



HAL
open science

Performance diagnostique de l'IRM pour la caractérisation des lésions hépatiques focales survenant sur foie non cirrhotique : étude rétrospective de 299 lésions

Paul Schuster

► **To cite this version:**

Paul Schuster. Performance diagnostique de l'IRM pour la caractérisation des lésions hépatiques focales survenant sur foie non cirrhotique : étude rétrospective de 299 lésions . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01643932

HAL Id: dumas-01643932

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01643932v1>

Submitted on 21 Nov 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.

**Performance diagnostique de l'IRM pour la
caractérisation des lésions hépatiques focales survenant
sur foie non cirrhotique : étude rétrospective de 299
lésions**

Paul Schuster

► **To cite this version:**

Paul Schuster. Performance diagnostique de l'IRM pour la caractérisation des lésions hépatiques focales survenant sur foie non cirrhotique : étude rétrospective de 299 lésions . Médecine humaine et pathologie. 2017. <dumas-01643932>

HAL Id: dumas-01643932

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01643932>

Submitted on 21 Nov 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.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

N° 3185

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

le 27 octobre 2017

par Paul SCHUSTER

né le 25 février 1988 à Périgueux

Performance diagnostique de l'IRM pour la caractérisation des
lésions hépatiques focales survenant sur foie non cirrhotique :
étude rétrospective de 299 lésions

sous la direction du Docteur Arnaud HOCQUELET

Jury :

Monsieur le Professeur Hervé TRILLAUD	Président
Madame le Professeur Brigitte LE BAIL	Juge
Monsieur le Professeur Christophe LAURENT	Juge
Madame le Docteur Nora FRULIO	Juge
Monsieur le Docteur Arnaud HOCQUELET	Juge

Rapporteur de thèse :

Monsieur le Professeur Christophe AUBÉ

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

N° 3185

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

le 27 octobre 2017

par Paul SCHUSTER

né le 25 février 1988 à Périgueux

Performance diagnostique de l'IRM pour la caractérisation des
lésions hépatiques focales survenant sur foie non cirrhotique :
étude rétrospective de 299 lésions

sous la direction du Docteur Arnaud HOCQUELET

Jury :

Monsieur le Professeur Hervé TRILLAUD	Président
Madame le Professeur Brigitte LE BAIL	Juge
Monsieur le Professeur Christophe LAURENT	Juge
Madame le Docteur Nora FRULIO	Juge
Monsieur le Docteur Arnaud HOCQUELET	Juge

Rapporteur de thèse :

Monsieur le Professeur Christophe AUBÉ

Remerciements

à Monsieur le Professeur Hervé TRILLAUD

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Je vous remercie de l'excellent accueil que vous m'avez réservé lors de mon stage à l'Hôpital Saint-André.

Je suis heureux de pouvoir travailler dans votre équipe à l'avenir, et de continuer à enrichir mes connaissances à vos côtés.

Voyez en ce travail l'expression de mon profond respect.

à Madame le Professeur Brigitte LE BAIL

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail qui n'aurait pas pu être réalisé sans votre contribution à l'anatomo-pathologie bordelaise.

Votre expérience permettra d'apporter un éclairage intéressant sur cette recherche.

Veillez trouver ici l'expression de ma considération et de ma gratitude.

à Monsieur le Professeur Christophe LAURENT

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Vos remarques et votre grande expérience de la chirurgie hépatique nous seront grandement bénéfiques.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

à Monsieur le Professeur Christophe AUBÉ

Vous m'avez fait l'honneur d'évaluer l'intérêt scientifique de ce travail.

Je vous suis très reconnaissant du temps que vous avez consacré à la lecture de cette thèse.

Je vous remercie pour vos commentaires avisés et je tiens à vous assurer de mon profond respect.

à Nora,

Ta participation à ce jury apparaissait naturellement indispensable.

Cette thèse n'aurait pas vu le jour sans tes précédents travaux sur le sujet et sans la générosité et la passion avec lesquelles tu transmets ton expérience.

La rigueur et la discipline que tu appliques dans ton travail sont un modèle pour tous les internes ; je ne désespère pas de les acquérir un jour !

Je tiens à t'exprimer ici toute ma considération et ma reconnaissance.

à Arnaud,

Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée en acceptant de me confier cette recherche, pour la réactivité avec laquelle tu as toujours répondu à mes interrogations, pour toutes les heures que tu as consacré à diriger et affiner ce travail dans une période loin d'être de tout repos pour toi.

Merci infiniment de ta patience à mon égard.

Je te souhaite le meilleur pour toi et ta famille.

au **docteur Claire CASTAIN** du service de pathologie pour m'avoir aidé dans la constitution de ma cohorte rétrospective de patients.

à **Sylvain** et **Nicolas** pour vos oeuvres précédentes sur les lésions hépatiques bénignes (et les bons souvenirs de vac' passées ensemble).

aux **Professeurs** Chateil, Laurent, Montaudon, Dousset, Hauger et Grenier, mes maîtres d'internat, sans qui l'apprentissage de la radiologie n'aurait pas été possible.

aux **équipes de manipulateurs** de Pellegrin, Saint-André, Haut-Lévêque, Bergonié, Pau, Bayonne et Périgueux, pour leur aide et sympathie au quotidien.

à Véro et Sandy, les aide-soignantes les plus attachantes (et délurées) de la région !

aux **médecins** qui ont participé à ma formation et plus particulièrement à Olivier Corneloup, Mathieu Cannella, Régis Hubrecht, Célia Hugo, Catherine Tausin, Paul Money, Hedwige Waymel, Cécile Salut, Mounir Bouzgarrou, Pierre Bessou, Sandrine Molinier, Thomas Tourdias, Elise de Roquefeuil, Françoise Issautier, Jean Palussière, Xavier Buy, Stéphane Ferron, Gabrièle Hurtevent, Jean-Baptiste Allard, Benoit Scarwell, Claire Lacour, Hélène Cailliez, Aude Pellerin, Elisabeth Dulubac, Christophe Maurel, Paul Ardilouze... vous m'avez montré la meilleure image de la médecine, et c'était un réel bonheur de travailler à vos côtés !

à mes **compagnons d'externat** : Charline, Julie, Lucie, Elodie, Coralie, Igor, Olivier, Thibaud, Thomas, Pierre, et toute la bande... merci pour tous les bons moments passés ensemble à Limoges !

à mes **chefs de pique-nique** : Gaël, Hubert, Pierre, Marion, Muriel, Jean-Pierre, Vittorio, Jean-Thomas. Vous avez supporté en vac' mes interrogations et hésitations avec patience et sourire (la plupart du temps !), pour cela soyez remerciés !

aux **internes de radiologie**, retraités ou jeunes aspirants, croisés au détour d'une garde ou d'une soirée : Anne, Anne-Co, FTP, Anne-Sophie, Elise T., Alexis G., Julien J., Gaultier, Franklin, Mathieu, Antoine B., Caroline, Sophie, Fanny, François M., Alice, Marjorie, Clément, Antoine A., Nina, Clémence, Pierre-Antoine, Amélie, Godefroy, Maxime C., Juliette, Alexis C., Nicolas, Chloé, Benjamin, Etienne, Vincent, Clémentine et tous ceux que j'oublie... vous avez fait de Pellegrin durant mes cinq années de passage un monde convivial et sympathique où il faisait bon travailler.

à mes **comparses de stage**, sans qui les vac' d'“echo thyroïde” (un peu), “irm rachis” (beaucoup), “scan TAP” (passionnément), “crane sans inj” (à la folie) n'auraient jamais été aussi sympathiques : John & Louis, Thibaut A., Elise B., Julia, Thomas W., Grégory, Maxime, Thibaut, Laetitia, Timothée, Paul S., Sandy, Fabien H., et particulièrement :

à Amandine C, pour son talent ubiquitaire et sa force de caractère, si inspirante ;
à Macha, Clotilde et Pierre-Jean sans la bonne humeur et le soutien quotidien desquels il aurait été difficile de venir à bout de ces dernières semaines d'internat : vous êtes juste géniaux !

à mes **co-disciples de promotion**, esprits brillants, libres et généreux, et surtout une joyeuse brochette d'acrobates, peintres, bohémiens et poètes en tout genre : Hubert, Adrian, Paul, Louise, Florent, Marie-Annaïg, Pierre-François : merci les copains, l'internat n'aurait pas été cette si belle aventure sans vous !

à mes **amis d'ailleurs** :

à Anna, Adeline, Alice, Bastien, Camille, Claire, Fabien B., Flavien, Guillaume, Johann, Laure, Manon et Martine, mes camarades périgourdins et limougeauds dont l'éloignement géographique n'a pas effacé l'amitié,
à Mathilde, ma rambolitaine préférée, si drôle et singulière,
à Carole, pour nos péripéties marines et terrestres inoubliables,
à Céline, colloc' épatante à la personnalité solaire,
à Diane et Elisa, (sage-)femmes d'exception à bien des égards,
à Fabien, âme fantasque à l'humour débordant,
à Amandine, pour ton énergie et ta soif d'aventure si communicative,
à Paul, mon indéfectible binôme d'externat : merci pour tout le chemin parcouru ensemble et cette amitié sincère !

enfin à ma famille, discrète et aimante, si chère à mon coeur et à laquelle je dois tant.

Résumé

Objectifs : évaluer la performance diagnostique de l'IRM pour la caractérisation des lésions hépatiques focales sur foie non cirrhotique avec les critères usuels et proposer des critères additionnels en utilisant une analyse d'arbre de classification et de régression (CART).

Méthode : cette étude rétrospective de 2008 à 2016 a inclus 250 patients avec 189 lésions hépatiques bénignes (61 hyperplasies nodulaires focales [HNF], 40 adénomes hépatocellulaires mutés HNF1 α [HHCA], 62 adénomes inflammatoires [IHCA], 6 adénomes activés β -caténine, 9 adénomes inclassés, 11 hémangiomes) et malignes (79 carcinomes hépatocellulaires [CHC], 26 cholangiocarcinomes intra-hépatiques, 2 CHC fibrolamellaires, 3 hépatocholangiocarcinomes) prouvées histologiquement. L'aspect morphologique, l'intensité du signal incluant deux nouveaux patterns de distension sinusoidale (focale et en « croissant »), le mode de rehaussement (incluant un pattern hypovasculaire) de chaque lésion ont été évalué sur IRM 1.5T par consensus par 2 radiologues en aveugle des données histologiques et cliniques.

Résultats : Les sensibilité, spécificité, aire moyenne sous la courbe (AUROC) pour le diagnostic IRM avec les critères usuels étaient respectivement de 79%, 99%, 0.889 pour les HNF ; 65%, 100%, 0.825 pour les HHCA ; 65%, 99%, 0.818 pour les IHCA et 68%, 98%, 0.824 pour les CHC. Le modèle CART a significativement augmenté la performance diagnostique de l'IRM en ajoutant aux critères usuels de nouveaux éléments sémiologiques (distension sinusoidale focale pour les HNF, rehaussement hypovasculaire pour les HHCA et distension sinusoidale en « croissant » pour les IHCA), avec une AUROC supérieure à 0.936 pour toutes ces lésions.

Conclusion : Les critères IRM classiques sont associés à une spécificité élevée et l'utilisation de l'analyse de CART a permis une augmentation significative de la performance diagnostique de l'IRM dans le cas des tumeurs ne présentant pas les critères usuels, en particulier adénomes et CHC.

Abstract

Aims: to assess usual criteria accuracy for the MRI diagnosis of focal liver lesions arising in non-cirrhotic liver and propose additional imaging criteria using classification and regression tree analysis (CART).

Methods : This retrospective study from 2008 to 2016 enrolled 250 patients with 189 histopathologically proven benign [61 focal nodular hyperplasia (HNF), 40 HNF1 α -mutated hepatocellular adenomas (HHCA), 62 inflammatory HCAs (IHCA), 6 β -catenin-activated hepatocellular adenomas, 9 unclassified hepatocellular adenomas, 11 hemangiomas] and 110 malignant lesions [79 hepatocellular carcinomas (HCC), 2 fibrolamellar HCC, 26 intrahepatic cholangiocarcinomas (ICC) and 3 hepatocholangiocarcinomas]. Tumor morphologic features, signal intensity including 2 new sinusoidal distension patterns (focal and “crescent sign”), and enhancement pattern including new “hypovascular” pattern on MRI at 1.5T were evaluated by two radiologists blinded to pathological diagnoses and clinical data. MRI diagnosis accuracy was compared between usual MRI criteria and a CART model using new features.

Results : Sensitivity, specificity, mean Areas under receiver operating characteristic (AUROC) values for diagnosis with usual MRI criteria were respectively 79%, 99%, 0.889 for FNH ; 65%, 100%, 0.825 for HHCA ; 65%, 99%, 0.818 for IHCA and 68%, 98%, 0.824 for HCC ; CART model added new imaging features (including focal sinusoidal distension for FNH, “hypovascular” pattern for HHCA and “crescent” sinusoidal distension for IHCA) to significantly improved MRI accuracy with AUROC > 0.936 for mentioned diagnosis.

