



HAL
open science

Intérêt du scanner de perfusion hépatique dans l'évaluation du cancer colique métastatique traité par bevacizumab

Clément de Vecchi

► **To cite this version:**

Clément de Vecchi. Intérêt du scanner de perfusion hépatique dans l'évaluation du cancer colique métastatique traité par bevacizumab. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00977853

HAL Id: dumas-00977853

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00977853>

Submitted on 29 Apr 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année : 2013

N° :

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**
(Diplôme d'état)

PAR

DE VECCHI Clément

Né le 9 janvier 1984 à ROUEN

Présentée et soutenue publiquement le 4 octobre 2013

**INTERET DU SCANNER DE PERFUSION HEPATIQUE
DANS L'EVALUATION DU CANCER COLIQUE
METASTATIQUE TRAITE PAR BEVACIZUMAB**

Président du jury: Monsieur le Professeur J.N. DACHER

Directeur de thèse: Madame le Professeur C. SAVOYE-COLLET

Membres du jury: Monsieur le Professeur E. GERARDIN

Monsieur le Professeur P. MICHEL

ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 – 2013
U.F.R DE MEDECINE – PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoît VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET- H. PIGUET – C.THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT -**
M.BENOZIO - J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R.COLIN - E.COMOY
- J.DALLION -P.DESHAYES - C.FESSARD –
J.P FILLASTRE - P. FRIGOT -J.GARNIER - J.HEMET -
B.HILLEMAND - G.HUMBERT -J.M.JOUANY - R. LAUMONIER –
Ph. LAURET - M.LE FUR - J.P.LEMERCIER - J.P.LEMOINE –
Mlle MAGARD – MM.B. MAITROT -M.MAISONNET - F.MATRAY
- P.MITROFANOFF - Mme A.M.ORECCHIONI - P.PASQUIS -
H.PIGUET -M.SAMSON- Mme SAMSON-DOLLFUS -
J.C.SCHRUB - R.SOYER -B.TARDIF- J.TESTARD – J.M
THOMINE - C.THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M. WOLF

I- MEDECINE

PROFESSEURS :

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU médicale	HCN	Biostatistiques et informatique
M. Jean-Paul BESSOU vasculaire	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation Médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (Surnombre)	HCN	Médecine et santé au travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Alain CRIBIER (Surnombre)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéphan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale/techniques de
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto – Rhino - Laryngologie
M. Jean DOUCET Gériatrie	HB	Thérapeutique/Médecine Interne
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Franck DUJARDIN Traumatologique	HCN	Chirurgie Orthopédique et

M. Fabrice DUPARC Traumatologique	HCN	Anatomie-Chirurgie Orthopédique et
M. Bertrand DUREUIL chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN métaboliques	HB	Endocrinologie et maladies
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE métaboliques	HB	Endocrinologie et maladies
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle. Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine Interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE cytogénétique	HCN	Histologie, embryologie,
M. Eric MALLET (Surnombre)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT (Surnombre)	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ esthétique	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie Vénéréologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON faciale	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo -
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine Légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES développement et de la reproduction	HCN	Biologie et médecine du
M. Jean-Christophe RICHARD (Mise en dispo) d'urgence	HCN	Réanimation médicale, Médecine
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique

M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto – Gastro – Entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie Médicale
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLIEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER chirurgicale	HCN	Anesthésiologie Réanimation
M. Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES :

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSESSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Vincent COMPERE chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL cytogénétique	HCN	Histologie, Embryologie,
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE :

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

PROFESSEURS :

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme. Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES :

Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mlle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mlle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacologie
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth **DE PAOLIS** Anglais

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Mazim **MEKAOUI** Chimie Analytique
Mlle Virginie **OXARAN** Microbiologie

III- MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine Générale
M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale
M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale
Mme Marie-Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN – Hôpital Charles Nicolle
CB – Centre HENRI BECQUEREL

HB – Hôpital de BOIS GUILLAUME
CHS – Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray
CRMPR – Centre Régional de Médecine Physique et de réadaptation

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile BARBOT	Chimie générale et minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M. Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mlle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie Organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et Biologie Moléculaire (Unité INSERM 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et Biologie Moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité INSERM 654)
Mme Isabelle TOURNIER	Biochimie (UMR 1079)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	Génie informatique

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A monsieur le Professeur Dacher,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Vos connaissances et vos qualités d'orateur m'ont toujours impressionné. Apprendre à vos côtés est toujours un plaisir. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements et de mon profond respect.

A madame le Professeur Savoye-Collet,

Céline, merci pour vos précieux conseils lors de la réalisation de ce travail. Vous m'avez transmis votre intérêt pour l'imagerie digestive. Je me réjouis de pouvoir travailler à vos cotés dans un avenir proche. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon admiration profonde.

A monsieur le Professeur Gerardin,

Emmanuel, je te remercie chaleureusement d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai beaucoup apprécié ce semestre passé à partager ta passion de la neuroradiologie. Tu restes à ce jour le seul PU qu'il m'arrive de saluer avec un check.

A monsieur le Professeur Michel, vous m'avez accueilli dans votre service. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A mes parents, sans qui rien n'aurait été possible....

Merci de m'avoir tant apporté...Les mots ne suffiront pas pour vous exprimer ma reconnaissance, alors je vous ai écrit une petite chanson...Non, je rigole !!!

Je resterai à jamais votre « titi », ce travail vous est dédié.

Angèle, Juliette, je me rends compte, en écrivant ces quelques lignes, à quel point mes « petites sœurs » sont devenues de grandes et belles personnes...

« La route ?! Là où on va, on a pas besoin... de route »

Je suis fier d'être votre grand frère.

A mamie Bernadette, la plus formidable des mamies. Tu as toujours été là pour moi, merci pour tout.

A Bernard, le roi du jardinage, merci pour ta gentillesse.

A Cathy et Alain, alias « zizi panpan le roi du désert ».

A pépère Aldo et mamie Ginette.

A Alice, ma MAR à moi dont je suis si fier...

Merci ma belle d'être toujours à mes cotés.

« You're the First, My Last, My Everything »

A Suzanne, Henri (hâte d'être tata Gourmandine), Claire, Jean-Rémi, Michèle, Dédé, Boubou et mamie, ma famille d'adoption...

A pépère et papi Robert, merci pour cette phrase touchante de simplicité que je n'oublierai jamais : « C'est bien gamin ! »

A mes potes de toujours : Antoine, Edouard, Nounours et Arnaud. Avec 20 ans de recul, on s'en sort pas trop mal !! C'est quand vous voulez pour une petite session en skiff, faudra juste me laisser 500 m d'avance et me filer une bouée...

A leurs futures femmes Céline, Delphine, Elodie et leurs princesses Louise, Inès et Léa. Les prochains essaient de nous faire un petit mec ?

A Milhouse et Hélène, dits « les grinieurs » vous avez vu pour la couverture, j'ai choisi du «vert , comme ver de terre... ».A votre petit bonhomme, Raphaël si tu me comprends : Raaaaahhhhhhhhhhhhh..... I love you.

A Mouchette et Dianou, dits « les moutsoukis », toujours partants pour un « petit » apéro. Celui dont on sait quand il commence mais pas quand il finitMerci à mouchette, en mode orthopédiste, pour tous ces petits MMS matinaux impromptus qui égayent ma journée. I love you.

A Eugénie, pour tous ces lendemains de fête difficiles, passés à zoner dans le bureau des externes, à faire semblant de classer des fax... A cette belle amitié, tu pourras toujours compter sur moi. I love you aussi.

A Lolotte, globe trotteuse insatiable... Zougouloukata !!! Depuis les bancs de la P1 jusqu'à aujourd'hui...Tous mes vœux de bonheur à toi et Jeff.

A Founette, qui aurait cru qu'on en serait arrivé là du temps des soirées COPMR !!! Merci pour cette bande son devenue culte: Tony P. (WEST COAST !!!), Julie Zenatti, Kmaro, Partenaire particulier,... que de la grande musique.... !!

A Alexis, qui m'a démontré qu'on pouvait être sexy en short et chaussures de ville...

A Marco, qui prouve qu'on peut être un mec en or même si on est roux et qu'on « travaille » à la SNCF...

A Flo, encore toutes mes félicitations à toi et Emma, j'espère que t'auras encore des cheveux le grand jour...

A Ju et Jeff, un petit cava et puis après ON LIBERE !!!

A Michou, Dany, Couscous, aux saint-pauliens...

A mes co-internes :

A Carla, parce que tu m'as permis de répondre à une question existentielle : à quoi ressemblerait un mini-moi en fille ? Merci pour cette belle complicité qui dure depuis le premier stage. Tu vas me manquer. Chose promise, chose due... (105).

A Ben, le « tac » de « tic et tac », un mec énorme capable de comprendre ce qui se passe lors du mercato, de plier l'Equipe en 10 pour qu'il rentre dans sa poche de blouse (sans dépasser !!), de balancer des riddim de dancehall de ouf, tout en étant le seul en France à savoir comment fonctionne le 4D Flow et ce que signifie vraiment le χ dans χ^2 . Boumayé mon pote !! Plein de bonheur à toi et Anne-Charlotte.

A Valentin, qui a su révéler la femme qui sommeillait en moi...Si jamais tu veux te reconverter, j'ai une idée de scénario : une histoire de guerre dans les étoiles avec des mecs qui auraient des pouvoirs et qui se battraient avec des épées de couleur....Mais, je crois que ça a déjà été fait...Big bisous.

A Valérie, « Valou », « Valoche », pour qui le contournage d'orbite n'a plus de secret... Merci d'avoir accepté de partager ce grand moment avec toi : toge ou pas toge ? « J'adore te regarder travailler...».

A Adrien, et sa passion pour la mode des 70's.

A Florence, montée sur pile. Je n'ai pas encore eu l'occasion de te féliciter !!

A Claire, vraie blonde et fausse ingénue...

A Lolo 76, « bricol boy ».

A Nico, qui m'a fait découvrir un nouveau système de mesure dit « du double travers de main », ça marche en plus....

A Samuel, « orgasm donor »...

A Manuel, « the boooooossss !!!! »

A Asmaa, Alex, Laurence, Greg, Sonia, Cécile, Anne-Sophie, Nassar, Dorothée, Mickaël, Grégoire, Armonie, Sophie, Raphaël, Adnan, Kevin et Malek

Aux « petits nouveaux » : Hélène, Julien, Julie, Mickaël, Agathe, Julien, Pauline et Perrine bien sûr : co-interne de BG et « cysto queen » !

Aux « anciens » : JB, Antoine, Rodolphe, Olivier, Asrare, Cathia, Sarah, Stéphane...

A mes chefs adorés :

A Jérôme, merci pour tout ce que tu as fait pour moi. Les JFR, le RSNA, le mémoire, l'article. Tout ça, c'est grâce à toi !! Merci tonton !

A Cécile, qui m'a finalement converti à la palpation des creux axillaires. M'en fous, je mettrais des gants quand mêmeCa me fait vraiment plaisir de pouvoir travailler avec toi dans les mois à venir.

A Claire, qui a réussi (tant bien que mal !) à me transmettre quelques notions d'imagerie ORL : la *fissula ante*... quoi déjà ?! J'ai hâte de commencer à jouer aux fléchettes avec toi !

A Guillaume, pour le résumé de « Top Chef » quand je n'ai pas eu le courage de regarder jusqu'à la fin...Merci pour tes conseils avisés tant en matière de gastronomie que de radiologie.

A Léo, et tous ses petits schémas explicatifs, gribouillés au coin d'une feuille que je garde précieusement sur mon portable...

A Nat, comparse de RSNA, capable de multiplier les sushi comme des petits pains... Quels blagueurs ces américains !

A Paul, le plus chirurgien des radiologues...

A PH, pour son approche particulière de l'agénésie vermienne, le fameux signe de la fesse...

A Cécile Cellier, docteur nibard...

A Maher, toujours prêt à partager ses connaissances

A Edith et Jean-Pierre, merci pour votre disponibilité et votre gentillesse

A Jacqueline, Mr Louvel et Mr Janvresse, les monstres sacrés de BG

Aux docteurs Eurin, Genevois, Clavier et Dupré

Au Professeur Le Dosseur

A toute l'équipe des manips qui a rythmé mes vacances, notamment Francky et son bon son, Damien et ses blagues pourries, Etienne et ses bonjours, Marco et son vin blanc bio, Bernardo et son footing...Merci pour votre patience et votre disponibilité lors de la réalisation des examens de perf, clin d'œil à Leïla...

Pensée spéciale pour mes manips d'écho préférées : Nathalie, Sylviane, Choupette, Véro et Angélique et mes vacances toujours pleines de surprises. J'ai réservé un studio pour l'enregistrement du single : « le gentil dauphin » par Clem & The Manip...

A toute l'équipe du secrétariat de Charles Nicolle et Bois-Guillaume, merci pour avoir supporté mes humeurs (c'est pas fini...) et mes comptes rendus un peu (beaucoup, trop !!!!) longs.

A nos PACSmen, toujours disponibles, si vous lisez cette thèse ou cherchez des beaux gosses, n'hésitez pas voici leur BIP :8063697.

A mes cheveux, qui m'ont quitté trop tôt.

« Les machines un jour pourront résoudre tous les problèmes,
mais jamais aucune d'entre elles ne pourra en poser un ! »

Albert Einstein

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	24
-------------------	----

PREMIERE PARTIE: GENERALITES.....	25
-----------------------------------	----

I. LE CANCER COLO-RECTAL METASTATIQUE.....25

1. Données épidémiologiques générales.....25

1.1. Incidence et mortalité

1.3. Survie

1.4. Evolution

2. Extension locale et dissémination métastatique.....26

2.1. Classification TNM du cancer colo-rectal

2.2. Envahissement loco-régional

2.3. Envahissement à distance: métastases hépatiques

2.3.1. Généralités

2.3.2. Physiopathologie

2.3.3. Corrélation radio-pathologique

2.3.4. Imagerie des métastases hépatiques

2.3.4.1. Echographie

2.3.4.2. Scanner

2.3.4.3. IRM

3. Traitement du cancer colique métastatique.....33

3.1. Traitement des métastases hépatiques : principes généraux

3.2. Stratégie en fonction de la résécabilité

3.3. Stratégie opératoire

II. TRAITEMENT ANTIANGIOGENIQUE, INTERET ET ENJEU DE L'IMAGERIE...36

<u>1. Angiogénèse physiologique</u>	36
<u>1.1. Angiogénèse : rappels</u>	
<u>1.2. Rôle du VEGF</u>	
<u>2. Angiogénèse tumorale</u>	38
<u>2.1. Angiogénèse et cancer</u>	
<u>2.2. Concept de « Switch angiogénique »</u>	
<u>2.3. Architecture de la vascularisation tumorale</u>	
<u>3. Traitement antiangiogénique : le bevacizumab</u>	40
<u>3.1. Molécule</u>	
<u>3.2. Bevacizumab : généralités</u>	
<u>3.3. Bevacizumab et traitement du cancer colo-rectal</u>	
<u>3.4. Autres domaines d'implication du bevacizumab</u>	
<u>4. Suivi des thérapies antiangiogéniques en imagerie</u>	42
<u>4.1. Suivi thérapeutique : critères RECIST</u>	
<u>4.2. Limites des critères RECIST</u>	
<u>4.3. Développement de nouveaux outils de suivi en imagerie</u>	

III. IMAGERIE DE LA MICROCIRCULATION, LE SCANNER DE PERFUSION.....47

<u>1. Rehaussement: analyse morphologique</u>	47
<u>2. Cinétique du rehaussement</u>	48
<u>3. Paramètres de la perfusion : définitions</u>	49
<u>4. Modélisation de la perfusion</u>	50
<u>4.1. Méthode compartimentale</u>	
<u>4.1.1. Modèle unicompartimental, méthode de la pente maximale</u>	
<u>4.1.2. Modèle bicompartimental</u>	

<u>4.2. Principe du volume central : méthode de déconvolution</u>	
<u>5. Particularités de la perfusion hépatique</u>	56
<u>6. TDM de perfusion</u>	57
<u>6.1. Avantages et limites</u>	
<u>6.2. Validation et reproductibilité</u>	
<u>6.3. Intérêts et domaines d'application de la perfusion en oncologie</u>	
<u>6.4. Modalités d'imagerie de perfusion hors TDM</u>	
<u>6.4.1. IRM</u>	
<u>6.4.2. PET H2O</u>	
<u>6.4.3. Échographie de contraste</u>	
<u>7. Applications spécifiques du scanner de perfusion hépatique</u>	61
<u>7.1. Cirrhose</u>	
<u>7.2. Carinome hépato-cellulaire</u>	
<u>7.3. Métastases hépatiques</u>	
DEUXIEME PARTIE: NOTRE ETUDE	65
<u>I. OBJECTIF</u>	65
<u>II. MATERIEL ET METHODES</u>	65
<u>1. Patients</u>	65
<u>2. Scanner de perfusion hépatique</u>	66
<u>2.1. Protocole d'acquisition</u>	
<u>2.2. Analyse des données morphologiques</u>	
<u>2.3. Analyse des données de perfusion hépatique</u>	
<u>3. Analyse statistique</u>	70

<u>III. RESULTATS</u>	71
<u>1. Patients</u>	71
<u>2. Scanner de perfusion</u>	71
<u>3. Evaluation standard des métastases hépatiques</u>	72
<u>4. Evaluation des paramètres de perfusion hépatique</u>	74
<u>5. Comparaison des paramètres foie sain - métastases hépatiques</u>	76
<u>6. Evolution des paramètres de perfusion des métastases entre les deux TDM</u>	77
<u>7. Confrontation avec l'évaluation morphologique standard</u>	77
<u>IV. DISCUSSION</u>	79
<u>V. CONCLUSION</u>	84
REFERENCES	85
ANNEXE	91

ABREVIATIONS

AJCC : American Joint Committee on Cancer
ASiR : Adaptive Statistical iterative Reconstruction
ASL : Arterial Spin Labeling
BF : Blood Flow
BV : Blood Volume
CCR : Cancer colo-rectal
CHC : Carcinome Hépato-Cellulaire
EASL : European Association for the Study of the Liver
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer
Gy :Grey
HAS : Haute autorité de santé
HAF : Hepatic Arterial Fraction
HPI : Hepatic Perfusion Index
IRF : Impulse Residu Function
IRM : Imagerie par résonance magnétique
IRSN : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
kV : kilo-volts
mAs : milli-ampères.secondes
mSv : milli-sieverts
MVD : Microvessel Density
NCI : National Cancer Institute.
NCIC : National Cancer Institute of Canada
NRD : Niveau de recommandation diagnostique
OMS : Organisation mondiale de la santé
PET : Positron Emission Tomography
PIGF : Placental Growth Factor
PS : Produit perméabilité-surface
RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
ROI : Region of interest
TDC : Time density curve
TDM : Tomodensitométrie

TTM : Temps de Transit Moyen

TTP : Time To Peak

UH : Unité Hounsfield

UICC : Union for International Cancer Control

INTRODUCTION

L'essor des thérapies ciblées dans le domaine de l'oncologie constitue une avancée majeure dans la prise en charge des patients atteints de cancer. Ces nouveaux traitements ont remis en question l'utilisation des critères morphologiques utilisés habituellement en imagerie. L'évaluation RECIST, basée uniquement sur des critères dimensionnels, se révèle limitée en raison du peu d'effets induits par ces traitements sur la taille des lésions, malgré un effet sur la survie rapidement positif.

Une nouvelle approche très prometteuse est représentée par l'imagerie fonctionnelle. Elle permet de déterminer les paramètres de la perfusion tumorale et possède de nombreux champs d'application. Le scanner de perfusion constitue une des principales modalités de cette imagerie de la microcirculation. Son principal intérêt réside dans le fait de pouvoir apprécier de manière objective la réponse à ces nouvelles thérapies.

Nous nous sommes intéressés au scanner de perfusion hépatique chez les patients présentant des métastases hépatiques d'un cancer colique traité par un antiangiogénique : le bevacizumab.

PREMIERE PARTIE: GENERALITES

I. LE CANCER COLO-RECTAL METASTATIQUE

1. Données épidémiologiques générales (1)

1.1. Incidence et mortalité

Le cancer colo-rectal (CCR) est un problème majeur de santé publique. En 2012, il est le troisième cancer le plus fréquent en France (Tableau I). Il est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme derrière le cancer du sein et le troisième plus fréquent chez l'homme derrière le cancer de la prostate et le cancer du poumon.

Les personnes âgées de 50 ans et plus représentent près de 95 % des nouveaux cas de CCR estimés en 2011.

Tableau I

Localisations	Incidence		Mortalité	
	Effectif*	Contribution à l'ensemble des cancers (en %)	Effectif	Contribution à l'ensemble des cancers (en %)
Prostate*	53 465	15,0	8 876	6,0
Sein	48 763	13,7	11 886	8,0
Côlon-rectum	42 152	11,9	17 722	11,9
Poumon	39 495	11,1	29 949	20,2
Tous cancers	355 534	100,0	148 378	100,0

* compte tenu des fluctuations récentes de l'incidence du cancer de la prostate les résultats postérieurs à la dernière année observée par les registres (2009) ne sont pas présentés.
Source : Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides
Traitement : INCa 2013

1.2. Survie

Le taux de survie nette de l'ensemble des CCR diagnostiqués entre 1989 et 2004 est de 79% à 1 an et 56% à 5 ans. Cependant, le pronostic est étroitement lié au stade de développement de la maladie au moment du diagnostic. Ainsi, le taux de survie relative à 5 ans est de 90,8% à un stade local, de 69,5% au stade d'invasion ganglionnaire et chute à 11,3% à un stade métastatique (2).

1.3. Evolution

Ces dernières années, on note une stabilisation de l'incidence du cancer colo-rectal et une baisse de la mortalité (Tableau II). Ceci est lié aux progrès réalisés dans la détection du cancer colo-rectal, à l'amélioration de la prise en charge et à la diminution de la mortalité péri-opératoire. Le CCR fait l'objet d'un dépistage organisé généralisé à l'ensemble du territoire français depuis 2009 (3).

Tableau II (TSM : taux standardisé de mortalité pour 100 000)

Variation (%) des taux de mortalité des cancers ayant les taux les plus élevés (TSM > 6 pour 100 000) entre les périodes 1983-87 et 2003-07 selon le sexe.				
	Localisations cancéreuses (TSM > 6 p. 100 000)	Évolution entre 1983-87 et 2003-07	Évolution décennale 1 (entre 1983-87 et 1993-97)	Évolution décennale 2 (entre 1993-97 et 2003-07)
Homme	Poumon	-7 %	+4 %	-11 %
	Colorectal	-21 %	-7 %	-15 %
	Prostate	-23 %	-3 %	-21 %
	Lèvre, bouche, pharynx	-51 %	-24 %	-35 %
	Œsophage	-50 %	-25 %	-33 %
Femme	Poumon	+111 %	+40 %	+51 %
	Colorectal	-23 %	-10 %	-15 %
	Sein	-12 %	+2 %	-13 %

Source : InVS/CépiDc Inserm 2010

2. Extension locale et dissémination métastatique

2.1. Classification TNM du cancer colo-rectal

Le système TNM décrit l'extension d'une tumeur en rapportant précisément et séparément l'extension tumorale au niveau du site primitif (T), des ganglions (N) et des organes à distance (M) (4).

La dernière version TNM du cancer colo-rectal adoptée par l'AJCC et l'UICC date de janvier 2010 (5).

Tis : intra-épithéliale ou intramuqueuse
 T1 : sous-muqueuse
 T2 : musculéuse
 T3 : sous-séreuse
 T4a : pénétration du péritoine viscéral
 T4b : envahissement d'un organe de voisinage

N0 : pas de métastase ganglionnaire
 N1a : 1 ganglion envahi
 N1b : 2-3 ganglions envahis
 N1c : dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, dans le cadre d'une absence de ganglions lymphatiques métastatiques
 N2a : 4-6 ganglions envahis
 N2b : > 7 ganglions envahis.

M0 : pas de métastase
 M1a : métastases à distance confinées à un organe
 M1b : métastases atteignant plus d'un site métastatique ou atteinte du péritoine

La classification TNM permet ensuite une classification par stade, sur laquelle se base la prise en charge thérapeutique (Tableau III).

