

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014.

N° 186

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Radiodiagnostic et imagerie médicale

par

Olivier MORLA
né le 15 Janvier 1981 à Caen

Présentée et soutenue publiquement le 6 Octobre 2014

**Evaluation de la réponse tumorale après chimio-embolisation intra-
artérielle hépatique lipiodolée dans le traitement du carcinome
hépatocellulaire : scanner ou IRM ?**

Président : Monsieur le Professeur Benoît Dupas

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Eric Frampas

REMERCIEMENTS

A monsieur le Professeur Benoît Dupas, merci de m'avoir accueilli dans votre service et de m'avoir offert la possibilité d'y poursuivre l'apprentissage de ce métier passionnant qu'est la radiologie. Merci de me faire l'honneur de présider ce jury.

A monsieur le Docteur Eric Frampas, merci pour ta disponibilité lors de l'élaboration de ce travail et pour tes conseils avisés. J'espère pouvoir continuer à travailler et à apprendre à ton contact.

A madame le Professeur Tamara Matisiak qui me fait l'honneur de faire partie de ce jury. Merci pour votre disponibilité.

A monsieur le Professeur Christophe Aube, grand spécialiste du carcinome hépato-cellulaire, qui me fait l'honneur de venir d'Angers pour juger ce travail.

A messieurs les Docteurs Christophe Perret, Renan Liberge, Franck Leaute, Georges Fau et Frédéric Douane, merci d'avoir guidé mes premiers pas en radiologie interventionnelle.

A toute l'équipe de radiologie nantaise, ces cinq années passées avec vous ont été un vrai plaisir.

A mes co-internes à qui je souhaite bonne continuation.

A mes amis, que j'ai un peu négligé au cours des derniers mois pour finir ce travail, merci pour tous les bons moments passés et je l'espère à venir.

A mes parents et à ma sœur, merci pour votre amour et votre soutien. Merci de m'avoir accompagné et aidé pendant toutes ces années.

A Anne, merci de partager ma vie. Te rencontrer a été une des plus belles choses qui me soit arrivé dans la vie. Avec tout mon amour.

ABREVIATIONS

ADC : Apparent diffusion coefficient

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer

CEIAH : Chimio-embolisation intra-artérielle hépatique

CEL : Chimio-embolisation lipiodolée

CHC : Carcinome hépatocellulaire

EASL : European Association for the Study of the Liver

EG : Echo de gradient

EORTC : European Association for Research and Treatment of Cancer

FS : Fat saturation

FSE : Fast spin echo

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

IP / OP : In phase / Out phase

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LIRADS : Liver Imaging Reporting and Data System

mRECIST: modified Response Evaluation Criteria In solid Tumors

NASH : Non alcoholic steato-hepatitis

PS : Performance Status

RC / RP / S / P : Réponse complète / Réponse partielle / Maladie stable / Progression

TDM : Tomodensitométrie

TE / TR : Temps d'écho / de répétition

TABLE DES MATIERES

Introduction	p 8
Pré-requis	p 11
I Le carcinome hépatocellulaire	p 12
I.1) Epidémiologie et facteurs de risque	p 12
I.1.1) Epidémiologie	p 12
I.1.2) Facteurs de risque	p 12
I.2) Pathogénèse	p 13
I.3) Imagerie du CHC	p 13
I.3.1) Scanner	p 14
I.3.2) IRM	p 15
I.4) Staging et traitement	p 16
I.4.1) Staging	p 17
I.4.2) Traitements	p 17
I.4.2.1) Traitements chirurgicaux	p 18
I.4.2.2) Ablation percutanée	p 19
I.4.2.3) Traitements par voie endo-artérielle	p 19
I.4.2.4) Thérapie systémique	p 19
II La chimio-embolisation intra-artérielle hépatique dans le traitement du CHC	p 21
II.1) Principe	p 21
II.2) Indications et contre-indications	p 22
II.3) Technique	p 22

II.4) Résultats	p 24
III L'imagerie post-chimio-embolisation lipiodolée du CHC	p 26
III.1) Scanner	p 26
III.2) IRM	p 28
III.3) Critères d'évaluation de la réponse tumorale	p 30
L'étude : évaluation de la réponse tumorale après chimio-embolisation lipiodolée dans le traitement du carcinome hépatocellulaire : scanner ou IRM ?	p 32
I Objectif	p 33
II Matériel et méthodes	p 33
II.1) Type d'étude	p 33
II.2) Critères d'inclusion/exclusion	p 33
II.3) Population étudiée	p 34
II.4) Technique de chimio-embolisation	p 34
II.5) Protocoles d'imagerie	p 35
II.5.1) Protocole TDM	p 35
II.5.2) Protocole IRM	p 36
II.6) Analyse des images	p 37
II.6.1) Analyse « foie global »	p 38
II.6.2) Analyse « foie traité »	p 39
II.6.3) Analyse par nodule	p 40
II.7) Analyse statistique	p 40
III Résultats	p 41
III.1) Analyse « foie global »	p 42

III.2) Analyse « foie traité »	p 42
III.3) Analyse par nodule	p 43
III.4) Analyse « foie global » vs analyse « foie traité »	p 50
IV Discussion	p 51
IV.1) Discussion des résultats et analyse comparative de la littérature	p 51
IV.1.1) TDM dans l'évaluation de la réponse tumorale après CEL	p 51
IV.1.2) IRM dans l'évaluation de la réponse tumorale après CEL	p 52
IV.1.3) TDM vs IRM dans l'évaluation de la réponse tumorale après CEL	p 54
IV.1.4) Quel examen pour la surveillance post-CEL ?	p 55
IV.1.5) Quel critère d'évaluation de la réponse tumorale ?	p 57
IV.2) Limites de l'étude	p 58
Conclusion	p 60
Bibliographie	p 61

INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le 5^e cancer le plus fréquent dans le monde (782000 nouveaux cas/an) et la 2^e cause de mortalité liée au cancer [1].

Sur le plan thérapeutique, de multiples traitements sont disponibles et indiqués en fonction de la classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) [2].

La chimio-embolisation intra-artérielle hépatique est le traitement recommandé pour les CHC de stade intermédiaire (BCLC B) qui représentent 20 à 30% des CHC [3].

Parmi les techniques de chimio-embolisation, la chimio-embolisation lipiodolée (CEL) reste la technique la plus couramment utilisée et consiste à réaliser une injection par voie intra-artérielle hépatique d'un antimitotique émulsionné avec du lipiodol complétée par une embolisation.

Scanner et IRM sont les deux examens d'imagerie recommandés par l'European Association for the Study of the Liver et l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EASL-EORTC) pour la surveillance après traitement loco-régional du CHC [4].

Le scanner présente une excellente résolution spatiale et il est facilement accessible mais la détection de résidus tumoraux peut être gênée par la fixation lipiodolée spontanément hyperdense.

L'IRM présente une excellente résolution en contraste, non gênée par la fixation lipiodolée, mais elle est davantage soumise aux artefacts de mouvement, et elle reste difficilement accessible en France.

Seules deux études ont comparé les performances du scanner et de l'IRM dans l'évaluation de la réponse tumorale après chimio-embolisation lipiodolée [5,6] montrant une supériorité de l'IRM pour la détection des résidus tumoraux post-CEL.

Pour l'évaluation de la réponse tumorale du CHC, l'EASL-EORTC recommande désormais l'utilisation des critères mRECIST (modified RECIST) [7] et il n'existe aucune donnée dans la littérature comparant les performances du scanner et de l'IRM en utilisant ces critères.

L'objectif de cette étude a donc été d'évaluer et de comparer les performances du scanner et de l'IRM dans l'évaluation de la réponse tumorale après chimio-embolisation lipiodolée des carcinomes hépatocellulaires en utilisant les critères mRECIST.

PRE-REQUIS

I Le carcinome hépatocellulaire

I.1) Epidémiologie et facteurs de risques

I.1.1) Epidémiologie

Le cancer du foie est le 5^e cancer le plus fréquent dans le monde (782000 nouveaux cas/an) et la 2^e cause de mortalité liée au cancer (746000 cas/an) [1].

Le carcinome hépatocellulaire représente plus de 90% des cancers primitifs du foie et constitue un problème de santé publique majeur.

L'incidence du CHC est très variable selon les régions géographiques : forte incidence (14-36/100000 habitants) en Asie et en Afrique, faible incidence (2-10/100000 habitants) en Europe et en Amérique et incidence intermédiaire au Japon [8].

La France est un des pays d'Europe où l'incidence du CHC est la plus élevée (10.5 pour 100000 chez les hommes et 2.2 pour 100000 chez les femmes [1]) avec un nombre de nouveaux cas par an estimé entre 5000 et 6000, en augmentation [9].

I.1.2) Facteurs de risques

Plus de 90% des CHC surviennent sur une cirrhose sous-jacente, qu'elle soit d'origine alcoolique, virale (hépatite chronique virale B ou C) ou métabolique (NASH, hémochromatose, déficit en alpha1-antitrypsine).

Réciproquement, 30 à 40% des patients cirrhotiques développent un CHC avec une incidence annuelle estimée entre 1 et 7% [10].

En France, les principaux facteurs de risque sont l'alcool (72%), la NASH (18%) et les hépatites chroniques C et B (respectivement 15% et 9%) [11].

I.2) Pathogénèse

Le foie cirrhotique subit une agression chronique qui entraîne un processus de régénération.

Au cours de ce processus de régénération peuvent survenir des anomalies chromosomiques (aneuploïdie, délétions chromosomiques ou gains chromosomiques) [12] ou génomiques (activation d'oncogènes ou l'altération de gènes suppresseurs de tumeurs) [13] conduisant à la formation de nodules dysplasiques puis au carcinome hépatocellulaire.

L'accumulation de ces altérations génétiques entraîne une activation anormale de différentes voies de la signalisation cellulaire (voie du TGF-beta, voie du HGF, voie de l'IGF II, voie de l'EGF, voie du VEGF) impliquées dans le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire.

Au cours de ce processus d'oncogénèse il existe une modification de la vascularisation tumorale avec une raréfaction de la vascularisation portale au profit d'une néo-angiogénèse artérielle.

Cette néoangiogénèse tumorale est à la base des techniques d'imagerie du CHC.

I.3) Imagerie du CHC

Le CHC est un des seuls cancers pour lesquels le diagnostic peut être affirmé de manière non invasive sur des critères d'imagerie [3].

L'imagerie du CHC est liée à son oncogénèse. La raréfaction de la vascularisation portale au profit de la néoangiogénèse tumorale se traduit en imagerie par un hyper-rehaussement au temps artériel (supérieur au rehaussement du foie) et une hypo-vascularisation au temps portal ou tardif.

Chez un patient cirrhotique toute tumeur de plus de 1cm présentant cette cinétique de rehaussement peut être considérée comme un CHC.

I.3.1) Scanner

Le scanner reste un examen largement utilisé pour la caractérisation et le suivi du CHC.

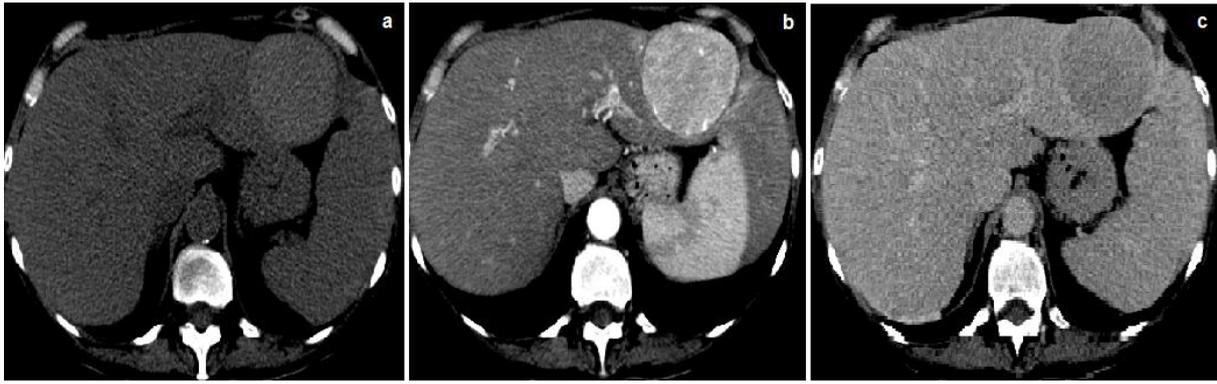
Les scanners multi-détecteurs permettent l'acquisition d'images en coupes fines avec une excellente résolution spatiale et la possibilité de réaliser des reconstructions multiplanaires.

Pour les patients chez lesquels un CHC est suspecté, l'United Network for Organ Sharing recommande l'utilisation d'un protocole d'acquisition qui inclut une acquisition en contraste spontané, une acquisition au temps artériel tardif (avec une méthode de détection de bolus), une acquisition au temps portal (70 s) et une acquisition au temps tardif (3mn) après injection de produit de contraste iodé à un débit de 4-5 ml/s [14].

Un scanner hépatique pour l'exploration d'un CHC dure environ 5 minutes.

Le scanner multiphasique permet de mettre en évidence la cinétique de rehaussement caractéristique du CHC avec un hyper-rehaussement supérieur à celui du parenchyme hépatique au temps artériel (wash in) et un hypo-rehaussement inférieur à celui du parenchyme hépatique au temps portal ou tardif (wash out). Plus de 80% des CHC présentent cette cinétique de rehaussement typique [15].

En plus de cette cinétique de rehaussement caractéristique la classification LIRADS apporte d'autres éléments en faveur du CHC avec des critères majeurs (croissance > 10mm en < 1an, envahissement veineux associé) et des critères mineurs (aspect encapsulé, architecture en mosaïque) [16].



*Figure 1 : aspect typique du CHC en scanner
Acquisition tomodensitométrique montrant une masse du foie gauche discrètement hyperdense en contraste spontané (a) avec un rehaussement au temps artériel (b) et un lavage et une capsule au temps tardif (c)*

I.3.2) IRM

L'IRM s'est imposée comme examen de référence pour la caractérisation des lésions hépatiques avec un rôle particulier pour le diagnostic et le suivi des CHC.

Le protocole IRM pour l'exploration d'un CHC inclut une séquence pondérée T1 écho de gradient (EG) en phase et en opposition de phase (IP/OP), une séquence pondérée T2 Fast Spin Echo (FSE) sans et avec saturation de la graisse, une séquence pondérée en diffusion avec cartographie ADC et une séquence pondérée T1 EG 3D avec saturation de la graisse sans et après injection de chélates de gadolinium avec acquisition multiphasique au temps artériel (avec détection de bolus), portal (1mn) et tardif (3mn) [17].

Une IRM hépatique pour exploration d'un CHC dure une trentaine de minutes.

Comme en scanner, l'IRM, avec sa séquence pondérée T1 avec saturation de la graisse et injection de gadolinium, permet de mettre en évidence la cinétique de rehaussement caractéristique du CHC avec un hyper-rehaussement au temps artériel (wash-in) et un hypo-rehaussement au temps portal ou tardif (wash out).

La classification LIRADS apporte d'autres éléments en faveur du CHC avec des critères majeurs (croissance > 10mm en < 1an, envahissement veineux associé) et des critères mineurs (hypersignal T2 modéré, hypersignal en diffusion avec restriction de la diffusion en ADC, aspect encapsulé, architecture en mosaïque, graisse intra-lésionnelle, épargne ferrique au sein du nodule) [16].

