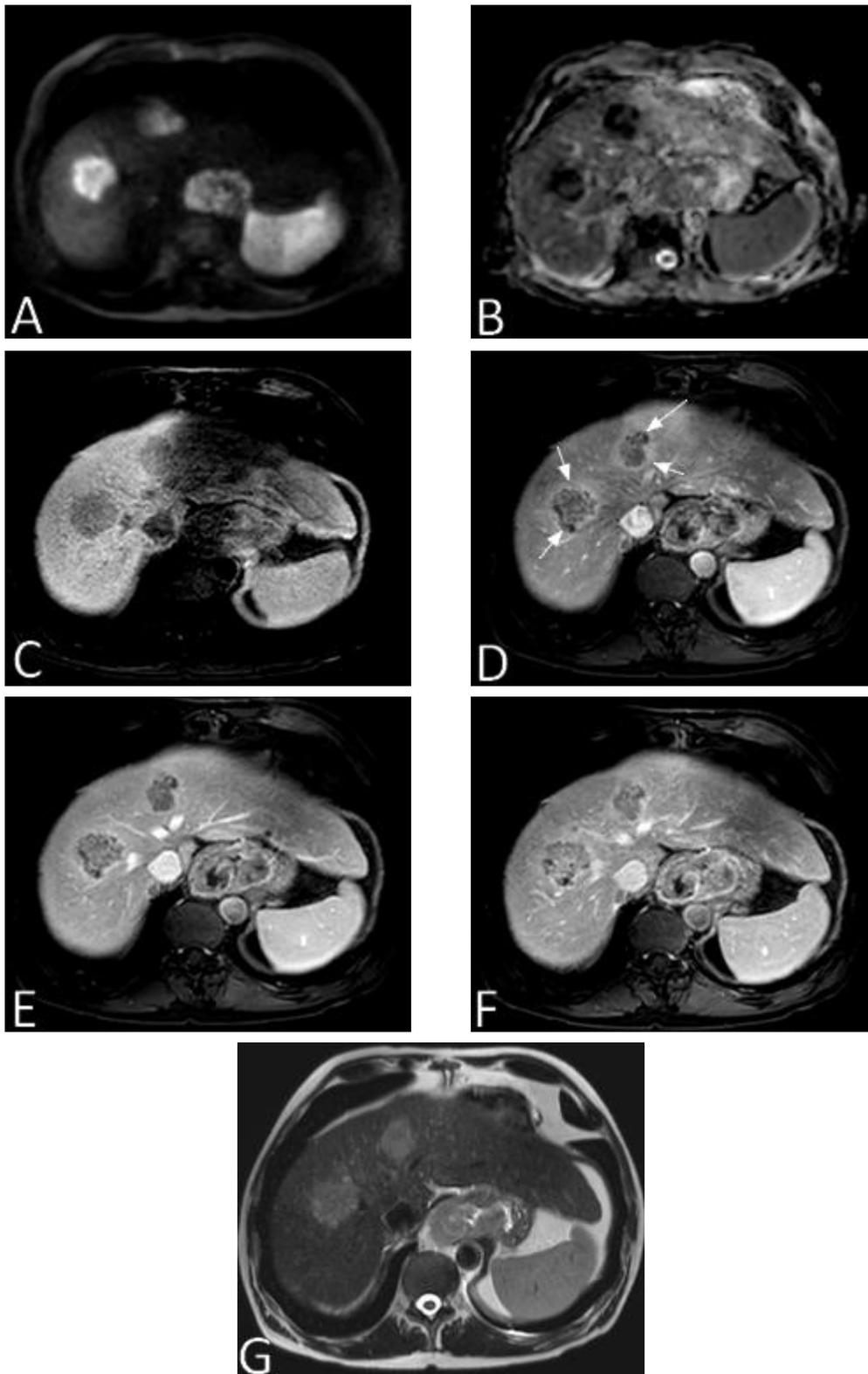
Les faibles données de la littérature rapportent un envahissement ganglionnaire métastatique dans environ 70% des cas, ce qui est comparable à celui du CCI. De plus, il est rapporté un taux d'envahissement veineux comparable au CHC (11,12). Le diagnostic étant

souvent tardif, environ 30% des patients atteints de CHCC présentent des métastases synchrones (12).

A notre connaissance, il n'existe pas d'études descriptives comparant les deux types de CHCC définis par l'OMS, à savoir le type « classique » et le type « avec cellules souches ».

Selon la classification Li-RADS, les CHCC, comme les CCI sont donc censés être classés LR-4 ou LR-M.

Ci-dessous (*cf figure 8*), voici l'exemple d'un hépatocholangiocarcinome multifocal à l'IRM, en hypersignal T2 hétérogène d'intensité modérée, en hyposignal T1, en hypersignal en Diffusion avec restriction de l'ADC et présentant un rehaussement central et périphérique progressif sur les différentes phases, sans Wash-out.



**Figure 8.** IRM injectée (Gadolinium) d'un hépatocarcinome nodulaire multifocal en coupes axiales : séquence de Diffusion (DWI) (A), calcul d'ADC (coefficient d'atténuation de la diffusion) (B), T1 (C), T1 à la phase artérielle (D), portale (E), tardive (F) et T2 (G).

### **3. Cholangiocarcinome intra-hépatique**

#### **a. Anatomopathologie**

Le bilan d'imagerie permet de suspecter le diagnostic de CCI mais ne permet pas de surseoir à une biopsie avec analyse histo-pathologique.

Histologiquement, le grande particularité du CCI est d'être une tumeur fibreuse, dont les caractéristiques sont similaires à celles de métastases d'adénocarcinomes d'origine extra-hépatique, en particulier d'origine pulmonaire, pancréatique ou digestive, rendant le diagnostic de certitude difficile (14).

L'analyse immuno-histochimique peut être utile afin d'établir l'origine biliaire intra-hépatique (cytokératine 7 et 20) ou de faire suspecter la présence d'une origine mixte de type CHCC par l'utilisation de marqueurs hépatocytaires ou de cellules souches (cytokératine 19). L'analyse histo-pathologique peut donc rencontrer des difficultés à différencier un CCI d'une métastase d'adénocarcinome d'origine extra hépatique. Dans ce cas, le diagnostic reposera sur l'association de l'analyse histo-pathologique et radiologique afin de d'assurer de l'absence de tumeur primitive extra-hépatique.

#### **b. Marqueurs tumoraux**

L'élévation des marqueurs tumoraux CA 19-9 et ACE est classiquement associée aux CCI mais présentent une faible sensibilité, surtout à des stades précoces. Ce sont les mêmes marqueurs que ceux du cancer colique et des adénocarcinomes en général (estomac, intestin grêle, pancréas). Leur utilisation à des fins diagnostiques est donc limitée. La sensibilité et la spécificité du marqueur tumoral CA 19-9 sont seulement, respectivement, de 62 % et 63 % et les taux peuvent varier en cas de cholestase. Un taux d' $\alpha$ FP augmenté a été décrit jusqu'à 20 % des cas (14).

#### **c. Imagerie**

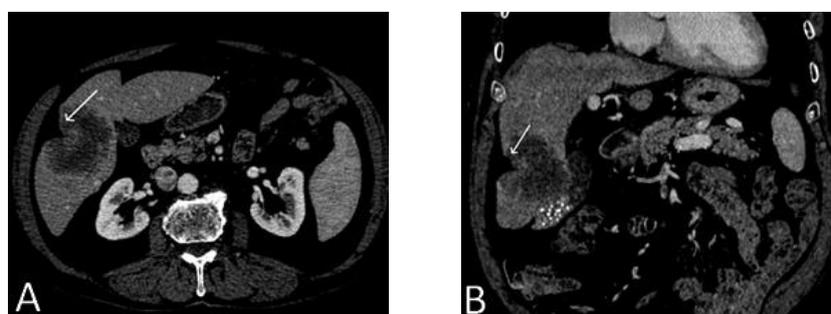
Comme le CHCC et le CHC, le CCI se présente plus fréquemment sous forme nodulaire mais peut aussi se présenter sous forme infiltrante. En échographie, le CCI apparaît généralement comme une masse hypoéchogène sans caractéristique spécifique. L'aspect typique au scanner est celui d'une masse hypodense mal limitée, avec rétraction capsulaire (*cf figure 9*) et parfois une dilatation segmentaire obstructive des voies biliaires en amont (*cf figure 13*).

A l'IRM, les CCI apparaissent généralement hypointenses en T1, hyperintenses en T2 avec parfois un hyposignal central en T2 (aspect en cible), correspondant à des zones de fibrose.

Il s'y associe souvent la présence de nodules satellites autour de la tumeur principale.

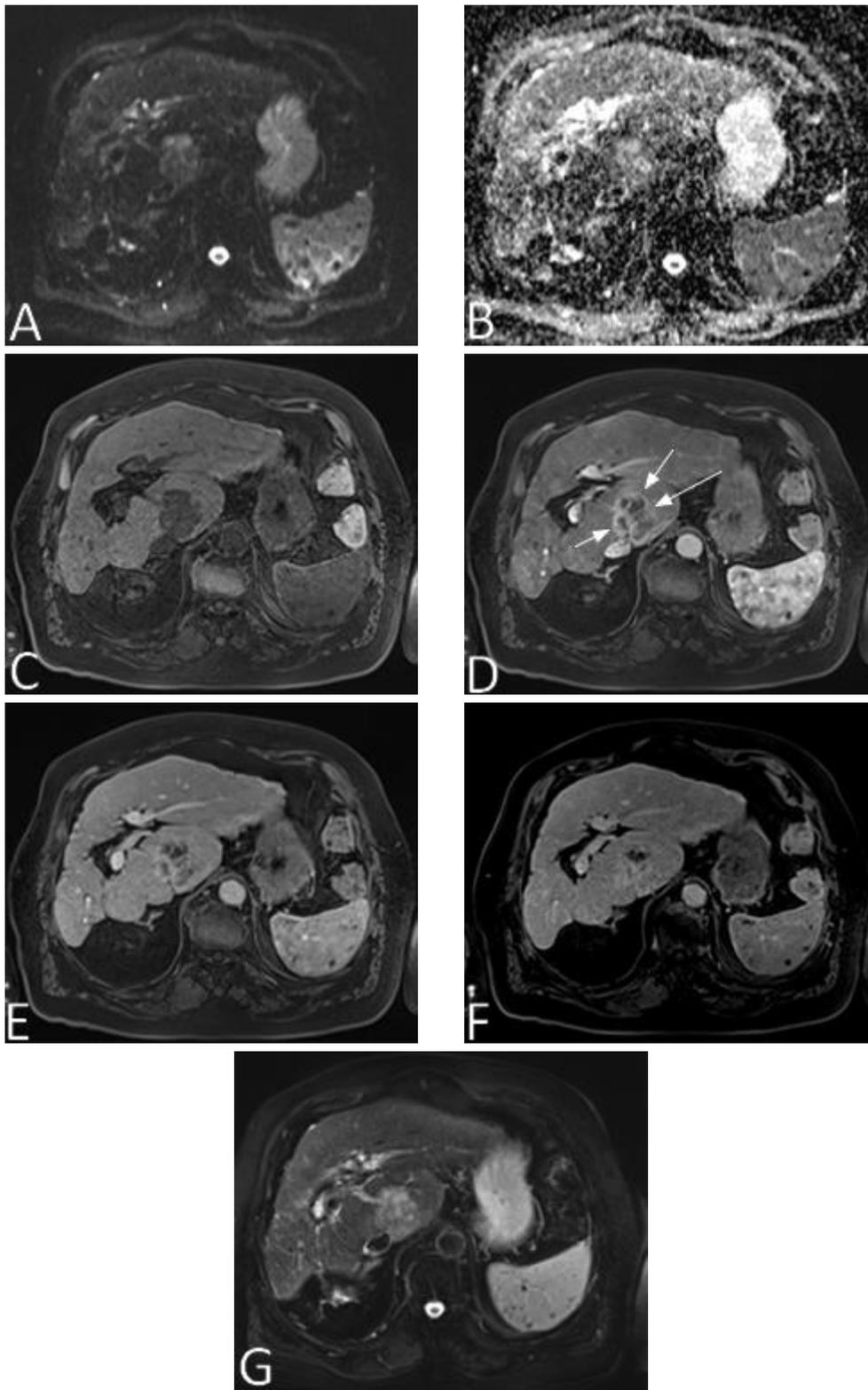
Le caractère fibreux de la tumeur explique la cinétique de prise de contraste. En effet, classiquement, en scanner comme en IRM, celle-ci est initialement périphérique puis progressive de la phase artérielle à une phase plus tardive. La fibrose ralentit la captation du produit de contraste à la phase artérielle et le retient plus longtemps au temps portal ou plus tardif, expliquant donc l'absence fréquente d'hypervascularisation au temps artériel (APHE) et de Wash-out (39). Certains CCI présentent cependant une hypervascularisation artérielle périphérique (32). Certains CCI de petite taille peuvent présenter une cinétique de rehaussement identique radiologiquement à celle des CHC aussi bien en TDM qu'en IRM (10,15). Le TEP-Scanner (tomographie par émission de positons) au 18- FDG (Fluorodéoxyglucose) permet de détecter des CCI supra centimétriques avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 83 %. Toutefois, les performances diagnostiques du scanner et de l'IRM laissent peu de place au TEP-scan pour le diagnostic de CCI (40).

Selon la classification Li-RADS, les CHCC, comme les CCI sont donc censé être classés LR-4 ou LR-M.



**Figure 9.** Scanner au temps portal, en coupe axiale (A) puis coronale (B). Exemple d'une rétraction capsulaire d'un cholangiocarcinome intra-hépatique nodulaire.

Ci-dessous (cf figure 10), voici l'exemple IRM d'un cholangiocarcinome intra-hépatique de forme nodulaire du lobe caudé sur foie dysmorphique. Celui-ci apparaît en hypersignal T2 hétérogène d'intensité modérée, en hyposignal T1, en discret hypersignal en Diffusion sans véritable restriction de l'ADC et présentant un rehaussement central et périphérique progressif sur les différentes phases, sans Wash-out.



**Figure 10.** IRM injectée (Gadolinium) d'un cholangiocarcinome intra hépatique nodulaire en coupes axiales : séquence DWI (A), calcul d'ADC (B), T1 (C), T1 à la phase artérielle (D), portale (E), tardive (F) et T2 (G).

#### **4. Carcinome hépatocellulaire**

##### **a. Anatomopathologie**

Le Gold standard pour le diagnostic du CHC reste l'examen histo-pathologique, celui-ci retrouvant des cellules épithéliales malignes de différenciation hépatocytaire et peut s'aider de l'immunohistochimie. En son absence, il a été constaté un pourcentage non négligeable de patients transplantés pour forte probabilité de CHC de petite taille, sans tumeur retrouvée à l'analyse de l'explant hépatique. Après analyse histologique, il existait aussi un certain nombre de nodules correspondant à des lésions bénignes, non hépatocytaires (hémangiomes, cholangiocarcinomes) ou à des formes mixtes (CHCC) (41).

De plus, chez les patients atteints de cirrhose, il peut se développer des nodules cirrhotiques, notamment les nodules dysplasiques, ayant un certain potentiel de malignité et dont le sous typage histologique est important à connaître pour la prise en charge (bénin, dysplasique, bas grade ou haut grade).

Une biopsie « négative » n'élimine pas le diagnostic de CHC. En cas de biopsie négative d'une lésion suspecte, les patients doivent être surveillés par imagerie tous les 3 à 6 mois. Si celle-ci augmente de taille et reste atypique, une nouvelle biopsie est recommandée.

##### **b. Marqueurs tumoraux**

L'alphafoetoprotéine ( $\alpha$ FP) est sécrétée dans le sang par environ la moitié des CHC. Ce marqueur tumoral présente une bonne spécificité mais est trop peu sensible, notamment pour les tumeurs de petite taille et bien différenciées. Les valeurs dépendent de l'étiologie de la maladie hépatique sous-jacente et peuvent varier en fonction de l'activité de la maladie hépatique. Un taux sanguin supérieur à 400 ng/mL (taux normal inférieur à 7 ng/mL) est classiquement associé au CHC en présence d'un nodule hépatique et de facteurs de risque d'hépatopathie chronique. Son seul intérêt actuel est à visée pronostique.

##### **c. Imagerie**

L'imagerie joue un rôle majeur dans le diagnostic des CHC. De nos jours celui-ci est largement basé sur des critères non invasifs, mis en place par l'AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) 2011 et l'EASL (*European Association for the Study of the Liver*) 2012 ainsi que par le lexique Li-RADS de 2017, permettant de faire le diagnostic de

CHC sans nécessité de prélèvements. Les caractéristiques radiologiques « typiques » sont donc retrouvées au sein de cette classification.

Contrairement à la forme infiltrante, la forme nodulaire est la plus fréquente avec le plus souvent des lésions nodulaires uniques ou peu nombreuses (3 à 4). Une capsule périphérique est retrouvée dans 75 % des CHC de plus de deux centimètres (42).

Le CHC présente une échogénicité variable, le plus souvent hypoéchogène pour les petites lésions. Le CHC est volontiers discrètement hypodense au scanner, hypointense en pondération T1 et hyperintense en pondération T2.

Sur les séquences de Diffusion (DWI), l'existence d'un hypersignal est souvent fortement évocateur d'une lésion maligne et valable également pour le CHC. Cependant, l'absence d'hypersignal en Diffusion n'exclut pas le diagnostic.

L'aspect caractéristique du CHC est sa vascularisation. La néo-angiogenèse artérielle va progressivement substituer une vascularisation artérielle à la vascularisation portale du nodule de régénération. Dans sa forme typique, celui-ci va montrer une hypervascularisation à la phase artérielle (APHE) suivie d'une hypodensité ou d'une hypointensité lors d'une phase suivante, portale et/ou tardive, ce qui définit le lavage lésionnel aussi appelé Wash-out. Il s'agit d'un élément clé, retrouvé dans la classification Li-RADS.