Conclusion : usual MRI criteria are associated with high specificity and using CART analysis allowed significant improvement in MRI accuracy in cases of tumors that did not present usual MRI features, especially for HCA and HCC.

Table des matières

Remerciements	2
Résumé	7
Abstract	8
Table des matières	9
Abbréviations	10
Introduction générale	11
1. Hyperplasie nodulaire focale (HNF)	12
2. Adénome hépatocellulaire	19
3. Carcinome hépatocellulaire	28
4. Cholangiocarcinome intra-hépatique	35
5. Finalité de notre étude	38
Article	40
Abbreviations	41
Introduction	42
Material and methods	44
1. Endpoints	44
2. Study design and participants	44
3. Histological analysis	44
4. MRI techniques	45
5. Image analysis	45
6. Radiological diagnosis	46
7. Statistical analysis	47
Results	49
1. Patients	49
2. MRI findings	49
Discussion	54
Conclusion	57
Bibliography	58
Figures et tableaux	64
Annexe 1 : Main tumoral MRI characteristics analysis	78

Abbreviations

BCLC = Barcelona clinic liver cancer

B-HCA = adénome hépatocellulaire activé pour β -caténine

CART = Classification and regression tree analysis

CCK = cholangiocarcinome

CCIH = cholangiocarcinome intra-hépatique

CHC = carcinome hépatocellulaire

CRP = protéine C-réactive

EASL = European association for the study of the liver

GS = glutamine synthétase

HCA = adénome hépatocellulaire

HNF = hyperplasie nodulaire focale

H-HCA = adénome hépatocellulaire muté pour le Hepatocyte-nuclear-factor-1 α

I-HCA = adénome hépatocellulaire inflammatoire

IRM = imagerie par résonance magnétique

LFABP = L-type fatty acid binding protein

NASH = stéatohépatite non alcoolique

TDM = tomodensitométrie

U-HCA = Unclassified hepatocellular adenoma

US = ultrasons

γ GT = gamma-glutamyl-transpeptidase

Introduction générale

La large disponibilité et prescription des examens d'imagerie (échographie, scanner et imagerie par résonance magnétique principalement) ont conduit ces dernières décennies à la découverte fortuite accrue de lésions hépatiques focales chez des patients sans contexte de maladie hépatique chronique ou de cancer extra-hépatique. La plupart de ces lésions sont bénignes et n'appellent aucune surveillance ou traitement. Elles sont alors le plus souvent non ou faiblement soupçonnées d'être en rapport avec les symptômes ayant nécessité le bilan d'imagerie. Néanmoins, des lésions malignes, tels que le carcinome hépatocellulaire et le cholangiocarcinome peuvent également survenir chez des patients non connus pour une maladie chronique du foie ; la reconnaissance du caractère malin de ces lésions est alors crucial pour pouvoir mettre en œuvre rapidement le traitement adéquat.

Si la grande majorité des lésions bénignes (kystes simples et angiomes) est facilement identifiée par le radiologue quelque soit la modalité d'imagerie, d'autres lésions bénignes plus rares, comme les hyperplasies nodulaires focales et les adénomes hépatocellulaires sont plus difficiles ou impossibles à caractériser avec certitude sur un bilan échographique simple (sans utilisation de produit de contraste ultrasonore). L'IRM avec injection de produit de contraste gadoliné représente alors le meilleur examen d'imagerie pour permettre grâce à la reconnaissance de certaines caractéristiques bien spécifiques l'identification et la caractérisation non-invasive de ces lésions ainsi que des lésions malignes.

Nous rappellerons dans un premier temps les caractéristiques des lésions hépatiques bénignes et malignes les plus fréquentes pouvant être rencontrées sur un foie non cirrhotique et dont le diagnostic peut présenter une difficulté pour le radiologue.

1. Hyperplasie nodulaire focale (HNF)

a. Épidémiologie et facteurs de risque

L'HNF est considérée aujourd'hui comme une prolifération hépatocytaire réactionnelle à une malformation artérielle pré-existante¹ : un apport sanguin accru serait à l'origine de cette hyperplasie hépatocellulaire dont de nombreuses études² ont montré l'aspect polyclonal. Sa prévalence est estimée entre 0,3 et 3% (données issues de séries autopsiques des années 1980^{1,3}). Le sexe-ratio est de 1:8⁴, en faveur d'une très large prédominance féminine. Elle représente 8% des tumeurs hépatiques primitives. L'âge moyen au diagnostic va de 35 à 50 ans⁴. Les lésions sont multiples dans 20¹ à 30% des cas. Il existe une association avec l'hémangiome hépatique dans 20% des cas⁵.

Les voies moléculaires altérées à l'origine de l'HNF sont encore mal comprises aujourd'hui.⁶ Aucun facteur de risque n'a été identifié, en particulier ni la grossesse, ni la contraception œstroprogestative, malgré l'évidence que l'HNF touche principalement la femme en période d'activité génitale. Des syndromes d'HNF multiples existent et peuvent être associés à d'autres lésions souvent vasculaires, hépatiques ou extra-hépatiques⁷ : hémangiome hépatique, méningiome, astrocytome, télangiectasie cérébrale, dysplasie artérielle, atrésie de la veine porte.

b. Présentation clinique

L'HNF est habituellement asymptomatique et se découvre fortuitement sur un examen d'imagerie. Près d'un tiers⁸ des patients présente une douleur ou inconfort abdominal, mais il est souvent difficile d'imputer la symptomatologie avec certitude à l'HNF. L'HNF très volumineuse peut également se révéler sous la forme de masse ou d'hépatomégalie palpable (5% dans la série de Mathieu et al.⁸).

Au niveau biologique, les gamma-glutamyl-transpeptidase (γ GT) sont élevés chez 17⁹ à 40%¹⁰ des patients (en moyenne 3 fois la limite supérieure de la normale¹⁰). La phosphatase alcaline, les transaminases sont exceptionnellement anormales.

c. Diagnostic

i. Aspects anatomo-pathologiques

Macroscopiquement, l'HNF se présente sous la forme d'une masse solide lobulée, blanc-gris, parfois pédiculée, bien limitée, non encapsulée, ferme, de taille variable (de 1 mm à 19 cm). Les remaniements (infarcissement ou hémorragie) sont exceptionnels. En histologie, l'HNF est une lésion bien circonscrite par la compression du parenchyme adjacent, sans capsule fibreuse. Elle est composée d'hépatocytes d'apparence bénigne formant des nodules partiellement délimités par des septas fibreux (aspect pseudo-cirrhotique). Ces septas fibreux irradient dans 60% des cas d'un corps ou cicatrice fibreuse centrale qui est le siège d'artères dystrophiques (de diamètre plus large qu'une artère normale, à paroi épaisse), d'une infiltration de cellules inflammatoires (lymphocytes, polynucléaires neutrophiles ou éosinophile) et d'une prolifération ductulaire située à l'interface entre le tissu fibreux et les nodules parenchymateux. Il n'y a pas d'espace porte dans les HNF.

En immunohistochimie, la glutamine synthétase (GS), normalement exprimé dans une ou deux rangées d'hépatocytes autour des veines hépatiques, présente une surexpression « en carte de géographie ». Cette expression est très caractéristique des HNF, n'étant pas retrouvée dans d'autres lésions hépatiques comme les adénomes. Ce marquage immunohistochimique permet sur du matériel peu abondant (issu d'une microbiopsie par exemple) d'augmenter fortement la positivité diagnostique¹⁴. Des marqueurs additionnels tels que le CK7 et 19, soulignant la réaction ductulaire, sont également utiles.

Une forme particulière d'HNF, dite HNF télangiectasique, était autrefois décrite comme un sous-type d'HNF représentant 10 à 15% des HNF¹¹ : ces lésions qui présentent une dilatation sinusoïdale marquée, peu de septa fibreux, pas de cicatrice centrale, pas ou peu de prolifération ductulaire, et souvent des remaniements hémorragiques ou nécrotiques, ont depuis été reclassés dans le groupe des adénomes hépatocellulaires grâce aux données du profilage génétique et moléculaire des tumeurs^{11,12}. Des observations récentes ont cependant montré que certaines HNF pouvaient présenter une composante de distension sinusoïdale¹³.

ii. Aspects d'imagerie

L'HNF typique se présente sous la forme d'une lésion non-encapsulée, aux contours lobulés. En IRM (Figure 1), elle est iso-intense ou discrètement hypointense en T1 et iso-intense ou discrètement hyperintense T2 par rapport au parenchyme hépatique. Le signal de la lésion est homogène en dehors de la présence d'une cicatrice centrale, généralement en hyposignal T1 et hypersignal T2. Après injection de chélates de gadolinium, la lésion présente un rehaussement intense et homogène au temps artériel, puis son signal devient similaire ou discrètement hyperintense au

parenchyme hépatique sur les temps portal et tardif, au contraire de la cicatrice centrale qui se rehausse progressivement, en raison de sa nature fibreuse.

Sur la séquence de diffusion, elle possède généralement un hypersignal de diffusion modéré avec des valeurs de b élevés, mais un coefficient ADC moyen bas non discriminant.

Sur la phase dite « hépatobiliaire », obtenue 10 à 20 minutes (Gd-EOB-DTPA, Primovist®) ou 1 à 2h (Gd-BOPTA, Multihance®) après injection de chélates de gadolinium à excrétion biliaire, l'HNF apparaît iso-intense ou hyper-intense, ce qui semblerait améliorer significativement la sensibilité et la spécificité du diagnostic, bien que ce dernier point repose pour l'instant sur des études limitées, à haut risque de biais¹⁵.

Plusieurs particularités phénotypiques peuvent être rencontrées¹⁶, ne signifiant pas pour toutes la remise en cause du diagnostic IRM, les plus fréquentes étant :

(i) l'absence de cicatrice centrale, fréquente en particulier pour les lésions de moins de 30 mm.

(ii) un aspect atypique de la cicatrice : en hyposignal T2 ou avec absence de rehaussement sur la phase tardive.

(iii) une pseudo-capsule complète ou incomplète, résultant de la compression du parenchyme adjacent et des vaisseaux péri-lésionnels.

(iv) une composante de distension sinusoïdale, sous la forme d'une zone plus ou moins étendue en franc hypersignal T2 et dont le rehaussement persiste aux temps tardifs.

(v) une composante grasseuse, plus fréquente sur les foies stéatosiques.

L'échographie de contraste est également un examen d'imagerie pouvant s'avérer très utile, en particulier dans les petites lésions sans cicatrice en imagerie en coupe : elle montre dans la quasi-totalité des cas une artère centrale avec un réhaussement centrifuge et rapide de la lésion, en rayon de roue caractéristique¹⁷.

L'EASL a repris en 2016 dans ses recommandations cliniques pour la prise en charge des lésions hépatiques bénignes¹⁸ les 5 critères d'imagerie qui combinés, permettent d'affirmer le diagnostic d'HNF avec une sensibilité de 70 à 80% et une spécificité proche de 100% :

i) lésion homogène excepté la cicatrice centrale

ii) lésion de signal légèrement différent du foie sain adjacent sur les imageries sans contraste (TDM, IRM ou US)

iii) un rehaussement fort et homogène au temps artériel, qui devient similaire au foie adjacent sur les phases portales et tardives

iv) une cicatrice centrale souvent mieux vue en IRM (hypointense sur les images pondérées T1, fortement hyperintense sur les images pondérées T2, et où s'accumule le produit de contraste extracellulaire au temps tardif)

v) l'absence de capsule et des contours souvent lobulés

Ces critères permettent l'affirmation du diagnostic sur les seules données cliniques et d'imagerie, sans avoir recours à un prélèvement histologique.

d. Evolution naturelle

L'évolution naturelle de l'HNF est mal connue du fait du manque d'études à long terme. Dans les quelques études de suivis disponibles^{8,10,19-21}, le plus souvent rétrospectives et de petit effectif, l'HNF est stable en taille dans la majorité des cas. Dans à 8²¹ à 50%²⁰ des cas, elle régresse, voir disparaître. Cette disparition peut