Tableau III : Stades du cancer colo-rectal en fonction de la classification TNM

Stade 0	pTis N0 M0
Stade I	pT1-2 N0 M0
Stade IIA	pT3 N0 M0
Stade IIB	pT4a N0 M0
Stade IIC	pT4b N0 M0
Stade IIIA	pT1-T2 N1/N1c M0 et pT1 N2a M0
Stade IIIB	pT3-T4a N1N1cM0, pT2 T3N2aM0, pT1 T2N2bM0
Stade IIIC	p T4a N2a M0; p T3,T4a N2b M0; pT4b N1-N2M0
Stade IVA	tout T, Tout N, M1a
Stade IVB	tout T, tout N, M1b

2.2. Envahissement loco-régional

Les adénocarcinomes représentent 85 à 90% des cancers colo-rectaux (6). Ils sont dans la majorité des cas développés à partir d'une lésion précurseur : l'adénome (7).

Le risque de transformation de cet adénome en cancer varie avec la taille, la proportion de contingent vilieux et le degré de dysplasie (8).

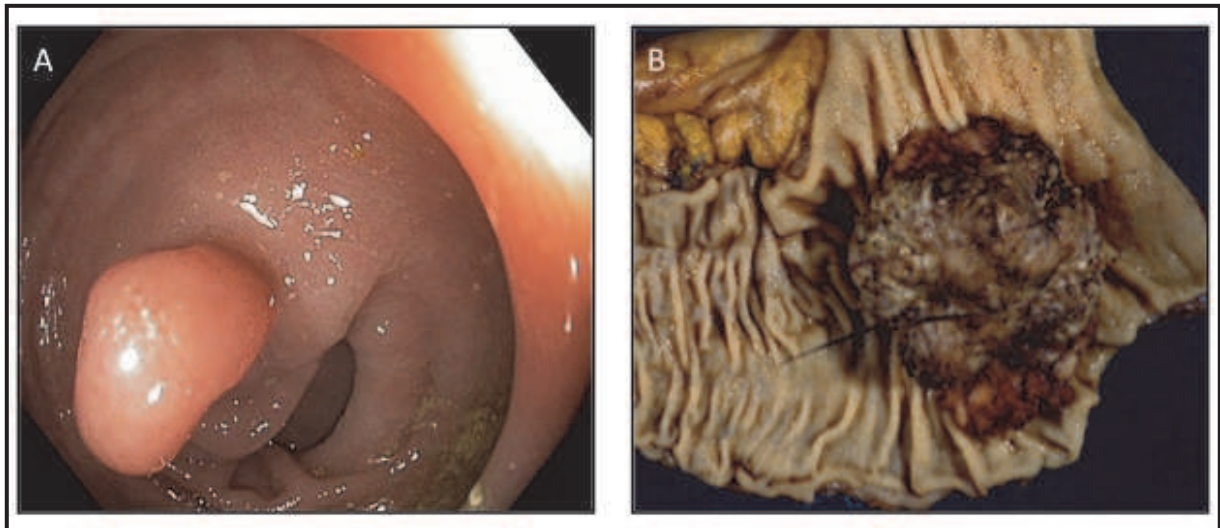
Le développement du carcinome est d'abord superficiel « in situ », puis « invasif » lorsqu'il franchit la musculaire muqueuse et s'étend ensuite progressivement en profondeur dans la paroi colique.

La probabilité d'envahissement lymphatique existe dès l'envahissement de la sous-muqueuse. L'extension ganglionnaire se fait ensuite de proche en proche.

En raison de la présence de vaisseaux dans le chorion, le risque d'envahissement veineux est réel dès le franchissement de la membrane basale. Ainsi, la présence d'emboles tumoraux au sein des axes veineux d'un polype dégénéré est associée au risque de dissémination métastatique, notamment hépatique.

A: vue en coloscopie d'un adénome tubuleux

B: vue macroscopique d'un adénocarcinome colique à développement exophytique



2.3. Envahissement à distance: métastases hépatiques

2.3.1. Généralités

Les métastases hépatiques, indépendamment de la localisation de la lésion primitive sont les tumeurs malignes du foie les plus fréquentes. Le foie est le premier site métastatique du cancer colo-rectal, 40 à 50% des patients atteints vont développer des métastases hépatiques (9). Lors de la découverte du cancer, 15 à 20 % des patients présentent des métastases hépatiques, dites synchrones.

Le second site est le poumon. Environ 10% des patients développent des lésions pulmonaires secondaires parmi lesquelles 1 à 2 % sont résecables (10).

2.3.2. Physiopathologie

L'apparition de métastases hépatiques est la conséquence d'un essaimage de cellules cancéreuses issues de la lésion néoplasique directement par voie portale (11). Ces cellules vont perdre leur capacité d'adhésion à la tumeur primitive et vont pouvoir migrer par voie sanguine jusqu'au foie ou elles acquièrent de nouvelles propriétés leur permettant de s'y fixer.

2.3.3. Corrélation radio-pathologique

Sur le plan histologique, les métastases de cancer colo-rectal ressemblent à la lésion primitive. Elles se présentent sous la forme de structures glandulaires de taille variable avec des débris nécrotiques dans la lumière. Ces caractéristiques micro et macroscopiques sont extrêmement importantes pour le radiologue puisqu'elles permettent de comprendre l'aspect radiologique de ces lésions.

Les lésions secondaires d'adénocarcinome, sont dites « hypovasculaires ». Leur croissance s'accompagne d'une perte de l'apport vasculaire au centre de la lésion, rendant compte de la présence d'une nécrose centrale. Les cellules tumorales sont situées majoritairement à la périphérie des lésions où il existe un infiltrat mixte composé de cellules inflammatoires et d'une prolifération vasculaire. Ceci explique que, lors de l'injection de produits de contraste interstitiels diffusant à travers les capillaires tumoraux, il existe un rehaussement précoce périphérique et une absence de rehaussement central aussi bien sur les phases précoces que tardives (12).

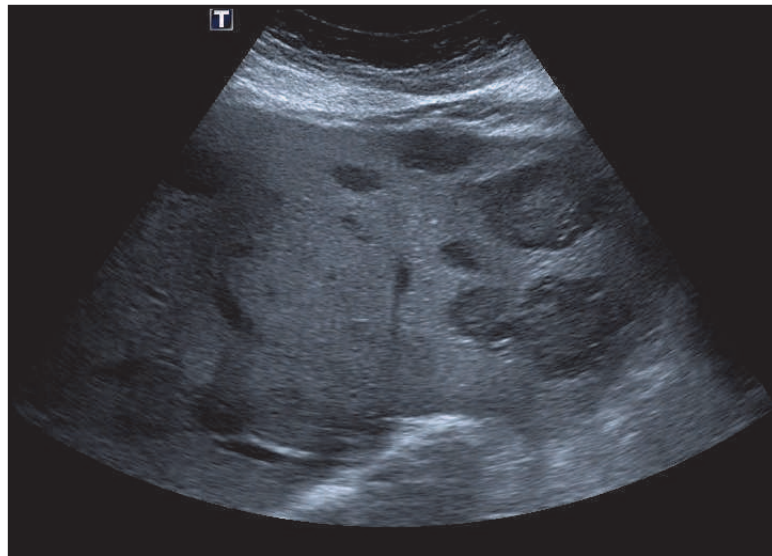
2.3.4. Imagerie des métastases hépatiques (13)

2.3.4.1. Echographie

L'échographie est une technique rapide, peu coûteuse et non invasive. Cependant, elle est opérateur-dépendante et n'est pas reconnue dans le cadre d'un bilan d'extension exhaustif. Son taux de sensibilité dans la détection de métastases hépatiques est faible, avec un taux de faux négatifs d'environ 50% (14).

Les métastases hépatiques se présentent comme des formations nodulaires solides multiples iso ou hypoéchogènes, souvent associées à un halo hypoéchogène péri-tumoral. Cet aspect est cependant variable.

Aspect échographique de métastases hépatiques d'un cancer colique



L'échographie de contraste permet une approche différente des lésions secondaires (15). Elle repose sur l'injection intra-veineuse d'un agent de contraste ultrasonore qui présente un pouvoir de diffusion ultrasonore supérieur à celui des globules rouges, ce qui offre un rehaussement du signal très significatif. Ceci permet d'obtenir une imagerie en temps réel de la microvascularisation des organes et des lésions.

Les métastases de cancer colo-rectal sont hypovasculaires. Leur caractéristique fondamentale est la présence d'un hyposignal intralésionnel franc en relation avec l'impossibilité de stase de l'agent au sein de ces lésions par absence de sinusoides et de cellules de Küpfer (16).

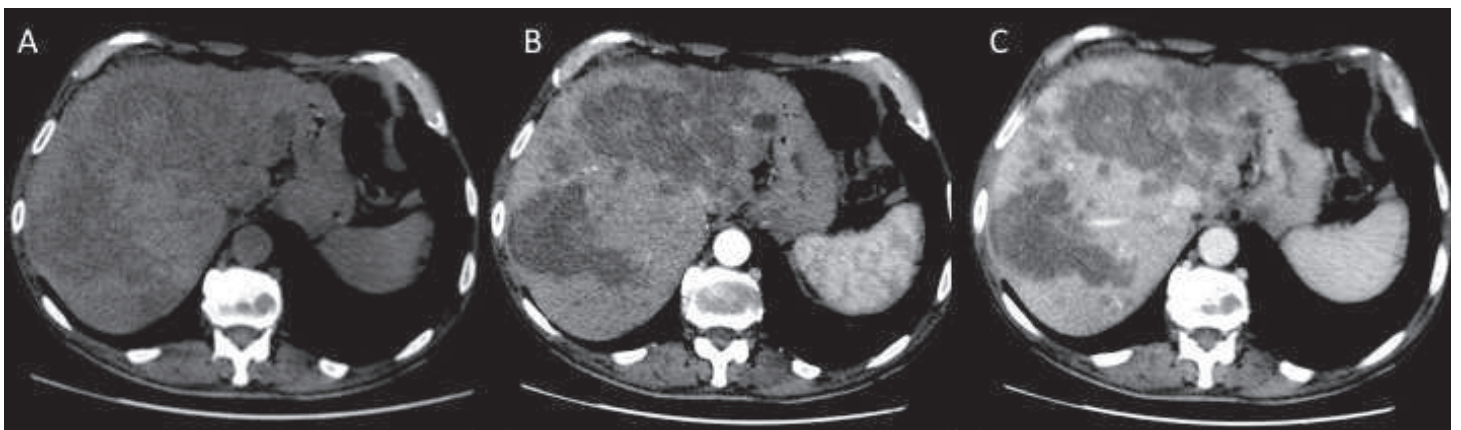
2.3.4.2. Scanner

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste iodé est devenu l'examen indispensable du bilan d'extension de tout cancer colo-rectal. C'est un examen rapide, accessible, présentant une haute résolution spatio-temporelle permettant une exploration dite « corps-entier ». Il permet d'effectuer un bilan exhaustif du nombre et de la localisation des métastases hépatiques. Il permet de rechercher d'éventuelles contre-indications à une prise en charge chirurgicale, d'évaluer la présence de localisations extra-hépatiques et est également le support de la volumétrie hépatique. C'est cependant un examen irradiant bien que les performances des machines les plus récentes permettent de réduire fortement les doses délivrées.

Lors du bilan initial, il est nécessaire de réaliser une hélice abdominale sans injection complétée par une étude thoraco-abdominale après injection de produit de contraste au temps artériel et une phase portale abdomino-pelvienne.

Avant injection, les métastases hépatiques se présentent comme des formations nodulaires hypodenses par rapport au parenchyme avoisinant. Ces lésions peuvent parfois se calcifier lorsque la tumeur primaire est de type mucineux ou après chimiothérapie. Les métastases hépatiques de cancer colo-rectal se présentent après injection comme des lésions hypodenses avec un rehaussement annulaire périphérique et continu dit « en cocarde ».

Aspect TDM de métastases hépatiques d'un cancer du colon (A : sans injection, B : temps artériel, C : temps portal)



2.3.4.3. IRM

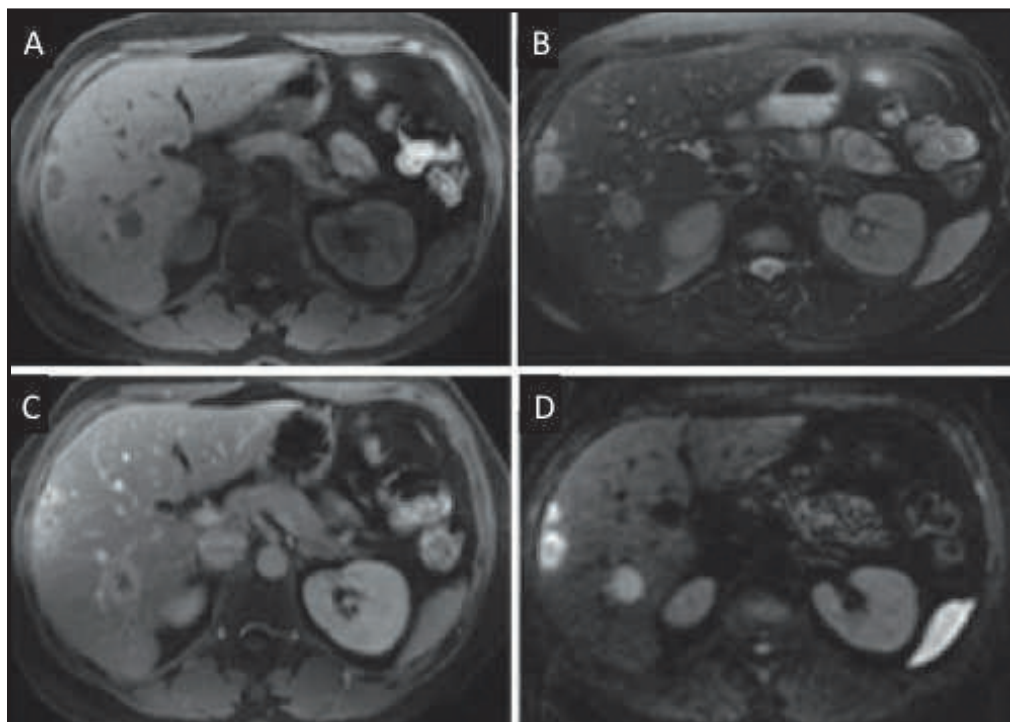
En cas de doute diagnostique, l'IRM peut être utile pour établir un diagnostic de certitude. C'est également une technique de choix pour l'évaluation des métastases hépatiques chez les patients présentant une stéatose hépatique ou en cas d'allergie aux produits de contraste iodé.

La détection et la caractérisation des lésions associe au minimum des séquences pondérées en T1 et T2, une séquence T1 en opposition de phase et des séquences après injection de chélates de gadolinium. Ces dernières doivent être répétées dans le temps avec au minimum trois phases d'acquisition : artérielle, portale et tardive.

La plupart des métastases sont hypointenses en pondération T1 et modérément hyperintenses en pondération T2 par rapport au parenchyme adjacent. Après injection de produit de contraste, elles présentent une cinétique de rehaussement superposable à celle que l'on retrouve en TDM.

On peut également citer l'apport de l'imagerie de diffusion. Les lésions secondaires sont le siège d'une restriction de la diffusion. Ces séquences, maintenant réalisées en routine, permettent d'optimiser la détection des lésions secondaires (17).

Aspect IRM de lésions hépatiques secondaires d'un adénocarcinome sigmoïdien
A : hyposignal T1, B : hypersignal T2, C : rehaussement en cocarde sur la séquence T1 avec injection au temps portal, D : hypersignal en diffusion



3. Traitement du cancer colique métastatique (18)(19)

3.1. Traitement des métastases hépatiques : principes généraux

Une chimiothérapie doit être envisagée pour tout patient présentant un cancer du colon métastatique. Les protocoles s'appuient principalement sur les molécules suivantes : 5-fluoro-uracile, oxaliplatine, cetuximab, irinotécan, capécitabine et bevacizumab (Avastin®). Dans tous les cas, la résection chirurgicale de l'ensemble des lésions, secondaires et primitive, reste le seul traitement à visée curative. Elle doit toujours être évaluée et discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Cette discussion concerne principalement les localisations secondaires hépatiques qui font alors l'objet d'un bilan de résecabilité évaluant :

- le terrain
- l'absence de localisation tumorale extra-hépatique ou pulmonaire non résecable en totalité
- l'absence d'envahissement vasculaire (pédicule portal, veines sus-hépatiques)
- la localisation permettant de laisser un parenchyme avec sa propre vascularisation et son drainage biliaire
- la possibilité de laisser en place un volume résiduel > 25-40 % de foie sain
- la chimiosensibilité

Au terme de cette concertation, on peut individualiser trois groupes (11):

- le groupe des patients dont les lésions sont résecables au moment du diagnostic, dites résecables d'emblée
- le groupe des patients dont les lésions deviendront peut être résecables sous l'effet d'une réponse tumorale à la chimiothérapie, dites potentiellement résecables
- le groupe des patients dont les lésions ne pourront jamais être réséquées, dites définitivement non résecables

3.2. Stratégie en fonction de la résecabilité

Lorsque les métastases sont opérables d'emblée, le geste est couplé à une chimiothérapie péri-opératoire. La chimiothérapie préopératoire permet de tester la chimiosensibilité des lésions, d'éliminer les éventuelles micro-métastases non visibles en imagerie, d'améliorer la résecabilité de certaines lésions à proximité de structures vasculaires dans le sous-groupe des patients à la limite de la résecabilité

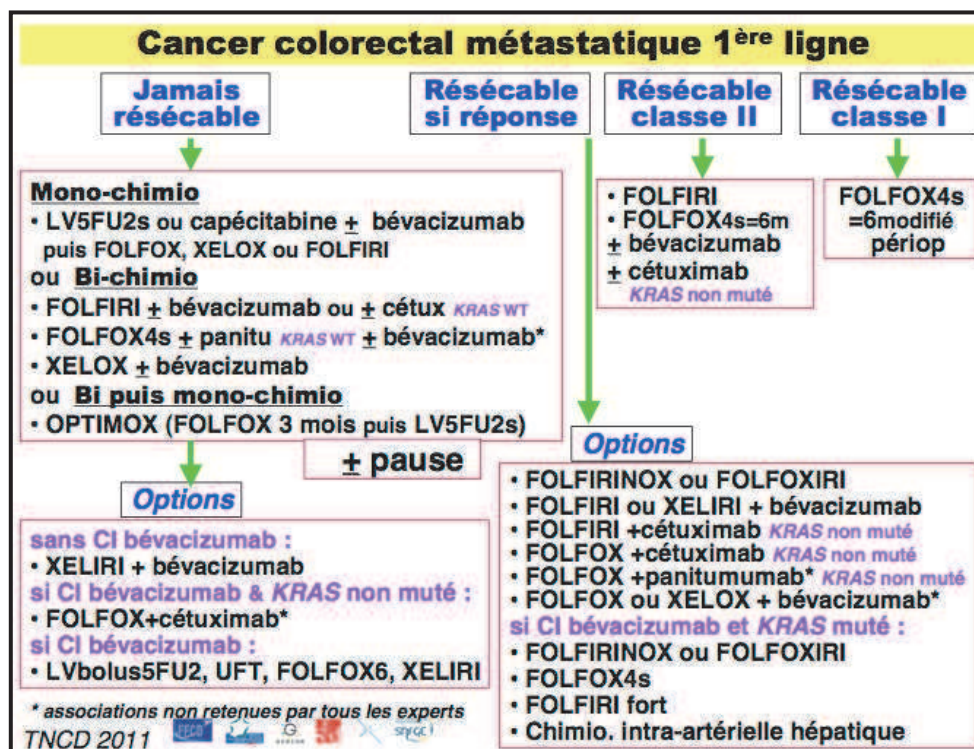
et de sélectionner les patients ayant un réel bénéfice de survie (ne progressant pas sous chimiothérapie).

Le développement récent des thérapies ciblées (bevacizumab, cetuximab) et la mise sur le marché de nouvelles chimiothérapies telles que l'irinotecan et l'oxaliplatine ont révolutionné la prise en charge des patients métastatiques. L'efficacité de ces nouvelles thérapies a permis d'introduire le concept de « downstaging », selon lequel la réponse tumorale permet non seulement d'améliorer la survie globale mais également de rendre accessible à la chirurgie des lésions qui, initialement, n'étaient pas opérables.

Ceci a considérablement amélioré la survie globale des patients à 5 ans qui, chez les patients non réséqués n'excède pas 5% tandis qu'elle passe à 40% en cas d'hépatectomie (20). Les taux de résection secondaire après chimiothérapie varient selon les centres et les différentes séries.

Dans ce contexte, la chimiothérapie de première ligne doit d'emblée être la plus efficace possible.

Algorithme de chimiothérapie en fonction du potentiel de résécabilité des lésions secondaires hépatiques (résécabilité de type I: évidente, résécabilité de type II: hépatectomie complexe ou très large)



Dans le cas des patients présentant des métastases hépatiques non résecables, l'objectif de la chimiothérapie est d'augmenter la survie tout en préservant la qualité de vie. Dans ce contexte, les molécules les plus efficaces sont réservées à une utilisation en deuxième ligne, ceci afin de pouvoir permettre une escalade thérapeutique en cas de progression.

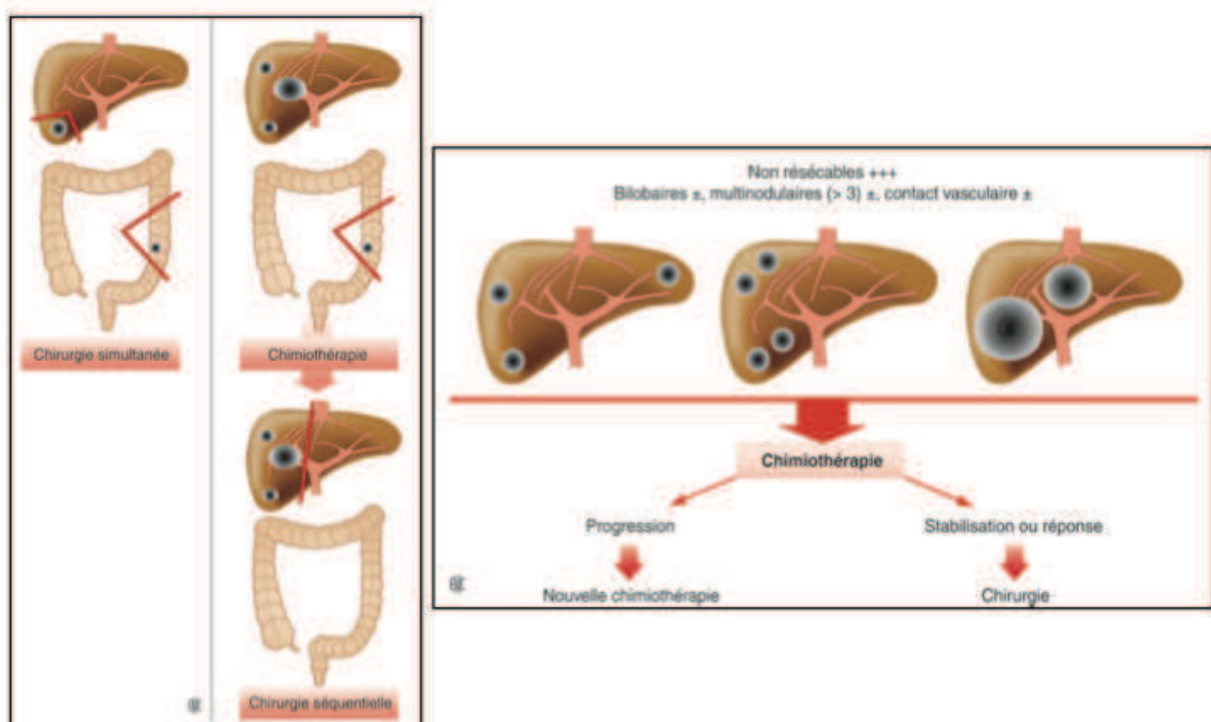
La chimiothérapie intra-artérielle hépatique, réalisée essentiellement par voie percutanée est une alternative thérapeutique chez les patients présentant des métastases hépatiques non résecables, sans atteinte extra-hépatique.

