



Évaluation de la réponse tumorale des formes infiltrantes/endovasculaires de carcinome hépatocellulaire traitées par sorafénib : y a-t-il un intérêt de mesurer la densité tumorale ?

Hasmik Koulakian

► To cite this version:

Hasmik Koulakian. Évaluation de la réponse tumorale des formes infiltrantes/endovasculaires de carcinome hépatocellulaire traitées par sorafénib : y a-t-il un intérêt de mesurer la densité tumorale ? . Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01620349

HAL Id: dumas-01620349

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01620349>

Submitted on 20 Oct 2017

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.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 132

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Évaluation de la réponse tumorale des formes infiltrantes/endovasculaires
de carcinome hépatocellulaire traitées par sorafénib : y a-t-il un intérêt de
mesurer la densité tumorale ?

Présentée et soutenue publiquement
le 3 octobre 2016

Par

Hasmik KOULAKIAN

Née le 14 août 1987 en Arménie

Dirigée par M. Le Docteur Maxime Ronot, MCU-PH

Jury :

Mme Le Professeur Valérie Vilgrain, PU-PH Président

Mme Le Professeur Laure Fournier, PU-PH

M. Le Professeur François Durand, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

A la présidente du Jury,

Valérie VILGRAIN

Je suis fière d’avoir reçu la « formation Beaujon » et heureuse d’avoir profité de vos enseignements, ainsi que de l’ensemble de l’excellente équipe que vous avez construite autour de vous

Je suis honorée de vous avoir en tant que présidente de ma thèse

A mon directeur de thèse,

Maxime RONOT

J’admire ton excellence, ton efficacité, ton sens de la recherche et de la clinique. J’ai pu mesurer à chaque étape de ce travail l’honneur et la chance d’avoir eu ton soutien et ton immense aide. Merci de m’avoir encouragé à travailler du mieux possible

A mon jury,

Laure FOURNIER

Merci de ta présence à ma thèse et de l’intérêt que tu as porté à mon travail. Merci pour ta gentillesse et ton enseignement lors des gardes passées à l’HEGP.

François DURAND

Merci d’avoir accepté de participer à ma thèse, et d’apporter le point de vue clinique indispensable à tout travail radiologique

A mes maîtres

Aux chefs de service et leur équipe, c'est à votre contact que je me suis formée dans chaque spécialité que vous m'avez fait découvrir

Pr Dion, Pr Legmann, Pr Vilgrain, Pr Brillet, Pr Laredo, Dr Zins, Dr Sadik, Pr Carette

Aux chefs de clinique

Dr Bismuth

Dr Safar, Dr Escourrou, Dr Nguyen, Dr Lataud

Dr Lagadec, Dr Benzimra

Dr Bisseret, Dr Piver

Dr Sibileau, Dr Genah

Dr Amato, Dr Corno

Dr Saragoussi, Dr Lecler

Dr Beldjord, Dr Fedida

A mes co-internes,

et à tous ces bons moments passés à l'hôpital

Anna Maheux

Bertrand Bresson, Edouard Purenne, Malik Moustarhfi

Damien Bouda, Anna Maheux, Maeva Dubois, Blanche Bapst, Edouard Hérin,

Gaelle Boustany, Khaled Gouiaa

Shek Kim Delon, Maud Nouri-Neuville

Edouard Purenne, Josep Farras, Pierre Pottecher

Aziz Benlamine, Dominique Cabral, Louis Lasalle, Pierre Adrien Lampson, Paul Lebert

Kim Levand, Coralie Madico, Alix Fechner, Alexis Galloux

Anne Marie Tardivel, Ines Saab, Jean Louis Amegnizin, Olivia Fouque, Louise

Gervais-André, Natalia Shor, Rama Feki, Rama Larroussi

A mes parents, mon plus bel exemple de réussite, dont j'admire le parcours, le courage, la force. Je suis arrivée jusqu'ici grâce à vous, à votre soutien infaillible. Vous avez ressenti les difficiles étapes et vécu les heureux moments avec moi ; ce diplôme, c'est aussi le vôtre

A ma mère, qui m'a poussée vers cette voie

A mon père, est-il possible de répondre un jour à ta question « quand est-ce que tu finiras d'étudier ? »

A Nani, dont l'avis toujours bien trempé m'importe énormément

A Mamie, dont j'aimerais avoir le secret de longévité

A Papi, qui aurait aimé me voir aujourd'hui

A Bella, pour la tendresse infinie que tu me portes

A Souhail, pour tout ce que tu es devenu pour moi, merci pour toute ton aide, tout ton soutien, si précieux, si chers à mes yeux

A Sarah, on se connaît depuis si longtemps, on se ressemble, on se comprend

A Maud, on suit le même parcours depuis la P2, on se soutient et s'entraide toujours. Je suis très heureuse de vivre ce moment le même jour que toi

A mes professeurs de piano,

Ma mère, qui a tout initié.

Marie Ustad, qui m'a hissé très vite plus haut

Ani Gazarian, qui a ouvert mes yeux sur la partition

Levon Mamikonian, pour vous, mon admiration est immense, vous qui m'avez montré mes émotions, au-delà de ce que je pouvais imaginer contenir, j'ai tant à apprendre encore de vous

Table des matières

Remerciements.....	2
Table des figures.....	7
Table des tableaux.....	8
Abréviations.....	9
1. Le carcinome hépatocellulaire (CHC)	11
1.1 Épidémiologie	11
1.2 Pathogénèse.....	12
1.3 Facteurs de risque / prévention	13
1.4 Diagnostic	14
1.4.1 Présentation clinique.....	14
1.4.2 Biologie.....	15
1.4.3 Imagerie	16
1.4.4 Algorithmes diagnostiques des sociétés savantes	32
1.4.5 Diagnostic invasif : histologie	39
1.5 Traitement selon les recommandations.....	42
1.5.1 Incidence du traitement et du diagnostic sur la survie	42
1.5.2 Algorithme de prise en charge du CHC	43
1.5.3 Le sorafénib	47
2 Evaluation radiologique de la réponse au traitement	52
2.1 Critères RECIST	52
2.2 Critères EASL	54
2.3 Critères mRECIST	55
2.4 Critères RECICL.....	57
2.5 Nouveautés des approches volumiques	58
2.6 Imagerie fonctionnelle	59
2.7 Introduction de la densité tumorale : les critères de Choi.....	61
2.8 Performance des critères d'imagerie pour l'évaluation du traitement par sorafénib	64
3 Etude.....	67
3.1 Matériel et méthodes.....	67
3.2 Résultats.....	71
3.3 Discussion	84
3.4 Conclusion	88
Bibliographie.....	89

Table des figures

Figure 1. Hépatocarcinogénèse	12
Figure 2. Facteurs de risque intervenant dans le développement de l'hépatopathie chronique/cirrhose, puis du CHC	14
Figure 3. CHC nodulaire typique	19
Figure 4. CHC endovasculaire au scanner	21
Figure 5. CHC endovasculaire en IRM	22
Figure 6. CHC endovasculaire peu hypervasculaire	23
Figure 7. CHC infiltrant et endovasculaire : séquence de diffusion	23
Figure 8. CHC étendu aux veines hépatiques et à l'oreillette droite	24
Figure 9. Thrombose crurorique	25
Figure 10. CHC infiltrant : rehaussement faible	26
Figure 11. CHC infiltrant non hypervasculaire	27
Figure 12. CHC infiltrant de diagnostic difficile au scanner	30
Figure 13. CHC infiltrant de diagnostic difficile en IRM	31
Figure 14. Algorithme diagnostique par l'EASL	34
Figure 15. Algorithme diagnostique par l'AASLD	35
Figure 16. Algorithme diagnostique par la JSH	36
Figure 17. Algorithme d'orientation diagnostique du LI-RADS	39
Figure 18. Métastases pulmonaires d'un CHC infiltrant	41
Figure 19. CHC endovasculaire et métastases ganglionnaires abdominales	41
Figure 20. CHC endovasculaire avec métastase surrénalienne gauche	41
Figure 21. Métastases péritonéales de CHC	41
Figure 22. Changements du diagnostic et du traitement du CHC au cours du temps	42
Figure 23. Diagramme de prise en charge du CHC selon le stade BCLC par l'AASLD	45
Figure 24. Mécanisme d'action et de résistance du CHC sous antiangiogéniques	48
Figure 25. CHC infiltrant sous sorafénib	49
Figure 26. CHC endovasculaire sous sorafénib	50
Figure 27. Diagramme de flux de la population d'étude	68
Figure 28. Forme infiltrante de CHC avec envahissement tumoral portal gauche	82
Figure 29. Forme infiltrante bilobaire de CHC avec envahissement portal endovasculaire	83

Table des tableaux

Tableau 1. Avantages, signes clés et limites des différentes modalités d'imagerie pour le diagnostic du CHC infiltrant	27
Tableau 2. Diagnostics différentiels du CHC infiltrant et leurs signes clés	31
Tableau 3. Eléments du diagnostic histopathologique du CHC.....	40
Tableau 4. Caractéristiques radiologiques du score BCLC	44
Tableau 5. Définition des lésions cibles et des catégories de réponse selon RECIST1.1	53
Tableau 6. Définition des lésions cibles et des catégories de réponse selon EASL...	55
Tableau 7. Définition des lésions cibles et des catégories de réponse selon mRECIST	56
Tableau 8. Définition des critères RECICL	57
Tableau 9. Définition des lésions cibles et des catégories de réponse selon Choi.....	61
Tableau 10. Méthodes de mesure selon les critères d'évaluation tumorale en 2D	63
Tableau 11. Caractéristiques initiales des patients et des tumeurs.....	72
Tableau 12. Mesures de densité et variations de densité dans les tumeurs infiltrantes, l'atteinte endovasculaire et le parenchyme non tumoral pour les deux lecteurs.	74
Tableau 13. Concordance intra- et inter-observateur pour les mesures de densité dans la tumeur infiltrante et l'atteinte endovasculaire	76
Tableau 14. Valeurs de P pour la comparaison de la densité dans le CHC infiltrant et l'atteinte endovasculaire sur les scanners initial et de suivi pour les deux lecteurs	77
Tableau 15. Facteurs associés à la survie.....	79
Tableau 16. Corrélation entre les mesures de densité et la variation de densité et la survie globale	81

Abréviations

AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases

ACR : American College of Radiology

ADC : Coefficient de Diffusion Apparent

AFP : AlphaFœtoProtéine

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

EASL-EORTC : European Association for the Study of the Liver - European
Organisation for Research and Treatment of Cancer

Fig. : Figure

JSH : Japan Society of Hepatology

LI-RADS : Liver Imaging Reporting and Data System

PET scan : Tomographie par Emission de Positons

PS : Performans Status

RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Préambule

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur hépatique maligne fréquente, véritable enjeu de santé publique, présentant au diagnostic et durant son évolution des formes variées. La présentation dite « classique », uni- ou multinodulaire, est bien connue et largement décrite. La présentation infiltrante, avec ou sans invasion tumorale macroscopique, est beaucoup moins bien identifiée. La première partie de ce travail présentera les données générales sur le CHC, avec un intérêt particulier porté aux démarches diagnostiques. Nous détaillerons à chaque étape *dans un encadré* les éléments particuliers aux formes infiltrantes/endovasculaires.

L'évaluation de la réponse tumorale des patients en oncologie ne se conçoit pas sans évaluation radiologique. De manière mondialement admise, les critères RECIST (v1.1) sont utilisés pour la pratique clinique quotidienne et pour les travaux de recherche dans le suivi des tumeurs solides. Dans le cas du CHC, l'effet antitumoral des traitements loco-régionaux et systémiques n'est que très imparfaitement capté par ces critères. Cela a poussé les communautés radiologiques, hépatologiques et oncologiques à créer des critères alternatifs plus performants, prenant en compte l'effet anti-antitumoral visible en imagerie, pour mieux détecter la réponse thérapeutique. Le détail de ces critères et de leurs limites fera l'objet de la deuxième partie de ce travail. Nous verrons notamment que la plupart de ces nouveaux critères se basent sur des données dimensionnelles bien adaptées aux formes nodulaires de CHC. En revanche, dans les formes infiltrantes / endovasculaires, leur application n'est pas possible. Une alternative séduisante est alors d'utiliser la densité tumorale et son évolution sous traitement.

La troisième et dernière partie de notre travail présentera les résultats de notre étude, dont l'objectif était d'analyser la valeur de la mesure de densité tumorale pour évaluer la réponse au sorafénib de patients porteurs de formes infiltrantes / endovasculaires de CHC, pour lesquelles les critères RECIST et alternatifs classiques sont pris en défaut.

1. Le carcinome hépatocellulaire (CHC)

1.1 Épidémiologie

Le cancer du foie se classe au 5^e rang chez l'homme avec 554 400 nouveaux cas en 2012 dans le monde. Il est moins fréquent chez la femme, où il représente le 9^e cancer avec 228 100 nouveaux cas. Il représente la 2^e cause de décès chez l'homme, et la 6^e chez la femme (1).

Sa progression depuis les années 1980 s'explique notamment par l'augmentation de la prévalence de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC), et par l'épidémie d'hépatopathies dysmétaboliques.

Dans les pays occidentaux, le CHC est diagnostiqué dans 30 à 40% des cas à un stade précoce. Le taux de survie à 5 ans est alors de l'ordre de 65-80% et passe à environ 40% pour le stade intermédiaire. Pour les autres patients qui présentent des stades plus avancés, le taux de survie chute à environ 20% à 5 ans (2).

Le CHC est donc un enjeu majeur de santé publique.

Particularités des formes infiltrantes

La forme infiltrante représente 7 à 20% des cas de CHC. C'est une forme agressive avec un pronostic plus sombre.

Elle se caractérise par un envahissement d'un lobe ou du foie entier sans nodule dominant ; une cirrhose sous-jacente est fréquente, et plusieurs auteurs ont parlé de « CHC cirrhotomimétique » ou « diffuse cirrhosis-like HCC » (3-4).

Il existe peu de données sur les CHC infiltrants, et souvent, ils sont englobés indistinctement dans les études sur le CHC.

1.2 Pathogénèse

Le CHC survient dans la grande majorité des cas (>90%) sur un foie d'hépatopathie chronique au stade de cirrhose ou de fibrose avancée. Cette hépatopathie est considérée comme un état précancéreux. L'hépatocarcinogénèse doit se concevoir comme un processus dynamique en plusieurs étapes, où un nodule cirrhotique de régénération devient un CHC. Celui-ci passe par plusieurs étapes (nodule dysplasique de bas puis de haut grade, CHC précoce) au cours desquelles de nombreuses altérations génétiques, moléculaires, et histologiques s'accumulent. L'aspect en imagerie est très bien corrélé à celui de ces différentes étapes. L'élément majeur est le développement progressif d'une néo-angiogénèse pathologique, expliquant la dynamique de rehaussement des lésions sur les examens d'imagerie injectés.

La **Figure 1** présente les étapes de l'hépatocarcinogénèse.

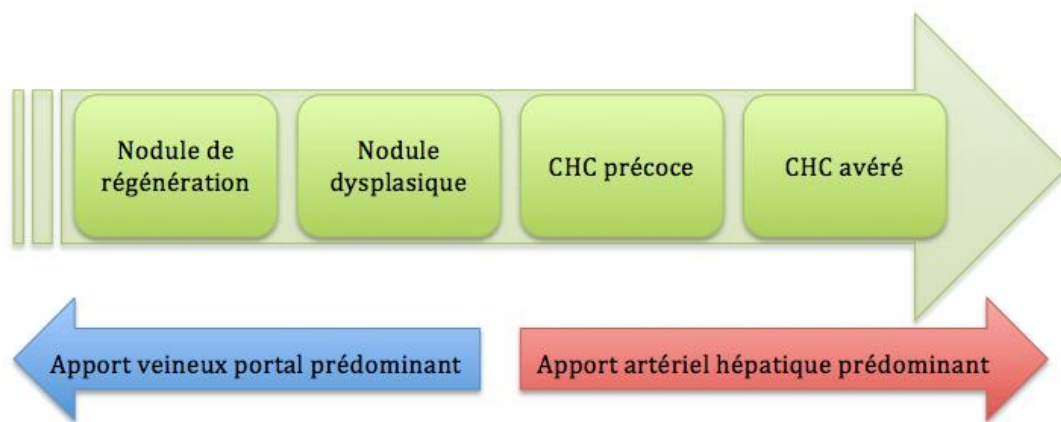


Figure 1. Hépatocarcinogénèse (adapté de McEvoy SH et al. (5))

Pathogénèse des formes infiltrantes / endovasculaires

Il n'y a pas de consensus sur la pathogénèse du CHC infiltrant et deux hypothèses s'affrontent. La première considère que le CHC infiltrant provient d'une dissémination

métastatique à partir d'une tumeur endovasculaire portale. Elle s'appuie notamment sur une vieille série autopsique portant sur 6 foies de CHC diffus en 1981 (6). Une deuxième le considère comme de multiples tumeurs indépendantes (caractère multiclonal), d'autant plus qu'il n'existe pas de nodule dominant, et qu'un CHC infiltrant peut exister sans envahissement tumoral macroscopique (résultat d'une étude de 2010 portant sur 10 foies de CHC infiltrants (4)).

Le CHC endovasculaire survient soit par un mécanisme extrinsèque d'envahissement veineux par la tumeur parenchymateuse adjacente, soit plus rarement par un mécanisme intrinsèque de développement tumoral directement dans la veine.

1.3 Facteurs de risque / prévention

Comme nous l'avons indiqué ci-dessus, le CHC survient le plus souvent sur un foie cirrhotique (7). Les principales étiologies de ces hépatopathies sont:

- les causes infectieuses : infection chronique par les virus des hépatites B ou C,
- les causes nutritionnelles/toxiques : alcool, stéatopathies dysmétaboliques, aflatoxine, tabac,
- les affections génétiques : tyrosinose, hémochromatose,
- le déficit en alpha1-antitrypsine,
- les causes immunologiques : hépatite auto-immune, cirrhose biliaire primitive.

La **figure 2** schématise les principaux facteurs de risques.

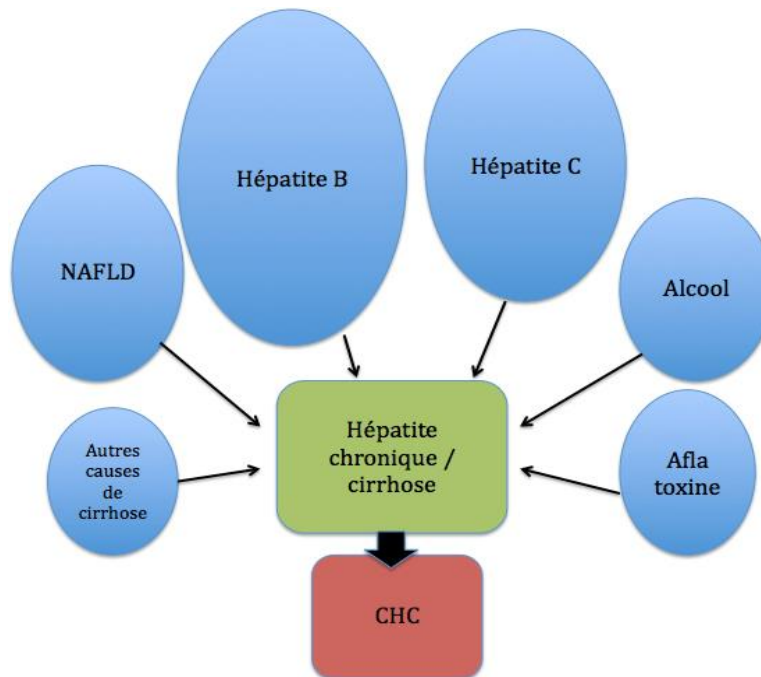


Figure 2. Facteurs de risque intervenant dans le développement de l'hépatopathie chronique/cirrhose, puis du CHC

1.4 Diagnostic

1.4.1 Présentation clinique

La clinique est souvent prise en défaut, surtout lorsque le CHC est de petite taille ; en effet, la tumeur est souvent asymptomatique. De plus, la cirrhose est souvent au premier plan.

Les patients cirrhotiques sont moins tolérants face à une infiltration tumorale hépatique que les patients non cirrhotiques. Le CHC doit être suspecté chez un patient ayant habituellement une cirrhose compensée, devant un certain nombre de symptômes non spécifiques : aggravation rapide de sa fonction hépatique, ascite récente (ou réfractaire), hémorragie intra-abdominale aiguë, majoration de l'ictère, perte de poids et fièvre, encéphalopathie d'apparition récente, rupture de varices œsophagiennes.

Les patients non cirrhotiques se présentent typiquement avec un tableau différent, puisque leur foie « sain » sous jacent permet une croissance plus importante du CHC ; leurs symptômes sont alors ceux d'une tumeur maligne à croissance lente, incluant malaise, anorexie, perte de poids, douleurs de l'hypochondre droit, augmentation de volume de l'abdomen. Une masse abdominale avec des bords durs et irréguliers peut être palpée. Un ictère non douloureux peut être présent.

Les manifestations extrahépatiques lorsqu'elles existent peuvent être liées aux métastases à distance, voire aux phénomènes paranéoplasiques (hypoglycémie, hypocalcémie, polyglobulie, etc.). Des douleurs osseuses peuvent ainsi être le premier signe clinique d'un CHC.

1.4.2 Biologie

Les tests biologiques ne sont pas non plus spécifiques et ici encore, les stigmates de cirrhose sont au premier plan : thrombocytopénie, hypoalbuminémie, hyperbilirubinémie, coagulopathie, perturbation du bilan hépatocellulaire (transaminases, gamma-glutamyl transférase, phosphatases alcalines).

L'alphafœtoprotéine (AFP) est une protéine sérique. Une augmentation suggère une tumeur maligne dérivée de la même lignée endodermique que le foie, soit, outre le CHC, les cancers de l'estomac, du pancréas, des voies biliaires. Son taux sérique peut être élevé chez les patients porteurs de CHC. La valeur prédictive positive de l'AFP est faible, allant de 9% à 32% (8). Ceci est dû au fait que l'augmentation du taux de l'AFP n'a pas une bonne sensibilité ni une bonne spécificité pour le diagnostic de CHC: 30% des CHC ne produisent jamais d'AFP, y compris les CHC avancés (9). Ainsi, un taux d'AFP normal (<20ng/ml) n'exclut pas un CHC. C'est pourquoi dans les algorithmes diagnostiques

récents, le dosage de l'AFP sérique n'est plus recommandé pour dépister un CHC chez les patients à risque.

L'AFP peut en revanche avoir un rôle pronostique. Le pronostic est moins bon lorsque le taux d'AFP est augmenté à plus de 1000ng/ml (10). Les tumeurs présentant des taux d'AFP normaux au moment du diagnostic n'élèvent en général pas leur taux d'AFP durant leur évolution, y compris vers des formes avancées. A l'inverse, les tumeurs produisant de l'AFP n'arrêtent pas de le faire au cours de l'évolution de la maladie. C'est pourquoi, dans le suivi des patients traités pour un CHC produisant de l'AFP, son dosage peut être utile pour détecter la récurrence tumorale. Un taux normalisé d'AFP n'exclut toutefois pas la possibilité d'une maladie résiduelle (11-13). Le taux d'AFP est aussi un facteur pronostique pour les CHC ayant un traitement locorégional ou une chimiothérapie systémique (14-15).

Biologie des formes infiltrantes

Le taux d'AFP peut être très élevé (>10 000ng/mL), comme il peut tout aussi être normal ou faible. Une étude rétrospective portant sur 147 CHC avancés (dont 75 CHC infiltrants et 72 CHC multifocaux) (16) a montré que 49,3% des CHC infiltrants avaient un taux d'AFP > 400 ng/mL ; une autre (17) a noté une moyenne d'AFP de 3253 ng/mL parmi 135 CHC infiltrants.

1.4.3 Imagerie

L'imagerie médicale apporte des outils puissants dans le diagnostic du CHC. En effet, lorsque certains critères sont présents, un diagnostic non invasif est possible. La biopsie est alors réservée aux cas non typiques ou douteux.

1.4.3.1 Signes typiques

Les sociétés et associations savantes regroupant les sociétés américaines, européennes et asiatiques ont régulièrement mis à jour, depuis les années 2000, les critères d'imagerie diagnostiques du CHC chez des patients atteints de cirrhose (18). Ces recommandations présentent plusieurs similitudes et peuvent être considérées comme des variantes d'un même guideline. Toutes reposent sur la combinaison de deux caractéristiques à l'imagerie du CHC : l'hypervascularisation et le lavage aux temps portal et/ou tardif. Les techniques d'imagerie recommandées sont, dans les deux cas, le scanner avec injection multiphasique de produit de contraste iodé et/ou l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) avec injection d'agents de contraste extracellulaires. Les agents de contraste hépatobiliaires ainsi que l'échographie de contraste ne sont actuellement pas recommandés (hors Asie). En effet, il a été montré que le cholangiocarcinome intra-hépatique dont l'incidence est augmentée chez les patients atteints d'une hépatopathie chronique, pouvait présenter des caractéristiques en échographie de contraste communes avec le CHC, pouvant conduire ainsi à un certain nombre de faux positifs de cet examen.