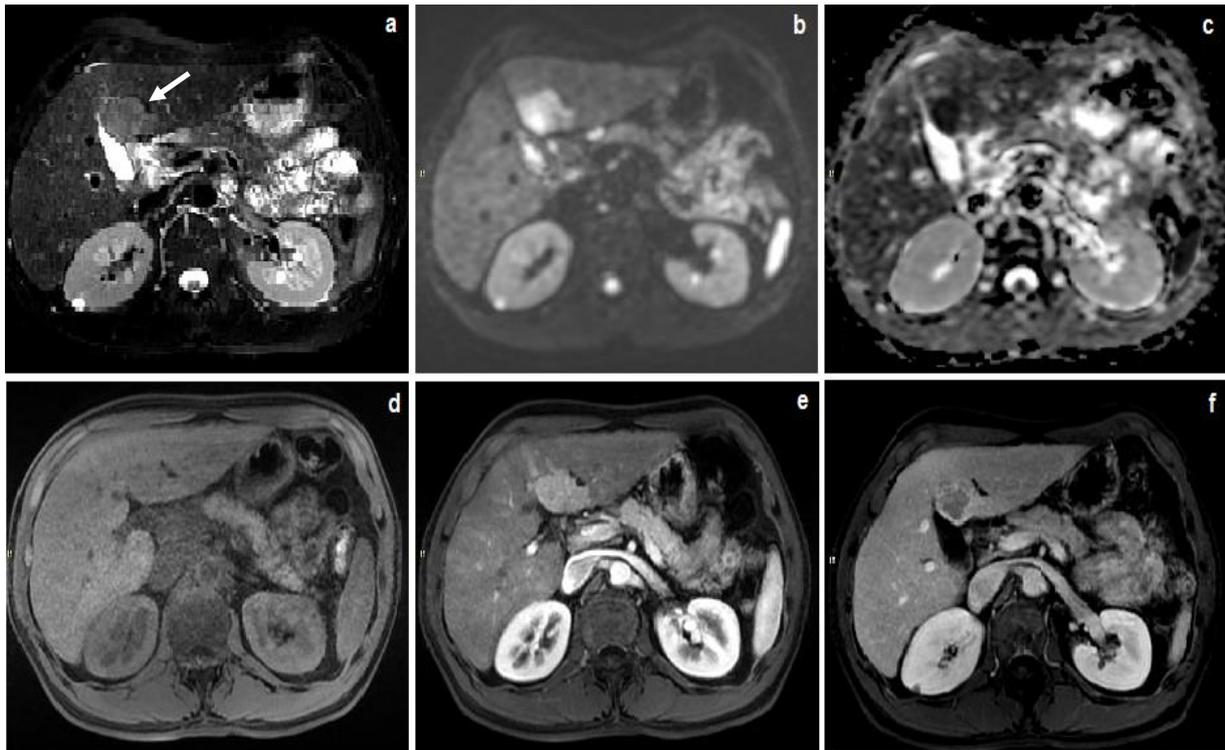


Figure 2 : aspect caractéristique du CHC en IRM

IRM hépatique mettant en évidence un nodule du segment IV (flèche) en discret hypersignal T2 (a), hypersignal de diffusion (b) avec un abaissement du coefficient apparent de diffusion (c), iso-signal T1 (d), avec un rehaussement artériel (e) et un lavage au temps tardif (f).

I.4) Staging et traitement

I.4.1) Staging

La classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) définit 5 stades de CHC en fonction des caractéristiques de la tumeur (taille, nombre, invasion vasculaire, extension ganglionnaire

ou métastatique), de la fonction hépatique (score de Child-Pugh) et de l'état général des patients (Performance Status) [2].

Cette classification BCLC est liée au pronostic et détermine le traitement.

Le stade 0 (stade très précoce) est défini par la présence d'une tumeur unique <2 cm de diamètre chez un patient en bon état général (PS 0) avec une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A).

Le stade A (stade précoce) est défini par la présence d'un nodule unique de 2 à 5 cm de diamètre ou de 2 à 3 nodules <3 cm de diamètre, chez un patient en bon état général (PS 0) avec une fonction hépatique modérément altérée (Child-Pugh A ou B).

Le stade B (stade intermédiaire) est défini par la présence de plus de 3 nodules ou de 2 à 3 nodules > 3cm de diamètre ou d'un nodule unique > 5cm de diamètre, sans macro-invasion vasculaire ni extension extra-hépatique, chez un patient en bon état général (PS 0).

Le stade C (stade avancé) est défini par une invasion portale, une extension extra-hépatique ou une altération de l'état général modérée (PS 1-2).

Le stade D (stade terminal) est défini par une altération de l'état général sévère (PS 3-4).

I.4.2) Traitements

La prise en charge du CHC dispose d'un vaste arsenal thérapeutique, incluant des traitements chirurgicaux (résection ou transplantation), des traitements radiologiques (ablation percutanée, chimio-embolisation ou radio-embolisation) et des traitements médicamenteux. L'EASL et l'EORTC ont défini une stratégie d'allocation du traitement du CHC basée sur la classification BCLC [4].

Cet algorithme d'allocation du traitement est représenté sur la figure 3.

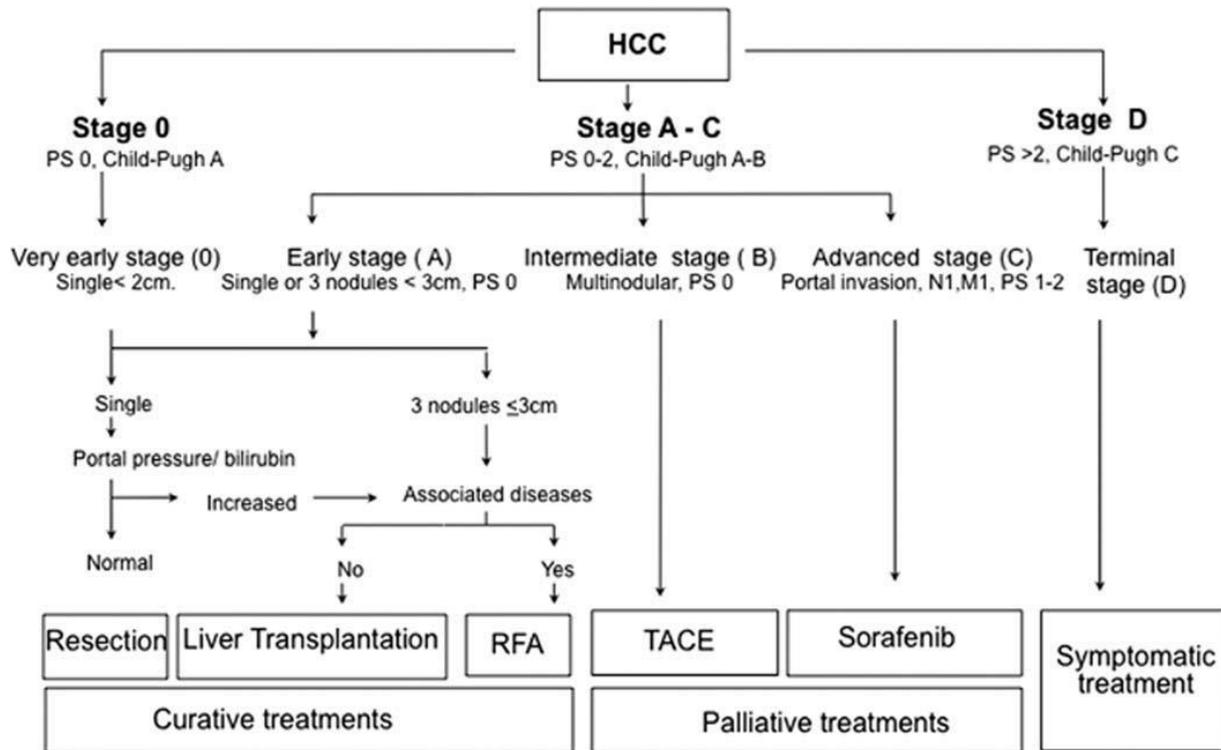


Figure 3 : Stratégie d'allocation du traitement en fonction de la classification BCLC (d'après Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011;53:1020–1022).

I.4.2.1) Traitements chirurgicaux

La résection chirurgicale est le traitement recommandé pour les patients de stade 0 ou A, en bon état général (PS 0), avec une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A), sans hypertension portale (gradient porto-systémique < 10mmHg) et présentant une tumeur unique ou une tumeur multifocale (≤ 3 nodules ≤ 3 cm) [4].

La survie à 5 ans après résection chirurgicale est de 60% avec une mortalité péri-opératoire 2-3% [18,19,20]

La transplantation chirurgicale est le traitement recommandé chez les patients de stade 0 ou A en bon état général (PS 0), avec une fonction hépatique altérée (Child-Pugh A-B) ou une hypertension portale (gradient porto-systémique > 10mmHg) et présentant une tumeur unique ≤ 5 cm ou une tumeur multifocale (≤ 3 nodules ≤ 3 cm) [4].

La survie à 5 ans après transplantation hépatique peut atteindre 70% avec une mortalité péri-opératoire de 3% [21,22,23].

I.4.2.2) Ablation percutanée

L'ablation percutanée est indiquée chez les patients de stade 0 ou A en alternative à la chirurgie [4].

Les deux techniques d'ablation percutanée validées sont l'ablation thermique par radiofréquence et l'injection percutanée d'éthanol, avec une survie à 5 ans de 40-70 % [24,25] et 47-53% [26,27] respectivement.

D'autres techniques d'ablation percutanée, comme l'ablation thermique par micro-ondes ou la cryo-ablation sont en cours d'évaluation.

I.4.2.3) Traitements par voie endo-artérielle

Le traitement par chimio-embolisation est détaillé dans le chapitre II des pré-requis.

La radio-embolisation consiste à injecter dans l'artère hépatique des microsphères contenant un isotope comme l'Yttrium 90, émettant des radiations de haute énergie et de faible pénétration pour détruire la tumeur.

Ce traitement est indiqué chez les patients de stade avancé (stade C) notamment en cas de thrombose portale [4].

La survie moyenne après radio-embolisation est de 13 mois [28]

I.4.2.4) Thérapie systémique

Le carcinome hépatocellulaire est l'une des tumeurs les plus chimio-résistante et jusqu'à l'avènement du sorafenib en 2007 aucune thérapie systémique n'était recommandée dans le traitement du CHC.

Le sorafenib est un inhibiteur multi-tyrosine kinase qui agit sur plusieurs voies de la signalisation cellulaire.

Le traitement par sorafenib est indiqué chez les patients à fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) présentant une tumeur de stade avancé (stade C) ou chez les patients progressant sous traitement locorégional [4].

La survie moyenne sous sorafenib est de 10,7 mois (contre 7,9 mois sous placebo) [29].

D'autres thérapies ciblées sont en cours d'évaluation.

II La chimio-embolisation intra-artérielle hépatique dans le traitement du CHC

La chimio-embolisation intra-artérielle hépatique (CEIAH) a été proposée pour la première fois dans le traitement des tumeurs hépatiques inopérables par Yamada au Japon en 1983 [30].

Elle consiste à injecter dans les artères nourricières de la tumeur, de façon sélective par cathétérisme, un agent antimitotique suivi de particules embolisantes.

Son but est de potentialiser l'ischémie et l'action antimitotique pour obtenir une diminution du volume tumoral, voire une éradication complète du CHC.

II.1) Principe

La vascularisation du CHC est essentiellement artérielle, au contraire des tissus hépatiques non cancéreux qui ont un double apport artériel et portal.

Le principe de l'embolisation artérielle consiste à supprimer l'apport artériel de la tumeur en injectant, lors d'un cathétérisme artériel percutané aussi sélectif que possible, une substance qui obstrue les artères nourricières de la tumeur.

Cette embolisation s'accompagne d'une nécrose tumorale plus ou moins étendue dans près de 80% des cas [31].

La chimio-embolisation associe l'injection successive dans l'artère nourricière de la tumeur d'un agent antimitotique et de particules embolisantes.

La diminution du flux artériel majore l'activité des agents antinéoplasiques en augmentant leur temps de contact avec la tumeur, comparativement à une chimiothérapie intra-artérielle simple [32,33].

II.2) Indication et contre-indications

L'indication principale de la CEIAH concerne les CHC de stade intermédiaire (BCLC B) [4]. Elle peut également être proposée pour les CHC au stade précoce (BCLC A) chez les patients en attente de greffe ou en association au traitement par radiofréquence pour les tumeurs de plus de 3 cm.

Les principales contre-indications à la CEIAH sont l'insuffisance hépatocellulaire (score de Child-Pugh > B8) et l'absence de flux portal hépatopète (thrombose portale, flux portal hépatofuge, TIPS fonctionnel). Les troubles de l'hémostase, les pathologies biliaires (obstruction, endoprothèse, anastomose bilio-digestive) et l'insuffisance rénale constituent des contre-indications relatives.

II.3) Technique

La CEIAH est un geste de radiologie interventionnelle réalisé par voie endo-vasculaire sous contrôle fluoroscopique, sous anesthésie locale ou générale.

Après ponction de l'artère fémorale commune et mise en place d'un introducteur 4 ou 5 Fr, le tronc coeliaque et l'artère mésentérique supérieure sont cathétérisés à l'aide de sondes 4 ou 5Fr (Cobra, Simmons, Shepherd hook...).

Une artériographie coelio-mésentérique est alors réalisée pour évaluer les lésions à traiter (nombre, diamètre, position), l'anatomie artérielle hépatique (nombre d'artères hépatiques, existence de vaisseaux à destinée extra-hépatique naissant du système artériel hépatique) et la qualité du retour veineux portal.

Le traitement peut ensuite être délivré de manière plus ou moins sélective (en ne traitant qu'un héli-foie au plus par séance), en utilisant si besoin un micro-cathéter pour cathétériser les branches artérielles hépatiques segmentaires et sous-segmentaires.

Deux techniques de chimio-embolisation sont principalement utilisées : la chimio-embolisation lipiodolée et la chimio-embolisation aux billes chargées.

La chimio-embolisation lipiodolée associe agent antimitotique, lipiodol et particules embolisantes [34,35]. Le lipiodol est un agent de contraste huileux, extrait de graines de pavot, qui se dépose sélectivement dans les tissus néoplasiques pour plusieurs semaines et déserte le foie non tumoral au bout de trois semaines. Il peut être couplé à des agents antimitotiques hydrosolubles mis en émulsion (le plus couramment utilisé étant la doxorubicine à la posologie de 1mg/kg de poids corporel). Il a été montré qu'une telle émulsion permettait une réduction du pic plasmatique de l'agent antimitotique tout en augmentant la durée de contact avec la tumeur [36,37]. L'embolisation est ensuite assurée par les particules de gélatine qui sont dégradées en 48 heures, permettant la réapparition d'une vascularisation artérielle, ce qui évite la constitution d'une circulation collatérale inaccessible à toute embolisation et permet un accès vasculaire répétitif à la tumeur, les séances de chimio-embolisation pouvant ainsi être répétées si besoin.

La chimio-embolisation aux billes chargées repose sur une injection hypersélective de microparticules sphériques calibrées préalablement remplies d'une drogue cytostatique [38]. L'intérêt potentiel des billes chargées est d'augmenter l'efficacité anti-tumorale et de diminuer le relargage systémique de la chimiothérapie [39].