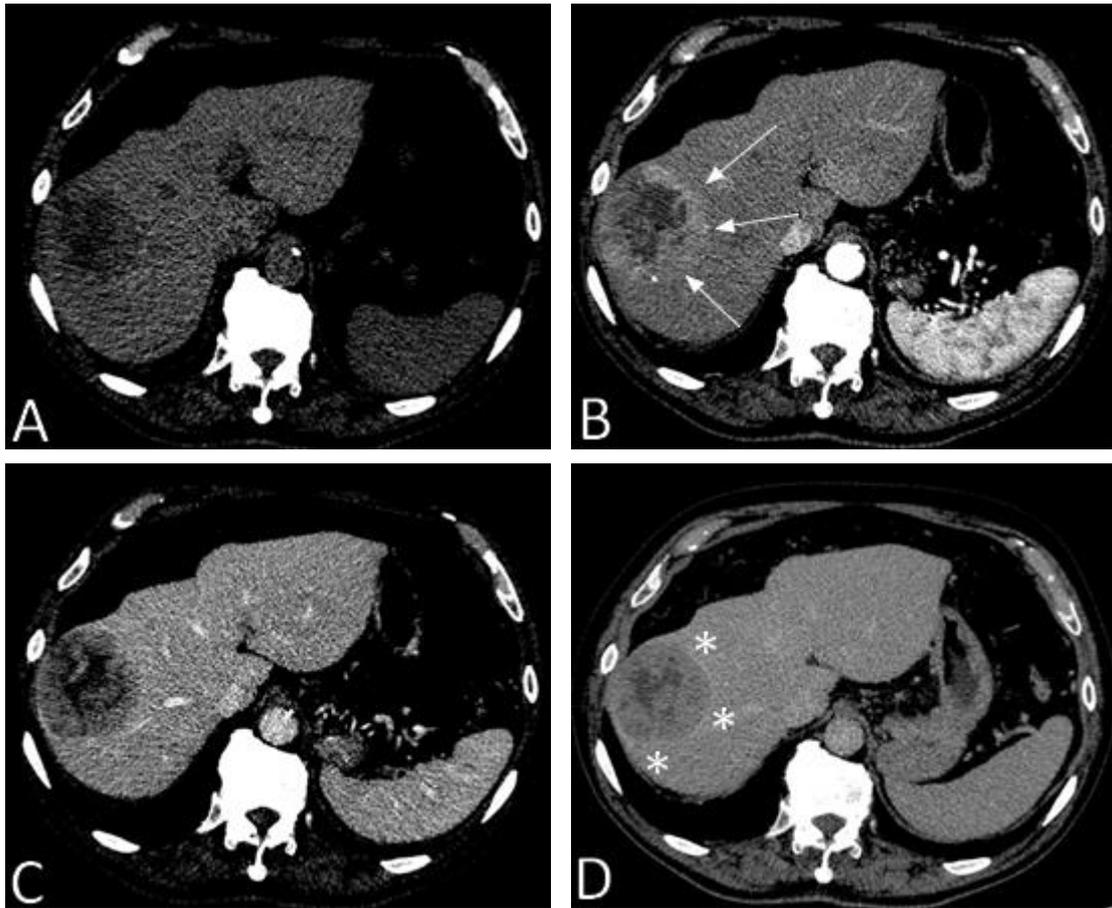
Toutefois, il existe une hétérogénéité lésionnelle et donc radiologique, avec de nombreuses atypies de nombre, de forme, de composition et de rehaussement. Ces atypies représentent environ 15 à 20 % des CHC (42). Ceux-ci peuvent d'emblée être multinodulaire. L'hypervascularisation à la phase artérielle et le Wash-out ne sont pas constamment retrouvés. Ils sont moins fréquemment retrouvés lorsque la lésion est de petite taille et lorsque la tumeur est bien différenciée. De plus, il existe des formes infiltrantes, mal limitées, souvent peu hypervascularisées à la phase artérielle. La présence de lipides intra-lésionnels est caractéristique des CHC (32). A un stade avancé, le CHC a la particularité d'envahir les vaisseaux, notamment le tronc porte et ses branches. L'envahissement microvasculaire est proportionnel à la taille lésionnelle et est difficilement accessible en imagerie. La présence de nodules satellites d'une tumeur volumineuse signe cette micro-invasion. L'invasion macrovasculaire se traduit par un envahissement intravasculaire portal ou veineux sus-hépatique d'un bourgeon tumoral. Celle-ci présentant les mêmes caractéristiques radiologiques que le CHC responsable. Cette macro-invasion peut aussi se manifester par un aspect de fistule artério-portale souvent de topographie plus périphérique et devant faire rechercher un CHC sous-jacent chez un patient cirrhotique.

L'envahissement et le retentissement biliaire sont quant à eux plus rare. La présence d'adénopathies hilaires doit être considérée avec prudence car peuvent être d'origine réactionnelle voire en lien avec l'hépatopathie sous-jacente et notamment fréquente en cas d'étiologie virale. Les métastases principalement rencontrées sont pulmonaires, ganglionnaires abdominales et osseuses (43).

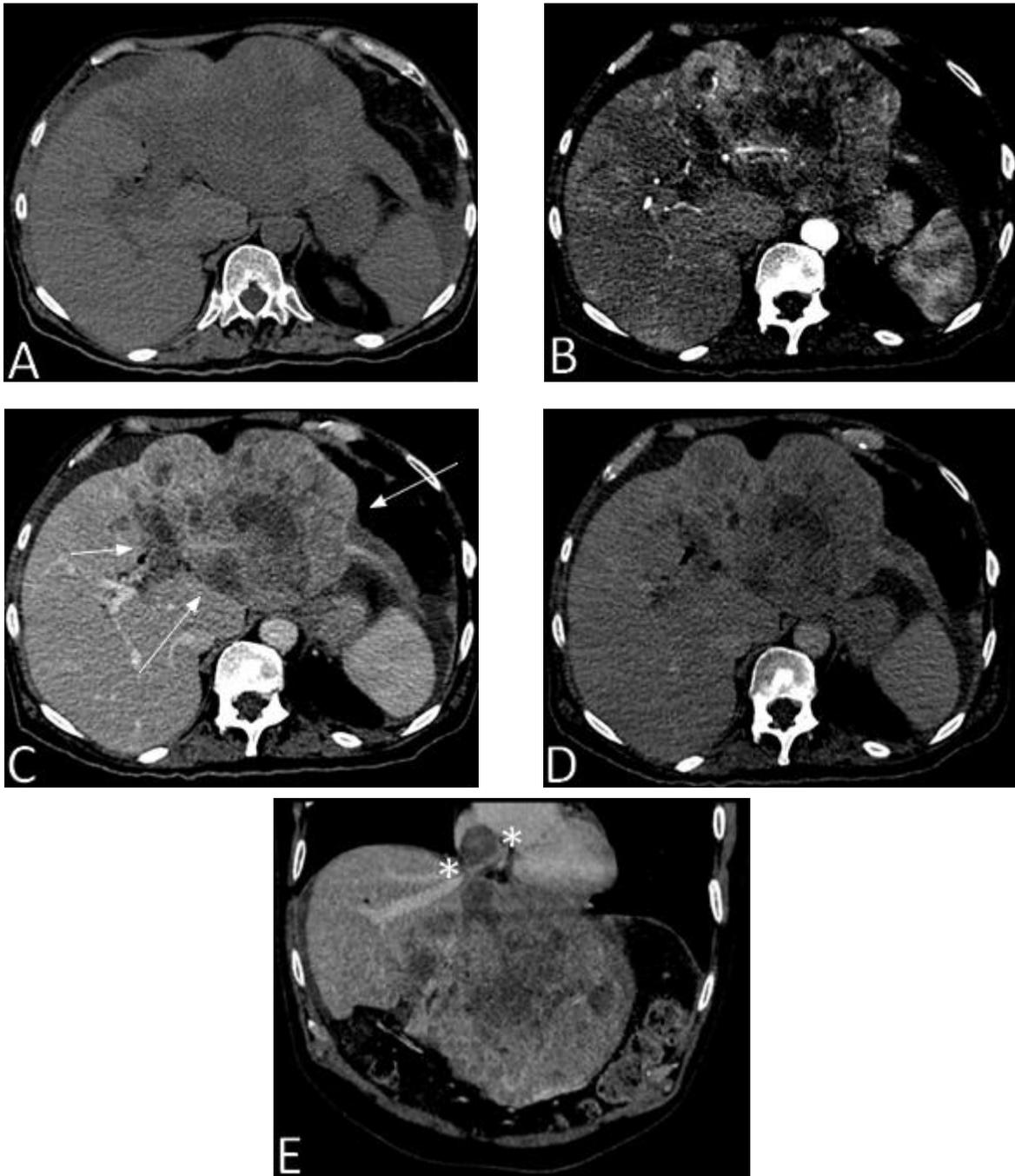
Le dépistage du CHC chez les patients atteints de cirrhose compensée par échographie semestrielle, sans dosage de l' $\alpha$ FP, est recommandé et permet de diagnostiquer le CHC au stade curable dans plus de 70% des cas (21), ainsi que d'améliorer la survie globale des patients de façon significative, ce qui explique pourquoi leur taille est en moyenne plus faible dans les différentes études comparatives.

Selon la classification Li-RADS, les CHC « typiques » sont donc censé être classés LR-5, LR-4 ou exceptionnellement LR-3. Les atypies seront responsables d'un classement en LR-M.

Ci-dessous sont présentés deux exemples de carcinome hépatocellulaire de forme différente au scanner. Le premier représente une forme classique de CHC : la forme nodulaire (*cf figure 11*) et le second représente une forme infiltrante (*cf figure 12*). Moins fréquente et plus atypique, cette seconde forme présente des contours irréguliers et flous.



**Figure 11.** Scanner injecté en coupes axiales d'un carcinome hépatocellulaire de forme nodulaire, sans injection (A), au temps artériel (B), au temps portal (C), puis au temps tardif (D). A noter la présence d'une capsule périphérique au temps tardif) (étoiles).



**Figure 12.** Scanner injecté en coupes axiales d'un carcinome hépatocellulaire de forme infiltrante, sans injection (A), au temps artériel (B), au temps portal (C) puis au temps tardif (D) ; ainsi qu'une reconstruction coronale oblique au temps portal (E) permettant de bien visualiser la présence d'une thrombose tumorale étendue à la veine cave inférieure (étoiles).

### **C. Objectifs de l'étude**

L'objectif de notre travail était de caractériser radiologiquement (TDM et IRM) les hépatocholangiocarcinomes, via les critères de la classification Li-RADS, en comparaison avec des CHC et des CCI. En premier lieu, l'application des critères Li-RADS permettent-ils une classification correcte des lésions. Deuxièmement, parmi les caractéristiques radiologiques étudiées, quelles sont les critères et/ou les associations permettant d'orienter vers le diagnostic d'hépatocholangiocarcinome.

Les caractéristiques radiologiques « typiques » de CHC et de CCI sont résumées dans l'*annexe 1*.

## **II. MATERIEL ET METHODES**

Il s'agissait d'une étude cas témoins observationnelle, rétrospective, multicentrique et contrôlée au sein de trois centres hospitalo-universitaires (Hôpital Cochin de l'AP-HP, CHU de Nantes et CHU de Poitiers) sur la période de 2010 à 2019.

### **A. Critères d'inclusion et appariement**

#### **1. Hépatocholangiocarcinome**

Tous les patients inclus devaient avoir bénéficié d'un diagnostic histo-pathologique, d'une imagerie pré-thérapeutique comprenant une TDM et/ou une IRM abdominale et ne pas avoir eu de traitement spécifique (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie ou traitement locorégional) sur la période de 2010 à 2019. Les patients atteints inclus sont issus de l'étude de *Salimon et al.* de 2018, incluant l'ensemble des patients du CHU de Nantes et les patients des deux CHU de Cochin et Poitiers. Les patients inclus furent secondairement appariés avec des patients atteints de CHC et de CCI au sein du CHU de Nantes. Pour un CHCC inclus, deux CHC et deux CCI furent inclus.

#### **2. Cholangiocarcinome intra-hépatique**

Les patients atteints de CCI étaient inclus sur la même période de 2010 à 2019 et devaient bénéficier d'un diagnostic histo-pathologique, d'une imagerie pré-thérapeutique comprenant une TDM et/ou une IRM abdominale et ne pas avoir eu de traitement spécifique (pas de chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie ou traitement locorégional). Les cholangiocarcinomes de la voie biliaire principale et de la vésicule biliaire ont été exclus.

#### **3. Carcinome hépatocellulaire**

Les patients atteints de CHC étaient inclus sur la période de 2017 à 2019. Ils avaient tous bénéficié d'une imagerie pré-thérapeutique comprenant une TDM et/ou une IRM abdominale et leur diagnostic fut soit histo-pathologique, soit validé en RCP sur les critères non invasifs si la lésion était classée LR-4 ou LR-5. Les patients en récurrence de CHC ont été exclus.

## **B. Protocole d'imagerie**

Bien que Li-RADS puisse être utilisé avec différentes modalités d'imagerie, notre étude a porté sur l'approche diagnostique par TDM et/ou IRM puisque ce sont les deux modalités les plus fréquemment employées pour apprécier la majorité des critères majeurs et auxiliaires.

Du fait du caractère multicentrique, les machines et les protocoles d'imageries variaient, mais tous les patients devaient avoir une imagerie injectée, TDM et/ou IRM.

Pour les patients ayant bénéficié d'une IRM hépatique, le produit de contraste utilisé était le Gadolinium. Même s'ils sont intégrés au sein du LI-RADS, les agents de contraste hépatobiliaires n'ont pas été administrés chez nos patients inclus, car non autorisés en France. Concernant l'IRM, tous les patients ont eu des séquences T2 FS axiales, T1 in et out (phase et opposition de phase), T1 FS sans et avec Gadolinium à la phase artérielle, portale et tardive (3 et/ou 5 minutes).

Les scanners des patients analysés étaient être injectés et comportaient des acquisitions multiphasiques incluant notamment une phase artérielle (excepté un patient), une acquisition à la phase portale et une à la phase tardive (excepté quelques patients).

## C. Recueil de données

L'analyse a été réalisée par deux lecteurs du CHU de Nantes, un radiologue senior spécialisé en imagerie digestive avec 6 ans d'expérience et un radiologue junior en fin de formation (10<sup>ème</sup> semestre). La lecture radiologique et les données recueillies l'ont été en aveugle par les deux observateurs. Les seules données disponibles pour l'analyse étaient l'identification du patient et les dates du diagnostic, après élaboration d'une liste de lecture en aveugle. Les comptes rendus radiologiques et les images clés n'étaient pas disponibles. Seules les imageries initiales et définies sur la liste étaient analysées. Les données étaient regroupées en 3 catégories : les caractéristiques générales, les caractéristiques propres aux modalités d'imagerie (TDM et/ou IRM) et les caractéristiques propres au rehaussement lésionnel. Lorsqu'un patient présentait plusieurs lésions hépatiques semblables, seule la plus grosse était analysée. Une fois toutes ces données récoltées, chaque observateur devait estimer le score Li-RADS : LR-3, LR-4, LR-5, LR-M ou encore LR-TIV.

### 1. Données épidémiologiques et biologiques

Ces données ont été recueillies par relecture des RCP, des courriers de consultation et des comptes rendus d'analyse anatomopathologique. Celles-ci comportaient le sexe du patient, son âge au diagnostic, la présence ou non de données histo-pathologiques, la présence ou non d'une cirrhose confirmée histologiquement et le relevé des facteurs de risque d'hépatopathie : VHB, VHC, syndrome dysmétabolique, alcoolisme chronique ou d'autres facteurs de risque (hémochromatose...). Concernant la biologie, les données récupérées étaient la bilirubinémie totale au diagnostic et la positivité ou non des marqueurs tumoraux quand ils étaient disponibles :  $\alpha$ FP (alphafoetoprotéine), ACE (antigène carcino-embryonnaire) et CA19-9 (antigène carbohydre 19-9).

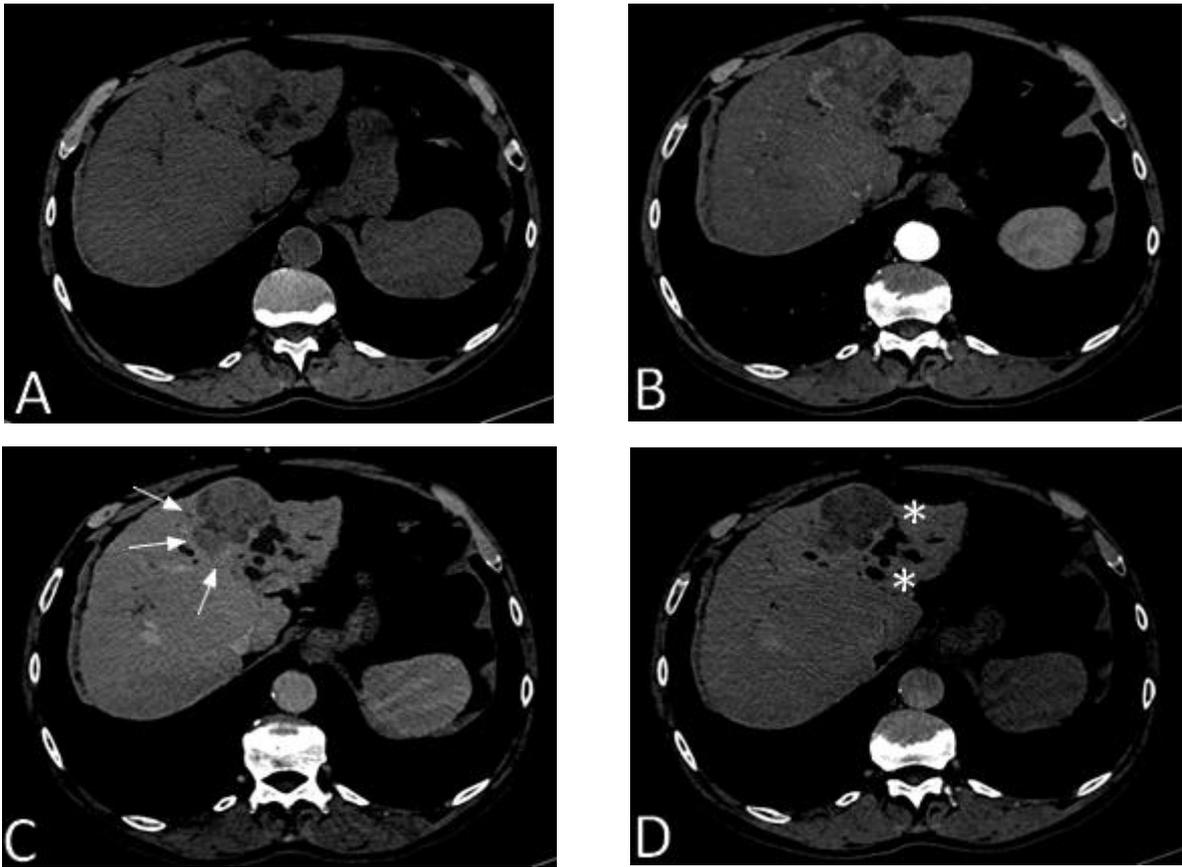
## **2. Caractéristiques radiologiques**

### **a. Données générales**

Les observateurs devaient définir le socle hépatique sous-jacent en notifiant la présence d'une dysmorphie hépatique, d'une hétérogénéité micronodulaire diffuse, de lésions en hypersignal T1. Était recueilli également la présence ou non de ganglion hilare et notamment d'adénomégalie, définie ici par un petit axe supérieur à 8mm.

Les caractéristiques propres à la lésion comportaient : le caractère nodulaire ou infiltrant, le nombre de nodule(s) (ou « masse(s) » si infiltrant), la taille lésionnelle définie par le plus grand axe sur les coupes axiales, la localisation (foie droit (segments V, VI, VII et VIII), foie gauche (segments II, III et IV), les deux ou lobe caudé (segment I)), le caractère proximal (hilare ou péri-hilare) ou périphérique (la localisation proximale primant si la lésion était volumineuse), la présence d'une invasion microvasculaire (troubles perfusionnels péri-lésionnels, anomalies vasculaires péri-lésionnelles ou nodules satellites) ou macrovasculaire (présence d'un thrombus tumoral ou bourgeonnement franc), la présence d'une dilatation jugée significative des voies biliaires intra-hépatiques en amont de la lésion (*cf Figure 13*), la présence d'une rétraction capsulaire en regard et la présence d'ectasies vasculaires intra-lésionnelles.

De plus, la composition intra lésionnelle a été recueillie. La présence de graisse était confirmée par une densité graisseuse au scanner (<-20UH), un hypersignal T2 supprimé sur les séquences FS ou par la présence de graisse intracellulaire sur les séquences in/out phase à l'IRM. La présence de sang était définie par une densité hématique au scanner ( $\approx 60UH$ ) ou la présence d'un hypersignal T1 non graisseux. La nécrose était objectivée devant une absence de rehaussement sur les différentes phases ou la présence d'un signal liquidien intra-lésionnel. Quant à la présence de calcifications, celles-ci étaient évaluables au scanner exclusivement.



**Figure 13.** Exemple tomodensitométrique d'un hépatocholangiocarcinome du foie gauche avec dilatation segmentaire des voies biliaires en amont (étoiles) sans injection (A), au temps artériel (B), portal (C) puis tardif (D).