3.3. Stratégie opératoire

De nouvelles stratégies chirurgicales ont été mises au point dans le traitement des métastases bilobaires multiples. En effet, un volume hépatique résiduel inférieur à 30% expose au risque d'insuffisance hépato-cellulaire. Ces techniques permettent donc de traiter l'ensemble des lésions tout en respectant l'impératif de foie restant.

Parmi celles-ci, on peut citer l'embolisation portale et l'hépatectomie en deux temps. La radiofréquence, par voie percutanée ou peropératoire est également une option thérapeutique pour les lésions de moins de 3 cm, principalement en association à un geste de résection hépatique majeur ou en cas de récurrence sur hépatectomie.

Options thérapeutiques en fonction de la résecabilité des métastases hépatiques(11)



II. TRAITEMENT ANTIANGIOGENIQUE, INTERET ET ENJEU DE L'IMAGERIE

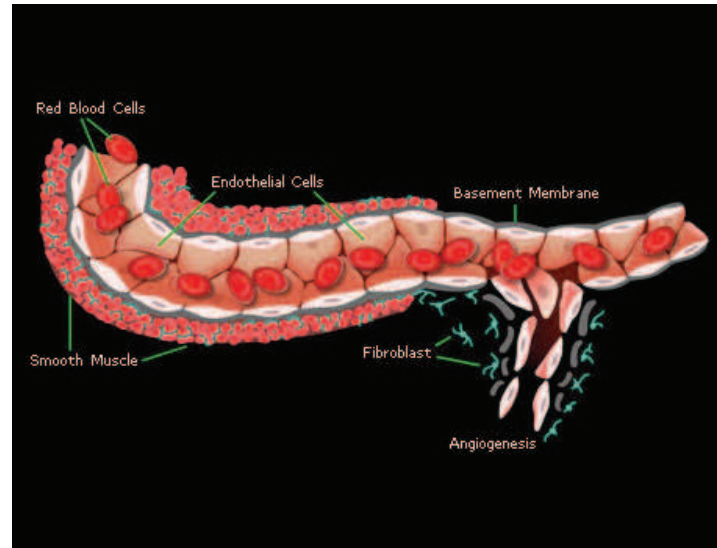
1. Angiogénèse physiologique

1.1. Angiogénèse : rappels (21)

Le processus d'angiogénèse correspond à la formation de capillaires à partir d'un réseau vasculaire préexistant. Les cellules endothéliales migrent, se détachent de la membrane basale et de la matrice extra-cellulaire. Elles se multiplient et s'organisent pour former de nouveaux vaisseaux par bourgeonnement à partir du vaisseau parental. Les cellules périendothéliales (péricytes, cellules musculaires lisses, fibroblastes) se développent alors, formant le vaisseau définitif.

Pendant la vie adulte, le réseau vasculaire est stable et le processus d'angiogénèse est quiescent. De façon physiologique, il existe cependant quelques situations à l'origine d'une réactivation de ce processus de néovascularisation, telles que l'exercice physique ou lors de la maturation du corps jaune et de la muqueuse utérine.

Illustration du processus d'angiogénèse



1.2. Rôle du VEGF (22)

D'importants progrès ont été réalisés ces dernières années dans la compréhension des phénomènes d'angiogénèse et de vasculogénèse. La fonction de plusieurs gènes impliqués a été élucidée, permettant la découverte du plus important d'entre eux: le VEGF pour « Vascular Endothelial Growth Factor ».

Ce gène permet l'expression de 6 glycoprotéines connues qui appartiennent à la

famille des facteurs de croissance angiogéniques: le VEGF-A (le plus important, nommé communément VEGF), les VEGF B, C, D, E et le facteur de croissance placentaire PlGF.

In vitro, le VEGF est responsable d'une augmentation de la survie, de la prolifération des cellules endothéliales ainsi que de leur capacité d'invasion et de migration. Ceci induit la formation de structures capillaires, il existe également une augmentation de la perméabilité capillaire. In vivo, il est capable d'entraîner la formation de néovaisseaux (23).

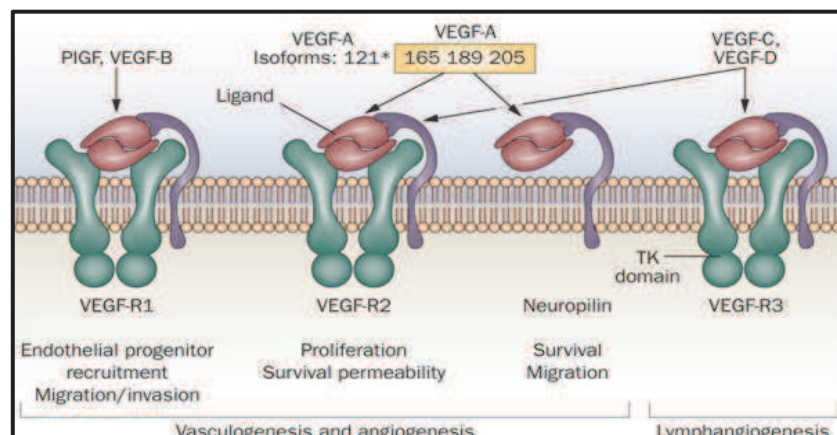
Il existe quatre principales isoformes de 121, 165, 189 et 205 acides aminés du VEGF qui interagissent principalement avec deux types de récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase dénommés VEGFR-1 et VEGFR-2. Les récepteurs VEGFR-1 et -2 sont présents à la surface des cellules endothéliales ainsi qu'à la surface des précurseurs hématopoïétiques des cellules endothéliales. L'activation des cascades de transduction est initiée par la liaison du VEGF à son récepteur.

VEGFR-2 est exprimé dans toutes les cellules endothéliales, alors que l'expression de VEGFR-1 dans les cellules endothéliales varie en fonction du type de lit vasculaire.

Un troisième récepteur a été isolé, VEGFR-3, qui lie en particulier le VEGF-C. Ce couple est impliqué dans la lymphangiogénèse.

Activées par le VEGF, les cellules endothéliales synthétisent des enzymes et des protéines qui dégradent la matrice extracellulaire, facilitant ainsi la migration et l'invasion des cellules endothéliales vers les tissus cibles. Le VEGF est par ailleurs un puissant facteur d'augmentation de la perméabilité vasculaire.

Les différents types de VEGFR et leurs ligands (d'après Grothey et al.) (24)



2. Angiogénèse tumorale

2.1. Angiogénèse et cancer

Pour se développer, une lésion tumorale nécessite un apport en nutriments et en oxygène dont le transport est assuré par le réseau vasculaire. La croissance d'une tumeur nécessite donc le développement d'une vascularisation appropriée. L'hypothèse selon laquelle la destruction des vaisseaux nourriciers d'une tumeur permettrait de stopper son évolution voire de détruire la tumeur a été émise dès 1971 par Folkman (25) : « Le développement des tumeurs solides est dépendant de l'angiogénèse. Chaque augmentation de la population cellulaire tumorale doit être précédée par une augmentation de néo-capillaires ».

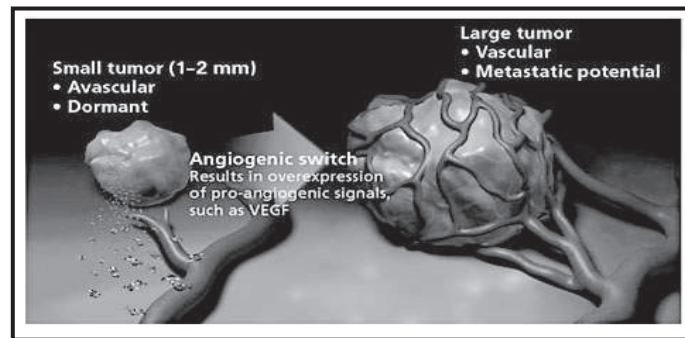
2.2. Concept de « Switch angiogénique »

Les vaisseaux normaux et les vaisseaux tumoraux s'opposent point par point. Les premiers sont considérés comme « en sommeil », tandis que les seconds sont considérés comme « actifs ». En phase de latence, il existe un équilibre entre les facteurs pro et antiangiogéniques, tendant à l'inhibition de l'angiogénèse.

Le « Switch » correspond au passage de la phase de latence à la phase agressive lors de laquelle s'amorce la néoangiogénèse tumorale. Celui-ci survient lorsque la tumeur mesure environ 1-2 mm³ (26) et est initié principalement par l'hypoxie induite par la prolifération cellulaire au centre des tumeurs.

Il s'ensuit une activation des cellules endothéliales par les facteurs de croissance angiogéniques, VEGF notamment, sécrétés par les cellules tumorales et péri-tumorales, également à l'origine d'une induction des récepteurs membranaires aux facteurs angiogéniques. Il s'y associe une augmentation de la perméabilité des vaisseaux sous l'action du VEGF en raison de la dégradation de la matrice extra-cellulaire qui déstabilise les interactions entre péricytes et cellules endothéliales.

Illustration du concept de Switch angiogénique (d'après Carmeliet et al.)(27)



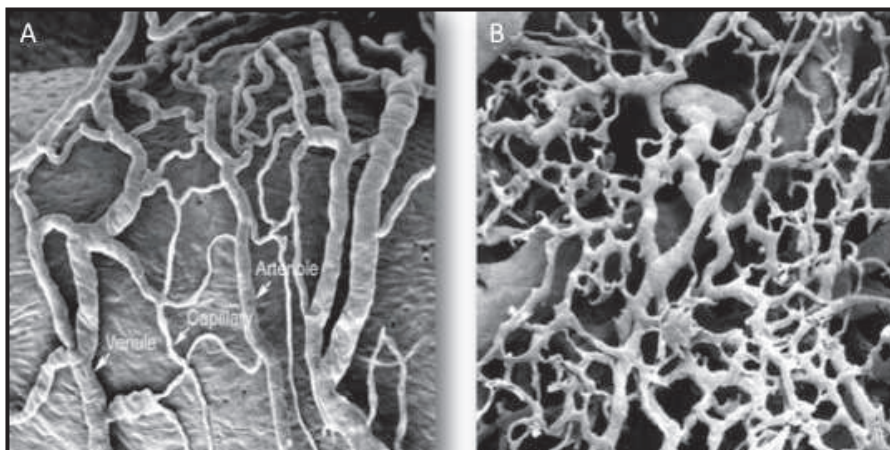
2.3. Architecture de la vascularisation tumorale

Le remaniement des vaisseaux tumoraux est la conséquence de ces différentes étapes d'activation de la cellule endothéliale. Les vaisseaux sont dilatés, les péricytes se détachent et enchâssent les capillaires. Il existe un bourgeonnement vasculaire à l'origine de nouveaux vaisseaux.

Le réseau vasculaire tumoral est donc opposé au réseau vasculaire physiologique tant sur le plan fonctionnel que structurel. Il est désorganisé, instable et de localisation anarchique. On constate la présence en son sein de lacs vasculaires, d'hémorragies et un passage de liquide plasmatique dans le secteur interstitiel en raison d'une perméabilité capillaire accrue. Le flux sanguin y est hétérogène et irrégulier, notamment en raison de la présence de shunts artério-veineux.

Ceci favorise l'hypoxie qui stimule la production de facteurs angiogéniques et auto entretient la croissance tumorale.

Opposition entre le réseau capillaire sain (A) et le réseau tumoral (B), visualisé au microscope électronique à balayage



3. Traitement antiangiogénique : le bevacizumab

3.1. Molécule

Le VEGF et ses récepteurs par les cascades de réaction qu'ils induisent, sont des facteurs de survie des cellules endothéliales indispensables à la néoangiogenèse tumorale. De nouvelles thérapies dites « antiangiogéniques », inhibant cette voie du VEGF, ont été mises au point ces dernières années.

Les principales molécules disponibles sur le marché résultent de deux approches pharmacologiques différentes. D'une part, des molécules inhibant la fonction tyrosine kinase des récepteurs au VEGF tels que le sunitinb (Sutent[®]) et le sorafenib (Nexavar[®]).

D'autre part, des molécules telles que le bevacizumab (Avastin[®]) qui est un anticorps dirigé contre le VEGF.

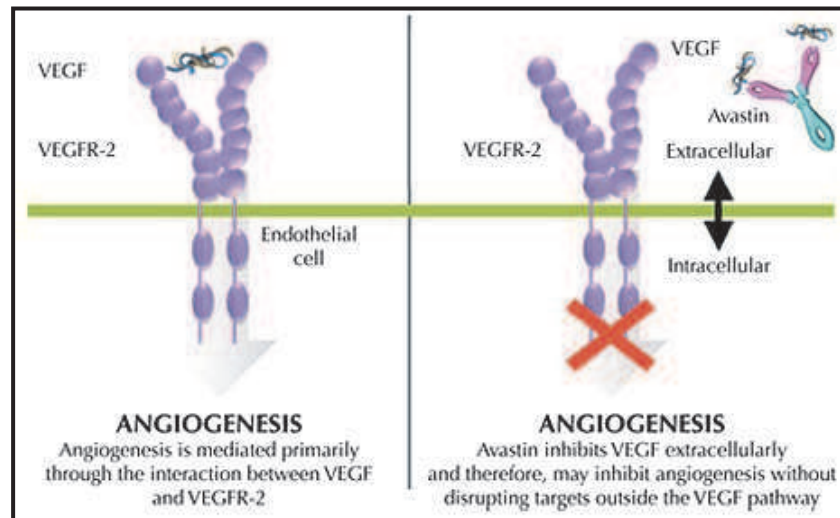
3.2. Bevacizumab : généralités

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF de type IgG1 qui se lie sélectivement au VEGF humain et en neutralise l'activité biologique. Il a une forte affinité pour un épitope présent sur toutes les isoformes du VEGF, chevauchant partiellement les sites de liaison aux récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2, avec pour conséquence une inhibition de la liaison du VEGF à ses récepteurs à la surface des cellules endothéliales.

L'inhibition de la prolifération endothéliale par le bevacizumab bloque le phénomène de néovascularisation nécessaire à la croissance et à la dissémination tumorale. Ceci conduit à l'apoptose cellulaire et permet une diminution de la pression interstitielle intratumorale, réduisant le phénomène d'hypoxie et potentialisant l'action des thérapies utilisées en permettant aux agents de chimiothérapie de rejoindre plus facilement les cellules tumorales. Le bevacizumab a donc un effet additif, voire synergique, avec les médicaments cytotoxiques « classiques ».

La demi-vie sanguine du bevacizumab est de l'ordre de 17 à 21 jours.

Mode d'action du Bevacizumab



3.3. Bevacizumab et traitement du cancer colo-rectal

Chez les patients atteints d'un cancer colo-rectal, le VEGF est surexprimé (28). L'augmentation de cette expression est corrélée à une baisse de la survie et à la survenue de métastases à distance (29)(30). Ceci est lié, comme expliqué précédemment, au phénomène d'angiogénèse résultant de l'action du VEGF sur la tumeur stimulant sa croissance et la formation de lésions à distance.

Ceci a donc naturellement conduit à l'utilisation du bevacizumab, en tant qu'inhibiteur de la voie du VEGF, dans le traitement du cancer colo-rectal métastatique.

Pendant plusieurs décennies, la chimiothérapie du cancer colorectal métastatique a reposé sur le fluorouracile (5-FU) avec ou sans leucovorin (LV) (31). Peu de progrès ont été constatés sur cette période. L'arrivée de l'irinotécan et de l'oxaliplatine dans l'arsenal thérapeutique a constitué une avancée majeure. La survie médiane globale, qui était de 12 mois avec des chimiothérapies à base de 5-FU/LV il y a quelques années, atteint maintenant 21,5 mois (31).

Le développement d'agents ciblés a constitué une nouvelle étape importante de l'évolution du traitement systémique du cancer colorectal métastatique. Parmi ces derniers, on citera le cetuximab, qui est un inhibiteur spécifique du récepteur du facteur de croissance épidermique humain (*epidermal growth factor receptor* : *EGFR*) et le bevacizumab.

Une étude randomisée de phase III portant sur le traitement de première intention de 813 patients présentant un cancer colo-rectal métastatique, publiée en 2004 par Hurwitz et al. (32) a comparé l'association IFL (Irinotécan + 5FU en bolus + acide folinique) + placebo et l'IFL + bévacizumab. La survie médiane a été statistiquement supérieure pour le groupe IFL + bévacizumab (20,3 mois *versus* 15,6 mois), correspondant à une réduction du risque de décès de 34 %.

En février 2004, la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) a donc approuvé l'utilisation du bévacizumab. En France, depuis janvier 2005, le bevacizumab est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie intraveineuse 5-fluorouracile/acide folinique avec ou sans irinotécan.

Le 25 janvier 2008, l'HAS a élargi cette indication à la deuxième ligne chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

Les principaux effets indésirables observés sous bevacizumab associé à de l'irinotécan et à la combinaison 5FU/acide folinique sont l'hypertension artérielle, les hémorragies, l'apparition d'une protéinurie, les accidents thromboemboliques et la survenue de perforations gastro-intestinales (33).

4. Suivi des thérapies en imagerie

4.1. Suivi thérapeutique : Critères RECIST

L'imagerie a un rôle prépondérant en cancérologie. Dans cette spécialité, deux stratégies d'imagerie coexistent (34).

La première concerne l'évaluation thérapeutique. La réponse tumorale, dite réponse objective, est fondée sur les modifications du nombre et de la taille de "cibles", tumorales mesurables. Ces paramètres sont obtenus plus précocement que les données sur la survie, mais imposent des critères précis de mesures comparatives, cliniques et surtout radiologiques, des cibles tumorales. L'imagerie est largement mise à contribution dans ces évaluations.

Le second rôle de l'imagerie en oncologie est l'aide à la décision thérapeutique dans la prise en charge de patients traités « en routine » par des médicaments d'efficacité connue. L'imagerie a ici pour but de guider l'oncologue dans ses choix de traitement.

Dans ces deux situations, l'évaluation de la réponse thérapeutique est obtenue par estimation du volume tumoral. La validation de critères morphologiques a donc nécessité la création d'outils standardisés, reproductibles afin d'uniformiser les critères d'évaluation dans le cadre notamment des essais cliniques.

En 1979, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini des critères basés sur la mesure bidimensionnelle des lésions en tomodensitométrie ou en radiographie standard (35). Un groupe de travail réunissant les organismes européen, américain et canadien de recherche sur le cancer (EORTC, NCI, NCIC) a établi en 2000 (36) de nouveaux critères d'évaluation de la réponse aux traitements en essai clinique, afin de pallier aux imprécisions des critères OMS. Dénommés critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), ils ne s'appliquent qu'aux tumeurs solides, se basant sur la mesure unidimensionnelle des lésions avec pour objectif la simplification et l'uniformisation des critères d'évaluation des essais cliniques. Ils ont été mis à jour en 2009 selon la version 1.1 (37).

Le groupe RECIST a défini de manière précise les cibles tumorales pouvant être prises en compte, donné des recommandations sur les méthodes d'imagerie à utiliser et établi des règles d'évaluation de la réponse.

L'examen le plus adapté à ce jour est le scanner car c'est une méthode rapide, reproductible et qui permet un examen « corps entier ». C'est cette modalité qui est utilisée en routine dans la surveillance des patients aux antécédents de cancer colorectal.

On mesure ainsi pour chaque patient le plus grand diamètre de 1 à 2 lésions de plus de 10 mm par organe atteint, sans dépasser 5 lésions au total. Ces « lésions cibles » choisies par l'opérateur serviront de « fil rouge » pour juger de la réponse tumorale chez un patient donné. La somme de ces diamètres définit le « volume » tumoral qui sera utilisé pour calculer l'évolution.

Certaines lésions appelées « lésions non cibles » ne participent à l'élaboration de la réponse tumorale uniquement si elles progressent ou disparaissent. Elles correspondent soit à des lésions mesurables mais non définies comme cible par le radiologue, soit à des lésions non évaluables.

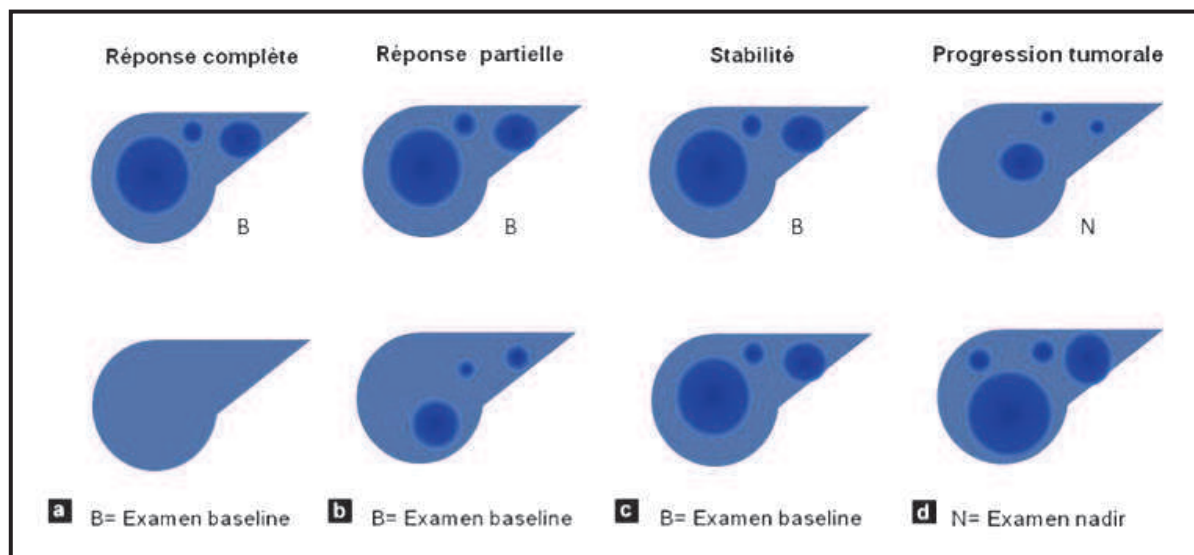
L'examen de référence dénommé « Baseline » est capital car c'est à partir de ce

dernier que se fera le choix des différentes lésions cibles. Tant que le patient reçoit un même traitement, la réponse sera évaluée à partir de cet examen.

Le « Nadir » correspond à la meilleure réponse au traitement et est l'examen auquel doit être comparé tout nouvel examen pour juger d'une progression tumorale.

Dans la surveillance, on évalue: les lésions mesurables, l'évolutivité des lésions non mesurables et l'apparition de nouvelles lésions. Les critères de réponses sont: progression si l'augmentation de la taille tumorale est supérieure à 20% ou apparition d'une nouvelle lésion et régression si la taille tumorale diminue de 30% ou plus. Pour les cas intermédiaires, on parle de stabilité.

Illustration schématique des critères de réponse RECIST 1.1 (38)



4.2. Limites des critères RECIST

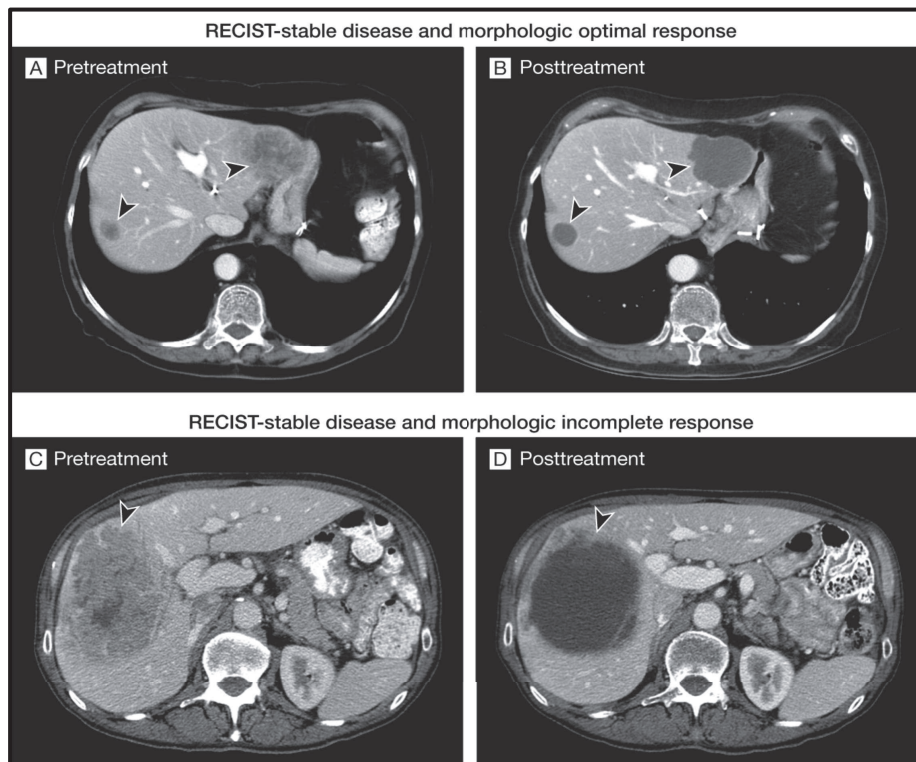
Les nouvelles thérapeutiques ciblées, en particulier le bevacizumab, ont remis en question ces critères en raison du peu d'effets sur la taille tumorale de ces traitements alors que l'effet sur la survie était très rapidement positif chez les patients évalués comme « non répondeurs » selon les critères RECIST.