Hypervascularisation

Elle reflète le développement de la vascularisation artérielle anormale (néo-angiogénèse), liée au processus de carcinogénèse. En imagerie, elle apparaît sous la forme d'un rehaussement à la phase artérielle ou « wash-in » (**fig. 3**), c'est-à-dire une prise de contraste du CHC visuellement plus importante que le foie. Elle peut être complète ou partielle. Elle est maximale à une phase artérielle dite tardive (35-40s), car une phase trop précoce peut sous-évaluer l'hypervascularisation. En IRM, les nodules spontanément hyperintenses en pondération T1 doivent être analysés sur des images de soustraction pour faire la part entre prise de contraste authentique ou non.

Les prises de contraste artérielles sont fréquentes sur foie cirrhotique, avec une prévalence allant jusqu'à 35%. Mais elles ne sont pas spécifiques : 93% de ces prises de contraste de moins de 2 cm ne sont pas des CHC. Elles peuvent correspondre à des shunts artério-portes (particulièrement fréquents en cas de cirrhose), des troubles de perfusion, des hémangiomes, des zones de fibrose focale atypique, des nodules dysplasiques et à des lésions malignes autres que le CHC (petits cholangiocarcinomes, métastases hypervasculaires de mélanome, de tumeurs neuroendocrines, etc.). Par ailleurs, tous les CHC ne sont pas hypervasculaires : jusqu'à 40% ne présentent pas d'hypervascularisation et sont dits hypovasculaires. Ce sont pour la majorité des CHC « précoces », donc potentiellement curables.

Lavage

Ce phénomène serait lié non seulement à un drainage veineux précoce, mais aussi à un apport veineux portal moindre qui accompagne la néo-angiogenèse dans les CHC. C'est un critère qualitatif visuel défini comme un aspect hypodense/hypointense du nodule par rapport au foie à la phase portale et/ou tardive (**fig. 3**).

Le lavage n'est ni sensible, ni spécifique. En effet, 40 à 60% des CHC de moins de 2 cm n'ont pas de lavage, et il peut être vu dans des nodules de régénération ou dysplasiques. La fibrose présente typiquement un rehaussement retardé, et cela peut entraîner une diminution du rehaussement d'un nodule de régénération, lorsqu'il est entouré de fibrose ; de plus, le tissu fibreux autour peut mimer une pseudo-capsule à cause de son rehaussement tardif.

Valeur de la combinaison des signes

L'association de ces deux signes chez un patient cirrhotique ou présentant des facteurs de risque de CHC présente une spécificité très élevée pour le diagnostic de CHC. Pour les nodules de plus de 2 cm, elle est de 100%, et pour les nodules de 1 à 2 cm, elle est de 90%. En revanche, la sensibilité de cette combinaison est variable selon la taille de la lésion : excellente et proche de 100% pour les lésions de plus de 2 cm, modeste pour les lésions entre 1 et 2 cm (entre 44 et 47% en IRM, et entre 40 et 44% au scanner), et faible pour les lésions de moins de 1 cm (entre 29 et 43% en IRM et entre 10 et 33% au scanner). La sensibilité globale est de 77-100% en IRM et de 68-91% au scanner (5).

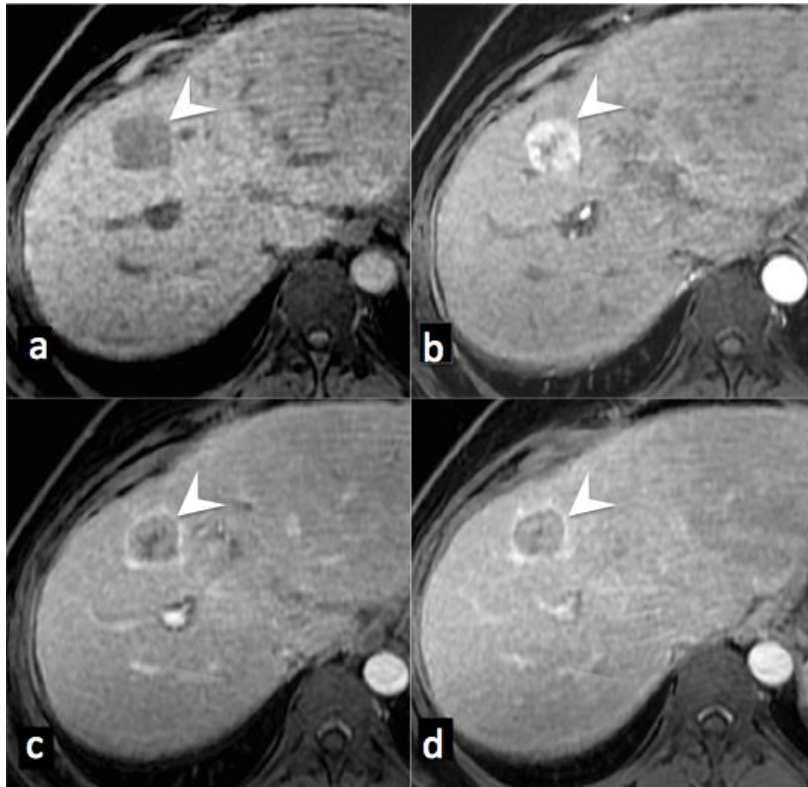


Figure 3. CHC nodulaire typique

IRM 1.5T chez un patient de 45 ans, atteint de cirrhose liée au VHC. Coupes axiales avec séquence pondérée en T1 sans (e), puis après injection de produit de contraste extracellulaire aux temps artériel (f), portal (g), tardif (h). Lésion nodulaire (tête de flèche blanche) en hyposignal T1, hypervasculaire, avec lavage dès le temps portal, et présence d'une capsule périphérique.

Produits de contraste hépatospécifiques

Il existe deux produits de contraste hépatospécifiques en IRM : le Gd-EOB-DTPA (acide gadoxétique, Primovist/Eovist, Bayer, Berlin, Allemagne) et le Gd-BOPTA (gadobenate dimeglumine, Multihance, Bracco, Milan, Italie). Ils sont captés par les hépatocytes fonctionnels qui apparaissent en hypersignal sur la phase hépatobiliaire, acquise environ 20 minutes après injection avec le EOB-DTPA et entre 1 et 3 heures avec le BOPTA. La plupart des CHC apparaissent en hyposignal durant la phase hépatobiliaire, tandis que la plupart des nodules non CHC associés à la cirrhose sont en iso- ou hypersignal.

En effet, dans une étude menée sur 108 nodules, parmi les 12 nodules dysplasiques aucun ne présentait un hyposignal à la phase hépatobiliaire, tandis que 29 des 30 CHC précoces (97%) et 61 des 66 CHC avancés (92%) apparaissaient en hyposignal à cette phase (19).

Récemment, l'équipe de Choi a montré que l'hyposignal à la phase hépatobiliaire était rencontré dans la grande majorité des CHC (97,2%) présentant des caractéristiques de rehaussement typiques (hyperartérialisation et lavage) aux autres phases de l'injection. Cet hyposignal à la phase hépatobiliaire était moins fréquemment retrouvé dans les CHC présentant des caractéristiques atypiques de rehaussement (correspondant le plus souvent à des petits CHC de moins de 2 cm et de grade histologique faible), mais était tout de même rencontré dans 72,1% des cas. Dans le sous groupe des CHC atypiques sans hyperartérialisation, 96,6% étaient en hyposignal à la phase hépatobiliaire. Selon cette étude, l'utilisation de la phase hépatobiliaire pour les CHC présentant des critères de rehaussement atypiques améliorait les performances diagnostiques (20).

Il est toutefois important de noter que les lésions non hépatocellulaires, telles que les métastases hépatiques ou le cholangiocarcinome intra-hépatique apparaissent également

en hyposignal à la phase hépatobiliaire. Ainsi, le diagnostic de CHC ne peut reposer sur l'analyse seule des images à cette phase de l'injection, et il est recommandé de la combiner aux différentes séquences conventionnelles après injection.

Imagerie des formes endovasculaires / infiltrantes

L'invasion tumorale vasculaire est visible en imagerie sous la forme d'un élargissement du diamètre de la veine, avec une prise de contraste artérielle intraveineuse (notée dans 8,1% des cas dans l'étude de Kneuert et al. (16)), et un aspect hypodense/intense au temps portal et/ou tardif (**fig. 4 et 5**).

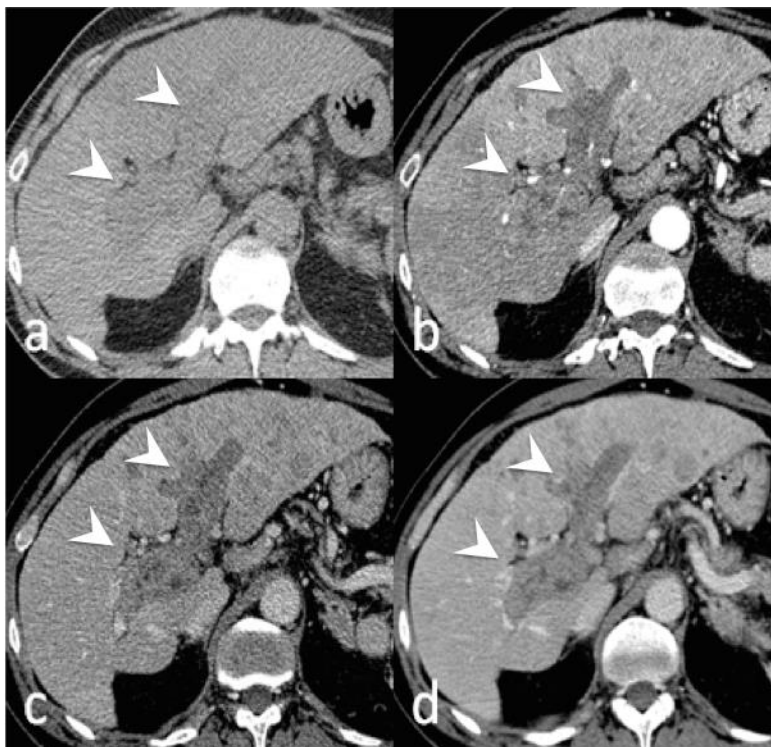


Figure 4. CHC endovasculaire au scanner

Scanner chez un patient de 51 ans avec cirrhose VHC. Coupes axiales sans (a) puis après injection de produit de contraste iodé aux temps artériel (b), portal (c), tardif (d). Elargissement portal, de contenu hétérogène (têtes de flèche blanche).

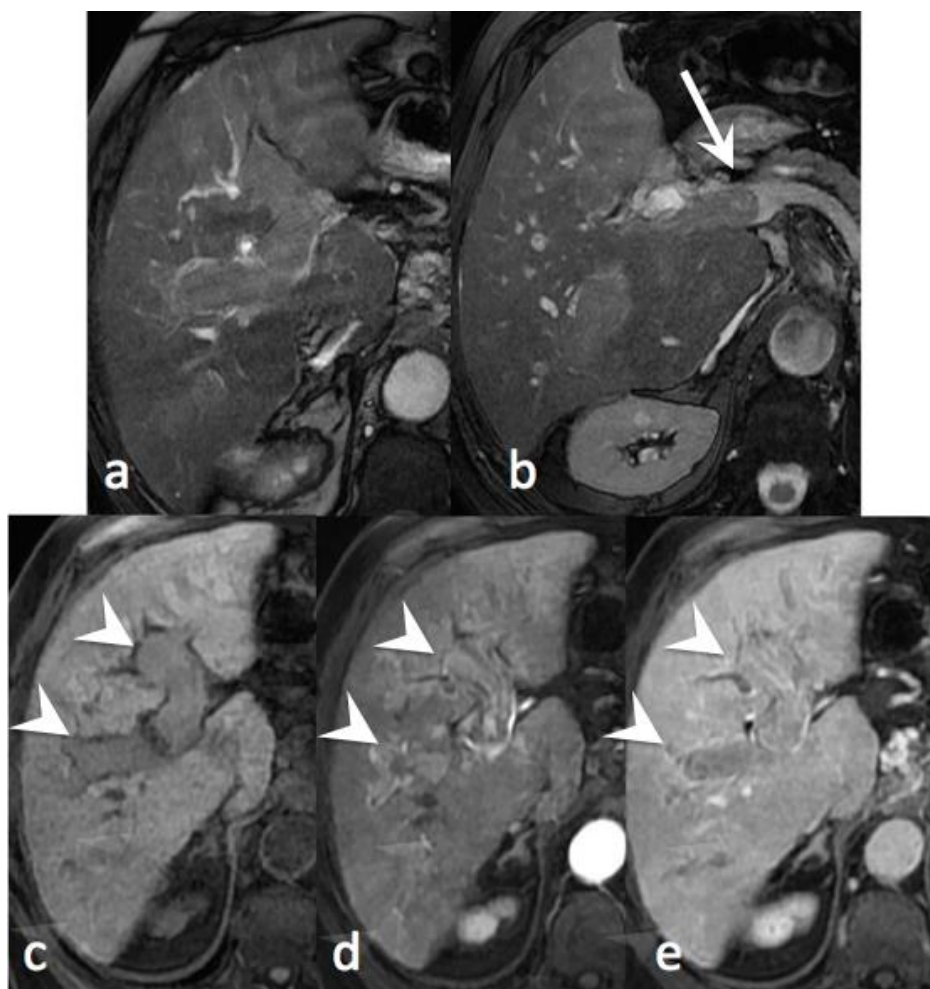


Figure 5. CHC endovasculaire en IRM

IRM 1.5T chez un patient de 72 ans, avec cirrhose dysmétabolique. Séquences pondérées en T2 (a et b), en T1 sans injection (c) puis après injection de produit de contraste extracellulaire aux temps artériel (d) et portal (e).

Elargissement portal, avec contenu en iso/hyposignal T2 (têtes de flèche blanche). Voir le raccordement avec le tronc splénomésentérique perméable (flèche blanche). Prise de contraste artérielle hétérogène, et lavage au temps portal (têtes de flèche blanche).

Le doppler couleur permet de déceler les envahissements tumoraux, élargissant le vaisseau atteint. La présence de flux pulsatile dans une veine porte est un signe spécifique (95%), mais peu sensible (62%) d'atteinte tumorale selon une vieille étude publiée 1995 et portant sur 47 cirrhoses avec envahissement tumoral ou thrombose crurorique prouvée histologiquement (22). Une étude de 2014 publiée par Raza et al (23) et portant sur 50 atteintes portales (dont 37 tumorales) a montré que l'échographie de

contraste permettait de différencier de manière fiable l'envahissement tumoral d'une thrombose crurorique.

Le CHC endovasculaire n'est pas toujours hypervascularisé (**fig. 6**).

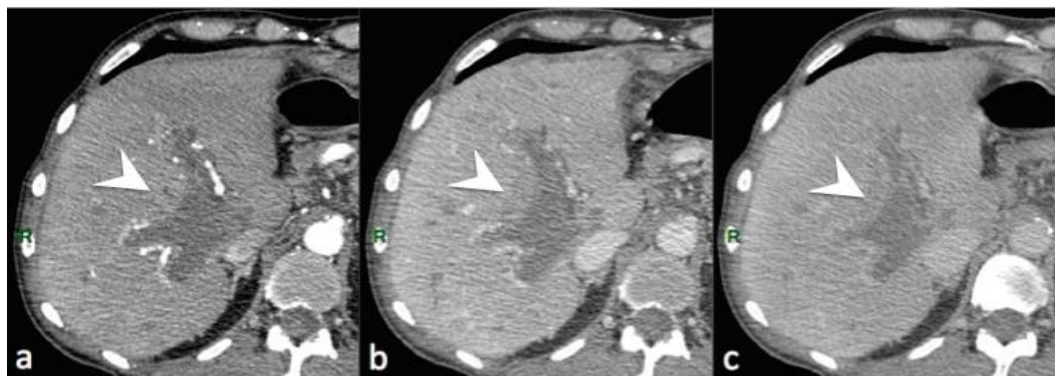


Figure 6. CHC endovasculaire peu hypervascularisé

Scanner chez un patient de 66 ans. Coupes axiales avec injection de produit de contraste iodé aux temps artériel (a), portal (b), et tardif (c). Contenu hypodense de la veine porte, élargie, sans hypervascularisation ni lavage (têtes de flèche blanche).

L'IRM peut aider au diagnostic en montrant un hypersignal T2 (**fig. 5**) et une restriction de la diffusion dans l'envahissement tumoral veineux (**fig. 7**).

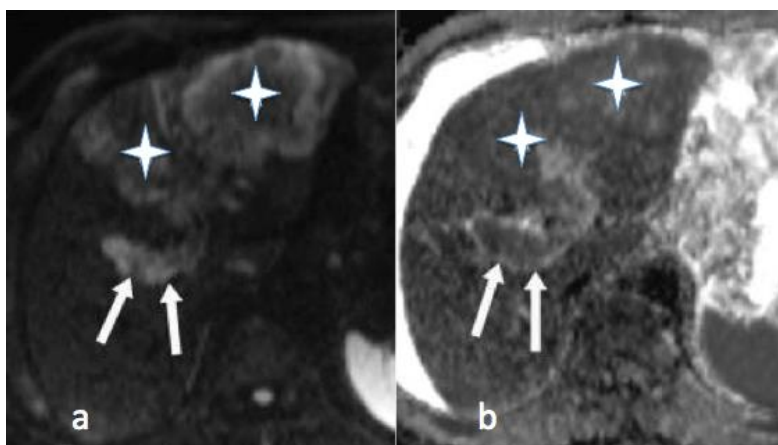


Figure 7. CHC infiltrant et endovasculaire : séquence de diffusion

IRM 1.5T chez un patient de 58 ans, avec cirrhose virale B. Séquence pondérée en diffusion $b=800$ sec/mm² (a) et cartographie ADC (b). Envahissement vasculaire portal en hypersignal diffusion avec restriction de l'ADC (flèches blanches), associé à un CHC infiltrant (étoiles blanches).

Certains patients peuvent même présenter un envahissement vasculaire étendu aux veines hépatiques, voire à la cavité cardiaque (**fig. 8**).



Figure 8. CHC étendu aux veines hépatiques et à l'oreillette droite

Scanner chez un patient de 52 ans, atteint d'une cirrhose VHC. Coupes axiales avec injection de produit de contraste iodé. Envahissement des veines hépatiques gauche et médiane, avec contenu hyperartérialisé (a), et hypodense aux temps portal (b) et tardif (c) (têtes de flèche blanche). Extension à l'oreillette droite, avec masse hypodense intracavitaire, au temps artériel (d) et portal (e) (flèches blanches).

Il faut être vigilant dans l'interprétation de la visibilité de veines au temps artériel: une prise de contraste précoce de la veine porte peut exister lorsqu'il existe un shunt artérioporte, ou un flux hépatofuge (rétrograde). De même pour les veines hépatiques, un rehaussement précoce peut résulter d'un flux rétrograde dans les veines hépatiques depuis le ventricule droit et la veine cave inférieure supra hépatique. Un envahissement tumoral est toutefois généralement hétérogène, et ne s'homogénéise pas au temps plus tardif.

Le diagnostic différentiel est celui de la thrombose crurique, qui peut se développer chez les patients cirrhotiques avec hypertension portale et stase veineuse. Dans ce cas, il n'y a ni rehaussement artériel de la lumière veineuse, ni élargissement du diamètre de la veine (**fig. 9**).



Figure 9. Thrombose crurique

Scanner avec injection de produit de contraste iodé au temps portal en coupe axiale chez un homme de 54 ans avec cirrhose alcoolique. Déficit de rehaussement de la lumière vasculaire portale droite, sans élargissement de la lumière vasculaire (tête de flèche blanche).

Le CHC dans sa forme infiltrante présente des caractéristiques différentes du CHC nodulaire classique. C'est une plaque mal limitée non encapsulée étendue à plusieurs segments, voire un lobe ou le foie entier. Elle est peu voire non hypervasculaire, hétérogène, avec ou sans lavage ; dans une étude portant sur 147 CHC avancés (dont 75 CHC infiltrants et 72 CHC multifocaux), seuls 50,8% avaient un lavage au temps portal (16). L'envahissement tumoral portal est fréquent et évocateur, dans les branches intra voire extrahépatiques (dans 68 à 100% des cas). L'atteinte veineuse hépatique est moins fréquente (**fig. 8**). Les CHC infiltrants sont volontiers métastastiques (53%) (17).

A l'échographie, le CHC infiltrant apparaît sous la forme d'une plaque d'échostructure hétérogène, difficilement distinguable de la cirrhose sous jacente. Dans l'étude de Yu et al. (21), 6 des 12 cas de CHC infiltrants n'étaient pas détectés à l'échographie malgré leur taille.

Sur le scanner et l'IRM, le CHC infiltrant est de diagnostic difficile, à cause de présentation en plaque mal limitée, son rehaussement faible et son lavage hétérogène

(fig. 10). Le rehaussement a été décrit comme minime, patchy, ou de type miliaire (16,24).

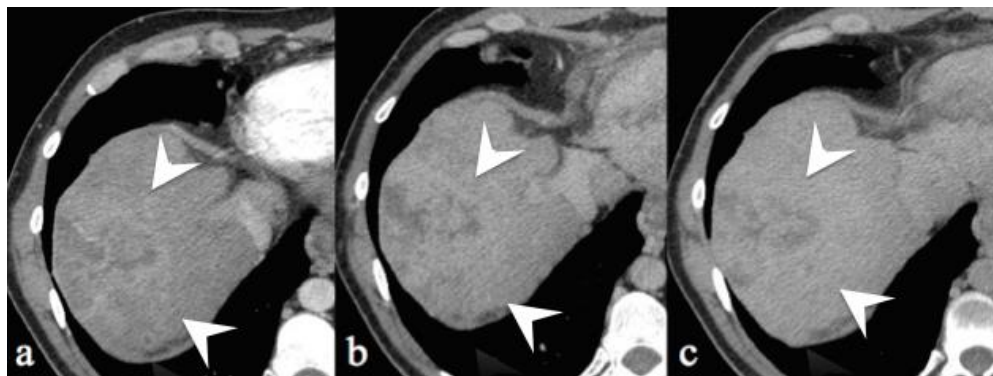


Figure 10. CHC infiltrant : rehaussement faible

Scanner chez un patient de 42 ans avec cirrhose alcoolique et virale C. Coupes axiales après injection de produit de contraste iodé aux temps artériel (a), portal (b), et tardif (c). Lésion mal limitée du segment VII, hétérogène, partiellement nécrotique, peu hypervasculaire (têtes de flèche blanche).

Contrairement au CHC nodulaire pour lequel l'hypervascularisation est un élément clé du diagnostic, le CHC infiltrant peut apparaître iso ou hypodense au temps artériel (fig. 11). L'aspect hypodense de la tumeur au temps portal reste un signe usuel pour le CHC infiltrant, mais hétérogène et irrégulier, et est moins fréquent (50,8% (16)) que dans le CHC nodulaire. Un aspect réticulé de la tumeur peut exister à la phase veineuse, possiblement relié à la fibrose.

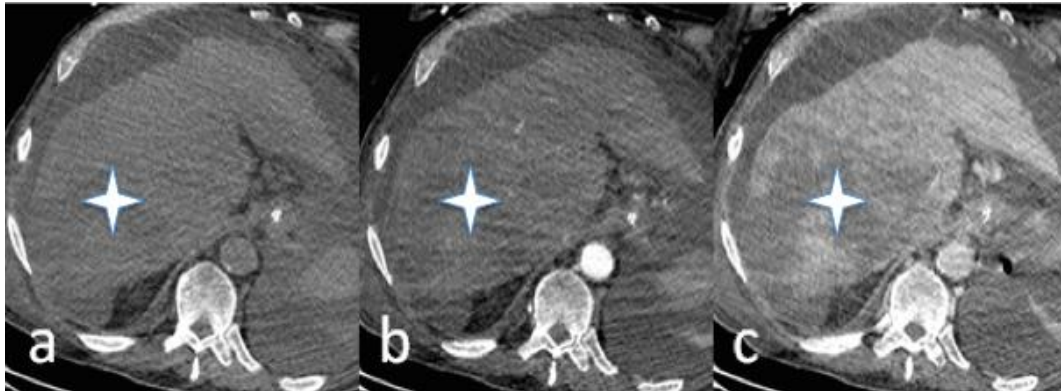


Figure 11. CHC infiltrant non hypervasculaire

Scanner chez un patient de 65 ans présentant une décompensation aiguë de cirrhose alcoolique avec ascite. Coupes axiales sans (a) puis après injection de produit de contraste iodé aux temps artériel (b) et portal (c). Plages hypodenses mal limitées infiltrant le foie dysmorphique mieux visibles sur le temps portal (étoiles blanches). La cirrhose sous-jacente, la présence d'un CHC nodulaire du segment V concomitant et d'un envahissement portal sectoriel antérieur ont aidé au diagnostic (non affiché).

Après injection de produit de contraste hépatospcifique à l'IRM, le CHC infiltrant apparaît hypointense à la phase hépatobiliaire. Les séquences en pondération T1 et T2, et de diffusion peuvent délimiter plus nettement la tumeur que les phases d'injection dynamique, car elle apparaît en hypersignal en pondération T2, hyposignal en pondération T1, et présente une restriction de la diffusion.