### **b. Données propres aux modalités**

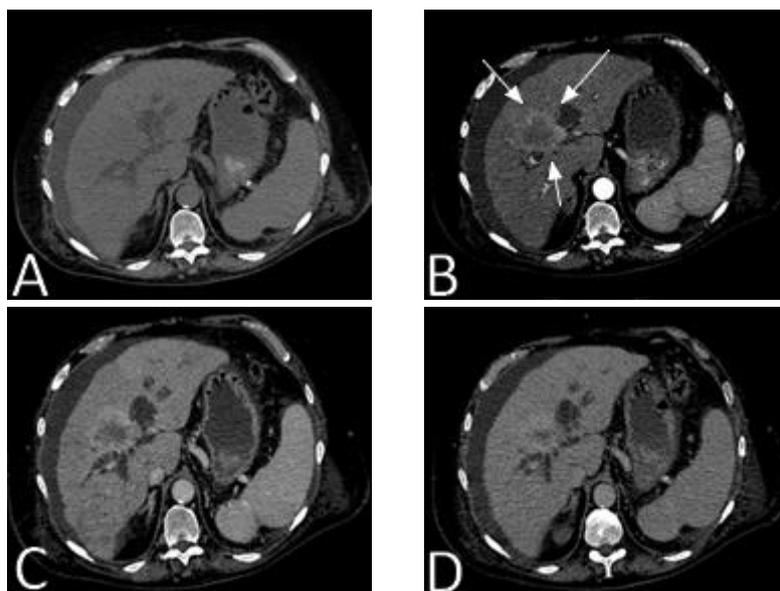
Pour le scanner, les observateurs devaient récupérer la densité lésionnelle en Unité Hounsfield (UH), sur l'acquisition sans injection, au temps portal et au temps tardif, en effectuant des ROI (Region Of Interest) d'une taille environ égale à 1/3 de la lésion. Pour chaque patient, il a été calculé un profil de rehaussement, défini par la densité (en UH) au temps tardif moins la densité au temps portal.

Concernant l'IRM, les données récupérées concernaient le signal lésionnel sur les séquences T1 (hypo, iso ou hyperintense), T2 (hypo, iso, hyperintensité intermédiaire, marquée ou hyperintensité périphérique avec hypointensité centrale), de Diffusion (hypointensité, isointensité ou hyperintensité) et de calcul de l'ADC (restriction), tout en jugeant le caractère homogène ou hétérogène des lésions selon la séquence.

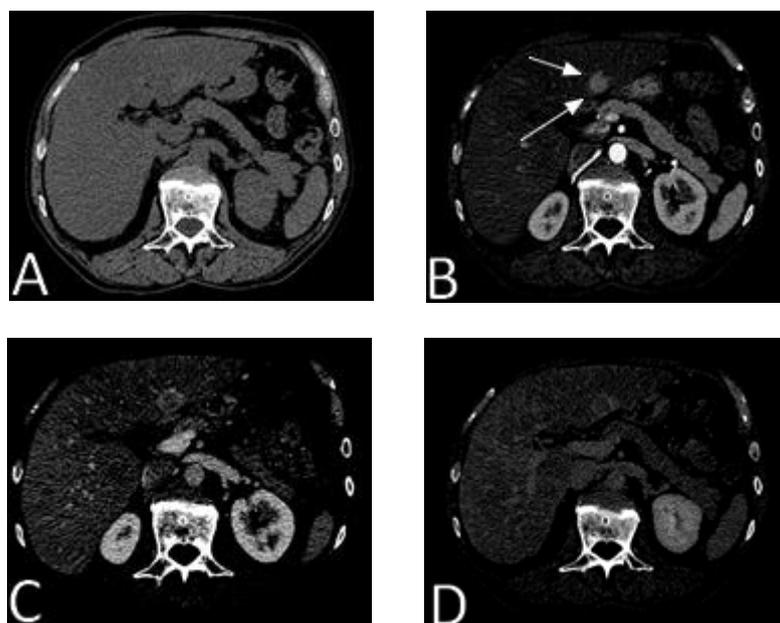
Les données échographiques disponibles étaient récupérées dans un second temps. De même pour les patients ayant bénéficié d'un TEP scanner.

### **c. Données propres au rehaussement lésionnel**

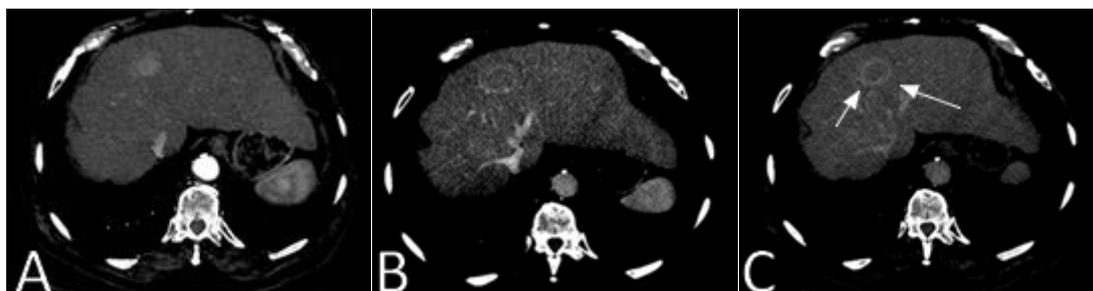
Les caractéristiques associées au rehaussement lésionnel par le produit de contraste concernaient donc la phase artérielle, la phase portale et la phase tardive. Les observateurs devaient évaluer le caractère homogène ou hétérogène des lésions, leur intensité/densité selon la phase d'acquisition, la présence d'un Wash-out ou non sur la phase portale et/ou tardive, la topographie du rehaussement selon la phase : périphérique (*cf Figure 14*) et/ou centrale (*cf Figure 15*), la présence ou non d'une capsule périphérique (*cf Figure 16*), ainsi que la présence ou non d'un rehaussement progressif (*cf Figure 17*).



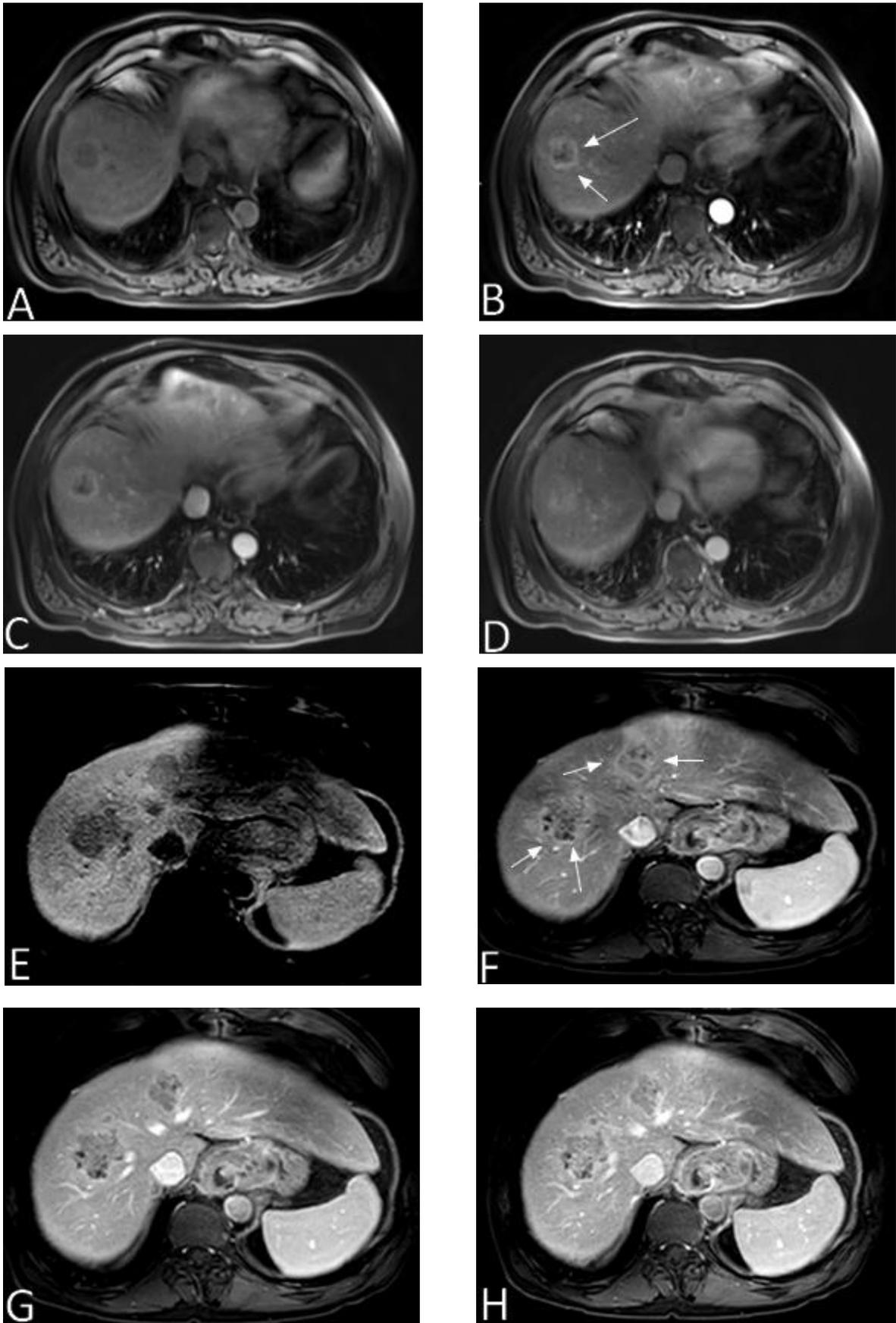
**Figure 14.** Exemple tomodensitométrique d'un rehaussement de topographie périphérique d'un cholangiocarcinome intra-hépatique, sans injection (A), au temps artériel (B), portal (C) puis tardif (D).



**Figure 15.** Exemple tomodensitométrique d'un rehaussement de topographie centrale d'un carcinome hépatocellulaire, sans injection (A), au temps artériel (B), portal (C) puis tardif (D).



**Figure 16.** Exemple tomodensitométrique d'une capsule périphérique d'un carcinome hépatocellulaire au scanner au temps artériel (A), portal (B) puis tardif (C).



**Figure 17.** Exemple IRM d'un rehaussement progressif de deux hépatocarcinomes (A à D puis E à H), sans injection (A et E), à la phase artérielle (B et F), portale (C et G) puis tardive (D et H).

**d. Analyse des caractéristiques radiologiques mixtes et des associations**

Les critères radiologiques « typiques » de CCI étaient définis par la présence d'une dilatation significative des voies biliaires, d'une rétraction capsulaire, d'un rehaussement progressif plus ou moins d'un APHE périphérique sur les différentes phases d'acquisition. Pour le CHC, il s'agit de la présence d'une artérialisation lésionnelle (APHE non périphérique), d'un Wash-out et d'une capsule périphérique. La présence de ces critères a donc été analysée au sein des différents groupes ainsi que les associations des différents critères.

## D. Analyse statistique

Les patients étaient répartis en 3 groupes : le groupe CHCC (groupe étudié), le groupe CCI et le groupe CHC.

Les variables continues sont exprimées en moyenne  $\pm$  écart type et les variables catégorielles en pourcentage. Les différences de caractéristiques des trois groupes (CHCC, CCI et CHC) étaient testées par le test exact de Fisher ou du  $\chi^2$  pour les valeurs qualitatives. Les valeurs quantitatives étaient comparées par l'analyse de la variance pour les valeurs quantitatives (ANOVA). Les valeurs de « p » étaient considérées comme significatives lorsqu'elles étaient inférieures à 0,05.

Pour chaque critère important, les Odds ratio et leurs intervalles de confiance ont été calculés en comparant les groupes 2 à 2 (CHCC vs CCI, CHCC vs CHC et CCI vs CHC).

La variabilité inter-observateur fut évaluée par l'indice kappa de Cohen. Celle-ci a été évaluée pour certains critères jugés importants : rétraction capsulaire, dilatation significative des voies biliaires, rehaussement progressif, hypervascularisation au temps artériel (APHE), Wash-out (sur la phase portale ou tardive), capsule périphérique et le score Li-RADS estimé.

Les statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels EpiData® (version 2.2.1.171) et MedCalc® (version 8.1.1.0) pour Windows.

### III. RESULTATS

Vingt-cinq patients atteints de CHCC ont été inclus, dont 17 de l'Hôpital Cochin de l'AP-HP (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris), 4 du CHU de Nantes et 4 du CHU de Poitiers. Pour l'appariement, 50 patients atteints de CCI et 50 patients atteints de CHC ont été inclus, tous en provenance du CHU de Nantes.

#### A. **Données épidémiologiques et biologiques**

La population totale avait un âge moyen de  $65,8 \pm 10$  ans,  $64,4 \pm 12,9$  ans pour les CHCC,  $66,5 \pm 8,2$  ans pour les CCI et  $65,9 \pm 8,2$  ans pour les CHC. Il y avait une prédominance masculine, avec en moyenne 77,6% d'hommes, sans différence significative entre les différents groupes.

Parmi l'ensemble des patients, 84 présentaient des signes de cirrhose (dysmorphie) à l'imagerie (67,2%), dont 14 patients (56%) pour les CHCC, 24 pour les CCI (48%) et 46 pour les CHC (92%). La présence d'une dysmorphie hépatique était plus souvent retrouvée pour les CHCC, notamment lors de la comparaison CHCC vs CHC, avec un OR à 0,11 (95% CI : 0,1-0,5) et CCI vs CHC, avec un OR à 0,08 (95% CI : 0,1-0,3). Il n'y avait pas de différence significative entre les CHCC et les CCI, avec un OR à 1,37 (95% CI : 0,4-4,0).

Au total, 97 patients (77,6%) avaient bénéficié d'une analyse histo-pathologique, soit la totalité des CHCC et des CCI, ainsi que 22 patients atteints de CHC (44%). La cirrhose était confirmée histologiquement chez 37 patients (24,5%), 11 du groupe CHCC (44%), 14 du groupe CCI (28%) et 12 du groupe CHC (24%).

##### 1. Facteurs de risque d'hépatopathie

Une consommation excessive d'alcool a été retrouvée chez 69 patients (55,2%), 8 (32%) pour les CHCC, 25 (50%) pour les CCI et 36 (72%) pour les CHC. La présence d'une consommation excessive d'alcool était plus fréquente chez les CHC, notamment lors de la comparaison CHCC vs CHC, avec un OR à 0,19 (95% CI : 0,1-0,6) et CCI vs CHC, avec un OR à 0,39 (95% CI : 0,3-0,9). Il n'y avait pas de différence significative entre les CHCC et les CCI, avec un OR à 0,48 (95% CI : 0,1-1,4).

Les infections virales B et C concernaient respectivement 8 et 11 patients (6,4% et 8,8%) dont 5 (20%) et 2 patients (8%) pour les CHCC, 1 (2%) et 2 patients (4%) pour les CCI et 2

(4%) et 7 patients (14%) pour les CHC. Un syndrome dysmétabolique a été retrouvé chez 24 patients (19,2%), aucun pour les CHCC, 10 (20%) pour les CCI et 14 (28%) pour les CHC.

D'autres facteurs de risque d'hépatopathie ont été retrouvés chez 8 patients. Parmi les CHCC, 2 patients étaient atteints d'hémochromatose. Au sein du groupe CCI, un patient était atteint d'une cholangite sclérosante primitive, un patient d'hémochromatose et un patient d'une hyperferritinémie non hémochromatosique. Concernant les CHC, un patient était atteint d'une hémochromatose, un patient d'une hémochromatose secondaire sur hémolyse chronique et un patient présentant une cirrhose médicamenteuse (méthotrexate).

Les données épidémiologiques des patients pour chaque groupe sont résumées dans le *tableau 1*. La comparaison des groupes 2 à 2 concernant la dysmorphie hépatique à l'imagerie et la consommation excessive d'alcool sont visibles dans le *tableau 2*.

|  | Total<br>n=125 | CHCC<br>n=25 | CCi<br>n=50 | CHC<br>n=50 | Valeur<br>p |
|--|----------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| Age (années)                             | 65,8 ± 10,0    | 64,4 ± 12,9  | 66,5 ± 10,2 | 65,9 ± 8,2  | 0,705       |
| Sexe masculin                            | 97 (77,6 %)    | 18 (72,0%)   | 38 (76,0%)  | 41 (82,0%)  | 0,582       |
| Dysmorphie hépatique à l'imagerie        | 84 (67,2%)     | 14 (56,0%)   | 24 (48,0%)  | 46 (92,0%)  | < 0,001     |
| <b>Facteurs de risque d'hépatopathie</b> |                |              |             |             |             |
| - Consommation excessive d'alcool        | 69 (55,2%)     | 8 (32,0%)    | 25 (50,0%)  | 36 (72,0%)  | 0,003       |
| - Virus de l'hépatite B                  | 8 (6,4%)       | 5 (20,0%)    | 1 (2,0%)    | 2 (4,0%)    | 0,007       |
| - Virus de l'hépatite C                  | 11 (8,8%)      | 2 (8,0%)     | 2 (4,0%)    | 7 (14,0%)   | 0,208       |
| - Syndrome dysmétabolique                | 24 (19,2%)     | 0            | 10 (20,0%)  | 14 (28,0%)  | 0,015       |
| - Autres                                 | 8 (6,4%)       | 2 (8,0%)     | 3 (6,0%)    | 3 (6,0%)    | 0,094       |

**Tableau 1.** Données épidémiologiques des trois groupes. CHCC : hépatocholangiocarcinome. CCi : cholangiocarcinome intra-hépatique. CHC : carcinome hépatocellulaire.

|                                   | CHCC vs CCi<br>n= 25 vs 50     | CHCC vs CHC<br>n= 25 vs 50     | CCi vs CHC<br>n= 50 vs 50      |
|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Dysmorphie hépatique à l'imagerie | 14 (56,0%) - 24 (48,0%)        | 14 (56,0%) - 46 (92,0%)        | 14 (28,0%) - 46 (92,0%)        |
| <i>Odds Ratio</i>                 | <b>1,37</b> (95% CI : 0,4-4,0) | <b>0,11</b> (95% CI : 0,1-0,5) | <b>0,08</b> (95% CI : 0,1-0,3) |
| Consommation excessive d'alcool   | 8 (32,0%) - 25 (50,0%)         | 8 (32,0%) - 36 (72,0%)         | 25 (50,0%) - 36 (72,0%)        |
| <i>Odds Ratio</i>                 | <b>0,48</b> (95% CI : 0,1-1,4) | <b>0,19</b> (95% CI : 0,1-0,6) | <b>0,39</b> (95% CI : 0,3-0,9) |

**Tableau 2.** Comparaison des groupes 2 à 2 concernant la présence d'une dysmorphie hépatique à l'imagerie et la présence d'une consommation excessive d'alcool. Calcul des Odds Ratio et des intervalles de confiance. CHCC : hépatocholangiocarcinome. CCi : cholangiocarcinome intra-hépatique. CHC : carcinome hépatocellulaire.

## 2. Données biologiques

La bilirubinémie totale au moment du diagnostic était en moyenne de  $28,1 \pm 58,4$   $\mu\text{mol/L}$  pour la totalité des patients,  $41,9 \pm 77,4$  (4 - 300) pour les CHCC,  $24,3 \pm 70,2$  (4 - 462) pour les CCI et  $24,9 \pm 25,8$  (4 - 131) pour les CHC.

Les marqueurs tumoraux n'ont malheureusement pas été dosés ou récupérés chez tous les patients. La positivité de l'ACE était disponible chez 32 patients tandis que celle du CA 19-9 a pu être récupérée chez 34 patients.