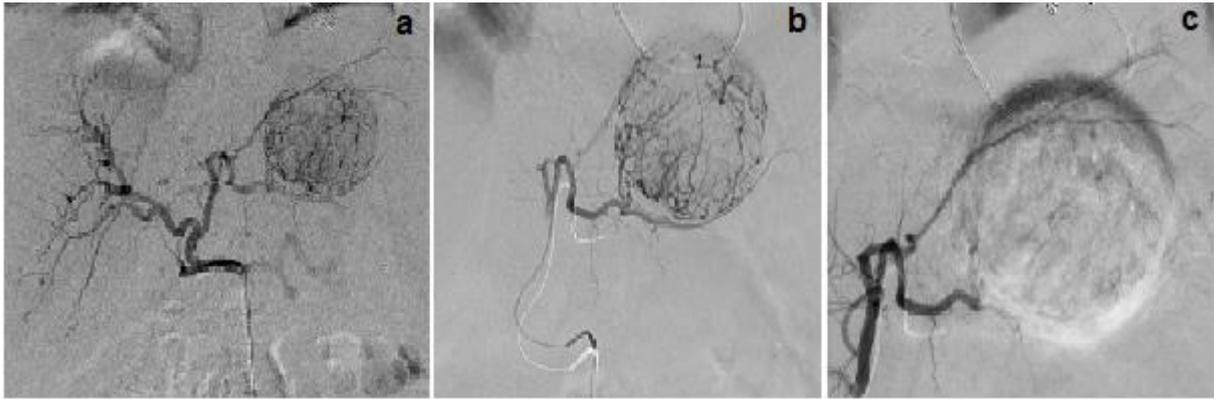


Figure 4 : chimio-embolisation intra-artérielle hépatique

a) Artériographie après cathétérisme de l'artère hépatique propre montrant une lésion hypervasculaire du foie gauche.

b) Cathétérisme sélectif de la branche gauche de l'artère hépatique.

c) Contrôle post-chimio-embolisation montrant une bonne dévascularisation de la lésion.

II.4) Résultats

Seuls six essais randomisés ont comparé la probabilité de survie après embolisation ou chimio-embolisation à celle observée après traitement symptomatique [40,41,42,43,44,45].

Les deux plus anciennes études n'ont pas montré de bénéfice de la chimio-embolisation, ni sur la survie à un et deux ans, ni sur la régression tumorale [40,41].

Deux essais plus récents [42,43] ont montré un bénéfice de la chimio-embolisation sur la régression tumorale sans effet sur le gain de survie.

Enfin, deux essais très récents [44,45] ont mis en évidence un effet bénéfique significatif de la chimio-embolisation sur la régression tumorale et sur la survie. Dans l'essai de Lo et coll. [45] la probabilité de survie à 1, 2 et 3 ans était respectivement de 57%, 31% et 26% après chimio-embolisation et de 32%, 11% et 3% après traitement symptomatique ($p = 0,005$). Dans l'étude de Llovet et coll. [44] la probabilité de survie à 1, 2 et 3 ans était respectivement de 82%, 63% et 29% après chimio-embolisation et de 63%, 27% et 17% après traitement symptomatique

(p= 0,009).

Ces résultats ont été récemment confirmés par deux méta-analyses [46,47]. Dans la méta-analyse de Camma et coll. [46], cinq essais randomisés (424 patients) ont été inclus et les auteurs ont conclu que la chimio-embolisation réduisait de façon significative le taux de mortalité à deux ans en comparaison avec un traitement inactif (OR 0,54 ; IC 95% : 0,33 - 0,89 ; p=0,015). La méta-analyse de Llovet et coll. [47] a inclus sept essais randomisés (545 patients) et a conclu que la chimio-embolisation permettait d'améliorer significativement la probabilité de survie à deux ans comparée à un traitement symptomatique ou inactif (OR 0,53 ; IC 95% : 0,32-0,89, p = 0,017).

Au total, quatre essais randomisés ont montré une efficacité anti-tumorale de la chimio-embolisation [42,43,44,45], deux essais randomisés [44,45] et deux méta-analyses [46,47] ont conclu à un effet bénéfique de la chimio-embolisation sur la survie dans le cadre du traitement du CHC non résécable.

III L'imagerie post-chimio-embolisation lipiodolée du CHC

L'imagerie a une place fondamentale dans la surveillance des patients après chimio-embolisation. Elle permet d'évaluer la réponse tumorale, de rechercher des complications et de planifier la suite du traitement.

Après traitement loco-régional du CHC, l'EASL-EORTC [4] recommande une surveillance par scanner ou IRM 1 mois après le traitement puis tous les 3 mois pendant 1 an, puis tous les 6 mois pendant 2 ans.

III.1) Scanner

Le scanner reste largement utilisé dans l'évaluation post-thérapeutique après traitement locorégional du CHC. Le protocole TDM comprend une acquisition sans injection et une acquisition multiphasique après injection de produit de contraste iodé au temps artériel (30s), portal (70s) et tardif (3mn) [48].

L'acquisition sans injection permet d'évaluer la fixation lipiodolée au sein des lésions traitées, celle-ci étant bien corrélée avec la nécrose tumorale [49,50]. Un défaut de fixation lipiodolée au sein d'une lésion peut correspondre à une zone de nécrose mais doit faire suspecter un traitement incomplet et faire rechercher un rehaussement artériel après injection.

L'acquisition avec injection permet d'identifier les résidus tumoraux qui présentent un rehaussement au temps artériel [48].

Cependant la fixation lipiodolée et les artéfacts de durcissement qu'elle engendre peuvent masquer les rehaussements artériels et gêner la détection de ces résidus tumoraux [48].

Par ailleurs, certains rehaussements artériels ne correspondent pas à des résidus tumoraux.

Certains CHC traités présentent en effet un fin rehaussement périphérique, non tumoral, qui persiste sur les phases portale et tardive [51].

Dans d'autres cas, la chimio-embolisation peut entraîner la formation de shunts artério-portes, qui se manifestent sous forme de rehaussements artériels sans lavage, et qui peuvent être difficiles à distinguer d'authentiques lésions, nouvelles ou résiduelles [7].

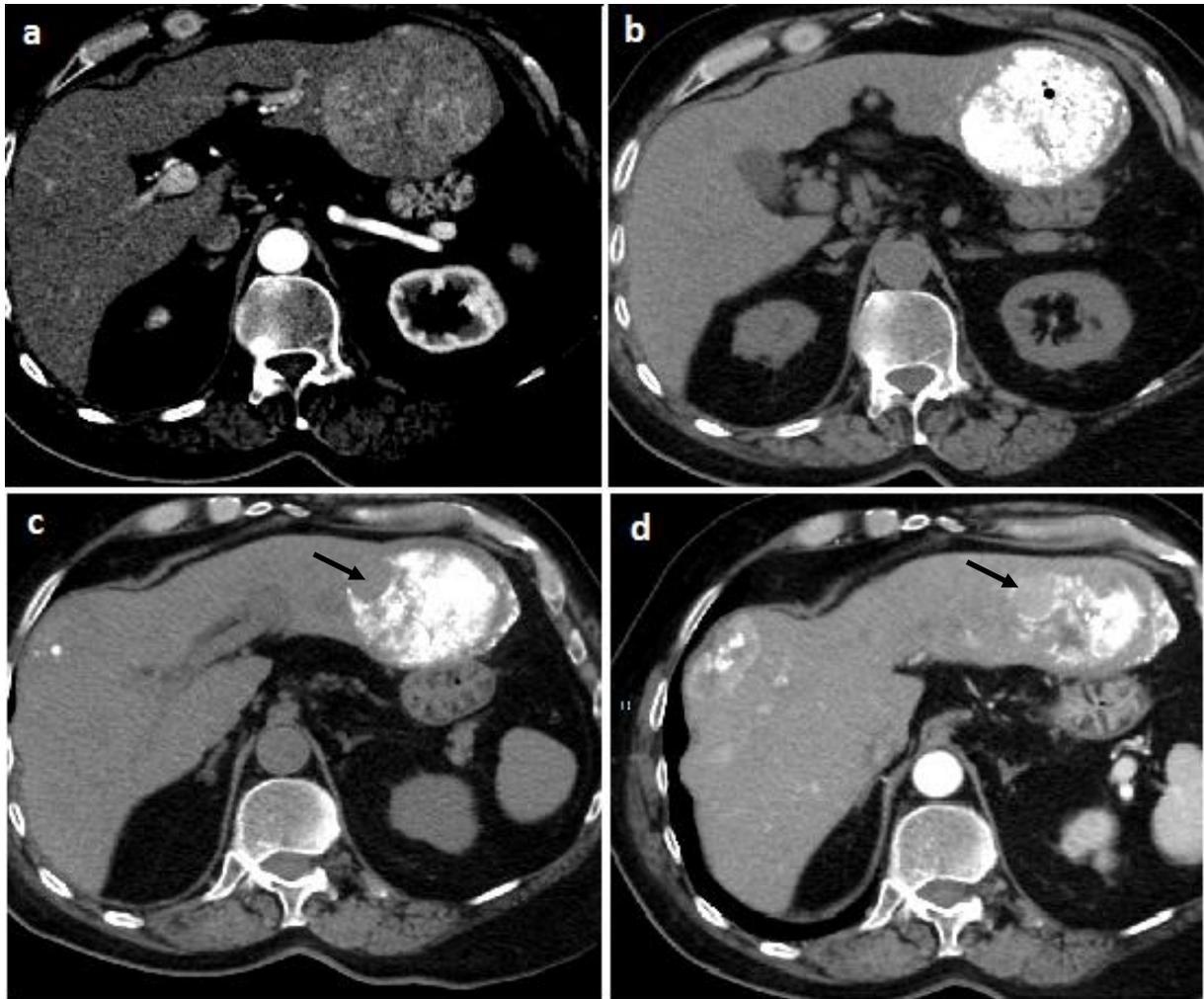


Figure 5 : scanner après chimio-embolisation lipiodolée

a) Scanner pré-thérapeutique avec acquisition au temps artériel montrant une masse du foie gauche hypervasculaire.

b et c) Scanner post-thérapeutique avec acquisition sans injection montrant une bonne fixation lipiodolée avec un défaut de fixation nodulaire de la partie supérieure de la lésion (flèche).

d) Scanner post-thérapeutique avec acquisition au temps artériel après injection de produit de contraste montrant un rehaussement artériel nodulaire (flèche) au niveau du défaut de fixation lipiodolée : résidu tumoral.

III.2) IRM

L'IRM s'est imposée comme examen de référence dans l'évaluation post-thérapeutique après traitement loco-régional du CHC. Le protocole IRM classique de surveillance inclut une séquence pondérée T1 EG en phase et en opposition de phase, une séquence pondérée T2 FSE sans et avec saturation de la graisse, une séquence pondérée en diffusion avec cartographie ADC et une séquence 3D pondérée T1 avec saturation de la graisse sans et après injection de chélates de gadolinium avec acquisition multiphasique au temps artériel (avec détection de bolus), portal (1mn) et tardif (3mn) [48].

Après chimio-embolisation les lésions entièrement nécrotiques peuvent présenter un signal variable sur les séquences pondérées en T1 et T2 et ne se rehaussent pas après injection de gadolinium [51].

La séquence la plus contributive est la séquence T1 avec saturation de graisse et injection de gadolinium qui permet de détecter les résidus tumoraux qui présentent un rehaussement artériel [52].

A la différence du scanner, le signal IRM n'est pas gêné par la présence de lipiodol et la détection des résidus tumoraux est donc facilitée [48].

En revanche certaines lésions en nécrose de coagulation peuvent apparaître hyper-intenses sur les séquences pondérées en T1, gênant l'analyse du rehaussement. Dans cette situation les techniques de soustraction d'images peuvent aider l'analyse du rehaussement [53].

La place de l'imagerie de diffusion dans l'évaluation post-chimio-embolisation reste à définir. Une restriction de diffusion (hypersignal de diffusion et abaissement du coefficient ADC) au sein d'une lésion traitée peut faire suspecter un résidu tumoral [52,54]. Cependant plusieurs études ont montré que les performances des séquences de diffusion restaient inférieures à celles des séquences injectées multiphasiques [52,55].

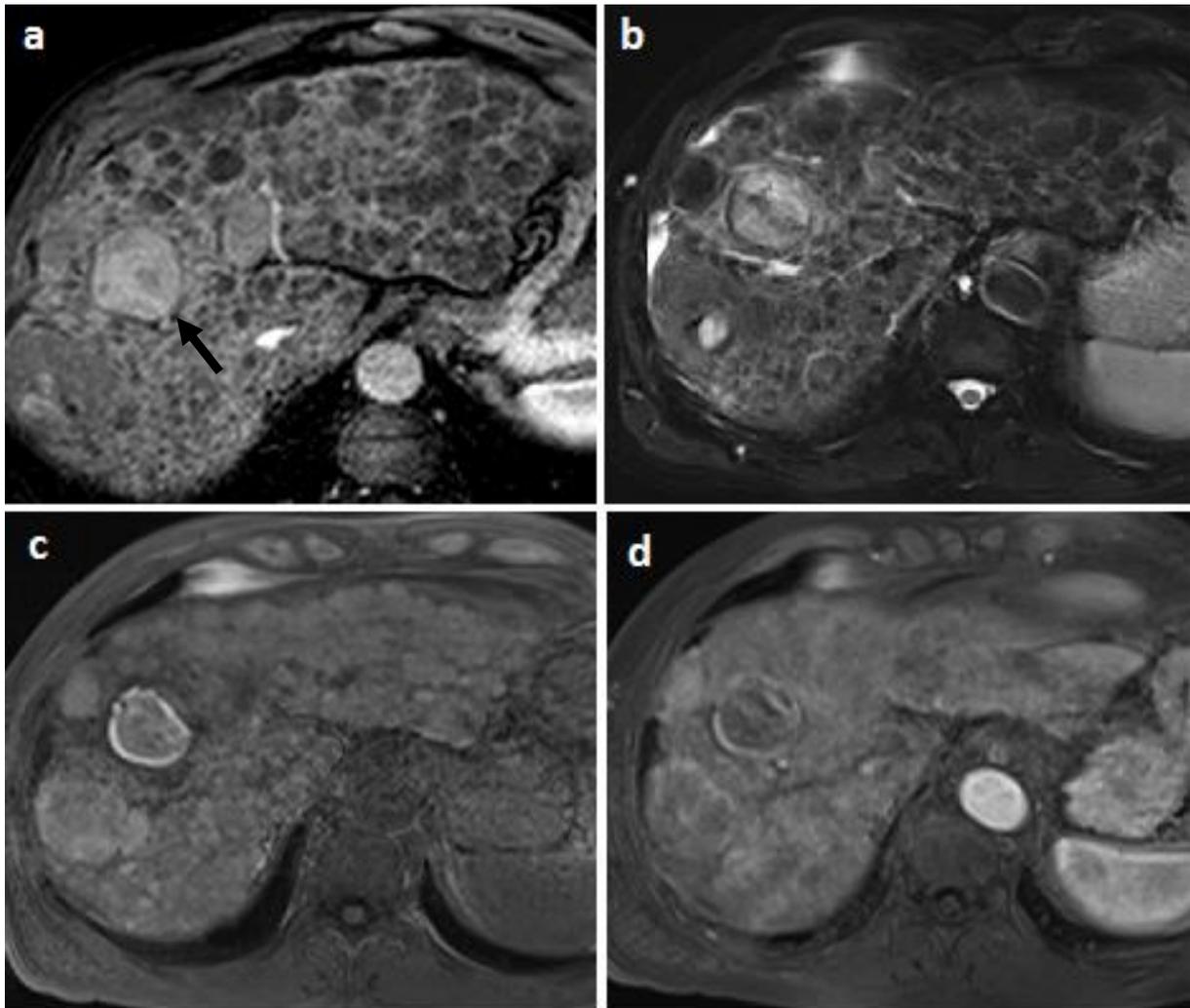


Figure 6: IRM après chimio-embolisation lipiodolée
 a) IRM pré-thérapeutique (séquence T1 FS avec injection de gadolinium au temps artériel): masse hypervasculaire du foie droit (flèche)
 b,c,d) IRM post-thérapeutique en séquence T2 FS (b), T1 FS sans injection (c) et avec injection de gadolinium (d): la lésion traitée apparaît en hypersignal T2, hypersignal T1 (nécrose de coagulation) sans rehaussement artériel après injection.