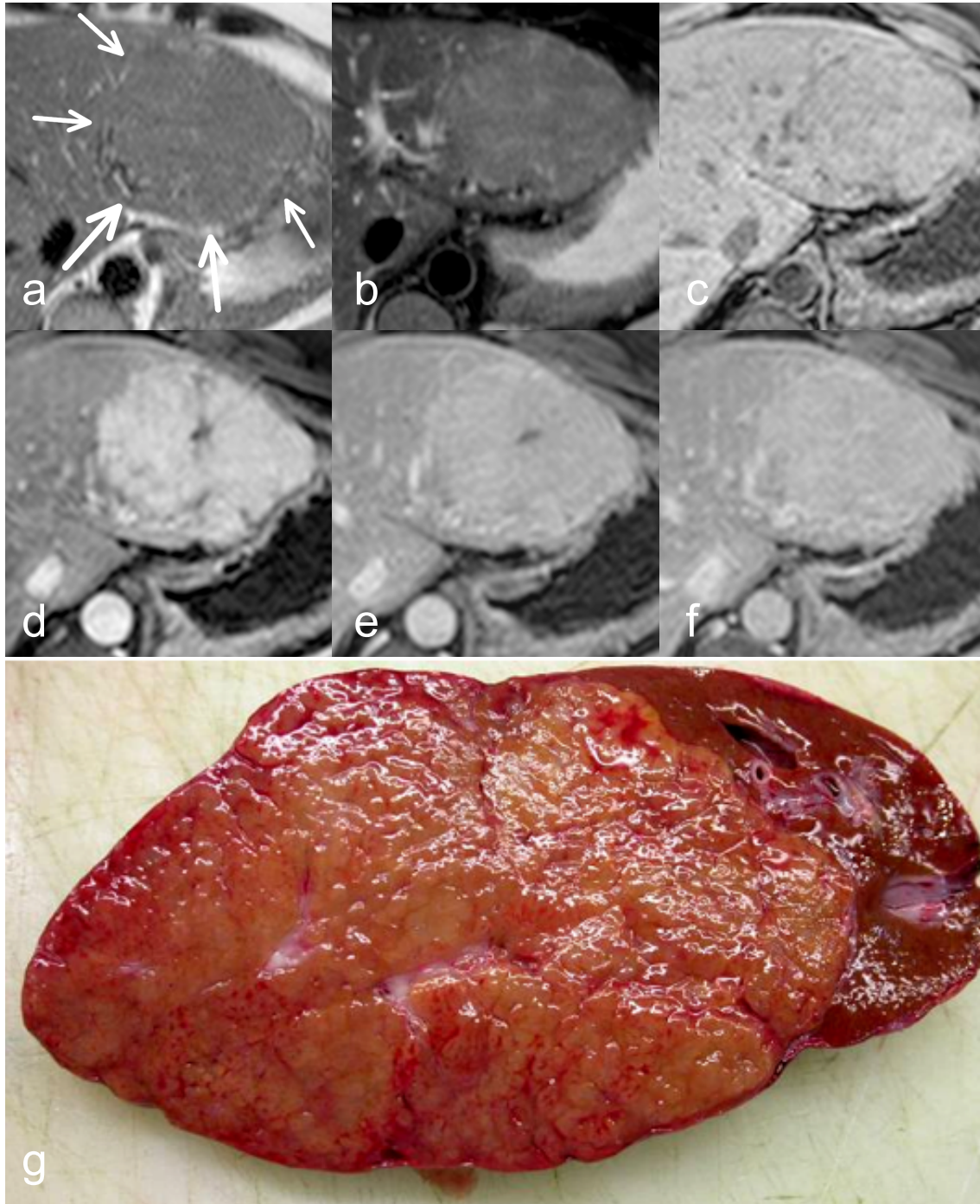
laisser une séquelle fibreuse avec une rétraction focale de la capsule hépatique²². Dans 3¹⁹ à 27%¹⁰, la lésion augmente de taille, avec une croissance néanmoins très lente (0,3 mm par mois en moyenne dans l'étude de Halankar et al.²¹). Cette évolution naturelle n'est pas influencée de manière significative par le statut hormonal (grossesse, contraception œstroprogestative, ménopause)^{8,10}.

L'HNF ne présente aucun risque de transformation maligne. Le risque hémorragique est exceptionnel : 10 cas de rupture hémorragique intra-péritonéale ont été rapportés dans la littérature anglophone de 1974 à 2016²³. Elles concernaient en majorité des lésions de plus de 5 cm de topographie sous-capsulaire. Le traitement peut alors faire intervenir une embolisation artérielle suivie d'une exérèse chirurgicale.

e. Prise en charge

Des recommandations pour la prise en charge des HNF ont été codifiées par l'EASL en 2016²⁴ : Aucun traitement n'est recommandé pour les HNF asymptomatiques ; l'utilisation d'une contraception orale, de stéroïdes anabolisants et la grossesse ne sont pas contre-indiqués²⁴ ; lorsque le diagnostic est typique en imagerie et qu'il n'y a pas de maladie vasculaire du foie sous-jacente, un suivi n'est pas nécessaire ; une exérèse chirurgicale peut s'envisager pour une HNF symptomatique, après avis dans un centre expert. La résection hépatique présente une morbidité (14%) et mortalité (0%)²⁵ acceptable. Elle mène dans la majorité des cas à la disparition de la symptomatologie.

Figure 1. Un exemple d'HNF typique chez une femme de 40 ans. Les images IRM montrent une volumineuse lésion sous-capsulaire du lobe gauche (flèches blanches) de signal très proche du foie adjacent sur les pondérations T2 (a), T2 avec saturation de la graisse (b), T1 avec saturation de la graisse (c) ; le rehaussement lésionnel est franc au temps artériel (d) qui de plus permet de distinguer les contours lobulés de la lésion ; la lésion s'homogénéise ensuite à la phase portale (e) et tardive (f) par rapport au foie adjacent. Une petite cicatrice centrale est vue, non opacifiée à la phase artérielle puis complètement rehaussée au temps tardif. La pièce d'exérèse (g) montre une HNF d'aspect macroscopique typique.



2. Adénome hépatocellulaire

a. Épidémiologie et facteurs de risque

Les adénomes hépatocellulaires sont des tumeurs hépatiques monoclonales constituées d'hépatocytes bien différenciés. Leur prévalence est très faible, mal connue, estimée entre 0,001 et 0,004%¹⁸, environ 10 fois moins fréquente que les HNF. Ils surviennent principalement chez des jeunes femmes en âge de procréer avec un sexe ratio de 1 homme pour 9 femmes²⁶, soit un terrain relativement similaire à celui des HNF. Des observations croissantes dans les années 1970 ont amené Baum en 1973 aux USA à soupçonner pour la première fois le rôle favorisant de la contraception orale²⁷. Ce rôle favorisant a été bien établi par Rooks en 1979²⁸, croissant avec la durée de la contraception orale et la quantité d'œstrogène. Des facteurs favorisants autres sont également bien établis : stéroïdes androgéniques anabolisants, obésité et syndrome métabolique, diabète MODY3, surcharge ferrique lié à une b-thalassémie ou à une hémochromatose, maladie de stockage du glycogène de type I, III et IV.

Bien que considérés comme des lésions bénignes, ils sont associés à des risques significatifs de complications, incluant hémorragies et transformation maligne. Auparavant connus comme une entité homogène, des avancées majeures dans les quinze dernières années ont contribué à mettre au jour une classification génotypique et phénotypique des adénomes. Cette classification distinguait en 2016 plusieurs sous-groupes : les adénomes inactivés pour le gène HNF1 α (H-HCA), les adénomes inflammatoires (I-HCA), les adénomes mutés pour le gène β -caténine (B-HCA), et une dernière catégorie rassemblant les adénomes sans éléments de reconnaissance spécifique ou adénomes inclassés (U-HCA).

b. Présentation clinique

L'adénome est comme l'HNF le plus souvent asymptomatique (80%). Rarement, il se révèle par un tableau aigu (douleurs, choc hémorragique) en lien avec un saignement soit limité au foie, soit responsable d'une rupture hémorragique intra-péritonéale. Il existe une perturbation des examens biologiques dans 50% des cas : cholestase anictérique, syndrome inflammatoire, cytolyse.

c. Sous-types moléculaires et diagnostic

i. Adénome inactivé pour HNF1 α (HNF1 α -inactivated hepatocellular adenoma)

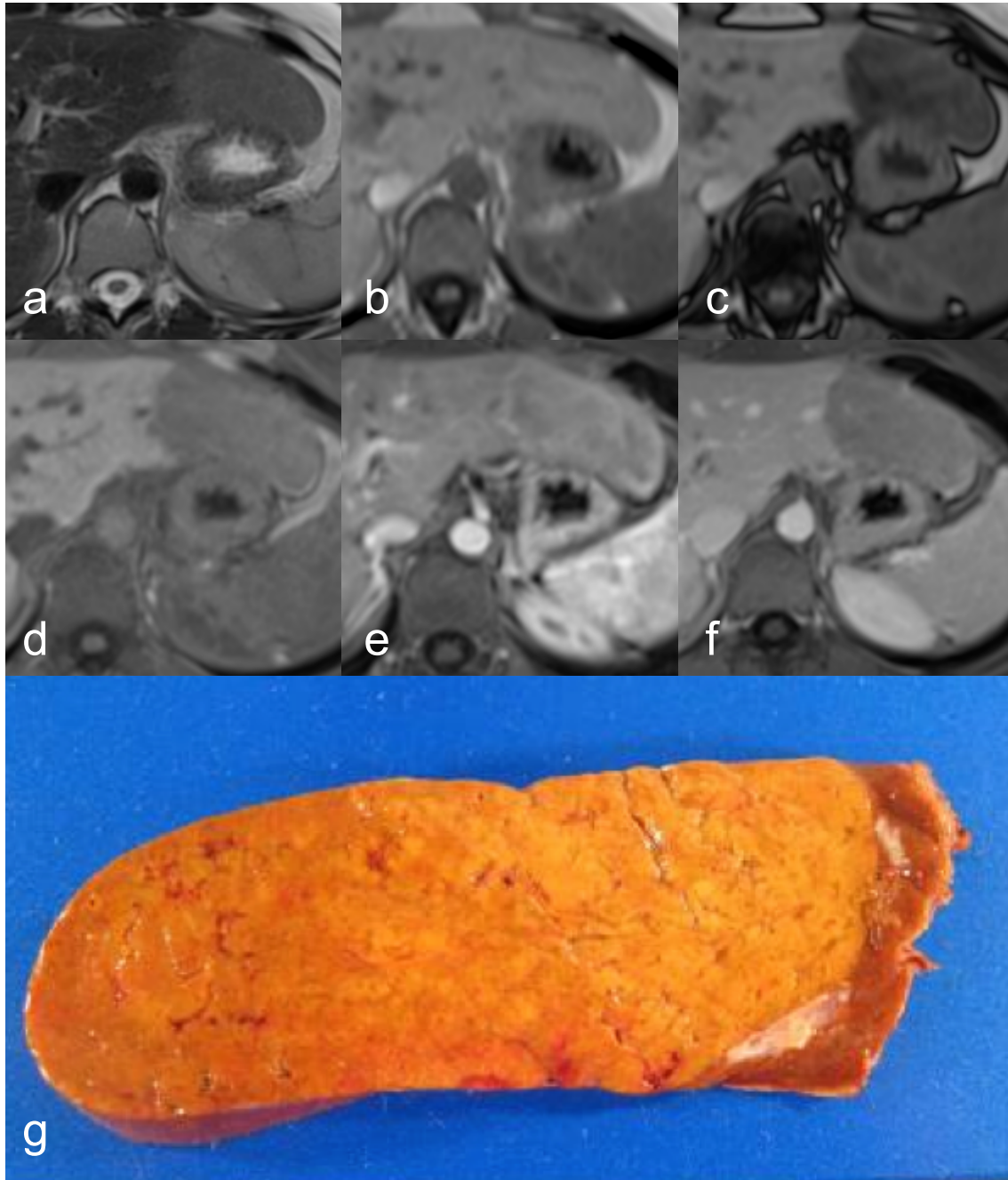
Ils représentent environ 30 à 40%²⁹ des adénomes et ont été caractérisés en 2002³⁰ par la présence de mutations somatiques bi-alléliques du gène *transcription factor 1* (TCF1) codant pour *l'hépatocyte nuclear factor 1alpha* (HNF1 α), un facteur de transcription nucléaire clé dans le développement du foie. HNF1 α contrôle la différenciation hépatocytaire ainsi que le métabolisme glucosique et lipidique. L'inactivation bi-allélique de HNF1 α entraîne une répression du gène LFABP normalement exprimé dans les hépatocytes, et contribue à une promotion aberrante de la lipogenèse. Des mutations germinales uni-alléliques de HNF1 α sont présentes chez les patients atteints de diabète non insulino-dépendant familial MODY de type 3^{31,32}, parmi lesquels des cas d'adénomatose hépatique familiale sont rapportés³³, liée à la survenue de mutations somatiques ou de délétion chromosomique inactivant le second allèle.

Macroscopiquement, l'H-HCA se présente comme un nodule stéatosique, avec une quantité variable de stéatose macrovésiculaire et microvésiculaire. Le nodule est composé d'hépatocytes sans atypie cytologique, sans réaction inflammatoire.

En immunohistochimie, les H-HCA sont caractérisés³⁴ par la perte d'expression de la protéine LFABP, qui contraste avec l'expression forte de cette dernière dans les hépatocytes du foie non tumoral.

En IRM (Figure 2), la majorité des H-HCA présentent un caractère stéatosique marqué, avec dans 87% des cas de la série princeps de Laumonier et al.³⁵, une chute homogène du signal de la totalité de la lésion sur les séquences de déplacement chimique en IRM. Ce caractère entièrement stéatosique des lésions est très caractéristique des H-HCA. Dans de rares cas, la composante stéatosique de la lésion est faible, voir non décelable en imagerie. Après injection de chélates de gadolinium, les H-HCA se rehaussent peu ou modérément au temps artériel, et retrouvent en général sur les phases portale et tardive leur signal pré-injection : ce caractère hypovasculaire a été bien étudié par Bise³⁶ dans un travail de thèse récent.