Pour le bevacizumab, l'inhibition du VEGF induit une réduction du nombre de microvaisseaux retrouvés sur les tumeurs expérimentales traitées (39). L'analyse histologique montre que les anti-VEGF sont responsables d'une normalisation de l'architecture des microvaisseaux. Ces transformations microscopiques s'accompagnent de modifications fonctionnelles avec, d'une part, réduction des flux capillaires qui redeviennent unidirectionnels et, d'autre part, diminution de la perméabilité de la paroi capillaire. Ces modifications de la microcirculation ont une

action cytostatique qui bloque la progression tumorale et favorise la survenue de nécrose (40). L'effet sur la diminution des dimensions des lésions tumorales n'est que très modérée.

L'évaluation RECIST, basée uniquement sur des critères dimensionnels, ne peut être totalement transposable chez ces patients bénéficiant d'un traitement antiangiogénique. Elle ne prend pas en compte la dévascularisation tumorale induite par ces traitements, qui est un bon signe de réponse au traitement sans pour autant qu'on ne constate de modification de taille (41).

TDM avec injection de produit de contraste: aspect des métastases hépatiques d'un cancer colo-rectal avant et après traitement par bevacizumab (42)



Face aux limites des critères dimensionnels, une première approche a consisté à développer de nouveaux schémas d'évaluation morphologique dans le cadre du suivi de ces nouvelles thérapies: les critères de l'European Association for Study of Liver (EASL) pour l'évaluation du CHC (43), les critères de Choi pour l'évaluation des GIST sous imatinib (Glivec®) (44), et plus récemment, les critères de Chun pour l'évaluation des métastases colo-rectales sous bevacizumab (Avastin®)(42).

4.3. Développement de nouveaux outils de suivi en imagerie

Les nouveaux critères morphologiques proposés par Chun l'ont été principalement en réponse à une étude menée par Saltz et al (45) démontrant que l'association bevacizumab-oxaliplatine améliorerait le délai de survie sans progression des patients présentant des métastases hépatiques d'un cancer colo-rectal, sans affecter les critères de réponse RECIST.

En réponse à ces nouvelles données, Chun et al. (42) ont mis au point de nouveaux critères d'évaluation scanographiques basés sur les modifications morphologiques des métastases hépatiques chez les patients traités par bevacizumab.

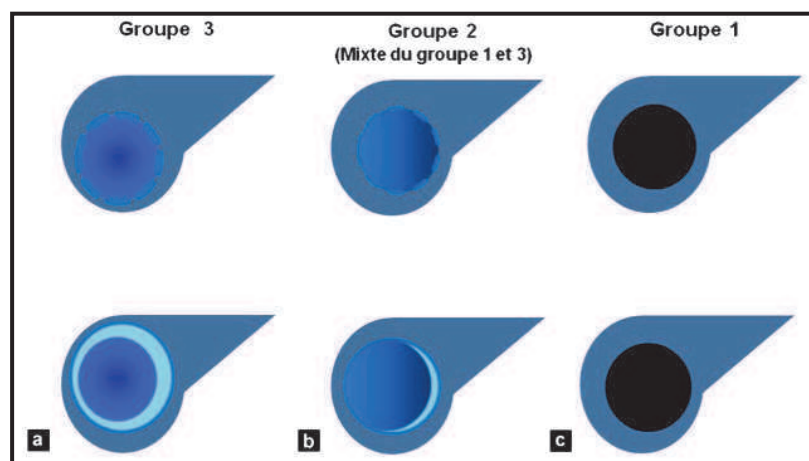
Ils reposent sur trois paramètres : la densité des lésions, la présence ou non d'une prise de contraste annulaire périlésionnelle, ainsi que l'épaisseur et l'aspect plus ou moins défini de l'interface entre le foie sain et la lésion. Les lésions sont alors classées en trois groupes.

Le groupe n°1 correspond aux lésions hypodenses, homogènes, aux contours bien définis sans prise de contraste. Le groupe n°3 correspond aux lésions de densité hétérogène, avec prise de contraste annulaire et une interface mal définie entre la lésion et le parenchyme adjacent. Le groupe n°2 correspond aux lésions mixtes des groupes n°1 et 3.

La réponse est jugée optimale lorsque la métastase passe du groupe 3 ou 2 au groupe 1. La réponse est considérée comme incomplète si la métastase passe du groupe 3 au groupe 2.

Cette méthode semble reproductible, avec une bonne concordance interobservateur et s'avère être un bon moyen de prédire la réponse tumorale des métastases hépatiques au bevacizumab (38).

Illustration schématique des critères de Chun (38)



Une seconde approche afin d'évaluer la réponse à ces nouveaux traitements, de développement récent, est représentée par l'imagerie fonctionnelle.

Encore appelée imagerie de l'angiogénèse ou imagerie de la microcirculation, cette modalité ne cherche pas à visualiser les microvaisseaux mais permet de détecter les perturbations dans leur mode de fonctionnement.

En effet, comme expliqué précédemment, l'angiogénèse tumorale est particulière et diffère de celle des capillaires normaux. Elle est formée de vaisseaux immatures, tortueux et irréguliers responsables d'une perfusion peu efficace. Les vaisseaux ont une perméabilité capillaire accrue à l'origine d'une fuite extravasculaire, notamment aux macromolécules, et ne répondent pas aux mécanismes habituels de régulation du flux sanguin.

L'imagerie de la microcirculation permet de mesurer les anomalies fonctionnelles en se basant sur la progression de traceurs dans les microvaisseaux et à travers la paroi capillaire. C'est pourquoi elle tend à devenir une des thématiques principales de l'imagerie en complément de l'évaluation tumorale traditionnelle morphologique.

L'étude in vivo de la perfusion tissulaire par imagerie de perfusion comprend de nombreux champs d'applications cliniques tels que le diagnostic lésionnel, la caractérisation tumorale, l'évaluation de l'agressivité tumorale, la détermination de facteurs pronostiques, la détection de métastases occultes ainsi que la prédiction et le suivi de la réponse aux traitements (46).

III. IMAGERIE DE LA MICROCIRCULATION, LE SCANNER DE PERFUSION

1. Rehaussement : analyse morphologique

De manière courante, la microcirculation peut être globalement appréciée sur l'aspect du rehaussement tissulaire après injection de produit de contraste. Cette prise de contraste est d'origine multifactorielle, dépendant de la densité du réseau capillaire, de la concentration sanguine de produit de contraste, de l'extravasation éventuelle de produit dans le secteur interstitiel.....Différents paramètres qu'il n'est pas possible de séparer et donc d'analyser sur des images statiques.

Contrairement à cette analyse morphologique où l'on observe une amplitude de rehaussement à un temps unique après injection, l'imagerie fonctionnelle analyse la cinétique du rehaussement mesurée pendant plusieurs minutes après injection.

2. Cinétique du rehaussement

La mesure de la perfusion tissulaire par imagerie la plus répandue consiste à injecter en intra-veineux un bolus d'agent de produit de contraste tout en réalisant une série d'acquisitions rapides et répétées d'images sur un ou plusieurs niveaux de coupe. La cinétique de rehaussement dans le temps, qui reflète le régime microcirculatoire local, peut alors être analysée.

L'arrivée du bolus de produit de contraste au sein de la tumeur dépend de la perfusion. Plus celle-ci est élevée, plus le rehaussement observé va être rapide. De même, l'intensité du rehaussement dépend directement de la quantité de microvaisseaux car ceci augmente la quantité d'agent de contraste intralésionnelle.

Les capillaires tumoraux, dont la perméabilité est augmentée, laissent passer le produit vers l'interstitium. Une partie du rehaussement de la tumeur est donc liée à la présence de produit de contraste interstitiel.

Après l'injection intra-veineuse de produit de contraste, la cinétique du rehaussement peut être divisée en deux phases distinctes selon la situation intra ou extra vasculaire des agents de contraste :

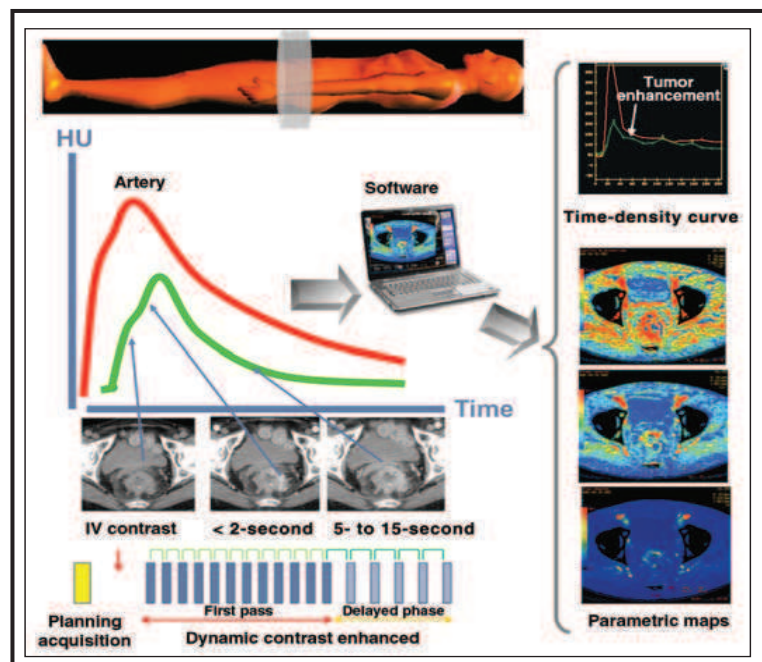
- La première phase correspond à l'arrivée du produit de contraste dans les capillaires tumoraux, le traceur est alors uniquement intra-vasculaire. Lors de cette phase, qui dure 40 à 60 secondes après le début de l'injection, les modifications sont rapides et permettent de déterminer la perfusion et le volume sanguin dans un tissu.
- La seconde phase est plus tardive et correspond au passage du produit de contraste du secteur intra vasculaire vers le secteur interstitiel extra vasculaire. Le rehaussement tissulaire est alors le reflet de la distribution de produit de contraste au sein de ces deux compartiments, permettant le calcul du coefficient de perméabilité.

L'étude de la phase initiale rapide nécessite une résolution temporelle très élevée lors de l'acquisition, de l'ordre d'environ une image par seconde. En revanche, l'analyse de la perméabilité à la phase tardive peut être réalisée avec une résolution temporelle beaucoup moins élevée de l'ordre d'une image toutes les 20 secondes (47).

À partir des séries d'images, il est alors possible d'obtenir les courbes de rehaussement de concentration en produit de contraste dans des régions d'intérêt

(ROI) telles que les vaisseaux, les tissus et les tumeurs. Ceci permet ensuite une modélisation précise des paramètres à l'aide de modèles pharmacocinétiques. Le résultat est représenté sous la forme de cartographies couleurs (48).

TDM de perfusion : deux phases de résolution temporelle différentes sont nécessaires afin de créer des courbes de rehaussement permettant le calcul des paramètres de perfusion et la création de cartes paramétriques en couleur (d'après García-Figueiras) (47)



3. Paramètres de la perfusion : définitions

L'imagerie de perfusion permet de caractériser le réseau microcirculatoire à l'aide de paramètres physiologiques :

La perfusion tissulaire, encore appelée flux sanguin (F ou BF : blood flow)) correspond au débit sanguin dans la lumière des microvaisseaux dans un volume de tissu. Elle est exprimée en millilitre par minute pour 100 g de tissu (mL/min \times 100 g).

Le volume sanguin tissulaire ou fraction volumique sanguine (BV : blood volume) correspond au volume de sang présent dans les capillaires contenu dans un volume de tissu. Il est exprimé en millilitre pour 100 g de tissu (mL/100g).

Le temps de transit moyen (TTM) correspond au temps de résidence moyen du produit de contraste à un emplacement tissulaire donné, ce qui équivaut au temps moyen que met le sang pour traverser le réseau capillaire (temps entre l'entrée artérielle et la sortie veineuse). Il est exprimé en secondes (sec.).

Le produit perméabilité-surface (PS) correspond au débit de molécules traversant les membranes des capillaires dans un certain volume de tissu. C'est le produit de la perméabilité par la surface totale de capillaires au sein d'une masse de tissu. Il permet de quantifier la diffusion de produit de contraste dans l'espace interstitiel, reflétant la perméabilité capillaire. Il est exprimé en millilitre par 100 g de tissu (mL/100g).

4. Modélisation de la perfusion (49) (50)

Il existe deux principaux modèles mathématiques permettant d'estimer la perfusion tissulaire : le principe du volume central basé sur le modèle de déconvolution, qui est le plus utilisée et une seconde approche basée sur les différents modèles compartimentaux.

4.1. Méthode compartimentale:

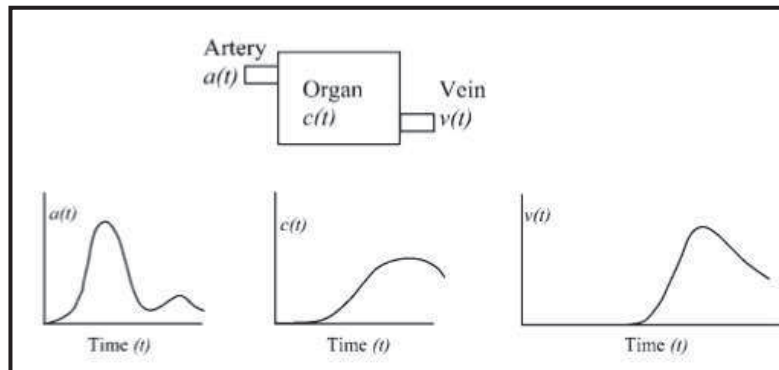
La modélisation compartimentale a pour but d'expliquer les variations temporelles de concentration (ou de quantité de produit de contraste) dans un volume de tissu à partir d'un modèle décrivant les échanges entre plusieurs compartiments considérés. On décrit en général trois compartiments : le compartiment vasculaire, constitué par les vaisseaux contenant un certain volume de sang, le compartiment interstitiel qui représente l'espace extra-cellulaire où ont lieu les échanges de molécules et le compartiment cellulaire (51).

Chaque compartiment peut être perméable ou non à un produit de contraste. Cette propriété dépend du type de produit utilisé.

4.1.1. Modèle unicompartimental, méthode de la pente maximale

Ce modèle a été le premier à être développé. Dans celui-ci, on considère qu'il n'y a pas d'échange entre le compartiment vasculaire et le compartiment interstitiel, qui constituent un compartiment unique.

Modèle unicompartimental: courbe de rehaussement typique au sein de l'artère, du tissu et de la veine (d'après Miles)(52)



Il a été développé en analogie avec le modèle des microsphères radiomarquées (53) et utilise le principe de la pente maximale. Ce modèle a été proposé par Peters (54) puis Miles (55) pour mesurer la perfusion des différents organes.

Les calculs reposent sur la relation dérivée du principe de Fick (56) :

$$\frac{dC_p(t)}{dt} = F \times C_a(t) - F \times C_v(t)$$

Où :

F est la perfusion du tissu

C_p est la concentration du produit dans le parenchyme

C_a et C_v représentent la concentration du produit respectivement dans les artères et dans les veines

$dC_p(t)/dt$ est la fonction dérivée de $C_p(t)$ et correspond donc au débit du produit ou encore à la pente de la courbe.

Une hypothèse consiste à considérer que, lorsqu' un bolus assez rapide de produit de contraste est administré, on peut simplifier l'équation précédente en négligeant le retour veineux. Ainsi, la concentration veineuse étant nulle, la perfusion est égale au ratio de la pente maximale de la courbe de rehaussement parenchymateux sur la valeur maximale de la courbe de rehaussement artériel.

Ce modèle permet également d'estimer le volume sanguin (BV). En appliquant le principe de conservation des masses, qui stipule que les courbes de concentration artérielle et veineuse ont des aires sous la courbe égale, on admet que l'intégrale du

rehaussement parenchymateux est une fraction de l'intégrale du rehaussement vasculaire, soit :

$$BV = \frac{\int Cp(t).d(t)}{\int Ca(t).d(t)} \times 100$$

Cette méthode permet donc d'estimer le volume sanguin (BV) et la perfusion (BF) au sein d'un tissu. Un autre indice calculé est le « time to peak » (TTP) qui correspond au temps écoulé depuis le début de l'injection jusqu'au pic de rehaussement parenchymateux.

Le principal avantage de cette méthode est sa relative simplicité. Mais en raison des phénomènes de volume partiel en TDM, le calcul du pic artériel est souvent sous-estimé.

De plus, la condition essentielle des calculs est une concentration veineuse supposée nulle. Afin d'éviter que le retour veineux ne se fasse avant le pic parenchymateux et ne fausse les calculs, il est indispensable d'utiliser pour cette technique un délai d'injection court avec un débit élevé.

4.1.2. Modèle bicompartimental

Ce modèle prend en compte les échanges entre le compartiment vasculaire et le compartiment interstitiel qui sont modélisés par différentes lois. Les traceurs extracellulaires, que sont les produits de contraste iodé et le gadolinium, peuvent se propager dans l'interstitium sans atteindre le compartiment cellulaire et peuvent également retourner à la circulation sanguine. La principale approche pratique a été proposée par Patlak et al (57). Dans ce modèle, on considère qu'il existe deux compartiments dans lesquels le soluté est reparti de manière uniforme.

Après injection, il existe un transfert constant du produit de contraste du compartiment vasculaire vers le compartiment interstitiel caractérisé par la constante K ou K^{trans} . L'échange du compartiment interstitiel vers le compartiment vasculaire est quant à lui caractérisé par la constante K/Ve ou Ve est le volume extravasculaire de produit de contraste. Cependant, le modèle de Patlak ne prend pas en compte ce transfert, considéré comme négligeable durant les deux premières minutes après injection (58).

En considérant qu'à chaque instant, un volume de tissu (ou un voxel) contient à la fois du produit de contraste dans le compartiment intravasculaire et interstitiel, l'expression mathématique du modèle de Patlak se définit comme suit :

$$C_p(t) = V_b \cdot C_a(t) + K \int_0^t C_a(u) du$$

V_b étant le volume de sang dans le tissu.

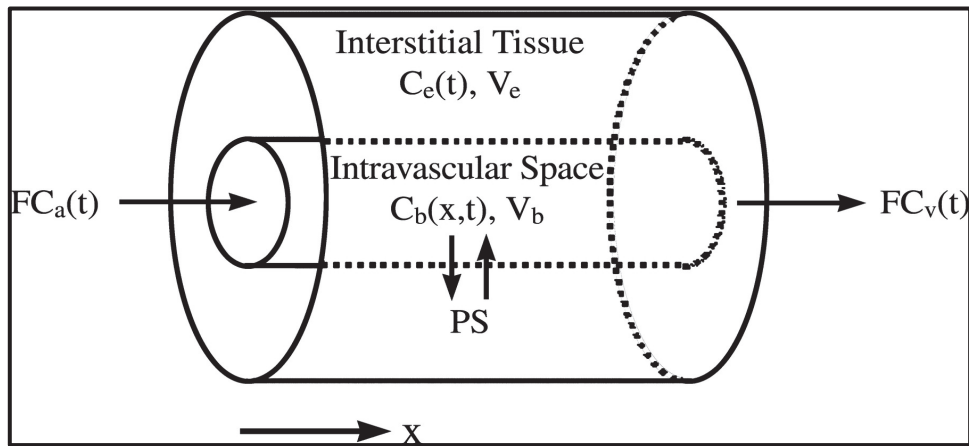
Dans cette équation, le premier terme décrit la composante intravasculaire de rehaussement et le second terme la composante extravasculaire.

Lorsque la concentration de produit de contraste est en équilibre dans les deux compartiments, l'analyse graphique de Patlak se traduit par une courbe linéaire. La pente de cette courbe correspond à la constante K . Cependant, environ 2 minutes après injection, les échanges du compartiment interstitiel vers le secteur vasculaire ne peuvent plus être considérés non négligeables, ce qui constitue la limite principale de ce modèle.

Son avantage principal est sa relative simplicité de calcul. Cependant, il permet uniquement le calcul de BV et K .

Un autre modèle bicompartimental a donc été imaginé par Johnson et Wilson (59). Dans celui-ci, la répartition spatiale du soluté, qui correspond au produit de contraste, n'est pas uniforme. Il existe un gradient de concentration du produit de contraste le long des capillaires, reflétant sa diffusion à travers l'endothélium au fur et à mesure que le produit progresse et arrive dans la portion veineuse des capillaires. Dans ce modèle, le compartiment interstitiel est, quant à lui toujours considéré comme un compartiment homogène.

Modèle de Johnson et Wilson(49)



Dans ce modèle, les capillaires sont assimilés à un cylindre de volume V_b (*blood*) et de longueur L . Le tissu interstitiel est également représenté par un cylindre entourant les capillaires. A l'arrivée dans les capillaires, il existe une diffusion à travers l'endothélium, si bien que la concentration de soluté C_b sera fonction du temps t et de la progression du produit dans l'axe x . La concentration interstitielle de soluté C_e dépend uniquement du temps t .

Le modèle mathématique de Wilson et Johnson permet donc de décrire le transport et la diffusion du soluté dans les capillaires et de calculer la variation de la concentration du soluté dans le compartiment interstitiel.

Cependant, l'utilisation de ce modèle s'avère limitée car sa solution est uniquement exprimé dans le domaine des fréquences à l'aide de la transformée de Laplace.

St Lawrence et Lee (60,61), en simplifiant l'analyse à l'aide d'une approximation adiabatique, ont permis l'utilisation courante de ce modèle. Cette simplification, se basant sur le principe de déconvolution, permet d'estimer quatre paramètres que sont ; BF, BV, MTT et PS.

4.2. Principe du volume central : méthode de déconvolution

Le principe du volume central, se définit par la relation établi par Meier (62) :

$$BF = \frac{BV}{TTM}$$

La détermination de BF passe donc par le calcul de BV et TTM.

Le TTM (temps de transit moyen) est un paramètre propre à la méthode de déconvolution. Il correspond au temps moyen nécessaire pour qu'une particule sanguine parcoure le réseau depuis une artère jusqu'à une veine. On ne peut le mesurer à partir de la courbe de rehaussement parenchymateux car, dans ce cas, il s'agit de molécules qui rentrent dans le système à des moments différents alors que le TTM nécessite une entrée simultanée des molécules.

Il est cependant possible de se baser sur une fonction qui correspond à une courbe hypothétique de rehaussement parenchymateux à partir d'un bolus artériel instantané, baptisée IRF (Impulse Residu Function).

Cette méthode repose sur le principe de convolution basé sur l'équation :

$$Cp(t) = Ca(t) \otimes F \cdot R(t)$$

\otimes est l'opérateur de convolution.

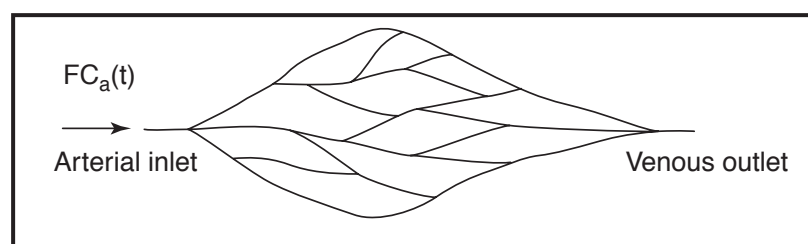
Cette équation s'exprime ainsi : la courbe de concentration parenchymateuse est proportionnelle au produit de convolution de la courbe de concentration artérielle avec la fonction F.R(t) ou IRF.