III.3) Critères d'évaluation de la réponse tumorale

Pour évaluer l'efficacité d'un traitement, le meilleur critère est la survie globale, mais celle-ci ne peut être calculée que plusieurs mois voire années après le début du traitement.

C'est pour cette raison qu'ont été développés des critères d'imagerie d'évaluation de la réponse tumorale tels que les critères WHO (World Health Organization) [56] et les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) [57].

Avec ces critères, on évalue la réponse tumorale en calculant l'évolution de taille (avec mesure bi-dimensionnelle pour les critères WHO et uni-dimensionnelle pour les critères RECIST) d'un certain nombre de lésions cibles définies sur l'imagerie pré-thérapeutique (baseline).

Dans le cas de l'évaluation des traitements du CHC, ces critères se sont avérés peu appropriés car l'évolution de la taille des lésions reflète assez mal la réponse tumorale. En effet, même en cas de bonne réponse au traitement, la diminution de taille des lésions peut être retardée et on peut même constater une augmentation de taille des lésions, secondaire à une hémorragie ou un œdème intra-tumoral [58].

C'est pour cette raison qu'ont été développés des critères spécifiques d'évaluation de la réponse tumorale du CHC, ne prenant en compte que la partie viable des lésions, c'est à dire la partie rehaussée au temps artériel.

Les critères proposés par l'European Association for the Study of the Liver (EASL) [59] se basent sur la somme du produit des diamètres orthogonaux de la portion viable (rehaussée au temps artériel) des lésions cibles.

Plus récemment, les critères mRECIST (modified RECIST) [7] ont été introduits, utilisant une mesure uni-dimensionnelle des lésions cibles, plus simples d'utilisation que les critères EASL. Avec ces critères, on définit sur l'imagerie pré-thérapeutique jusqu'à 5 lésions cibles qui doivent être des lésions mesurables (on exclut donc les CHC de type infiltratif), mesurant plus d' 1 cm de diamètre et présentant un rehaussement artériel (on exclut donc les CHC hypo-vasculaires).

Toutes les autres lésions sont définies comme lésions non cibles.

Au cours de la surveillance, on analyse l'évolution des lésions cibles (de manière quantitative), l'évolution des lésions non cibles (de manière qualitative) et l'apparition de nouvelle(s) lésion(s).

On définit la réponse tumorale comme :

- Réponse complète : disparition de tout rehaussement artériel intra-tumoral au sein de toutes les lésions (cibles et non cibles)
- Réponse partielle : diminution de la somme des diamètres de la portion viable (rehaussée au temps artériel) des lésions cibles $> 30\%$ par rapport à l'imagerie baseline.
- Maladie stable : réponse ne correspondant ni à une réponse partielle ni à une progression.
- Progression : augmentation de la somme des diamètres de la portion viable des lésions cibles $> 20\%$ par rapport à l'imagerie nadir (imagerie sur laquelle a été mesurée la plus petite somme des diamètres des lésions cibles) ou progression significative des lésions non cibles ou apparition de nouvelle(s) lésion(s).

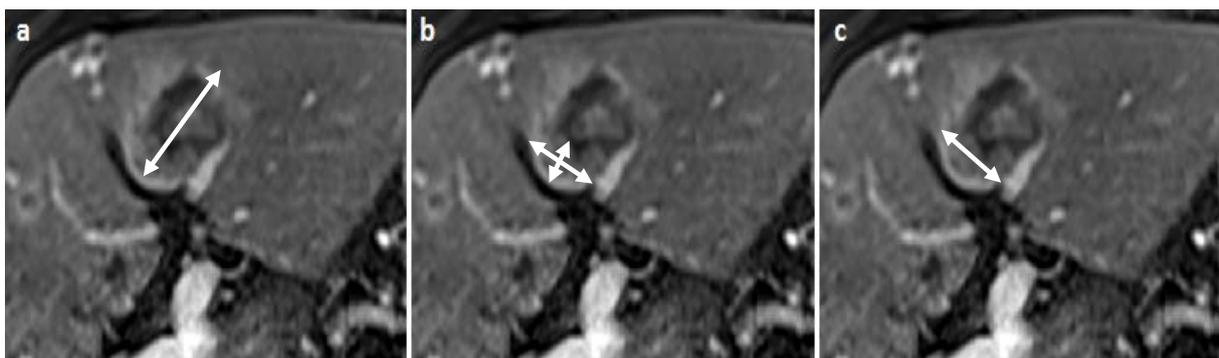


Figure 7 : critères d'évaluation de la réponse tumorale (RECIST, EASL et mRECIST)

a) Critères RECIST : mesure uni-dimensionnelle des lésions cibles.

b) Critères EASL : mesure bi-dimensionnelle de la portion viable (hypervasculaire) des lésions cibles.

c) Critères mRECIST : mesure unidimensionnelle de la portion viable (hypervasculaire) des lésions cibles.

L'ETUDE :

**EVALUATION DE LA REPONSE TUMORALE APRES
CHIMIO-EMBOLISATION ARTERIELLE
HEPATIQUE LIPIODOLEE DANS LE TRAITEMENT
DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE :
SCANNER OU IRM ?**

I Objectif

L'objectif de ce travail a été d'évaluer et de comparer les performances du scanner et de l'IRM pour l'étude des carcinomes hépatocellulaires après chimio-embolisation lipiodolée en évaluant la réponse tumorale selon les critères mRECIST [7].

II Matériel et méthodes

II.1) Type d'étude

Une étude rétrospective mono-centrique a été réalisée au CHU de Nantes entre Janvier 2011 et Mars 2014.

II.2) Critères d'inclusion/exclusion

A partir d'une liste de 211 patients ayant été traités par une ou plusieurs cures de chimio-embolisation lipiodolée au CHU de Nantes entre Janvier 2011 et Mars 2014, nous avons inclus 58 patients présentant un carcinome hépatocellulaire (prouvé histologiquement ou répondant aux critères de diagnostic non invasif [3]) ayant bénéficié d'une imagerie de surveillance à la fois par TDM et par IRM dans les six mois après la CEL avec moins de 15 jours d'écart entre les 2 examens.

Dix patients ont été exclus: sept patients dont on ne disposait pas de l'imagerie baseline avant chimio-embolisation (chez qui on ne pouvait pas évaluer la réponse tumorale) et trois patients présentant un CHC hypovasculaire (chez qui on ne pouvait appliquer les critères mRECIST pour l'évaluation de la réponse tumorale).

II.3) Population étudiée

Au final, la population étudiée incluait 48 patients dont les caractéristiques démographiques sont résumées dans le tableau 1.

Sexe :	
- Homme	44 (92%)
- Femme	4 (8%)
Age (ans):	68 +/- 8
Hépatopathie :	
- Cirrhose/fibrose	42 (87%)
* alcoolique	21 (44%)
* dysmétabolique	4 (8%)
* hémochromatose	3 (6%)
* virale	2 (4%)
* mixte	9 (19%)
* indéterminé	3 (6%)
- Foie sain	6 (13%)
Score de Child-Pugh :	
- A	41 (85%)
- B	7 (15%)
- C	0
CHC :	
- Nombre de lésion(s)	
* 1	11 (23%)
* 2-3	13 (27%)
* >3	24 (50%)
- Taille de la plus grosse lésion	
* Taille moyenne (cm):	5,6 +/- 3,4
* 1-3 cm:	15 (31%)
* 3-5 cm:	9 (19%)
* >5 cm:	24 (50%)
Stade BCLC :	
- A	6 (13%)
- B	42 (87%)
- C	0
- D	0

Tableau 1: Caractéristiques démographiques de la population étudiée

II.4) Technique de chimio-embolisation

Les cures de chimio-embolisation étaient réalisées en utilisant un cathéter 5-Fr (Beacon

Cobra, Simmons, ou Shepherd hook, Cook Medical Inc, Bloomington, IN) pour cathétériser

l'artère hépatique commune ou propre, puis, si besoin, un microcathéter (Progreat 2.7, Terumo Medical Corporation, Somerset, NJ) pour cathétériser de manière plus ou moins sélective les branches artérielles hépatiques segmentaires ou sous-segmentaires. On ne traitait qu'un hémi-foie, au plus, par séance.

La CEL comprenait une injection d'antimitotique (50mg de doxorubicine ou 10 mg d'idarubicine) mis en émulsion avec 10 ml de lipiodol (lipiodol ultra-fluide, Laboratoires Guerbet, Roissy, France) complétée si besoin par une embolisation par des microbilles calibrées (Embosphere, Merit Medical, South Jordan, UT) ou par gélatine résorbable (Gelitaspon, Gelita Medical, Eberbach, Germany) jusqu'à stagnation du flux artériel.

II.5) Protocoles d'imagerie

II.5.1) Protocoles TDM

L'évaluation scannographique était réalisée sur un scanner spiralé haute résolution 64 barrettes ([LightSpeed VCT, GE Medical Systems, Milwaukee, WI] avec acquisition hélicoïdale à 120 kV, 100-400mA, 64 x0,625mm de collimation, et reconstruction de coupes de 1,25mm à 1,25mm d'intervalle) ; 20 barrettes ([Somatom Definition AS 20, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany] avec acquisition hélicoïdale à 120 kV, 210 mA, 16 x0,625mm de collimation, et reconstruction de coupes de 1,5mm à 1,2mm d'intervalle) ; ou 16 barrettes ([Somatom Sensation 16, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany] avec acquisition hélicoïdale à 120 kV, 210 mA, 16 x1,5mm de collimation, et reconstruction de coupes de 2mm à 1mm d'intervalle).

Le protocole d'examen incluait une acquisition abdominale sans injection puis une acquisition multiphasique après injection de produit de contraste: acquisition abdominale au temps artériel (35s), abdomino-pelvienne au temps portal (70s) et abdominale au temps tardif (3mn).

Le produit de contraste utilisé était de l'iohexol (Omnipaque 350, GE Healthcare, Princeton,

NJ) ou du iodixanol (Visipaque 320, GE Healthcare, Princeton, NJ) : 2ml/kg de poids corporel injectés à un débit de 4ml/s.

II.5.2) Protocoles IRM

L'évaluation IRM était réalisée sur une IRM 1,5T (Optima MR450w, GE Medical Systems, Milwaukee, WI ou Magnetom Avento, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany ou Achieva, Philips Healthcare, Best, Netherlands) avec antenne Body.

Sur l'IRM Optima MR450w, le protocole d'examen incluait une séquence pondérée T2 coronale SSFSE (TE/TR : 83/840 ms ; épaisseur de coupe : 6mm) ; une séquence pondérée T2 axiale PROPELLER avec synchronisation respiratoire (TE/TR : 125/13333 ms ; épaisseur de coupe : 5mm), une séquence pondérée T2 axiale avec saturation de la graisse PROPELLER avec synchronisation respiratoire (TE/TR : 107/4444 ms ; épaisseur de coupe : 4mm), une séquence pondérée en diffusion axiale avec cartographie ADC (b factors : 0, 50, 600, 1000 s/mm² ; TE/TR : 89/6666 ms ; épaisseur de coupe : 6mm), une séquence pondérée T1 axiale LAVA Flex IP/OP (TE/TR : 2,1-4,2/6,3 ms ; épaisseur de coupe : 3,8 mm) et une séquence pondérée T1 axiale LAVA Flex avec saturation de la graisse sans et après injection de produit de contraste (TE/TR : 1,3/3,1 ms ; épaisseur de coupe : 3,8mm) avec acquisitions au temps artériel (30s), portal (70s) et tardif (3mn).

Sur l'IRM Magnetom Avento, le protocole d'examen incluait une séquence pondérée T2 coronale TRUFI (TE/TR : 2,2/4,5 ms ; épaisseur de coupe : 6mm) ; une séquence pondérée T2 axiale TSE avec synchronisation respiratoire (TE/TR : 57/3263 ms ; épaisseur de coupe: 6mm), une séquence pondérée T2 axiale TSE avec saturation de la graisse avec synchronisation respiratoire (TE/TR : 74/3208 ms ; épaisseur de coupe: 6mm), une séquence pondérée en diffusion axiale avec cartographie ADC (b factors : 0, 200, 800 s/mm² ; TE/TR : 82/5600 ms ; épaisseur de coupe: 8 mm), une séquence pondérée T1 axiale EG IP/OP

(TE/TR : 2,4-4,8/201 ms ; épaisseur de coupe: 6 mm) et une séquence pondérée T1 axiale VIBE avec saturation de la graisse sans et après injection de produit de contraste (TE/TR : 2,4/5,1 ms ; épaisseur de coupe: 3,65 mm) avec acquisitions au temps artériel (30s), portal (70s) et tardif (3mn).

Sur l'IRM Achieva, le protocole d'examen incluait une séquence pondérée T2 coronale BFFE (TE/TR : 2,3/4,5ms ; épaisseur de coupe: 6mm) ; une séquence pondérée T2 axiale shTE SENSE (TE/TR : 165/421 ms ; épaisseur de coupe: 5 mm), une séquence pondérée T2 axiale SPIR avec synchronisation respiratoire (TE/TR : 70/1717 ms ; épaisseur de coupe: 5 mm), une séquence pondérée en diffusion axiale avec cartographie ADC (b factors : 0, 600 s/mm² ; TE/TR : 67/2500 ms ; épaisseur de coupe: 4 mm), une séquence pondérée T1 axiale EG InPhase / OutPhase (TE/TR : 2,3-4,6/225 ms ; épaisseur de coupe: 5 mm) et une séquence pondérée T1 axiale THRIVE avec saturation de la graisse sans et après injection de produit de contraste (TE/TR : 1,9/4,0 ms ; épaisseur de coupe: 4 mm) avec acquisitions au temps artériel (30s), portal (70s) et tardif (3mn).

Le produit de contraste utilisé était de l'acide gadotérique (Dotarem, Laboratoires Guerbet, Roissy, France) : 0,1ml/kg de poids corporel injecté à un débit de 2 ml/s.

II.6) Analyse des images

Tous les examens ont été réinterprétés par un radiologue junior (avec 5 ans d'expérience en imagerie diagnostique digestive et 2 ans d'expérience en radiologie interventionnelle digestive) sur une console dédiée (Carestream Healthcare Solutions) à partir d'un PACS (Picture Archiving and Communication System).

Les comptes-rendus de chimio-embolisation étaient relus pour déterminer la partie de foie traitée afin de définir les lésions cibles.

Les examens d'imagerie baseline (TDM et IRM) étaient relus pour déterminer les lésions cibles et les lésions non cibles selon les critères mRECIST [7].

Les couples d'examen TDM/IRM post-CEL étaient ensuite relus et comparés à l'imagerie baseline pour évaluer la réponse tumorale.