Figure 2. Un exemple d'adénome muté HNF1 α . L'IRM montre une volumineuse lésion bien limitée du lobe gauche hépatique, en hypersignal modéré en pondération T2 (a), en iso-signal en pondération T1 en phase (b) avec un chute homogène et intense du signal sur la séquence en opposition de phase (c) témoignant de son caractère entièrement graisseux. Les séquences en pondération T1 avec saturation du signal de la graisse avant (b), et après injection de chélates de gadolinium au temps artériel (e) puis tardif (f) montre un discrète hypervascularisation au temps artériel puis un retour au signal de base de la lésion. La pièce d'exérèse (g) montre une lésion non encapsulée, charnue, jaunâtre, d'aspect stéatosique.



ii. Adénome inflammatoire

Les adénomes inflammatoires (I-HCA) ou télangiectasiques représentent 40 à 55%¹⁸ des adénomes. Ils comprennent les lésions anciennement appelées hyperplasies nodulaires focales télangiectasiques^{11,12}.

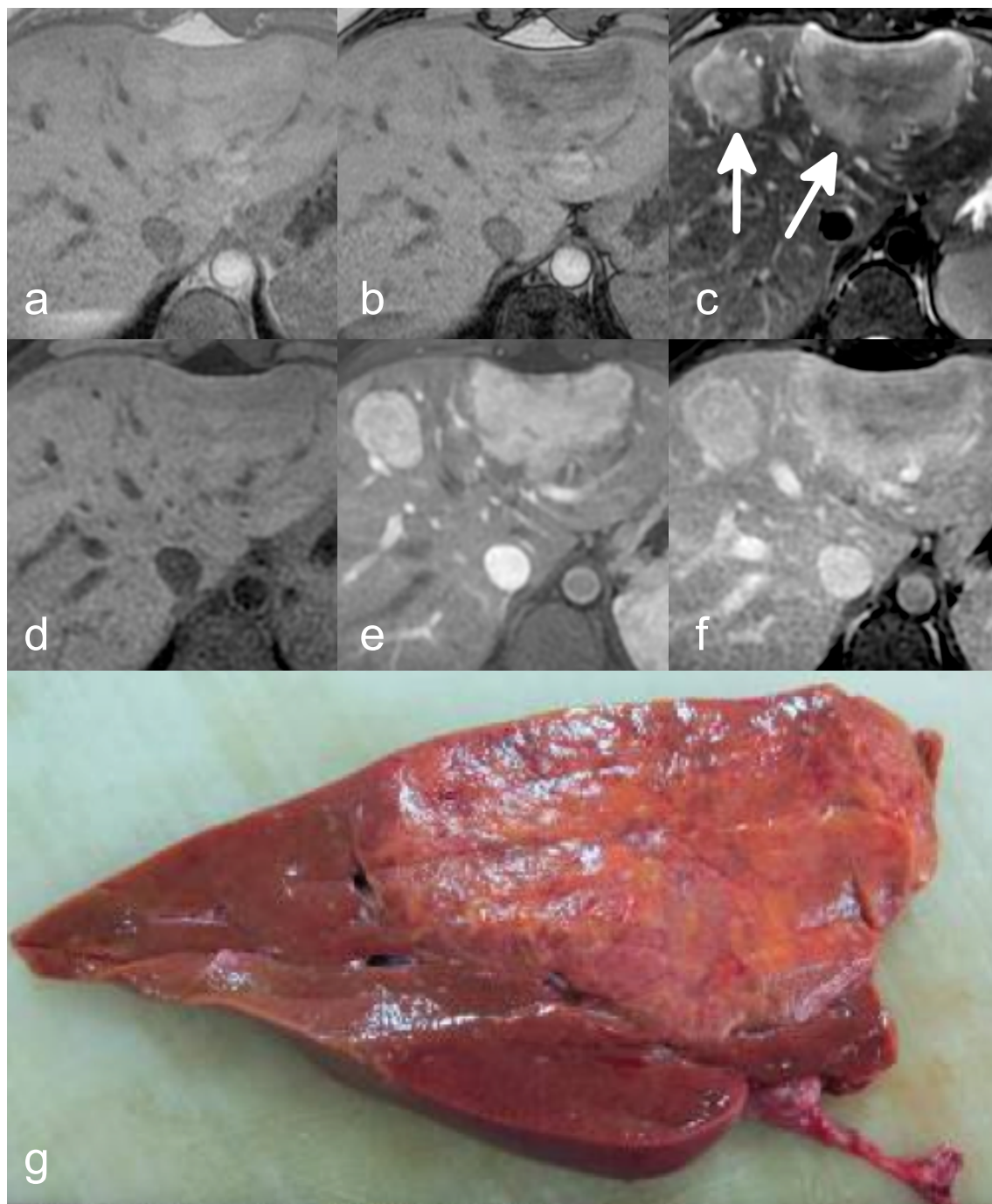
Ils sont caractérisés par la survenue de mutation somatique activant des gènes impliqués dans l'activation de la voie IL6/JAK/STAT3 : 60% des I-HCA sont mutés pour IL6ST codant pour gp130, 10% pour *fyn related kinase* (FRK), 5% pour STAT3, 5% pour GNAS, et 3% pour le Janus kinase 1 (JAK1)³⁷. Les I-HCA sont souvent observés chez des patients obèses et/ou présentant un syndrome métabolique. Ils s'accompagnent d'un syndrome inflammatoire systémique pouvant se traduire par une ascension du taux sérique de la protéine C-réactive (CRP) ou du fibrinogène.

En microscopie, ces lésions présentent une infiltration inflammatoire, des vaisseaux dystrophiques, une dilatation sinusoïdale et une réaction ductulaire. En immunohistochimie, ils montrent une surexpression de deux protéines de l'inflammation en phase aiguë : la protéine serum amyloid A (SAA) et la protéine C-réactive (CRP). Dans 10% à 20%, ces adénomes inflammatoires présentent également une mutation activatrice pour la β -caténine.

En IRM (Figure 3), les adénomes inflammatoires sont caractérisés par leur composante de distension sinusoïdale, qui peut intéresser toute la lésion (distension globale) ou être disposée en anneau complet (forme dite « en atoll»). Cette composante apparaît en franc hypersignal en pondération T2 et avec un rehaussement intense au temps artériel qui persiste sur les images tardives après injection de chélates de gadolinium : l'association de ces 2 signes a montré une excellente sensibilité (85-88%) et spécificité (88-100%) dans plusieurs séries d'adénomes³⁵, permettant le diagnostic de ces adénomes grâce à l'IRM. Bise a

montré également qu'une troisième forme de distension, correspondant à un anneau incomplet ou "crescent sign" permettait de renforcer la sensibilité du diagnostic³⁶. Les I-HCA peuvent avoir également une composante graisseuse partielle (11% dans la série de Laumonier et al.³⁵) et se distinguer par leur signal spontané en pondération T1, généralement iso- ou hyperintense au foie adjacent.

Figure 3. Un exemple d'adénomes inflammatoires multiples chez une femme de 27 ans. Données IRM : pondérations T1 in-phase (a), T1 out-phase (b), T2 avec saturation du signal de la graisse (c), T1 avec saturation du signal de la graisse avant (d) et après injection de produit de contraste gadoliné à la phase artérielle (e) et portale (f). Pièce d'exérèse de la lésion du lobe gauche (g). On voit 2 lésions (flèches blanches) du lobe gauche et du segment IV-VIII, en isosignal T1 avec une distension sinusoidale globale pour la lésion du segment IV-VIII et en "atoll" pour la lésion du lobe gauche, cette dernière étant partiellement graisseuse.



iii. Adénome activé pour β -caténine.

Les adénomes activés pour β -caténine constituent 10 à 15% des adénomes. Ils adviennent plus fréquemment chez les hommes et sont associés à l'utilisation d'hormones mâles, à la maladie de stockage du glycogène, et à la polypose adénomateuse familiale. Ils sont caractérisés par la présence de mutation du gène *catenin β 1 gene* (CTNNB1), situé sur le chromosome 3p21. Cette mutation active la protéine β -caténine, responsable d'une prolifération hépatocytaire incontrôlée. De plus, les B-HCA expriment fortement GLUL, un gène codant pour la glutamine synthetase.

Histologiquement, les hépatocytes présentent des anomalies cytologiques et architecturales : ratio nucléo-cytoplasmique élevé, atypies nucléaires, formations pseudoglandulaires. En histochimie, les B-HCA expriment de manière forte, diffuse et homogène la glutamine synthetase, permettant ainsi le diagnostic.

Aucune caractéristique spécifique n'a été pour l'instant mise en évidence en IRM pour identifier ces adénomes.

iv. Adénome inclassifié

Ils représentent environ 10% des adénomes. Par définition, ils ne remplissent aucun des critères phénotypiques ou génotypiques des sous-types précédemment décrits (pas de mutation authentifiée des gènes LCF1, CTNN1 ou IL6ST).

d. Évolution naturelle

Les adénomes hépatocellulaires présentent un risque de saignement : on peut distinguer les hémorragies intra-tumorales (grade I), intra-hépatiques (grade II) et les ruptures avec saignement intra-péritonéal (grade III)³⁸. En 2012, Van Aalten dans sa

métabolisme³⁹ rassemblant 1160 patients porteurs d'adénome rapporte une occurrence de rupture hémorragique intra-péritonéale de 17,5%. L'analyse rétrospective du groupe d'étude européen AFC-HCA-2013⁴⁰ rapporte en 2016 un taux proche : 14% de patients en choc hémorragique révélateur d'adénome hépatocellulaire.

Le principal facteur de risque de saignement symptomatique est la taille de l'adénome : le seuil classique, souvent retenu⁴¹ dans la littérature et au-delà duquel le risque apparaît élevé, est de 5 cm. Il ne repose que sur des analyses rétrospectives et est donc sujet à débat. Il n'est pas rare que des remaniements hémorragiques intra-lésionnels soient présents dans les adénomes de moins de 5 cm : 5% dans la série de Dokmak et al.⁴¹. Bieze et al.³⁸ montrent que les adénomes exophytiques, ceux situés dans le lobe gauche ou encore ceux qui démontrent une vascularisation artérielle sont plus à risque de saignement. Le risque de saignement apparaît indépendant du nombre d'adénomes⁴².

Il existe également un risque de transformation maligne en carcinome hépatocellulaire. Ce risque de dégénérescence est bien plus rare. Stoot dans sa méta-analyse de plus de 1600 adénomes l'estime à 4,2%⁴³. Le principal facteur de risque retrouvé est encore la taille de la lésion : seuls 4,4% des lésions dégénérées dans la méta-analyse de Stoot ont une taille inférieure à 5 cm. Le risque apparaît également plus élevé chez les hommes^{41,44} ainsi que les adénomes activés pour β -caténine, qu'ils soient inflammatoires ou non. Le risque est relativement plus faible pour les adénomes inactivés pour HNF1a (sauf ceux intervenant chez les patients MODY3) et les adénomes inclassés³⁷.

L'arrêt de la contraception orale ne permet que rarement la régression des adénomes : elle n'est notée que chez 9% des patients dans la série de Dokmak et

al.⁴¹, tandis que 15% montrent une progression en taille ou en nombre de leur lésion, contre 83% de stabilité.

e. Prise en charge

Des recommandations pour la prise en charge des HNF ont été éditées par l'EASL en 2016¹⁸ : l'arrêt de la contraception orale ainsi qu'une perte de poids doivent être conseillé ; la résection chirurgicale est recommandée pour tout adénome survenant chez un homme ou un adénome prouvé muté β -caténine ; la résection chirurgicale est recommandé pour les adénomes ≥ 5 cm ou en progression chez les femmes après 6 mois d'arrêt de la contraception orale ; les lésions de moins de 5 cm chez la femme doivent être réévaluées par IRM tous les ans ; un saignement d'adénome avec instabilité hémodynamique doit bénéficier d'une embolisation avec résection chirurgicale dans un second temps s'il persiste du tissu viable.

3. Carcinome hépatocellulaire

a. Epidémiologie et facteurs de risque

Les cancers primitifs du foie (dont environ 90% de carcinome hépatocellulaire) représentent la 6^e cause de cancer et la 3nde en terme de mortalité liée au cancer dans le monde⁴⁵ et sont à ce titre un véritable problème de santé publique⁴⁶. L'incidence du carcinome hépatocellulaire (CHC) est cependant très hétérogène selon les régions géographiques, l'Europe faisant partie des zones à incidence faible à modérée comparativement à l'Asie et l'Afrique où l'incidence est élevée, cette différence s'expliquant principalement par la différence de répartition des facteurs étiologiques du CHC⁴⁷.

En France, avec une estimation de près de 9600 nouveaux cas par an⁴⁸, le cancer du foie survient le plus souvent chez l'homme (80%) entre 50 et 75 ans.