D'autres signes peuvent exister, non spécifiques du CHC infiltrant : dilatation des voies biliaires intra-hépatiques (13-26% des cas (24)), adénomégalias, métastases à distance (poumons, os, surrénales) dans 13-23% des cas.

Les avantages et limites des différentes modalités d'imagerie sont présentés dans le **tableau 1** (adapté de Reynolds AR et al. (25)).

Tableau 1. Avantages, signes clés et limites des différentes modalités d'imagerie pour le diagnostic du CHC infiltrant

Modalité d'imagerie	Avantages	Limites
Echographie		
Mode B	Guidage de la biopsie	Tumeur et cirrhose sous-jacente difficiles à distinguer
Mode doppler	Détection de l'envahissement tumoral	
Scanner		
Avec acquisition multiphasique	Détection de la tumeur grâce à la présence de lavage Identification de la prise de contraste de l'atteinte veineuse tumorale	Tumeur souvent indistinguishable de la fibrose, et nodularité visible dans la fibrose Rehaussement artériel minime et hétérogène
IRM		
T2 et diffusion	Bonne visibilité sur ces séquences	Aspect non spécifique
Acquisition dynamique après injection de chélate de gadolinium	Détection de la tumeur grâce à la présence de lavage	Minime rehaussement artériel
Phase hépatobiliaire (après injection de produit de contraste hépatospécifique)	Hypointense à la phase hépatospécifique	Aspect non spécifique

Il existe des diagnostics différentiels, qui peuvent mimer un CHC infiltrant :

- Fibrose focale confluente

Elle atteint le plus souvent les segments antérieurs et médiaux du foie, est typiquement périphérique et de forme triangulaire. Contrairement au CHC infiltrant, elle peut entraîner une rétraction capsulaire, et un refoulement des vaisseaux. Au scanner, les zones de fibrose sont hypodenses par rapport au foie 'sain', et en IRM elles apparaissent en hyposignal en pondération T1 et hypersignal en pondération T2 modéré. Ensuite, elle présente un rehaussement tardif, tandis que le CHC infiltrant ne présente pas de rehaussement tardif. Enfin, la présence d'une atteinte tumorale portale, de nodule satellites oriente plus vers un CHC infiltrant qu'une plage de fibrose confluente (26).

L'utilisation de produits de contraste hépatospecifiques ne permet pas de différencier la fibrose du CHC infiltrant puisque les deux ne captent pas le contraste (26).

- Dépôts de graisse

Une stéatose hépatique multifocale peut mimer un CHC infiltrant, mais les séquences en écho de gradient en phase et en opposition de phase redressent facilement le diagnostic.

- Microabcès hépatiques

Ce diagnostic peut être difficile dans le cas de microabcès coalescents, en hypersignal diffusion, et avec un rehaussement hétérogène. En revanche, les microabcès ont typiquement un rehaussement périphérique, et peuvent présenter un hypersignal en pondération T2 périphérique en rapport avec de l'œdème. Enfin le contexte clinique est évocateur (immunodépression, syndrome septique).

- Cholangiocarcinome intra hépatique

Le cholangiocarcinome a différentes présentations : masse exophytique, infiltrante ou périlibilaire, intraductale, polypoïde, ou une combinaison de toutes ces formes. Lorsqu'il se présente sous la forme d'une masse mal limitée avec une capsule fibreuse, une rétraction capsulaire, le diagnostic différentiel avec le CHC infiltrant se pose (**fig. 12**). En effet, les caractéristiques de rehaussement, de signal en pondération T1 et T2 peuvent être similaires au CHC infiltrant (**fig. 13**). Certains signes orientent vers le cholangiocarcinome plutôt que le CHC infiltrant : le rehaussement périphérique tardif, l'épaississement irrégulier des parois biliaires, et la dilatation biliaire périphérique. Le cholangiocarcinome comprime, engaine et déplace les structures vasculaires, et n'est pas usuellement associé aux envahissements tumoraux endovasculaires.

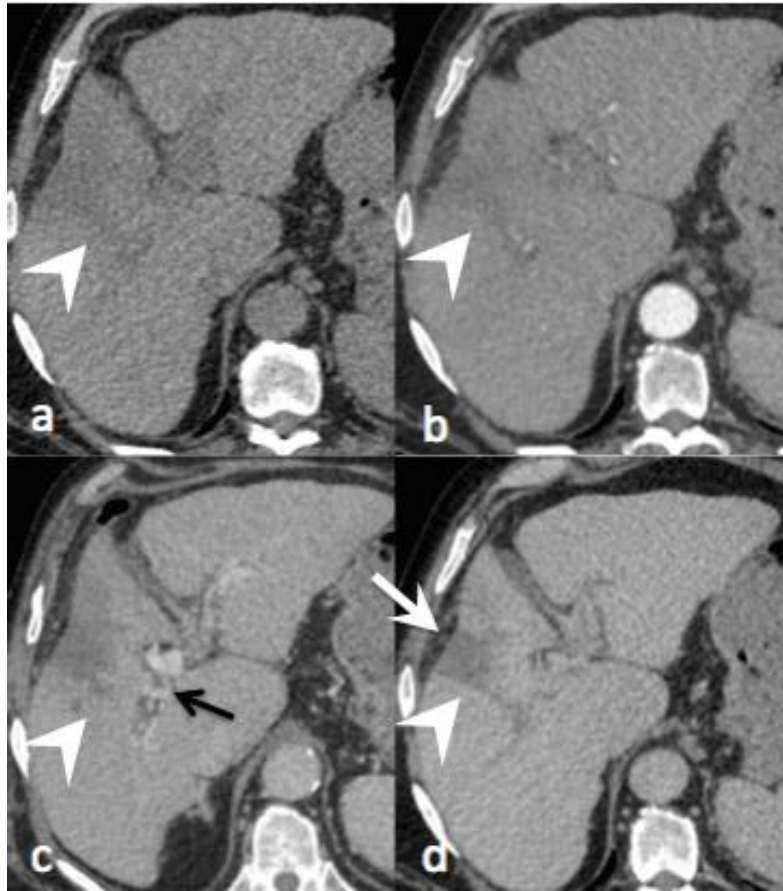


Figure 12. CHC infiltrant de diagnostic difficile au scanner

Scanner chez un patient de 69 ans cirrhotique. Coupes axiales sans (a) et avec injection de produit de contraste iodé aux temps artériel (b), portal (c), et tardif (d).

Lésion hypodense mal limitée, sous capsulaire, sans hypervascularisation ni lavage (têtes de flèche blanche), avec aspect de rétraction capsulaire (flèche blanche); le diagnostic différentiel avec le cholangiocarcinome est difficile. La présence d'un envahissement portal tumoral (avec cavernome portal (flèche noire)) oriente vers le diagnostic de CHC infiltrant. Le diagnostic a été porté à l'histologie.

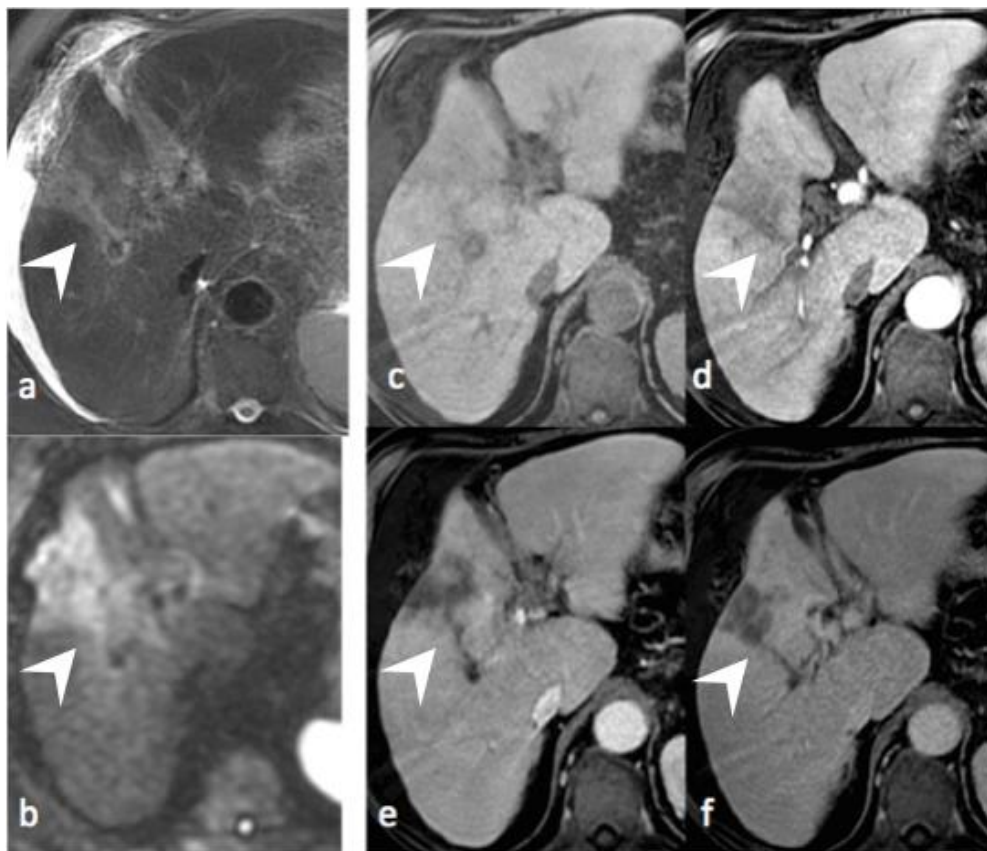


Figure 13. CHC infiltrant de diagnostic difficile en IRM

IRM 1.5T chez ce même patient de 69 ans en coupes axiales en séquences pondérées en T2 (a), diffusion $b=800 \text{ sec/mm}^2$ (b), en T1 sans (c) et avec injection de produit de contraste extracellulaire aux temps artériel (d), portal (e), et tardif (f).

Lésion mal limitée, sous capsulaire, en hypersignal modéré en pondération T2, restreignant la diffusion, sans hypervascularisation ni lavage (têtes de flèche blanche), avec aspect de rétraction capsulaire.

- Métastases hépatiques diffuses

Il s'agit de la pseudo-cirrhose (hepar lobatum carcinomatosum) dans le cadre du cancer (en particulier du sein) sous chimiothérapie, qui crée une dysmorphie hépatique avec atrophie, fibrose, régénération.

Le tableau 2 résume les signes clés de la différenciation avec les diagnostics différentiels du CHC infiltrant.

Tableau 2. Diagnostics différentiels du CHC infiltrant et leurs signes clés (adapté de Reynolds AR et al. (25))

Diagnostics différentiels	Signes radiologiques	Différenciation avec le CHC infiltrant
Fibrose confluente focale	Régions géographiques hypodenses, hypointenses en pondération T1, et modérément hyperintenses en pondération T2	Atteint souvent les segments hépatiques antérieur et médial, de forme triangulaire, à partir des veines portes, rétraction capsulaire, rehaussement tardif
Dépôts de graisse	Altération du signal géographique et nodulaire, pouvant apparaître en hyposignal à la phase hépatobiliaire	Localisation habituelle (adjacent à la vésicule biliaire ou autour du ligament rond), chute du signal en séquence en opposition de phase
Microabcès hépatiques	Multiples lésions hypodenses, images en hypersignal en pondération T2, avec restriction de la diffusion, rehaussement périphérique ou septal à l'IRM	Contexte clinique : fièvre, immunodépression Geste endobiliaire, chirurgie Obstacle biliaire
Cholangiocarcinome intra hépatique	Masse mal définie, hypointense en pondération T1, hyperintense en pondération T2	Rehaussement périphérique irrégulier, de manière centripète, rétraction capsulaire ; envahissement portal atypique
Maladie métastatique diffuse (pseudo-cirrhose)	Atteinte diffuse et altération morphologique du foie	Antécédent de cancer (du sein le plus souvent)

1.4.4 Algorithmes diagnostiques des sociétés savantes

1.4.4.1 EASL et AASLD

Les algorithmes diagnostiques des sociétés européenne et américaine adaptent leur stratégie en fonction de la taille de la lésion, et s'appliquent sur les patients cirrhotiques.

Les lésions de taille inférieure à 1 cm sont considérées comme trop petites pour être caractérisées et dans les deux cas, une échographie de suivi à 3 mois (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) ou à 4 mois (European Association

for the Study of the Liver, EASL) est indiquée. En cas de croissance de cette lésion sur la ou les échographies de suivi, un certain nombre d'investigations complémentaires seront préconisées.

Le diagnostic des lésions de plus de 2 cm est basé sur les caractéristiques de rehaussement constatées sur une seule modalité d'imagerie (scanner ou IRM). Une deuxième technique d'imagerie est généralement réalisée en complément en cas d'atypie.

En revanche, ces recommandations diffèrent pour les lésions de taille comprise entre 1 et 2 cm. Les recommandations européennes préconisent la visualisation des critères typiques de rehaussement du CHC sur un scanner multiphase ET une IRM avec injection dynamique. Les recommandations américaines, quant à elles, valident la même stratégie diagnostique pour toutes les lésions supérieures à 1 cm, soit une seule des deux modalités d'imagerie.

Le choix d'une telle stratégie en Europe s'explique par un taux élevé de faux positifs (> 10%) sur une série de patients transplantés, quand une seule technique d'imagerie était utilisée (21). Il faut noter que seuls les centres dits « experts » peuvent déroger à cette règle (à savoir une seule imagerie pour les lésions entre 1 et 2 cm), bien qu'aucune définition claire et consensuelle du « centre expert » n'existe dans ces recommandations. Il est ainsi proposé d'appliquer ces termes aux centres hospitaliers présentant une importante activité et au sein desquels des équipes multidisciplinaires, incluant chirurgiens hépatobiliaires, hépatologues, radiologues et oncologues spécialisés dans la pathologie néoplasique du foie, coopèrent. Idéalement ces équipes inter et multidisciplinaires doivent pouvoir discuter de toutes les options thérapeutiques possibles.

Finalement, la nécessité d'une biopsie dans le cas où la lésion ne répondrait pas aux critères typiques de CHC à l'imagerie est admise par les différentes recommandations occidentales.

L'échographie de contraste n'est pas une modalité d'imagerie validée pour ces recommandations.

Les deux algorithmes diagnostiques de l'EASL (fig. 14) et de l'AASLD (27) (fig. 15) sont rappelés dans les deux figures ci-dessous :

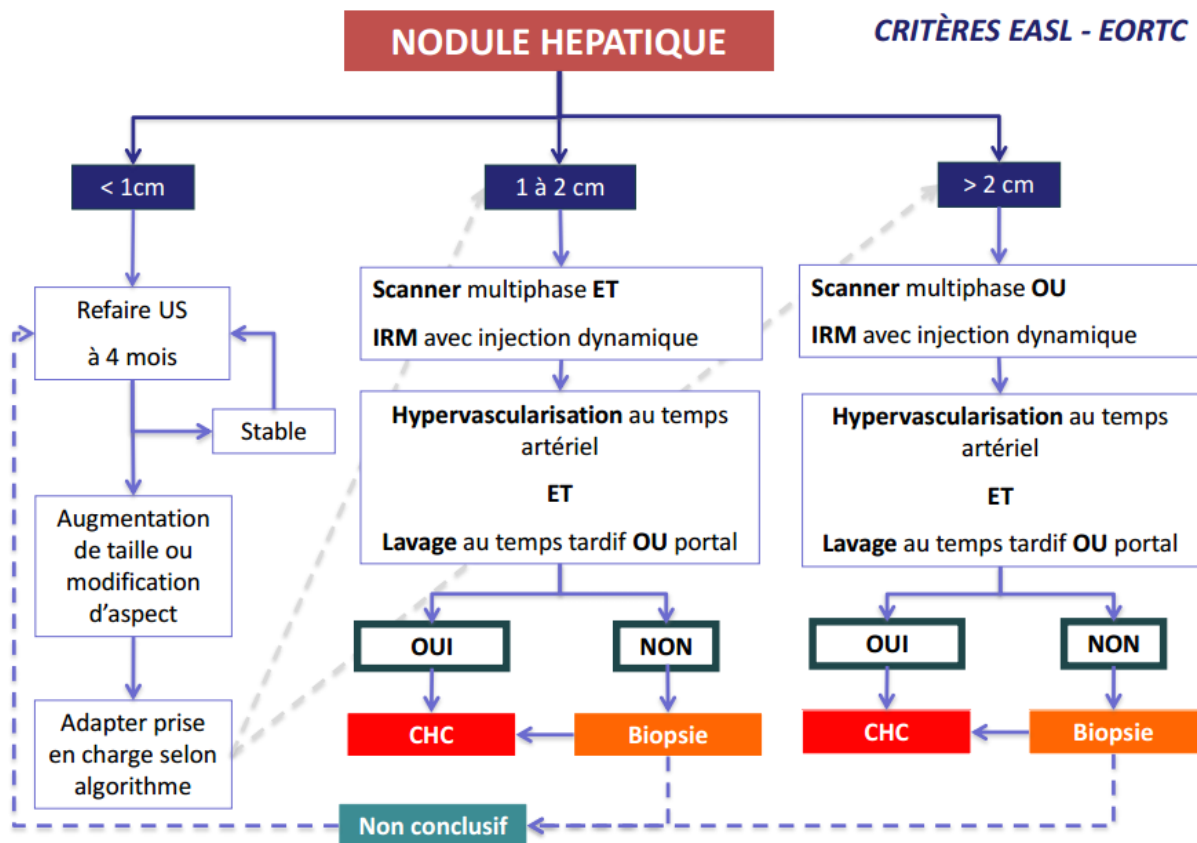
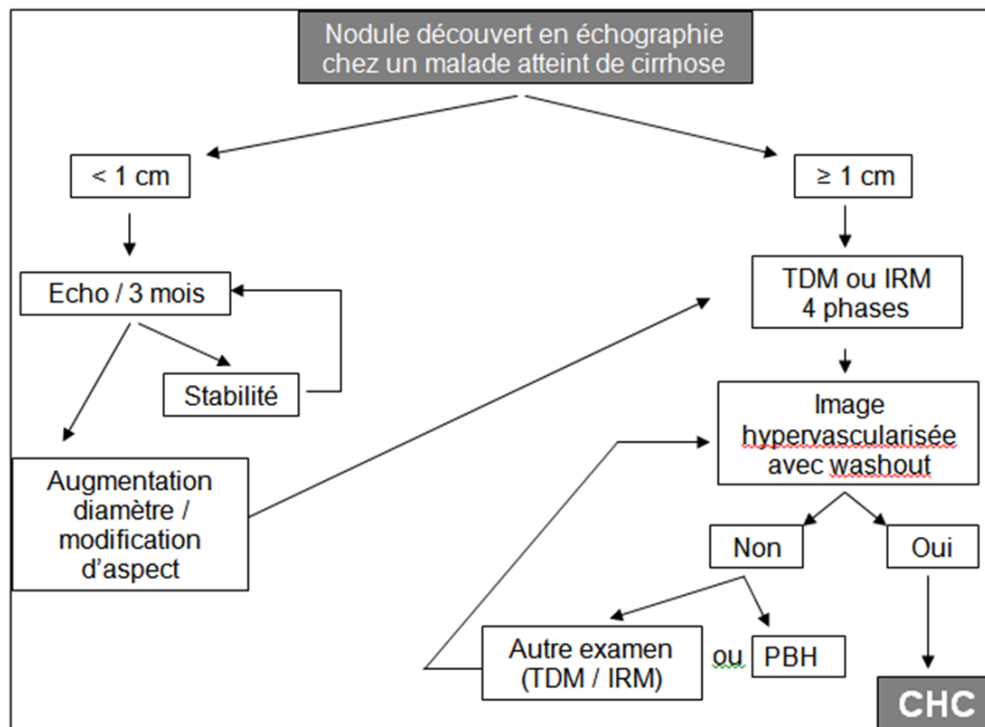


Figure 14. Algorithme diagnostique par l'EASL (tiré de Lagadec et al., JFR 2013 (28))

* une seule technique d'imagerie recommandée en centre expert avec équipement radiologique de pointe.

** hypervascularisation au temps artériel et lavage au temps portal/tardif



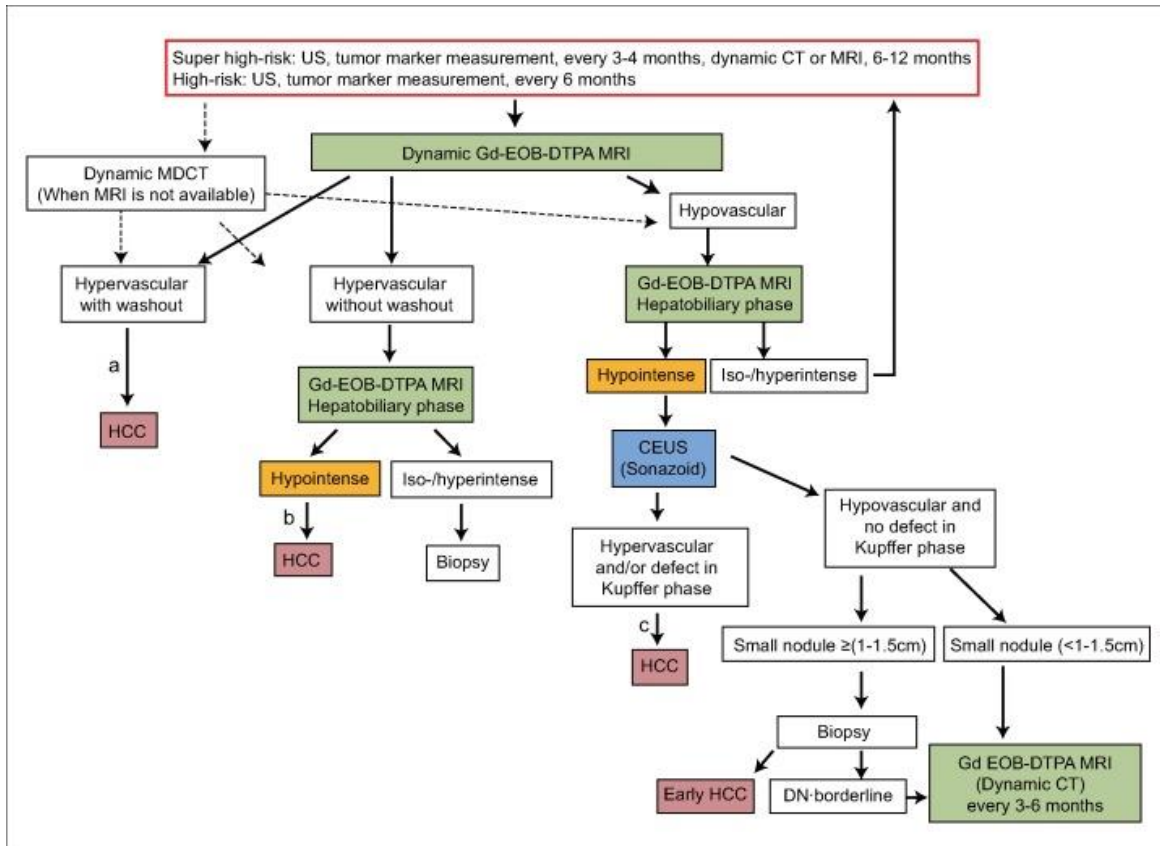
Echo : échographie. TDM : tomodensitométrie. IRM : imagerie par résonnance magnétique. Washout : lavage. PBH : ponction biopsie hépatique.

Figure 15. Algorithme diagnostique par l'AASLD (tiré du groupe de travail de JF Blanc, Snfge (29))

1.4.4.2 Recommandations de la société savante Japonaise

La société savante japonaise (Japan Society of Hepatology, JSH) propose elle aussi ses guidelines (30) (**fig. 16**). Les différences notables (31) avec les algorithmes occidentaux sont :

- la différenciation entre patients à haut risque, et à très haut risque pour déterminer leur rythme de surveillance: tous les 6 mois par échographie et AFP pour les hauts risque, et, pour les très hauts risques, tous les 3-4 mois par échographie et AFP et tous les 6-12 mois par scanner ou IRM,
- l'indication à réaliser une IRM avec produit de contraste hépatospécifique, et une échographie de contraste.



US: échographie. CEUS : échographie de contraste. CT : scanner. MRI : imagerie par résonance magnétique. HCC : Carcinome hépatocellulaire. Kupffer phase : phase post-vasculaire après 10min.