L'évaluation de la réponse tumorale a fait l'objet de trois degrés d'analyse :

- Analyse « foie global » : utilisant les critères mRECIST stricto-sensu appliqués à l'ensemble du foie
- Analyse « foie traité » : utilisant les critères mRECIST appliqués uniquement à la partie du foie traité par la chimio-embolisation
- Analyse par nodule : évaluant nodule par nodule la réponse tumorale et analysant les caractéristiques sémiologiques TDM et IRM des lésions traitées.

II.6.1) Analyse « foie global »

Pour l'analyse globale, l'évaluation de la réponse tumorale était réalisée selon les critères mRECIST [7] appliqués à l'ensemble du foie.

Sur l'imagerie baseline on définissait une à cinq lésions cibles situées dans le foie traité par chimio-embolisation (hémi-foie ou segment selon le degré de sélectivité de la CEL), répondant aux critères de diagnostic non invasif de CHC (lésion > 1cm, hypervasculaire au temps artériel avec lavage au temps portal/tardif) [3] et aux critères mRECIST [7] (lésion mesurable, >1cm de plus grand diamètre, avec un rehaussement artériel intra-tumoral).

Sur le scanner et sur l'IRM post-thérapeutiques on mesurait pour chaque lésion cible le plus grand diamètre de la portion viable résiduelle rehaussée au temps artériel et on calculait la somme de ces diamètres.

On évaluait également l'évolution des lésions non cibles (réponse complète, réponse partielle ou stable, progression significative) et l'apparition de nouvelle lésion hépatique (lésion > 1cm

avec une cinétique de rehaussement typique de CHC ou avec une croissance > 1cm) sur l'ensemble du foie (traité ou non traité).

La réponse était définie selon les critères mRECIST [7]:

- réponse complète (RC): disparition complète de la composante hypervasculaire de toutes les lésions, cibles et non cibles.
- réponse partielle (RP): diminution > 30% de la somme des diamètres de la composante hypervasculaire des lésions cibles, sans progression significative des lésions non cibles et sans nouvelle lésion.
- maladie stable (S): évolution entre -30% et + 20% de la somme des diamètres de la composante hypervasculaire des lésions cibles, sans progression significative des lésions non cibles et sans nouvelle lésion
- progression (P): augmentation > 20% de la somme des diamètres de la composante hypervasculaire des lésions cibles, augmentation de taille significative des lésions non cibles ou apparition de nouvelle(s) lésion(s).

II.6.2) Analyse « foie traité »

Compte tenu du caractère local du traitement par CEL, on définissait également une réponse « foie traité » utilisant les critères mRECIST appliqués uniquement aux lésions situées dans la partie de foie traité par la CEL (hémi-foie ou segment(s) selon de degré de sélectivité de la CEL).

Dans cette analyse on ne prenait pas en compte l'évolution des lésions non cibles et l'apparition de nouvelles lésions dans le foie non traité.

II.6.3) Analyse « par nodule »

L'analyse « par nodule » évaluait nodule par nodule la réponse tumorale et les caractéristiques sémiologiques TDM et IRM des lésions traitées.

Pour chacune des lésions cibles définies précédemment on mesurait le plus grand diamètre de la portion résiduelle rehaussée au temps artériel et on calculait l'évolution de ce diamètre comparativement à l'imagerie baseline (réponse complète : disparition complète de la composante hypervasculaire ; réponse partielle : diminution > 30% ; maladie stable : évolution entre -30 et +20% ; progression : augmentation > 20%).

Pour chaque lésion on évaluait également la fixation lipiodolée (stade A : fixation complète, stade B : fixation >50% de la lésion, stade C : fixation < 50% de la lésion, stade D : aucune fixation) en scanner et le signal (T2 FS, diffusion et T1 FS avec injection de gadolinium) en IRM.

On retenait comme résidu tumoral toute formation nodulaire rehaussée au temps artériel sur le scanner ou sur l'IRM (conformément aux critères mRECIST le lavage aux temps portal/tardif n'était pas pris en compte).

II.7) Analyse statistique

Toutes les données ont été enregistrées dans un tableur (Excel 2007, Microsoft).

Les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de moyenne +/- écart type et les variables qualitatives sous forme de valeur numérique et pourcentage.

Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel « R » (R : a Language and Environment for Statistical Computing, version 2.15.1 ; R Foundation, Vienne, Autriche).

Pour les statistiques analytiques un test t pour variables appariées a été utilisé pour les variables quantitatives et un test du khi 2 pour les variables qualitatives (khi 2 d'indépendance pour les variables non appariées et test de Mc Nemar pour les variables appariées) [60].

La concordance inter-méthode a été évaluée à l'aide du coefficient kappa de Cohen [61].

L'intervalle de confiance à 95% du coefficient kappa a été calculé en utilisant l'estimation de Cohen pour calculer l'écart type du coefficient kappa. La concordance inter-méthode était interprétée selon la table de Landis et Koch [62] : accord très faible pour kappa entre 0 et 0,20, accord modéré pour kappa entre 0,21 et 0,40, accord fort pour kappa entre 0,61 et 0,80, accord excellent pour kappa entre 0,81 et 1.

III Résultats

Chez 48 patients, 72 couples TDM/IRM post-CEL et 157 nodules ont été analysés.

Le délai moyen entre l'imagerie baseline et la CEL était de 84 +/- 38 jours avec un écart moyen de 13 +/- 25 jours entre le scanner et l'IRM baseline. Le délai moyen entre la CEL et l'imagerie de surveillance était de 44 +/- 23 jours. Le délai moyen entre le scanner et l'IRM de surveillance était de 0 +/- 1 jour (maximum : 9 jours).

III.1) Analyse « foie global »

Pour l'évaluation de la réponse tumorale « foie global », on observait 18 réponses complètes (25%), 29 réponses partielles (40%), 13 maladies stables (18%) et 12 progressions (17%) en TDM et 15 réponses complètes (20%), 30 réponses partielles (42%), 14 maladies stables (19%) et 13 progressions (18%) en IRM.

L'estimation de la réponse tumorale « foie global » selon les critères mRECIST était concordante entre TDM et IRM dans 85% des cas et le coefficient kappa de concordance inter-méthode entre TDM et IRM était de 0,79 (IC 95% : 0,67 – 0,90).

Dans 15% des cas l'estimation de la réponse tumorale « foie global » était discordante entre TDM et IRM.

La réponse « foie global » était surestimée en TDM comparativement à l'IRM dans 8 cas (11%): 4 réponses partielles en IRM classées réponses complètes en TDM (6%), 2 maladies stables en IRM classées réponses partielles en TDM (3%), 1 progression en IRM classée maladie stable en TDM (1%) et 1 progression en IRM classée réponse partielle en TDM (1%).

La réponse « foie global » était surestimée en IRM comparativement au scanner dans 3 cas (4%) : 1 réponse partielle en TDM classée réponse complète en IRM (1%), 1 maladie stable en TDM classée réponse partielle en IRM (1%) et 1 progression en TDM classée maladie stable en IRM (1%).

Ces résultats sont représentés dans le tableau 2.

TDM \ IRM	RC	RP	S	P	Total
RC	14	4	0	0	18
RP	1	25	2	1	29
S	0	1	11	1	13
P	0	0	1	11	12
Total	15	30	14	13	72

Po	0,85
Pe	0,29
Kappa	0,79
IC95%	0,67-0,90

Tableau 2: Réponse "foie global" TDM vs IRM

III.2) Analyse « foie traité »

Pour l'évaluation de la réponse « foie traité » on observait 26 réponses complètes (36%), 28 réponses partielles (39%), 12 maladies stables (17%) et 6 progressions (8%) en TDM et 23 réponses complètes (32%), 30 réponses partielles (42%), 14 maladies stables (19%) et 5 progressions (7%) en IRM.

L'estimation de la réponse tumorale « foie traité » selon les critères mRECIST était concordante entre TDM et IRM dans 88% des cas et le coefficient kappa de concordance inter-méthode entre TDM et IRM était de 0,82 (IC95% : 0,71 – 0,93).

Dans 12% des cas l'estimation de la réponse tumorale « foie traité » était discordante entre TDM et IRM.

La réponse « foie traité » était surestimée en TDM comparativement à l'IRM dans 6 cas (8%) : 4 réponses partielles en IRM classées réponses complètes en TDM (6%) et 2 maladies stables en IRM classées réponses partielles en TDM (3%).

La réponse « foie traité » était surestimée en IRM comparativement au scanner dans 3 cas (4%) : 1 réponse partielle en TDM classée réponse complète en IRM (1%), 1 maladie stable en TDM classée réponse partielle en IRM (1%) et 1 progression en TDM classée maladie stable en IRM (1%).

Ces résultats sont représentés sur le tableau 3.

TDM \ IRM	RC	RP	S	P	Total
RC	22	4	0	0	26
RP	1	25	2	0	28
S	0	1	11	0	12
P	0	0	1	5	6
Total	23	30	14	5	72

Po	0,88
Pe	0,32
Kappa	0,82
IC95%	0,71 – 0,93

Tableau 3: Réponse "foie traité" TDM vs IRM

III.3) Analyse par nodule

Parmi les lésions traitées, on observait 78 résidus tumoraux (50%), 67 détectés à la fois par TDM et par IRM (85%), 9 détectés uniquement par IRM (12%), 2 détectés uniquement par TDM (3%), avec une sensibilité de détection significativement meilleure en IRM ($p=0,03$).

Le diamètre de la composante hypervasculaire résiduelle était de 21+/-35mm en TDM et de 24+/-35mm en IRM ($p = 0,004$) avec une évolution relative par rapport au baseline de -58 +/- 60 % en TDM contre -48 +/- 89 % en IRM ($p = 0,069$).

En scanner on observait 88 nodules en réponse complète (56%), 22 nodules en réponse partielle (14%), 34 lésions stables (22%) et 13 nodules en progression (8%).

En IRM on observait 81 nodules en réponse complète (52%), 24 nodules en réponse partielle (15%), 38 lésions stables (24%) et 14 nodules en progression (9%).

L'estimation de la réponse tumorale par nodule était concordante entre TDM et IRM dans 85% des cas et le coefficient kappa de concordance inter-méthode entre TDM et IRM pour l'évaluation de la réponse par nodule était de 0,77 (IC 95% : 0,68 – 0,86).

Dans 15% des cas l'estimation de la réponse tumorale par nodule était discordante entre TDM et IRM.

La réponse par nodule était surestimée en TDM comparativement à l'IRM dans 17 cas (11%): 6 nodules en réponse partielle en IRM classés en réponse complète en TDM (4%), 5 nodules stables en IRM classés en réponse partielle en TDM (3%), 2 nodules stables en IRM classés en réponse complète en TDM (1%), 3 nodules en progression en IRM classés stables en TDM (2%) et 1 nodule en progression en IRM classé en réponse complète en TDM (1%).

La réponse par nodule était surestimée en IRM comparativement au scanner dans 6 cas (4%) : 1 nodule en réponse partielle en TDM classé en réponse complète en IRM (1%), 2 nodules stables en TDM classés en réponse partielle en IRM (1%), 2 nodules en progression en TDM classés stables en IRM (1%) et 1 nodule en progression en TDM classé en réponse complète en IRM (1%). Ces résultats sont représentés dans le tableau 4.

TDM \ IRM	RC	RP	S	P	Total
RC	79	6	2	1	88
RP	1	16	5	0	22
S	0	2	29	3	34
P	1	0	2	10	13
Total	81	24	38	14	157

Po	0,85
Pe	0,37
Kappa	0,77
IC95%	0,68 – 0,86

Tableau 4: Réponse "par nodule" TDM vs IRM

En scanner, la fixation lipiodolée était de type A dans 65 cas (41%), de type B dans 37 cas (24%), de type C dans 39 cas (25%), de type D dans 16 cas (10%).

On observait un résidu tumoral dans 6% des lésions avec fixation lipiodolée de type A, 62% des lésions avec fixation lipiodolée de type B, 92% des lésions avec fixation lipiodolée de type C et 94% des lésions avec fixation lipiodolée de type D ($p < 0,001$).

Après injection, 88% des résidus tumoraux identifiés présentaient un rehaussement artériel détectable en scanner.

La figure 8 montre un exemple de lésion traitée par CEL en scanner

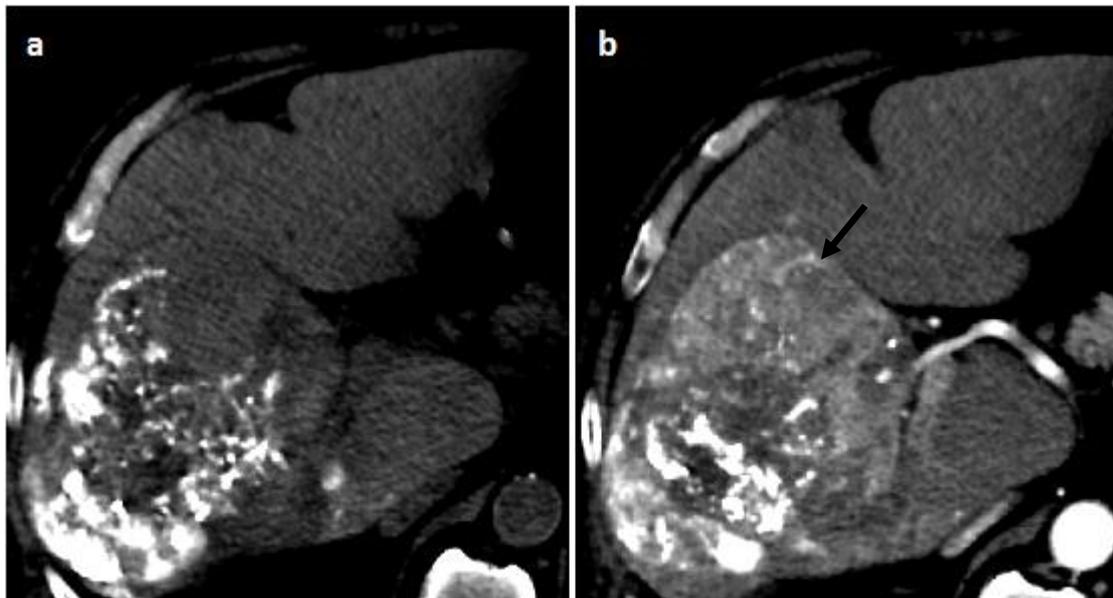


Figure 8 : exemple de lésion traitée par CEL en scanner

a) Coupe TDM sans injection : volumineuse lésion du foie droit, présentant une fixation lipiodolée partielle, des zones hypodenses de densité liquidienne (nécrose) et des zones isodenses au parenchyme hépatique.

b) Coupe TDM au temps artériel après injection : rehaussement de la partie antéro-médiale de la lésion (flèche) correspondant à un résidu tumoral viable.

En IRM, les lésions traitées présentaient un hypersignal T2 FS dans 79 cas (50%), un hypersignal diffusion dans 89 cas (57%) et un rehaussement artériel en T1 FS gadolinium dans 76 cas (48%).

Après injection, 97% des résidus tumoraux identifiés présentaient un rehaussement artériel détectable en IRM.

Les performances des différentes séquences IRM pour la détection d'un résidu tumoral (comparativement à l'association TDM+IRM) sont résumées dans le tableau 5.