Le CHC apparaît majoritairement sur un foie atteint d'une maladie chronique du foie au stade de cirrhose. L'accumulation progressive d'altérations épigénétiques et génétiques est responsable de l'émergence puis de la progression de foyers cellulaires pré-cancéreux puis cancéreux. Toutes les hépatopathies chroniques sont donc des facteurs favorisants du CHC, au premier rang desquels les hépatites virales B et C et l'intoxication alcoolique chronique. La stéatohépatite non alcoolique (NASH), l'hémochromatose, les hépatites auto-immunes, la cirrhose biliaire primitive, l'exposition aux carcinogènes chimiques alimentaires comme l'aflatoxine B1 sont d'autres facteurs de risque bien connus de CHC.

Plus rarement, le CHC peut survenir sur un foie non cirrhotique (mais le plus souvent atteint d'une hépatopathie chronique à un stade non cirrhotique), voir de manière exceptionnelle en l'absence de toute hépatopathie chronique. Une étude épidémiologique hollandaise de 2015⁴⁹ retrouve 19% de CHC survenus sur foie non cirrhotique. Les facteurs de risque retrouvés sont les mêmes que les CHC sur foie cirrhotique avec par contre une large prédominance de l'hépatopathie stéatosique non alcoolique ou *non alcoholic fatty liver diseases* (28%). Cette dernière (terme recouvrant la stéatose isolée jusqu'à la stéato-hépatite non alcoolique) représente une pathologie dont la prévalence est en augmentation dans le monde, et qui est étroitement lié à l'obésité et au diabète de type 2 puisque étant considéré comme la manifestation hépatique du syndrome métabolique. Elle tend en Europe à devenir la première cause d'hépatopathie chronique⁵⁰ et il est aujourd'hui démontré que la présence d'une l'hépatopathie stéatosique non alcoolique est un facteur de risque de CHC, même en l'absence de cirrhose⁵¹.

De multiples sous-types de CHC sont décrits, en particulier du point de vue pathologique, mais une forme est à distinguer particulièrement des autres : le CHC fibrolamellaire, une entité rare (moins de 1% des CHC), particulière par son terrain (les hommes et femmes jeunes sans hépatopathie chronique) avec un âge moyen au diagnostic de 25 ans⁵².

b. Présentation clinique

Chez un malade cirrhotique non suivi ou sur chez un patient sans hépatopathie connue, le carcinome hépatocellulaire se révèle le plus souvent à un stade tardif par une masse abdominale de l'hypochondre droit, une altération de l'état général et une douleur abdominale. Chez un malade cirrhotique suivi, le CHC peut être dépisté par un examen d'imagerie au stade asymptomatique (échographie semestrielle recommandée chez les maladies atteints de cirrhose).

c. Démarche diagnostique

Le diagnostic anatomopathologique reste la référence pour le diagnostic de CHC. Macroscopiquement, le carcinome hépatocellulaire se présente sous la forme d'une masse isolée (\pm nodules satellites) ou multiple, plus rarement sous la forme d'un processus infiltrant diffus. Il est souvent encapsulé, de texture molle, polychrome, homogène ou hétérogène du fait de la présence fréquente de remaniements nécrotiques, hémorragiques et/ou choléstatiques. Les éléments histomorphologiques habituels sont les suivants: vascularisation artérielle abondante, architecture trabéculaire, atypies nucléaires, activité mitotique, extension vasculaire voir endo-biliaire, capillarisation sinusoïdale, absence de cellules de Kupffer, présence de bile, envahissement stromal, perte du réseau réticulinique.

Les CHC fibrolamellaires se distinguent des autres sous-types de CHC sur le plan histologique par la présence d'un stroma fibreux abondant entourant les cellules tumorales, souvent à l'origine d'une zone stellaire centrale⁵³. Leur cellules tumorales sont de grande taille et ont un cytoplasme très éosinophile en rapport avec la présence de nombreuses mitochondries.

De nombreux marquages histo-immunochimiques sont utiles pour aider au diagnostic des carcinomes hépatocellulaires et de leurs principaux variants.

Jusqu'en 2001, le diagnostic de CHC était uniquement établi par étude histopathologique sur biopsie ou pièce de résection chirurgicale. En 2001, un panel d'expert de l'EASL réuni à Barcelone a établi des critères de diagnostic clinique des CHC⁵⁴ basé sur une combinaison d'imagerie et de tests biologiques, pouvant s'appliquer seulement à des patients atteints de cirrhose. Ces critères ont été successivement révisés en 2005 et 2011 pour améliorer les performances diagnostiques. Depuis 2011⁵⁵, le diagnostic non invasif repose sur l'identification sur une TDM ou IRM réalisée avec 4 phases d'injection (phase sans injection, phase artérielle tardive, phase portale, phase tardive) d'un élément sémiologique caractéristique ("hallmark") du CHC : une hypervascularisation au temps artériel suivi d'un réhaussement moins marqué que le parenchyme au temps portal ou tardif appelé lavage lésionnel ou « wash-out » (Figure 4). Cette caractéristique double est requise sur une seule imagerie pour les nodules > 2 cm et 2 types d'imagerie (ou 1 seul examen mais en centre expert) pour des nodules entre 1 et 2 cm. La certitude du diagnostic de cirrhose sous-jacente reste une condition obligatoire. A ce jour, le CHC reste la seule lésion maligne où un diagnostic non invasif est accepté.

Un système de classification (classification LI-RADS version 2014⁵⁶) a été créé par un panel d'experts nord-américains pour standardiser la technique d'imagerie,

l'interprétation, et la collection de données dans le cadre de la détection de CHC sur foie d'hépatopathie chronique. Ce système, en plus de reprendre le « hallmark » du CHC (hyperartérialisation et lavage) répertorie d'autres critères majeurs et des critères ancillaires pour aider au diagnostic en imagerie. Les autres critères majeurs en faveur d'un CHC sont :

(i) la présence d'une "capsule" définie comme un anneau périphérique qui se réhausse sur la phase portale ou retardée

(ii) la mise en évidence d'une croissance tumorale significative

Les critères ancillaires sont :

(i) un hypersignal léger à modéré en pondération T2,

(ii) une restriction en diffusion (hypersignal relatif par rapport au foie sur images pondérées $b \geq 400 \text{ s/mm}^2$ avec ADC bas sur la cartographie)

(iii) un aspect de "pseudo-capsule" : une bordure lisse circonscrivant la lésion et de signal différent, mais ne correspondant pas à la définition de la "capsule" telle que définie plus haut

(iv) une architecture en mosaïque consistant en la présence de plusieurs compartiments intra-lésionnels (présence de septa internes ou de "nodule dans le nodule")

(v) la présence de graisse intra-lésionnelle, mise en évidence sur les séquences de déplacement chimique

(vi) une épargne graisseuse ou ferrique intralésionnelle,

(vii) la présence d'hémorragie intralésionnelle

(viii) une hypo-intensité à la phase hépatobiliaire (après injection de produit de contraste gadoliné à excrétion biliaire) ;

Ces critères ancillaires peuvent aider à suspecter la nature de certains CHC à l'aspect hypovasculaire ou ne présentant pas de lavage lésionnel, ce qui est fréquent pour les petites lésions (< 2 cm).

Les CHC fibrolamellaires ont des caractéristiques particulières en imagerie^{52,57} : ce sont en général des lésions hétérogènes de grande taille, aux contours circonscrits, parfois lobulés. Ils peuvent présenter des calcifications dans 40 à 68% ainsi qu'une cicatrice centrale dans 46 à 70% : celle-ci est souvent de grande taille, en hyposignal T1 et hyposignal T2, peut être calcifiée, et se réhausse de manière variable. La présence de graisse n'est pas rapportée dans les CHC fibrolamellaires.

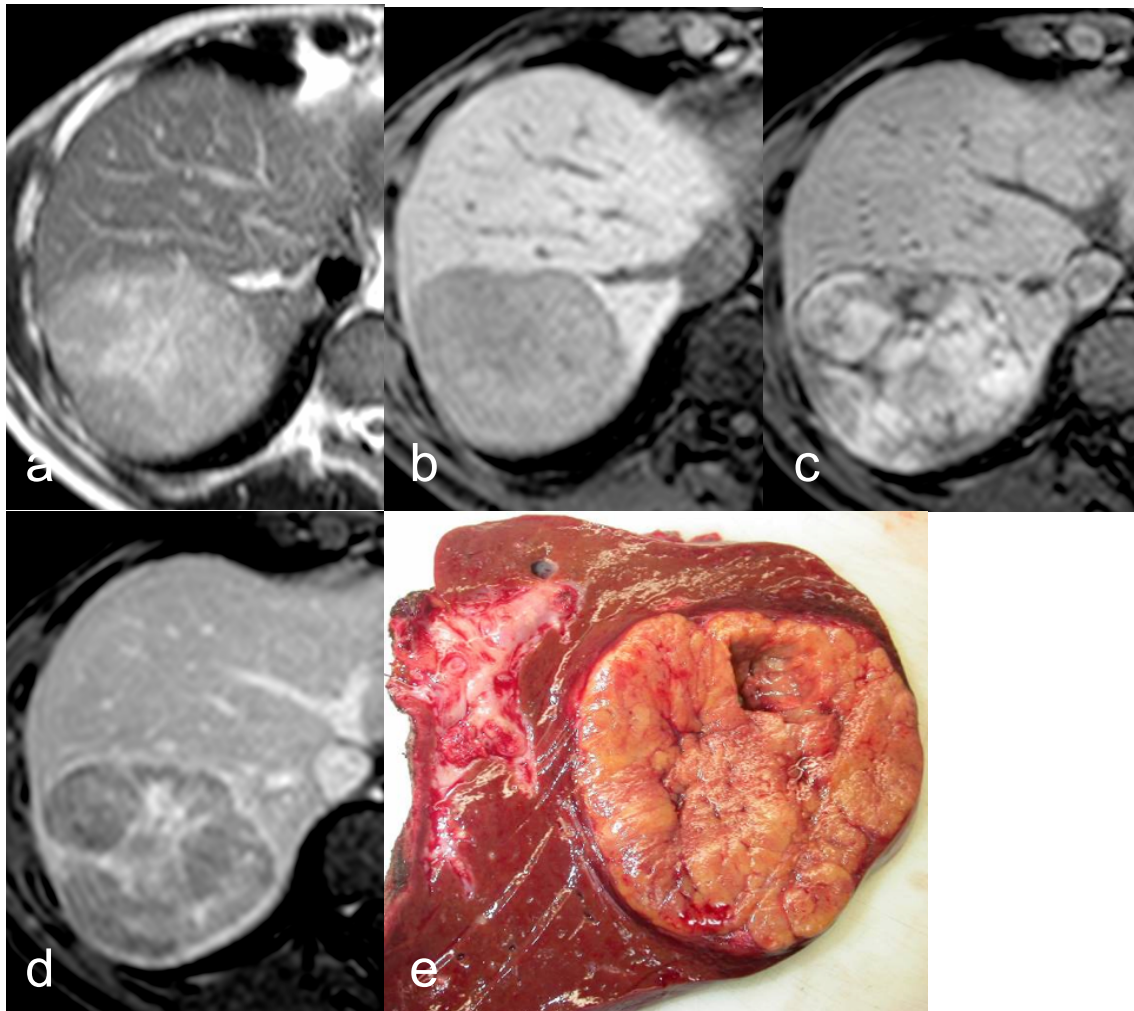
d. Prise en charge et évolution

Les dernières recommandations européennes pour la prise en charge du CHC ont été éditées en 2012 par l'EASL et l'EORTC⁵⁵ :

La prise en charge thérapeutique repose actuellement sur la classification BCLC, basée sur les principaux facteurs pronostiques : le degré d'envahissement tumoral (nombre et taille des nodules, présence d'un envahissement vasculaire, de localisations tumorales extra-hépatiques), la fonction hépatique (défini par le score Child-Pugh) et l'état de santé général du patient (défini par la classification ECOG et la présence de symptômes). La classification BCLC établit 5 stades (0, A, B, C et D) aidant à établir le pronostic du patient et la stratégie thérapeutique. La résection chirurgicale apparaît comme le traitement de 1^{er} ligne pour les patients avec une tumeur unique et une fonction hépatique préservée (foie non cirrhotique notamment). Les autres alternatives thérapeutiques actuelles incluent la transplantation hépatique,

le traitement local par radiofréquence ou alcoolisation, la chimio ou radio-embolisation trans-artérielle, la chimiothérapie orale ciblée (sorafénib). Le pronostic du CHC reste malgré tout sombre avec un taux de survie à 5 ans proche de 10% tous stades confondus⁴⁷.

Figure 4. Un exemple de CHC chez un homme de 61 ans, sans hépatopathie chronique sous-jacente. Les images IRM montrent une volumineuse lésion du segment VII, en hypersignal modéré en pondération T2 (a), en hyposignal en pondération T1 (b) avec une franche hypervascularisation au temps artériel (c) après injection d'agent de contraste gadoliné, suivi d'un lavage à la phase portale (d). On distingue également sur cette dernière phase un réhaussement "capsulaire" ainsi que des trabéculations fibreuses qui parcourent la lésion. La pièce d'exérèse (e) montre une lésion bien limitée, de consistance molle, polychrome beige jaune rouge.