Figure 16. Algorithme diagnostique par la JSH (tiré de Kudo et al. (30))

1.4.4.3 LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System)

Le LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System), introduit par l'ACR (American College of Radiology) en 2011, a été conçu dans un souci de standardisation et de normalisation de l'interprétation des examens d'imagerie hépatique afin de réduire la variabilité inter-observateur et faciliter la communication avec les cliniciens référents (32). Il a pour objectif de stratifier la probabilité qu'une lésion soit un CHC, afin que les cliniciens puissent juger des bénéfices et risques d'une procédure plus invasive ou d'une éventuelle surveillance simple. Il s'adresse aux patients présentant une cirrhose ou un risque plus élevé de développer un CHC, et concerne indépendamment le scanner et l'IRM. Cet algorithme permet de classer les lésions en 5 catégories, de LI-RADS 1 à LI-

RADS 5, selon leur probabilité croissante d'être un CHC. Le groupe LI-RADS 1 correspond à des lésions définitivement bénignes, LI-RADS 2 à des lésions probablement bénignes, LI-RADS 3 à des lésions dont la probabilité d'être un CHC est intermédiaire, LI-RADS 4 à des lésions correspondant très probablement à un CHC et enfin LI-RADS 5 à des CHC certains. Les deux premières catégories du LI-RADS correspondent en pratique à des kystes biliaires ou des hémangiomes, pour lesquels le diagnostic de bénignité est aisé. Chaque lésion est analysée individuellement, après avoir exclu les lésions typiquement bénignes (LI-RADS 1 et 2), les lésions malignes autres que le CHC (LI-RADS-M) et les lésions avec envahissement veineux (LI-RADS-5V).

Cette dernière catégorie (LI-RADS-5V) correspond à un envahissement veineux d'origine tumorale, et doit faire classer la lésion en CHC certain.

Dans cet algorithme, le diagnostic de CHC est basé, dans un premier temps, sur la combinaison de signes majeurs incluant :

- le rehaussement au temps artériel,
- la taille de la lésion,
- la présence d'un lavage aux temps veineux portal et/ou tardif,
- la présence d'une capsule périphérique,
- et la croissance tumorale ($\geq 100\%$ en plus de 6 mois, ou $\geq 50\%$ en moins de 6 mois,

ou apparition d'une nouvelle lésion ≥ 10 mm).

Dans un deuxième temps, les signes ancillaires peuvent être appliqués afin de surclasser ou sous-classer une lésion par rapport à son classement initial. Néanmoins, le reclassement ne pourra dépasser la catégorie LI-RADS 4.

Les signes ancillaires favorisant la malignité sont :

- l'hypersignal en pondération T2 faible à modéré,
- la restriction de la diffusion,

- la couronne de rehaussement péri-lésionnelle ou rehaussement annulaire péri-tumoral (ou « corona enhancement »),
- l'architecture en mosaïque, comprenant l'aspect de nodule dans le nodule,
- la présence de graisse intra-lésionnelle,
- l'épargne de fer intra-lésionnelle sur un foie surchargé en fer,
- l'épargne de graisse intra-lésionnelle sur un foie surchargé en graisse,
- la présence de remaniements hémorragiques,
- et une croissance de la lésion inférieure à la croissance tumorale décrite parmi les signes majeurs.

Inversement, les signes ancillaires décrits comme favorisant la bénignité, sont :

- l'isosignal à la phase hépatobiliaire,
- l'hypersignal en pondération T2 franc et homogène,
- l'hyposignal en pondération T2 ou T2* franc et homogène,
- la visualisation de vaisseaux traversant la lésion sans distorsion,
- le parallélisme du rehaussement de la lésion avec celui des structures vasculaires,
- et la diminution ou la stabilité en taille de la lésion sur plus de 2 ans en l'absence de traitement.

La **figure 17** représente l'algorithme diagnostique LI-RADS tel qu'il proposé par l'ACR.

Il est à noter que la forme infiltrante n'est pas spécifiquement individualisée dans cet algorithme.

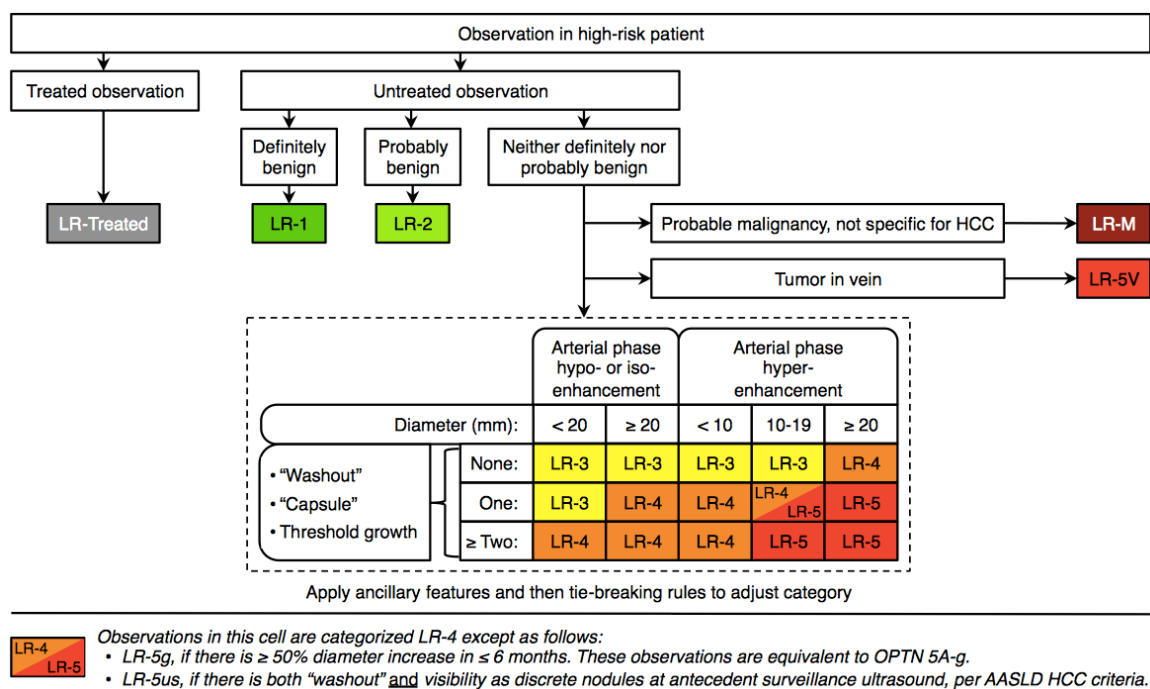


Figure 17. Algorithme d'orientation diagnostique du LI-RADS (acr.org).

1.4.5 Diagnostic invasif : histologie

En centre spécialisé, la biopsie de lésion hépatique est un moyen sûr et efficace de confirmer une lésion suspecte de CHC. La sensibilité et la spécificité sont de 96 et 95% respectivement. L'exactitude de la biopsie hépatique pour des lésions inférieures à 2 cm de diamètre est de 96% (33). Les complications de la biopsie hépatique sont rares, et les taux de mortalité sont de 0,0006 - 0,3%, avec un risque d'hémorragie sévère ou d'infection de moins de 1% (34).

La biopsie est contre indiquée lorsque les plaquettes sont inférieures à 50000/mm³ ou l'INR est supérieur à 2. Le risque potentiel de dissémination sur le trajet de biopsie est estimé proche de 1% dans de larges séries (35-37).

Les éléments du diagnostic histologique du CHC sont répertoriés dans le **tableau 3** suivant.

Tableau 3. Eléments du diagnostic histopathologique du CHC (adapté de MacEvoy et al. (5))

Analyse pathologique	Résultats	Commentaires
Macroscopie	Discrètement nodulaire (unique ou multiple) à infiltrant	Les petits CHC (< 2 cm) sont une entité distincte, catégorisés en précoce (vaguement nodulaire) ou différencié (clairement nodulaire)
Microscopie	Ratio noyau/cytoplasme élevé, polymorphisme nucléaire, multinucléation, architecture trabéculaire	Le degré de l'atypie cellulaire permet de grader la tumeur
Invasion du stroma	Présence de tumeur dans les espaces périportaux, péri tumoraux ou les septas fibreux	Particulièrement utile dans les biopsies
Coloration argentique	Motifs de réticuline anormaux, absents, ou diminués	Distingue les lésions bénignes/malignes. Rarement, une coloration argentique normale a été décrite dans les CHC
Marqueurs immunohistochimiques: HepParl, polyclonal CEA	Marquage positif pour HepParl ou polyclonal CEA	Établit l'origine hépatique des cellules, mais ne différencie pas les lésions bénignes et malignes. Peut être négatif si la tumeur est faiblement différenciée
Marqueur immunohistochimique: CD34	Marquage positif pour CD34	Marquage de l'endothélium vasculaire sinusoïde. Peut être négatif dans les CHC précoces
Marqueurs immunohistochimiques: glypican 3, heat shock protein 7, glutamine synthase	Utilisés en combinaison: 2/3 marqueurs positifs est relativement sensible et très spécifique de CHC	Généralement utilisés dans les cas de CHC petits ou atypiques

1.4.5.1 Bilan d'extension

Le bilan d'extension comporte un scanner thoraco-abdomino-pelvien. Les métastases les plus fréquentes sont pulmonaires (**fig. 18**), ganglionnaires (**fig. 19**), et osseuses. Une étude portant sur 403 patients ayant un CHC a montré que 55% avaient des métastases pulmonaires, 41% des adénopathies abdominales, 28% des métastases osseuses, 11% des métastases surrenaliennes (**fig. 20**), et 11% des métastases péritonéales (**fig. 21**) au cours de l'évolution de la maladie (38). Beaucoup plus rarement, les patients avaient des métastases cérébrales, rectales, spléniques, diaphragmatiques, duodénales,

œsophagiennes. Le premier site métastatique était le poumon chez 39% des patients. Le PET scan n'est pas indiqué dans le bilan d'extension ni dans la détection du CHC car sa sensibilité est de 40-50%) (39).



Figure 18. Métastases pulmonaires d'un CHC infiltrant

Scanner thoracique chez un patient de 62 ans ayant un CHC infiltrant sur cirrhose VHC. Coupe axiale montrant des nodules pulmonaires solides secondaires (flèches blanches)



Figure 19. CHC endovasculaire et métastases ganglionnaires abdominales

Scanner chez un patient de 53 ans avec cirrhose éthylique et dysmétabolique. Coupe axiale avec injection de produit de contraste iodé au temps portal. Envahissement portal gauche hypodense (flèche noire). Adénopathie nécrotique inter-aortico-cave (flèche blanche).



Figure 20. CHC endovasculaire avec métastase surrénalienne gauche

Scanner chez un patient de 51 ans avec cirrhose virale C. Coupe axiale avec injection de produit de contraste à la phase portale. Envahissement tumoral portal diffus, hétérogène, avec portion plus hypodense dans la branche portale gauche (flèche noire). Nodule surrénalien gauche secondaire (flèche blanche).



Figure 21. Métastases péritonéales de CHC

Scanner chez un patient de 42 ans avec cirrhose éthylique et virale C. Coupe axiale avec injection de produit de contraste iodé au temps portal. Nodules péritonéaux de la gouttière para-colique droite et du grand omentum (flèches blanches).

1.5 Traitement selon les recommandations

1.5.1 Incidence du traitement et du diagnostic sur la survie

Il est intéressant, avant d'aborder l'algorithme de traitement actuel, d'avoir un aperçu de l'évolution de la prise en charge diagnostique et thérapeutique du CHC, et de son influence sur la survie des patients au cours du temps (**fig. 22**).

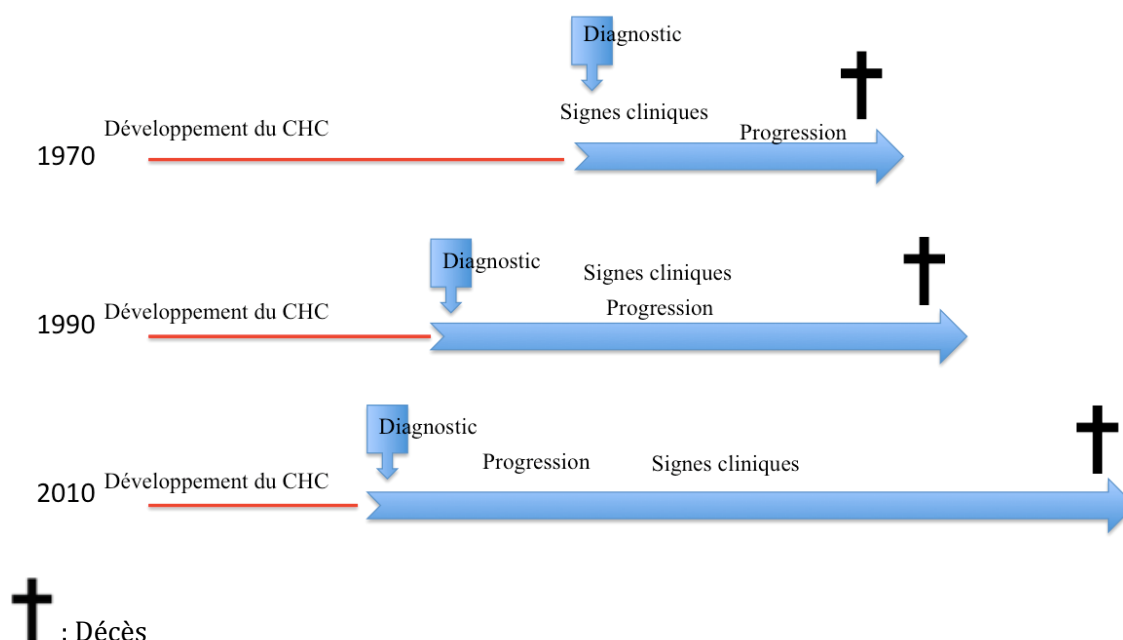


Figure 22. Changements du diagnostic et du traitement du CHC au cours du temps (adaptée de Bruix et al. (40))

Avant que les techniques de diagnostic radiologique telles que l'échographie, le scanner ou l'IRM soient disponibles, le CHC était diagnostiqué devant la symptomatologie des patients. Le décès survenait rapidement. Puis, le CHC a pu être diagnostiqué avant l'instauration des symptômes, à un stade plus précoce. La survie après diagnostic en était artificiellement allongée, même en l'absence de thérapeutique efficace.

De nos jours, les programmes de surveillance permettent un diagnostic à un stade plus précoce, pour une orientation vers des thérapies adaptées, potentiellement curatives

(transplantation hépatique, résection, traitements loco-régionaux à type d'ablation tumorale).

La récurrence ou la progression après traitement surviennent longtemps avant le décès, et il n'y a plus forcément de corrélation entre cette progression et le décès. D'ailleurs, la survie sans progression n'est plus un critère de jugement pertinent pour les essais thérapeutiques des patients atteints de CHC : le critère de jugement principal est maintenant la survie globale.

1.5.2 Algorithme de prise en charge du CHC

Plusieurs systèmes de staging clinique ont été proposés pour évaluer le pronostic des patients, et guider l'intervention thérapeutique :

- TNM (Tumor Node Metastasis),
- BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) (41),
- JIS (Japanese Integrated System),
- CLIP (Cancer of Liver Italian Program),
- GRETCH (Groupe d'Etude de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire),
- CUPI (Chinese University Pronostic Index),
- et Okuda,

mais il n'existe pas de consensus mondial sur leur utilisation.

L'AASLD préconise l'utilisation du score BCLC parce que c'est le seul qui englobe les trois facteurs qui ont été montrés comme des facteurs prédictifs indépendants de survie : l'extension tumorale sur le bilan radiologique, la fonction hépatique, et l'état général du patient évalué par le Performans Status (PS). Les caractéristiques radiologiques du score sont précisées dans le **tableau 4**.

Tableau 4. Caractéristiques radiologiques du score BCLC

Stade BCLC	OMS	Child-Pugh	Imagerie
Stade 0 (très précoce)	0		Nodule unique < 2 cm
Stade A (précoce)	0	A-B	Nodule unique ≤ 5 cm Ou ≤ 3 nodules ≤ 3 cm
Stade B (intermédiaire)	0	A-B	Multinodulaire Pas d'envahissement vasculaire
Stade C (avancé)	1-2	A-B	Envahissement portal Extension extra-hépatique
Stade D (terminal)	3-4	C	Indifférente

On considère ainsi que l'algorithme basé sur le score BCLC est celui qui prédit le mieux la survie des patients (42). Il est utilisé dans la majorité des essais thérapeutiques.

Celui-ci classe les CHC en trois grands groupes selon l'objectif attendu du traitement :

- les lésions dites curables, pour lesquelles une guérison est envisageable : ce sont les stades précoces (stades 0 et A);
- les lésions avancées, non curables, mais pour lesquelles un bénéfice en terme de survie est visé : ce sont les stades intermédiaires et avancés (stades B et C);
- les lésions dépassées, pour lesquelles seul un traitement symptomatique est recommandé : c'est le stade terminal (stade D).

Le diagramme de prise en charge codifiée pour les différents stades est repris dans les recommandations de pratique clinique de l'EASL-EORTC (**fig. 23**).

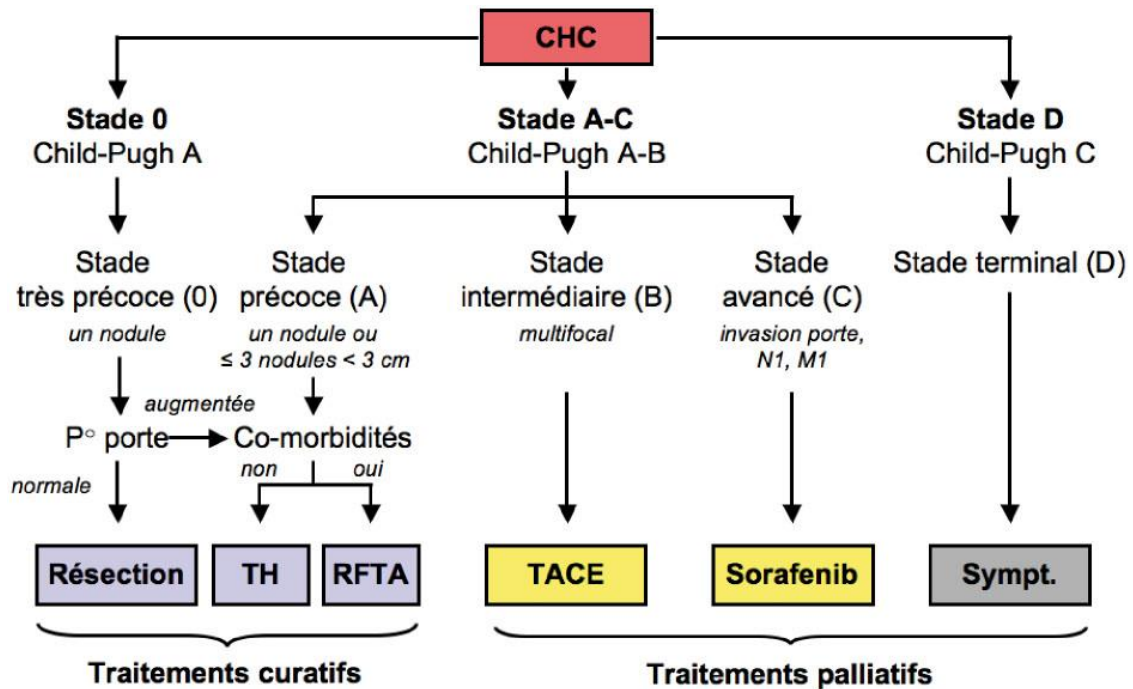


Figure 23. Diagramme de prise en charge du CHC selon le stade BCLC par l'AASLD (adapté de Bruix et al. (40)).

P° porte : pression portale. TH : Transplantation hépatique. RFTA : radiofréquence/thermoablation. TACE : chimioembolisation transartérielle. Sympt : traitement symptomatique

Les traitements curatifs sont la transplantation hépatique, la résection chirurgicale et la destruction percutanée ou « ablation ». Ils sont indiqués dans les stades BCLC précoces (0 et A). Le stade BCLC précoce (A) regroupe les patients asymptomatiques, en bon état général (PS à 0), avec une cirrhose compensée (Child-Pugh A-B), et porteurs de lésions peu nombreuses (1 à 3 lésions) et de taille limitée ($\leq$ à 3 cm). Un sous-groupe de patient Child-Pugh A, avec une lésion unique inférieure à 2 cm, se distingue et correspond au stade dit ultra précoce (0) de la classification du BCLC. La survie médiane à 5 ans pour les stades BCLC précoce après transplantation, résection ou ablation percutanée varie de 50 à 80% (18,40).

Les traitements palliatifs sont principalement la chimioembolisation, la radioembolisation et les thérapies ciblées anti-angiogéniques (sorafénib).

Ces traitements sont indiqués dans les stades BCLC intermédiaire (B) à avancé (C). Le stade BCLC intermédiaire (B) regroupe les patients dont le PS est de 0, la cirrhose est compensée (Child-Pugh A-B) avec une atteinte hépatique tumorale multinodulaire sans extension vasculaire, locorégionale ou générale. La chimioembolisation est alors le traitement de choix. Sans traitement, la médiane de survie de ce groupe est de 16 à 18 mois ou de 27 à 49% à 2 ans. Avec la chimioembolisation, la médiane de survie est de 19-29 mois mais peut atteindre 35-40 mois dans des populations sélectionnées (18,40).

Le sorafénib est réservé pour le stade BCLC avancé (C), qui regroupe les patients pouvant être symptomatiques avec un PS 1-2, une cirrhose Child-Pugh A-B, présentant un envahissement portal, ou une extension loco-régionale ou générale, ou en cas d'échappement aux autres traitements. Sans traitement, la médiane de survie est de 6 à 8 mois ou de 25% à un an. Avec le sorafénib la médiane de survie est de 9,5 à 10,7 mois et peut atteindre 20 mois dans des groupes sélectionnés (18,43).

La radioembolisation est une technique émergente. Elle consiste en l'injection intra-artérielle hépatique de microsphères chargées d'Yttrium-90 radioactif et permet de réaliser une irradiation interne sélective. Sa place dans l'arsenal thérapeutique reste encore à définir (intérêt en néoadjuvant, en comparaison aux autres traitements comme la chimioembolisation ou le sorafénib pour laquelle de nombreux essais sont en cours). Elle s'adresse surtout aux patients éligibles à un traitement par sorafénib.

Le stade terminal (D) de la classification du BCLC correspond aux patients symptomatiques présentant un état général dégradé (PS supérieur à 2) avec une cirrhose décompensée (Child-Pugh C). Ils sont en dehors de toute ressource thérapeutique. Seuls des traitements à visée symptomatique sont à mettre en place.

Traitement des CHC infiltrants

Le traitement du CHC infiltrant est difficile pour plusieurs raisons :

- la plupart des patients atteints de CHC infiltrant se présentent à un stade avancé, avec un état clinico-biologique perturbé, les rendant plus fragiles et exposés à des complications sérieuses des thérapies,
- il représente fréquemment une masse tumorale conséquente, englobant parfois tout le foie, envahissant les veines,
- le pronostic est naturellement sombre, avec l'absence de thérapie curative.

Beaucoup de patients ne sont donc pas accessibles à un traitement. Lorsqu'ils le sont, c'est le plus souvent par sorafénib, et plus rarement par radioembolisation.

1.5.3 Le sorafénib

Molécule et mode d'action

Il s'agit d'une petite molécule qui inhibe la prolifération tumorale cellulaire, ainsi que la néoangiogénèse tumorale, et augmente le taux d'apoptose, dans une large série de modèles tumoraux (44-47). La substance pharmaceutique est le tosylate de sorafénib, présenté sous forme de sel de tosylate.

Son mode d'action est l'inhibition de l'action des sérine-thréonine kinases Raf-1 et B-Raf, et du récepteur de la tyrosine kinase, du récepteur du facteur de croissance vasculaire épithélial (VEGF-R, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) 1, 2 et 3, et du récepteur β du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR- β Platelet-Derived Growth Factor Receptor).

Il est administré par voie orale, sous forme de comprimés pelliculés de 200 mg. La posologie recommandée est de 400 mg deux fois par jour (2cp x 2/j), soit une dose

journalière de 800 mg. Le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le patient n'en retire plus de bienfaits cliniques ou à la survenue d'effets toxiques majeurs. Il peut être nécessaire d'interrompre momentanément le traitement, ou de réduire la dose à 400 mg par jour. Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose selon l'âge du patient (65 ans ou plus), car il n'a pas été observé de différence entre les patients âgés et jeunes pour ce qui est de l'innocuité et de l'efficacité. L'innocuité et l'efficacité du sorafénib chez les enfants n'ont pas été établies.

Mécanismes de résistance

Une résistance à l'effet antiangiogénique peut cependant apparaître. Après l'instauration du traitement, la tumeur hypervascularisée devient hypoxémique, mais, du fait de mutations génétiques, soit les cellules tumorales obtiennent un niveau de tolérance élevé à l'hypoxémie, soit elles stimulent le système pro angiogénique et la néoangiogénèse recommence (**fig. 24**).