Le taux d' $\alpha\text{FP}$  était significativement plus élevé dans le groupe CHC (52% pour 50 patients) et dans le groupe CHCC (47,4% pour 19 patients) comparativement au groupe CCI (6,9% pour 29 patients). Il n'y avait pas de différences significatives pour l'ACE et le CA 19-9. Des taux pathologiques d'ACE et de CA 19-9 ont été retrouvés respectivement chez 9 (28,1% pour 32 patients) et 17 patients (50% pour 34 patients) au total, 2 (22,2% pour 9 patients) et 6 patients (60% pour 10 patients) pour les CHCC, 6 (30% pour 20 patients) et 9 patients (42,8% pour 21 patients) pour les CCI et 1 (33,3% pour 3 patients) et 2 patients (66,6% pour 3 patients) pour les CHC.

Les données biologiques par groupe sont résumées dans le *tableau 3* ci-dessous.

|  | Total<br>n=125                               | CHCC<br>n=25                | CCI<br>n=50                  | CHC<br>n=50                | Valeur<br>p |
|--|--|-----------------------------|------------------------------|----------------------------|-------------|
| <b>Bilirubinémie totale (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b> | $28,1 \pm 58,4$                              | $41,9 \pm 77,4$             | $24,3 \pm 70,2$              | $24,9 \pm 25,8$            | 0,420       |
| <b><math>\alpha\text{FP}</math></b><br>(N<7 ng/mL)         | 37 (37,8%)<br>n= 98 patients                 | 9 (47,4%)<br>n= 19 patients | 26 (89,7%)<br>n= 29 patients | 2 (4,0%)<br>n= 50 patients | < 0,001     |
| <b>ACE</b>   | (N<5 ng/mL)<br>9 (28,1%)<br>n= 32 patients   | 2 (22,2%)<br>n= 9 patients  | 6 (30,0%)<br>n= 20 patients  | 1 (33,3%)<br>n= 3 patients | 0,936       |
| <b>CA 19-9</b>   | (N<37 UI/mL)<br>17 (50,0%)<br>n= 34 patients | 6 (60,0%)<br>n= 10 patients | 9 (42,8%)<br>n= 21 patients  | 2 (66,6%)<br>n= 3 patients | 0,829       |

**Tableau 3.** Données biologiques des trois groupes. CHCC : hépatocholangiocarcinome. CCI : cholangiocarcinome intra-hépatique. CHC : carcinome hépatocellulaire.

## B. Caractéristiques radiologiques

### 1. Données générales

La forme nodulaire était plus fréquemment rencontrée chez les patients atteints de CHC (84%) que ceux atteints de CHCC (28%) ou de CCI (40%) où les formes infiltrantes étaient majoritaires dans notre population. Cette différence était statistiquement significative lors de la comparaison CHCC vs CHC, avec un OR à 0,08 (95% CI : 0,1-0,3) et CCI vs CHC, avec un OR à 0,13 (95% CI : 0,1-0,3).

Dans notre série, la majorité des patients (44%) présentaient une seule lésion, 36% des CHCC, 38% des CCI et 54% des CHC, sans différence significative entre les groupes. Seule la présence de plus de 3 lésions a été retrouvée plus fréquemment chez les CHCC et les CCI.

La moyenne de la taille lésionnelle était de 65,6mm (12-201mm). Celle-ci était significativement plus élevée dans le groupe CHCC (72,6mm (17-139mm)) et CCI (77,9mm (13-201mm)) que dans le groupe CHC (49,8mm (12-185mm)). Une atteinte bi-lobaire (vs unilobaire) était présente chez 58 patients (46,4%), donc 14 CHCC (60%), 29 CCI (58%) et 15 CHC (30%).

La localisation proximale péri-hilaire était retrouvée chez 52 patients (41,6%), soit 16 patients atteints de CHCC (64%), 27 patients atteints de CCI (54%) et 9 patients atteints de CHC (18%). La localisation péri-hilaire était statistiquement différente lors de la comparaison CHCC vs CHC, avec un OR à 7,82 (95% CI : 2,4-27,8) et CCI vs CHC, avec un OR à 5,25 (95% CI : 2,0-15,0).

L'invasion vasculaire (microvasculaire et macrovasculaire) a été retrouvée chez 41 patients (32,8%), dont 10 dans le groupe CHCC (40%), 20 dans le groupe CCI (40%) et 11 dans le groupe CHC (22%), sans qu'il n'y ait de différences significatives entre les groupes. La présence d'un thrombus tumoral (invasion macrovasculaire) était présente chez 9 patients (7,2%), dont 2 CHCC, 2 CCI et 5 CHC, sans différence significative entre les différents groupes. Une dilatation des voies biliaires jugée significative en amont de la lésion était présente chez 28 patients (22,4%), dont 11 CHCC (44%), 15 CCI (30%) et 2 CHC (4%). Cette dilatation était plus fréquemment retrouvée chez les CHCC et les CCI, notamment lors de la comparaison CHCC vs CHC, avec un OR à 17,96 (95% CI : 3,4-185,4) et CCI vs CHC, avec un OR à 10,07 (95% CI : 2,1-96,4).

Une rétraction capsulaire a été retrouvée chez 42 patients (33,6%), dont 12 CHCC (48%) et 30 CCI (60%). Celle-ci n'a jamais été retrouvée, dans notre série, chez les patients atteints de CHC. Cette rétraction était donc plus souvent rencontrée dans le groupe CHCC et CCI comparativement au groupe CHC (OR non calculable). Cependant, il n'y avait pas de différence significative entre les CHCC et les CCI.

Une composante nécrotique était présente chez 36 patients (28,8%), dont 9 CHC (18%). Elle était plus fréquente au sein des groupes CHCC et CCI ( $p=0,010$ ).

Une composante lipidique intra-lésionnelle était plus fréquemment retrouvée dans le groupe CHC, avec 6 patients (12%) concernés contre un seul du groupe CHCC et aucun du groupe CCI ( $p=0,031$ ).

La présence d'adénomégalie hilare hépatique (>8mm de petit axe) était retrouvée chez 31 patients (24,8%), dont 8 CHCC (32%), 18 CCI (36%) et 5 CHC (10%). Celle-ci était plus fréquemment retrouvée chez les CHCC et les CCI, notamment lors de la comparaison CHCC vs CHC, avec un OR à 4,14 (95% CI : 1,1-18,5) et CCI vs CHC, avec un OR à 4,98 (95% CI : 1,6-19,0).

L'aspect en cible était retrouvé chez 5 patients, dont 1 dans le groupe CHCC, 4 dans le groupe CCI et aucun dans le groupe CHC, sans différence significative entre les groupes.

La présence d'un foie hétéro micronodulaire était plus fréquente chez les patients atteints de CHC (46,6%) que ceux atteints de CHCC (24,8%) ou de CCI (12%) ( $p<0,001$ ).

Toutes les données radiologiques générales récupérées selon les trois groupes sont visibles dans le *tableau 4*. Pour les différences significatives, la comparaison des groupes 2 à 2 est visible dans le *tableau 5*.

|  | Total<br>n=125              | CHCC<br>n=25       | CCi<br>n=50               | CHC<br>n=50                 | Valeur<br>p |
|--|-----------------------------|--------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------|
| <b>Forme nodulaire (vs infiltrante)</b>                      | 69 (55,2%)                  | 7 (28,0%)          | 20 (40,0%)                | 42 (84,0%)                  | < 0,001     |
| <b>Lésion unique (vs multiples)</b>                          | 55 (44,0%)                  | 9 (36,0%)          | 19 (38,0%)                | 27 (54,0%)                  | 0,228       |
| - 2 lésions  | 18 (14,4%)                  | 3 (12,0%)          | 5 (40,0%)                 | 10 (20,0%)                  | 0,337       |
| - 3 lésions  | 10 (12,5%)                  | 2 (8,0%)           | 3 (6,0%)                  | 5 (10,0%)                   | 0,762       |
| - > 3 lésions  | 42 (33,6%)                  | 11 (44,0%)         | 23 (46,0%)                | 8 (16,0%)                   | 0,003       |
| <b>Taille lésionnelle moyenne (mm)<br/>(minimum-maximum)</b> | 65,6 (12-201)               | 72,6 (17-139)      | 77,9 (13-201)             | 49,8 (12-185)               | 0,003       |
| - < 3cm  | 36 (28,8%)                  | 4 (16,0%)          | 8 (16,0%)                 | 24 (48,0%)                  | 0,001       |
| - 3 à 5cm  | 24 (19,2%)                  | 4 (16,0%)          | 10 (20,0%)                | 10 (20,0%)                  | 1,0         |
| - 5 à 10cm   | 37 (29,6%)                  | 10 (40,0%)         | 18 (36,0%)                | 9 (18,0%)                   | 0,068       |
| - > 10cm   | 28 (22,4%)                  | 7 (28,0%)          | 14 (28,0%)                | 7 (14,0%)                   | 0,184       |
| <b>Localisation péri-hilaire (vs périphérique)</b>           | 52 (41,6%)                  | 16 (64,0%)         | 27 (54,0%)                | 9 (18,0%)                   | < 0,001     |
| <b>Invasion vasculaire</b>                                   | 41 (32,8%)                  | 10 (40,0%)         | 20 (40,0%)                | 11 (22,0%)                  | 0,110       |
| - Microvasculaire  | 32 (25,6%)                  | 8 (32,0%)          | 17 (34,0%)                | 7 (14,0%)                   | 0,015       |
| - Macrovasculaire  | 9 (7,2%)                    | 2 (8,0%)           | 2 (4,0%)                  | 5 (10,0%)                   | 0,502       |
| <b>Dilatation des voies biliaires</b>                        | 28 (22,4%)                  | 11 (44,0%)         | 15 (30,0%)                | 2 (4,0%)                    | < 0,001     |
| <b>Rétraction capsulaire</b>                                 | 42 (33,6%)                  | 12 (48,0%)         | 30 (60,0%)                | 0                           | < 0,001     |
| <b>Ectasies vasculaires intralésionnelles</b>                | 17 (13,6%)                  | 4 (16,0%)          | 4 (8,0%)                  | 9 (18,0%)                   | 0,320       |
| <b>Foie hétéromicronodulaire</b>                             | 31 (24,8%)                  | 3 (12,0%)          | 5 (10,0%)                 | 23 (46,6%)                  | < 0,001     |
| <b>Présence de lésions en hypersignal T1</b>                 | 14 (22,9%)<br>n=61 patients | 0<br>n=14 patients | 2 (9,5%)<br>n=21 patients | 11 (38,4%)<br>n=26 patients | < 0,001     |
| <b>Ganglion hilaire hépatique</b>                            | 97 (77,6%)                  | 21 (84,0%)         | 43 (86,0%)                | 3 (6,0%)                    | 0,039       |
| - Adénomégalie hilaire (>8mm)                                | 31 (24,8%)                  | 8 (32,0%)          | 18 (36,0%)                | 5 (10,0%)                   | 0,007       |
| <b>Composition intra lésionnelle</b>                         |                             |                    |                           |                             |             |
| - Graisse  | 7 (5,6%)                    | 1 (4,0%)           | 0                         | 6 (12,0%)                   | 0,031       |
| - Sang   | 9 (7,2%)                    | 1 (4,0%)           | 1 (2,0%)                  | 9 (18,0%)                   | 0,053       |
| - Nécrose  | 36 (28,8%)                  | 13 (52,0%)         | 14 (28,0%)                | 9 (18,0%)                   | 0,010       |
| - Calcium  | 11 (8,8%)                   | 2 (8,0%)           | 4 (8,0%)                  | 5 (10,0%)                   | 0,928       |

**Tableau 4.** Données radiologiques générales selon les trois groupes. CHCC : hépatocolangiocarcinome. CCi : cholangiocarcinome intra-hépatique. CHC : carcinome hépatocellulaire.

|  | <b>CHCC vs CCI<br/>n= 25 vs 50</b> | <b>CHCC vs CHC<br/>n= 25 vs 50</b> | <b>CCI vs CHC<br/>n= 50 vs 50</b> |
|--|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Forme nodulaire (vs infiltrante)</b>            | 7 (28,0%) - 20 (40,0%)             | 7 (28,0%) - 42 (84,0%)             | 20 (40,0%) - 42 (84,0%)           |
| <i>Odds Ratio</i>                                  | <b>0,59</b> (95% CI : 0,2-1,8)     | <b>0,08</b> (95% CI : 0,1-0,3)     | <b>0,13</b> (95% CI : 0,1-0,3)    |
| <b>Lésion unique (vs multiples)</b>                | 9 (36,0%) - 20 (40,0%)             | 9 (36,0%) - 27 (54,0%)             | 20 (40,0%) - 27 (54,0%)           |
| <i>Odds Ratio</i>                                  | <b>0,85</b> (95% CI : 0,3-2,5)     | <b>0,48</b> (95% CI : 0,2-1,4)     | <b>0,57</b> (95% CI : 0,2-1,3)    |
| <b>&gt; 3 lésions</b>                              | 11 (44,0%) - 23 (46,0%)            | 11 (44,0%) - 8 (16,0%)             | 23 (46,0%) - 8 (16,0%)            |
| <i>Odds Ratio</i>                                  | <b>0,92</b> (95% CI : 0,3-2,7)     | <b>4,04</b> (95% CI : 1,2-4,2)     | <b>4,40</b> (95% CI : 1,6-13,1)   |
| <b>Localisation péri-hilaire (vs périphérique)</b> | 16 (64,0%) - 27 (54,0%)            | 16 (64,0%) - 9 (18,0%)             | 27 (54,0%) - 9 (18,0%)            |
| <i>Odds Ratio</i>                                  | <b>1,51</b> (95% CI : 0,5-4,7)     | <b>7,82</b> (95% CI : 2,4-27,8)    | <b>5,25</b> (95% CI : 2,0-15,0)   |
| <b>Thrombose tumorale</b>                          | 2 (8,0%) - 2 (4,0%)                | 2 (8,0%) - 5 (10,0%)               | 2 (4,0%) - 5 (10,0%)              |
| <i>Odds Ratio</i>                                  | <b>2,06</b> (95% CI : 0,1-30,2)    | <b>0,79</b> (95% CI : 0,1-5,3)     | <b>0,38</b> (95% CI : 0,1-2,5)    |
| <b>Dilatation des voies biliaires</b>              | 11 (44,0%) - 15 (30,0%)            | 11 (44,0%) - 2 (4,0%)              | 15 (30,0%) - 2 (4,0%)             |
| <i>Odds Ratio</i>                                  | <b>1,82</b> (95% CI : 0,6-5,5)     | <b>17,96</b> (95% CI : 3,4-185,4)  | <b>10,07</b> (95% CI : 2,1-96,4)  |
| <b>Rétraction capsulaire</b>                       | 12 (48,0%) - 30 (60%)              | 12 (48,0%) - 0 (0%)                | 30 (60,0%) - 0 (0%)               |
| <i>Odds Ratio</i>                                  | <b>0,62</b> (95% CI : 0,2-1,8)     | /                                  | /                                 |
| <b>Adénomégalie hilaire hépatique (&gt;8mm)</b>    | 8 (32,0%) - 18 (36,0%)             | 8 (32,0%) - 5 (10,0%)              | 18 (36,0%) - 5 (10,0%)            |
| <i>Odds Ratio</i>                                  | <b>0,84</b> (95% CI : 0,3-2,6)     | <b>4,14</b> (95% CI : 1,1-18,5)    | <b>4,98</b> (95% CI : 1,6-19,0)   |

**Tableau 5.** Comparaison des groupes 2 à 2 concernant les données radiologiques générales. Calcul des Odds Ratio et des intervalles de confiance. CHCC : hépatocholangiocarcinome. CCI : cholangiocarcinome intra-hépatique. CHC : carcinome hépatocellulaire.

## **2. Données par modalité**

Au total, 116 patients, soit 92,8% des patients ont bénéficié d'un scanner, dont 23 des CHCC (92%), 47 des CCI (94%) et 46 des CHC (92%). Une IRM hépatique a été réalisée chez 61 patients (48,8%), dont 14 du groupe CHCC (56%), 21 du groupe CCI (42%) et 26 du groupe CHC (52%). 55 patients (44,0%) ont eu les deux modalités, soit 13 pour les CHCC (52%), 19 des CCI (38%) et 23 des CHC (46%).

Les données échographiques ont pu être récupérées chez 81 patients (64,8%) (7 CHCC, 32 CCI et 42 CHC). Quant aux données du TEP scanner, elles étaient disponibles chez 17 patients (13,6%) (3 CHCC et 14 CCI). Onze patients (64,7%) présentaient un hypermétabolisme tumoral, dont 9 au sein du groupe CCI. Deux des trois patients du groupe CHCC qui ont eu une imagerie TEP présentaient un hypermétabolisme tumoral.

En scanner, les mesures de ROI ont permis de calculer un profil de rehaussement, basé sur les valeurs moyennes des temps portal et tardif, calculé pour chaque groupe en réalisant une soustraction du rehaussement portal à celui du rehaussement tardif. Les résultats étaient de  $-2 \pm 14,8$  UH pour la totalité des patients,  $1,9 \pm 12,1$  UH pour les CHCC,  $6,9 \pm 9,7$  UH pour les CCI et  $-12,9 \pm 13,4$  UH pour les CHC.

Parmi les patients ayant bénéficié d'une IRM, 72,6% présentaient des lésions hypointenses en T1, dont tous les patients atteints de CHCC, 90,5% des patients atteints de CCI et 24% des patients atteints de CHC ( $p < 0,001$ ).

Les lésions étaient homogènes en T2 chez seulement 38,7% des patients, dont 21,4% dans le groupe CHCC, 19% dans le groupe CCI et 63% dans le groupe CHC ( $p = 0,003$ ).

Les lésions étaient hyperintenses en T2 dans 82% des cas, dont tous les patients atteints de CHCC, 95,5% des patients atteints de CCI et 61,5 % des patients atteints de CHC. Cette hyperintensité était plus fréquente chez les CCI lors de la comparaison CCI vs CHC, avec un OR à 13,1 (95% CI : 1,6-620,7).

Une restriction de la Diffusion était retrouvée chez 48,4% des patients, plus fréquemment dans le groupe CHCC (85,7%) que dans le groupe CCI (38,1%) et le groupe CHC (37%) ( $p=0,006$ ).

Toutes les données radiologiques récupérées par modalités selon les trois groupes sont visibles au sein du *tableau 6* et *l'annexe 2*.

|  |                   | Total<br>n=125                  | CHCC<br>n=25                  | CCi<br>n=50                   | CHC<br>n=50                     | Valeur<br>p |
|--|-------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------|
| <b>Scanner (ROI)</b>   | <i>n patients</i> | 116 (92,8%)                     | 23 (92,0%)                    | 47 (94,0%)                    | 46 (92,0%)                      |             |
| - Temps portal   |                   | 76,4 ± 23,6                     | 65,5 ± 23,5                   | 68,5 ± 20,4                   | 90,0 ± 20,3                     |             |
| - Temps tardif   |                   | 74,3 ± 17,8<br>n= 115 patients  | 66,9 ± 19,9<br>n= 23 patients | 74,6 ± 19,4<br>n= 47 patients | 77,0 ± 19,9<br>n= 45 patients   |             |
| - Cinétique de rehaussement :<br>temps tardif – temps portal |                   | - 2,0 ± 14,8<br>n= 115 patients | 1,9 ± 12,1<br>n= 23 patients  | 6,9 ± 9,7<br>n= 47 patients   | - 12,9 ± 13,4<br>n= 45 patients |             |
| <b>IRM</b>   | <i>n patients</i> | 61 (48,8%)                      | 14 (56,0%)                    | 21 (42,0%)                    | 26 (52,0%)                      |             |
| ➤ <u>Séquence T1</u>   |                   |                                 |                               |                               |                                 |             |
| - Homogène (vs hétérogène)                                   |                   | 37 (59,7%)                      | 10 (71,4%)                    | 13 (61,9%)                    | 14 (51,9%)                      | 0,456       |
| - Hypointense  |                   | 45 (72,6%)                      | 14 (100%)                     | 19 (90,5%)                    | 12 (24,0%)                      | < 0,001     |
| - Hyperintense   |                   | 15 (24,2%)                      | 0                             | 2 (9,5%)                      | 13 (48,1%)                      | < 0,001     |
| ➤ <u>Séquence T2</u>   |                   |                                 |                               |                               |                                 |             |
| - Homogène (vs hétérogène)                                   |                   | 24 (38,7%)                      | 3 (21,4%)                     | 4 (19,0%)                     | 17 (63,0%)                      | 0,003       |
| - Hyperintense   |                   | 50 (82,0%)                      | 14 (100%)                     | 20 (95,5%)                    | 16 (61,5%)                      | 0,515       |
| - Aspect en cible  |                   | 5 (8,1%)                        | 1 (7,1%)                      | 4 (19,0%)                     | 0                               | 0,051       |
| ➤ <u>Séquence ADC</u>  |                   |                                 |                               |                               |                                 |             |
| - Restriction de Diffusion                                   |                   | 30 (48,4%)                      | 12 (85,7%)                    | 8 (38,1%)                     | 10 (37,0%)                      | 0,006       |

**Tableau 6.** Données radiologiques par modalité selon les trois groupes. CHCC : hépatocholangiocarcinome. CCi : cholangiocarcinome intra-hépatique. CHC : carcinome hépatocellulaire. ROI: Region of Interest. DWI: Diffusion Weighted Images. ADC : Apparent Diffusion Coefficient.