L'IRF s'obtient alors par déconvolution de la courbe parenchymateuse avec la courbe artérielle. La courbe théorique est représentée sur la figure ci après.

Elle présente un maximum à son origine, considérant que le bolus est directement injecté en intra-artériel puis un plateau qui correspond au temps de transit minimum du produit à travers le tissu suivi d'une décroissance de la courbe, sous tendue par une distribution gaussienne de la chute de la concentration de produit de contraste au fur et à mesure de sa sortie des capillaires. Une courbe de rehaussement artérielle peut donc être représentée comme une série d'injections de bolus instantané, séparées par un même intervalle de temps mais avec des concentrations différentes.

Représentation schématique de l'arrivée du produit de contraste au sein d'un tissu

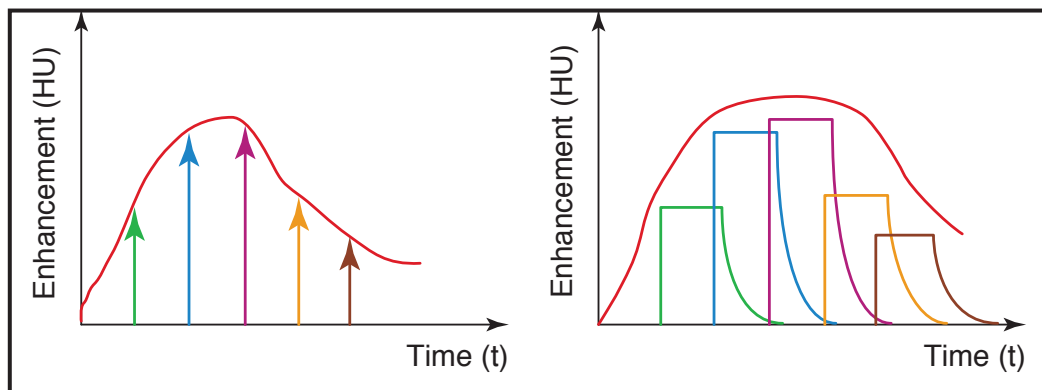
(d'après Lee) (56)



Modèle de déconvolution (d'après Lee) (56):

une courbe de rehaussement peut être représentée comme une série de bolus d'injection instantanée de produit de contraste, à des concentrations différentes.

Pour chaque bolus, la courbe de rehaussement est équivalente à son IRF. La courbe de rehaussement globale correspond donc à la somme d'IRF séparées par des intervalles de temps régulier mais à des concentrations différentes.



Le calcul de TTM correspond alors à :

$$TTM = \frac{\text{airesouslacourbeIRF}}{\text{valeur max IRF}}$$

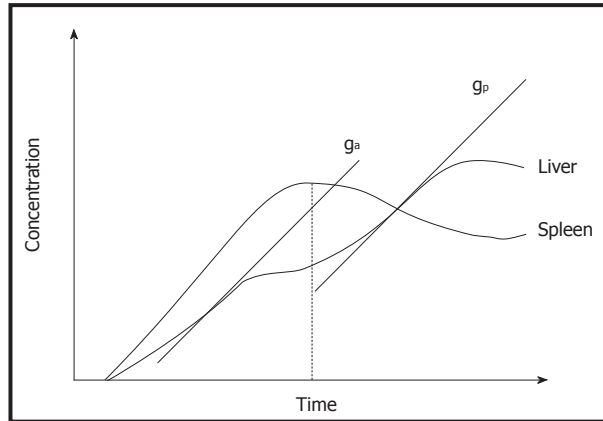
BV est calculé avec la méthode de la pente maximale.

On dispose ainsi de BV et TTM permettant le calcul de BF selon le principe du volume central.

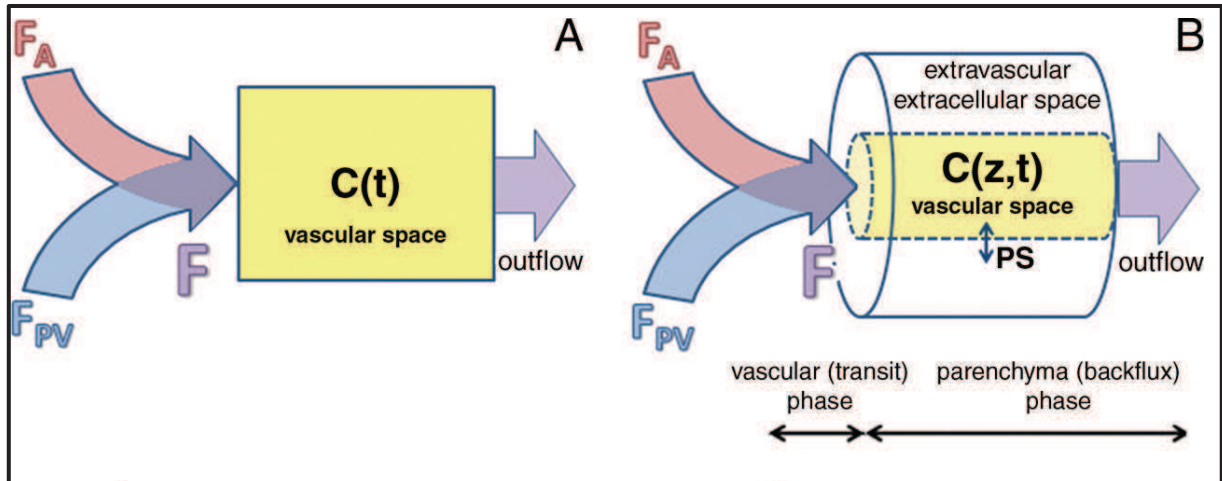
5. Particularités de la perfusion hépatique

La particularité du foie est l'existence d'un double apport sanguin. En situation physiologique, sa vascularisation est assurée à 75% par la veine porte et à 25% par l'artère hépatique. Un des paramètres supplémentaires essentiel dans l'étude de la perfusion hépatique correspond à HPI (hepatic perfusion index), encore noté HAF (hepatic arterial fraction). Rapporté pour la première fois par Miles (63), il décrit le pourcentage représenté par l'apport artériel dans la perfusion hépatique totale soit : $\text{perf art}/(\text{perf art} + \text{perf portale}) \times 100$ (64).

Courbe de rehaussement hépatique biphasique en rapport avec la double vascularisation : perfusions artérielles et portales calculées via la méthode de la pente maximale (le TTP de rehaussement splénique sert à distinguer la phase portale de la phase artérielle)



Schématisation du modèle unicompartimental (A) et bicompartimental (B) appliqués à la perfusion hépatique (d'après Koh et al.) (65)
 (FA : flux artériel, FPV : flux porte, F : flux total)



6. TDM de perfusion

6.1. Avantages et limites

Le principe repose, comme nous l'avons vu précédemment, sur la mesure de la cinétique de rehaussement tissulaire au cours du temps après injection en bolus d'un produit de contraste iodé.

Les progrès récents en imagerie et notamment le développement des scanners

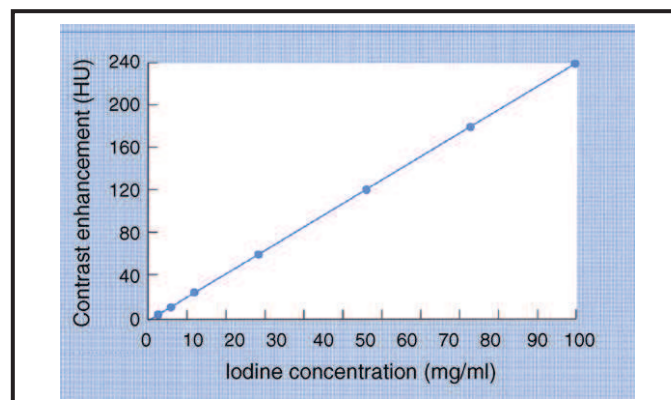
multidétecteurs ont permis la réalisation d'études dynamiques avec des résolutions temporelles de l'ordre de la seconde, permettant d'échantillonner précisément les courbes de rehaussement, notamment lors du premier passage du bolus.

Sur le plan technique il s'agit de pratiquer des acquisitions répétées d'un même volume centré sur une ou plusieurs cibles fonctionnelles.

Il peut être intégré au scanner morphologique classique réalisé dans le cadre du bilan d'extension ou de la surveillance des patients.

Un avantage clef du scanner, contrairement à l'IRM, est l'existence d'une excellente linéarité entre les mesures de coefficient d'absorption aux rayons X et la concentration en agent de contraste. Ceci permet notamment l'utilisation de modèles mathématiques plus simples et plus abordables comparativement à l'IRM, ou l'analyse du rehaussement du signal est plus complexe (66).

Relation de linéarité entre la concentration d'iode et le rehaussement en UH



L'exposition aux radiations constitue une des limites de cette modalité. D'énormes progrès ont été cependant réalisés dans ce domaine permettant une importante réduction des doses délivrées.

La seconde limite est représentée par la toxicité potentielle du produit de contraste iodé injecté. La quantité totale de produit de contraste injecté est plus importante. Cependant, le risque n'excède pas celui d'un TDM injecté « classique ».

6.2. Validation et reproductibilité

La comparaison du scanner de perfusion aux méthodes de référence d'évaluation de l'angiogénèse tumorale que sont les microsphères radioactives(67)(68), le scanner au Xénon et la TEP à l'H₂O (69) ont permis sa validation pour l'évaluation in vivo de l'angiogénèse tumorale.

Par ailleurs, plusieurs études ont montré qu'il existait une corrélation entre les paramètres de perfusion mesurés en scanner et les marqueurs histologiques de l'angiogénèse tumorale, notamment le MVD (*microvessel density*) (70) dans plusieurs types de cancer comme le CHC, le cancer du poumon et le carcinome rénal (71)(72)(73).

6.3. Intérêts et domaines d'application de la perfusion en oncologie

La modification des paramètres de microvascularisation, en particulier l'augmentation de la perméabilité capillaire et de la perfusion sont caractéristiques des lésions tumorales. Les données fournies par le TDM de perfusion permettent donc d'évoquer le potentiel malin d'une lésion. De nombreuses études ont montré des différences significatives entre les paramètres de perfusion du tissu sain et du tissu tumoral mais également entre tumeurs bénignes et tumeurs malignes (74)(75)(64).

Certaines études montrent également des différences de paramètres entre lésion inflammatoire et lésion tumorale, permettant par exemple d'aider à distinguer un épaissement pariétal sigmoïdien en rapport avec une diverticulite d'un épaissement dû à une néoplasie colique (77). De plus, les modifications de la microcirculation sont plus précoces que les changements morphologiques macroscopiques et permettent une évaluation plus précoce.

L'étude de la perfusion permet dans certains cas d'évaluer l'agressivité d'une tumeur de réaliser son « staging », et par extension, d'établir des facteurs pronostiques. Ainsi, d'Assignies et al. (78) ont montré une corrélation entre les paramètres de perfusion de tumeurs neuroendocrines pancréatiques et des paramètres histopronostiques tels que l'index de prolifération.

L'utilisation du scanner de perfusion dans le cadre du suivi de patients sous thérapie antiangiogénique semble la plus adaptée. Cette modalité permet d'identifier de façon précoce les modifications de perfusion induites par le traitement et donc de vérifier son efficacité. C'est le cas par exemple du cancer colo-rectal pour lequel Koukourakis et al (79) ont mis en évidence des modifications des paramètres de perfusion sur la lésion primitive colo-rectale induites par le bevacizumab dès le 7ème jour. Des résultats similaires ont également été obtenus pour le carcinome hépatocellulaire(80)(81) et le carcinome rénal (82).

6.4. Modalités d'imagerie de perfusion hors TDM (83)

6.4.1. IRM

L'IRM est une méthode d'imagerie de la microcirculation sensible aux petites doses de produit de contraste. La cinétique de la prise de contraste peut être analysée à partir de séquence en pondération T1 ou en pondération T2*. La mesure de la perfusion peut également être réalisée sur des séquence sans injection créés à l'aide d'impulsions de radiofréquences qui marquent les protons du sang circulants (séquences ASL pour Arterial Spin Labeling)

Les données de l'IRM dépendent des caractéristiques de chaque machine, ce qui rend aléatoire les comparaisons des données obtenues chez un même patient sur des machines différentes.

Par ailleurs, il n'y a pas de relation directement proportionnelle entre le signal obtenu et la concentration du produit de contraste, par effet paramagnétique, spécialement à haute concentration.

6.4.2. PET H2O

Le PET H2O est considéré comme une technique de référence pour calculer le BF et la perméabilité vasculaire. L'eau marquée diffuse librement dans les tissus et des courbes de concentration du traceur en fonction du temps peuvent être obtenues. Cependant, la nécessité d'un équipement lourd à proximité pour produire le traceur (un cyclotron est nécessaire à la production de l'oxygène radioactif et celui-ci possède une demi-vie courte) est un obstacle majeur au développement de cette technique en pratique quotidienne.

6.4.3. Echographie de contraste (84)

L'arrivée des produits de contraste a positionné la technique ultrasonore comme une technique d'imagerie fonctionnelle de choix. Le principe repose sur l'injection intraveineuse en bolus de microbulles d'hexafluorure de soufre (2-3 μm).

Ces agents de contraste ont la particularité de réfléchir intensément les ondes ultrasonores. Ceci en fait un outil de détection fine de la microvascularisation. Le développement des logiciels de perfusion et des logiciels de quantification donne la possibilité de réaliser une évaluation de la perfusion tumorale.

Les principaux avantages de cette technique sont sa disponibilité, sa facilité

d'exécution et l'absence quasi totale de contre-indication. De plus, la détermination de la courbe de perfusion tumorale à partir des données brutes assure de recueillir, au cours du temps, une intensité proportionnelle à l'intensité rétrodiffusée par les microbulles. Les agents de contraste utilisés en ultrasons sont uniquement intravasculaire ce qui simplifie la modélisation des courbes.

Mais, en contrepartie, puisque l'agent de contraste ultrasonore reste uniquement intravasculaire, il n'est pas possible de calculer le coefficient de perméabilité. De plus cet examen reste opérateur-dépendant et ne peut être réalisé que pour des tumeurs peu profondes, accessibles à l'échographie. L'étude manque d'exhaustivité, se limitant le plus souvent à une ou deux lésions.

7. Applications spécifiques du scanner de perfusion hépatique

7.1. Cirrhose

L'évolution de la cirrhose se caractérise par une altération progressive de l'architecture et de la physiologie normale du foie. Il en résulte une modification des paramètres de la microcirculation. Dans cette pathologie, la diminution du flux porte est compensée par une augmentation du flux artériel, avec pour conséquence une augmentation de l'HAF. De plus, cette diminution du flux global est responsable d'un allongement du TTM.

Hashimoto et al. (85) ont montré que la chute du taux de BF était en rapport avec la sévérité de l'hépatopathie. Van Beers et al. (86) ont retrouvé une augmentation de l'HAF et du TTM chez les patients cirrhotiques. De plus, il existait une corrélation significative entre la sévérité de l'atteinte en fonction du score de Child et le taux d'HAF, TTM et BF.

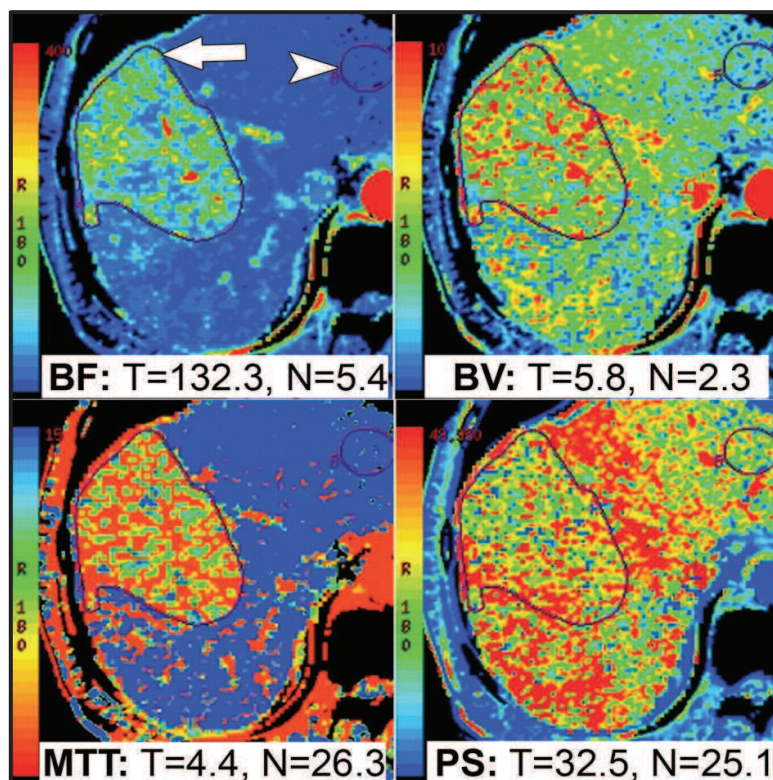
Le scanner de perfusion hépatique se révèle donc être une méthode permettant d'estimer de manière non invasive la sévérité de l'atteinte cirrhotique

7.2. Carcinome hépato-cellulaire

Le scanner de perfusion est une technique permettant de quantifier la vascularisation tumorale et l'angiogénèse des CHC avancés de manière reproductible (74). On retrouve ainsi une augmentation de BF, BV, HAF, PS et une diminution du TTM. Une étude a mis en avant une augmentation des paramètres de perfusion en cas de tumeur bien différenciée (80) par rapport aux CHC peu différenciés. Cependant, le

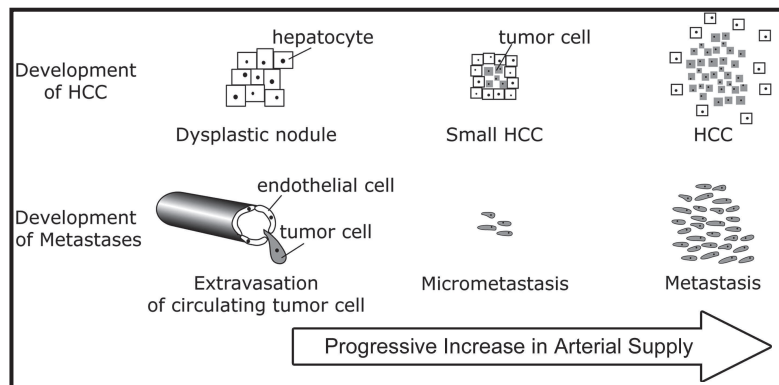
principal intérêt de cette modalité reste le suivi des patients bénéficiant d'un traitement antiangiogénique, tel que le Sorafenib. Il permet un suivi thérapeutique et un suivi de l'efficacité du traitement, ceci d'autant plus que les critères RECIST sont très souvent difficilement applicables en cas de CHC avancés (87).

Cartographie couleur des données de perfusion chez un patient de 62 ans présentant un CHC du lobe droit, comparaison des données T=tumeur et N= tissu adjacent (74).



Un autre rôle envisageable du TDM de perfusion dans le cadre de cette pathologie est la détection de petits CHC et leur distinction des nodules dysplasiques. Cette imagerie bénéficie d'une résolution spatio-temporelle élevée. Les paramètres calculés permettent l'estimation de l'artérialisation des lésions, et donc le passage d'un nodule dysplasique de bas grade vers un « vrai » CHC (88).

Schéma illustrant le développement du CHC et des métastases parallèlement à l'augmentation de l'artérialisation de la lésion (d'après Pandharipande)(88)



7.3. Métastases hépatiques

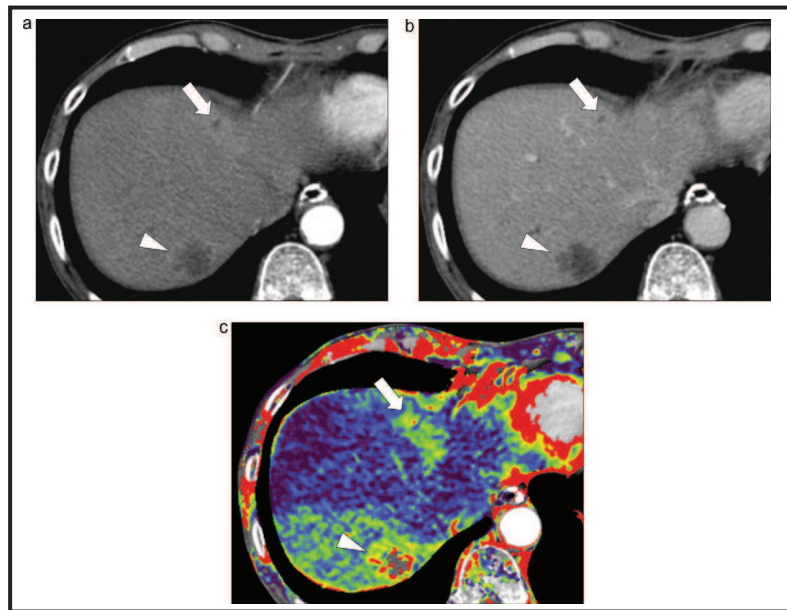
La technique du scanner de perfusion trouve également son utilité dans l'évaluation des lésions secondaires, caractérisées par une suppléance artérielle accrue. Globalement, les métastases, toutes pathologies confondues sont le siège d'une augmentation de BF, BV et PS par rapport au parenchyme adjacent (89).

Les métastases hypervasculaires comme les tumeurs neuroendocrines ou les mélanomes sont parfois difficilement visibles au temps portal. Le scanner de perfusion permet d'améliorer leur détection en visualisant l'augmentation de l'HAF de la lésion (90).

Dans le cas des métastases hypovasculaires telles que les lésions secondaires de cancer colo-rectal, cet examen va retrouver une augmentation des paramètres de perfusion du tissu bordant la tumeur. Des études ont également révélé les performances du scanner de perfusion dans la détection de micro-métastases (91)(92).

Le scanner de perfusion semble également utile afin d'évaluer l'efficacité de nouvelles thérapies sur les lésions secondaires telles que la radiofréquence ou la chimioembolisation. Ippolito et al. (90) (91) démontrent son intérêt dans le suivi après traitement ciblé, notamment dans l'appréciation d'un résidu tumoral hyperartérialisé.

TDM hépatique injecté : (a) temps artériel, (b) temps portal, (c) cartographie de HAF
Lésion secondaire d'un adénocarcinome rectal au sein du segment VIII, présentant un centre hypodense avec rehaussement périphérique typique, HAF très augmenté en périphérie (en rouge). Lésion micronodulaire au sein du segment IV d'aspect équivoque, l'augmentation nette de l'HAF (en vert) au contact de la lésion confirme le diagnostic de métastase (95).



Il a été démontré qu'une nette augmentation des paramètres de perfusion en pré-thérapeutique était un facteur prédictif de bonne réponse au traitement (96)(94).

Le scanner de perfusion hépatique est un excellent outil dans le cadre du suivi thérapeutique des patients présentant des lésions secondaires traités par antiangiogéniques (97).

C'est le cas des métastases hépatiques de cancer colique traités par bevacizumab et qui sont l'objet de notre étude.

I. OBJECTIFS

La mise en place d'un protocole de scanner de perfusion hépatique a constitué le premier temps de notre étude.

Nous avons ensuite évalué sa faisabilité sur une population de patients présentant des métastases hépatiques de cancer colique traité par chimiothérapie en association à de l'Avastin.

Chez ces patients, nous avons analysé les différences existant entre les paramètres de perfusion des lésions secondaires hépatiques et le foie « sain » adjacent. Secondairement, nous avons analysé les modifications des paramètres de perfusion induites par le traitement sur les métastases hépatiques au cours du temps et confronté ces données à l'évaluation morphologique standard que constituent les critères RECIST.

II. MATERIEL ET METHODES

1. Patients

L'étude s'est déroulée sur 7 mois entre juillet 2012 et janvier 2013 au CHU Charles Nicolle à Rouen. L'ensemble des patients inclus, suivis dans le service de gastro-entérologie du CHU, présentait un cancer colique traité par chimiothérapie associé à du bevacizumab et était adressé pour bilan d'évaluation tomodensitométrique.

Les critères d'inclusion ont été les suivants : âge supérieur à 18 ans, présence de métastase(s) hépatique(s) synchrones ou métachrone(s) du cancer colique, traitement par chimiothérapie en association à du bevacizumab.