4. Cholangiocarcinome intra-hépatique

a. Épidémiologie et facteurs de risque

Le cholangiocarcinome (CCK) représente la 2^e étiologie la plus fréquente de cancer hépatique primitif, après le CHC⁴⁵. Le terme regroupe un groupe hétérogène de cancers qui partagent une différenciation biliaire commune. Le cholangiocarcinome est ainsi classiquement classifié selon sa localisation anatomique en trois principales entités : périhilaire (anciennement tumeur de Klatskin), distal et intra-hépatique (CCIH), ces derniers ne représentant que 6 à 8% de l'ensemble⁵⁸ mais étant le groupe auquel nous nous intéresserons de façon exclusive dans la suite de notre exposé. Bien que la fréquence du CCIH soit bien moindre que celle du CHC, il semble exister une augmentation croissante de cas de CCIH dans le monde selon plusieurs études⁵⁹. La plupart des CCK surviennent de manière sporadique, sans facteur de risque retrouvé. Il existe cependant des facteurs de risques reconnus de CCK, en particulier toutes les étiologies d'inflammation biliaire chronique (parasitoses hépato-biliaires, cholangite sclérosante primitive, maladies kystiques biliaires, maladies lithiasiques biliaires). Le CCIH partage également des facteurs de risque communs avec le CHC (cirrhose, hépatite chronique B et C, obésité, diabète, alcool), avec une association cependant moins forte. Comme le CHC, sa pathogenèse est complexe et encore largement incomprise.

b. Présentation clinique

La présentation clinique du CCIH est aspécifique. Les patients à un stade précoce sont habituellement asymptomatique. Aux stades plus avancés, les patients peuvent présenter des signes divers : perte de poids, malaise, douleurs abdominales, ictère, hépatomégalie, masse abdominale palpable, fièvre, sueurs nocturnes.

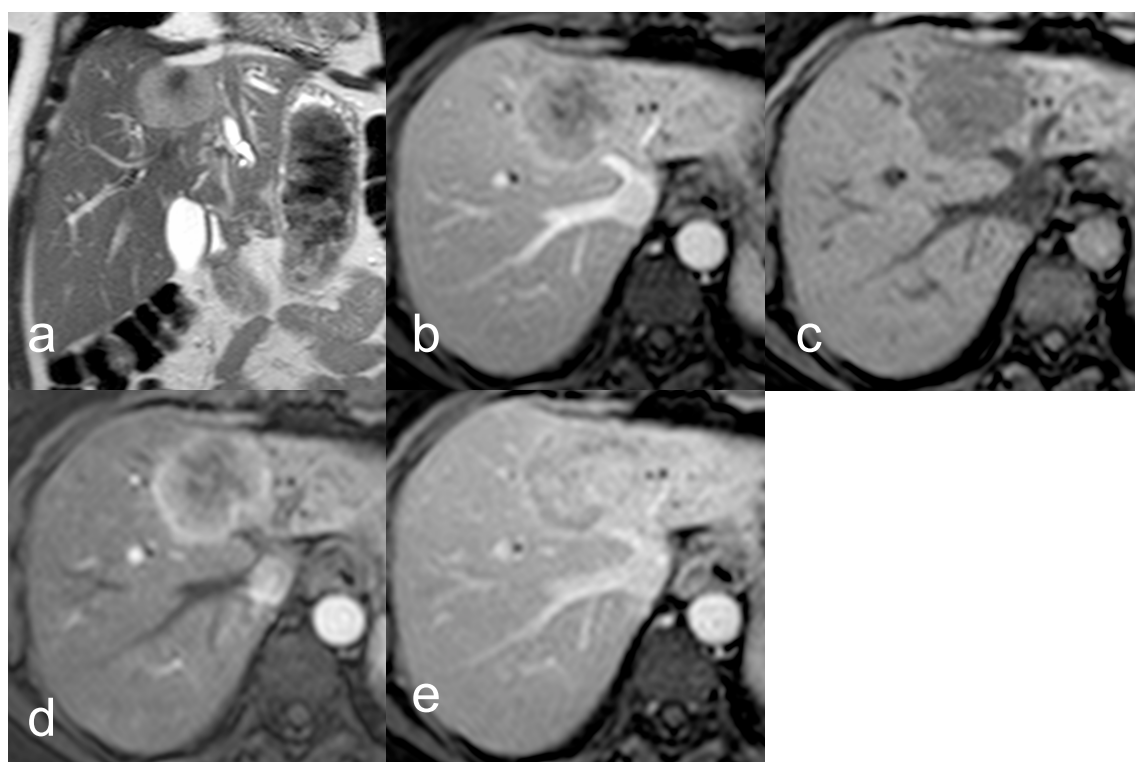
c. Démarche diagnostique

Le diagnostic de certitude du CCIH est anatomo-pathologique. Il est recommandé pour tous les patients qui auront un traitement systémique ou loco-régional. L'aspect macroscopique est en général celui d'une masse ferme (CCIH de type "mass-forming" la forme la plus fréquente), blanchâtre, aux contours polylobés sans capsule. Les données histologiques montrent un adénocarcinome avec des structures tubulaires ou papillaires et un stroma fibreux d'abondance variable. L'aspect histologique peut être parfois difficile à différencier de certains adénocarcinomes métastatiques, ainsi que certaines formes mixtes de CHC (hépatocholangiocarcinomes). Des données cliniques, radiologiques, endoscopiques et immuno-histochimiques peuvent être alors complémentaires pour assurer le diagnostic définitif. Les marqueurs sériques tels que le Carbohydre Antigen (CA) 19-9 ont une faible sensibilité (62%) et spécificité (63%) pour le diagnostic du cholangiocarcinome mais peuvent cependant avoir une valeur pronostique. Un diagnostic radiologique présomptif peut être suffisant si une exérèse chirurgicale est envisageable chez un patient non cirrhotique.

En IRM⁶⁰⁻⁶² (Figure 5), le cholangiocarcinome intra-hépatique est typiquement une lésion hypo-intense en pondération T1, modérément hyperintense en pondération T2, de contours mal limités. Il s'associe souvent à une obstruction biliaire, une rétraction capsulaire et une atrophie hépatique. Il peut présenter une plage de fibrose centrale en net hyposignal T2, ainsi que des plages de nécrose. Il ne contient pas de graisse intralésionnelle. Après injection de chélates de gadolinium, le CCIH se réhausse en périphérie de manière irrégulière à la phase artérielle, puis de manière progressive centripète sur les temps porto-veineux et tardifs. La prise de contraste progressive du produit de contraste extra-cellulaire est corrélée à la composante

fibreuse du CCIH où le produit de contraste est lent à se diffuser et à disparaître. Certains CCIH, en particulier les plus petits (< 3 cm), bien différenciés survenant sur des foies fibreux, peuvent avoir un rehaussement artériel global avec ou sans lavage, mimant les CHC. Les CCIH sont hypointenses à la phase hépatobiliaire.

Figure 5. Un exemple de cholangiocarcinome intra-hépatique chez une femme de 49 ans. Les images IRM montrent une lésion des segments IV-VIII responsable d'une dilatation des voies biliaires péri-tumorales et d'une rétraction de la capsule hépatique bien visible sur la séquence coronale en pondération T2 (a). Les images en pondération T1 avant (b) et après injection de produit de contraste gadoliné montre un rehaussement hypervasculaire en périphérie à la phase artérielle (c) suivi d'un rehaussement centripète progressif aux phases portale (d) puis tardive (e).



d. Prise en charge

Des recommandations pour la prise en charge du CCIH ont été émises en 2014 par l'EASL⁵⁹ :

La classification du stade de la maladie et le bilan d'opérabilité repose sur le bilan d'imagerie (TDM et IRM), la classification pronostique la plus utilisée étant la 7^e édition de l'AJCC/UICCA.

La résection chirurgicale est le traitement de référence pour les patients avec un nodule intra-hépatique unique sans preuve de dissémination extra-hépatique.

La survie à 5 ans chez les patients avec une exérèse complète (R0) est de 40%.

Il n'y a pas de traitement de référence pour les malades non-résécables. Ils peuvent bénéficier de traitement loco-régionaux (radiothérapie externe, chimio-embolisation et radio-embolisation intra-artérielle) et/ou de chimiothérapies systémiques. La médiane de survie est faible (12 à 15 mois).

5. Finalité de notre étude

L'identification des caractéristiques IRM spécifiques à chaque tumeur hépatique est le fruit d'un long travail de recherche, sans cesse remis à jour en fonction de l'identification génotypique et phénotypique de nouveaux sous-type tumoraux. Ce sont principalement des études rétrospectives, s'intéressant à un seul type tumoral, qui ont permis l'identification des caractéristiques IRM propres à chaque lésion. Peu de larges études ont confronté les données IRM de plusieurs populations tumorales, ou bien se sont alors limitées à comparer entre elles certaines tumeurs bénignes (HNF versus adénomes^{15,38,63,64}) ou certaines tumeurs malignes (CHC versus cholangiocarcinomes^{62,65-67}) dont le diagnostic différentiel apparaissait plus difficile en raison de la présentation épidémiologique commune (jeunes femmes pour les tumeurs bénignes, hommes âgés pour les tumeurs malignes).

Nous avons cependant vu que toutes ces lésions pouvaient parfois partager sur leur aspect IRM des caractéristiques communes : présence de graisse intralésionnel

dans certains adénomes, HNF et CHC, présence de cicatrice centrale pour les HNF et certains CHC, hypervascularisation marquée à la phase artérielle pour les HNF, les adénomes inflammatoires, les CHC et certains CCIH...

Dans ce contexte, il nous a paru intéressant d'étudier les performances diagnostiques de l'IRM (avec les critères usuels) dans une large population de tumeurs rassemblant à la fois des tumeurs bénignes et malignes survenant sur des patients non cirrhotiques, afin de déterminer si les critères connus gardaient une sensibilité et spécificité correcte. L'intérêt était également d'évaluer la pertinence des données de l'imagerie pour orienter le diagnostic, sans confrontation immédiate aux données cliniques et biologiques. Ces dernières sont en effet souvent peu ou non disponibles pour le radiologue qui découvre la lésion hépatique dans le cadre d'une activité de routine en dehors d'un centre expert, mais sur lequel repose néanmoins la bonne orientation du patient.

Nous avons également essayé d'affiner les critères IRM connus en ajoutant notamment certains caractéristiques sémiologiques étudiées pour la première fois dans un travail de thèse antérieur³⁶ dans le sous-typage des populations d'adénomes hépatocellulaires.

L'étude que nous avons réalisée est présentée sous la forme d'un article original en langue anglaise.

Article

Abbreviations

AUROC = Area under receiver operating characteristic

BHCA = β -catenin-activated hepatocellular adenoma

CART = Classification and regression tree analysis

CHCC = Combined hepatocholangiocarcinoma

EASL = European association for the study of the liver

FL-HCC = Fibrolamellar hepatocellular carcinoma

FNH = Focal nodular hyperplasia

HCC = Hepatocellular carcinoma

HCA = Hepatocellular adenoma

HHCA = Hepatocyte-nuclear-factor-1 α mutated hepatocellular adenoma

ICC = Intrahepatic cholangiocarcinoma

IHCA = Inflammatory hepatocellular adenoma

LFABP = L-type fatty acid binding protein

MRI = Magnetic resonance imaging

NPV = negative predictive value

PPV = positive predictive value

SAA = Serum amyloid A protein

Se = sensibility

Sp = specificity

T1W = T1-weighted

T2W = T2-weighted

UHCA = Unclassified hepatocellular adenoma

Introduction

With the widespread of cross-sectional imaging, all radiologists will be lead to incidentally detect focal liver lesions outside context of liver cirrhosis or research of metastasis in case of known extra-hepatic tumor. An accurate characterization of these focal liver lesions is critical for optimal patient management. The majority of focal liver lesions arising in noncirrhotic liver are benign¹⁸. Hemangiomas, focal nodular hyperplasias (FNH), and hepatocellular adenomas (HCA) are the most commonly encountered benign lesions¹⁸. However hepatocellular carcinomas (HCC) and intrahepatic cholangiocarcinomas (ICC) may also occur in healthy or in pre-cirrhotic patients with non-alcoholic fatty liver disease, a arising prevalent form of chronic liver disease, paralleling the epidemic of obesity and Type 2 diabetes mellitus^{55,59}. MRI is the cornerstone of non-invasive characterization of liver tumors, and may avoid biopsy for benign lesion¹⁸ and so possibly associated pain and haemorrhagia⁶⁸. Non-invasive diagnosis requires high diagnosis accuracy of MRI. Although tumors characteristics on MRI have been widely studied^{18,55,59,69-76}, none of the diagnosis criteria described by these studies have been applied and tested on a large population including benign and malignant lesion occurring on non-cirrhotic liver outside oncologic context. Indeed previous studies included mainly only two tumors type, often FNH and HCA or HCC and ICC. Therefore the specificity of described tumor characteristics could be overrated because diagnosis criteria of benign lesion have not been applied in a population including malignant lesions.