### **3. Données propres au rehaussement lésionnel**

Au total, seul un patient atteint de CHCC n'a pas bénéficié d'une imagerie avec acquisition à la phase artérielle et à la phase tardive. Pour tous les autres patients, les 4 phases d'acquisition ont été analysées (sans injection, phase artérielle, phase portale et phase tardive).

L'hypervascularisation à la phase artérielle (APHE) a été retrouvée chez 102 patients (81,6%), dont 20 (83,3%) du groupe CHCC, 32 du groupe CCI (64%) et 50 (100%) du groupe CHC. Cette hypervascularisation était plus fréquente au sein du groupe CHC, notamment lors de la comparaison CHCC vs CHC, avec un OR à 0,01 (95% CI : 0,0-0,5) et CCI vs CHC, avec un OR à 0,01 (95% CI : 0,0-0,2). Il n'y avait pas de différence significative entre les CHCC et les CCI.

Au total, 86% des patients du groupe CHC présentaient un APHE de topographie centrale, 33,3% du groupe CHCC et 20% du groupe CCI, avec des différences significatives en lors de la comparaison CHCC vs CHC (OR à 0,07 et 95% CI : 0,0-0,2) et CCI vs CHC (OR à 0,04 95% CI : 0,0-0,1). La présence d'un APHE de topographie périphérique concernait 66,7% des patients du groupe CHCC, 54% du groupe CCI et 32% du groupe CHC, avec des différences significatives lors de la comparaison CHCC vs CHC (OR à 3,71 et 95% CI : 1,2-11,8) et CCI vs CHC (OR à 2,47 95% CI : 1,1-6,1), sans différence significative entre les CHCC et les CCI.

Un rehaussement progressif a été notifié chez 66 patients (53,2%), dont 20 CHCC (83,3%), 45 CCI (90%) et seulement un CHC (2%). Celui-ci est donc plus souvent retrouvé chez les patients atteints de CHCC et ceux atteints de CCI comparativement au CHC, notamment lors de la comparaison CHCC vs CHC, avec un OR à 168,48 (95% CI : 20,3-8271,3) et CCI vs CHC, avec un OR à 377,8 (95% CI : 47,7-18122,9). Il n'y avait pas de différence significative entre CHCC et les CCI.

A la phase tardive, 42 patients (33,9%) présentaient un rehaussement progressif de topographie centrale, dont 12 dans le groupe CHCC (50%) et tous les patients du groupe CCI. Aucun patient ne présentait de rehaussement progressif central dans le groupe CHC.

66 patients (53,2%) avaient un rehaussement progressif de topographie périphérique (non capsule), dont 20 du groupe CHCC (83,3%), 45 du groupe CCI (90%) et un seul du groupe CHC, avec des différences significatives lors de la comparaison CHCC vs CHC (OR à 168,48 et 95% CI : 20,3-8271,3) et CCI vs CHC (OR à 377,8 et 95% CI : 47,7-18122,9).

La présence d'un Wash-out à la phase portale et/ou tardive concernait chez 54 patients (43,5%), dont 9 du groupe CHCC (37,5%), 5 du groupe CCI (10%) et 40 (80%) du groupe CHC,

avec des différences significatives entre les 3 groupes. En effet, lors de la comparaison CHCC vs CCI, l'OR était de 4,94 (95% CI : 1,3-21,8). Pour la comparaison CHCC vs CHC, l'OR était de 0,15 (95% CI : 0,0-0,5). Enfin, lors de la comparaison CCI vs CHC, l'OR était de 0,03 et 95% CI : 0,1-0,8).

Une capsule périphérique a été retrouvée chez 32 patients (25,8%), dont 3 CHCC (12,5%), 3 CCI (6%) et 26 CHC (52%). Celle-ci était plus fréquente chez les CHC, notamment lors de la comparaison CHCC vs CHC (OR à 0,13 et 95% CI : 0,0-0,5) et CCI vs CHC (OR à 0,06 et 95% CI : 0,0-0,2).

Toutes les données radiologiques propres au rehaussement lésionnel selon les trois groupes sont visibles au sein du *tableau 7* et *l'annexe 3*. Pour les différences significatives, la comparaison des groupes 2 à 2 est visible dans le *tableau 8*.

|   |                   | Total<br>n=125 | CHCC<br>n=25 | CCi<br>n=50 | CHC<br>n=50 | Valeur<br>p |
|---|-------------------|----------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Phase artérielle</b>                     | <i>n patients</i> | 124            | 24           | 50          | 50          |             |
| - APHE                                      |                   | 102 (82,3%)    | 20 (83,3%)   | 32 (64,0%)  | 50 (100%)   | < 0,001     |
| - Topographie du rehaussement               |                   |                |              |             |             |             |
| • Central                                   |                   | 60 (48,4%)     | 8 (33,3%)    | 10 (20,0%)  | 43 (86,0%)  | < 0,001     |
| • Périphérique                              |                   | 59 (47,5%)     | 16 (66,7%)   | 27 (54,0%)  | 16 (32,0%)  | 0,010       |
| <b>Phase portale</b>                        | <i>n patients</i> | 125            | 25           | 50          | 50          |             |
| - Wash-out                                  |                   | 34 (27,2%)     | 3 (12,0%)    | 2 (4,0%)    | 29 (58,0%)  | < 0,001     |
| <b>Phase tardive</b>                        | <i>n patients</i> | 124            | 24           | 50          | 50          |             |
| - Wash-out                                  |                   | 54 (43,5%)     | 9 (37,5%)    | 5 (10,0%)   | 40 (80,0%)  | < 0,001     |
| - Rehaussement progressif                   |                   | 66 (53,2%)     | 20 (83,3%)   | 45 (90,0%)  | 1 (2,0%)    | < 0,001     |
| - Topographie du rehaussement               |                   |                |              |             |             |             |
| • Central                                   |                   | 42 (33,9%)     | 12 (50,0%)   | 50 (100%)   | 0           | < 0,001     |
| • Périphérique                              |                   | 66 (53,2%)     | 20 (83,3%)   | 45 (90,0%)  | 1 (2,0%)    | < 0,001     |
| - Capsule périphérique                      |                   | 32 (25,8%)     | 3 (12,5%)    | 3 (6,0%)    | 26 (52,0%)  | < 0,001     |
| <b>Wash-out phase portale et/ou tardive</b> |                   | 54 (43,5%)     | 9 (37,5%)    | 5 (10,0%)   | 40 (80,0%)  | < 0,001     |

**Tableau 7.** Données propres au rehaussement lésionnel selon les trois groupes. CHCC : hépatocholangiocarcinome. CCi : cholangiocarcinome intra-hépatique. CHC : carcinome hépatocellulaire. APHE : Arterial Phase Hyperenhancement : hypervascularisation au temps artériel.

|  | <b>CHCC vs CCI</b><br>n= 24 vs 50 | <b>CHCC vs CHC</b><br>n= 24 vs 50    | <b>CCI vs CHC</b><br>n= 50 vs 50     |
|--|-----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>APHE</b>  | 20 (83,3%) - 32 (64,0%)           | 20 (83,3%) - 50 (100%)               | 32 (64,0%) - 50 (100%)               |
| <i>Odds Ratio</i>  | <b>2,23</b> (95% CI : 0,7-8,9)    | <b>0,01</b> (95% CI : 0,0-0,5)       | <b>0,01</b> (95% CI : 0,0-0,2)       |
| <b>Topographie du rehaussement artériel</b>                |                                   |                                      |                                      |
| - <b>Central</b>   | 8 (33,3%) - 10 (20,0%)            | 8 (33,3%) - 43 (86,0%)               | 10 (20,0%) - 43 (86,0%)              |
| <i>Odds Ratio</i>  | <b>1,55</b> (95% CI : 0,4-5,4)    | <b>0,07</b> (95% CI : 0,0-0,2)       | <b>0,04</b> (95% CI : 0,0-0,1)       |
| - <b>Périphérique</b>                                      | 16 (66,7%) - 27 (54,0%)           | 16 (66,7%) - 16 (32,0%)              | 27 (54,0%) - 16 (32,0%)              |
| <i>Odds Ratio</i>  | <b>1,51</b> (95% CI : 0,5-4,7)    | <b>3,71</b> (95% CI : 1,2-11,8)      | <b>2,47</b> (95% CI : 1,1-6,1)       |
| <b>Wash-out portal et/ou tardif</b>                        | 9 (37,5%) - 5 (10,0%)             | 9 (37,5%) - 40 (80,0%)               | 5 (10,0%) - 40 (80,0%)               |
| <i>Odds Ratio</i>  | <b>4,94</b> (95% CI : 1,3-21,8)   | <b>0,15</b> (95% CI : 0,0-0,5)       | <b>0,03</b> (95% CI : 0,1-0,8)       |
| <b>Rehaussement progressif</b>                             | 20 (83,3%) - 45 (90,0%)           | 20 (83,3%) - 1 (2,0%)                | 45 (90,0%) - 1 (2,0%)                |
| <i>Odds Ratio</i>  | <b>0,45</b> (95% CI : 0,1-2,2)    | <b>168,48</b> (95% CI : 20,3-8271,3) | <b>377,8</b> (95% CI : 47,7-18122,9) |
| <b>Rehaussement progressif de topographie Périphérique</b> | 20 (83,3%) - 45 (90,0%)           | 20 (83,3%) - 1 (2,0%)                | 45 (90,0%) - 1 (2,0%)                |
| <i>Odds Ratio</i>  | <b>0,45</b> (95% CI : 0,1-2,2)    | <b>168,48</b> (95% CI : 20,3-8271,3) | <b>377,8</b> (95% CI : 47,7-18122,9) |
| <b>Capsule périphérique</b>                                | 3 (12,5%) - 3 (6,0%)              | 3 (12,5%) - 26 (52,0%)               | 3 (6,0%) - 26 (52,0%)                |
| <i>Odds Ratio</i>  | <b>2,11</b> (95% CI : 0,3-17,1)   | <b>0,13</b> (95% CI : 0,0-0,5)       | <b>0,06</b> (95% CI : 0,0-0,2)       |

**Tableau 8.** Comparaison des groupes 2 à 2 concernant les données propres au rehaussement lésionnel.  
Calcul des Odds Ratio et des intervalles de confiance. CHCC : hépatocolangiocarcinome.  
CCI : cholangiocarcinome intra-hépatique. CHC : carcinome hépatocellulaire. APHE : Arterial Phase  
Hyperenhancement : hypervascularisation au temps artériel.

#### 4. Estimation du score Li-RADS

Au total, 64 patients ont été classés LR-M (51,2%), 12 patients LR-4 (9,6%), 40 patients LR-5 (32%) et 9 patients présentant une thrombose tumorale ont été classés LR-TIV (7,2%).

Pour les CHCC, 88% ont été classés LR-M (22 patients), 8% LR-TIV (2 patients) et 4% LR-5 (1 patient). En ne comptant que les critères majeurs du Li-RADS, 24 patients atteints de CHCC ont pu être classés : 13 patients (54,2%) LR-3, 5 patients (20,8%) LR-4, 4 patients (16,7%) LR-5 et 2 patients (8,3%) LR-TIV. Après association aux critères auxiliaires, 88% des patients ont été alors classés LR-M.

Concernant les CCI, 88% aussi ont été classés LR-M (44 patients), 4% LR-TIV (2 patients), 4% LR-4 (2 patients) et 4% LR-5 (2 patients).

Enfin, pour les CHC, 72% ont été classés LR-5 (36 patients), 16% LR-4 (8 patients), 10% LR-TIV (5 patients) et 2% LR-M (1 patient).

Toutes les estimations du score Li-RADS par groupe sont visibles au sein du *tableau 9* ci-dessous.

|             | Total<br>n=125 | CHCC<br>n=25 | CCI<br>n=50 | CHC<br>n=50 |
|-------------|----------------|--------------|-------------|-------------|
| LR-M        | 64 (51,2%)     | 22 (88,0%)   | 44 (88,0%)  | 1 (2,0%)    |
| LR-TIV      | 9 (7,2%)       | 2 (8,0%)     | 2 (4,0%)    | 5 (10,0%)   |
| LR-4        | 12 (9,6%)      | 0            | 2 (4,0%)    | 8 (16,0%)   |
| LR-5        | 40 (32,0%)     | 1 (4,0%)     | 2 (4,0%)    | 36 (72,0%)  |
| LR-4 + LR-5 | 52 (41,6%)     | 1 (4,0%)     | 4 (8,0%)    | 44 (88,0%)  |

**Tableau 9.** Estimation du score Li-RADS par les évaluateurs de l'étude. CHCC : hépatocholangiocarcinome. CCI : cholangiocarcinome intra-hépatique. CHC : carcinome hépatocellulaire.

## C. Résumé des données des différents groupes et associations

Les données importantes concernant tous les patients atteints de CHCC sont résumées au sein de l'annexe 4.

### 1. Critères radiologiques « typiques » de CCI

Au sein du groupe CHCC, tous les patients présentaient un ou des critère(s) radiologique(s) « typiques » de CCI. Pour le groupe CCI, 47 patients (94%) étaient concernés contre 3 au sein du groupe CHC (6%).

### 2. Critères radiologiques « typiques » de CHC

Pour 12 patients du groupe CHCC (48%), il existait un ou des critère(s) radiologiques « typiques » de CHC. Au sein du groupe CHC, 44 patients (88%) étaient concernés contre 12 patients pour le groupe CCI (24%).

### 3. Critères radiologiques mixtes

Au total, la présence de critères mixtes était plus fréquemment rencontrée au sein du groupe CHCC ( $p < 0,001$ ), avec 13 des 25 patients (52%) concernés, contre seulement 10 des patients (20%) atteints de CCI et 2 des patients (4%) atteints de CHC.

### 4. Associations des critères

Au sein de notre étude, 3 associations de critères radiologiques étaient plus fréquemment rencontrées chez les patients atteints de CHCC. La première est l'association APHE (non périphérique) et rehaussement progressif ( $p = 0,001$ ), avec 5 patients concernés dans le groupe CHCC (20%), contre 6 au sein du groupe CCI (12%) et aucun au sein du groupe CHC.

Pour la seconde, il s'agit de l'association Wash-out et rétraction capsulaire ( $p = 0,002$ ), retrouvée chez 4 patients atteints de CHCC (16%), un patient atteint de CCI (2%) et aucun patient atteint de CHC.

Enfin, la présence d'un Wash-out et d'un rehaussement progressif ( $p < 0,001$ ), retrouvée chez 6 patients du groupe CHCC (24%), 3 patients du groupe CCI (6%) et aucun du groupe CHC.

L'association Wash-out et « dilatation significative des voies biliaires » était plus souvent rencontrée chez les patients atteints de CHCC ( $p = 0,074$ ), retrouvée chez 3 patients (12%), contre un patient atteint de CCI (2%) et un atteint de CHC (2%).

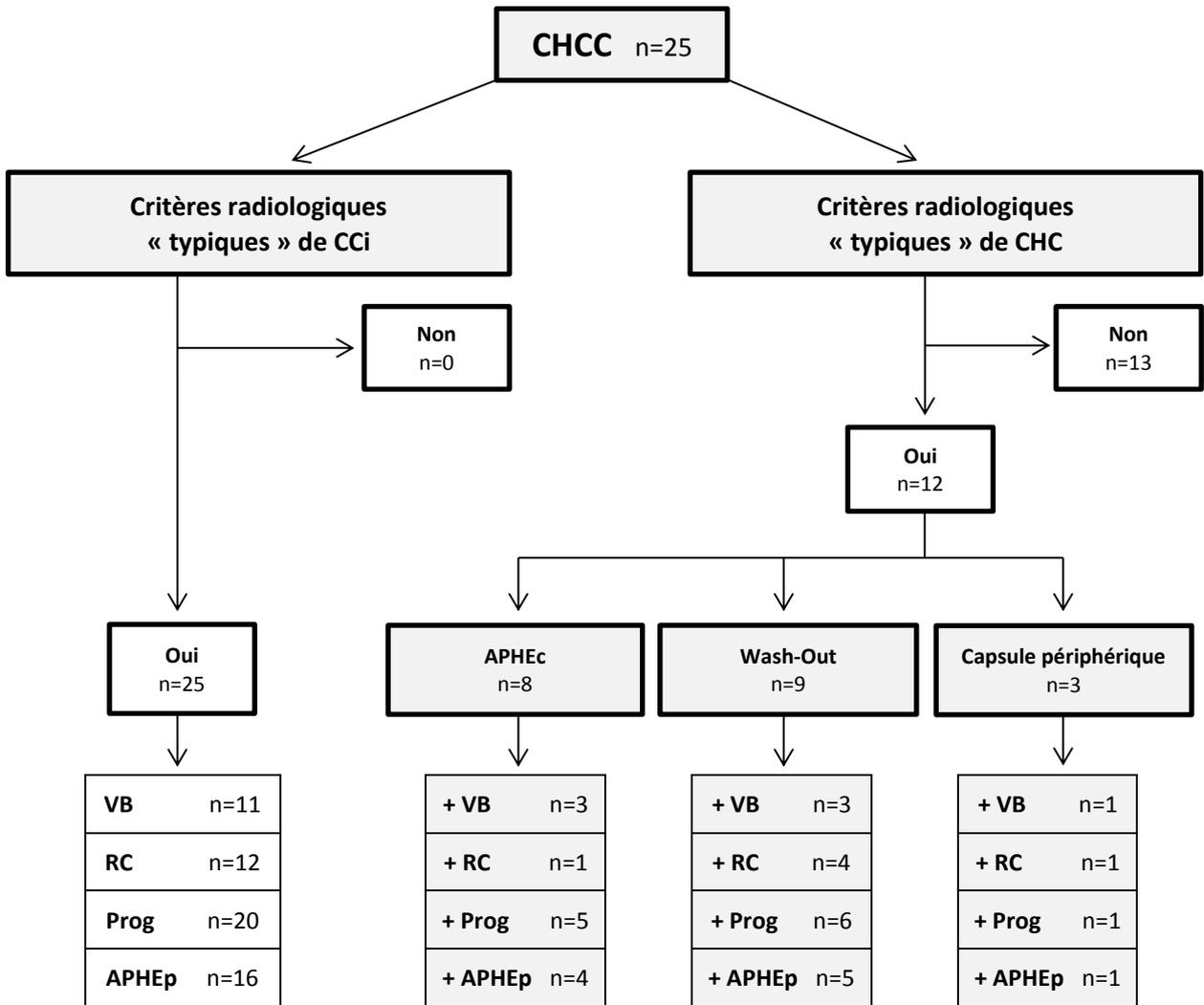
L'association APHE (non périphérique) et « dilatation significative des voies biliaires » était également plus fréquemment retrouvée au sein du groupe CHCC, avec 3 patients concernés (12%), contre 2 patients du groupe CCI (4%) et 1 patient du groupe CHC, sans différence significative entre les 3 groupes ( $p=0,152$ ).