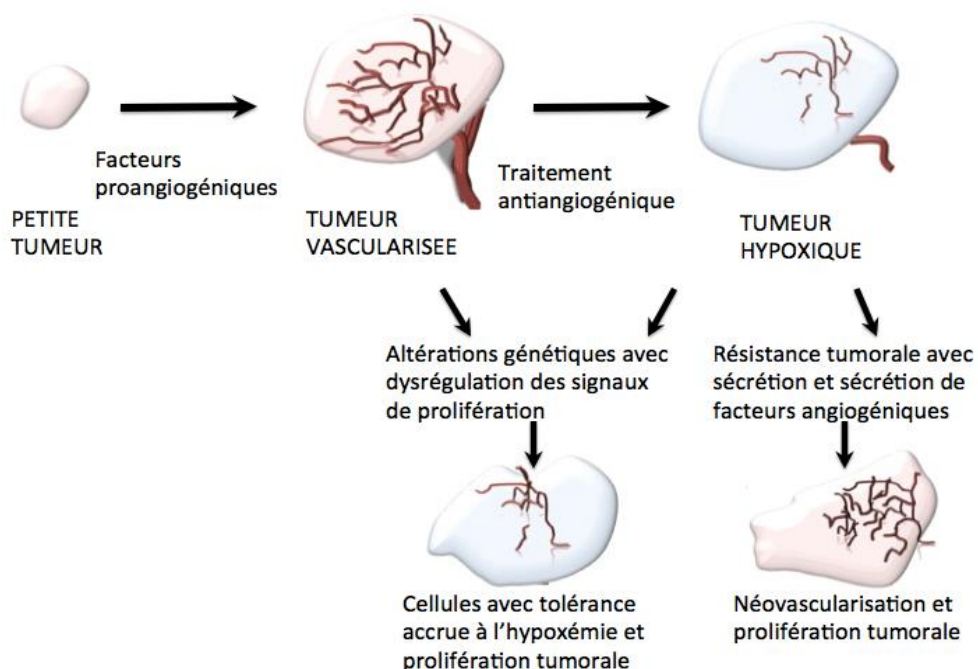


Figure 24. Mécanisme d'action et de résistance du CHC sous antiangiogéniques (adapté de He et Goldenberg et al. (48))

Aspect sous sorafénib

Au scanner, la dévascularisation se manifeste par un aspect hypodense de la lésion.

Les **figures 25** et **26** montrent respectivement l'aspect que les CHC infiltrant et endovasculaire peuvent prendre précocement (dans les 4 semaines après l'instauration du sorafénib).

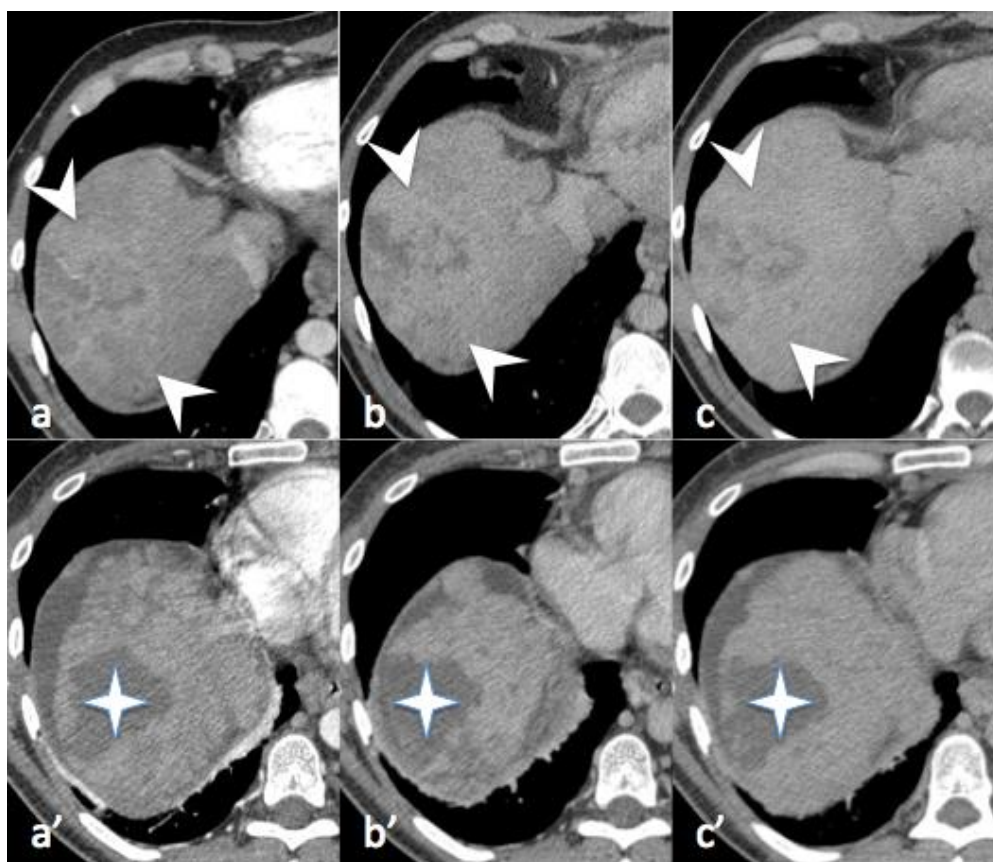


Figure 25. CHC infiltrant sous sorafénib

Scanner chez un patient de 42 ans avec cirrhose alcoolique et virale C. Coupes axiales après injection de produit de contraste iodé aux temps artériel (a), portal (b), et tardif (c). CHC infiltrant du segment VII (têtes de flèche blanche).

Première imagerie de contrôle sous sorafénib (aux temps artériel a', portal b', tardif c') montrant l'aspect plus hypodense de la plaque tumorale (étoiles blanches). Le patient est décédé 5 mois après l'initiation du sorafénib.

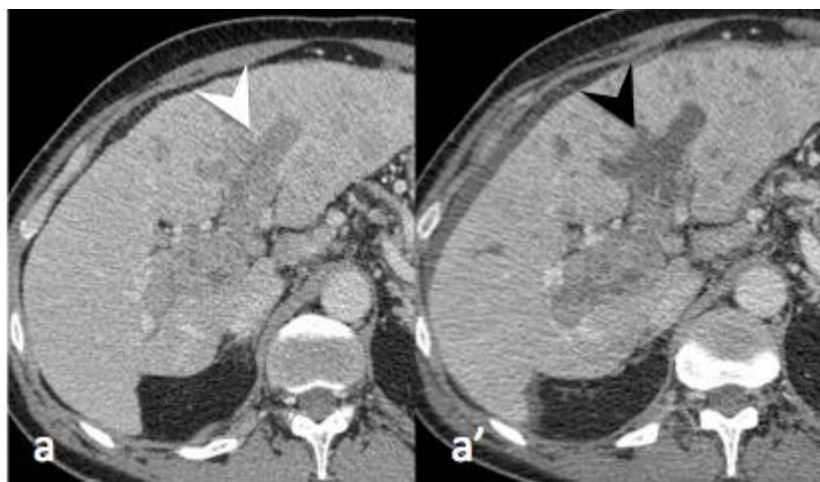


Figure 26. CHC endovasculaire sous sorafénib

Scanner chez un patient de 51 ans avec cirrhose virale C. Coupes axiales après injection de produit de contraste iodé au temps portal avant (a) et après instauration du sorafénib au premier contrôle (b). CHC endovasculaire portal (tête de flèche blanche), devenant hypodense de manière hétérogène, de façon plus importante dans la branche portale gauche (tête de flèche noire).

Efficacité antitumorale

L'étude de phase III multicentrique internationale randomisée en double aveugle SHARP a démontré que le sorafénib permet d'augmenter la survie des patients atteints de CHC avancé (43). Ses deux principaux critères d'évaluation étaient la survie globale et le délai de progression symptomatique ; un critère d'évaluation secondaire était le délai de progression radiologique (selon RECIST). Elle a été stoppée prématurément devant une analyse provisoire montrant l'efficacité du sorafénib, le groupe sorafénib ayant une survie globale significativement plus élevée que le groupe placebo (10,7 mois versus 7,9 mois, $p < 0,001$), et ce dans presque tous les sous-groupes analysés.

Une autre étude similaire de phase III multinationale, randomisée, double aveugle, contrôlée par placebo conduite dans la région Asie-Pacifique, a présenté des résultats similaires (49). Dans cette étude, la survie globale médiane était de 6,5 mois dans le groupe sorafénib, et de 4,2 mois dans le groupe placebo.

Alternatives thérapeutiques

Aucune autre molécule individuellement n'a montré de supériorité par rapport au sorafénib dans plusieurs études de phase III récentes (linifanib (50) sunitinib (51) brivanib (52)). De la même manière, il n'y a pas eu d'efficacité prouvée à associer le sorafénib à une autre molécule anti angiogénique (53). Gramenzi et al. ont comparé pour la première fois le sorafénib à la radioembolisation transartérielle pour les CHC intermédiaires/avancés, et trouvé des survies similaires.

Il n'existe pas de consensus concernant la prise en charge des patients atteints de CHC avancés en progression sous sorafénib : stopper le sorafénib et proposer un traitement palliatif symptomatique, augmenter la dose thérapeutique (54), proposer une deuxième ligne thérapeutique par une autre molécule antiangiogénique, ou encore envisager les traitements loco-régionaux (55,56). Chaque patient doit être rediscuté en réunion de concertation multidisciplinaire.

Nous avons vu les différentes options thérapeutiques recommandées en fonction des stades du CHC. Quel que soit le traitement institué, l'imagerie joue un rôle capital dans le suivi thérapeutique. Il est alors fondamental de comprendre comment se fait l'évaluation de la réponse tumorale, en détaillant les différents outils disponibles.

2 Evaluation radiologique de la réponse au traitement

L'évaluation oncologique repose en grande partie sur l'observation en imagerie en coupes des modifications des tumeurs sous traitement anti-tumoral. L'OMS a proposé des critères standardisés, les « critères OMS » en 1979 (57). Puis les organismes européen, américain et canadien de recherche sur le cancer ont développé des critères de réponse dans les tumeurs solides (RECIST) dans le but d'unifier la pratique clinique et de recherche.

Les critères RECIST, basés sur la variation de taille tumorale globale, sont le point de départ de la réflexion sur les critères d'évaluation pour le CHC.

2.1 Critères RECIST

Les critères RECIST 1.0 ont été publiés en 2000, et sont largement utilisés depuis pour l'évaluation de la réponse tumorale. En 2009, les critères ont été modifiés pour constituer les critères RECIST 1.1 (58,59) grâce à une base de données de plus de 6500 patients et plus de 18000 lésions.

Le principe est de répertorier les lésions primitives ou secondaires avant le début du traitement pour les suivre sur les examens ultérieurs (avec une même modalité d'imagerie). On définit ainsi des lésions cibles et non cibles. On mesure le plus grand diamètre des lésions cibles, quel que soit leur aspect ou contenu. La charge tumorale est alors approximée par la somme de ces diamètres. La réponse est catégorisée selon la diminution ou augmentation de cette somme, en intégrant l'évolution des lésions non cibles et l'apparition éventuelle d'une nouvelle lésion. On conclut alors à une réponse complète, une réponse partielle, une stabilité ou une

progression. La réponse est évaluée par rapport à l'examen de référence avant traitement, alors que la progression l'est par rapport à l'examen nadir, c'est-à-dire celui où la somme des diamètres est la plus petite (réponse maximale).

Le **tableau 5** résume les éléments clés de l'application des critères RECIST1.1.

Tableau 5. Définition des lésions cibles et des catégories de réponse selon RECIST1.1 (tiré de Fournier et al. (59)) :

	Lésions cibles	Lésions non cibles	Nouvelles lésions
Définition	-Lésion de plus grand diamètre ≥ 10 mm, avec limites suffisamment bien définies pour une mesure fiable -Ganglions : petit axe, cible si ≥ 15 mm -Nombre maximum de lésions : 5 / patient, et 2 / organe	-Lésions trop petites (<10 mm) -Lésions dont la mesure est considérée comme non fiable car leurs limites sont difficiles à définir (os, leptoméniges, ascite, épanchement péricardique, pleural, lymphangite carcinomateuse) -Lésions mesurables mais non incluses dans les lésions cibles -Ganglions : petit axe < 15mm -Marqueurs tumoraux $>$ normale (si pertinent et prédéfini)	
Réponse complète	Disparition de toutes les lésions cibles, et tous les ganglions < 10 mm de petit axe	Disparition de toutes les lésions non cibles et normalisation des marqueurs tumoraux	Non
Réponse partielle	$\geq 30\%$ de la somme des lésions cibles par rapport à la somme pré traitement	Pas de progression	Non
Maladie stable	Ni réponse, ni progression	Persistance d'une ou plusieurs lésions non cibles et/ou dosage de marqueur tumoraux $>$ normale	Non
Maladie en progression	$\geq 20\%$ de la somme des lésions cibles par rapport à la plus petite somme mesurée au cours du suivi (nadir) et ≥ 5 mm en valeur absolue	Progression non équivoque (qualitatif) en taille des lésions (une seule lésion augmentant de taille ne suffit pas)	Oui

Ces critères ne sont pas adaptés à certains organes (foie, os) et à certains traitements. En effet, il existe de nouvelles thérapies ciblées : les molécules antiangiogéniques (anti-VEGF ou anti-EGFR) qui entraînent une survie prolongée des patients, sans induire de modification de la taille des tumeurs. Ces molécules

entraînent une dévascularisation tumorale et donc une modification notable de l'aspect des tumeurs. Des observations identiques sont retrouvées après traitements locorégionaux du foie (ablation, chimio- ou radioembolisation) (60). Par ailleurs, les seuils de -30 % pour la réponse tumorale et +20 % pour la progression ont été choisis arbitrairement, et ne reflètent pas nécessairement la survie globale.

C'est ainsi que de nouveaux critères ont été proposés, qui se proposent tous de prendre en compte et de quantifier la portion de tissu viable de la tumeur traitée. A cette fin, différents paramètres morphologiques, fonctionnels ou métaboliques peuvent être quantifiés: la densité tumorale (reflet de la vascularisation ou de la nécrose tumorale), la mesure des dimensions de la portion viable définie comme la zone rehaussée après injection de produit de contraste, la perfusion, la diffusion des molécules d'eau, la captation de molécules d'intérêt marquées par des radiotraceurs. Le résultat est une accumulation de nouveaux critères candidats.

Ces différents critères d'évaluation seront dans un premier temps détaillés.

Nous étudierons ensuite plus en détail les données de la littérature concernant le cas particulier des CHC avancés traités par sorafénib.

2.2 Critères EASL

Ces critères ont été développés pour prendre en compte la dévascularisation des CHC induite par la chimioembolisation.

Ils se basent sur l'évaluation de l'aire de la portion viable du CHC et sont détaillés dans le **tableau 6**.

Tableau 6. Définition des lésions cibles et des catégories de réponse selon EASL

	Lésions cibles	Nouvelles lésions
Définition	Aire des portions rehaussées au temps artériel	
Réponse complète	Disparition de tout rehaussement au niveau de la zone traitée	Non
Réponse partielle	Diminution $\geq 50\%$ de l'aire tumorale	Non
Maladie stable	-Diminution $< 50\%$ de l'aire tumorale viable -ou augmentation $< 25\%$ de l'aire tumorale	Non
Maladie en progression	$\geq 25\%$ de l'aire tumorale	Oui

En pratique, la définition est floue et la plupart des équipes approximent cette aire par la mesure des deux plus grands diamètres perpendiculaires de la portion rehaussée pour en calculer le produit. La somme de ces produits constitue les paramètres quantitatifs de suivi.

2.3 Critères mRECIST

Ces critères sont une transposition des critères RECIST dans laquelle la taille globale est remplacée par la taille de la portion viable. On mesure donc les plus grands diamètres des portions rehaussées au temps artériel (**tableau 7**).

Tableau 7. Définition des lésions cibles et des catégories de réponse selon mRECIST (tiré de Fournier et al. (59))

	Lésions cibles	Lésions non cibles	Nouvelles lésions
Définition	-Plus grand diamètre $\geq 10\text{mm}$ -Nodulaire (bien limité, non infiltrant) -Rehaussement au temps artériel sur scanner ou IRM -Pour les autres localisations: idem RECIST1.1	-Lésion trop petite ($<10\text{mm}$), -CHC infiltrant, -ou de rehaussement atypique (non artériel) -Pour les autres localisations: idem RECIST1.1	
Réponse complète	Disparition de tout rehaussement artériel intra-tumoral dans toutes les lésions cibles	Idem RECIST 1.1	Non
Réponse partielle	Diminution $\geq 30\%$ de la somme des diamètres des portions viables (rehaussement à la phase artérielle) des lésions cibles par rapport à la somme pré-traitement	Idem RECIST 1.1	Non
Maladie stable	Ni réponse, ni progression	Idem RECIST 1.1	Non
Maladie en progression	$\geq 20\%$ de la somme des diamètres des portions viables (se rehaussant) des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres des portions viables des lésions cibles depuis le début du traitement (nadir)	Idem RECIST 1.1	Oui : apparition de nouvelles lésions certaines de CHC (*), ou de lésion secondaire certaine.

(*) un nodule hépatique nouvellement apparu sera classé comme CHC (et donc déclaré comme une progression) lorsque son plus grand diamètre est $\geq 10\text{mm}$ et qu'il présente le rehaussement typique du CHC sur l'imagerie dynamique. Les lésions $\geq 10\text{ mm}$ qui ne présentent pas une dynamique de rehaussement typique peuvent être diagnostiquées comme CHC si elles augmentent de taille de $\geq 10\text{ mm}$ sur les examens ultérieurs. Dans ce cas, la date de progression retenue a posteriori sera la première date d'apparition de la lésion.

Les limites de ces trois critères pour l'évaluation du CHC infiltrant/endovasculaire sont rapidement mises en évidence :

- le CHC infiltrant ne peut pas faire partie des lésions cibles (classé dans les lésions non cibles) : effectivement, pour choisir une lésion cible, il est nécessaire d'avoir une

lésion relativement bien limitée pour pouvoir la mesurer de manière fiable et reproductible sur le scanner initial et les examens de suivi.

- le CHC infiltrant peut être hypovasculaire ; or pour les critères mRECIST, il est nécessaire d'avoir une portion viable bien démarquée et de plus de 1 cm de plus grand diamètre au temps artériel (61).

- l'envahissement tumoral portal est considéré comme une lésion non mesurable. La mesure de son extension n'est pas non plus recommandée, car elle peut être faussée par la présence d'une composante cruorique (61).

2.4 Critères RECICL

Ces critères, qui existent depuis les années 1990, se veulent plus spécifiques pour le CHC, et sont utilisés au Japon. Une nouvelle version est parue en 2015 publiée par le Liver Cancer Study Group of Japan, révisant la version de 2009, pour inclure l'effet des molécules de thérapie ciblée, et est présentée dans le **tableau 8**.

Tableau 8. Définition des critères RECICL (adapté de Kudo et al. (62)).

Lésions cibles	-Lésions intra hépatiques (maximum 5) - et lésions extra hépatiques (nouvelle version)
Méthode de mesure	Bidirectionnelle : Produit du plus grand diamètre avec le diamètre perpendiculaire
Moment de l'évaluation	1 à 3 mois après l'ablation 1 à 3 mois après chimioembolisation 6 mois après radiothérapie
Réponse	'Treatment Effect' TE
TE4	Nécrose tumorale de 100% ou 100% de réduction de taille tumorale
TE4a	Portion nécrotique plus large que la tumeur initiale
TE4b	Portion nécrotique aussi large que la tumeur initiale
TE3	Nécrose tumorale de 50-100% ou 50-100% de réduction de taille tumorale
TE2	Ni TE3 ni TE1
TE1	Augmentation de taille de plus de 50% de la tumeur (en excluant la portion nécrotique post traitement)

Ces critères ne sont pas recommandés par les sociétés Américains et Européennes, et il n'existe pas d'étude occidentale évaluant leur performance dans l'évaluation de la réponse tumorale du CHC, encore moins sous sorafénib.

2.5 Nouveautés des approches volumiques

Les critères d'évaluation RECIST1.1 et ses alternatives sus-décrites sont basés sur l'étude d'une seule coupe en deux dimensions; ceci implique l'impossibilité d'évaluer la tumeur toute entière, ce qui peut mener à des différences d'évaluation selon la coupe choisie. Ce point est d'autant plus crucial que la tumeur devient hétérogène et nécrotique sous traitement.

Lin et al. (63) ont étudié les premiers la faisabilité et la rapidité de l'évaluation volumétrique tumorale hépatique chez 17 patients atteints de CHC ayant été traités pour la première fois par une chimioembolisation artérielle. Ils ont ainsi déterminé un RECIST volumique (vRECIST) grâce à une segmentation semi-automatique avant et après traitement sur la phase artérielle, ainsi qu'un critère EASL quantitatif (qEASL). Le qEASL a été obtenu sur un volume de voxels dont le rehaussement était supérieur au rehaussement artériel hépatique non tumoral. L'étude n'a pas inclu de CHC multinodulaire, infiltrant ou avec envahissement tumoral portal.

Plus récemment, Tacher et al. (64) ont comparé les mesures en 3D avec les critères RECIST, EASL, mRECIST en 2D, pour en évaluer la capacité à prédire la survie de patients traités par chimioembolisation. Les répondeurs et les non répondeurs selon RECIST, mRECIST et EASL n'avaient pas de différence significative de survie. En revanche, les répondeurs selon les critères vRECIST avaient une survie significativement plus longue que les non répondeurs. L'étude

cependant n'a étudié que la lésion cible princeps, et a laissé de côté les lésions non cibles.

Dans le cas des CHC infiltrants, l'utilisation de ces nouveaux critères 3D pourrait s'avérer cependant difficile, car ils ont un rehaussement particulièrement hétérogène, et sont peu hypervasculaires. Pour l'envahissement portal, il pourrait être intéressant d'en évaluer l'étendue, à condition de bien différencier thrombus cruorique et tumoral, mais ces études manquent.

2.6 Imagerie fonctionnelle

L'imagerie fonctionnelle correspond à l'ensemble des techniques capables d'évaluer les paramètres physiologiques des tissus, complétant ainsi les données issues de l'imagerie morphologique. Les principales techniques sont :

- l'IRM avec séquence de diffusion
- l'imagerie de perfusion par échographie, scanner ou IRM,
- l'IRM avec produits de contraste hépatospecifiques,
- le TEP-scanner avec radiotraceurs.

Imagerie de diffusion

L'analyse qualitative des séquences de diffusion est surtout utilisée pour la détection. L'approche quantitative est quant à elle notamment utilisée pour évaluer la réponse tumorale aux différentes thérapeutiques.

La mesure de l'ADC permet de déterminer le degré de nécrose tumorale dans les CHC sous traitements loco-régionaux, la nécrose tissulaire présentant des valeurs d'ADC plus élevées que le tissu viable (65–70). Ces remaniements peuvent être observés précocement dès une semaine, permettant de prédire la réponse

thérapeutique ultérieure (71–73). La valeur de l'ADC pré-thérapeutique présenterait également un intérêt pour prédire la réponse tumorale avant chimioembolisation transartérielle ou radioembolisation, même si ces études sont encore au stade préliminaire.

Sous sorafénib, on observe initialement une diminution du coefficient de diffusion apparent (ADC) pendant quelques semaines (liée à la nécrose hémorragique tumorale et à la tuméfaction cellulaire due à l'ischémie). Au cours des semaines suivantes, on note une augmentation progressive de l'ADC (liée à une diminution de la cellularité tumorale, et à une expansion de l'espace extracellulaire). Une nouvelle baisse de l'ADC dans le suivi peut refléter une réactivation tumorale avec une restauration de la cellularité (attention, cette baisse doit être corrélée aux séquences T1 où l'hémorragie pourrait fausser l'ADC).

Imagerie de perfusion

Le scanner et l'IRM permettent de mesurer différents paramètres de perfusion. Ils montrent des modifications précoces (à une semaine) après chimioembolisation dans les zones traitées (versus zones non traitées), permettant de détecter les portions tumorales viables (74–78). Parmi les patients traités par thérapies ciblées, les paramètres de perfusion diminuent de manière précoce et significative chez les répondeurs versus non répondeurs (79–81).

Les paramètres de perfusion pré-thérapeutiques permettraient également de prédire la survie sans progression, indépendamment de la taille tumorale et du nombre de lésions (82). Des valeurs de perfusion plus élevées avant traitement sont aussi observées chez les patients avec maladie contrôlée sous traitement (79–81).

2.7 Introduction de la densité tumorale : les critères de Choi

Les critères de densité ont initialement été élaborés pour le suivi des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) traitées par imatinib. Des critères composites, prenant en compte les dimensions tumorales ainsi que sa densité, ont été proposés par Choi et al. en 2007 (83) pour prendre en compte les modifications majeures observables dans les tumeurs (**Tableau 9**). Dans cette étude princeps, les densités tumorales étaient mesurées à l'aide de régions d'intérêt sur le scanner avant et après traitement au temps portal. Les critères de Choi sont mieux corrélés à la survie des patients porteurs de GIST que les critères RECIST1.1 (84). Ils sont également meilleurs chez les patients atteints de CHC traités par radioembolisation (85). Ces critères ont aussi été appliqués pour des cancers traités par thérapies ciblées, notamment le cancer du rein, mais avec des résultats moins probants.