The aim of this study was to assess usual diagnosis criteria accuracy for FNH, HCA, HCC and ICC when applied on a large population including all tumor type occurring

on non-cirrhotic liver outside oncologic context. We also aimed to improve these diagnosis criteria using classification and regression tree technique.

Material and methods

1. Endpoints

The main endpoint was to retrospectively assess usual MRI features diagnosis performance for liver tumors into a large population of histopathologically proven benign and malignant lesions occurring on liver without underlying cirrhosis. Second endpoint was to propose additional imaging criteria using classification and regression tree to improve MRI accuracy diagnosing primary liver tumor.

2. Study design and participants

From January 2008 to May 2016, we retrospectively and consecutively included all liver tumors diagnosed by pathological examination (biopsy n = 123 or surgical specimen n = 176). Exclusion criteria was: (i) tumor occurring on liver cirrhosis; (ii) No prior MRI examination or incomplete or artefacted MRI; (iii) lesion corresponding to recurrence of previously treated location; (iv) MRI performed after a treatment for the index tumor and (v) history of cancer or known metastasis. Cirrhosis was diagnosed by biopsy, liver stiffness or by typical cirrhotic aspect on MRI. Finally 299 tumors were included, 189 benign lesions and 110 malignant lesions (flow-chart: Figure 6).

No informed consent was necessary according to the Ethics Committee because of the retrospective study design and the handling of anonymised data.

3. Histological analysis

All tissue specimens had received a pathological diagnosis according to the World Health Organization Classification of Tumors of the Digestive System from 2000 and

2010 depended on typical morphological findings and immunohistochemical staining. For FNH and sub-type classification of HCA immunohistochemical analysis using glutamine synthase, β -catenin, LFABP and SAA was performed according to the method previously described by Bioulac et al⁷⁷⁻⁷⁹.

4. MRI techniques

All examinations were performed with a 1.5-T closed magnet system with the same MRI protocol investigation as previously published⁶⁹ (at least five sequences: Axial T1W in-phase and out-of-phase gradient echo images; single shot fast spin-echo T2W sequence, fat-suppressed fast spin-echo T2W; Fat-suppressed T1W GRE sequences before contrast-media injection and at arterial, portal and delayed phases (2 and 5 minutes) after intravenous injection of gadolinium-based contrast medium (Gadoterate meglumine "Dotarem" Guerbet, Aulnay-sous-Bois or gadobenate dimeglumine, "Multihance"; Bracco Imaging, Milano).

5. Image analysis

After removing identifying information, all MR examinations were reviewed retrospectively and independently on a work-station (DXMM Medasys Digital System, Norcross, Ga) by two abdominal radiologists, one junior (P.S.) and one senior (A.H., 7 years of experience), blinded to pathological diagnoses and clinical data. Thereafter, a consensus was obtained for all criteria.

The following characteristics were recorded: age, sex, tumor location near hepatic veins or liver capsule, tumor size, presence of peritumoral bile duct dilatation, vascular thrombosis, tumor margins, intralesional fat, sinusoidal distension, lobulated contours, internal septations, liver surface retraction, central component and if

present signal and enhancement, non-enhancing “capsule”, capsule appearance, homogenous appearance on T1W, T2W and contrast-enhanced T1W sequences, necrosis or hemorrhagic changes. We also defined 5 patterns of tumor enhancement: “hypovascular” appearance, arterial phase hyperenhancement with wash-out appearance, rim arterial phase hyperenhancement, globular arterial phase hyperenhancement and progressive enhancement. These criteria are defined and illustrated in the Annexe 1.

6. Radiological diagnosis

The radiological diagnosis was based on typical MRI features described by EASL Guidelines on the management of benign and malign liver tumors^{18,55,59}.

Haemangioma: shows hypointense on T1W sequences and strongly hyperintense on T2W sequences, with globular arterial phase hyperenhancement of the lesion followed by a central enhancement on delayed phases;

Focal nodular hyperplasia (FNH) associates several findings: i) lesion homogeneity except the central scar; ii) slightly different from the adjacent liver on pre-contrast sequences; iii) strong and homogeneous enhancement on arterial phase with a central vascular supply, which becomes similar to adjacent liver on portal and delayed phases; iv) central scar may be seen, hypointense on pre-contrast T1W images, strongly hyperintense on T2W images, and becoming hyperintense on delayed phase; v) lack of capsule with often lobulated contours.

Hepatocyte-nuclear-factor-1 α mutated hepatocellular adenoma (HHCA) shows diffuse and homogeneous signal dropout on chemical shift T1W sequences.

Inflammatory hepatocellular adenoma (IHCA) shows strong hyperintense signal on T2W sequence and persistent enhancement on delayed phase which may be either diffuse or as a band in the periphery of the lesion (« atoll sign »).

Hepatocellular carcinoma (HCC): We extended EASL recommendation to non-cirrhotic liver. HCC appears hypervascular in the arterial phase with wash-out appearance in the portal venous or delayed phases;

Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) appears hypointense on T1W and hyperintense on T2W images. Dynamic images show peripheral enhancement in the arterial phase followed by progressive and concentric filling-in of the tumor with contrast material.

Malignant tumors: To perform part of statistical analysis we splitted two groups into malignant vs. benign lesion. Into malignant group we included HCCs, ICCs, fibrolamellar HCCs and hepatocholangiocarcinoma but also β -catenin activated HCA (BHCA) considering the higher risk of malignant transformation and guidelines recommending surgery for this HCA sub-type.

7. Statistical analysis

For identification of different tumors types a classification and regression tree (CART) was performed. Classification and regression trees are machine-learning methods for constructing prediction models from data. The models are obtained by recursively partitioning the data space and fitting a simple prediction model within each partition. As a result, the partitioning can be represented graphically as a decision tree. CART characteristics were: maximum ten levels depth and minimum of 4 tumors by final nodes. In order to limit overfitting, the tree was pruned using tenfold cross-validation. Additionally, conclusion of a final node was retained only if accuracy was $\geq 80\%$

otherwise tumors were classified as “unknow”. We present a final model in which all the data described above is incorporated. We calculated sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV), area under the curve (AUROC) and diagnostic accuracy to evaluate models. CART model AUROC was also compared to usual MRI features AUROC using DeLong et al methods⁸⁰. In order to compute and compare AUROC, tumors classified as “unknown” by usual MRI features or CART model were considered as misclassified for each model.

A significance level of 0.05 was used in all analyses. The statistical analysis was done with SPSS 24.

Results

1. Patients

A total of 250 patients (117 males and 133 females; age: 53 ± 16 [mean \pm standard deviation]) were included, consisting of 189 benign and 110 malignant lesions. Pathological diagnoses were 61 FNHs, 40 HHCA, 62 IHCA, 6 BHCA, 9 unclassified HCAs (UHCA), 11 hemangiomas, 79 HCC, 2 fibrolamellar HCCs (FL-HCC), 26 ICC and 3 hepatocholangiocarcinomas (CHCC).

The main patient characteristics and MRI features are summarized in Table 1 for tumors with a large number of cases (FNH, HHCA, IHCA, HCC, ICC) and Table 2 for tumors with a small number of cases (hemangiomas, BHCA, UHCA, FL-HCC, CHCC).

2. MRI findings

a. Focal nodular hyperplasia (n=61)

Seventy-nine % (n=48/61) of FNH appeared as described by usual MRI criteria. Two lesions were misclassified by usual MR findings: one IHCA and one UHCA (Figure 8). Nineteen lesions (31%) contained a central element among which 17 were typical central scar. Among the 42 FNH without central element, 35 (83%) had a size ≤ 3 cm. Eighteen of 61 lesions had lobulated contours (30%) and six lesions presented intralesional fat (10%).

FNH that did not meet usual criteria (n=13) presented following main characteristics: absence of central scar for 12 (92%); heterogeneous arterial enhancement for 6

(46%); weak arterial enhancement for 2 (15%); focal sinusoidal distension in 6 FNH (46%) and atoll sign for 1 (8%) (Figure 9).

CART model added the focal sinusoidal distension pattern (Figure 10) to usual MRI finding to improve AUROC from 0.889 (95%CI: 0.837-0.941; Se 79%; Sp 99%; PPV 96%; NPV 95%) to 0.938 (95%CI: 0.898-0.979; Se 88%; Sp 99%; PPV 96%, NPV 97%), p=0.011.

b. Hepatocyte-nuclear-factor-1 α -mutated hepatocellular adenomas (n=40)

Twenty-six of 40 lesions showed usual MRI findings (complete and homogenous signal drop-out on out-phase T1W sequences). Overall 37 HCA presented hypovascular pattern. All forty lesions except one showed intralesional fat.

The 14 undiagnosed HHCA using usual MRI features, presented: hypovascular pattern for 10 (71%); wash-out appearance for 1 (8%); strong arterial enhancement for 2 (14%); mid or low-fat contain for 13 (93%) and no intralesional fat for 1 (8%). One (8%) presented a typical central scar (Figure 11).

CART model defined hypovascular pattern (Figure 12) as better diagnosis criteria to diagnose HHCA, improving AUROC from 0.825 (95%CI: 0.750-0.899; Se 65%; Sp 100%, PPV 100%; NPV 95%) to 0.940 (95%CI: 0.893-0.988; Se 90%; Sp 98%, PPV 88%; NPV 98%), p=0.001.

Five lesions (1 IHCA, 3 HCCs and 1 BHCA) were misclassified as HHCA by CART model. The three HCCs diagnosed as HHCA (Figure 13) occurred on males older than 55 years old.

c. Inflammatory hepatocellular adenomas (n=62)

Forty of 62 (58%) IHCA showed usual MR features with global sinusoidal distension present in 26 (42%) IHCA and atoll sign in 14 (22.5%) IHCA. Sixteen (26%) showed intralesional fat.

Among the 22 IHCA undiagnosed by usual MR features, the following characteristics were found: 12 (54%) presented the “crescent” pattern of sinusoidal distension; 12 (54%) high signal intensity on T1W sequences; none presented high hyper-signal T2; 10 (38%) fat contain; 4 (15%) none or weak arterial enhancement with one “hypovascular” pattern;

CART model added “crescent” pattern (Figure 14) of sinusoidal distension (but not foci of sinusoidal distension) to diagnosis criteria. In case of absence of any pattern of sinusoidal distension and FNH or HCC or ICC MRI features, CART model showed that IHCA could be diagnosed on: male with age between 30-47,5 years-old with tumor appearing on iso or hypersignal on T1W sequences or in women with age between 30-47,5 years-old and with tumor iso or hypersignal on T1W with homogeneous enhancement at delayed phases. CART model significantly improved diagnosis performance from AUROC of 0.818 (95%CI:0.758-0.878; Se 65%; Sp 99%; PPV 95%; NPV 91%) to 0.972 (95%CI: 0.944-0.999; Se 95%; Sp 99%, PPV 97%; NPV 99%) $p<0.001$.

d. Hepatocellular carcinomas (n=79)

Sixty-eight % occurred on “heathy” liver (no steatosis or iron overload seen with MRI). Fifty-four of 79 lesions (68%) showed a wash-out appearance on dynamic T1W images corresponding to an AUROC of 0.842 (95%CI: 0.771-0.876; Se 68%; Sp 98%). Wash-out appearance was also found in 1 HHCA, 2 BHCA and 1 UHCA.

Thirty-four% (n=27) presented intralesional fat. Among them 1 (4%) had complete and homogenous signal drop-out on out-phase T1W sequences (Figure 15); 32% (n=25) show haemorrhagic changes, 27% (n=21) internal septations and 4% (n=2) liver surface retraction.

Among the 25 HCCs without wash-out appearance, 10 (40%) showed a non-enhancing “capsule”; 14 (56%) had no or weak arterial enhancement among them 2 had “hypovascular” pattern; 6 (20%) a progressive enhancement pattern and 6 (20%) presented a rim enhancement at arterial and delayed phase.

CART model showed that additionally to wash-out appearance, HCC should be suspected in case of: (i) progressive enhancement pattern without non-circumscribed margins, peritumoral bile duct dilatation or liver surface retraction (ii) tumor occurring on patients older than 47 years and appearing in hyposignal on delayed T1W sequences; (iii) tumor occurring on patients older than 47 years and appearing in high T1W sequence before contrast injection with persistent delayed enhancement without sinusoidal distension. CART model significantly ($p < 0.001$) improved AUROC from 0.824 (95%CI: 0.772-0.876; Se 67%; Sp 98%; PPV 93%; NPV 90%) to 0.936 (95%CI: 0.903-0.969; Se 91%; Sp 96%; PPV 88%; NPV 97%).

e. Intra-hepatic Cholangiocarcinomas (ICC) (n=26)

Twenty-two (85%) ICC were associated with progressive enhancement, 14 (54%) ICC with liver surface retraction or non-circumscribed margins and 12 (46%) with peritumoral bile duct dilatation. Three (12%) presented one central element. One (4%) had lobulated contours (Figure 16). None lesion contained fat. Twelve (46%) lesions presented a rim arterial phase hyperenhancement and 3 (11%) at both arterial and delayed phases. CART model did not had additional sign of ICC without

significant change of AUROC, from 0.893 (95%CI: 0.915-0.970; Se 81%; Sp 98%, PPV 78%; NPV 98%) to 0.865 (95%CI: 0.778-0.952; Se 73%; Sp 100%; PPV 100%; NPV 98%) $p=0.309$.