Il n'y a pas de différence significative en faveur des CHCC, entre les différents groupes lorsqu'on associe le critère « capsule périphérique » à un critère radiologique « typique » de CCI.

Les différentes associations de critères radiologiques des CHCC est résumé *Figure 18*.

La comparaison des différentes associations des caractéristiques radiologiques entre groupes est résumée *tableau 10* ci-dessous.

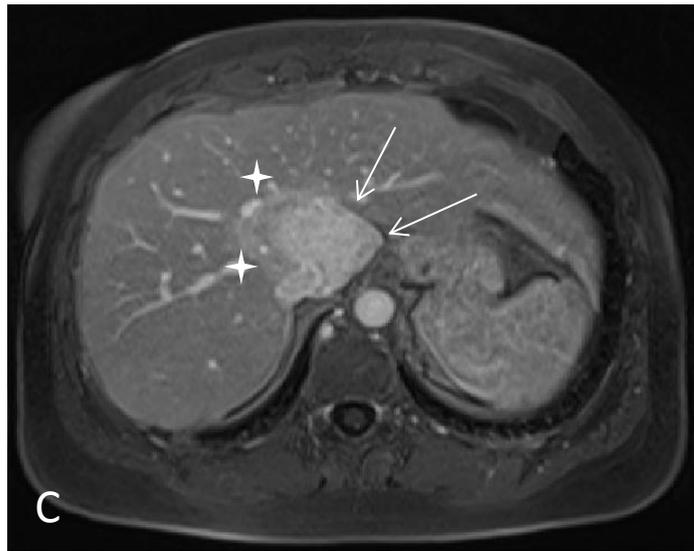
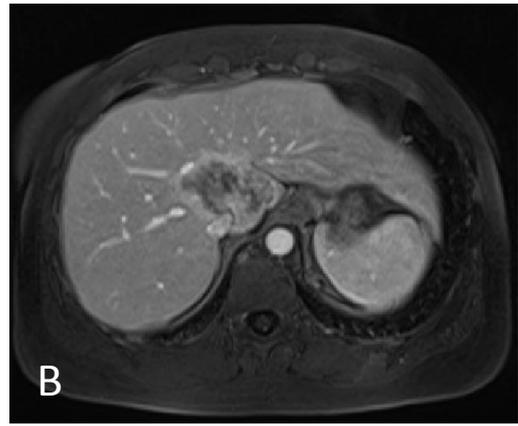
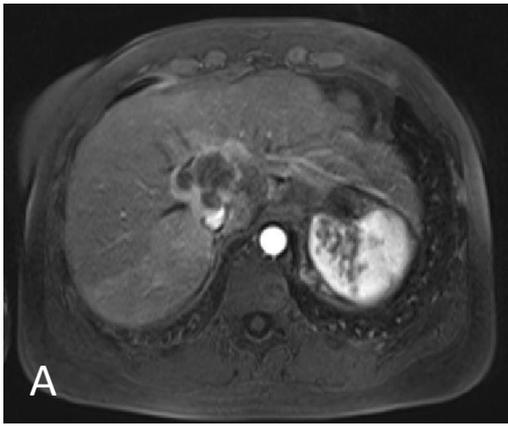
Un exemple de CHCC présentant un Wash-out et un rehaussement lésionnel progressif est disponible ci-dessous *Figure 19*.



**Figure 18.** Associations détaillées des critères radiologiques des hépatocholangiocarcinomes (CHCC), associant les critères « typiques » de cholangiocarcinome intra-hépatique (CCI) et « typiques » de carcinome hépatocellulaire (CHC). A noter que plusieurs critères peuvent être retrouvés chez un même patient. APHE : Arterial Phase Hyperenhancement : hypervascularisation au temps artériel. APHEc : APHE centrale. APHEp : périphérique. VB : dilatation des voies biliaires. RC : rétraction capsulaire. Prog : Rehaussement progressif.

|  | Total<br>n=125 | CHCC<br>n=25                | CCi<br>n=50 | CHC<br>n=50 | Valeur<br>p |
|--|----------------|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Critère(s) radiologiques mixte(s)</b>       | 25 (20,0%)     | 13 (52,0%)                  | 10 (20,0%)  | 2 (4,0%)    | < 0,001     |
| <b>APHE non périphérique associée à</b>        |                |                             |             |             |             |
| - Rétraction capsulaire                        | 5 (4,0%)       | 1 (4,0%)                    | 4 (8,0%)    | 0           | 0,124       |
| - Dilatation significative des voies biliaires | 6 (4,8%)       | 3 (12,0%)                   | 2 (4,0%)    | 1 (2,0%)    | 0,152       |
| - Rehaussement progressif                      | 11 (8,8%)      | 5 (20,0%)                   | 6 (12,0%)   | 0           | 0,001       |
| → Calcul OR CHCC vs CCi                        |                | 1,82 (95% CI : 0,39-8,13)   |             |             |             |
| - APHE périphérique                            | 18 (14,4%)     | 4 (16,0%)                   | 5 (10,0%)   | 9 (18,0%)   | 0,506       |
| <b>Wash-out associé à</b>                      |                |                             |             |             |             |
| - Rétraction capsulaire                        | 5 (4,0%)       | 4 (16,0%)                   | 1 (2,0%)    | 0           | 0,002       |
| → Calcul OR CHCC vs CCi                        |                | 9,04 (95% CI : 0,83-468,72) |             |             |             |
| - Dilatation significative des voies biliaires | 5 (4,0%)       | 3 (12,0%)                   | 1 (2,0%)    | 1 (2,0%)    | 0,074       |
| - Rehaussement progressif                      | 9 (7,2%)       | 6 (24,0%)                   | 3 (6,0%)    | 0           | < 0,001     |
| → Calcul OR CHCC vs CCi                        |                | 4,83 (95% CI : 0,92-32,92)  |             |             |             |
| - APHE périphérique                            | 18 (14,4%)     | 5 (20,0%)                   | 3 (6,0%)    | 10 (20,0%)  | 0,092       |
| <b>Capsule périphérique associée à</b>         |                |                             |             |             |             |
| - Rétraction capsulaire                        | 1 (0,8%)       | 1 (4,0%)                    | 0           | 0           | 0,133       |
| - Dilatation significative des voies biliaires | 2 (1,6%)       | 1 (4,0%)                    | 1 (2,0%)    | 0           | 0,411       |
| - Rehaussement progressif                      | 2 (1,6%)       | 1 (4,0%)                    | 1 (2,0%)    | 0           | 0,411       |
| - APHE périphérique                            | 8 (6,4%)       | 1 (4,0%)                    | 0           | 7 (14,0%)   | 0,014       |

**Tableau 10.** Comparaison des différentes associations de critères radiologiques selon les 3 différents groupes. CHCC : hépatocolangiocarcinome. CCi : cholangiocarcinome intra-hépatique. CHC : carcinome hépatocellulaire. APHE : Arterial Phase Hyperenhancement : hypervascularisation au temps artériel. OR : Odds Ratio.



**Figure 19.** Exemple IRM d'un hépatocholangiocarcinome présentant un Wash-out (étoiles) et un rehaussement lésionnel progressif (flèches), au temps artériel (A), portal (B) puis tardif (C).

## D. Concordance inter-observateur

Pour les critères morphologiques les plus pertinents, il existait un accord presque parfait entre les deux observateurs. En effet, le calcul de l'indice kappa de Cohen est compris entre 0,81 et 1,00.

Ces données sont résumées dans le *tableau 11* ci-dessous.

|  | Indice kappa de Cohen |
|--|-----------------------|
| Dilatation significative des voies biliaires | 0,883                 |
| Rétraction capsulaire                        | 0,857                 |
| APHE   | 0,828                 |
| Wash Out                                     | 0,886                 |
| Rehaussement progressif à la phase tardive   | 0,920                 |
| Capsule périphérique                         | 0,848                 |
| Estimations du score Li-RADS                 | 0,833                 |

**Tableau 11.** Concordance inter-observateur. Valeur du coefficient kappa de Cohen pour les différents critères radiologiques cités. APHE : Arterial Phase Hyperenhancement : hypervascularisation au temps artériel.

#### **IV. DISCUSSION**

Parmi les lésions tumorales hépatocytaires primitives, l'hépatocholangiocarcinome (CHCC) est donc une entité tumorale à part entière, classiquement décrite comme rare et de pronostic péjoratif, restant pour l'instant peu connue et peu étudiée dans la littérature.

Devant l'augmentation d'incidence globale des tumeurs hépatocytaires primitives, l'émergence de cette entité tumorale singulière nécessite d'en approfondir nos connaissances, d'autant plus qu'il existe une mutation actuelle dans la prise en charge du CHC.

Le peu de données scientifiques récentes témoigne que ces tumeurs surviennent sur des populations de patients cirrhotiques ou à risque d'hépatopathie. En effet la plupart des diagnostics réalisés au sein de notre étude ainsi que les données des différentes études le sont sur terrain de cirrhose (1,9,12). Ceci témoigne de vraisemblables facteurs de risques communs avec les CHC. Dans notre travail, environ la moitié des patients porteurs d'un CHCC étaient cirrhotiques ou présentait une dysmorphie hépatique (56%). Au sein de ces patients, l'alcool était un des facteurs de risque (32%) et aucun n'avait d'origine dysmétabolique. A noter qu'il existait une surreprésentation non significative du virus B, sans pouvoir conclure. Ce constat se recoupe avec les données de la littérature avec la limite où la plupart des études sont sur des populations d'origine asiatique, zone où il existe une prévalence accrue des origines virales.

Dans notre étude l'âge moyen au diagnostic était de 65,8 ans, relativement concordant entre les différents groupes et avec les données scientifiques. Une nette prévalence masculine (77% dans notre travail) est également décrite (1).

Toujours en ce qui concerne les données épidémiologiques, les importantes variations d'incidence des tumeurs hépatiques primitives en fonction des zones géographiques reflètent l'existence de multiples facteurs de risques différents. Les faibles effectifs des différentes études limitent cependant l'extrapolation des données.

L'imagerie joue un rôle majeur dans le diagnostic des lésions tumorales hépatiques. Encore aujourd'hui, le diagnostic lésionnel fait largement recours aux critères non invasifs et expose donc à un risque d'erreur diagnostique (32). Cette étape est primordiale car du diagnostic initial découle l'ensemble de la prise en charge ultérieure.

Ces critères diagnostics sont inclus dans le système Li-RADS, outil de standardisation radiologique récent incluant les différentes recommandations antérieures et permettant également de définir une conduite à tenir selon différentes catégories lésionnelles (25). L'utilisation de ce lexique au sein de notre étude a permis de classer correctement les patients dans 88% des cas en les classant « non CHC ». Surtout, nous avons obtenu accord presque parfait concernant la concordance inter observateur entre un radiologue sénior et un junior ayant fait une courte formation initiale, avec coefficients de corrélation kappa entre 0,81-0,92. Ceci témoigne du fait que l'application d'une grille de lecture associée à un lexique standardisé permet d'obtenir une bonne reproductibilité inter-observateur.

Une étude récente de *Ludwig et al.* de 2019 démontre également la performance diagnostique du Li-RADS revisité en 2018 concernant la prédictibilité des CHC versus les autres tumeurs hépatiques primitives, estimée à 90% pour les deux lecteurs. La plupart des faux positifs correspondaient à des CHCC dont la composante hépatocellulaire prédominait (44).

Dans notre population, 88% des patients avec CHCC ont donc été correctement classés LR-M et 8% en LR-TIV car ils présentaient un envahissement veineux tumoral. Seul un patient a été classé LR-5 et aurait pu être diagnostiqué CHC à tort si une biopsie n'avait été réalisée. Il s'agissait d'un patient cirrhotique avec lésion unifocale d'environ 6 cm.

L'analyse des critères Li-RADS doit prendre en compte les critères auxiliaires lorsqu'ils sont présents, ces derniers s'avéraient discriminants dans plus d'un tiers des cas. En effet, en ne comptant que les critères majeurs, 9 patients (37,5%) étaient faussement classés (LR-4 ou LR-5), secondairement corrigé par l'adjonction de ces critères.

Généraliser l'utilisation du système Li-RADS serait donc pertinente pour une meilleure prise en charge diagnostique des lésions hépatocytaires.

L'important polymorphisme histo-pathologique des CHCC tel que décrit précédemment (4,5,7), se traduit par une hétérogénéité morphologique, englobant des caractéristiques de CHC et/ou de CCI.

Nos résultats suggèrent qu'il existe tout de même des caractéristiques permettant d'orienter le diagnostic, ces données étant relativement concordantes avec les quelques autres études disponibles dans la littérature (18,28,33-38).

Une hyperartérialisation (APHE) était présente pour 83,3% des CHCC contre 59% à 100% selon les études. Cette artérialisation diffère significativement des CHC car il existe une nette prédominance en périphérie lésionnelle pour les CHCC. Celle-ci était retrouvée dans 66,7% des cas pour les CHCC contre 32% pour les CHC (OR à 3,71 (95% CI : 1,2-11,8)).

Cette topographie de rehaussement est très variable d'une étude à l'autre, allant de 14 à 79%. Seule une étude (*Aoki et al.* de 2013) a recensé la présence d'un APHE non périphérique (non rim) chez 29% des patients (contre 33,3% dans notre étude) (33). La variabilité et l'hétérogénéité des rehaussements artériels de ces tumeurs traduisent probablement le polymorphisme lésionnel. Il en ressort tout de même dans notre étude qu'une topographie d'artérialisation périphérique doit alerter sur la possibilité d'une lésion primitive hépatique autre que CHC, CHCC et/ou CCI, car en effet il n'existait de différence entre ces deux dernières entités.

Un Wash-out (lavage lésionnel secondaire) était retrouvé chez 37,5% de nos patients atteints de CHCC, traduisant la composante hépatocarcinomeuse vraisemblable de ces lésions (estimé entre 7 et 48% dans les études disponibles). Celui-ci était plus fréquemment rencontré chez les CHCC comparativement aux CCI (4,94 (95% CI : 1,3-21,8)).

La présence d'une capsule périphérique telle que décrite dans le Li-RADS, est retrouvée chez 12,5% des CHCC de notre étude. Ce chiffre est similaire à ceux retrouvés au sein de la littérature (10 à 26%), sans différence significative avec le groupe CCI.

Des critères radiologiques « typiques » de CCI ont été fréquemment retrouvés dans notre étude pour les CHCC. Ces derniers incluent notamment la présence d'une dilatation significative des voies biliaires et d'une rétraction capsulaire, avec des différences significatives en comparaison aux CHC (respectivement OR à 17,96 (95%CI : 3,4-185,4) ; OR non calculable car aucun CHC concerné). En effet, 44% de nos patients présentaient une dilatation des voies biliaires (9 à 35% des patients des autres études) et 48% des CHCC une rétraction capsulaire (13 à 45%). Il est intéressant de noter qu'aucun CHC ne présentait de rétraction capsulaire dans notre étude. *Fowler et al.*, en 2013, retrouvaient également ces constatations lors de l'analyse en aveugle de CHCC (n=29) comparativement aux CHC. Le diagnostic de CHCC était rarement réalisé mais ils étaient en revanche fréquemment pris à tort pour des CCI (35).

Un rehaussement progressif a été notifié dans 83% des cas, un peu plus que dans les autres études (39 à 72%). Celui-ci traduisant la composante fibreuse des lésions et explique pourquoi il est plus fréquemment retrouvé chez nos patients atteints de CHCC et qu'il n'est rencontré que chez un patient atteint de CHC (OR à 168,48 (95% CI : 20-8271)).

En associant les différents critères entre eux, certains couples de critères étaient évocateurs de CHCC. Trois associations étaient significativement plus fréquemment rencontrées dans le groupe CHCC : l'association Wash-out – rehaussement progressif (24% ;  $p < 0,001$ ), Wash-out - rétraction capsulaire (16% ;  $p = 0,002$ ) et APHE (non périphérique) - rehaussement progressif (20% ;  $p = 0,001$ ). Il est intéressant de noter que chacune de ces associations incluent à la fois un critère plutôt de CHC et un second plutôt de CCI, renforçant le fait que les caractéristiques morphologiques de ces lésions sont combinées, mixtes.

Des données de la littérature vont également dans ce sens. Une étude conforte également ces associations, celle de *Sammon et al.* de 2018, où il a été retrouvé une association Wash-out et rehaussement progressif chez 9% de leurs patients contre 24% des nôtres, ceux-ci ayant plus souvent présenté un rehaussement progressif dans notre étude (83%) que la leur (39%).

Les différentes données de la littérature des éléments radiologiques des CHCC sont résumées dans l'annexe 5. Au total, nous avons retrouvé 8 études s'intéressant aux critères radiologiques, TDM et/ou IRM.

Dans notre étude, les critères tel que la Diffusion, l'hétérogénéité lésionnelle ou encore l'envahissement vasculaire ne permettent pas d'aider au diagnostic. Ces données concordent avec les études disponibles et s'expliquent probablement par le manque d'effectif.

L'échographie de contraste pourrait avoir son rôle à jouer afin d'évoquer le diagnostic de CHCC, les données de la littérature retrouvant des différences significatives entre les CHCC, les CCI et les CHC (26,45,46), mais n'était pas étudiée dans notre travail.

Bien que certaines caractéristiques permettent donc d'orienter sur le type lésionnel de ces lésions hépatiques, et notamment en différenciant ces lésions des CHC, il n'existe aucun critère spécifique typique affirmant le diagnostic de CHCC.

L'importante intrication des différentes entités tumorales sur le plan épidémiologique, histopathologique et morphologique ainsi que le tournant actuel dans la thérapeutique hépatique doit donc nous conduire à revenir à une attitude plus classique d'oncologie en utilisant la preuve histologique comme référence du diagnostic de ces tumeurs.

L'étude rétrospective italienne de *Serra et al.* réalisée en 2016 s'est intéressée aux patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique dans le cadre d'un CHC présumé sur cirrhose. Sur les 286 patients étudiés, après analyse immuno-histo-pathologique des pièces opératoires, cinq patients avaient un diagnostic initial erroné de CHC, en lien avec des cas de CCI ou de CHCC, ainsi qu'un pronostic médiocre comparativement aux autres (31). D'autres études montrent que ceci est également le cas pour de petites lésions (moins de 3 cm), faussement classées CHC alors qu'il s'agissait de CCI (46).

L'imagerie pourrait donc être utile quant à la réalisation de biopsie, en évaluant en amont le ciblage en fonction des critères décrits et notamment la réalisation de plusieurs prélèvements en cas de composante morphologique mixte. En effet, 52% de nos patients atteints de CHCC présentaient des critères mixtes sur l'imagerie pré-thérapeutique, ce qui permettrait à la fois de cibler les zones tumorales potentiellement mixtes mais également de le renseigner au médecin histo-pathologiste afin d'augmenter les performances diagnostiques. Il semble indispensable d'avoir recours aux biopsies pour toute tumeur dont les caractéristiques sont LR-M.

Par ailleurs, l'absence d'histologie pénalise l'accès aux connaissances sur la carcinogénèse et aux biomarqueurs pronostiques et prédictifs de ces tumeurs (intérêt d'une tumorotheque).

Même si les connaissances cliniques sont faibles actuellement, les données disponibles suggèrent qu'il s'agit d'une tumeur hépatique primitive à part entière et qui nécessite donc un traitement codifié. Aucun consensus actuel ne permet de prise en charge stratifiée de ces patients. De plus la plupart des diagnostics le sont sur des tumeurs déjà à un stade avancé.