	T2 FS	Diffusion	T1 FS gadolinium
Se (%)	69	82	97
Sp (%)	68	68	100
VPP (%)	68	72	100
VPN (%)	69	79	97

Tableau 5: performances des séquences IRM pour la détection des résidus tumoraux

La figure 9 montre un exemple de lésion traitée par CEL (même lésion que sur la figure 8) en IRM.

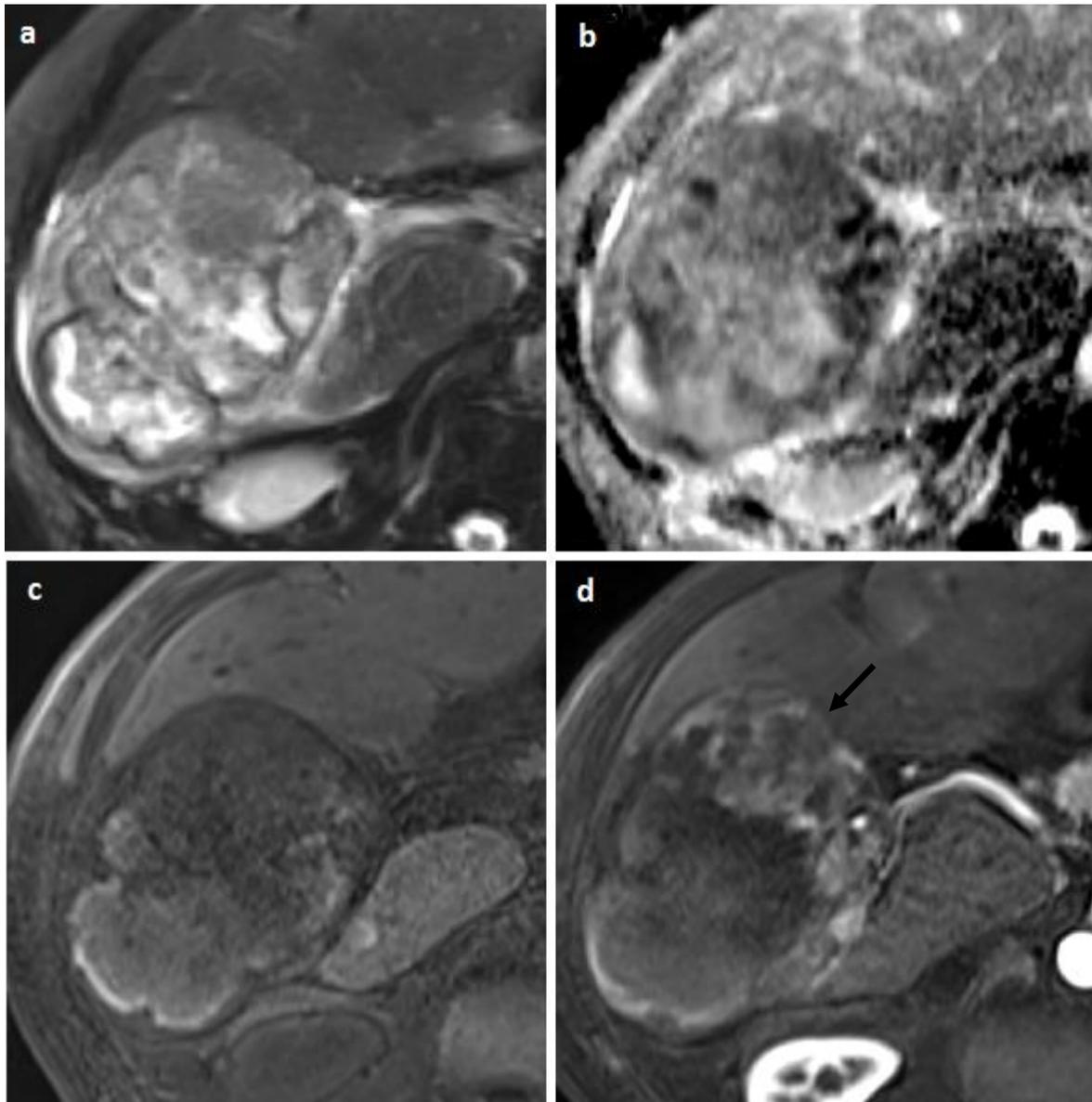


Figure 9 : exemple de lésion traitée par CEL (même lésion que sur la figure 8) en IRM
a) Séquence T2 FS : la lésion traitée apparaît en hypersignal T2 hétérogène avec des zones en franc hypersignal T2 (remaniements nécrotico-hémorragiques) et des zones en hypersignal T2 modéré (résidu tumoral ?)
b) Séquence diffusion (B 600) : signal hétérogène en raison des remaniements nécrotico-hémorragiques, ininterprétable.
c-d) Séquence T1 FS sans injection (c) au temps artériel après injection de gadolinium (d): rehaussement artériel de la partie antéro-médiale de la lésion (flèche), correspondant à un résidu tumoral viable.

La figure 10 montre deux exemples de résidus tumoraux détectés en IRM mais non visibles en TDM.

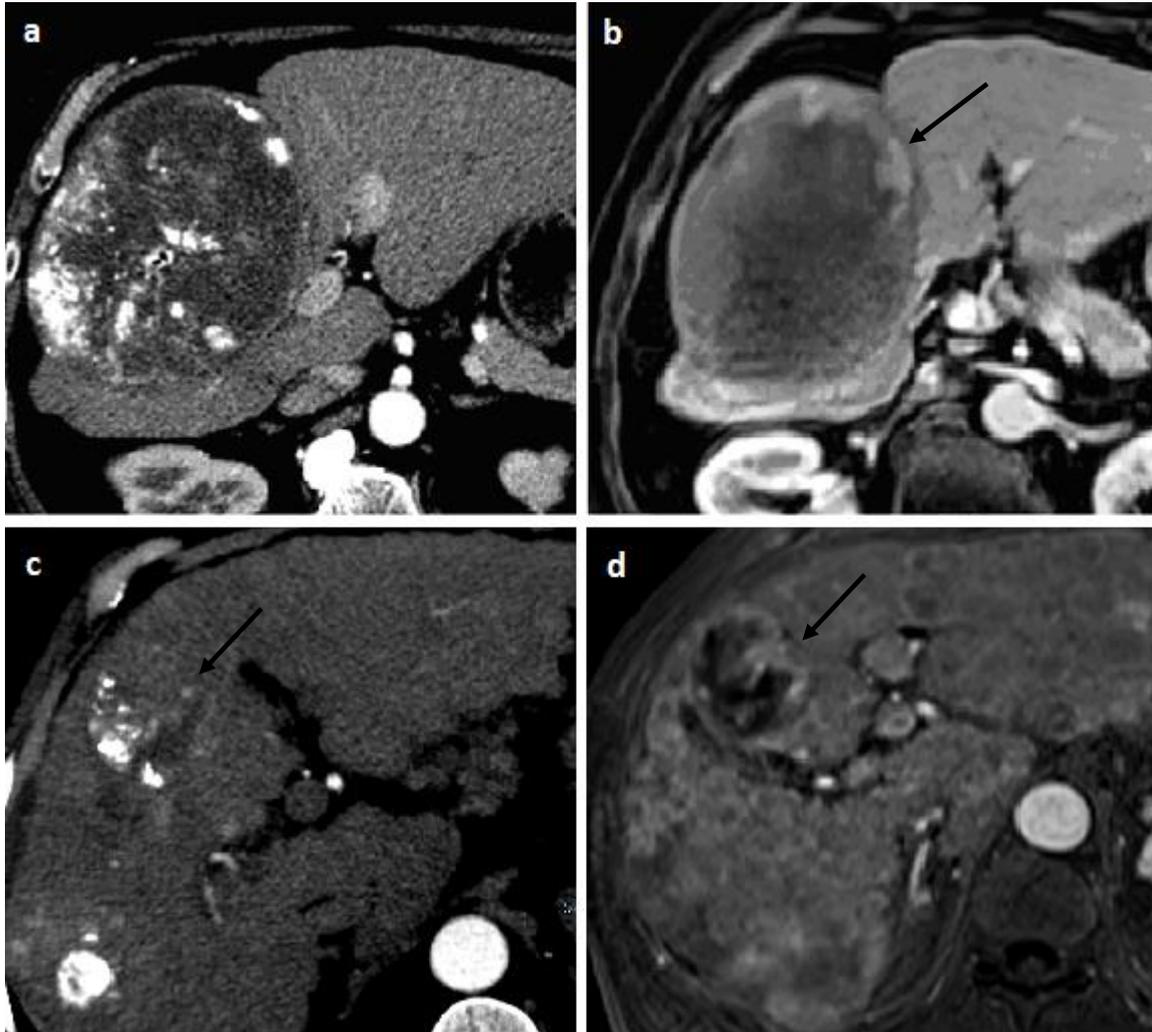


Figure 10 : 2 exemples de résidus tumoraux visibles en IRM mais pas en TDM
a) Coupe TDM au temps artériel montrant une volumineuse lésion de foie droit semblant entièrement dévascularisée avec une fixation lipiodolée partielle et une importante composante nécrotique hypodense.
b) Même lésion en IRM (séquence T1 FS au temps artériel après injection de gadolinium) montrant un résidu tumoral viable en périphérie de la lésion (flèche).
c) Coupe TDM au temps artériel précoce (absence d'opacification portale) montrant une lésion traitée avec une fixation lipiodolée partielle et une composante nécrotique hypodense. Pas de rehaussement artériel décelable.
d) Même lésion en IRM (séquence T1 FS au temps artériel après injection de gadolinium) montrant un résidu tumoral en périphérie de la lésion (flèche).

La figure 11 montre deux exemples de résidus tumoraux détectés en TDM mais non visibles en IRM.

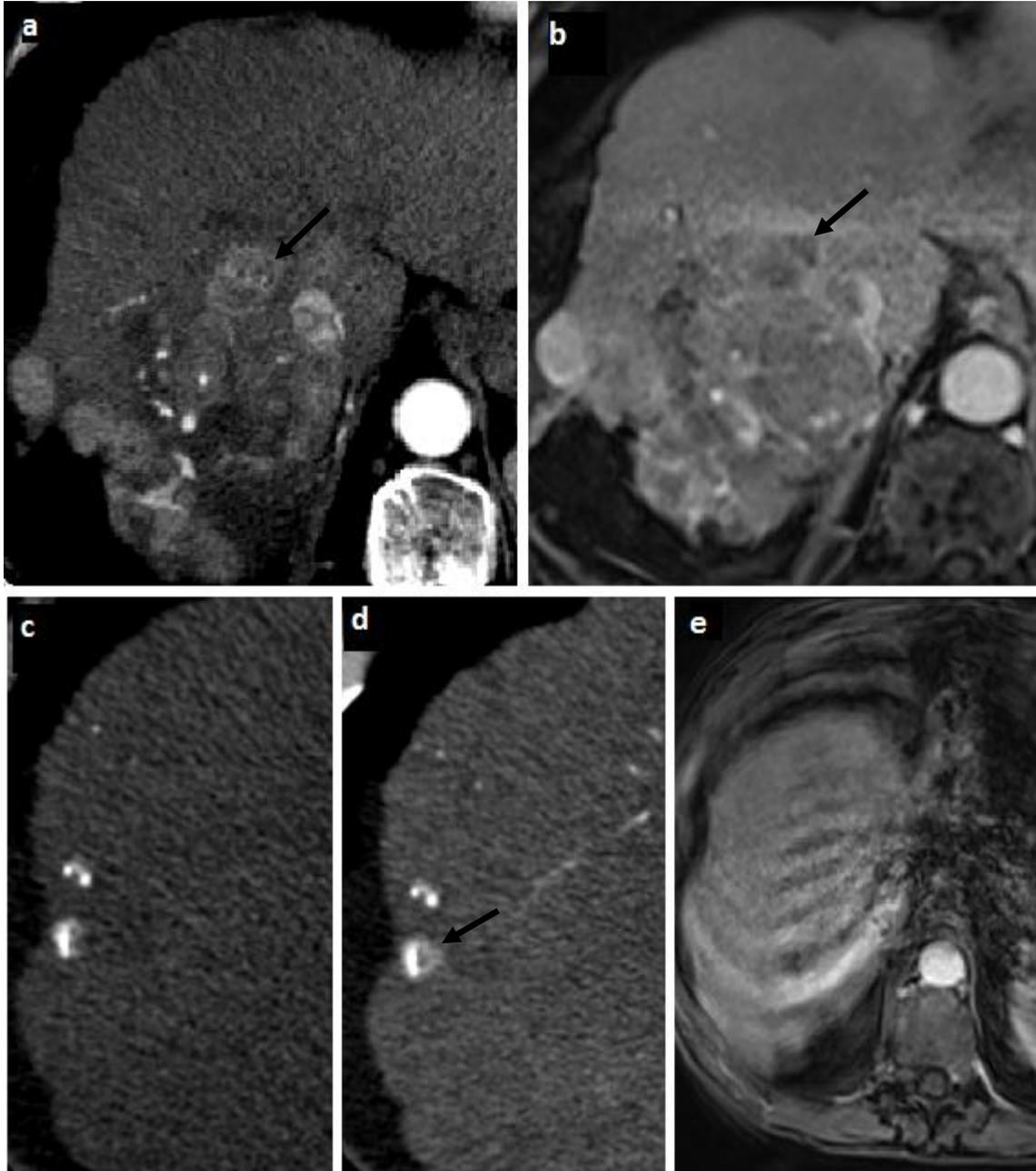


Figure 11 : 2 exemples de résidus tumoraux visibles en TDM mais pas en IRM
a) Coupe TDM au temps artériel montrant une lésion n'ayant pas fixé le lipiodol et se rehaussant au temps artériel.
b) Même lésion en IRM ne se rehaussant pas sur la séquence T1 FS après injection de gadolinium.
c et d) Coupes TDM sans (c) et au temps artériel après injection (d) montrant une petite lésion avec une fixation lipiodolée partielle et un rehaussement artériel focal (flèche).
e) IRM en séquence T1 FS gadolinium au temps artériel, très artéfactée par les mouvements respiratoires du patient, ne permettant pas de mettre en évidence la lésion.

III.4) Analyse « foie global » vs analyse « foie traité »

En scanner, on observait 18 réponses complètes (25%), 29 réponses partielles (40%), 13 maladies stables (18%) et 12 progressions (17%) en analyse « foie global » contre 26 réponses complètes (36%), 28 réponses partielles (39%), 12 maladies stables (17%) et 6 progressions (8%) en analyse « foie traité ».

Le coefficient kappa de concordance entre ces 2 méthodes d'analyse était de 0,75 (IC 95% = 0,62- 0,87).

Ces résultats sont représentés sur le tableau 6.

Global\Traité	RC	RP	S	P	Total
RC	18	0	0	0	18
RP	6	23	0	0	29
S	0	1	12	0	13
P	2	4	0	6	12
Total	26	28	12	6	72

Po	0,82
Pe	0,29
Kappa	0,75
IC 95%	0,62 – 0,87

Tableau 6: Réponse "foie global" vs "foie traité" (TDM)

En IRM, on observait 15 réponses complètes (21%), 30 réponses partielles (42%), 14 maladies stables (19%) et 13 progressions (18%) en analyse « foie global » contre 23 réponses complètes (32%), 30 réponses partielles (42%), 14 maladies stables (19%) et 5 progressions (7%) en analyse « foie traité ».

Le coefficient kappa de concordance entre ces 2 méthodes d'analyse était de 0,71 (IC 95% = 0,57- 0,84).