Tous les cancers coliques étaient des adénocarcinomes dont la preuve a été faite histologiquement. Le diagnostic de métastases hépatiques a été réalisé par imagerie : TDM ou IRM.

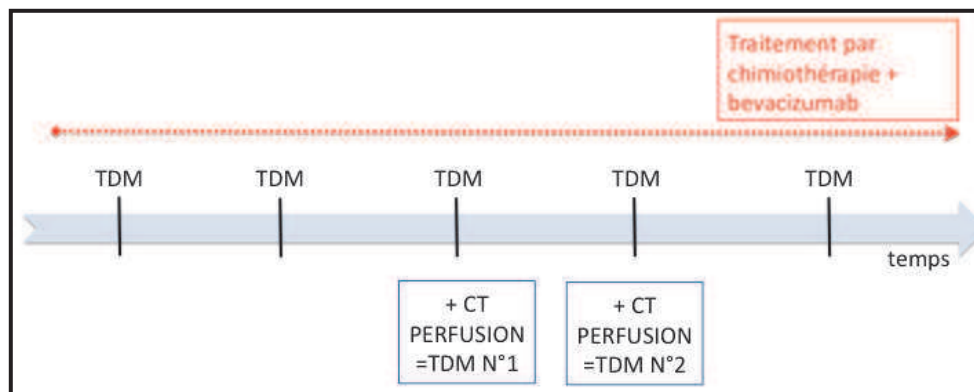
Les patients présentant des contre-indications à la technique d'imagerie par TDM, notamment à l'injection de produits de contraste iodés, ont été exclus de l'étude.

Les données cliniques recueillies dans les dossiers des patients ont été les suivantes : antécédents médicaux et chirurgicaux, type de chimiothérapie associée

au bevacizumab et nombre de cures reçues au moment de la réalisation du scanner de perfusion hépatique.

Les scanners de perfusion hépatique étaient à chaque fois réalisés dans le même temps que le TDM thoraco-abdomino-pelvien demandé par les oncologues digestifs dans le cadre du suivi habituel. La réalisation de cet examen impliquait uniquement la réalisation d'acquisitions complémentaires dont le patient était informé, sans modification des délais habituels. Ainsi, deux TDM de perfusion étaient réalisés pour chaque patient : un premier scanner de perfusion hépatique (TDM n°1) intégré à une évaluation scanographique morphologique n et un second TDM de perfusion (TDM n°2) réalisé lors de l'évaluation suivante $n+1$.

Intégration des protocoles de scanner de perfusion hépatique dans le suivi du patient



2. Scanner de perfusion hépatique

2.1. Protocole d'acquisition

L'ensemble des examens a été réalisé sur le même scanner 64 détecteurs (HD750 Discovery, General Electric, Milwaukee, USA). La mise en place du protocole de scanner de perfusion hépatique a nécessité la rédaction d'une fiche de protocole (Annexe) et une formation spécifique des manipulateurs.

Il comportait une première phase d'acquisition abdominale, en apnée, centrée sur le foie, sans injection de produit de contraste, permettant de repérer les lésions secondaires et le tronc porte.

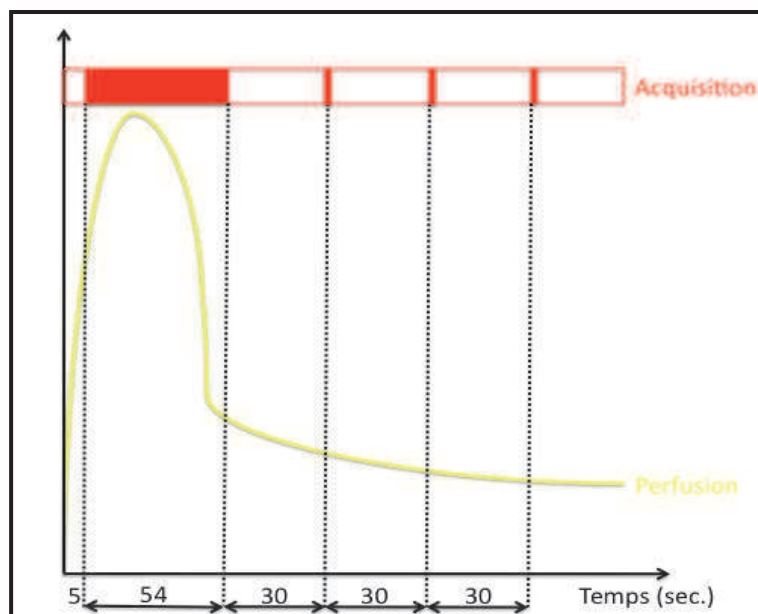
La seconde phase d'acquisition était celle de perfusion hépatique. L'hélice était positionnée d'après les données de la phase sans injection, permettant de s'assurer de la présence dans le champ d'étude de l'aorte, du tronc porte et de lésions secondaires hépatiques. Cette acquisition était réalisée après injection de 50 cc de

produit de contraste iodé intraveineux : Omnipaque 350 (iohexol, GE Healthcare Inc.) à un débit de 5 cc/sec, débutant 5 secondes après le début de l'injection de produit de contraste. Grâce au mode « shuttle », permettant une couverture maximale de 14 cm de hauteur, 32 passages successifs étaient réalisés lors d'une première série, générant des coupes de 5 mm d'épaisseur, pour une durée totale de 54,38 sec. Cette séquence était donc réalisée en respiration libre. Une ceinture de contention abdominale était installée de façon à minimiser les artefacts générés par la respiration, on demandait également au préalable au patient de respirer de façon calme et peu ample pendant la durée de cette séquence.

Cette phase de perfusion était complétée par 5 passages uniques à 30 secondes d'intervalle chacun, en apnée, pour une durée totale d'acquisition d'environ 3min et 30 sec. Les paramètres étaient fixes pour toutes ces séquences.

Enfin, la dernière séquence correspondait à la réalisation d'un TDM thoraco-abdomino-pelvien « classique » après réinjection de 80 cc de produit de contraste, avec une acquisition thoraco-abdominale au temps artériel et une acquisition abdomino-pelvienne au temps portal.

Schématisation du protocole d'acquisition TDM



Paramètres utilisés lors des différentes phases d'acquisition scanographique

	Acquisition sans injection	Perfusion hépatique	Acquisition TAP avec injection
Tension (kVp)	100	100	100
Intensité (mA)	350	200	350
Rotation (sec/tour)	0,7	0,4	0,6
Vitesse de table (mm/rotation)	55	55	55
Vitesse de balayage (mm/sec.)	78,57	137,5	91,66
Pitch	1,375	1,375	1,375
Epaisseur de coupe (mm)	1,25	5	1,25
Nombre de passages	1	32	1
Temps total d'acquisition (sec.)	4,64	54,38	11,3

2.2. Analyse des données morphologiques

Un relevé des critères RECIST 1.1 « classiques » des lésions cibles était fait pour chaque patient dans l'interprétation de son examen. Toutes les lésions hépatiques ont été mesurées dans leur plus grand diamètre dans un plan axial strict sur des coupes de 5 mm, conformément aux recommandations RECIST. Nous avons ainsi défini le « volume tumoral hépatique » comme la somme des diamètres de l'ensemble des lésions secondaires hépatiques étudiées chez un même patient sur un même examen.

Les lésions hépatiques ont également été classées en trois catégories, conformément aux critères de Chun. Le groupe n°3 correspond aux lésions de densité hétérogène, avec prise de contraste annulaire et une interface mal définie

entre la lésion et le parenchyme adjacent. Le groupe n°1 correspond aux lésions hypodenses, homogènes, aux contours bien définis sans prise de contraste. Le groupe n°2 correspond aux lésions mixtes des groupes n°1 et 3.

2.3. Analyse des données de perfusion hépatique

Toutes les données ont été transférées sur une console de post traitement (Advantage Workstation 4.4, General Electric) et analysées grâce à un logiciel dédié (CT perfusion 4D[®], General Electric).

Pour chaque scanner, une ROI était tracée dans l'aorte abdominale à hauteur du tronc cœliaque, et non au sein de l'artère hépatique car son petit calibre ne permet pas des mesures fiables. Une seconde ROI était tracée au sein du tronc porte. Compte tenu des mouvements respiratoires, sa position était adaptée à chaque phase.

Il était ainsi généré des courbes de rehaussement artérielles et portales en fonction du temps (TDC : Time Density Curve). La courbe artérielle présente un pic précoce et rapide correspondant à l'arrivée du produit de contraste dans l'aorte puis chute brutalement. On note ensuite un second pic très discret correspondant à la recirculation de l'agent de contraste. La TDC portale a une présentation très différente avec un pic de survenue plus tardive, moins intense et moins rapide, puis une phase de plateau de décroissance très lente. La qualité de ces courbes permettait d'apprécier le bon positionnement des ROI et également la qualité globale de l'examen.

Positionnement initial des ROI et courbes obtenues

A : ROI artérielle ; B : ROI portale ; C : TDC artérielle (courbe rouge) et portale (verte)



Le logiciel utilisé pour le calcul des paramètres de perfusion est basé sur le modèle de déconvolution qui stipule que la courbe de concentration parenchymateuse est proportionnelle au produit de convolution de la courbe de concentration artérielle avec la fonction F.R(t) ou IRF. L'IRF s'obtient alors par déconvolution de la courbe parenchymateuse avec la courbe artérielle, calcul facilité par la relation de linéarité existant entre la concentration d'iode et le rehaussement en UH.

L'IRF permet ainsi le calcul du TTM (Temps de Transit Moyen) d'où découle le calcul des paramètres : BV (Blood Volume), BF (Blood Flow), PS (produit Perméabilité-Surface) et HAF (Hepatic Arterial Fraction).

Pour chaque examen, un contourage manuel en 2D de chaque métastase était réalisé, permettant de générer une TDC parenchymateuse. Le logiciel dédié permettait de calculer les différents paramètres de perfusion hépatiques dans une ROI définie et également de générer des cartographies couleur de chaque paramètre. Deux ROI, créées pour chaque examen, au sein du foie adjacent aux lésions, permettaient de calculer les données de perfusion du foie considéré comme « sain ».

3. Analyse statistique

A partir des données obtenues par métastase, nous avons calculé la valeur moyenne de chaque paramètre de perfusion sur l'ensemble des métastases de chaque patient.

Nous avons également calculé, pour chaque patient, la valeur moyenne des données de perfusion du foie sain.

La comparaison des données moyennes a été réalisée à l'aide du test des rangs signés de Wilcoxon.

La corrélation entre les taux de variation du volume tumoral hépatique et les taux de variation des paramètres de perfusion entre le TDM n°1 et le TDM n°2 a été estimée à l'aide du test de corrélation de Pearson.

Les analyses statistiques ont été réalisées via le logiciel statistique « R ».

Une valeur de $p < 0,05$ a été retenue comme significative.

III.RESULTATS

1. Patients

Notre étude a inclus 14 patients dont 9 hommes (64%) et 5 femmes (36%).

L'âge moyen était de 70 ans avec des extrêmes allant de 52 à 86 ans.

Tous ces patients étaient traités par bevacizumab en association à une chimiothérapie au moment de la réalisation du premier scanner de perfusion hépatique (TDM n°1). Le protocole de chimiothérapie associé était le FOLFOX 4 simplifié (LV5FU2 simplifié + oxaliplatine) pour 5 patients, le FOLFIRI (LV5FU2 simplifié + irinotécan) pour 6 patients et le XELIRI (irinotécan + capécitabine) pour les 3 patients restants.

2. Scanner de perfusion

Pour 2 patients, seule la perfusion du foie sain a été étudiée lors du TDM n°1. Pour un de ces patients, le champ d'acquisition ne couvrait pas la métastase. Chez le second patient, on a retrouvé une régression quasi-complète des lésions hépatiques lors de la réalisation du premier TDM de perfusion, ne permettant pas leur étude. En raison de l'absence de données exploitables concernant les métastases sur ce premier examen, le second TDM de perfusion n'a pas été réalisé chez ces deux patients.

Les données concernant le délai moyen entre ces deux examens et le nombre de cures de bevacizumab reçues au préalable sont détaillées dans le tableau n°1.

Seuls 7 patients ont bénéficié de la réalisation d'un second TDM de perfusion. Un patient est décédé dans l'intervalle. Deux patients ont été perdus de vue. Compte tenu de l'apparition d'effets secondaires majeurs, le bevacizumab a été arrêté chez un patient. Enfin, l'injection de produit de contraste iodée n'a pas pu être réalisée chez un patient en raison de l'apparition d'une insuffisance rénale aigue.

Tous les examens étaient de bonne qualité avec des TDC correctes permettant une estimation objective optimale des paramètres de perfusion. Les cartographies couleur générées par le logiciel étaient satisfaisantes.

La tolérance de l'examen était très bonne. Les patients étaient prévenus de la réalisation d'acquisitions complémentaires allongeant la durée totale de l'examen et de leurs particularités, notamment du mode « shuttle » de la perfusion. La rédaction d'une fiche de protocole et la formation des manipulateurs à ce type d'examen a

également été réalisée.

En ce qui concerne la dose délivrée, le PDL (produit dose-longueur) moyen était de 2483 mGy•cm pour la perfusion et le PDL total moyen de 3632 mGy•cm

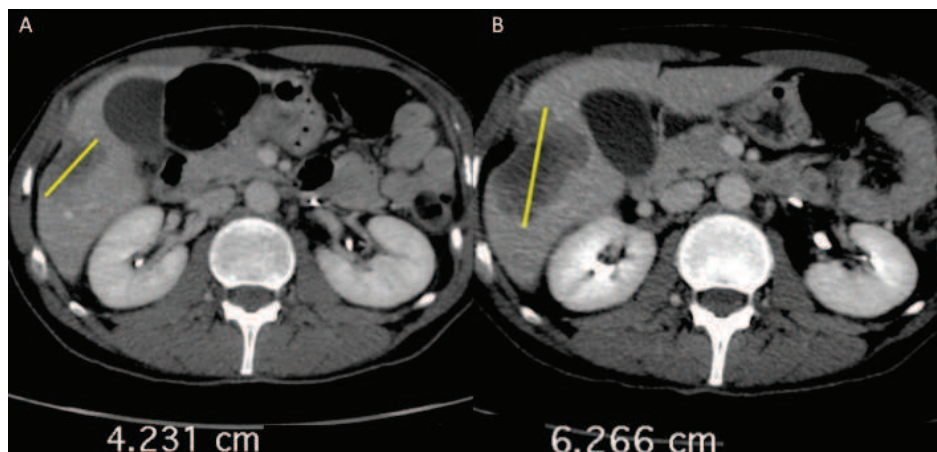
Tableau n°1

	Moyenne	Minimum	Maximum
Délai TDM n°1- TDM n°2 (jours)	105,44	73	153
Nombre de cures avant TDM n°1	6,78	0	13
Nombre de cures avant TDM n°2	11,66	5	20
Nombre de cures entre les deux TDM	4,77	1	10

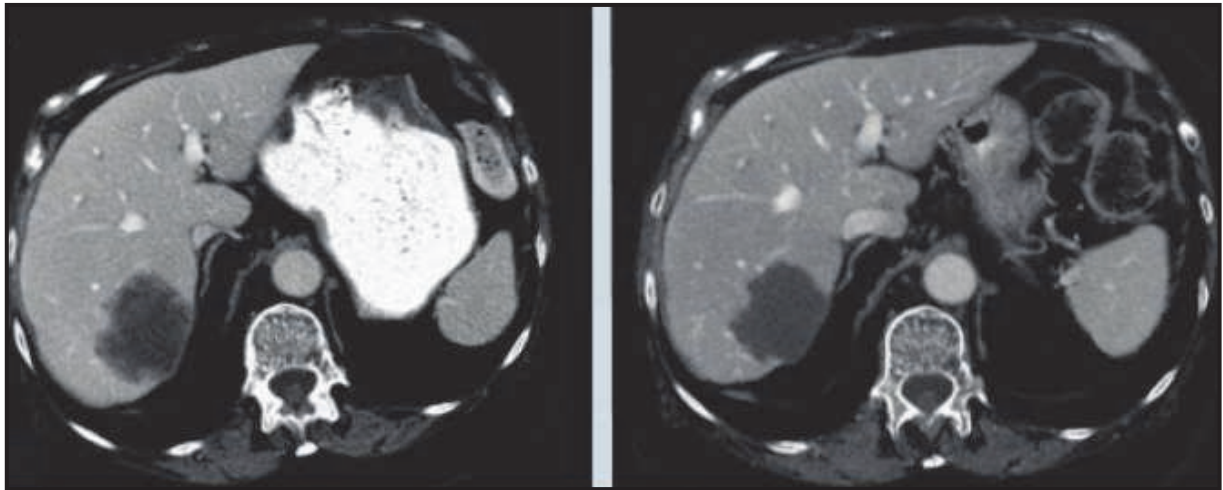
3. Evaluation standard des métastases

Sur l'ensemble des examens réalisés, le nombre moyen de métastases par patient était de 5,95, avec des extrêmes de 0 à 21. Au total, 66 métastases ont été analysées sur les TDM de perfusion n°1 et 56 sur les TDM n°2. Toutes les lésions ont été mesurées dans leur grand diamètre selon les critères RECIST. Le diamètre moyen des métastases était de 3,97 cm sur les TDM n°1 et de 2,62 cm sur les TDM n°2, avec des extrêmes de 0,7 cm à 13,9 cm.

Mesure du grand diamètre d'une lésion hépatique selon RECIST sur deux TDM successifs : aspect en faveur d'une progression

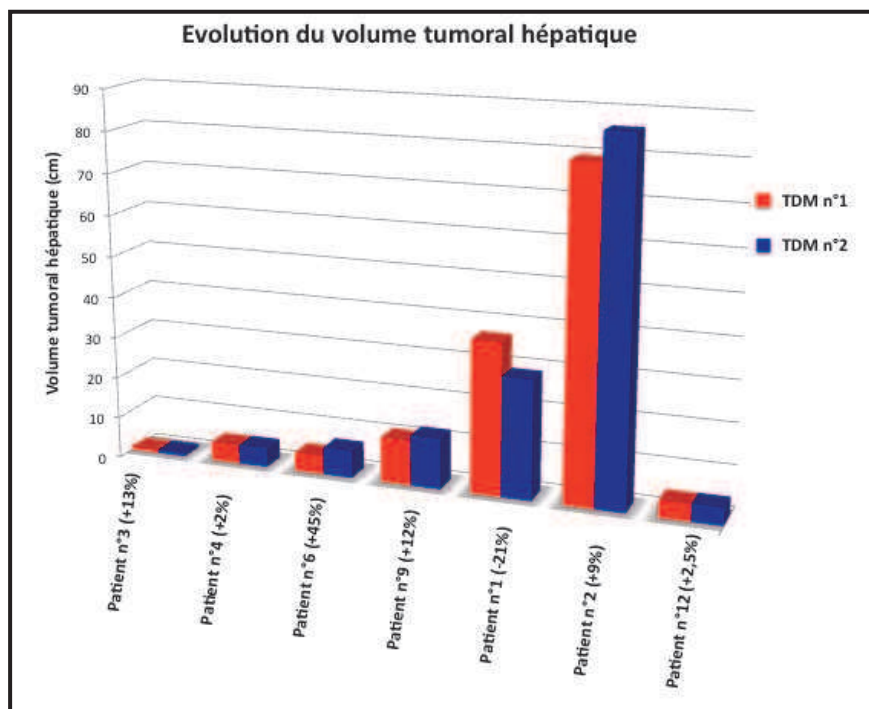


Métastase hépatique de cancer colique traité par bevacizumab, aspect de réponse optimale selon les critères de Chun : lésion de grade 3 initial ayant évolué vers une lésion de grade 1



Le volume tumoral hépatique, prenant en compte toutes les métastases étudiées a été calculé pour chaque examen. Son taux de variation était faiblement positif (entre +2% et +13%) chez 5 patients et élevé chez un patient (+45%). Chez un patient, le taux de variation était négatif (-21%)

Evolution du volume tumoral hépatique et taux de variation entre les deux TDM de perfusion



Selon les critères de Chun, 4 patients ont été considérés stables, la majorité de leurs lésions étant de grade 2 ou 3 sur le TDM n°1 sans modification sur le TDM n°2.

2 patients ont été considérés en réponse incomplète selon les critères de Chun avec un passage d'une majorité de lésions secondaires d'un grade 3 vers un grade 2.

Un patient a été considéré en progression selon en raison d'un passage de l'ensemble de ses lésions d'un grade 2 à un grade 3.

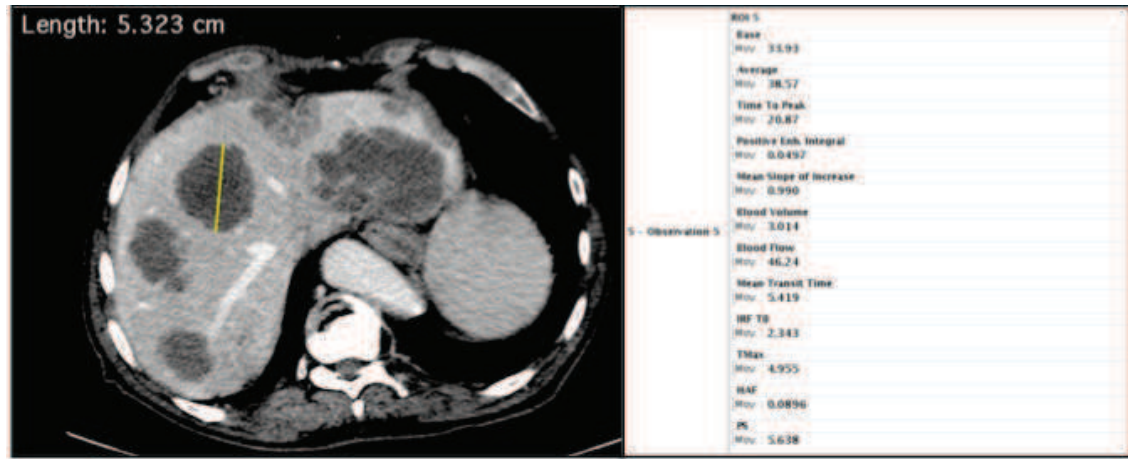
4. Evaluation des paramètres de perfusion hépatique

A l'exception d'un seul examen, le champ d'acquisition de perfusion couvrait toutes les lésions hépatiques. Seules les plus représentatives, facilement contourables ont été étudiées. Au total, les données de perfusion ont été analysées pour 66 métastases sur les TDM n°1 et 56 sur les TDM n°2.