Tableau 9. Définition des lésions cibles et des catégories de réponse selon Choi

	Mesures	Nouvelles lésions
Définition	Combine les mesures de densité en Unité Hounsfield ET/OU de taille pour déterminer la réponse tumorale	
Réponse complète	Disparition complète des lésions	Non
Réponse partielle	- Diminution $\geq 10\%$ de la somme des tailles - OU diminution $\geq 15\%$ de la moyenne des densités des lésions cibles mesurées par scanner après injection	Non
Maladie stable	Ni réponse, ni progression	Non
Maladie en progression	Augmentation $\geq 10\%$ en taille sans réponse partielle sur le critère de densité	Apparition d'une prise contraste nodulaire au sein de lésion ou à distance

Les limites de ces critères d'évaluation sont :

- pseudo-modifications liées à la technique, et non un changement tumoral sous thérapie

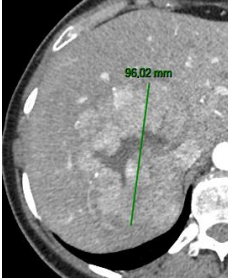
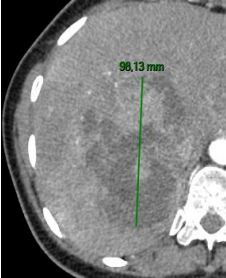
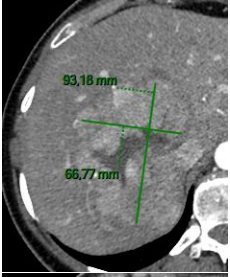
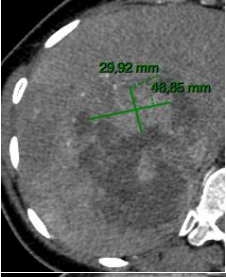
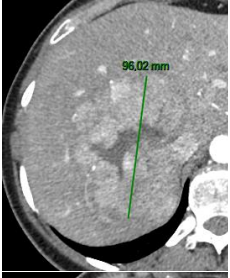
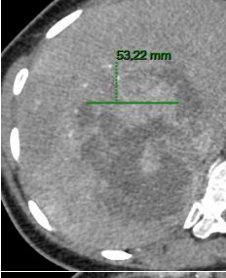
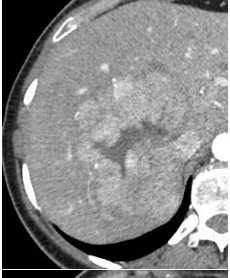
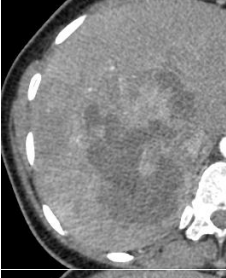
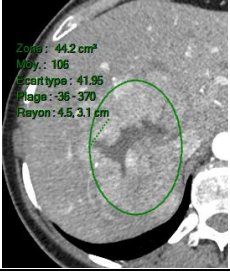
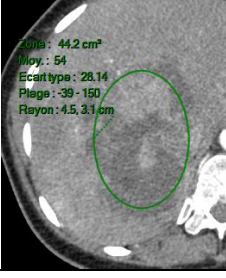
- contre indications à l'injection chez certains patients
- non applicabilité à l'IRM
- problème de standardisation (quel temps d'injection, comment tracer les régions d'intérêt, que faire des lésions hétérogènes, etc).

Des critères de Choi modifiés ont aussi été proposés, définissant la réponse grâce aux mesures de densité **ET** de taille.

Le **tableau 10** illustre les mesures selon chaque critère d'évaluation en 2D pour le même CHC avant et après chimioembolisation.

Tableau 10. Méthodes de mesure selon les critères d'évaluation tumorale en 2D

Comparaison des méthodes de mesure pour le même CHC traité par chimioembolisation artérielle (TACE) : les critères RECIST sont les seuls à avoir classé la tumeur en maladie stable, alors que les autres critères l'ont classée en réponse partielle.

	Avant TACE	Après TACE	Calcul	% et réponse
RECIST 1.1			$(1 - \frac{96}{96}) \times 100$	0% Stabilité
EASL			$(1 - \frac{29 \times 48}{93 \times 66}) \times 100$	-77% Réponse partielle
mRECIST			$(1 - \frac{53}{96}) \times 100$	-45% Réponse partielle
RECICL			Nécrose tumorale : 50-100%	TE3
Choi			$(1 - \frac{54}{106}) \times 100$	-49% Réponse objective

2.8 Performance des critères d'imagerie pour l'évaluation du traitement par sorafénib

En préambule, rappelons que les critères RECIST sont d'un intérêt très limité dans ce contexte particulier. Dans l'étude SHARP, seuls 2% des patients ont présenté une réponse partielle, mais 71% des patients considérés comme stables ont pourtant eu une amélioration de la survie. Ainsi, RECIST ne permet que très imparfaitement de capturer l'effet antitumoral du sorafénib et d'identifier les patients bénéficiant du traitement, c'est-à-dire présentant une survie prolongée.

Nous avons vu que des méthodes alternatives ont émergé pour l'évaluation des tumeurs hypervasculaires (GIST), puis ont été proposées pour l'évaluation de l'effet des traitements loco-régionaux hépatiques. Cependant, aucune n'a été spécifiquement construite pour l'évaluation des CHC traités par molécule antiangiogénique. Focalisons-nous maintenant sur l'état actuel des données publiées sur le sujet.

Dans la littérature médicale le scanner est plus souvent utilisé que l'IRM pour l'évaluation de la réponse thérapeutique au sorafénib, pour des raisons habituelles d'accessibilité et de coût.

Une étude parue en 2012 (86) a comparé les critères RECIST 1.1 aux critères mRECIST dans le cadre particulier des CHC traités par sorafénib. Elle a analysé rétrospectivement les données de 53 patients sans distinction entre CHC infiltrant ou non. Les auteurs rapportaient un taux de réponse objective plus élevé avec mRECIST (23% vs. 2%, $p < 0,001$). Les patients classés comme répondeurs selon mRECIST avaient une survie globale plus longue que les patients classés comme stables ou en progression. Ceci était dû à la capacité de ces critères de discriminer, parmi les

patients classés comme stables par RECIST1.1, deux groupes de patients présentant une évolution différente en fonction de leur réponse ou non. Les auteurs concluaient que les critères mRECIST étaient plus performants que les critères RECIST 1.1 pour reconnaître les patients bénéficiant du traitement.

Ces résultats ont été confirmés et étendus par l'étude de Ronot et al. publiée en 2014 (87). Les auteurs ont élargi la comparaison des critères RECIST1.1 aux autres méthodes d'évaluation que nous avons détaillées plus haut : mRECIST, Choi et EASL, chez des patients traités par sorafénib. Les auteurs montraient que les critères mRECIST et EASL étaient plus performants que les critères RECIST, et que les critères Choi l'étaient plus encore. En effet, ces derniers étaient les critères permettant d'identifier le plus de patients répondeurs (proche de 50%), qui présentaient une survie prolongée. Très récemment Gavanier et al. ont répliqué cette étude, et retrouvé les mêmes résultats.

En 2014, Arizumi et al. (88) ont comparé les performances des critères RECICL à celles des critères RECIST1.1 et mRECIST chez 156 patients atteints de CHC avancés traités par sorafénib, et ont montré la supériorité de RECICL.

Une seule étude, publiée par Bargellini et al. en 2014. a utilisé une approche volumique. Outre les critères habituels d'évaluation (RECIST, mRECIST, EASL, Choi) les auteurs ont étudié le rapport entre le volume de la portion tumorale rehaussée au temps artériel et le volume tumoral total. Dans leur étude, seul ce dernier paramètre était un facteur prédictif de survie (89).

Il n'existe pas d'étude comparative des différents critères d'évaluation en IRM. La revue de Joon-II Choi et al. (90) décrit les modifications de signal en pondération T1, T2 et diffusion mais ne prend pas en compte ces critères.

Au terme de cette courte mise au point, il apparaît que les critères alternatifs sont plus performants que les critères RECIST pour l'identification des patients répondeurs au sorafénib. En pratique clinique, ce sont les critères mRECIST qui sont maintenant les plus utilisés.

Mais les CHC infiltrants/endovasculaires ne sont que très difficilement évaluable par ces derniers. La mesure de densité tumorale est en revanche plus aisée à obtenir. Etant données les performances des critères Choi pour l'identification des patients répondeurs chez des patients porteurs de CHC avancés toutes formes confondues, il nous est apparu intéressant d'évaluer la valeur clinique de la mesure de densité tumorale chez des patients porteurs de CHC infiltrant/endovasculaire.

Le but de notre étude était donc de déterminer l'intérêt de la mesure de la densité tumorale dans le suivi de ces formes particulières de CHC traitées par sorafénib.

3 Etude

3.1 Matériel et méthodes

Sélection des patients

Cette étude de cohorte rétrospective monocentrique a été réalisée dans le service de radiologie à l'hôpital universitaire de Beaujon. Elle a été approuvée par le comité d'éthique local. De 2007 à 2014, tous les patients avec CHC avancé traités par sorafénib dans notre institution ont été identifiés. La décision de traiter les patients par sorafénib a été prise lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire composée d'hépatologues, oncologues, anatomopathologistes, chirurgiens hépatiques, et radiologues interventionnels, en accord avec les recommandations de bonne pratique. Le sorafénib était administré en l'absence d'alternative chirurgicale ou locorégionale chez les patients avec un bon score de performans status (ECOG 0-2) et une fonction hépatique suffisante (Child-Pugh score $\leq$ B7). Toutes les données des patients ont été collectées à partir d'une base de données cliniques et histopathologiques dédiée aux patients atteints de CHC.

Pour être éligibles, les patients devaient avoir un CHC histologiquement prouvé, et une durée minimale de quatre semaines de traitement par sorafénib. Parmi ces patients, nous n'avons voulu inclure que les patients pour lesquels les critères de réponse basés sur les mesures tumorales (c'est-à-dire les critères RECIST, mRECIST, ou EASL) ne sont pas applicables à proprement parlé (58,61,60). Ainsi, tous les patients présentant une maladie mesurable selon ces critères (c'est-à-dire uni ou multifocale bien limitée) ont été exclus. Seuls les patients ayant une forme infiltrante / endovasculaire ont été inclus.

La forme infiltrante du CHC a été définie comme une tumeur mal limitée, sans distinction claire avec le parenchyme adjacent sur les coupes scanographiques après injection. Elle pouvait être ou non hypervasculaire, et nous n'avons pas fixé de limite de taille. Les patients

pouvaient se présenter avec ou sans envahissement tumoral portal, mais ceux ayant une association à une tumeur mesurable n'ont pas été inclus.

Les patients devaient avoir réalisé un scanner thoraco-abdomino-pelvien pré-thérapeutique dans les 6 semaines avant l'instauration du sorafénib, et une évaluation tumorale par scanner dans les 1 à 3 mois après l'initiation du traitement. Les patients ayant un scanner non évaluable du fait de problèmes techniques, ou réalisé en dehors de l'intervalle prédéfini ont été exclus. Les patients ayant des données manquantes du fait d'un décès précoce ou perdus de vue avant la première évaluation ont été exclus.

Durant la période de l'analyse, 178 patients ont été traités par sorafénib pour CHC avancé dans notre institution. Un total de 80 patients (45%) ont satisfait les critères d'éligibilité (tumeur infiltrante / endovasculaire) et ont été inclus dans l'étude. Quarante patients (50%) avaient un scanner initial et de suivi avec les temps artériel et portal, et ont été inclus.

La population finale comprenait 38 hommes (95%), avec un âge médian de 61 ans (valeurs extrêmes 38 - 78 ans). Le diagramme de flux de la population d'étude est détaillé dans la

Figure 27.

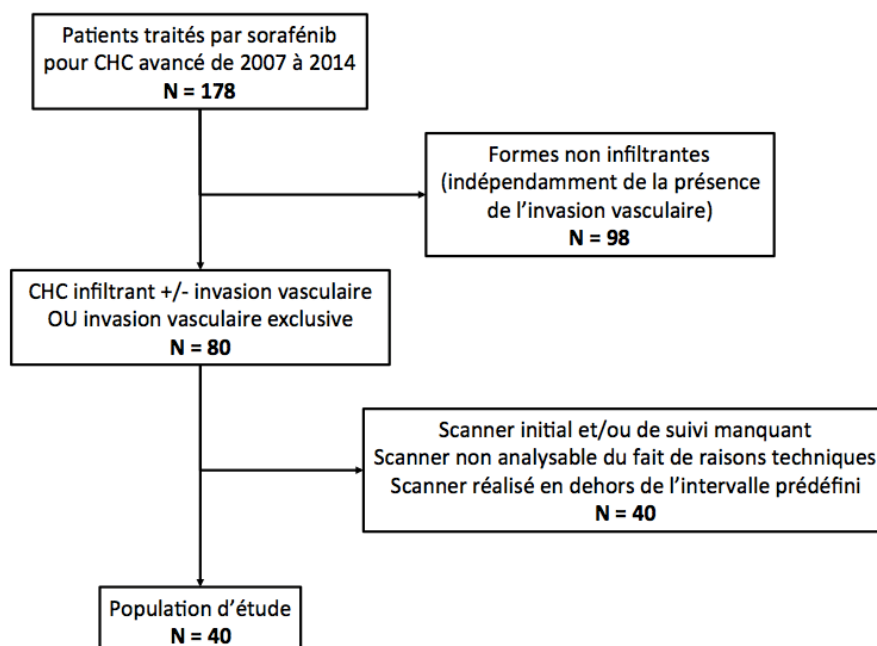


Figure 27. Diagramme de flux de la population d'étude

Protocole thérapeutique

Le sorafénib a été administré initialement à une dose journalière de 800 mg. Après l'instauration du sorafénib, les patients ont été suivis mensuellement pour évaluer les symptômes cliniques et la tolérance. Les doses étaient adaptées si nécessaire, en fonction de la nature et de la sévérité des effets secondaires. Les modifications de dose étaient en accord avec les recommandations de bonne pratique cliniques internationales. Le sorafénib était poursuivi jusqu'à une progression tumorale ou une toxicité non acceptable.

Protocole d'acquisition scanographique

Tous les scanners thoraco-abdomino-pelviens injectés ont été réalisés sur un scanner avec 64 couronnes de détecteurs (LightSpeed VCT; GE HealthCare, Milwaukee, WI.). Les paramètres techniques d'acquisition étaient les suivants : épaisseur de coupe et intervalle de reconstruction de 1,25mm ; modulation de dose déterminée par les axes x-, y-, et z-. Un produit de contraste iodé non ionique contenant 350 mg d'iode.mL⁻¹ était administré par voie veineuse (120mL) via un cathéter de 16-18 Gauges dans une voie veineuse antécubitale à 4mL/s. Il n'y avait pas d'administration orale de produit de contraste. Après une acquisition abdominale sans injection, les acquisitions aux temps artériel et portal ont été obtenues à 35 et 80 secondes respectivement après l'initiation de l'injection.

Analyse de l'imagerie

Avant toute analyse, les scanners ont été anonymisés par un coordinateur d'étude qui n'a pas participé à la lecture (MR). Le coordinateur d'étude a également indiqué la localisation de la tumeur. Avant l'étude, les lecteurs ont évalué les critères d'analyse lors d'une séance d'entraînement sur 5 patients qui n'ont pas été inclus dans l'étude. Une session de restitution a été organisée pour évaluer les difficultés, et adopter une attitude commune pour la sélection

des lésions cibles, du niveau de coupe, et l'application des critères. Les scanners étaient ensuite relus rétrospectivement par deux radiologues indépendants (un interne sénior, HK, et un radiologue avec 5 ans d'expérience en imagerie abdominale, WA). Les scanners ont été analysés de manière randomisée pour éviter les biais. Les lecteurs ne connaissaient pas les données cliniques et le devenir des patients.

Ils devaient recueillir les données suivantes :

- Densité de la tumeur infiltrante et/ou de l'invasion tumorale portale si présente, à l'aide de régions d'intérêt (ROI) dessinées à main levée ou circulaires, sur les coupes aux temps artériel et portal, sur les scanners initial et de suivi. La coupe choisie était celle présentant la plus large étendue tumorale, et les ROI englobaient une large portion tumorale incluant les portions nécrotiques (c'est-à-dire sans rehaussement). Le parenchyme hépatique adjacent, ainsi que les dépôts de lipiodol si présents, n'étaient pas inclus dans la ROI.
- Evaluation semi-quantitative de la nécrose tumorale infiltrante. La nécrose était définie comme une zone hypodense non rehaussée. Elle était notée comme inexistante, inférieure à 25%, entre 25 et 50%, ou supérieure à 50% du volume tumoral total.
- Diamètre le plus large de l'atteinte portale, si présente.
- Densité hépatique du parenchyme sain à l'aide de ROI circulaires sur les coupes au temps artériel et portal, sur les scanners initial et de suivi.
- Apparition de nouvelle lésion sur le scanner de suivi, intra ou extra hépatique.

Analyse statistique

Les variables continues sont exprimées en moyennes et écarts-types ou médianes avec valeurs extrêmes, et les variables catégorielles en fréquences et pourcentages. Les comparaisons de variables quantitatives étaient effectuées à l'aide du test t de Student quand la distribution était normale, ou du test de Mann-Whitney. Les comparaisons des variables

qualitatives étaient effectuées en utilisant les tests χ^2 ou de Fisher. Les variations de densité dans la tumeur et l'envahissement portal, ainsi que la variation de densité de la tumeur versus le foie sain, sur les coupes aux temps artériel et portal, étaient corrélées à la survie globale des patients. La survie était mesurée depuis la date d'initiation du sorafénib jusqu'à la date de décès, indépendamment de l'étiologie, ou censurées au moment de la dernière visite de contrôle. Les courbes de survie étaient évaluées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et étaient comparées en utilisant le test du log-rank Mantel-Cox. L'accord inter-observateur était évalué à l'aide d'un test statistique kappa. Les valeurs comprises entre 0.00 et 0.20 indiquaient un très faible accord; les valeurs entre 0.21 et 0.40 un accord faible; 0.41 et 0.60 un accord moyen; 0.61 et 0.80 un accord satisfaisant; et 0.81 et 1.00 un accord excellent. L'accord inter-observateur pour les variables continues était évalué en utilisant le coefficient de corrélation intraclass (CCI), le graphique de Bland et Altman, et le test de corrélation de Pearson. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux. Une valeur de p de 0,05 était considérée comme statistiquement significative et les intervalles de confiance à 95% étaient calculés. Toutes les analyses étaient effectuées en utilisant le logiciel « Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software » (version 20.0. SPSS Inc., Chicago, IL).

3.2 Résultats

Caractéristiques des patients et des tumeurs

Les données démographiques et les caractéristiques tumorales initiales des patients sont présentées dans le **Tableau 11**.

Tableau 11. Caractéristiques initiales des patients et des tumeurs (N=40)	
Age, années	
Médiane	60
Écart-type	38-78
Sexe, H/F	
	38/2
Étiologie, nombre de patients (%)	
Virale	24 (60)
Alcoolique	14 (35)
Dysmétabolique	12 (30)
Score de Child-Pugh, nombre de patients (%)	
A	27 (67)
B	13 (33)
Stade BCLC, nombre de patients (%)	
B	2 (5)
C	38 (95)
Résultats biologiques (médiane et IIQ)	
Alpha-fœtoprotéine UI/L	108 (16-2083)
Bilirubine mmol/L	21 (14-29)
Plaquettes (10 ⁹ /mL)	173 (100-225)
Temps de prothrombine %	85 (74-93)
Atteinte extrahépatique, nombre de patients (%)	
	12 (30)
Envahissement portal tumoral (%)	
	37 (93)
Traitements antérieurs, nombre de patients (%)	
Aucun	23 (58)
Chirurgie	3 (8)
Ablation par radiofréquence	3 (8)
Chimio-embolisation transartérielle	15 (38)
Durée de traitement par sorafénib (jours)	
Médiane	106
Écart-type	34 - 572
Délai entre l'instauration du traitement et la première évaluation scanographique (jours)	
Médiane	56
Écart-type	13 - 224

IIQ : intervalle interquartile

La majorité des patients avaient une cirrhose (n=33, 83%). Les étiologies principales des hépatopathies chroniques étaient la consommation excessive d'alcool (n=14, 35%), les virus (HCV n=15, 38%, HVB n=12, 30%) et la stéatohépatite non alcoolique (n=13, 33%). Vingt-sept patients (67%) avaient un score de Child-Pugh A, et 13 patients (33%) un score de Child-

Pugh B. Avant traitement, le taux d'AFP s'échelonnait entre 2 UI/mL et $> 10^6$ UI/mL, avec 19 patients (48%) ayant un taux d'AFP < 200 UI/mL.

Trente sept patients (93%) avaient un envahissement portal, 27 (68%) une tumeur infiltrante, et 24 (60%) avaient les deux atteintes. Les CHC étaient localisés dans le lobe droit ou gauche chez respectivement 13 (33%) et 7 (17%) patients, et la maladie était bilobaire chez 20 patients (50%). La plupart des patients (n=23, 58%) n'avait jamais reçu de traitement antérieur. Les autres avaient déjà eu une chimioembolisation (n=15, 38%), une ablation percutanée (n=3, 8%), ou une résection (n=3, 8%). Douze patients (30%) avaient une dissémination extra-hépatique (atteinte ganglionnaire n=7, pulmonaire n=4, osseuse n=2, péritonéale n=1, surrénalienne n=1).

La durée médiane du traitement par sorafénib était de 106 jours (compris entre 34 et 572 jours). Le délai médian entre l'initiation du traitement et la première évaluation tumorale était de 56 jours (13-224 jours). La durée médiane du suivi était de 6 mois (1 à 77 mois).

Mesures des densités tumorales

Les densités tumorales au scanner initial sont reportées dans le **Tableau 12**.

Brièvement, sur les images au temps artériel, les densités médianes tumorales étaient de 74 UH (comprises entre 56 et 96) et de 78 UH (comprises entre 63 et 98) pour les lecteurs 1 et 2 en utilisant les ROI circulaires, et de 77 UH (comprises entre 63 et 98) et de 80 UH (comprises entre 63 et 96) en dessinant des ROI à main levée. Les mesures avec ROI circulaires et à main levée étaient bien corrélées pour chaque lecteur ($r=0,99$, $p<0,0001$ pour les deux types de mesure) avec un CCI de 0,99 et 0,99 pour les lecteurs 1 et 2 respectivement. La corrélation inter-observateur pour les mesures des densités était bonne aussi bien pour les ROI circulaires qu'à main levée ($r=0,83$, $p<0,0001$ et $r=0,81$, $p<0,0001$, respectivement).

Tableau 12. Mesures de densité et variations de densité dans les tumeurs infiltrantes, l'atteinte endovasculaire et le parenchyme non tumoral pour les deux lecteurs

	Lecteur 1				Lecteur 2			
	Initial	Suivi	Variation (%)	p-	Initial	Suivi	Variation (%)	p-
Densité dans la tumeur infiltrante (UH)								
Phase artérielle								
Main levée	77 (63-98)	74 (55-98)	-11 (-23; -4)	0.053	80 (63-96)	73 (50-97)	-11 (-20; 0)	0.002
Circulaire	74 (56-96)	73 (60-97)	-12 (-18; -3)	0.058	78 (63-98)	75 (44-98)	-9 (-22; 0)	0.002
Phase portale								
Main levée	90 (72-108)	88 (71-107)	-8 (-15; -1)	0.026	91 (79-105)	84 (66-104)	-5 (-14; 0)	0.003
Circulaire	91 (72-108)	83 (71-104)	-12 (-17; -1)	0.026	90 (80-107)	83 (58-103)	-11 (-19; 0)	0.001
Densité dans l'atteinte endovasculaire (UH)								
Phase artérielle								
Main levée	79 (69-93)	67 (46-95)	-27 (-40; -8)	0.009	81 (72-93)	69 (52-92)	-20 (-37; -9)	0.004
Circulaire	79 (66-95)	66 (41-84)	-16 (-34; -2)	0.001	82 (72-97)	69 (49-88)	-25 (-27; -21)	0.004
Phase portale								
Main levée	85 (77-93)	74 (50-91,5)	-12 (-35; -1)	0.001	89 (76-96)	73 (56-95)	-17 (-35; -9)	<0.001
Circulaire	81 (73-95)	68 (49-91,5)	-11 (-36; -3)	0.001	88 (76-99)	70 (53-91)	-14 (-34; -6)	<0.001
Diamètre maximal (mm)	19 (15-24)	19 (13-24)	-	0.660	19 (13-23)	18 (11-22)	-	0.521
Densité du foie non tumoral (UH)								
Phase artérielle	77 (66-87)	81 (70-93)	+4 (-7; +23)	0.097	76 (64-85)	79 (70-90)	+3 (-6; +19)	0.135
Phase portale	110 (104-121)	117 (110-129)	+4 (-3; +17)	0.104	107 (101-121)	118 (109-127)	+8 (-3; +17)	0.030

Les valeurs sont exprimées par la médiane accompagnée de l'intervalle interquartile (25e-75e)

UH Unités Hounsfield

Les biais et limites d'agrément étaient respectivement de -4,1 (-35;27) et de -3,3 (-34;28) pour les mesures à l'aide de ROI circulaires et à main levée. Des résultats comparables ont été obtenus pour les densités de la tumeur infiltrante aux temps d'acquisition portale, et pour celles de l'envahissement portal aux deux temps d'acquisition artériel et portal (**Tableau 13**).