Ces résultats sont représentés sur le tableau 7.

Global\Traité	RC	RP	S	P	Total
RC	15	0	0	0	15
RP	6	24	0	0	30
S	0	1	13	0	14
P	2	5	1	5	13
Total	23	30	14	5	72

Po	0,79
Pe	0,29
Kappa	0,71
IC 95%	0,57 – 0,84

Tableau 7: Réponse "foie global" vs "foie traité" (IRM)

IV Discussion

1) Discussion des résultats et analyse comparative de la littérature

Scanner et IRM sont les deux examens recommandés par l'EASL-EORTC [4] pour la surveillance après traitement loco-régional du CHC et seules deux études [5,6] ont comparé les performances de ces deux examens dans l'évaluation post-thérapeutique après chimio-embolisation lipiodolée.

IV.1.1) TDM dans l'évaluation de la réponse tumorale après CEL

Le scanner reste largement utilisé dans l'évaluation post-thérapeutique après traitement locorégional du CHC.

Lors de la surveillance post-CEL, l'exploration par scanner doit comporter une acquisition sans injection, complétée par une acquisition multiphasique après injection d'environ 1,5 à 2 mL/kg de produit de contraste iodé à un débit de 3 mL/s au temps artériel (30 secondes), portal (70 secondes) et tardif (trois minutes) [63].

L'analyse des lésions traitées doit se faire en 2 temps: une analyse de la fixation lipiodolée sur l'acquisition sans injection et une analyse du rehaussement artériel sur l'acquisition injectée (comparativement à la série non injectée).

La fixation lipiodolée des lésions traitées permet de vérifier le ciblage et elle est bien corrélée avec la nécrose tumorale [49,50]: plus la lésion capte le lipiodol, plus la nécrose tumorale est importante. Une fixation lipiodolée complète est en faveur d'une réponse complète. Dans notre étude, 94% des lésions avec fixation lipiodolée complète étaient en réponse complète (un résidu tumoral était observé dans 6% des lésions avec fixation lipiodolée complète, détecté en IRM car masqué par le lipiodol en TDM). Une fixation lipiodolée partielle ou absente peut correspondre à une zone de nécrose mais doit faire suspecter un résidu tumoral et

rechercher un rehaussement artériel. Dans notre étude un résidu tumoral était observé dans 62% des lésions avec fixation lipiodolée partielle > 50%, 92% des lésions avec fixation lipiodolée partielle < 50% et 94% des lésions n'ayant pas capté le lipiodol.

L'acquisition avec injection permet d'identifier les résidus tumoraux qui présentent un rehaussement au temps artériel mais la détection de ces rehaussements peut être gênée par la fixation lipiodolée et les artéfacts de durcissement qu'elle engendre [5,6,48].

Dans notre étude, le scanner parvenait malgré tout à mettre en évidence un rehaussement artériel dans 88% des résidus tumoraux identifiés.

La sensibilité réelle du scanner pour la détection des résidus tumoraux est vraisemblablement plus faible, probablement surestimée dans notre étude en l'absence de comparaison anatomopathologique. En effet, dans l'étude de Hunt et al. [6] qui comparait les données du scanner avec les résultats de l'analyse histo-pathologique après transplantation, la sensibilité et la spécificité du scanner n'étaient estimées qu'à seulement 36% et 57% respectivement.

Néanmoins, une autre étude récente [64] a montré que la réponse tumorale évaluée en scanner selon les critères mRECIST était bien corrélée à la nécrose tumorale sur des foies explantés : on observait une nécrose tumorale > 90% dans 89% des cas en réponse complète, contre 36% des cas en réponse partielle et 0% des cas en maladie stable.

IV.1.2) IRM dans l'évaluation de la réponse tumorale après CEL

L'IRM s'est imposée comme examen de référence dans l'évaluation post-thérapeutique après traitement locorégional du CHC.

Lors de la surveillance post-CEL l'examen IRM doit associer une séquence pondérée T2 FSE, une séquence T1 EG en phase et en opposition de phase, une séquence de diffusion (avec au moins deux valeurs de b aux alentours de 50 et 600 s/mm²), et une séquence T1 EG

volumique avec suppression de la graisse sans et avec injection de gadolinium (0,1 à 0,2 mmol/L à un débit de 2 à 3 mL/min), au temps artériel, portal et tardif [63].

Après chimio-embolisation, la zone traitée apparaît généralement en hyposignal T1, en hyposignal ou isosignal T2, sans rehaussement artériel après injection [51, 52].

Contrairement au scanner il n'existe aucune interférence du lipiodol sur les séquences pondérées T1 et T2 et la détection des résidus tumoraux est donc facilitée [48,63].

Un hypersignal T1 peut être observé dans certaines lésions en remaniement hémorragique ou en nécrose de coagulation, gênant l'analyse du rehaussement [51]. Dans cette situation les techniques de soustraction d'images peuvent aider l'étude du rehaussement [53].

Un hypersignal T2 peut être observé en cas de résidu tumoral mais également en cas de remaniements hémorragiques, inflammatoires ou nécrotiques [63]. Dans notre étude 50% des lésions traitées apparaissaient en hypersignal T2 et les performances de cette séquence pour détecter les résidus tumoraux étaient faibles, avec de nombreux faux positifs et faux négatifs, comparativement à la séquence injectée.

Après injection, un rehaussement artériel épais ou nodulaire au sein de la lésion traitée doit faire suspecter un reliquat tumoral [52]. Dans notre étude, l'IRM permettait d'identifier un rehaussement artériel dans 97% des résidus tumoraux identifiés. La sensibilité réelle de l'IRM pour la détection des résidus tumoraux est vraisemblablement plus faible, surestimée dans notre étude en l'absence de comparaison anatomo-pathologique. Dans l'étude de Hunt et al. [6], la sensibilité et la spécificité de l'IRM n'étaient estimées qu'à seulement 43% et 75% respectivement.

La place de l'imagerie de diffusion dans l'évaluation post-chimio-embolisation reste à définir.

Une restriction de diffusion (hypersignal de diffusion et abaissement du coefficient ADC) peut faire suspecter un résidu tumoral [52,54]. Cependant plusieurs études ont montré que les performances des séquences de diffusion restaient inférieures à celles des séquences injectées

multiphasiques [52,55]. Dans notre étude, la séquence de diffusion était peu contributive, souvent ininterprétable en raison des remaniements nécrotico-hémorragiques, avec une sensibilité et une spécificité faible comparativement aux séries avec injection.

IV.1.3) TDM vs IRM dans l'évaluation de la réponse tumorale après CEL

Deux études récentes ont comparé scanner et IRM pour l'évaluation de la réponse tumorale après chimio-embolisation lipiodolée : l'étude rétrospective de Hunt et al. en 2008 [6], portant sur 31 patients, avec corrélation anatomopathologique et l'étude prospective de Kloeckner et al. en 2009 [5], portant sur 20 patients.

L'étude de Hunt et al. a montré que l'IRM était plus performante que le scanner pour la détection des résidus tumoraux après CEL mais avec des performances qui restaient médiocres (sensibilité/spécificité = 43/75% pour l'IRM contre 36/57% pour le scanner).

L'étude de Kloeckner et al. a montré que le scanner sous-estimait la taille des résidus tumoraux viables comparativement à l'IRM (le résidu représentait 23,2% de la lésion initiale en TDM contre 47,7% en IRM; $p=0,001$).

Comme dans les études précédentes nous avons observé une supériorité de l'IRM comparativement au scanner pour l'évaluation de la réponse tumorale.

En analyse par nodule l'IRM permettait de détecter davantage de résidus tumoraux que le scanner (97% contre 88% en TDM ; $p = 0,03$) et les résidus tumoraux mesurés étaient de plus grande taille en IRM qu'en TDM (24mm contre 22mm ; $p=0,004$).

En analyse « foie global » ou « foie traité », la réponse tumorale était également surestimée en scanner (11% et 8% de réponses surestimées en scanner par rapport à l'IRM, contre 4% de réponses surestimées en IRM par rapport au scanner) mais la concordance inter-méthode entre les 2 examens pour évaluer la réponse tumorale en mRECIST restait bonne « en foie global » ($kappa = 0,79$) et excellente en « foie traité » ($kappa = 0,82$).

IV.1.4) Quel examen pour la surveillance post CEL ?

Notre étude rejoint les séries précédentes pour affirmer la supériorité de l'IRM par rapport au scanner dans l'évaluation de la réponse tumorale après CEL.

Faut-il pour autant enterrer le scanner pour la surveillance post-CEL ? Rien n'est moins sûr.

Même si l'IRM est un peu plus performante que le scanner pour l'évaluation de la réponse tumorale, la concordance inter-méthode entre les 2 examens reste bonne voire excellente.

Chez des patients en traitement palliatif bénéficiant d'une surveillance rapprochée (tous les 3 mois pendant 1 an) les rares résidus tumoraux manqués sur l'imagerie post-thérapeutique initiale pourraient être détectés sur les examens de surveillance ultérieurs et il n'y aurait probablement pas de perte de chance à proposer une surveillance par TDM plutôt que par IRM ou TDM+IRM.

Par ailleurs, l'imagerie post-CEL ne sert pas uniquement à évaluer la réponse tumorale mais également à planifier les traitements ultérieurs. Si une nouvelle cure de chimio-embolisation est envisagée, le radiologue interventionnel a besoin d'une cartographie vasculaire précise avec identification des pédicules vasculaires alimentant les tumeurs, en particuliers les pédicules vasculaires extra-hépatiques. Certains CHC, notamment lorsqu'ils sont volumineux et de localisation sous-capsulaire, peuvent recruter des vaisseaux extra-hépatiques (issus des artères diaphragmatique, cystique, gastrique, mésentérique, rénale, mammaire interne...). Ces pédicules vasculaires extra-hépatiques sont très difficiles à repérer en artériographie s'ils n'ont pas été détectés préalablement sur l'imagerie en coupe. Grâce à son excellente résolution spatiale le scanner est indiscutablement meilleur que l'IRM pour identifier de fins pédicules vasculaires est reste donc indiqué si une cartographie vasculaire précise est nécessaire.

Enfin l'IRM présente également des inconvénients qui peuvent limiter son utilisation. L'IRM reste en France beaucoup plus difficilement accessible que le scanner et les délais d'attente

pour cet examen sont souvent longs, pouvant rendre difficile l'organisation d'une surveillance rapprochée. Par ailleurs, l'IRM est facilement artéfactée, notamment par les artéfacts de mouvement respiratoire et certains examens IRM sont de qualité médiocre voire ininterprétables, rendant alors l'IRM bien inférieure au scanner.

Par conséquent, il semble légitime de proposer l'IRM comme examen de première intention pour la surveillance post-thérapeutique après CEL mais le scanner peut se justifier à la place ou en complément de l'IRM dans certaines situations :

- quand l'IRM est de qualité médiocre malgré préparation du patient et adaptation du protocole (notamment chez les patients agités, dyspnéiques, peu compliants)
- quand une cartographie vasculaire précise est nécessaire pour planifier une autre cure de chimio-embolisation, en particulier lorsqu'on suspecte l'existence d'un pédicule vasculaire extra-hépatique [65]
- quand il n'est pas possible de programmer une IRM dans les délais recommandés pour la surveillance post-CEL (4 semaines)

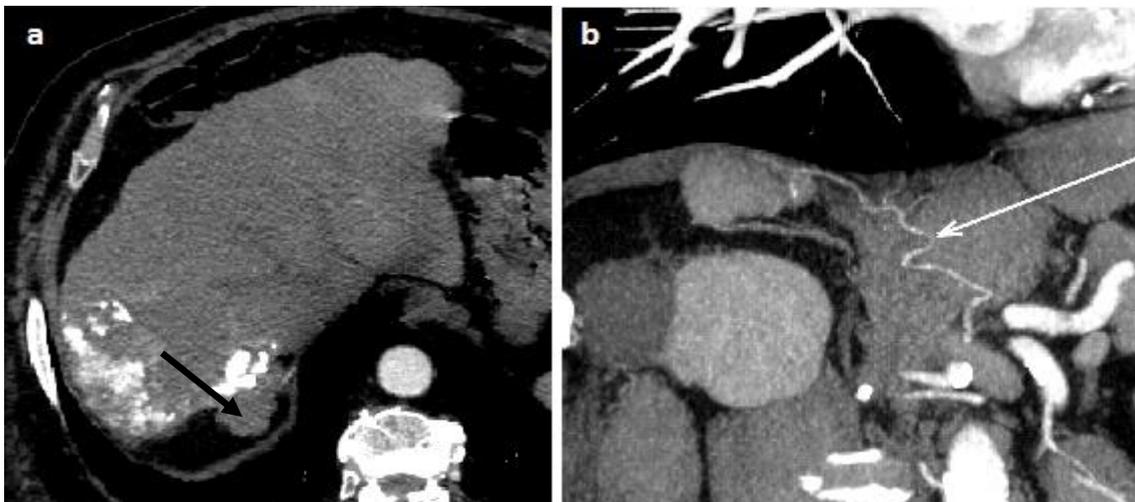


Figure 12 : exemple de pédicule vasculaire extra-hépatique alimentant un CHC
a) Coupe TDM axiale montrant un CHC exophytique sous-capsulaire du foie droit (flèche), partiellement traité après une première cure de CEL.
b) TDM avec reformatage coronal en Maximal Intensity Projection : artère diaphragmatique droite (flèche) alimentant la tumeur et expliquant l'échec de traitement (NB : cette artère n'était pas visible en IRM)

IV.1.5) Quels critères pour l'évaluation de la réponse tumorale ?

Dans le cas de l'évaluation des traitements du CHC, les critères WHO et les critères RECIST, basés sur la taille lésionnelle, se sont avérés peu appropriés car l'évolution de la taille des lésions reflète assez mal la réponse tumorale. En effet, même en cas de bonne réponse au traitement, la diminution de taille des lésions peut être retardée et on peut même constater une augmentation de taille des lésions, secondaire à une hémorragie ou un œdème intra-tumoral [58].

C'est pour cette raison qu'ont été développés des critères spécifiques d'évaluation de la réponse tumorale du CHC, ne prenant en compte que la partie viable des lésions, c'est à dire la partie rehaussée au temps artériel : les critères EASL [59] (se basant sur une mesure bi-dimensionnelle de la portion viable des lésions cibles) et les critères mRECIST [7] (se basant sur une mesure uni-dimensionnelle de la portion viable des lésions cibles).

L'étude de Shim et al. a montré que les critères mRECIST et EASL étaient bien corrélés entre eux et étaient supérieurs aux critères RECIST et WHO pour prédire la survie après chimioembolisation [66].

Les critères mRECIST sont plus simples d'utilisation que les critères EASL et l'étude de Prajapati et al. a montré qu'ils étaient mieux corrélés à la survie [67].

L'EASL et l'EORTC recommande donc l'utilisation des critères mRECIST pour l'évaluation de la réponse tumorale après traitement systémique et locorégional du CHC, en particulier après chimio-embolisation [4].

Le nombre de lésions cibles à définir et à mesurer n'est pas encore parfaitement établi. Selon les critères mRECIST, on peut définir jusqu'à cinq lésions cibles mais une étude récente a montré que l'évaluation des deux plus grosses lésions était suffisante pour l'évaluation de la réponse tumorale [68].