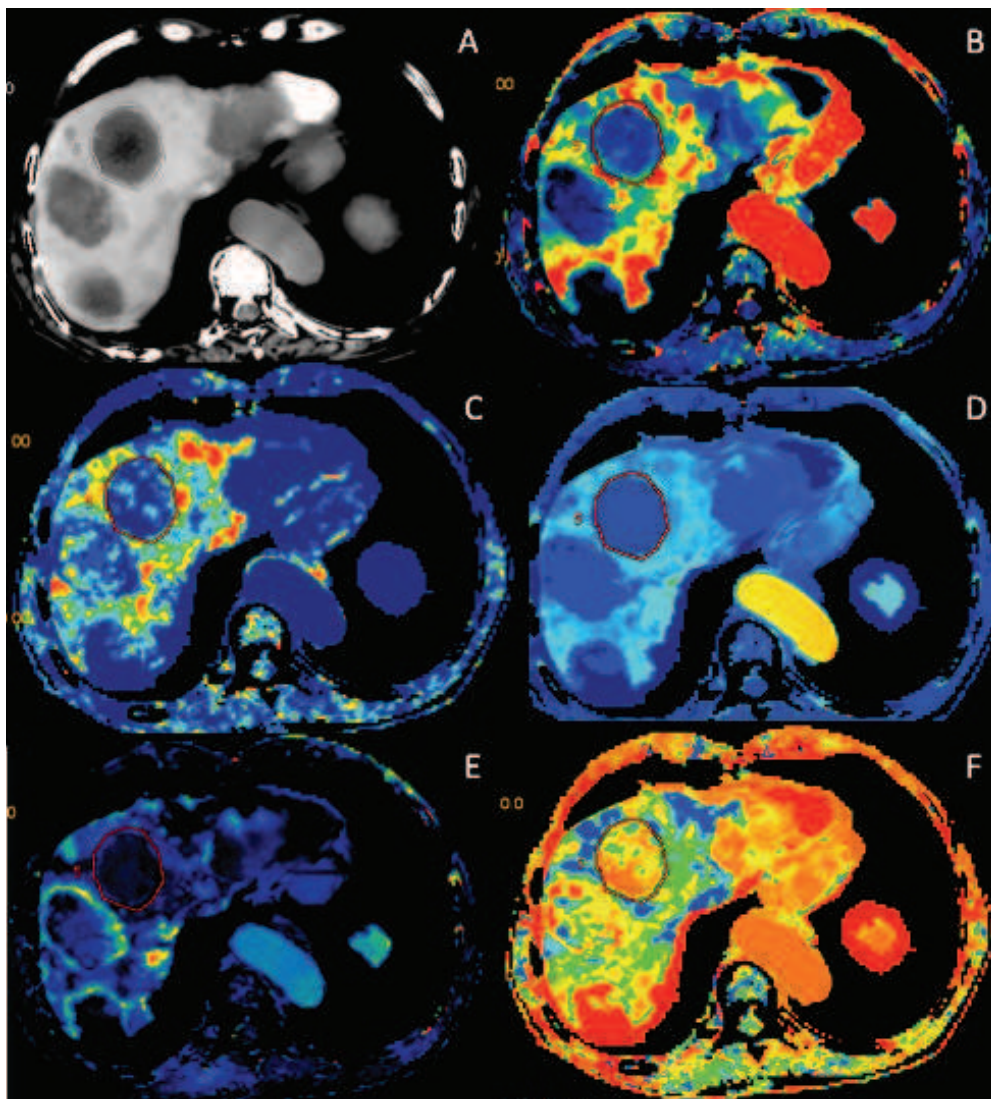
Données moyennes des paramètres de perfusion des métastases sur le TDM n°1

	BF (mL/min×100g)	BV(mL/100g)	HAF(%)	TTM (sec.)	PS(mL/100g)
Patient n°1	105,5	9,63	27	11,3	11,2
Patient n°2	42,3	4,11	19	8,36	7,93
Patient n° 3	95,23	19,37	33	13,45	4,9
Patient n°4	65,58	12,85	28,6	16,36	17,51
Patient n°5	26,13	4,52	27	13,69	9,48
Patient n°6	91,13	8,49	28	12,93	6,041
Patient n°7	44,18	5,754	26,2	11,627	2,625
Patient n°8	258,4	20,55	15,2	11,7	38,01
Patient n°9	109,15	31,04	24,6	18,6	4,053
Patient n°10	148,94	10,549	12,8	7,976	15,225
Patient n°11	46,19	6,753	33	15,38	6,144
Patient n°12	100,995	14,597	51,6	11,264	7,413

Mesure du diamètre d'une métastase hépatique et paramètres de perfusion



Scanner de perfusion hépatique : exemple de contourage d'une métastase hépatique, cartographies correspondantes des différents paramètres de perfusion hépatique (A : image moyenne ; B: BF ; C: HAF ; D: BV ; E: PS ; F : TTM)



5. Comparaison des paramètres foie sain – métastases hépatiques

Les paramètres de perfusion entre foie sain et métastases hépatiques ont été comparés sur le TDM n°1. Les résultats sont exprimés dans le tableau suivant. Nous avons mis en évidence une différence significative entre le foie sain et les métastases concernant le volume sanguin (BV), le temps de transit moyen (TTM) et la fraction d'artérialisation hépatique (HAF). En revanche, aucune différence n'a été retrouvée concernant les deux paramètres restants : BF (flux sanguin) et PS (produit perméabilité-surface).

Comparaison des moyennes des paramètres de perfusion foie sain vs métastases

	Moyenne foie sain	Moyenne métastases	Valeur de p
BF (mL/min×100g)	109,16	94,48	p=0,42
BV (mL/100g)	23,71	12,35	p=0,001
TTM (sec.)	17,4	12,72	p=0,001
HAF (%)	27	40	p=0,027
PS (mL/100g)	11,28	10,87	p=0,85

6. Evolution des paramètres de perfusion des métastases entre les deux TDM

Des différences significatives ont été mises en évidence entre les TDM n°1 et n°2 concernant le blood flow (BF) et le blood volume (BV). Aucune différence n'a été retrouvée pour les paramètres suivants : TTM, HAF et PS.

Comparaison des moyennes des paramètres de perfusion des métastases TDM n°1 vs TDM n°2

	Moyenne TDM n°1	Moyenne TDM n°2	Valeur de p
BF (mL/min×100g)	87,12	54,17	p=0,046
BV (mL/100g)	14,3	8,21	p=0,031
TTM (sec.)	13,2	13,1	p=0,93
HAF (%)	30	33	p=0,93
PS (mL/100g)	8,43	7,68	p=0,93

7. Confrontation avec l'évaluation morphologique standard

Sur l'ensemble de nos 7 patients, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation significative entre le taux de variation tumoral hépatique et le taux de variation de chaque paramètre de perfusion.

Pour les 4 patients considérés comme stables selon les critères de Chun, le taux de variation du volume tumoral était faiblement positif (de +2% à +13%).

2 patients ont été considérés en réponse incomplète selon les critères de Chun. Pour le patient n°1, cette réponse incomplète était associée à une baisse de tous les paramètres de perfusion sur le TDM n°2 et à un taux de variation tumoral négatif de -21%. Malgré un taux de variation tumoral de +45%, le patient n°6 était répondeur selon Chun, avec une diminution de BF, BV et HAF sur le second TDM de perfusion.

Un patient a été considéré en progression selon Chun. Pour ce patient, il a été retrouvé une augmentation de BV, TTM, HAF et PS ainsi qu'un taux de variation tumoral positif.

Taux de variation Δ (%) par patient, du volume tumoral hépatique, des valeurs moyennes des paramètres de perfusion et évolution selon les critères de Chun

	Δ volume tumoral hépatique	Δ valeurs moyennes paramètres					Evolution selon Chun
		BF	BV	TTM	HAF	PS	
Patient n° 1	-21	-56	-57	-12	-56	-5	Réponse incomplète
Patient n°6	+45	-40	-58	+4	-25	+3,5	Réponse incomplète
Patient n°2	+9	-2	+21	+22	+54	+6,5	Progression
Patient n°3	+13	+3,3	-18	-3,8	+1	-20	stable
Patient n°4	+2	-40	-13	+22	+120	-57	stable
Patient n°9	+12	-50	-77	-21	+41	+61	stable
Patient n°12	+2,5	-40	-46	-3,4	-33	+40	stable

Sur l'ensemble de nos 7 patients, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation significative entre le taux de variation tumoral hépatique et le taux de variation de chaque paramètre de perfusion.

Pour les 4 patients considérés comme stables selon les critères de Chun, le taux de variation du volume tumoral était faiblement positif (de +2% à +13%).

2 patients ont été considérés en réponse incomplète selon les critères de Chun. Pour le patient n°1, cette réponse incomplète était associée à une baisse de tous les paramètres de perfusion sur le TDM n°2 et à un taux de variation tumoral négatif de -21%. Malgré un taux de variation tumoral de +45%, le patient n°6 était répondeur selon Chun, avec une diminution de BF, BV et HAF sur le second TDM de perfusion.

Un patient a été considéré en progression selon Chun. Pour ce patient, il a été retrouvé une augmentation de BV, TTM, HAF et PS ainsi qu'un taux de variation tumoral positif.

V. DISCUSSION

L'émergence des thérapies ciblées en oncologie a révélé les limites des critères RECIST dans le domaine du suivi thérapeutique en raison du peu d'effets induits par ces traitements sur la taille des lésions tumorales. Le développement croissant de ces nouveaux traitements a imposé la mise en place de nouveaux critères d'évaluation, parmi lesquels l'imagerie fonctionnelle occupe une place de plus en plus importante. Le scanner de perfusion apparaît comme une technique de choix, permettant d'évaluer de manière objective les paramètres de la perfusion tumorale. Au cours du suivi cancérologique, cette modalité permet d'apprécier la modification des paramètres induits par un traitement, témoin de son efficacité thérapeutique indépendamment de la modification de la taille de la lésion.

Nous avons choisi d'étudier, à l'aide du scanner de perfusion, les effets induits par un traitement ciblé antiangiogénique : le bevacizumab, sur les lésions secondaires hépatiques de patients présentant un cancer colique métastatique. En effet, chez ces patients, des études ont rapporté un réel bénéfice sur la survie des patients sans modification significative des critères RECIST. L'association de cet agent ciblé à une chimiothérapie est responsable d'une dévascularisation tumorale, qui est un bon signe de réponse au traitement sans pour autant qu'on ne constate de modification de taille. Cet effet thérapeutique peut cependant être apprécié et quantifié par l'imagerie fonctionnelle et notamment le scanner de perfusion hépatique.

Notre étude démontre la faisabilité du scanner de perfusion hépatique dans l'évaluation en routine des patients atteints d'un cancer colique présentant des lésions secondaires hépatiques traités par bevacizumab en association à une chimiothérapie. Tous les examens réalisés ont fournis des données exploitables.

Cette modalité, couplée à une évaluation morphologique « traditionnelle », allonge d'environ 5 minutes le temps d'examen et nécessite une implication du radiologue et de l'équipe paramédicale

Nous avons mis en évidence une diminution significative de BV (Blood Volume), du TTM (Temps de Transit Moyen) et une augmentation significative de HAF(Hepatic Arterial Fraction) au sein des métastases traitées par rapport au parenchyme sain. Ces résultats corroborent l'ensemble des données de la littérature qui mettent en

évidence ces mêmes différences entre foie sain et métastases. Ces données s'expliquent par l'artérialisation de la lésion, à l'origine d'une augmentation de HAF, et de sa pression de perfusion, à l'origine d'une diminution du TTM.

Cependant, les données paramétriques brutes fournies dans les différentes études sont extrêmement variables, concernant aussi bien les paramètres du foie sain que les paramètres des métastases hépatiques de cancer colique. Ainsi, pour Ng et al. (97) les médianes des différents paramètres étudiés pour le foie sain étaient les suivantes : BF= 181 mL/min/100g ; BV= 22,3 mL/100g ; TTM= 9,6 sec. ; PS= 41,6 mL/min/100g.

Dans une étude comparant les paramètres retrouvés dans le foie sain et le foie cirrhotique (86), les mesures moyennes du foie sain étaient BF= 108±34 mL/min/100g ; HAF= 17±16 % et TTM= 16±5 sec.

Dans une autre étude sur le CHC (Carcinome hépato-cellulaire)(74), les données moyennes concernant le foie sain étaient : BF= 14,9±2,8 mL/min/100g ; BV= 2,6±0,9 mL/100g ; TTM= 8,1±3,1 sec. ; PS= 23,5±8,2 mL/min/100g.

Ceci rend bien compte de la grande variabilité des données. Ng et al ont ainsi montré dans leur étude que la différence d'un même paramètre sur deux examens réalisés successivement sur un même sujet, sur une même machine, pouvait atteindre 75% (97)(98). Ceci peut s'expliquer par l'existence d'une variabilité interindividuelle mais également par l'effet des thérapies systémiques sur le foie non tumoral.

Cette variabilité peut aussi s'expliquer par la différence dans la réalisation des protocoles, l'utilisation de machine différente et donc d'algorithme de calcul différent. Kanda et al. (99) ont ainsi retrouvé des différences significatives pour l'estimation de la perfusion entre les trois principales méthodes analytiques que sont : la méthode de la pente maximale, le modèle de déconvolution et le modèle bicompartimental.

Il existe également des facteurs individuels expliquant ces différences comme les mouvements du patient ou l'incapacité à respirer de manière douce et peu ample. Cette condition peut cependant être améliorée par le positionnement d'une ceinture de contention. L'examen peut également être réalisé en apnée si besoin mais les résultats sont de moins bonne qualité (100). La méthode de contourage manuel des lésions en 2D, fastidieuse et chronophage, est également sujette à une variabilité inter et intra-observateur, pouvant expliquer des disparités de mesure.

On retrouve également ce manque de reproductibilité des données brutes au sein des métastases hépatiques de cancer colo-rectal traités par chimiothérapie. Le seul

paramètre semblant reproductible dans les différentes études est l'HAF. Joo et al. (101) retrouvent une moyenne de $55,7 \pm 15,3$ %, Kim et al (102) une moyenne de 57,1%.

Ceci remet en cause le caractère reproductible du scanner de perfusion hépatique. Cependant, en appliquant une standardisation des protocoles, il est possible de réaliser le suivi, et d'apprécier l'efficacité thérapeutique d'un patient donné. Ceci d'autant plus qu'il s'agit d'un examen simple, réalisable en routine, le plus souvent dans le même temps que le scanner d'évaluation « morphologique »

En comparant nos données à celles de la littérature, on constate que les auteurs retrouvent en plus une diminution de BF et une augmentation de PS au sein des métastases. Pour le paramètre BF, on notera chez nos patients une tendance à la diminution du BF des métastases par rapport au parenchyme adjacent, mais restant non significative. Pour des raisons techniques, imputables au constructeur, les dernières phases d'acquisition à 30 secondes n'ont pas pu être analysées. Ceci limite donc le temps d'acquisition, temps qui s'avère nécessaire pour estimer de façon fiable la perméabilité. Ceci est donc très probablement à l'origine d'une sous-estimation de PS, expliquant sa non significativité.

Dans notre étude, l'effet du traitement par bevacizumab seul sur la modification des paramètres de perfusion des métastases n'a pu être étudié indépendamment de l'effet des chimiothérapies associées. Cependant, l'HAF moyenne estimée à 0,3 sur le TDM n°2 est moins élevée que l'index d'artérialisation décrit dans les autres études, où les patients étaient traités par chimiothérapie seule. Cette différence peut être attribuée à l'adjonction de l'antiangiogénique.

Seuls BV et BF étaient significativement diminués sur le TDM n°2 par rapport au TDM n°1. L'absence de diminution significative, normalement attendue, des autres paramètres peut en premier lieu être attribuée à un manque de patients. D'autre part, la très grande majorité de nos patients avait déjà bénéficié d'au moins une cure de chimiothérapie avant la réalisation du TDM n°1. Cela peut expliquer les faibles différences retrouvées entre les deux examens car les paramètres étaient déjà modifiés par l'effet thérapeutique avant le premier scanner.

Un seul de nos patients (patient n°1) a bénéficié de la réalisation d'un scanner de perfusion avant l'introduction de la chimiothérapie associée au bevacizumab. Sur le

TDM n°2, ce patient apparaissait répondeur selon les critères de Chun avec des métastases passant toutes de classe 3 à 2, associée à une diminution du volume tumoral estimée à 21%. Cette réponse était confirmée de manière objective par les données du scanner de perfusion n°1 versus n°2 : BF(mL/min/100g) = 105,5 vs 46,6 ; BV(mL/100g)= 9,63 vs 4,11 ; TTM(sec.)= 11,3 vs 9,8 ; HAF= 0,27 vs 0,11 ; PS(mL/min/100g)= 11,25 vs 10,71. Les taux de variation paramétriques sont tous négatifs avec un taux de variation de HAF, critère le plus pertinent à -56%.

On décrit également chez le patient n°2 le cas inverse. Il présentait, entre les deux examens, une très discrète augmentation du volume tumoral hépatique (+9%). En revanche, l'ensemble des lésions classées 2 selon Chun sur le TDM n°1, apparaissait de grade 3 sur le TDM n°2. Là encore, le calcul des paramètres de perfusion permettait d'argumenter de manière objective et plus formelle la progression : BF(mL/min/100g) = 42,33 vs 41,52 ; BV(mL/100g)= 4,1 vs 5 ; TTM(sec.)= 8,3 vs 10,3 ; HAF= 0,19 vs 0,3 ; PS(mL/min/100g)= 7,93 vs 8,46. Les taux de variation paramétriques de BV, TTM, HAF et PS étaient positifs, avec là encore une variation de HAF importante à +56%, traduisant l'artérialisation des lésions et donc un échappement au traitement antiangiogénique.

Cette tendance a été confirmée par la relecture de l'examen dans son intégralité mettant en évidence l'apparition de métastases pulmonaires, signant la progression.

Notre étude de faisabilité a permis la mise en place d'un protocole de scanner de perfusion hépatique et a confirmé la possibilité de réalisation de cet examen en routine dans le cadre du suivi des patients. Les résultats sont cependant limités par le faible nombre de patients. 14 patients ont été recrutés, parmi lesquels 7 ont bénéficié de la réalisation de deux TDM de perfusion successifs. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre le taux de variation tumoral et les taux de variation des paramètres de perfusion. Néanmoins, nos résultats tendent vers ce qui était potentiellement attendu à savoir la modification des paramètres de perfusion des métastases induites par le traitement antiangiogénique et le caractère insuffisant des critères morphologiques RECIST face aux nouvelles thérapies ciblées.

Une des principales limites à la généralisation du TDM de perfusion est son caractère irradiant. Dans notre étude, nous avons réalisé pour chaque patient une acquisition de repérage sans injection, suivie de l'acquisition de perfusion puis de

l'acquisition thoraco-abdomino-pelvienne « classique ».

Ces doses délivrées sont importantes. Les NRD (niveau de recommandation diagnostique) de l'IRSN recommandent une dose reçue de 800mGy.cm pour une hélice abdomino-pelvienne, équivalent à une dose efficace de 12 mSv. Ceci est cependant à pondérer dans cette population de patients, qui présentait un cancer multi-métastatique avec un pronostic sombre à court ou moyen terme. Cette limite constitue le principal frein à la mise en place de protocoles et explique en grande partie la faible quantité d'études portant sur le sujet. En revanche, l'engouement pour cette technique est à l'origine d'études prometteuses permettant de minimiser la dose reçue.

En effet, à l'exception du scanner de perfusion cérébral, dans le cadre des AVC ischémiques (103), il n'existe pas de recommandation concernant les paramètres d'acquisition (kV, mAs, fréquence d'acquisition, durée totale d'acquisition ou encore modèle mathématique utilisé) du scanner de perfusion hépatique. Chaque protocole se base sur le principe ALARA « as low as reasonably achievable », tentant de réduire les doses au maximum tout en gardant une qualité d'examen suffisante pour estimer correctement les paramètres de perfusion. Une étude réalisée sur fantôme (104), retrouve en effet des paramètres quasiment comparables à 400 mAs et 100 mAs en utilisant la méthode de la pente maximale. L'acquisition sans injection réalisée à 80 kV est également suffisante pour repérer les lésions et le tronc porte permettant de positionner le ROI.

On peut également envisager d'étudier uniquement les lésions hépatiques les plus représentatives et non l'intégralité des lésions. Dans l'éventualité où le scanner de perfusion met en évidence une réponse thérapeutique de celles-ci, on peut envisager le même cas de figure pour les autres lésions secondaires. Dans ce cas, cela permettrait de réduire le nombre de coupes nécessaires et donc l'irradiation.

De nouvelles techniques telles que l'ASiR pour « Adaptive Statistical iterative Reconstruction (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) maintenant disponible avec la perfusion permettent d'envisager d'importantes réductions de la dose délivrée. Son utilisation permet d'offrir une qualité d'examen similaire à une dose plus faible par rapport à l'algorithme de rétro-projection usuel. De plus, lorsque l'ASiR est utilisée à la même dose, il permet d'obtenir une meilleure qualité d'image que celle obtenue à dose équivalente sans ASiR (87).

Ces moyens permettront certainement à court terme, de rendre le surcroît d'irradiation engendré par l'examen de perfusion « acceptable » et de généraliser son utilisation comme c'est le cas pour le TDM de perfusion cérébral.

VI. CONCLUSION

Notre étude rend compte de la faisabilité du TDM de perfusion en routine dans le suivi des patients présentant des métastases hépatiques d'un cancer colique.

Malgré son caractère irradiant, cet examen, en association aux critères morphologiques, permet de quantifier de manière objective l'effet thérapeutique induit par un traitement antiangiogénique tel que le bevacizumab en association à une chimiothérapie. L'avènement des thérapies ciblées a révélé les limites des critères RECIST 1.1. L'imagerie fonctionnelle apparaît être une technique de choix dans le suivi des patients bénéficiant de ce type de traitement.

Cependant, une étude à plus grande échelle, sur une importante cohorte de patients apparaît nécessaire avant de valider le scanner de perfusion dans le suivi des patients. L'arrivée sur le marché de nouvelles méthodes de réduction de dose d'irradiation pourrait permettre le développement de cette modalité d'imagerie.

REFERENCES

1. Les données - Institut National Du cancer [Internet]. [cited 2013 Sep 4]. Available from: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-thematiques/1-types-cancer/11-cancer-colorectal.html>
2. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, et al. Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline From the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*. 2008 May;134(5):1570–95.
3. Evaluation épidémiologique du programme de dépistage organisé du cancer colorectal en France. Première évaluation depuis la généralisation du programme pour 46 départements sur la période 2008-2009. Saint-Maurice: Institut de veille Sanitaire; 2012;29.
4. Belleannée G. [The TNM system: only 3 letters for a rich but sometimes ambiguous language]. *Ann Pathol*. 2006 Dec;26(6):435–444; quiz 418.
5. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN Categorization for Colon Cancer Based on National Survival Outcomes Data. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 30;28(2):264–71.
6. Odze RD, Goldblum JR. *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas: Expert Consult: Online and Print*. Elsevier Health Sciences; 2009.
7. Terry MB, Neugut AI, Bostick RM, Sandler RS, Haile RW, Jacobson JS, et al. Risk Factors for Advanced Colorectal Adenomas A Pooled Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(7):622–9.
8. Williams AR, Balasooriya BA, Day DW. Polyps and cancer of the large bowel: a necropsy study in Liverpool. *Gut*. 1982 Oct;23(10):835–42.
9. Geoghegan JG, Scheele J. Treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 1999 Feb;86(2):158–69.
10. Yedibela S, Klein P, Feuchter K, Hoffmann M, Meyer T, Papadopoulos T, et al. Surgical Management of Pulmonary Metastases from Colorectal Cancer in 153 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2006 Sep 29;13(11):1538–44.
11. Adam R, Vibert E. Traitement des métastases hépatiques de cancer colorectal. *Emc - Gastro-Entérologie*. 2008 Jan;3(1):1–16.
12. Luciani A. et al. Imagerie des métastases hépatiques. *Emc - Radiol - Imag Médicale Abdominale - Dig*. 2007 Jan;1 –18.
13. Vilgrain V, Régent D, Bret P. *Imagerie de l'abdomen*. Paris: Médecine sciences publications-[Lavoisier]; 2010.
14. Hagspiel KD, Neidl KF, Eichenberger AC, Weder W, Marincek B. Detection of liver metastases: comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and unenhanced MR imaging at 1.5 T with dynamic CT, intraoperative US, and percutaneous US. *Radiology*. 1995 Aug;196(2):471–8.
15. *Echographie de contraste methodologie et applications cliniques* [Internet]. Paris; Berlin: Springer; 2007 [cited 2013 Sep 3]. Available from: <http://public.eblib.com/EBLPublic/PublicView.do?ptiID=371723>
16. Oldenburg A, Albrecht T. [Baseline and contrast-enhanced ultrasound of the liver in tumor patients]. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980. 2008 Oct;29(5):488–98.
17. Taouli B, Koh D-M. Diffusion-weighted MR Imaging of the Liver1. *Radiology*. 2010 Jan 1;254(1):47–66.
18. SNFGE (Société Nationale Française de Gastroentérologie. Thesaurus national de cancérologie digestive Cancer du colon métastatique [Internet]. 2011. Available from: www.tncd.org
19. SNFGE (Société Nationale Française de Gastroentérologie. Thesaurus national de cancérologie digestive Cancer du rectum [Internet]. 2012. Available from: www.tncd.org

20. LiverMetSurvey Sanofi-Aventis [Internet]. [cited 2013 Sep 4]. Available from: <http://www.livermetsurvey.org/>
21. Corvol P. Bases moléculaires de l'angiogenèse tumorale. *Ann Pathol.* 2010 Nov;30(5):32–6.
22. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol - Cell Physiol.* 2001 Jun 1;280(6):C1358–C1366.
23. Ferrara N, Davis-Smyth T. The Biology of Vascular Endothelial Growth Factor. *Endocr Rev.* 1997 Feb 1;18(1):4–25.
24. Grothey A, Galanis E. Targeting angiogenesis: progress with anti-VEGF treatment with large molecules. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009 Jul 28;6(9):507–18.
25. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med.* 1971 Nov 18;285(21):1182–6.
26. Folkman J. Tumor Angiogenesis Factor. *Cancer Res.* 1974 Aug 1;34(8):2109–13.
27. Carmeliet P. VEGF as a Key Mediator of Angiogenesis in Cancer. *Oncology.* 2005;69(3):4–10.
28. Warren RS, Yuan H, Matli MR, Gillett NA, Ferrara N. Regulation by vascular endothelial growth factor of human colon cancer tumorigenesis in a mouse model of experimental liver metastasis. *J Clin Invest.* 1995 Apr;95(4):1789–97.
29. Frank RE, Saclarides TJ, Leurgans S, Speziale NJ, Drab EA, Rubin DB. Tumor angiogenesis as a predictor of recurrence and survival in patients with node-negative colon cancer. *Ann Surg.* 1995 Dec;222(6):695–9.
30. Choi HJ, Hyun MS, Jung GJ, Kim SS, Hong SH. Tumor angiogenesis as a prognostic predictor in colorectal carcinoma with special reference to mode of metastasis and recurrence. *Oncology.* 1998 Dec;55(6):575–81.
31. Venook A. Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2005 Apr;10(4):250–61.
32. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2335–42.
33. Halimi J-M, Azizi M, Bobrie G, Bouché O, Deray G, des Guetz G, et al. Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques: Recommandations Françaises pour la Pratique (SN, SFHTA, APNET, FFCO). *Néphrologie Thérapeutique.* 2008;4(7):602–15.
34. Y. Menu. Évaluation par imagerie en oncologie : de la définition des standards internationaux à l'exercice pratique. *Emc Radiol Imag Médicale Abdominale - Dig.* 2009 Jan;1–12.
35. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981 Jan 1;47(1):207–14.
36. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, 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 Feb 2;92(3):205–16.
37. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2009 Jan;45(2):228–47.
38. Delumeau S, Lebigot J, Ridereau-Zins C, Bouvier A, Boursier J, Aubé C. Aspects et évaluation post-thérapeutiques des lésions du foie après traitement non chirurgical. *J Radiol.* 2011 Jul;92(7-8):632–58.
39. Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature.* 1993 Apr 29;362(6423):841–4.
40. De Bazelaire C, Calmon R, Chapellier M, Pluvinage A, Frija J, de Kerviler E.