Tableau 13. Concordance intra- et inter-observateur pour les mesures de densité dans la tumeur infiltrante et l'atteinte endovasculaire											
		Initial					Suivi				
		r	Corrélation p	CCI	Biais	95% LA	r	Corrélation p	CCI	Biais	95% LA
Intra-observateur											
Densité dans le CHC infiltrant (main levée vs. circulaire)											
Phase artérielle											
	<i>Lecteur 1</i>	0.99	<0.0001	0.99	1.3	-5.2;7.7	0.99	<0.0001	0.99	1.0	-6.4;8.4
	<i>Lecteur 2</i>	0.99	<0.0001	0.99	0.7	-5.2;6.6	0.99	<0.0001	0.99	0.9	-6.9;8.7
Phase portale											
	<i>Lecteur 1</i>	0.99	<0.0001	0.99	-0.7	-7.5;6.1	0.97	<0.0001	0.98	1.3	-12;15
	<i>Lecteur 2</i>	0.99	<0.0001	0.99	1.2	-5.0;7.4	0.93	<0.0001	0.99	2.7	-5;10
Densité dans l'atteinte endovasculaire (main levée vs. circulaire)											
Phase artérielle											
	<i>Lecteur 1</i>	0.93	<0.0001	0.96	0.8	-18;19	0.94	<0.0001	0.97	2.5	-18;23
	<i>Lecteur 2</i>	0.95	<0.0001	0.95	1.1	-14;17	0.96	<0.0001	0.98	1.7	-14;17
Phase portale											
	<i>Lecteur 1</i>	0.92	<0.0001	0.97	2.4	-14;19	0.86	<0.0001	0.98	3.1	-13;19
	<i>Lecteur 2</i>	0.98	<0.0001	0.98	2.5	-6.6;11	0.78	<0.0001	0.98	2.8	-10;16
Inter-observateur											
Densité dans le CHC infiltrant (lecteur 1 vs. 2)											
Phase artérielle											
	<i>Main-levée</i>	0.81	<0.0001	0.88	-3.3	-34;28	0.91	<0.0001	0.96	0.8	-19;21
	<i>Circulaire</i>	0.83	<0.0001	0.90	-4.1	-35;27	0.89	<0.0001	0.94	0.5	-22;24
Phase portale											
	<i>Main-levée</i>	0.78	<0.0001	0.76	-4.5	-41;32	0.84	<0.0001	0.91	-0.2	-29;29
	<i>Circulaire</i>	0.76	<0.0001	0.84	-2.7	-39;34	0.77	<0.0001	0.87	1.5	-33;37
Densité dans l'atteinte endovasculaire (lecteur 1 vs. 2)											
Phase artérielle											
	<i>Main-levée</i>	0.86	<0.0001	0.91	-3.9	-30;22	0.83	<0.0001	0.91	-2.2	-35;30
	<i>Circulaire</i>	0.85	<0.0001	0.92	-3.7	-31;24	0.86	<0.0001	0.92	-2.2	-34;29
Phase portale											
	<i>Main-levée</i>	0.90	<0.0001	0.95	-4.1	-22;14	0.92	<0.0001	0.96	-2.9	-23;17
	<i>Circulaire</i>	0.88	<0.0001	0.93	-4.1	-24;16	0.89	<0.0001	0.94	-1.9	-28;24

CCI : coefficient de corrélation intraclass ; LA : limites d'agrément

Parmi les 37 patients ayant une forme de CHC associant tumeur infiltrante et envahissement portal, les densités au scanner initial n'étaient pas significativement différentes entre ces deux composantes tumorales et ce, pour les deux lecteurs, indépendamment du temps d'acquisition (c'est-à-dire artériel ou portal), et de la technique de mesure de la ROI (c'est-à-dire circulaire ou à main levée) (**Tableau 14**).

Tableau 14. Valeurs de <i>P</i> pour la comparaison de la densité dans le CHC infiltrant et l'atteinte endovasculaire sur les scanners initial et de suivi pour les deux lecteurs				
Lecteur 1	Phase artérielle		Phase portale	
	Main levée	ROI circulaire	Main levée	ROI circulaire
Initial	0.55	0.32	0.42	0.20
Suivi	0.09	0.06	0.01	0.02
Variation	0.50	0.41	0.49	0.93
Lecteur 2				
Initial	0.56	0.84	0.17	0.23
Suivi	0.53	0.93	0.14	0.09
Variation	0.62	0.40	0.05	0.09

Test de Wilcoxon sur données appariées ; ROI région d'intérêt

Le pourcentage de nécrose a été estimé comme nul, <25%, 25-50%, et >50% chez 26 (65%), 5 (13%), 3 (8%), et 6 (15%) patients.

Par la suite, les résultats présentés sont ceux du lecteur le plus expérimenté, à l'aide de ROI circulaires.

Variations de densité

Au premier contrôle scanographique, les densités médianes dans la tumeur infiltrante étaient de 75 UH (comprises entre 44 et 98) sur les images au temps artériel, et de 83 UH (comprises entre 58 et 103) sur les images au temps portal, ce qui correspondait à une diminution médiane de -9% (entre -22 et 0) et de -11% (entre -19 et 0) respectivement.

Les densités dans l'invasion tumorale étaient de 69 UH (comprises entre 49 et 88) sur les images au temps artériel, et de 70 UH (comprises entre 53 et 91) sur les images au temps

portal, ce qui correspondait à une diminution médiane de -25% (entre -27 et -21) et de -14% (entre -34 et -6) (**Fig. 28 et 29**).

Les densités étaient significativement plus basses que sur le scanner initial sur les deux temps d'acquisition, aussi bien dans les tumeurs que dans les invasions vasculaires ($p=0,002$, et $p=0,001$ et $p=0,004$ et $p<0,001$, respectivement). Chez les patients ayant une tumeur infiltrante et une invasion vasculaire, la densité médiane était significativement plus basse dans la composante vasculaire que dans la tumeur infiltrante ($p = 0,01$, **Tableau 14**).

En appliquant le seuil de 15% de diminution de la densité comme décrite dans les critères de Choi (91), 18 (45%) et 9 (23%) patients étaient catégorisés en répondeurs objectifs si on ne prenait en compte que les tumeurs infiltrantes sur les acquisitions artérielle et portale respectivement, et 21 (53%) et 21 (53%) patients l'étaient si on ne prenait en compte que les invasions vasculaires.

Analyse de la survie

La survie globale médiane de la cohorte entière était de 4 ± 1 mois (95% CI: 2,1-5,9), avec des taux de survie à 6, 12, et 24 mois estimés à 43%, 29% et 12% respectivement.

Sur l'analyse univariée, une survie prolongée était associée à un score initial de Child-Pugh A (médiane 11 ± 4 (3-19) mois, $p<0,001$), à l'absence de nécrose tumorale à l'évaluation semi-quantitative initiale (médiane de 11 ± 3.3 (4,3-18) mois, $p=0,007$), à l'absence de nouvelle lésion lors du scanner de suivi (médiane de 13 ± 5 (6.1-19) mois, $p<0,001$), et à un taux initial d'AFP normal ainsi qu'une diminution de plus de 30% du taux d'AFP chez les patients avec un taux initialement élevé (médiane de 13 ± 3 (7.6-18) mois, $p=0,003$). Les autres facteurs comme le sexe, la cause de cirrhose, une maladie extra-hépatique, le score BCLC, le taux de bilirubine, n'étaient pas corrélés à la survie (**Tableau 15**).

Tableau 15. Facteurs associés à la survie					
		Survie globale (médiane mois, 95% IC)	Valeur de P Log Rank	HR (95% IC)	Valeur de P Cox model
		4±1 (2.1-5.9)			
Patients					
Sexe	Homme	4±1 (2.1-5.9)	0.065		0.151
	Femme	- ^a			
Cirrhose	Oui	6±2 (2.4-9.6)	0.194		
	Non	4±1 (1.7-6.3)			
Maladie extrahépatique	Oui	4±0.4 (3.2-4.7)	0.272		
	Non	6±3 (0.2-11.8)			
Stade BCLC	B	6±1 (4-8)	0.431		
	C	4±1.6 (0.8-7.2)			
Score de Child-Pugh	A	11±4 (3-19)	<0.001	4.9 (2.3-10.7)	<0.001
	B	3±0.6 (1.8-4.1)			
Alphafœtoprotéine (UI/L)					
Initial	>100	4±1.5 (1-7)	0.476		
	>1000	4±0.7 (2.5-5.5)	0.351		
Variation	N initialement ou diminution >30%	13±3 (7.6-18)	0.003		0.345
	>20%				
Bilirubine initiale (mmol/L)	0-2N	6±2 (2-10)	0.313		
	>2N	4±1.2 (1.7-6.3)			
Nécrose sur scanner initial	Oui	4±0.3 (3.5-4.5)	0.007		0.835
	Non	11±3.3 (4.3-18)			
Variation de densité*					
Phase artérielle, tumeur infiltrante	<15%	6±2.2 (1.7-10)	0.926		
	≥15%	4±1.2 (1.6-6.4)			
Phase portale, tumeur infiltrante	<15%	6±2.1 (1.8-10)	0.162		
	≥15%	4±0.7 (2.6-5.4)			
Phase artérielle, envahissement portal	<15%	4±1.1 (1.1-6.9)	0.894		
	≥15%	4±1.5 (1.9-6.1)			
Phase portale, envahissement portal	<15%	6±3.9 (0-13)	0.653		
	≥15%	4±0.5 (3.1-4.9)			
Phase artérielle, tumeur infiltrante/portale	<15%	4±1.4 (1.3-6.8)	0.251		
	≥15%	4±1.2 (1.6-6.4)			
Phase portale, tumeur infiltrante OU endovasculaire	<15%	4±0.5 (3.1-4.8)	0.110		
	≥15%	11±4.5 (2.1-20)			
Scanner de suivi					
Nouvelle lésion	Oui	4±0.3 (3.5-4.5)	<0.001		0.121
	Non	13±3.5 (6.1-19)			
Extension de l'envahissement portal	Oui	3±1.8 (0.6-5.4)	0.110		
	Non	6±1.9 (2.3-9.7)			
Apparition d'ascite	Oui	4±0.5 (3.1-4.9)	0.067		0.310
	Non	11±4.4 (2.2-20)			

a seules 2 patientes censurées

HR Hazard Ratio, 95% IC: 95% de l'intervalle de confiance

Les résultats fournis sont ceux du lecteur le plus expérimenté (lecteur 2) avec des ROI à main levée

Les densités médianes du scanner initial et de suivi, de même que les variations de densités, n'étaient pas corrélées à la survie (**Tableau 16, Fig. 28 et 29**). Les patients avec une diminution de plus de 15% de la densité médiane dans la tumeur infiltrante n'avaient pas une survie significativement plus longue, indépendamment du temps d'acquisition (c'est-à-dire artériel ou portal). Des résultats similaires ont été observés en étudiant la densité de l'envahissement vasculaire seul, ou en association avec la densité tumorale (**Tableau 15**). Le modèle de régression linéaire multiple n'a identifié que le score Child-Pugh A (HR 4.9 (95%CI 2.3-10.7), $p < 0.001$) comme facteur indépendant de survie prolongée (**Tableau 15**).

Tableau 16. Corrélation entre les mesures de densité et la variation de densité et la survie globale									
		Lecteur 1				Lecteur 2			
		CHC infiltrant		CHC endovasculaire		CHC infiltrant		CHC endovasculaire	
		r	p	r	p	r	p	r	p
Phase artérielle									
Initial									
	<i>Main levée</i>	0.28	0.15	0.32	0.06	0.25	0.16	0.17	0.33
	<i>Circulaire</i>	0.28	0.14	0.32	0.06	0.27	0.13	0.22	0.20
Suivi									
	<i>Main levée</i>	0.11	0.59	0.13	0.44	0.01	0.95	0.14	0.42
	<i>Circulaire</i>	0.11	0.59	0.18	0.29	-0.01	0.99	0.18	0.32
Variation									
	<i>Main levée</i>	0.02	0.91	-0.16	0.35	-0.10	0.55	-0.2	0.91
	<i>Circulaire</i>	0.04	0.95	-0.09	0.62	-0.13	0.45	-0.8	0.66
Phase portale									
Initial									
	<i>Main levée</i>	0.31	0.09	0.37	0.03	0.23	0.18	0.30	0.07
	<i>Circulaire</i>	0.34	0.07	0.34	0.04	0.21	0.25	0.29	0.08
Suivi									
	<i>Main levée</i>	0.21	0.29	0.18	0.29	-0.01	0.95	0.21	0.22
	<i>Circulaire</i>	0.21	0.29	0.20	0.23	-0.01	0.99	0.23	0.18
Variation									
	<i>Main levée</i>	-0.01	0.97	-0.19	0.26	0.31	0.05	-0.11	0.51
	<i>Circulaire</i>	-0.2	0.36	-0.12	0.48	-0.07	0.67	-0.01	0.96

Les résultats significatifs sont en gras

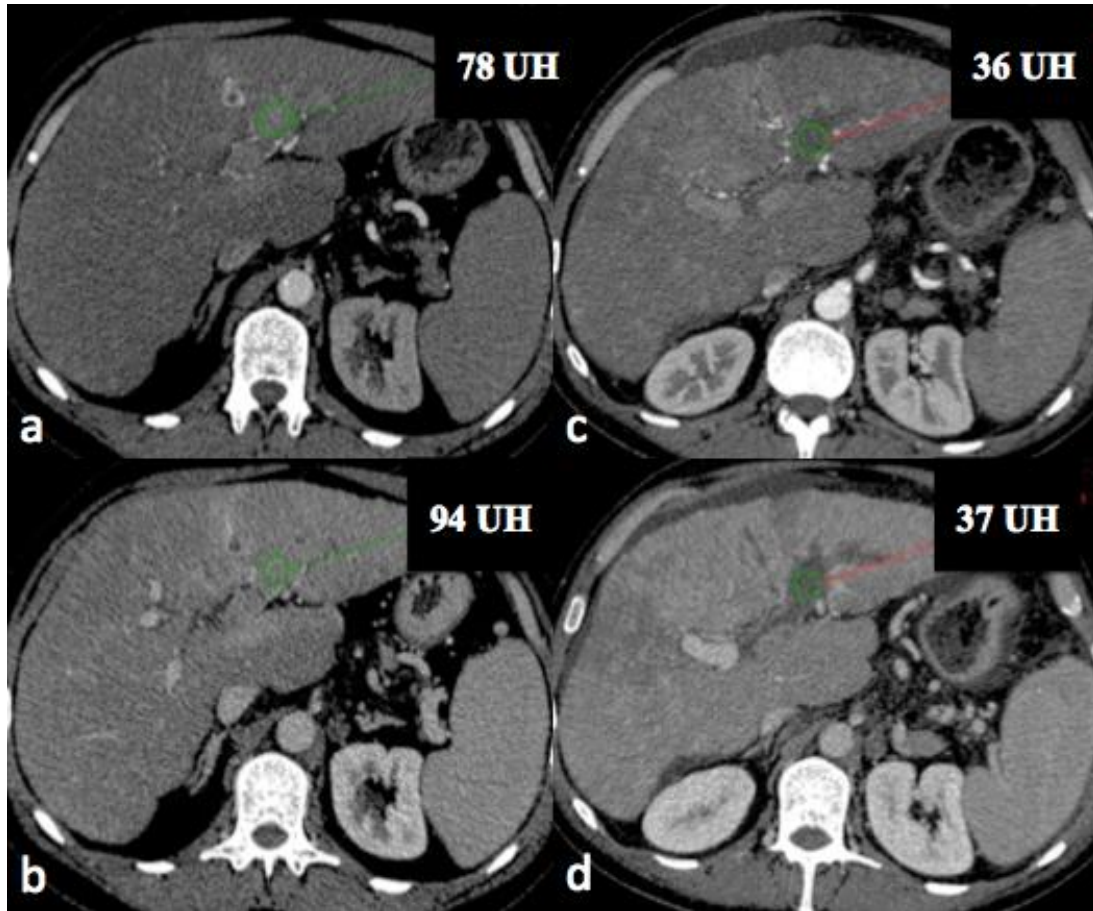


Figure 28. Forme infiltrante de CHC avec envahissement tumoral portal gauche

Homme de 41 ans avec cirrhose Child A liée au VHC et à l'alcool. Ce patient n'avait pas d'atteinte extrahépatique. Le scanner initial injecté avec produit de contraste à la phase artérielle (a) et portale (b) montre une infiltration hétérogène du foie gauche avec un envahissement endovasculaire présentant une hypervascularisation et un lavage. Sur le premier scanner de suivi, le foie apparaissait plus hétérogène, et l'envahissement endovasculaire présentait des signes de dévascularisation sur les temps artériel (c) et portal (d) comme attesté par une diminution respective de 41% et 50% de la densité médiane. Le patient a survécu 6 mois après l'introduction du sorafénib.

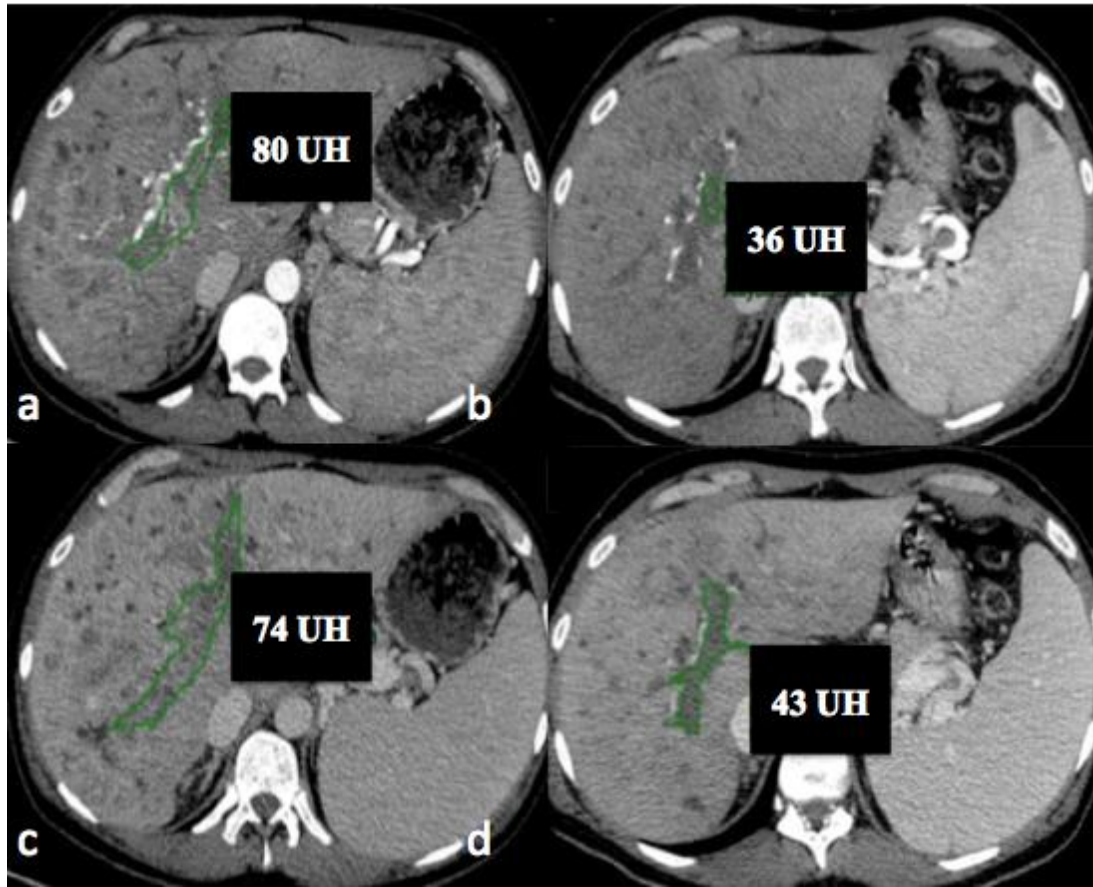


Figure 29. Forme infiltrante bilobaire de CHC avec envahissement portal endovasculaire

Homme de 50 ans avec cirrhose Child A liée au VHC. Le patient n'avait pas d'atteinte extrahépatique. Le scanner initial injecté avec produit de contraste à la phase artérielle (a) et portale (c) montrent une infiltration hétérogène du foie avec un envahissement endovasculaire présentant une hypervascularisation et un lavage. Sur le premier scanner de suivi, le foie apparaissait plus hétérogène, et l'envahissement endovasculaire présentait des signes de dévascularisation sur les temps artériel (b) et portal (d) comme attesté par une diminution respective de 48% et 57% de la densité médiane. Le patient a survécu 3 mois après l'introduction du sorafénib.

3.3 Discussion

Cette étude a cherché à déterminer la valeur des mesures de densité au scanner pour prédire la réponse au sorafénib des CHC infiltrants / endovasculaires. Elle a montré une diminution significative de la densité aussi bien dans la composante infiltrante que dans l'envahissement portal sur le premier scanner de suivi après initiation du traitement. La diminution était significativement plus marquée dans la composante vasculaire. Cependant, ces variations n'étaient pas corrélées à la survie. Le seul facteur indépendant prédictif d'une survie prolongée était la fonction hépatique sous jacente initiale.

Les résultats étaient donc négatifs concernant la valeur ajoutée des mesures de densité tumorale pour l'évaluation de la réponse tumorale. Effectivement, s'il est possible d'objectiver l'effet du sorafénib par une diminution significative des densités dans la tumeur, cette dernière apparaît cependant être un mauvais biomarqueur de survie. Ce résultat est différent de ceux de Ronot et al. et Gavanier et al. qui, en utilisant des versions modifiées des critères de Choi (87,92) ont montré que les patients répondeurs selon ces critères avaient une survie prolongée de façon significative. Cette contradiction peut probablement s'expliquer par la différence dans les populations étudiées, incluses selon des critères différents. Effectivement, leurs conclusions étaient tirées de l'observation de patients avec CHC à des stades avancés incluant des formes infiltrantes avec envahissement tumoral portal, mais non limitée à ces derniers. Notre population d'étude était réduite exclusivement à ce groupe particulier. Il existe peu de connaissances au sujet de ces formes de CHC, mais on sait qu'elles sont associées à un pronostic plus sombre, et se montrent plus agressives, avec une survie globale médiane allant de 1,9 (17) à 10 mois (16) selon les études. Ceci explique pourquoi la survie médiane de nos patients était seulement

de 4 mois, alors que celles rapportées par Ronot et al. et Gavanier et al étaient de 10,5 mois et 12,8 mois respectivement (87,92), se rapprochant de celles rapportées dans l'étude SHARP (43).

En conséquence, nous pouvons émettre l'hypothèse que nous n'avons pas pu identifier convenablement les répondeurs à cause de la sévérité particulière de la maladie de notre cohorte, puisque nos patients avec mauvais pronostic décédaient avant de bénéficier du traitement. Une autre explication possible tient aux difficultés à évaluer de manière objective la tumeur en utilisant des critères alternatifs, particulièrement sensibles à l'hétérogénéité tumorale aussi bien sur le scanner de référence ou de suivi. En effet, les CHC avancés traités par sorafénib sont plus volumineux que les CHC à un stade intermédiaire traités par chimioembolisation ou autres thérapies locorégionales, ce qui favorise encore plus l'hétérogénéité tumorale. De plus, les tumeurs infiltrantes avec envahissement vasculaire, atteinte extrahépatique, ascite, et/ou envahissement ganglionnaire rendent l'évaluation de plusieurs cibles lésionnelles plus difficile.

Après l'instauration du traitement par sorafénib, la réponse tumorale peut être hétérogène: seules peu de lésions peuvent répondre au traitement ; certaines petites lésions invisibles sur le scanner initial peuvent devenir plus évidentes après traitement en devenant plus hypodenses ; l'envahissement tumoral peut augmenter de taille, alors que le rehaussement diminue ; enfin, des réponses dissociées peuvent être observées entre l'atteinte intra et extra hépatique.

Plusieurs études récentes ont montré que l'évaluation 3D serait supérieure aux critères 2D pour l'évaluation de la réponse des CHC au traitement locorégional (63,64,93). Des approches similaires sont nécessaires pour évaluer les patients traités par sorafénib, et permettre de surpasser les limites des mesures en 2D.

On pourrait considérer en se basant sur ces résultats, que le scanner de contrôle est d'une utilité limitée et pourrait être évité dans la pratique quotidienne, la décision de poursuivre ou d'arrêter le sorafénib étant essentiellement basée sur la réévaluation continue de son efficacité et de son innocuité. Comme attendu, la progression tumorale par apparition de nouvelle lésion était associée à un mauvais pronostic. En fait, si l'identification des répondeurs est difficile et d'utilité clinique limitée, l'identification des patients en progression apparaît plus intéressante cliniquement, puisque leur survie est particulièrement faible. Visiblement, tous les critères récemment introduits en imagerie se sont focalisés sur l'identification des répondeurs, et la progression tumorale est toujours appréciée par les critères RECIST. C'est pourquoi les critères RECIST usuels restent paradoxalement utiles dans ce sous-groupe de patients avec CHC infiltrant malgré la tendance actuelle à la création de nouveaux critères d'évaluation sophistiqués.