Dans le cadre de la surveillance après chimio-embolisation, la principale limite des critères mRECIST vient du fait qu'ils sont mal adaptés à l'évaluation des traitements loco-régionaux. En effet, ces critères sont issus des critères RECIST qui ont été développés pour l'évaluation des thérapies systémiques. Après chimio-embolisation, l'analyse de la réponse tumorale sur l'ensemble du foie n'est pas toujours pertinente si le traitement n'a concerné qu'une partie du foie. En prenant l'exemple d'un patient présentant une lésion du foie droit, traité par CEL du foie droit avec une dévascularisation complète de la lésion, si une lésion apparaît ou augmente de taille au niveau du foie gauche, l'application stricto-sensu des critères mRECIST conclura à une progression, alors que la réponse au traitement est complète.

C'est pourquoi nous avons introduit dans notre étude une analyse « foie traité » utilisant les critères mRECIST appliqués à la partie de foie traitée par CEL. Comparativement à l'analyse « foie global », cette analyse « foie traité » a permis de reclasser 18% des réponses en TDM et 21% des réponses en IRM.

IV.2) Limites de l'étude

La principale limite de cette étude était liée à son caractère rétrospectif qui a inévitablement introduit de nombreux biais. Du fait de cette analyse à postériori, les examens analysés étaient réalisés sur des machines différentes (trois scanners et trois IRM) avec des protocoles d'acquisition différents. Il existait également des délais variables entre l'imagerie baseline et la CEL et entre la CEL et l'imagerie post-thérapeutique. Le délai entre le scanner et l'IRM post-thérapeutiques restait en revanche très court (0 +/- 1 jour) grâce aux critères d'inclusion/exclusion.

Par ailleurs, cette étude était limitée par l'absence de corrélation anatomo-pathologique. La réalisation de biopsie de tous les nodules traités étant irréalisable, seule l'étude de foies explantés peut permettre une analyse anatomo-pathologique exhaustive, mais ce type de

recrutement n'était pas possible dans notre centre. Dans notre étude, nous avons étudié les performances du scanner et de l'IRM en retenant comme résidu tumoral tout rehaussement artériel nodulaire détecté sur le scanner ou sur l'IRM. Avec cette méthodologie, il était possible de comparer les performances du TDM et IRM mais les calculs de sensibilité/spécificité étaient inévitablement éloignés de la réalité.

Enfin cette étude n'a été réalisée qu'avec un seul observateur pour l'analyse des images. L'évaluation de la réponse tumorale après CEL est un exercice difficile qui demande de l'expérience, et la concordance inter-observateur peut être faible. Dans l'étude de Hwang et al. [68] qui comparait les performances du scanner et de l'IRM pour la détection des résidus tumoraux viables après traitement loco-régional du CHC, le coefficient kappa de concordance inter-observateur était de 0,57 en scanner et de 0,89 en IRM. Il est possible qu'il y ait davantage de discordance entre deux observateurs sur un même examen (surtout en scanner), qu'entre TDM et IRM chez un même observateur.

CONCLUSION

Après chimio-embolisation lipiodolée, la concordance interméthode entre scanner et IRM pour évaluer la réponse tumorale selon les critères mRECIST est bonne ($\kappa=0,72$ en analyse globale) voire excellente ($\kappa= 0,82$ en analyse « foie traité ») avec une supériorité de l'IRM pour la détection et la mesure des résidus tumoraux viables.

La différence de performance entre scanner et IRM est probablement trop faible pour avoir un impact sur la survie chez des patients en traitement palliatif et bénéficiant d'une surveillance rapprochée.

Scanner et IRM peuvent donc être utilisés comme examen de surveillance après CEL.

Il semble légitime de proposer l'IRM comme examen de première intention mais le scanner peut se justifier à la place ou en complément de l'IRM dans certaines situations, en particulier lorsque l'IRM est de qualité médiocre ou lorsqu'une cartographie vasculaire précise est nécessaire pour planifier le traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization (WHO).
Globoscan 2012 : estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.
<<http://globocan.iarc.fr>>; [consulté le 7/03/14].
2. Llovet J, Brú C, Bruix J. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Seminars in Liver Disease*. 1999;19(03):329-338.
3. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020–1022.
4. European Association for Study of Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*. 2012;48(5):599-641.
5. Kloeckner R, Otto G, Biesterfeld S et al. MDCT Versus MRI Assessment of Tumor Response After Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(3):532-540.
6. Hunt SJ, Yu W, Weintraub J et al. Radiologic Monitoring of Hepatocellular Carcinoma Tumor Viability after Transhepatic Arterial Chemoembolization: Estimating the Accuracy of Contrast-enhanced Cross-sectional Imaging with Histopathologic Correlation. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2009;20(1):30-38.
7. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Seminars in Liver Disease* 2010; 30:52–60
8. Bosch FX, Ribes J, Cléries R, et al. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Clinics in Liver Disease*. 2005;9(2):191-211
9. Trinchet J-C, Alperovitch A, Bedossa P et al. Épidémiologie, prévention, dépistage et

- diagnostic du carcinome hépatocellulaire. *Bulletin du Cancer*. 2009;96(1):35-43.
10. Ikeda K, Saitoh S, Koida I et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: A prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology*. 1993;18(1):47-53.
 11. Trinchet J-C. Carcinome hépatocellulaire en 2014 : situation actuelle et perspectives. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*. 2014
 12. Thomas RM, Berman JJ, Yetter RA et al. Liver cell dysplasia: A DNA aneuploid lesion with distinct morphologic features. *Human Pathology* 1992; 23(5):496-503.
 13. Zhao M, Laissue JA, Zimmermann A, et al. Immunohistochemical analysis of p53 protein overexpression in liver cell dysplasia and in hepatocellular carcinoma. *Vichows Archiv A Pathol Anat*.1994;424(6):613-621.
 14. Wald C, Russo MW, Heimbach JK et al. New OPTN/UNOS policy for liver transplant allocation: standardization of liver imaging, diagnosis, classification, and reporting of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2013; 266:376–382.
 15. Takayasu K, Arii S, Sakamoto M et al. Clinical implication of hypovascular hepatocellular carcinoma studied in 4,474 patients with solitary tumour equal or less than 3 cm. *Liver Int*. 2013; 33(5):762-770.
 16. Radiological Society of North America. LI-RADS enables standardized interpretation, reporting of HCC. *RSNA News* 2012; 22(2):13–14.
 17. Ito K. Hepatocellular carcinoma: Conventional MRI findings including gadolinium-enhanced dynamic imaging. *European Journal of Radiology* 2006; 58(2):186-199.
 18. Llovet JM, Bruix J. Novel advancement in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008; 48:S20-S37.
 19. Roayaie S, Blume IN, Thung SN et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*

2009; 137:850–855.

20. Poon RT, Fan ST, Lo CM et al. Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is it justified? *Ann Surg* 2002; 236:602–611.

21. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334:693–699.

22. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999; 19:311–322.

23. Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001; 33:1080–1086.

24. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005; 234:961–996.

25. Omata M, Tateishi R, Yoshida H et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2004; 127:S159–S166

26. Lencioni R, Bartolozzi C, Caramella D et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection. Analysis of prognostic factors in 105 Western patients. *Cancer* 1995; 76:1737–1746.

27. Livraghi T, Giorgio A, Marin G et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197:101–108.

28. Sangro B, Carpanese L, Cianni R et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology* 2011; 54(3):868-878.

29. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in

advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378–390.

30. Yamada R, Sato M, Kawabata M, et al. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 1983; 148:397-401

31. Bruix J, Castells A, Montanya X, et al. Phase II study of transarterial embolization in European patients with hepatocellular carcinoma : Need for controlled trials. *Hepatology* 1994; 20:643-50.

32. Andersson M, Aronsen KF, Balch C, et al. Pharmacokinetics of intra-arterial mitomycin C with or without degradable starch microspheres (DSM) in the treatment of non-resectable liver cancer. *Acta Oncol* 1989; 28:219-22.

33. Raoul JL, Heresbach D, Bretagne JF, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinomas. A study of the biodistribution and pharmacokinetics of doxorubicin. *Cancer* 1992; 70:585-90.

34. Konno T, Maeda H, Iwai K, et al. Effect of arterial administration of high-molecular-weight anticancer agent SMANCS with lipid lymphographic agent on hepatoma : A preliminary report. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19:1053-65.

35. Konno T. Targeting cancer chemotherapeutic agents by use of lipiodol contrast medium. *Cancer* 1990; 66:1897-903.

36. Kanematsu T, Furuta T, Takenaka K, et al. A 5-year experience of lipiodolization : Selective regional chemotherapy for 200 patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989 ; 10:98-102.

37. Shibata J, Fujiyama S, Sato T, et al. Hepatic arterial injection chemotherapy with cisplatin suspended in an oily lymphographic agent for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989 ;64:1586-94.

38. Kettenbach J, Stadler A, Katzler IV. drug-loaded Microspherers for the treatment of cancer. Review of current results. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 2008; 31:07-27

39. Lewis AL, Gonzalez MV, Leppard SM. Doxorubicin eluting beads-1: effects of drug loading on bead characteristics and drug distrib. *J Mater Sci Mater Med* 2007; 18:1691-99.
40. Pelletier G, Roche A, Ink O, et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990; 11:181-4.
41. GETCH. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 332:1256-61.
42. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization : A multicenter randomized trial. Groupe CHC. *J Hepatol* 1998; 29:129-34.
43. Bruix J, Llovet JM, Castells A, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma : Results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998; 27:1578-83.
44. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : A randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1734-9.
45. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-71.
46. Camma C, Schepis F, Orlando A, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma : Meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002; 224:47-54.
47. Llovet JM, Bruix J Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-42
48. Yaghamai V, Besa C, Kim E, et al. Imaging assessment of hepatocellular carcinoma response to locoregional and systemic therapy. *AJR* 2013;201:80-96.

49. Takayasu K, Arii S, Matsuo N, et al. Comparison of CT findings with resected specimens after chemoembolization with iodized oil for hepatocellular carcinoma. *AJR* 2000; 175:699-704
50. Kwan SW, Fidelman N, Ma E, et al. Imaging predictors of the response to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: a radiological-pathological correlation. *Liver Transpl* 2012; 18:727–736.
51. Agnello F, Salvaggio G, Cabibbo G, et al. Imaging appearance of treated hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2013;5(8):417-424.
52. Mannelli L, Kim S, Hajdu CH, et al. Assessment of Tumor Necrosis of Hepatocellular Carcinoma After Chemoembolization: Diffusion-Weighted and Contrast-Enhanced MRI With Histopathologic Correlation of the Explanted Liver. *AJR* 2009; 193(4):1044-1052.
53. Kim S, Mannelli L, Hajdu CH, et al. Hepatocellular carcinoma: assessment of response to transarterial chemoembolization with image subtraction. *J Magn Reson Imaging.* 2010; 31(2):348-355.
54. Parikh T, Drew SJ, Lee VS, et al. Focal Liver Lesion Detection and Characterization with Diffusion-weighted MR Imaging: Comparison with Standard Breath-hold T2-weighted Imaging. *Radiology* 2008;246(3):812-822.
55. Goshima S, Kanematsu M, Kondo H, et al. Evaluating local hepatocellular carcinoma recurrence post-transcatheter arterial chemoembolization: Is diffusion-weighted MRI reliable as an indicator? *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2008;27(4):834-9.
56. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet Met al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47(1):207–214
57. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl*

Cancer Inst 2000;92(3):205–216

58. Suzuki C, Jacobsson H, Hatschek T, et al. Radiologic measurements of tumor response to treatment: practical approaches and limitations. *RadioGraphics* 2008; 28:329–344.

59. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference — European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35:421–430

60. Saporta G. Probabilités, analyse des données et statistique. Editions TECHNIP; 2011.

61. Blum A, Feldmann L, Bresler F et al. Intérêt du calcul du coefficient kappa dans l'évaluation d'une méthode d'imagerie. *Journal de radiologie*. 1995;76(7):441-443.

62. Landis JR. and Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977 ; 33(1):159-74

63. Delumeau S, Lebigot J, Ridereau-Zins C et al. Aspects et évaluation post-thérapeutiques des lésions du foie après traitement non chirurgical. *Journal de Radiologie*. 2011;92(7–8):632-658.

64. Bargellini I, Bozzi E, Campani D et al. Modified RECIST to assess tumor response after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: CT–pathologic correlation in 178 liver explants. *European Journal of Radiology*. 2013;82(5):e212-e218.

65. Tovoli A. Extrahepatic Feeding of HCC Limits the Use of TACE? Evidences from Literature and Clinical Experience. *Journal of Cancer Therapy*. 2013;04(02):413-419

66. Shim JH, Lee HC, Kim S-O et al. Which Response Criteria Best Help Predict Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma Following Chemoembolization? A Validation Study of Old and New Models. *Radiology* 2012; 262(2):708-718.

67. Prajapati HJ, Spivey JR, Hanish SI, et al. mRECIST and EASL responses at early time point by contrast-enhanced dynamic MRI predict survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated by doxorubicin drug-eluting beads transarterial

chemoembolization. *Ann Oncol.* 2013;24(4):965-973

68. Shim JH, Lee HC, Won HJ, et al. Maximum number of target lesions required to measure responses to transarterial chemoembolization using the enhancement criteria in patients with intrahepatic hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(2):406-411

68. Hwang J, Kim SH, Kim Y-S, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI versus multiphase multidetector row computed tomography for evaluating the viable tumor of hepatocellular carcinomas treated with image-guided tumor therapy. *J Magn Reson Imaging.* 2010; 32(3):629-638.

Titre de Thèse : ÉVALUATION DE LA RÉPONSE TUMORALE APRÈS CHIMIO-EMBOLISATION ARTÉRIELLE HÉPATIQUE LIPIODOLÉE DANS LE TRAITEMENT DU CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE : SCANNER OU IRM ?

RESUME

Objectif: Comparer les performances du scanner et de l'IRM pour l'évaluation de la réponse tumorale des carcinomes hépatocellulaires (CHC) après chimioembolisation lipiodolée (CEL), en utilisant les critères mRECIST.

Matériel et méthode: Une étude rétrospective mono-centrique a été réalisée au CHU de Nantes entre Janvier 2011 et Mars 2014. 48 patients ont été inclus permettant d'analyser 72 couples TDM/IRM post-CEL et 157 nodules. L'évaluation de la réponse tumorale a fait l'objet de trois degrés d'analyse: une analyse «foie global» (évaluant la réponse tumorale selon les critères mRECIST sur l'ensemble du foie), une analyse «foie traité» (évaluant la réponse tumorale uniquement sur la partie de foie traitée par la CEL) et une analyse par nodule (évaluant la réponse tumorale nodule par nodule).

Résultats : La concordance inter-méthode entre scanner et IRM était bonne en analyse «foie global» ($\kappa = 0,79$; IC95% = 0,67–0,90) et excellente en analyse «foie traité» ($\kappa = 0,82$; IC95% = 0,71–0,93). En analyse «par nodule», l'IRM permettait de détecter davantage de résidus tumoraux viables que le scanner (97% vs 88%; $p=0,03$) et les résidus tumoraux étaient mesurés de plus grande taille en IRM (24mm vs 22mm; $p=0,04$).

Conclusion: Pour l'évaluation de la réponse tumorale des CHC après CEL, la concordance inter-méthode entre scanner et IRM était bonne voire excellente avec une supériorité de l'IRM pour la détection et la mesure des résidus tumoraux viables.

MOTS-CLES

CARCINOME HEPATOCELLULAIRE ; CHIMIO-EMBOLISATION LIPIODOLEE ; SCANNER ;

IRM