Le traitement de référence et curateur reste à l'heure actuelle chirurgical, associant hépatectomie partielle et résection ganglionnaire hilare. Le traitement optimal des CHCC non résécables est quant à lui encore flou étant donné le manque de données disponibles.

L'étude rétrospective de *Ka Wing Ma et al.* de 2017 s'intéressant aux CHCC et aux CCI retrouvait des résultats oncologiques médiocres à long terme malgré une chirurgie de résection curative tandis que la transplantation hépatique constituait une meilleure option de

traitement pour les patients pris en charge précocement, le profil pronostic étant plus proche des CCI que des CHC (13). D'autres études retrouvaient une évolution plus péjorative en comparaison aux CHC chez les patients transplantés, mais avec des tumeurs de stade plus évolué (31).

Concernant les traitements systémiques, l'étude de *Salimon et al.* de 2018 suggère une chimiosensibilité des CHCC non résécables à l'association gemcitabine – sels de platine (12). A ce jour, le traitement standard des tumeurs non résécables est le Sorafénib, avec une médiane de survie comprise entre 6,5 et 10,7 mois (12).

Cependant, depuis quelques années, de plus en plus d'études à visée thérapeutique voient le jour. Selon plusieurs études, les thérapeutiques locorégionales semblent être efficaces en cas de non résécabilité, notamment grâce à la chimioembolisation ou la radiofréquence. L'étude de *Huang et al.* de 2019 suggère un gain en terme de durée de rémission et de taux de survie en comparant des CHCC et des CHC non résécables (10). Dans notre étude, nous avons accès au suivi de seulement 3 patients du CHU de Nantes. Un seul patient, avec lésion de petite taille, a pu bénéficier d'une radiofréquence avec résultat oncologique satisfaisant. La place et les résultats actuels des thérapeutiques percutanées pour la prise en charge curative des tumeurs de petite taille (CHC) tend à vouloir étendre et généraliser aux CHCC. Il serait donc intéressant de pouvoir diagnostiquer les CHCC à un stade plus précoce, ceux-ci étant souvent diagnostiqués à un stade tardif, avec de volumineuses lésions ± multifocales, inopérables et non éligibles aux traitements percutanés. La connaissance de ces tumeurs et notamment des facteurs de risques permettra à l'avenir d'en faire le dépistage plus précoce et d'envisager des traitements curateurs.

Les CHCC sont décrits comme de pronostic relativement péjoratif. Il semblerait que, selon leur polymorphisme, ces tumeurs soient de pronostic variable. En effet des CHCC avec composante prédominante de CHC (souvent classés LR-5) présenteraient un meilleur pronostic après résection chirurgicale (47).

L'imagerie pourrait apporter des arguments pronostiques lors de la prise en charge de ces patients. Certains facteurs ont été décrits, tel que la taille lésionnelle, l'envahissement locorégional et vasculaire, la présence d'adénopathie seraient associés à une diminution de survie (48). Le pronostic péjoratif pourrait être en lien avec la composante cholangiocarcinomateuse mais des études plus larges incluant l'histologie, avec notamment le grade de différenciation tumorale, sont nécessaires.

Il serait intéressant de reproduire ce type d'étude à plus grandes échelles. Les progrès réalisés dans la caractérisation génétique et moléculaire de cette tumeur contribueront à une meilleure compréhension de sa pathogenèse et façonneront sa gestion future, avec notamment la probable apparition de nouveaux traitements ciblés qui pourront s'adjoindre à une thérapie locorégionale chez les patients présentant des tumeurs non résecables.

## **V. LIMITES DE L'ETUDE**

Cette étude présente des limites. Il s'agit tout d'abord d'une étude rétrospective, avec les limites que nous connaissons. L'hépatocholangiocarcinome étant une tumeur rare, l'effectif de patients inclus est faible (25 patients). Malgré le caractère pluri-centrique, l'ensemble de nos patients sont issus de CHU et présentaient des lésions de grande taille, ceci est inhérent au caractère rare de ces lésions mais également en raison de la faible connaissance de cette entité tumorale frontière. Notre travail présente toutefois l'avantage d'avoir comparé ces patients en les appariant à la fois aux CHC et aux CCI.

Notre analyse radiologique, utilisant la classification Li-RADS a été extrapolé à l'ensemble de la population de l'étude. Or ces critères s'appliquent en théorie aux patients présentant une cirrhose ou des facteurs de risque de cirrhose. Certains patients ne présentaient pas de cirrhose ni de facteurs de risque. Cependant, le système Li-RADS inclue des critères radiologiques universels, regroupant les critères radiologiques « typiques » de CCI et de CHC. Un des critères majeurs du Li-RADS n'a pas pu être évalué, il s'agit du critère « croissance significative ». En effet, la caractérisation radiologique s'est effectuée sur une imagerie réalisée à un instant « t », sans avoir accès aux antériorités. La plupart de nos patients atteints de CHCC présentaient des tumeurs inopérables et donc souvent plus évoluées. Les patients de notre étude atteints de CHC n'ont pas tous bénéficié d'une confirmation histologique, mais les diagnostics ont été posés en réunion de concertation pluridisciplinaire basés sur les critères non invasifs, ainsi de potentielles erreurs diagnostiques ont pu avoir lieu, un CCI ou un CHCC pouvant « mimer radiologiquement » un CHC.

Malheureusement, toutes les données épidémiologiques et biologiques n'ont pas pu être récupérées.

## **VI. CONCLUSION**

L'hépatocholangiocarcinome est une entité tumorale hépatique primitive rare et relativement peu connue, combinant des caractéristiques histo-pathologiques à la fois de CHC et de CCI. Ces lésions considérées comme agressives sont classiquement associées à une faible survie à long terme et restent probablement sous-diagnostiquées.

L'utilisation des critères Li-RADS a permis de classer correctement 88% des patients atteints d'hépatocholangiocarcinome en les différenciant des CHC via la catégorie LR-M. De plus, l'application de ces critères présente une très bonne corrélation entre observateurs, y compris pour un radiologue non spécialisé en imagerie hépatique.

Les caractéristiques morphologiques de ces tumeurs « frontières » sont variables et incluent des critères mixtes à la fois de CHC et de CCI, à des degrés variables, significativement plus fréquemment rencontrés au sein des CHCC (52% ;  $p < 0,001$ ).

Parmi ces critères radiologiques, aucun n'était spécifique de CHCC mais les critères « typiques » de CCI plus fréquemment retrouvés comparativement au CHC étaient la présence d'une dilatation significative des voies biliaires, d'une rétraction capsulaire ainsi que d'un rehaussement progressif. La présence d'une artérialisation était fréquente mais diffère des critères « typiques » de CHC et était plus souvent située en périphérie lésionnelle. Tandis que comparativement aux CCI, les CHCC présentaient plus fréquemment un Wash-out. Au sein de notre étude, 3 associations de critères, mixtes, étaient significativement plus fréquemment rencontrées dans le CHCC : l'association APHE (non périphérique) - rehaussement progressif, l'association Wash-out - rétraction capsulaire ainsi que l'association Wash-out - rehaussement progressif.

Devant l'émergence de cette entité tumorale et à l'heure d'un virage actuel dans la prise en charge et des options thérapeutiques hépatiques, y compris à visée curative, l'imagerie va jouer un rôle central dans le diagnostic initial mais également en raison de la nécessité de revenir à un recours aux biopsies. Les critères morphologiques pourraient être utiles à visée diagnostique pour le ciblage des prélèvements mais présenterait également une valeur pronostique.

La connaissance de ces lésions nécessite d'autres études et notamment de plus grands effectifs.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Gera S, Ettl M, Acosta-Gonzalez G, Xu R. Clinical features, histology, and histogenesis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *World J Hepatol.* 2017;9(6):300.
2. Brunt E, Aishima S, Clavien P-A, Fowler K, Goodman Z, Gores G, et al. cHCC-CCA: Consensus terminology for primary liver carcinomas with both hepatocytic and cholangiocytic differentiation. *Hepatology.* juill 2018;68(1):113- 26.
3. Wells HG. Primary carcinoma of the liver. 1903;
4. Alen RA Lisa JR. Combined live cell and bile duct carcinome. *Am J Pathol.* 1949;9.
5. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise, ND N. The 2010 WHO classification of cHCC-CC. B. World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System. IARC. 2010;
6. Kim H, Park C, Han K-H, Choi J, Kim YB, Kim JK, et al. Primary liver carcinoma of intermediate (hepatocyte–cholangiocyte) phenotype. *J Hepatol.* févr 2004;40(2):298- 304.
7. Piscaglia AC, Shupe TD, Pani G, Tesori V, Gasbarrini A, Petersen BE. Establishment of cancer cell lines from rat hepatocholangiocarcinoma and assessment of the role of granulocyte-colony stimulating factor and hepatocyte growth factor in their growth, motility and survival. *J Hepatol.* juill 2009;51(1):77- 92.
8. Joseph NM, Tsokos CG, Umetsu SE, Shain AH, Kelley RK, Onodera C, et al. Genomic profiling of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma reveals similar genetics to hepatocellular carcinoma. *J Pathol.* juin 2019;248(2):164- 78.
9. Stavraka C, Rush H, Ross P. Combined hepatocellular cholangiocarcinoma (cHCC-CC): an update of genetics, molecular biology, and therapeutic interventions. *J Hepatocell Carcinoma.* déc 2018;Volume 6:11- 21.
10. Huang Y-H, Park BV, Chen Y-F, Gaba RC, Guzman G, Lokken RP. Locoregional Therapy of Hepatocellular-Cholangiocarcinoma versus Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score–Matched Study. *J Vasc Interv Radiol.* sept 2019;30(9):1317- 24.
11. O’Connor K, Walsh JC, Schaeffer DF. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma (cHCC-CC): a distinct entity. *Ann Hepatol.* mai 2014;13(3):317- 22.
12. Salimon M, Prioux-Klotz C, Tougeron D, Hautefeuille V, Caulet M, Gournay J, et al. Gemcitabine plus platinum-based chemotherapy for first-line treatment of hepatocholangiocarcinoma: an AGEO French multicentre retrospective study. *Br J Cancer.* févr 2018;118(3):325- 30.
13. Ma KW, Chok KSH, She WH, Cheung TT, Chan ACY, Dai WC, et al. Hepatocholangiocarcinoma/intrahepatic cholangiocarcinoma: are they contraindication

- or indication for liver transplantation? A propensity score-matched analysis. *Hepatol Int.* mars 2018;12(2):167- 73.
14. Blanc J-F. Prise en charge du cholangiocarcinome intra-hépatique. 2017;10.
  15. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park J-W, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* juin 2014;60(6):1268- 89.
  16. Welzel TM, Mellekjær L, Gloria G, Sakoda LC, Hsing AW, Ghormli LE, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk population: A nationwide case-control study. *Int J Cancer.* 1 févr 2007;120(3):638- 41.
  17. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* juill 2012;57(1):69- 76.
  18. Li M, Li J, Li P, Li H, Su T, Zhu R, et al. Hepatitis B virus infection increases the risk of cholangiocarcinoma: A meta-analysis and systematic review: HBV increases risk of cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* oct 2012;27(10):1561- 8.
  19. Li H, Hu B, Zhou Z-Q, Guan J, Zhang Z-Y, Zhou G-W. Hepatitis C virus infection and the risk of intrahepatic cholangiocarcinoma and extrahepatic cholangiocarcinoma: evidence from a systematic review and meta-analysis of 16 case-control studies. *World J Surg Oncol* [Internet]. déc 2015 [cité 10 août 2019];13(1). Disponible sur: <http://www.wjso.com/content/13/1/161>
  20. Li J-S, Han T-J, Jing N, Li L, Zhang X-H, Ma F-Z, et al. Obesity and the risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Tumor Biol.* juill 2014;35(7):6831- 8.
  21. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* juill 2018;69(1):182- 236.
  22. Blanc J, Barbare J, Boige V, Boudjema K, Créhange G, Decaens T, et al. « Carcinome hépatocellulaire ». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive* [Internet]. Disponible sur: <http://www.tncd.org>
  23. Trinchet J-C. Carcinome hépatocellulaire : une incidence croissante, une prise en charge « optimisée ». *Gastroentérologie Clin Biol.* août 2009;33(8- 9):830- 9.
  24. American College of Radiology. Liver Imaging Reporting and Data System version 2017. <https://www.acr.org-MediaACRFilesRADSLI-RADSLIRADS2017Corepdf>. 2017;
  25. American College of Radiology. Ultrasound LI-RADS® v2017. <https://www.acr.org-MediaACRFilesRADSLI-RADSLI-RADS-US-Algorithm-Portrait-2017pdf>. 2017;

26. Cerny M, Olivie D, Billiard J-S, Wagner M, Aubé C, Lucidarme O, et al. LI-RADS pour le diagnostic de carcinome hépatocellulaire en TDM et IRM. *J Imag Diagn Interv.* juin 2018;1(3):195- 206.
27. Hwang J, Kim YK, Park MJ, Lee MH, Kim SH, Lee WJ, et al. Differentiating combined hepatocellular and cholangiocarcinoma from mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma using gadoxetic acid-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging.* oct 2012;36(4):881- 9.
28. Santillan C, Chernyak V, Sirlin C. LI-RADS categories: concepts, definitions, and criteria. *Abdom Radiol.* janv 2018;43(1):101- 10.
29. American College of Radiology. CT/MRI LI-RADS® v2018. <https://www.acr.org-MediaACRFilesRADS/SLI-RADS/SLI-RADS-2018-Core.pdf>. 2018;
30. Taguchi J, Nakashima O, Tanaka M, Hisaka T, Takazawa T, Kojiro M. A Clinicopathological study on combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* août 1996;11(8):758- 64.
31. Serra V, Tarantino G, Guidetti C, Aldrovandi S, Cuoghi M, Olivieri T, et al. Incidental Intra-Hepatic Cholangiocarcinoma and Hepatocholangiocarcinoma in Liver Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplant Proc.* mars 2016;48(2):366- 9.
32. Shetty AS, Fowler KJ, Brunt EM, Agarwal S, Narra VR, Menias CO. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: what the radiologist needs to know about biphenotypic liver carcinoma. *Abdom Imaging.* avr 2014;39(2):310- 22.
33. Aoki K, Takayasu K, Kawano T, Muramatsu Y, Moriyama N, Wakao F, et al. Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: Clinical features and computed tomographic findings. *Hepatology.* nov 1993;18(5):1090- 5.
34. Ebied O, Federle MP, Blachar A, Brancatelli G, Grazioli L, Cazals-Hatem D, et al. Hepatocellular-Cholangiocarcinoma: Helical Computed Tomography Findings in 30 Patients: *J Comput Assist Tomogr.* mars 2003;27(2):117- 24.
35. Fowler KJ, Sheybani A, Parker RA, Doherty S, M. Brunt E, Chapman WC, et al. Combined Hepatocellular and Cholangiocarcinoma (Biphenotypic) Tumors: Imaging Features and Diagnostic Accuracy of Contrast-Enhanced CT and MRI. *Am J Roentgenol.* août 2013;201(2):332- 9.
36. Wells ML, Venkatesh SK, Chandan VS, Fidler JL, Fletcher JG, Johnson GB, et al. Biphenotypic hepatic tumors: imaging findings and review of literature. *Abdom Imaging.* oct 2015;40(7):2293- 305.
37. Potretzke TA, Tan BR, Doyle MB, Brunt EM, Heiken JP, Fowler KJ. Imaging Features of Biphenotypic Primary Liver Carcinoma (Hepatocholangiocarcinoma) and the Potential to Mimic Hepatocellular Carcinoma: LI-RADS Analysis of CT and MRI Features in 61 Cases. *Am J Roentgenol.* juill 2016;207(1):25- 31.

38. Sammon J, Fischer S, Menezes R, Hosseini-Nik H, Lewis S, Taouli B, et al. MRI features of combined hepatocellular- cholangiocarcinoma versus mass forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Imaging [Internet]*. déc 2018 [cité 7 juill 2019];18(1). Disponible sur: <https://cancerimagingjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40644-018-0142-z>
39. Ciresa M, Gaetano AMD, Pompili M, Saviano A, Infante A, Montagna M, et al. Enhancement patterns of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma at multiphasic computed tomography and magnetic resonance imaging and correlation with clinicopathologic features. 2015;12.
40. Annunziata S, Caldarella C, Pizzuto DA, Galiandro F, Sadeghi R, Giovanella L, et al. Diagnostic Accuracy of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Evaluation of the Primary Tumor in Patients with Cholangiocarcinoma: A Meta-Analysis. *BioMed Res Int*. 2014;2014:1- 13.
41. Compagnon P, Grandadam S, Lorho R, Turlin B, Camus C, Jianrong Y, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Without Preoperative Tumor Biopsy: Transplantation. oct 2008;86(8):1068- 76.
42. Cartier V, Aubé C. Diagnostic du carcinome hépatocellulaire. *J Radiol Diagn Interv*. juill 2014;95(7- 8):697- 707.
43. Katyal S, Oliver JH, Peterson MS, Ferris JV, Carr BS, Baron RL. Extrahepatic Metastases of Hepatocellular Carcinoma. *Radiology*. sept 2000;216(3):698- 703.
44. Li R, Yang D, Tang C-L, Cai P, Ma K, Ding S-Y, et al. Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma (biphenotypic) tumors: clinical characteristics, imaging features of contrast-enhanced ultrasound and computed tomography. *BMC Cancer [Internet]*. déc 2016 [cité 7 juill 2019];16(1). Disponible sur: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/16/158>
45. Li F, Han J, Han F, Wang J, Luo R, Li A, et al. Combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma (Biphenotypic) Tumors: Potential Role of Contrast-Enhanced Ultrasound in Diagnosis. *Am J Roentgenol*. oct 2017;209(4):767 - 74.
46. Fowler KJ, Potretzke TA, Hope TA, Costa EA, Wilson SR. LI-RADS M (LR-M): definite or probable malignancy, not specific for hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol*. janv 2018;43(1):149- 57.
47. Ludwig DR, Fraum TJ, Cannella R, Ballard DH, Tsai R, Naeem M, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC) versus non-HCC: accuracy and reliability of Liver Imaging Reporting and Data System v2018. *Abdom Radiol*. juin 2019;44(6):2116- 32.