Chez les patients avec envahissement endovasculaire, la densité dans l'envahissement portal était plus faible que dans la tumeur infiltrante sur le scanner de suivi, en particulier sur les images d'acquisition au temps portal, suggérant d'une manière ou d'une autre que la dévascularisation de la composante endovasculaire était plus marquée. C'est en se basant sur ce fait que l'on peut faire l'hypothèse que la variation de densité endovasculaire est un biomarqueur plus précis de la réponse tumorale. Cependant, ceci ne s'est pas traduit par une meilleure identification des patients survivants. En conséquence, nos résultats montrent que la dévascularisation du CHC endovasculaire est un stigmate de traitement par sorafénib, plutôt qu'un marqueur de réponse.

Dans l'étude de Ronot et al., la concordance inter-lecteur était modérée pour les critères de Choi ($k=0.58$) (87). Nous avons évalué la concordance intra et inter-

observateur pour les mesures de densité, et montré qu'elle était bonne à excellente dans les tumeurs infiltrantes comme pour l'atteinte endovasculaire. Nous avons analysé l'influence de la phase d'acquisition en comparant les images aux temps artériel et portal. Ceci est important, parce que si la densité tumorale est habituellement mesurée sur les images au temps portal dans les GIST comme rapporté par Choi et al. (94), elle a été effectuée sur les images en phase artérielle dans l'étude de Ronot et al. (87) et de Gavanier et al. (92). Nous n'avons pas montré de différence entre les deux séries de mesures. Nous avons aussi analysé l'influence de la méthode de mesure des densités, en comparant les ROIs dessinées à main levée et circulaires. Nos résultats ont montré que la mesure à main levée n'était pas supérieure à la mesure circulaire dans l'évaluation de la densité tumorale. Ceci est en accord avec les résultats de Ronot et al. (87). Globalement, il semble que les mesures à l'aide de ROI circulaires sont suffisamment précises et reproductibles. De plus, elles sont plus faciles et rapides à appliquer en routine.

Mis à part le design rétrospectif, notre étude présente plusieurs limites. Premièrement, le nombre total de patients était faible. Cependant, il s'agit d'un groupe relativement large si l'on considère ce sous-groupe rare de CHC traité par sorafénib. Une étude descriptive plus large comparant les formes nodulaires et infiltrantes de CHC n'a trouvé que 135 patients avec forme infiltrante sur une période de 6 ans parmi 224 patients avec un CHC avancé (17). Deuxièmement, nous n'avons pas évalué l'IRM. Cependant, les mesures de densité tumorale ne sont faisables qu'au scanner, indépendamment du vendeur ou du produit de contraste; ce qui n'est pas le cas en IRM.

3.4 Conclusion

Les mesures de densité permettent de visualiser l'effet antitumoral du sorafénib chez les patients ayant une forme infiltrante / endovasculaire de CHC. Cependant, cette variation de densité n'est pas apparue comme un biomarqueur valide de survie dans ce sous-groupe de patients ayant un pronostic sombre. La progression tumorale doit cependant toujours être recherchée sur l'imagerie de suivi.

Bibliographie

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–86.
2. Kim KM, Sinn DH, Jung S-H, Gwak G-Y, Paik Y-H, Choi MS, et al. The recommended treatment algorithms of the BCLC and HKLC staging systems: does following these always improve survival rates for HCC patients? *Liver Int*. 2016 Mar 3;
3. Han YS, Choi DL, Park JB. Cirrhotomimetic type hepatocellular carcinoma diagnosed after liver transplantation--eighteen months of follow-up: a case report. *Transplant Proc*. 2008 Oct;40(8):2835–6.
4. Jakate S, Yabes A, Giusto D, Naini B, Lassman C, Yeh MM, et al. Diffuse cirrhosis-like hepatocellular carcinoma: a clinically and radiographically undetected variant mimicking cirrhosis. *Am J Surg Pathol*. 2010 Jul;34(7):935–41.
5. McEvoy SH, McCarthy CJ, Lavelle LP, Moran DE, Cantwell CP, Skehan SJ, et al. Hepatocellular carcinoma: illustrated guide to systematic radiologic diagnosis and staging according to guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Radiographics*. 2013 Oct;33(6):1653–68.
6. Okuda K, Noguchi T, Kubo Y, Shimokawa Y, Kojiro M, Nakashima T. A clinical and pathological study of diffuse type hepatocellular carcinoma. *Liver*. 1981 Dec;1(4):280–9.
7. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of HCC: Consider the Population. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Jul;47(0):S2–6.
8. Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2002 May;122(6):1609–19.
9. Colombo M. Screening for cancer in viral hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2001 Feb;5(1):109–22.
10. Hanazaki K, Kajikawa S, Koide N, Adachi W, Amano J. Prognostic factors after hepatic resection for hepatocellular carcinoma with hepatitis C viral infection: univariate and multivariate analysis. *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr;96(4):1243–50.
11. Andorno E, Salizzoni M, Schieron R, De Hemptinne B. Role of serum alpha-fetoprotein in pre- and post-orthotopic liver transplantation (OLT) for malignant disease. *J Nucl Med Allied Sci*. 1989 Sep;33(3 Suppl):132–4.
12. Johnson PJ, Williams R. Serum alpha-fetoprotein estimations and doubling time in hepatocellular carcinoma: influence of therapy and possible value in early detection. *J Natl Cancer Inst*. 1980 Jun;64(6):1329–32.
13. Urabe T, Hayashi S, Terasaki S, Terada M, Matusushita E, Kaneko S, et al. [An assessment of therapeutic effect of hepatocellular carcinoma by the serial changes in serum AFP value]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 1990 Jan;87(1):100–8.
14. Chan SL, Mo FKF, Johnson PJ, Hui EP, Ma BBY, Ho WM, et al. New utility of an old marker: serial alpha-fetoprotein measurement in predicting radiologic response and survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 20;27(3):446–52.

15. Tsai M-C, Wang J-H, Hung C-H, Kee K-M, Yen Y-H, Lee C-M, et al. Favorable alpha-fetoprotein decrease as a prognostic surrogate in patients with hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Mar;25(3):605–12.
16. Kneuert PJ, Demirjian A, Firoozmand A, Corona-Villalobos C, Bhagat N, Herman J, et al. Diffuse Infiltrative Hepatocellular Carcinoma: Assessment of Presentation, Treatment, and Outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2012 Sep;19(9):2897–907.
17. Yopp AC, Mokdad A, Zhu H, Mansour JC, Balch GC, Choti MA, et al. Infiltrative Hepatocellular Carcinoma: Natural History and Comparison with Multifocal, Nodular Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015 Aug 6;22(3):1075–82.
18. Liver EA for the S of the, Cancer EO for R and T of. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2012 Apr 1;56(4):908–43.
19. Sano K, Ichikawa T, Motosugi U, Sou H, Muhi AM, Matsuda M, et al. Imaging study of early hepatocellular carcinoma: usefulness of gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2011 Dec;261(3):834–44.
20. Choi JW, Lee JM, Kim SJ, Yoon J-H, Baek JH, Han JK, et al. Hepatocellular Carcinoma: Imaging Patterns on Gadoteric Acid-enhanced MR Images and Their Value as an Imaging Biomarker. *Radiology*. 2013 Jun 1;267(3):776–86.
21. Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Busuttil RW, et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Feb;9(2):161–7.
22. Dodd GD, Memel DS, Baron RL, Eichner L, Santiguida LA. Portal vein thrombosis in patients with cirrhosis: does sonographic detection of intrathrombus flow allow differentiation of benign and malignant thrombus? *AJR Am J Roentgenol*. 1995 Sep;165(3):573–7.
23. Raza SA, Jang H-J, Kim TK. Differentiating malignant from benign thrombosis in hepatocellular carcinoma: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging*. 2014 Feb;39(1):153–61.
24. Kanematsu M, Semelka RC, Leonardou P, Mastropasqua M, Lee JKT. Hepatocellular carcinoma of diffuse type: MR imaging findings and clinical manifestations. *J Magn Reson Imaging*. 2003 Aug;18(2):189–95.
25. Reynolds AR, Furlan A, Fetzter DT, Sasatomi E, Borhani AA, Heller MT, et al. Infiltrative hepatocellular carcinoma: what radiologists need to know. *Radiographics*. 2015 Apr;35(2):371–86.
26. Park YS, Lee CH, Kim BH, Lee J, Choi JW, Kim KA, et al. Using Gd-EOB-DTPA-enhanced 3-T MRI for the differentiation of infiltrative hepatocellular carcinoma and focal confluent fibrosis in liver cirrhosis. *Magn Reson Imaging*. 2013 Sep;31(7):1137–42.
27. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):1020–2.
28. Matthieu L, M Ronot, E Sibilleau, I Boulay-Coletta, SA Raslan, D Bissleret, V Vilgrain, M Zins. le CHC de A à Z: quiz d'autoévaluation. 2013.
29. JF Blanc. <http://www.snfge.org/content/7-carcinome-hepatocellulaire-cancer-primitif-du-foie>.
30. Kudo M, Matsui O, Izumi N, Iijima H, Kadoya M, Imai Y, et al. JSH Consensus-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma: 2014 Update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer*. 2014 Oct;3(3-4):458–68.

31. Kudo M. Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma Differ between Japan, United States, and Europe. *Liver Cancer*. 2015 Mar;4(2):85–95.
32. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology*. 2015 Mar;61(3):1056–65.
33. Caturelli E, Ghittoni G, Roselli P, De Palo M, Anti M. Fine needle biopsy of focal liver lesions: the hepatologist's point of view. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S26–9.
34. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001 Feb 15;344(7):495–500.
35. Huang GT, Sheu JC, Yang PM, Lee HS, Wang TH, Chen DS. Ultrasound-guided cutting biopsy for the diagnosis of hepatocellular carcinoma--a study based on 420 patients. *J Hepatol*. 1996 Sep;25(3):334–8.
36. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, Sauvanet A, Vilgrain V, Terris B, et al. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2001 Aug;35(2):254–8.
37. Ohlsson B, Nilsson J, Stenram U, Akerman M, Tranberg K-G. Percutaneous fine-needle aspiration cytology in the diagnosis and management of liver tumours. *Br J Surg*. 2002 Jun;89(6):757–62.
38. Katyal S, Oliver JH, Peterson MS, Ferris JV, Carr BS, Baron RL. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 2000 Sep;216(3):698–703.
39. Okazumi S, Isono K, Enomoto K, Kikuchi T, Ozaki M, Yamamoto H, et al. Evaluation of liver tumors using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET: characterization of tumor and assessment of effect of treatment. *J Nucl Med*. 1992 Mar;33(3):333–9.
40. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016 Apr 1;150(4):835–53.
41. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329–38.
42. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology*. 2005 Apr;41(4):707–16.
43. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2008 Jul 24;359(4):378–90.
44. Gollob JA, Wilhelm S, Carter C, Kelley SL. Role of Raf kinase in cancer: therapeutic potential of targeting the Raf/MEK/ERK signal transduction pathway. *Semin Oncol*. 2006 Aug;33(4):392–406.
45. Liu L, Cao Y, Chen C, Zhang X, McNabola A, Wilkie D, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res*. 2006 Dec 15;66(24):11851–8.
46. Wilhelm S, Carter C, Lynch M, Lowinger T, Dumas J, Smith RA, et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2006 Oct;5(10):835–44.
47. Chang YS, Adnane J, Trail PA, Levy J, Henderson A, Xue D, et al. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007 Apr;59(5):561–74.

48. He AR, Goldenberg AS. Treating hepatocellular carcinoma progression following first-line sorafenib: therapeutic options and clinical observations. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013 Nov;6(6):447–58.
49. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):25–34.
50. Cainap C, Qin S, Huang W-T, Chung IJ, Pan H, Cheng Y, et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 10;33(2):172–9.
51. Cheng A-L, Kang Y-K, Lin D-Y, Park J-W, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib Versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Cancer: Results of a Randomized Phase III Trial. *JCO*. 2013 Nov 10;31(32):4067–75.
52. Johnson PJ, Qin S, Park J-W, Poon RTP, Raoul J-L, Philip PA, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 1;31(28):3517–24.
53. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TRJ, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, et al. SEARCH: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Sorafenib Plus Erlotinib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *JCO*. 2014 Dec 29;JCO.2013.53.7746.
54. Rimassa L, Pressiani T, Boni C, Carnaghi C, Caremoli ER, Faggioli S, et al. A Phase II Randomized Dose Escalation Trial of Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *The Oncologist*. 2013 Apr 1;18(4):379–80.
55. Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Satani M, Niizeki T, et al. Alternative treatments in advanced hepatocellular carcinoma patients with progressive disease after sorafenib treatment: a prospective multicenter cohort study. *Oncotarget*. 2016 Jul 23;
56. Kang Y-K, Yau T, Park J-W, Lim HY, Lee T-Y, Obi S, et al. Randomized phase II study of axitinib versus placebo plus best supportive care in second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol*. 2015 Dec;26(12):2457–63.
57. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981 Jan 1;47(1):207–14.
58. 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*. 2009 Jan;45(2):228–47.
59. Fournier LS, Ammari S, Thiam R, Cuénod C-A. Critères de la réponse tumorale en imagerie : RECIST, mRECIST, Cheson. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*. 2014 Jul;95(7-8):678–92.
60. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *Journal of Hepatology*. 2001 Sep 1;35(3):421–30.
61. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010 Feb;30(1):52–60.
62. Kudo M, Ueshima K, Kubo S, Sakamoto M, Tanaka M, Ikai I, et al. Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL) (2015 Revised version). *Hepatol Res*. 2016 Jan 1;46(1):3–9.
63. Lin M, Pellerin O, Bhagat N, Rao PP, Loffroy R, Ardon R, et al. Quantitative and Volumetric EASL and RECIST: Feasibility of a Semi-automated Software Method to Assess Tumor

- Response after Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE). *J Vasc Interv Radiol*. 2012 Dec;23(12):1629–37.
64. Tacher V, Lin M, Duran R, Yarmohammadi H, Lee H, Chapiro J, et al. Comparison of Existing Response Criteria in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Chemoembolization Using a 3D Quantitative Approach. *Radiology*. 2015 Jul 1;278(1):275–84.
 65. Mannelli L, Kim S, Hajdu CH, Babb JS, Clark TWI, Taouli B. Assessment of tumor necrosis of hepatocellular carcinoma after chemoembolization: diffusion-weighted and contrast-enhanced MRI with histopathologic correlation of the explanted liver. *AJR American journal of roentgenology*. 2009 Oct;193(4):1044–52.
 66. Namimoto T, Yamashita Y, Sumi S, Tang Y, Takahashi M. Focal liver masses: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology*. 1997 Sep;204(3):739–44.
 67. Bonekamp S, Li Z, Geschwind J-FH, Halappa VG, Corona-Villalobos CP, Reyes D, et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: MR imaging after intraarterial therapy. Part I. Identification and validation of volumetric functional response criteria. *Radiology*. 2013 Aug;268(2):420–30.
 68. Bonekamp S, Jolepalem P, Lazo M, Gulsun MA, Kiraly AP, Kamel IR. Hepatocellular carcinoma: response to TACE assessed with semiautomated volumetric and functional analysis of diffusion-weighted and contrast-enhanced MR imaging data. *Radiology*. 2011 Sep;260(3):752–61.
 69. Bonekamp S, Halappa VG, Geschwind J-FH, Li Z, Corona-Villalobos CP, Reyes D, et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: MR imaging after intraarterial therapy. Part II. Response stratification using volumetric functional criteria after intraarterial therapy. *Radiology*. 2013 Aug;268(2):431–9.
 70. Yuan Z, Zhang J, Yang H, Ye X-D, Xu L-C, Li W-T. Diffusion-Weighted MR Imaging of Hepatocellular Carcinoma: Current Value in Clinical Evaluation of Tumor Response to Locoregional Treatment. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*. 2016 Jan;27(1):20–30.
 71. Kamel IR, Liapi E, Reyes DK, Zahurak M, Bluemke DA, Geschwind J-FH. Unresectable hepatocellular carcinoma: serial early vascular and cellular changes after transarterial chemoembolization as detected with MR imaging. *Radiology*. 2009 Feb;250(2):466–73.
 72. Chen C-Y, Li C-W, Kuo Y-T, Jaw T-S, Wu D-K, Jao J-C, et al. Early response of hepatocellular carcinoma to transcatheter arterial chemoembolization: choline levels and MR diffusion constants--initial experience. *Radiology*. 2006 May;239(2):448–56.
 73. Chung JC, Naik NK, Lewandowski RJ, Deng J, Mulcahy MF, Kulik LM, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to predict response of hepatocellular carcinoma to chemoembolization. *World journal of gastroenterology*. 2010 Jul 7;16(25):3161–7.
 74. Taouli B, Johnson RS, Hajdu CH, Oei MTH, Merad M, Yee H, et al. Hepatocellular carcinoma: perfusion quantification with dynamic contrast-enhanced MRI. *AJR American journal of roentgenology*. 2013 Oct;201(4):795–800.
 75. 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 journal of gastroenterology*. 2010 Dec 21;16(47):5993–6000.
 76. Larson AC, Wang D, Atassi B, Sato KT, Ryu RK, Lewandowski RJ, et al. Transcatheter intraarterial perfusion: MR monitoring of chemoembolization for hepatocellular carcinoma--feasibility of initial clinical translation. *Radiology*. 2008 Mar;246(3):964–71.

77. Gaba RC, Wang D, Lewandowski RJ, Ryu RK, Sato KT, Kulik LM, et al. Four-dimensional transcatheter intraarterial perfusion MR imaging for monitoring chemoembolization of hepatocellular carcinoma: preliminary results. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2008 Nov;19(11):1589–95.
78. Wang D, Jin B, Lewandowski RJ, Ryu RK, Sato KT, Mulcahy MF, et al. Quantitative 4D transcatheter intraarterial perfusion MRI for monitoring chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2010 May;31(5):1106–16.
79. Hsu C-Y, Shen Y-C, Yu C-W, Hsu C, Hu F-C, Hsu C-H, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging biomarkers predict survival and response in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib and metronomic tegafur/uracil. *Journal of hepatology*. 2011 Oct;55(4):858–65.
80. Zhu AX, Sahani D V, Duda DG, di Tomaso E, Ancukiewicz M, Catalano OA, et al. Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009 Jun 20;27(18):3027–35.
81. Sahani D V, Jiang T, Hayano K, Duda DG, Catalano OA, Ancukiewicz M, et al. Magnetic resonance imaging biomarkers in hepatocellular carcinoma: association with response and circulating biomarkers after sunitinib therapy. *Journal of hematology & oncology*. 2013 Jan;6:51.
82. Michielsen K, De Keyzer F, Verslype C, Dymarkowski S, van Malenstein H, Oyen R, et al. Pretreatment DCE-MRI for prediction of PFS in patients with inoperable HCC treated with TACE. *Cancer Imaging*. 2011 Jan 1;11(1A):S114–S114.
83. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1753–9.
84. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1760–4.
85. Weng Z, Ertle J, Zheng S, Lauenstein T, Mueller S, Bockisch A, et al. Choi criteria are superior in evaluating tumor response in patients treated with transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett*. 2013 Dec;6(6):1707–12.
86. Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauléon E, Pracht M, Perrin C, et al. Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2012 Jan 1;118(1):147–56.
87. Ronot M, Bouattour M, Wassermann J, Bruno O, Dreyer C, Larroque B, et al. Alternative Response Criteria (Choi, European association for the study of the liver, and modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]) Versus RECIST 1.1 in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Oncologist*. 2014 Apr;19(4):394–402.
88. Arizumi T, Ueshima K, Takeda H, Osaki Y, Takita M, Inoue T, et al. Comparison of systems for assessment of post-therapeutic response to sorafenib for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2014;49(12):1578–87.
89. Bargellini I, Scionti A, Mismas V, Masi G, Vivaldi C, Bartolozzi C, et al. Identification of responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma: is tumor volume measurement the way forward? *Oncology*. 2014;86(4):191–8.
90. Choi J-I, Imagawa DK, Bhosale P, Bhargava P, Tirkes T, Seery TE, et al. Magnetic resonance imaging following treatment of advanced hepatocellular carcinoma with sorafenib. *Clin Mol Hepatol*. 2014 Jun;20(2):218–22.

91. Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, Tamm EP, Benjamin RS, Johnson MM, et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Dec;183(6):1619–28.
92. Gavanier M, Ayav A, Sellal C, Orry X, Claudon M, Bronowicki JP, et al. CT imaging findings in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: Alternative response criteria (Choi, European Association for the Study of the Liver, and modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (mRECIST)) versus RECIST 1.1. *Eur J Radiol*. 2016 Jan;85(1):103–12.
93. Chapiro J, Lin M, Duran R, Scherthaner RE, Geschwind J-F. Assessing tumor response after loco-regional liver cancer therapies: the role of 3D MRI. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015 Feb;15(2):199–205.
94. Choi H, Charnsangavej C, Faria S de C, Tamm EP, Benjamin RS, Johnson MM, et al. CT Evaluation of the Response of Gastrointestinal Stromal Tumors After Imatinib Mesylate Treatment: A Quantitative Analysis Correlated with FDG PET Findings. *American Journal of Roentgenology*. 2004 Dec 1;183(6):1619–28.

Evaluation de la réponse tumorale des formes infiltrantes/endovasculaires de carcinome hépatocellulaire traitées par sorafénib : y a-t-il un intérêt de mesurer la densité tumorale ?

Objectif: Déterminer l'intérêt de la mesure de densité dans l'évaluation de la réponse tumorale de patients porteurs de carcinomes hépatocellulaires (CHC) infiltrants/endovasculaires et traités par sorafénib.

Matériel et Méthodes: Entre 2007 et 2014, les patients ayant un CHC infiltrant/endovasculaire ont été rétrospectivement inclus. Les densités dans les tumeurs et les invasions vasculaires ont été mesurées à l'aide de régions d'intérêt (ROI) tracées à la main, ou circulaires, aux temps artériel et portal, sur le scanner initial et de suivi, par deux radiologues indépendants. Les densités et les variations de densité ont été corrélées à la survie globale (SG).

Résultats: 40 patients ont été inclus (38 hommes, 95%). Les densités étaient significativement plus faibles aux deux phases sur le scanner de suivi ($p=0,002$, et $p=0,001$ pour la tumeur, et $p=0,004$ et $p<0,001$ pour l'invasion tumorale porte). La diminution médiane de densité était plus marquée pour l'invasion vasculaire que pour la tumeur ($p=0.01$). La SG médiane de la cohorte était de 4 ± 1 mois (95% CI: 2,1-5,9), avec un pourcentage de SG à 6, 12, et 24 mois estimé respectivement à 43%, 29% et 12%. Les densités médianes sur le scanner initial et de suivi dans les tumeurs et les invasions vasculaires n'étaient pas corrélées à la survie. Les patients avec $>15\%$ de diminution de densité médiane au scanner de suivi n'avaient pas une survie significativement prolongée. Seul le score Child-Pugh A était indépendamment associé à une survie prolongée (HR 4.9 (95%CI 2.3-10.7), $p<0.001$).

Conclusion : La diminution de densité dans les CHC infiltrants/endovasculaires est un signe du traitement par sorafénib plutôt qu'un biomarqueur de survie.

Mots clés : CHC avancé infiltrant/endovasculaire, critères d'évaluation de densité

Assessment of tumor response of infiltrative/endovascular forms of hepatocellular carcinoma treated by sorafenib and non-amenable to dimension-based criteria: is there a value of tumor density measurement?

Aim: To evaluate the value of tumor density measurement for the assessment of tumor response, correlating density variation at the time of first evaluation with overall survival (OS) in non-measurable advanced hepatocellular carcinoma (HCC) patients treated with sorafenib.

Methods: From 2007 to 2014 patients with infiltrative HCC $\pm$ portal vein invasion (PVI) were retrospectively included. Tumor and PVI densities were measured with free-hand and circular region of interest (ROI) on arterial and portal venous phases of baseline and follow-up CT-scans, by two independent radiologists. Densities and density variations were correlated to OS.

Results: 40 patients were included (38 men, 95%). Both tumor and PVI densities were significantly lower on both phases of follow-up CT ($p=0,002$, and $p=0,001$ for the tumor, and $p=0,004$ and $p<0,001$ for the PVI). In patients with PVI, its median density on follow-up was significantly lower when compared to the tumor ($p=0.01$). The median OS of the entire cohort was 4 ± 1 months (95% CI: 2,1-5,9), with estimated OS rates at 6, 12, and 24 months of 43%, 29% and 12%, respectively. Baseline and follow-up tumor and PVI median densities were not correlated with survival. Patients with $>15\%$ decrease of the median tumor/PVI density on follow-up did not show significantly longer survival. Multivariate analysis identified only Child-Pugh score A (HR 4.9 (95%CI 2.3-10.7), $p<0.001$) as an independent factor of improved survival.

Conclusion: Tumor/PVI density decrease is a sign of treatment rather than a biomarker of survival in patients with infiltrative and/or PVI HCC treated with sorafenib.

Keywords : advanced HCC, infiltrative form/endovascular invasion, tumoral density evaluation criteria