Imagerie TDM et IRM de l'angiogenèse tumorale. *Bull Cancer (Paris)*. 2010;97(1):79–90.

41. Boonsirikamchai P, Asran MA, Maru DM, Vauthey J-N, Kaur H, Kopetz S, et al. CT findings of response and recurrence, independent of change in tumor size, in colorectal liver metastasis treated with bevacizumab. *Ajr Am J Roentgenol*. 2011 Dec;197(6):W1060–1066.
42. Chun YS, Vauthey J-N, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M, et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *Jama J Am Med Assoc*. 2009 Dec 2;302(21):2338–44.
43. Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, de Lope CR, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer*. 2009 Feb 1;115(3):616–23.
44. Choi H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:4–7.
45. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):2013–9.
46. Dromain C. Contribution de l'imagerie à la compréhension de la maladie angiogénique: apport de la tomographie. [cited 2013 Apr 24]; Available from: <http://www.jle.com/fr/VEGF/VEGF.SOM.16/6-9.pdf>
47. García-Figueiras R, Goh VJ, Padhani AR, Baleato-González S, Garrido M, León L, et al. CT perfusion in oncologic imaging: a useful tool? *Ajr Am J Roentgenol*. 2013 Jan;200(1):8–19.
48. Miles KA, Hayball M, Dixon AK. Colour perfusion imaging: a new application of computed tomography. *Lancet*. 1991 Mar 16;337(8742):643–5.
49. Lee T-Y, Purdie TG, Stewart E. CT imaging of angiogenesis. *Q J Nucl Med Off Publ Ital Assoc Nucl Med Aimn Int Assoc Radiopharm Iar*. 2003 Sep;47(3):171–87.
50. Lacrosniere E. Intérêt du scanner de perfusion dans le cadre de l'accident vasculaire ischémique et des tumeurs encéphaliques. [Rouen]: UFR médecine; 2008.
51. Renault G. Etude de la perfusion en échographie de contraste [doctorat en physique]. [Université Paris-Sud IX];
52. Miles KA. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? *Br J Radiol*. 2003 Apr 1;76(904):220–31.
53. Heymann MA, Payne BD, Hoffman JI, Rudolph AM. Blood flow measurements with radionuclide-labeled particles. *Prog Cardiovasc Dis*. 1977 Aug;20(1):55–79.
54. Peters AM, Gunasekera RD, Henderson BL, Brown J, Lavender JP, De Souza M, et al. Noninvasive measurement of blood flow and extraction fraction. *Nucl Med Commun*. 1987 Oct;8(10):823–37.
55. Miles KA. Measurement of tissue perfusion by dynamic computed tomography. *Br J Radiol*. 1991;64(761):409–12.
56. Lee T-Y. Functional CT: physiological models. *Trends Biotechnol*. 2002;20(8):S3–S10.
57. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical Evaluation of Blood-to-Brain Transfer Constants from Multiple-Time Uptake Data. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1983 Mar;3(1):1–7.
58. Miles KA, Charnsangavej C, Lee FT, Fishman EK, Horton K, Lee TY. Application of CT in the investigation of angiogenesis in oncology. *Acad Radiol*. 2000 Oct;7(10):840–50.
59. Johnson JA, Wilson TA. A model for capillary exchange. *Am J Physiol*. 1966 Jun;210(6):1299–303.
60. St. Lawrence KS, Lee T-Y. An Adiabatic Approximation to the Tissue Homogeneity Model for Water Exchange in the Brain: I. Theoretical Derivation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998 Dec;1365–77.

61. St. Lawrence KS, Lee T-Y. An Adiabatic Approximation to the Tissue Homogeneity Model for Water Exchange in the Brain: II. Experimental Validation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1998 Dec;1378–85.
62. MEIER P, ZIERLER KL. On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Appl Physiol.* 1954 Jun;6(12):731–44.
63. Miles KA, Hayball MP, Dixon AK. Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT. *Radiology.* 1993 Aug;188(2):405–11.
64. Thng CH, Koh TS, Collins DJ, Koh DM. Perfusion magnetic resonance imaging of the liver. *World J Gastroenterol Wjg.* 2010 Apr 7;16(13):1598–609.
65. Koh TS, Thng CH, Lee PS, Hartono S, Rumpel H, Goh BC, et al. Hepatic Metastases: In Vivo Assessment of Perfusion Parameters at Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging with Dual-Input Two-Compartment Tracer Kinetics Model. *Radiology.* 2008 Oct 1;249(1):307–20.
66. Dawson P. Functional imaging in CT. *Eur J Radiol.* 2006 Dec;60(3):331–40.
67. Purdie TG, Henderson E, Lee TY. Functional CT imaging of angiogenesis in rabbit VX2 soft-tissue tumour. *Phys Med Biol.* 2001 Dec;46(12):3161–75.
68. Cenic A, Nabavi DG, Craen RA, Gelb AW, Lee TY. Dynamic CT measurement of cerebral blood flow: a validation study. *Ajnr Am J Neuroradiol.* 1999 Jan;20(1):63–73.
69. Gillard JH, Minhas PS, Hayball MP, Bearcroft PW, Antoun NM, Freer CE, et al. Assessment of quantitative computed tomographic cerebral perfusion imaging with H2(15)O positron emission tomography. *Neurol Res.* 2000 Jul;22(5):457–64.
70. Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer. *Am J Pathol.* 1995 Jul;147(1):9–19.
71. Long X, Cao J, Shi L, Li W, Liu H. [MSCT perfusion imaging and its correlation with perfusion parameters, survivin expression, MVD, and pathologic grade in hepatocellular carcinomas]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2009 Nov;34(11):1096–102.
72. Goetti R, Leschka S, Desbiolles L, Klotz E, Samaras P, von Boehmer L, et al. Quantitative computed tomography liver perfusion imaging using dynamic spiral scanning with variable pitch: feasibility and initial results in patients with cancer metastases. *Invest Radiol.* 2010 Jul;45(7):419–26.
73. Reiner CS, Roessle M, Thiesler T, Eberli D, Klotz E, Frauenfelder T, et al. Computed tomography perfusion imaging of renal cell carcinoma: systematic comparison with histopathological angiogenic and prognostic markers. *Invest Radiol.* 2013 Apr;48(4):183–91.
74. Sahani DV, Holalkere N-S, Mueller PR, Zhu AX. Advanced hepatocellular carcinoma: CT perfusion of liver and tumor tissue--initial experience. *Radiology.* 2007 Jun;243(3):736–43.
75. Sahani DV, Kalva SP, Hamberg LM, Hahn PF, Willett CG, Saini S, et al. Assessing tumor perfusion and treatment response in rectal cancer with multisection CT: initial observations. *Radiology.* 2005 Mar;234(3):785–92.
76. Guyennon A. Perfusion characterization of liver metastases from endocrine tumors: Computed tomography perfusion. *World J Radiol.* 2010;2(11):449.
77. Goh V, Halligan S, Gharpuray A, Wellsted D, Sundin J, Bartram CI. Quantitative Assessment of Colorectal Cancer Tumor Vascular Parameters by Using Perfusion CT: Influence of Tumor Region of Interest. *Radiology.* 2008 Jun 1;247(3):726–32.
78. D'Assignies G, Couvelard A, Bahrami S, Vullierme M-P, Hammel P, Hentic O, et al. Pancreatic endocrine tumors: tumor blood flow assessed with perfusion CT reflects angiogenesis and correlates with prognostic factors. *Radiology.* 2009 Feb;250(2):407–16.
79. Koukourakis MI, Mavani I, Kouklakis G, Pitiakoudis M, Minopoulos G, Manolas C, et al. Early antivascular effects of bevacizumab anti-VEGF monoclonal antibody on colorectal carcinomas assessed with functional CT imaging. *Am J Clin Oncol.* 2007 Jun;30(3):315–8.
80. Zhu AX, Holalkere NS, Muzikansky A, Horgan K, Sahani DV. Early antiangiogenic

- activity of bevacizumab evaluated by computed tomography perfusion scan in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist*. 2008 Feb;13(2):120–5.
81. Jiang T, Kambadakone A, Kulkarni NM, Zhu AX, Sahani DV. Monitoring response to antiangiogenic treatment and predicting outcomes in advanced hepatocellular carcinoma using image biomarkers, CT perfusion, tumor density, and tumor size (RECIST). *Invest Radiol*. 2012 Jan;47(1):11–7.
 82. Fournier LS, Oudard S, Thiam R, Trinquart L, Banu E, Medioni J, et al. Metastatic renal carcinoma: evaluation of antiangiogenic therapy with dynamic contrast-enhanced CT. *Radiology*. 2010 Aug;256(2):511–8.
 83. Miller JC, Pien HH, Sahani D, Sorensen AG, Thrall JH. Imaging Angiogenesis: Applications and Potential for Drug Development. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Feb 2;97(3):172–87.
 84. Lassau N, Roche A. [Imaging and angiogenesis: DCE-US (dynamic contrast enhanced-ultrasonography)]. *Bull Cancer (Paris)*. 2007 Jul;94 Spec No:S247–253.
 85. Hashimoto K, Murakami T, Dono K, Hori M, Kim T, Kudo M, et al. Assessment of the severity of liver disease and fibrotic change: the usefulness of hepatic CT perfusion imaging. *Oncol Rep*. 2006 Oct;16(4):677–83.
 86. Van Beers BE, Leconte I, Materne R, Smith AM, Jamart J, Horsmans Y. Hepatic perfusion parameters in chronic liver disease: dynamic CT measurements correlated with disease severity. *Ajr Am J Roentgenol*. 2001 Mar;176(3):667–73.
 87. Okada M, Kim T, Murakami T. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: state of the art CT evaluation (perfusion CT/volume helical shuttle scan/dual-energy CT, etc.). *Abdom Imaging*. 2011 Jan 26;36(3):273–81.
 88. Pandharipande PV, Krinsky GA, Rusinek H, Lee VS. Perfusion Imaging of the Liver: Current Challenges and Future Goals. *Radiology*. 2005 Mar 1;234(3):661–73.
 89. Shi G-F, Wang Q, Li Z-G, Wang S-J, DU Y, Wang Y-N. [Blood supply of liver metastatic tumors observed by both CT arterial portography via superior mesenterica arterial and multi-slice spiral CT perfusion imaging]. *Ai Zheng Aizheng Chin J Cancer*. 2007 Nov;26(11):1257–62.
 90. Spira D, Schulze M, Sauter A, Brodoefel H, Brechtel K, Claussen C, et al. Volume perfusion-CT of the liver: Insights and applications. *Eur J Radiol*. 2012 Jul;81(7):1471–8.
 91. Meijerink MR, van Waesberghe JHTM, van der Weide L, van den Tol P, Meijer S, van Kuijk C. Total-liver-volume perfusion CT using 3-D image fusion to improve detection and characterization of liver metastases. *Eur Radiol*. 2008 Oct;18(10):2345–54.
 92. Cuenod C, Leconte I, Siauve N, Resten A, Dromain C, Poulet B, et al. Early changes in liver perfusion caused by occult metastases in rats: detection with quantitative CT. *Radiology*. 2001 Feb;218(2):556–61.
 93. Ippolito D, Bonaffini PA, Capraro C, Leni D, Corso R, Sironi S. Viable residual tumor tissue after radiofrequency ablation treatment in hepatocellular carcinoma: evaluation with CT perfusion. *Abdom Imaging*. 2013 Jun;38(3):502–10.
 94. Ippolito D, Bonaffini P-A, Ratti L, Antolini L, Corso R, Fazio F, et al. Hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization: dynamic perfusion-CT in the assessment of residual tumor. *World J Gastroenterol Wjg*. 2010 Dec 21;16(47):5993–6000.
 95. Joo I, Lee JM, Kim KW, Klotz E, Han JK, Choi BI. Liver metastases on quantitative color mapping of the arterial enhancement fraction from multiphase CT scans: Evaluation of the hemodynamic features and correlation with the chemotherapy response. *Eur J Radiol*. 2011 Dec;80(3):e278–e283.
 96. Leggett DA, Kelley BB, Bunce IH, Miles KA. Colorectal cancer: diagnostic potential of CT measurements of hepatic perfusion and implications for contrast enhancement protocols. *Radiology*. 1997 Dec;205(3):716–20.
 97. Sabir A, Schor-Bardach R, Wilcox CJ, Rahmanuddin S, Atkins MB, Kruskal JB, et al. Perfusion MDCT Enables Early Detection of Therapeutic Response to Antiangiogenic

Therapy. *Am J Roentgenol.* 2008 Jul;191(1):133–9.

98. Ng CS, Chandler AG, Wei W, Herron DH, Anderson EF, Kurzrock R, et al. Reproducibility of CT perfusion parameters in liver tumors and normal liver. *Radiology.* 2011;260(3):762–70.

99. Ronot M, Lambert S, Daire J-L, Lagadec M, Doblus S, Garteiser P, et al. Can we justify not doing liver perfusion imaging in 2012? *Diagn Interv Imaging* [Internet]. 2013 Jul [cited 2013 Sep 5]; Available from: <https://www-sciencedirect-com.frodon.univ-paris5.fr/science/article/pii/S2211568413002040>

100. Kanda T, Yoshikawa T, Ohno Y, Kanata N, Koyama H, Takenaka D, et al. CT hepatic perfusion measurement: Comparison of three analytic methods. *Eur J Radiol.* 2012 Sep;81(9):2075–9.

101. Kandel S, Meyer H, Hein P, Lembcke A, Rueckert J-C, Rogalla P. Comparison of free breathing versus breath-hold in perfusion imaging using dynamic volume CT. *Insights Imaging.* 2012 May 1;3(4):323–8.

102. Kim DH, Kim SH, Im S-A, Han S-W, Goo JM, Willmann JK, et al. Intermodality comparison between 3D perfusion CT and 18F-FDG PET/CT imaging for predicting early tumor response in patients with liver metastasis after chemotherapy: Preliminary results of a prospective study. *Eur J Radiol.* 2012 Nov;81(11):3542–50.

103. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors JJ, Harbaugh RE, Higashida RT, et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke J Cereb Circ.* 2009 Nov;40(11):3646–78.

104. Ramirez-Giraldo JC, Thompson SM, Krishnamurthi G, Knudsen BE, Woodrum DA, Callstrom MR, et al. Evaluation of strategies to reduce radiation dose in perfusion CT imaging using a reproducible biologic phantom. *Ajr Am J Roentgenol.* 2013 Jun;200(6):W621–627.

105. Da Costa C., Da Costa S. *la bible des NANAS : 1000 conseils vie pratique.* Eds l'Archipel ;2011.

PROCOLE TDM PERFUSION HEPATIQUE (Thèse Clément)

Généralités:

- Indication: patient présentant des métastases hépatiques d'un cancer colique traité par chimiothérapie en association avec un traitement antiangiogénique par Bevacizumab (AVASTIN®)
- Principes (idem TDM de perfusion cérébrale): séries de coupes hépatiques répétées rapidement dans le temps après injection de produit de contraste afin d'étudier la perfusion du parenchyme hépatique.
- But: évaluer les modifications de perfusion des métastases hépatiques induites par l'AVASTIN®.

Préparation du patient:

- Vérifier la fonction rénale
- Poser une VAV de bon calibre (KT vert voire gris si possible)
- Remplir l'injecteur avec 150 cc de produit de contraste environ
- Installer le patient pieds dans l'anneau.
- Prévenir le patient que son examen va être un peu particulier par rapport à ce qu'il connaît avec une acquisition supplémentaire et une injection en 2 temps.
- Avant la première phase d'acquisition correspondant à la perfusion, expliquer au patient la nécessité de **respirer de façon douce et peu ample** pendant la perfusion (1min. environ) afin d'optimiser l'examen.
- Prévenir le patient que, durant cette phase, il va effectuer une série d'allers et retours dans l'anneau (16)

Réalisation de l'examen:

1/Prendre le protocole perfusion hépatique

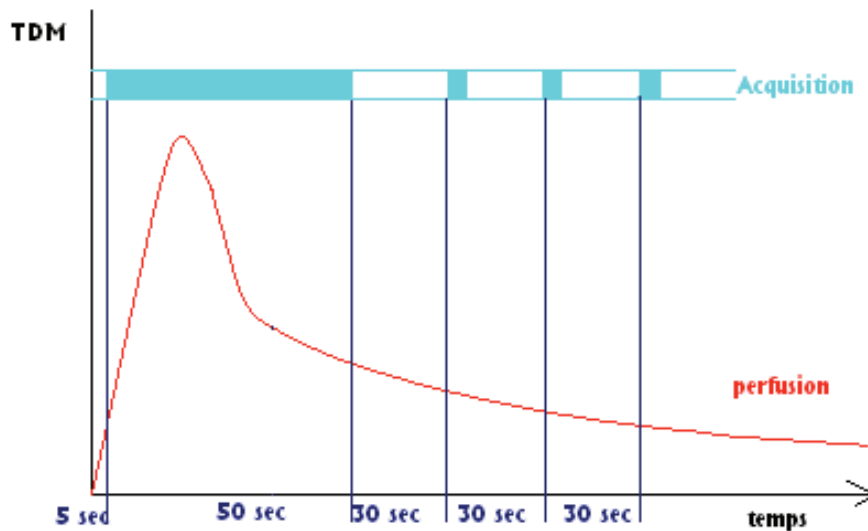
2/Scout TAP

3/Hélice abdominale de repérage sans injection: repérer et noter la coupe passant par le tronc porte

4/Préparer l'injecteur: 50cc à 5 cc/sec.

5/La série suivante est la série de perfusion hépatique qui se déroule en 4 phases:

- une première série d'acquisitions continues pendant 1 minute environ
- 3 balayages successifs à 30 secondes d'intervalle chacun



6/Centrer la hauteur de la boîte sur le foie en vérifiant d'y intégrer la coupe passant par le tronc porte. (!! La hauteur de la boîte ne peut pas être modifiée)

7/Avant l'acquisition de perfusion, **répéter les consignes sur la respiration et prévenir à nouveau le patient que la table va bouger plusieurs fois pendant la première phase d'acquisition (une minute environ)**

8/Lancer l'acquisition: celle-ci débute 5 secondes après le début de l'injection, le patient fait des allers-retours dans l'anneau pendant 50 secondes.

On réalise ensuite trois balayages successifs toutes les 30 secondes. Avant chacune de ces trois acquisitions, bien dire au patient d'arrêter de respirer.

9/Compléter ensuite l'examen par une acquisition "classique": thoraco-abdominale au temps artériel et abdomino-pelviennne au temps portal après réinjection de 80 cc de produit de contraste à 2,5 cc/ sec.

Bien prévenir le patient de cette nouvelle injection.

Après l'examen:

- Informer le patient de la nécessité d'une bonne hydratation après l'examen.
- Faire un CD de la série de perfusion hépatique à part et l'envoyer sur le PACS.
- Pour le reste de l'examen, faire comme d'habitude (recon, CD et envoi sur le PACS)
- Mettre des étiquettes de coté

Merci ☺ Clément

Introduction :

L'émergence des thérapies ciblées en oncologie a révélé les limites des critères RECIST dans le suivi thérapeutique en raison du peu d'effets induits par ces traitements sur la taille des lésions tumorales. L'imagerie fonctionnelle permet d'apprécier la modification de la perfusion induite par un traitement, témoin de son efficacité thérapeutique, indépendamment de la modification de la taille de la lésion. Nous nous sommes intéressés au scanner de perfusion hépatique dans l'évaluation des patients présentant un cancer colique métastatique traité par un agent ciblé antiangiogénique : le bevacizumab. Tout d'abord, nous avons évalué sa faisabilité dans cette population, puis analysé les différences entre les paramètres de perfusion des métastases et du foie sain adjacent. Nous avons ensuite étudié les modifications des paramètres de perfusion induites par le traitement sur les métastases hépatiques au cours du temps et confronté ces données à l'évaluation morphologique standard que constituent les critères RECIST.

Matériel et méthodes :

Chaque patient a bénéficié de 2 TDM de perfusion hépatique successifs réalisés dans le même temps que le TDM thoraco-abdomino-pelvien du suivi habituel. Les paramètres de perfusion BV (*Blood Volume*), BF (*Blood Flow*), PS (*produit Perméabilité.Surface*), TTM (*Temps de Transit Moyen*) et HAF (*Hepatic Arterial Fraction*) étaient mesurés pour chaque métastase et pour le foie sain. Nous avons défini le « volume tumoral hépatique », dérivé des recommandations RECIST, comme la somme des diamètres de l'ensemble des lésions secondaires d'un patient pour un examen donné. Les métastases étaient classées en 3 groupes, selon les critères de Chun, permettant d'apprécier l'efficacité thérapeutique en fonction des modifications de l'aspect des lésions.

Résultats :

Nous avons inclus 14 patients. 66 métastases ont été étudiées sur le TDM n°1 (diamètre moyen=3,97 cm) et 56 métastases sur le TDM n°2 (diamètre moyen=2,62 cm). Le délai moyen entre les deux TDM était de 105,44 jours. Le taux de variation du volume tumoral était élevé chez 1 patient (+45%), négatif pour 1 patient (-21%) et faiblement positifs pour les autres. Selon Chun, 2 patients étaient en réponse incomplète, 1 en progression, les autres étaient stables. Nous avons retrouvé une différence entre foie sain et métastases concernant BV(p=0,001), TTM(p=0,01) et HAF(p=0,027) et une diminution de BF (p=0,046) et BV (p=0,031) sur le TDM n°2. Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre le taux de variation du volume tumoral et le taux de variation de la perfusion.

Conclusion :

Le TDM de perfusion hépatique, associé au bilan TDM standard est faisable en routine. En plus des critères morphologiques, il permet d'apporter des informations sur la perfusion des lésions chez les patients présentant un cancer colique métastatique traité par bevacizumab. Cette technique apparaît prometteuse pour la quantification de l'effet thérapeutique dans le suivi des patients bénéficiant de ce type de traitement.

Mots-clés : scanner de perfusion hépatique ; métastases hépatiques ; cancer colique métastatique; bevacizumab ; critères RECIST