## ANNEXES

|                                | CHC | CCi |
|--------------------------------|-----|-----|
| APHE (non périphérique)        | ++  | -   |
| Wash Out                       | ++  | -   |
| Capsule périphérique           | ++  | -   |
| APHE périphérique              | -   | +   |
| Rehaussement tardif progressif | -   | ++  |
| Rétraction capsulaire          | -   | ++  |
| Dilatation des voies biliaires | -   | ++  |

**Annexe 1.** Résumé des caractéristiques radiologiques « typiques » des CHC (carcinome hépatocellulaire) et des CCi (cholangiocarcinome intra-hépatique). APHE= Arterial Phase Hyperenhancement.

|  |                   | Total<br>n=125                     | CHCC<br>n=25                  | CCi<br>n=50                   | CHC<br>n=50                     | Valeur<br>p |
|--|-------------------|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------|
| <b>Scanner (ROI)</b>   | <i>n patients</i> | 61 (48,8%)                         | 23 (92,0%)                    | 47 (94,0%)                    | 46 (92,0%)                      |             |
| - Temps portal   |                   | 76,4 ± 23,6                        | 65,5 ± 23,5                   | 68,5 ± 20,4                   | 90,0 ± 20,3                     |             |
| - Temps tardif   |                   | 74,3 ± 17,8<br>n= 115<br>patients  | 66,9 ± 19,9<br>n= 23 patients | 74,6 ± 19,4<br>n= 47 patients | 77,0 ± 19,9<br>n= 45 patients   |             |
| - Cinétique de rehaussement :<br>temps tardif – temps portal |                   | - 2,0 ± 14,8<br>n= 115<br>patients | 1,9 ± 12,1<br>n= 23 patients  | 6,9 ± 9,7<br>n= 47 patients   | - 12,9 ± 13,4<br>n= 45 patients |             |
| <b>IRM</b>   | <i>n patients</i> | 61 (48,8%)                         | 14 (56,0%)                    | 21 (42,0%)                    | 26 (52,0%)                      |             |
| ➤ <u>Séquence T1</u>   |                   |                                    |                               |                               |                                 |             |
| - Homogène (vs hétérogène)                                   |                   | 37 (59,7%)                         | 10 (71,4%)                    | 13 (61,9%)                    | 14 (51,9%)                      | 0,456       |
| - Hypointense  |                   | 45 (72,6%)                         | 14 (100%)                     | 19 (90,5%)                    | 12 (24,0%)                      | < 0,001     |
| - Isointense   |                   | 6 (9,7%)                           | 0                             | 1 (4,8%)                      | 5 (18,5%)                       | 0,106       |
| - Hyperintense   |                   | 15 (24,2%)                         | 0                             | 2 (9,5%)                      | 13 (48,1%)                      | < 0,001     |
| ➤ <u>Séquence T2</u>   |                   |                                    |                               |                               |                                 |             |
| - Homogène (vs hétérogène)                                   |                   | 24 (38,7%)                         | 3 (21,4%)                     | 4 (19,0%)                     | 17 (63,0%)                      | 0,003       |
| - Hypointense  |                   | 2 (3,2%)                           | 0                             | 0                             | 2 (7,4%)                        | 0,262       |
| - Isointense   |                   | 9 (14,5%)                          | 0                             | 1 (4,8%)                      | 8 (29,6%)                       | 0,011       |
| - Hyperintense   |                   |                                    |                               |                               |                                 |             |
| • Intermédiaire  |                   | 44 (72,1%)                         | 11 (78,6%)                    | 19 (90,5%)                    | 14 (53,8%)                      | 0,009       |
| • Marquée  |                   | 6 (9,8%)                           | 3 (21,4%)                     | 1 (4,8%)                      | 2 (7,7%)                        | 0,229       |
| - Aspect en cible  |                   | 5 (8,1%)                           | 1 (7,1%)                      | 4 (19,0%)                     | 0                               | 0,051       |
| ➤ <u>Séquence DWI</u>  |                   |                                    |                               |                               |                                 |             |
| - Hyposignal   |                   | 0                                  | 0                             | 0                             | 0                               | 1           |
| - Isosignal  |                   | 2 (3,2%)                           | 0                             | 0                             | 2 (7,4%)                        | 0,262       |
| - Hypersignal  |                   | 55 (88,7%)                         | 14 (100%)                     | 20 (95,2%)                    | 21 (77,8%)                      | 0,052       |
| ➤ <u>Séquence ADC</u>  |                   |                                    |                               |                               |                                 |             |
| - Restriction de Diffusion                                   |                   | 30 (48,4%)                         | 12 (85,7%)                    | 8 (38,1%)                     | 10 (37,0%)                      | 0,006       |
| <b>Echographie</b>   | <i>n patients</i> | 81 (64,8%)                         | 7 (28,0%)                     | 32 (64,0%)                    | 42 (84,0%)                      |             |
| - Homogène (vs hétérogène)                                   |                   | 62 (76,5%)                         | 5 (71,4%)                     | 29 (90,6%)                    | 28 (66,7%)                      | 0,039       |
| - Hypoéchogène   |                   | 51 (62,9%)                         | 3 (42,9%)                     | 22 (68,7%)                    | 26 (61,2%)                      | 0,264       |
| - Isoéchogène  |                   | 12 (14,8%)                         | 2 (28,6%)                     | 3 (9,4%)                      | 7 (16,7%)                       | 0,464       |
| - Hyperéchogène  |                   | 39 (48,1%)                         | 4 (57,1%)                     | 13 (40,6%)                    | 22 (52,4%)                      | 0,598       |
| <b>TEP Scanner</b>   | <i>n patients</i> | 17 (13,6%)                         | 3 (12,0%)                     | 14 (28,0%)                    | 0                               |             |
| - Hypermétabolisme   |                   | 11 (64,7%)                         | 2 (66,6%)                     | 9 (64,2%)                     | 0                               | 1           |

**Annexe 2.** Données radiologiques par modalité selon les trois groupes. CHCC : hépatocolangiocarcinome. CCi : cholangiocarcinome intra-hépatique. CHC : carcinome hépatocellulaire. ROI: Region of Interest. DWI: Diffusion Weighted Images. ADC: Apparent Diffusion Coefficient.

|   |                   | Total<br>n=125 | CHCC<br>n=25 | CCi<br>n=50 | CHC<br>n=50 | Valeur<br>p |
|---|-------------------|----------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Phase artérielle</b>                     | <i>n patients</i> | 124            | 24           | 50          | 50          |             |
| - Homogène (vs hétérogène)                  |                   | 22 (17,7%)     | 1 (4,2%)     | 4 (8,0%)    | 17 (34,0%)  | < 0,001     |
| - APHE :                                    |                   | 102 (82,3%)    | 20 (83,3%)   | 32 (64,0%)  | 50 (100%)   | < 0,001     |
| • Rehaussement modéré                       |                   | 69 (55,6%)     | 15 (62,5%)   | 24 (48,0%)  | 30 (60,0%)  | 0,363       |
| • Rehaussement intense                      |                   | 33 (26,4%)     | 5 (20,8%)    | 8 (16,0%)   | 20 (40,0%)  | 0,019       |
| - Topographie du rehaussement               |                   |                |              |             |             |             |
| • Central                                   |                   | 60 (48,4%)     | 8 (33,3%)    | 10 (31,2%)  | 43 (86,0%)  | < 0,001     |
| • Périphérique                              |                   | 59 (47,6%)     | 16 (66,7%)   | 27 (84,4%)  | 16 (32,0%)  | 0,010       |
| <b>Phase portale</b>                        | <i>n patients</i> | 125            | 25           | 50          | 50          |             |
| - Homogène (vs hétérogène)                  |                   | 17 (13,6%)     | 0            | 3 (6,0%)    | 14 (28,0%)  | 0,001       |
| - Wash-out                                  |                   | 34 (27,4%)     | 3 (12,5%)    | 2 (4,0%)    | 29 (58,0%)  | < 0,001     |
| <b>Phase tardive</b>                        | <i>n patients</i> | 124            | 24           | 50          | 50          |             |
| - Homogène (vs hétérogène)                  |                   | 16 (12,9%)     | 0            | 2 (4,0%)    | 14 (28,0%)  | < 0,001     |
| - Wash-out                                  |                   | 54 (43,5%)     | 9 (37,5%)    | 5 (10,0%)   | 40 (80,0%)  | < 0,001     |
| - Rehaussement progressif                   |                   | 66 (53,2%)     | 20 (83,3%)   | 45 (90,0%)  | 1 (2,0%)    | < 0,001     |
| - Topographie du rehaussement               |                   |                |              |             |             |             |
| • Central                                   |                   | 42 (33,9%)     | 12 (50,0%)   | 50 (100%)   | 0           | < 0,001     |
| • Périphérique                              |                   | 66 (53,2%)     | 20 (83,3%)   | 45 (90,0%)  | 1 (2,0%)    | < 0,001     |
| - Capsule périphérique                      |                   | 32 (25,8%)     | 3 (12,5%)    | 3 (6,0%)    | 26 (52,0%)  | < 0,001     |
| <b>Wash-out phase portale et/ou tardive</b> |                   | 54 (43,5%)     | 9 (37,5%)    | 5 (10,0%)   | 40 (80,0%)  | < 0,001     |

**Annexe 3.** Données propres au rehaussement lésionnel selon les trois groupes. CHCC : hépatocholangiocarcinome. CCi : cholangiocarcinome intra-hépatique. CHC : carcinome hépatocellulaire. APHE : Arterial Phase Hyperenhancement : hypervascularisation au temps artériel.

|  | 1   | 2  | 3   | 4  | 5  | 6   | 7  | 8  | 9   | 10  | 11 | 12 | 13 | 14  | 15  | 16 | 17 | 18  | 19 | 20 | 21  | 22 | 23 | 24 | 25 | T  | %   |    |
|--|-----|----|-----|----|----|-----|----|----|-----|-----|----|----|----|-----|-----|----|----|-----|----|----|-----|----|----|----|----|----|-----|----|
| Age (années)                               | 58  | 82 | 66  | 58 | 51 | 78  | 60 | 53 | 70  | 66  | 55 | 51 | 76 | 79  | 33  | 49 | 70 | 49  | 80 | 76 | 67  | 63 | 88 | 65 | 69 | /  | /   |    |
| Dysmorphie hépatique à l'imagerie          | +   | +  | +   | +  | +  | +   | +  | +  | +   | +   | +  | +  | +  | +   | 0   | 0  | 0  | 0   | 0  | 0  | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 14  | 56 |
| Facteur(s) de risque d'hépatopathie        | /   | /  | /   | /  | OH | H   | OH | OH | B   | H   | B  | B  | OH | OH  | /   | /  | OH | B   | /  | /  | /   | /  | /  | B  | OH | /  | /   |    |
| Nodulaire (vs infiltrant)                  | 0   | 0  | 0   | 0  | +  | 0   | 0  | 0  | 0   | 0   | +  | +  | 0  | 0   | 0   | 0  | 0  | 0   | 0  | 0  | 0   | +  | +  | +  | +  | 7  | 28  |    |
| Unique (multiples)                         | 0   | +  | 0   | 0  | 0  | 0   | 0  | +  | 0   | +   | 0  | +  | +  | 0   | 0   | +  | 0  | 0   | +  | 0  | +   | 0  | +  | 0  | 0  | 9  | 36  |    |
| Taille (mm)                                | 126 | 83 | 112 | 73 | 33 | 105 | 70 | 56 | 139 | 104 | 38 | 17 | 57 | 82  | 118 | 64 | 52 | 130 | 35 | 26 | 75  | 60 | 83 | 39 | 37 | /  | /   |    |
| Dilatation des voies biliaires             | +   | +  | 0   | +  | 0  | +   | 0  | 0  | 0   | +   | 0  | 0  | +  | 0   | 0   | 0  | 0  | 0   | +  | +  | +   | 0  | 0  | 0  | +  | 11 | 44  |    |
| Rétraction capsulaire                      | +   | +  | 0   | +  | +  | +   | 0  | 0  | 0   | +   | 0  | 0  | 0  | 0   | +   | 0  | +  | 0   | 0  | +  | +   | 0  | +  | 0  | 0  | 12 | 48  |    |
| APHE (non périphérique)                    | 0   | 0  | +   | 0  | +  | 0   | +  | +  | 0   | 0   | +  | 0  | +  | +   | 0   | 0  | 0  | 0   | 0  | 0  | +   | 0  | /  | 0  | 0  | 7  | 29  |    |
| APHE périphérique                          | 0   | 0  | +   | +  | 0  | +   | +  | +  | +   | +   | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | +  | +  | +   | +  | +  | +   | +  | /  | +  | +  | 16 | 66  |    |
| WO   | 0   | 0  | 0   | +  | +  | +   | 0  | +  | 0   | 0   | +  | 0  | +  | +   | 0   | 0  | 0  | 0   | 0  | 0  | 0   | +  | /  | /  | 0  | 9  | 37  |    |
| Rehaussement progressif                    | 0   | +  | +   | 0  | +  | +   | +  | +  | +   | +   | +  | +  | 0  | +   | +   | +  | +  | +   | +  | +  | +   | 0  | +  | +  | +  | 20 | 83  |    |
| Capsule périphérique                       | 0   | 0  | 0   | 0  | +  | 0   | 0  | 0  | 0   | 0   | 0  | 0  | +  | 0   | 0   | 0  | 0  | 0   | 0  | 0  | 0   | +  | 0  | 0  | 0  | 3  | 12  |    |
| Thrombose tumorale                         | 0   | 0  | 0   | 0  | 0  | 0   | 0  | 0  | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | +   | 0   | 0  | 0  | 0   | 0  | 0  | +   | 0  | 0  | 0  | 0  | 2  | 8   |    |
| Estimation du Li-RADS                      | M   | M  | M   | M  | M  | M   | M  | M  | M   | M   | M  | M  | 5  | TIV | M   | M  | M  | M   | M  | M  | TIV | M  | M  | M  | M  | /  | /   |    |
| Critères majeurs du Li-RADS seulement      | 3   | 3  | 4   | 4  | 5  | 4   | 4  | 5  | 3   | 3   | 5  | 3  | 5  | TIV | 3   | 3  | 3  | 3   | 3  | 3  | 3   | 4  | 3  | /  | 3  | /  | /   |    |
| Critères radiologiques « typiques » de CHC | 0   | 0  | +   | +  | +  | +   | +  | +  | 0   | 0   | +  | 0  | +  | +   | 0   | 0  | 0  | 0   | 0  | 0  | +   | +  | +  | /  | 0  | 12 | 48  |    |
| Critères radiologiques « typiques » de CCi | +   | +  | +   | +  | +  | +   | +  | +  | +   | +   | +  | +  | +  | +   | +   | +  | +  | +   | +  | +  | +   | +  | +  | +  | +  | 25 | 100 |    |
| Critères radiologiques mixtes              | 0   | 0  | +   | +  | +  | +   | +  | +  | 0   | 0   | +  | 0  | +  | 0   | 0   | 0  | 0  | 0   | 0  | 0  | +   | +  | +  | 0  | +  | 13 | 52  |    |

**Annexe 4.** Résumé de chaque patient atteint de CHCC et classement selon les critères Li-RADS.

OH: consommation excessive d'alcool. B: Virus de l'hépatite B. C: virus de l'hépatite C. H : hémochromatose.

APHE : Arterial Phase Hyperenhancement : hypervascularisation au temps artériel.

WO : Wash-out. 0: non. +: oui. T: total.

| Article                                       | Modalité   | n patients | Taille (en cm)    | Critères majeurs LR  | Critères auxiliaires LR  |
|---|------------|------------|-------------------|--|--|
| Notre étude. 2019                             | TDM<br>IRM | 25         | 7,3<br>(1,7-13,9) | APHE : 83%<br>APHEc : 33%<br>WO : 37,5%<br>CP : 12,5%  | VB : 44%<br>RC : 48%<br>Prog : 83%<br>APHEp : 80%  |
| Aoki et al.<br>Hepatology. 1993<br>(33)       | TDM        | 20         | /                 | APHEc : 29%<br>WO : 29%  | Prog : 64%<br>APHEp : 64%  |
| Ebied et al. JCAT.<br>2003 (34)               | TDM        | 30         | 7,0<br>(3-15)     | APHE : 80%<br>WO : 48%<br>CP : 18%   | VB : 17%<br>RC : 27%<br>Prog : 52%   |
| de Campos et al.<br>JMRI. 2012 (18)           | IRM        | 11         | 6,4<br>(1-12)     | APHE : 100%<br>WO : 45%<br>CP : 18%  | VB : 9%<br>Prog : 72%  |
| Jiyoung Hwang et<br>Al. 2012 (27)             | IRM        | 20         | /                 | APHE : 85%   | Aspect en cible : 50% (agent de<br>contraste hépatobiliaire)<br>Hypersignal T2 : 85%   |
| Fowler et al. AJR.<br>2013 (35)               | TDM<br>IRM | 29         | 7,5 ± 4,1         | APHE : 100%<br>WO : 33-41%<br>CP : 22-26%  | VB : 17-35%<br>RC : 42-45%<br>Prog : 48-74%<br>APHEp : 14-16%  |
| Wells et al.<br>Abdomen Imaging.<br>2015 (36) | TDM<br>IRM | 29         | 7,0<br>(2,5-19,5) | APHE : 100%<br>WO : 7%<br>CP : 10%   | VB : 9%<br>RC : 26%<br>APHEp : 79%   |
| Potretzke et al. AJR.<br>2016 (37)            | TDM<br>IRM | 61         | 7,1<br>(1,0-14,9) | APHE : 59%<br>WO : 46%<br>CP : 16%<br>Estimation du<br>LR (critères majeurs) :<br>- LR 3, 4 ou 5 : 54% | VB : 8%<br>RC : 26%<br>Prog : 54%<br>Estimation du LR (critères<br>majeurs + auxiliaires) :<br>- LR 3, 4 ou 5 : 7%<br>- LR-M : 93% |
| Sammon et al.<br>Cancer Imaging.<br>2018 (38) | IRM        | 33         | /                 | APHE : 90%<br>WO : 39%   | VB : 15%<br>RC : 13%<br>Prog : 39%<br>APHEp : 42%<br>WO + prog : 9%  |

**Annexe 5.** Revue de la littérature concernant les données radiologiques des hépatocolangiocarcinomes. TDM : Tomodensitométrie. IRM : Imagerie par Résonance magnétique. APHE : Arterial Phase Hyperenhancement : hypervascularisation au temps artériel. APHEc : APHE non périphérique. APHEp : APHE périphérique. WO : Wash-out. CP : Capsule périphérique. VB : dilatation des voies biliaires. RC : rétraction capsulaire. Prog : rehaussement progressif. LR : Li-RADS.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels, collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers. Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science. Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

**Titre de Thèse :** Hépatocholangiocarcinome, une tumeur primitive hépatique rare à composante mixte : caractérisation radiologique en utilisant les critères Li-RADS en comparaison aux carcinomes hépatocellulaires et aux cholangiocarcinomes intra-hépatiques.

---

## RESUME

**Introduction :** L'hépatocholangiocarcinome (CHCC) est une tumeur hépatique rare à composante mixte, considérée comme d'évolution péjorative, restant actuellement peu étudiée. Notre objectif était d'étudier l'orientation diagnostique et la caractérisation lésionnelle morphologique en utilisant les critères Li-RADS (LR).

**Matériel et méthodes :** Entre 2010 et 2019, au sein de 3 centres hospitalo-universitaires, 25 patients avec CHCC ont été inclus, comparés en aveugle à 50 cholangiocarcinomes intra-hépatiques (CCi) et 50 carcinomes hépatocellulaires (CHC) via les critères LR. Tous les CHCC inclus avaient un diagnostic histologique prouvé et au moins une imagerie en coupe. Un score LR a été estimé et les critères radiologiques ont été comparés entre les groupes, via le test du  $\chi^2$ , le test de Fisher, l'analyse de la variance et le calcul d'Odds ratio.

**Résultats :** Dans 88% des cas les CHCC ont été différenciés des CHC et classés dans la catégorie LR-M. Comparativement aux CHC, ils présentaient plus fréquemment une dilatation des voies biliaires (OR : 17,96), une rétraction capsulaire (OR non calculable), une hypervascularisation artérielle (APHE) périphérique (OR : 3,71) et un rehaussement progressif (OR : 168,48). Comparativement aux CCi, le Wash-out était plus fréquent (OR : 4,94). La moitié des CHCC présentaient des caractéristiques mixtes (20% des CCi et 4% des CHC ;  $p < 0,001$ ) et trois associations de critères radiologiques étaient plus fréquemment rencontrées : APHE (non périphérique) - rehaussement progressif (20% ;  $p = 0,001$ ), Wash-out - rétraction capsulaire (16% ;  $p = 0,002$ ) ainsi que Wash-out - rehaussement progressif (24% ;  $p < 0,001$ ).

**Conclusion :** Les critères Li-RADS ont permis de différencier correctement les CHCC en LR-M. Des critères radiologiques mixtes étaient plus fréquemment retrouvés, notamment trois associations. Le recours à une preuve histologique reste indispensable et pourrait être ciblé en fonction de ces critères.

---

## MOTS-CLES

- Hépatocholangiocarcinome
- Tumeur mixte
- Li-RADS
- Carcinome hépatocellulaire
- Cholangiocarcinome intra-hépatique