A final decision tree in which all the data is incorporated is presented in the Figure 7.

Discussion

For the first time, our study evaluates the diagnostic value of MRI in a large single center series including benign and malignant pathologically proven liver tumor without underlying cirrhosis or oncologic context. The results confirm the high specificity of MRI but shows significantly lower sensitivity compared to previous study especially for benign lesion. We also found significant improvement of accuracy using CART model analysis. We chose to use CART model because it is an effective technique to detect sign association leading to accurate diagnosis.

Considering FNH, the sensibility (79%) and specificity (99%) we found, were closed to those reported by EASL guidelines¹⁸ confirming the high accuracy of MRI even in population with malignant tumor. We found that the new focal sinusoidal distension we described (Figure 10) is 100% specific of FNH but also rare^{81,82}.

Adding this sign to FNH diagnosis criteria significantly improved MRI accuracy with sensitivity of 88% keeping high specificity (99%).

Considering HHCA, their main phenotype is fatty contain due to LFABP- status⁷⁷. Therefore Laumonier *et al* and Ronot *et al*^{69,70} reported sensibility and specificity over 80% using usual MR criteria. However when applied in our population, the sensibility reduced to 65% keeping high specificity (99%). This is mainly linked to the restricted criteria of full and diffuse signal drop-out on out-phase T1W sequences. The hypovascular pattern we proposed associating low or no arterial enhancement without visual variation of signal/liver signal intensity ratio between pre and post-contrast injection contained significantly improved sensitivity to 90% keeping specificity of 98%.

Considering IHCA, their main MRI characteristics is marked hypersignal on T2W sequences associated with delayed persistent enhancement correlated with sinusoidal distension, as global pattern⁶⁹ or atoll sign⁷¹ corresponding to sensitivity and specificity closes to 85%⁶⁹⁻⁷¹. In our larger cohort usual MRI criteria specificity was excellent (99%) but sensitivity was low 65%. Van Aalten et al⁷¹ described atoll sign as 100% specific and presents in 27% of IHCA. We found atoll sign in 22.5% of IHCA but also in one FNH (Figure 9). Van Aalten et al described doubtful atoll sign in 13% of IHCA and 1 FNH. We think his doubtful atoll sign corresponds to our “crescent” pattern of sinusoidal distension we found in 21% of IHCA, describing partial rim of sinusoidal distension (Figure 14). Adding this sign and hypersignal on T1W sequences significantly increase MRI accuracy for this HCA subtype in our cohort with 95% sensitivity and 99% specificity.

Our cohort confirms that EASL criteria for HCC diagnosis cannot be applied to non-cirrhotic patients. Indeed to diagnose benign tumor requires high specificity (to avoid misclassification of malignant tumor as benign) but diagnose malignant tumor requires high sensitivity (to not miss malignant tumor diagnostic) and we found that EASL criteria sensitivity for HCC was low (67%) for non-cirrhotic patients. However CART model showed that HCC could be diagnosed with significant better accuracy (Se 91%; Sp 96%) using criteria describes above.

Considering ICC, criteria described by EASL offered high accuracy with AUROC of 0.893 with sensitivity of 81%. CART model did not improve MRI accuracy.

Overall we found lower sensitivity of usual MR criteria especially for benign tumor compared to previous study. This can be explained by two manners: (i) previous study included only one or two tumor types (benign or malignant) that may lead to overrated diagnosis performances; (ii) The number of tumor was weak in previous

studies (11 and 9 HHCA, 34 and 30 IHCA for Ronot et al and Van Aalteren et al^{70,71} respectively versus 40 HHCA and 62 IHCA in our study) and so other MR features for these lesion may have not been identified; (iii) in our study we included only pathologically proven tumor that may lead to selection bias. Indeed, before 2010 almost all types of tumor were biopsied even FNH. However since 2010, FNH presenting usual MR features were not biopsied in our center (except for anxious patients asking for biopsy), it was the same for HHCA and IHCA. But we also included tumor biopsied in other hospitals where pathological specimen were sent to our pathological department in order to confirm diagnosis using immunochemical analysis (and so tumor with typical MR features were also biopsied and included in our study after 2010). Therefore our results that underestimated “in real-life” sensitivity of MRI should be interpreted as complementary to previous studies, adding sensibility in cases of tumor without usual MR features. Our results also confirm the high accuracy of MRI diagnosing tumor type with high specificity for benign tumor and sensibility for malignant one.

One limitation is the absence of hepatobiliary phases that had shown improvement of MRI accuracy differencing FNH to HCA⁸³⁻⁸⁶. However hepatospecific agents are not used in first intention for liver MRI. Indeed there is no large study assessing hepatobiliary phase in all tumor type and Donati et al⁸⁷ concluded that the additional hepatospecific phase in Gd-EOB-DTPA enhanced MRI did not significantly increase diagnostic accuracy in characterization of primary tumors in the non-cirrhotic liver. Furthermore some well-differentiate HCC with β -catenin activation can present uptake on hepatobiliary phase^{88,89} like IHCA⁹⁰ and HCA with β -catenin activation⁹¹ and so mimicking FNH. Otherwise we did not perform analysis for BHCA, UHCA, fibrolamellar carcinoma or combined hepatocellular-cholangiocarcinoma because of

the small number of lesion. Performed analysis on small sample could lead to wrong conclusion. For example Van Aalten et al⁷¹ showed that β -catenin-activated HCA presented scar in 75% of cases that represent 3 cases on the four they studied. At odds we did not find any scar in the 6 BHCA we included. Similarly Park et al⁷⁶ performed CART analysis on small sample with final nodes containing only 1 tumor that leads to overfitting and overoptimistic model.

Conclusion

In conclusion usual MR features are associated with high specificity and using CART analysis allowed significant improvement in MRI accuracy in cases of tumors that did not present usual MR features, especially for HCA and HCC.

Bibliography

1. Wanless, I. R., Mawdsley, C. & Adams, R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatol. Baltim. Md* **5**, 1194–1200 (1985).
2. Paradis, V., Laurent, A., Flejou, J. F., Vidaud, M. & Bedossa, P. Evidence for the polyclonal nature of focal nodular hyperplasia of the liver by the study of X-chromosome inactivation. *Hepatol. Baltim. Md* **26**, 891–895 (1997).
3. Karhunen, P. J. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *J. Clin. Pathol.* **39**, 183–188 (1986).
4. Nguyen, B. N., Fléjou, J. F., Terris, B., Belghiti, J. & Degott, C. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am. J. Surg. Pathol.* **23**, 1441–1454 (1999).
5. Vilgrain, V. *et al.* Prevalence of hepatic hemangioma in patients with focal nodular hyperplasia: MR imaging analysis. *Radiology* **229**, 75–79 (2003).
6. Rebouissou, S., Bioulac-Sage, P. & Zucman-Rossi, J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *J. Hepatol.* **48**, 163–170 (2008).
7. Wanless, I. R. *et al.* Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with vascular malformations of various organs and neoplasia of the brain: a new syndrome. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* **2**, 456–462 (1989).
8. Mathieu, D. *et al.* Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. *Gastroenterology* **118**, 560–564 (2000).
9. Cherqui, D. *et al.* Management of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in young women: a series of 41 patients with clinical, radiological, and pathological correlations. *Hepatol. Baltim. Md* **22**, 1674–1681 (1995).
10. D'Halluin, V. *et al.* Natural history of focal nodular hyperplasia. *Gastroentérologie Clinique et Biologique. Vol.* **25**, 1008-1010 (2008).
11. Bioulac-Sage, P. *et al.* Clinical, morphologic, and molecular features defining so-called telangiectatic focal nodular hyperplasias of the liver. *Gastroenterology* **128**, 1211–1218 (2005).
12. Paradis, V. *et al.* Telangiectatic focal nodular hyperplasia: a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology* **126**, 1323–1329 (2004).
13. Laumonier, H. *et al.* Focal nodular hyperplasia with major sinusoidal dilatation: a misleading entity. *BMJ Case Rep.* **2010**, (2010).
14. Bioulac-Sage, P. *et al.* Immunohistochemical markers on needle biopsies are helpful for the diagnosis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma subtypes. *Am. J. Surg. Pathol.* **36**, 1691–1699 (2012).
15. McInnes, M. D. F., Hibbert, R. M., Inácio, J. R. & Schieda, N. Focal Nodular Hyperplasia and Hepatocellular Adenoma: Accuracy of Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging--A Systematic Review. *Radiology* **277**, 413–423 (2015).

16. Hussain, S. M. *et al.* Focal nodular hyperplasia: findings at state-of-the-art MR imaging, US, CT, and pathologic analysis. *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc* **24**, 3-17-19 (2004).
17. Burgio, M. D., Ronot, M., Salvaggio, G., Vilgrain, V. & Brancatelli, G. Imaging of Hepatic Focal Nodular Hyperplasia: Pictorial Review and Diagnostic Strategy. *Semin. Ultrasound. CT MR* **37**, 511–524 (2016).
18. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J. Hepatol.* **65**, 386–398 (2016).
19. Kuo, Y.-H. *et al.* Natural course of hepatic focal nodular hyperplasia: A long-term follow-up study with sonography. *J. Clin. Ultrasound* **37**, 132–137 (2009).
20. Di Stasi, M. *et al.* Natural history of focal nodular hyperplasia of the liver: An ultrasound study. *J. Clin. Ultrasound* **24**, 345–350 (1996).
21. Halankar, J. A., Kim, T. K., Jang, H.-J., Khalili, K. & Masoom, H. A. Understanding the natural history of focal nodular hyperplasia in the liver with MRI. *Indian J. Radiol. Imaging* **22**, 116–120 (2012).
22. Crombe, A., Aberti, N., Balageas, P. & Frulio, N. Évolution fibreuse d'une hyperplasie nodulaire focale : à propos d'un cas. *Journal de Radiologie diagnostique et interventionnelle* **96**, 76-78 (2015).
23. Kinoshita, M. *et al.* Ruptured focal nodular hyperplasia observed during follow-up: a case report. *Surg. Case Rep.* **3**, 44 (2017).
24. Marrero, J. A., Ahn, J., Rajender Reddy, K. & American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am. J. Gastroenterol.* **109**, 1328–1347; quiz 1348 (2014).
25. Navarro, A. P., Gomez, D., Lamb, C. M., Brooks, A. & Cameron, I. C. Focal nodular hyperplasia: a review of current indications for and outcomes of hepatic resection. *HPB* **16**, 503–511 (2014).
26. Khanna, M. *et al.* Current updates on the molecular genetics and magnetic resonance imaging of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *Insights Imaging* **6**, 347–362 (2015).
27. Baum, J. K., Bookstein, J. J., Holtz, F. & Klein, E. W. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet Lond. Engl.* **2**, 926–929 (1973).
28. Rooks, J. B. *et al.* Epidemiology of Hepatocellular Adenoma: The Role of Oral Contraceptive Use. *JAMA* **242**, 644–648 (1979).
29. Nault, J.-C., Bioulac-Sage, P. & Zucman-Rossi, J. Hepatocellular benign tumors-from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology* **144**, 888–902 (2013).
30. Bluteau, O. *et al.* Bi-allelic inactivation of TCF1 in hepatic adenomas. *Nat. Genet.* **32**, 312–315 (2002).
31. Yamagata, K. *et al.* Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* **384**, 455–458 (1996).

32. Jeannot, E. *et al.* Spectrum of *HNF1A* Somatic Mutations in Hepatocellular Adenoma Differs From That in Patients With MODY3 and Suggests Genotoxic Damage. *Diabetes* **59**, 1836–1844 (2010).
33. Bacq, Y. *et al.* Familia liver adenomatosis associated with hepatocyte nuclear factor 1 α inactivation. *Gastroenterology* **125**, 1470–1475 (2003).
34. Bioulac-Sage, P. *et al.* Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology* **46**, 740–748 (2007).
35. Laumonier, H. *et al.* Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology* **48**, 808–818 (2008).
36. Bise, S. Progress and limits of MRI in hepatocellular adenoma phenotype identification; management implications ; sous la direction de Nora Frulio — Bibliothèque des Sciences du Vivant et de la Santé - Université de Bordeaux (CMT 2016-3041). Thèse doctorat : Médecine : Bordeaux : 2016.
37. Bioulac-Sage, P., Sempoux, C. & Balabaud, C. Hepatocellular adenoma: Classification, variants and clinical relevance. *Semin. Diagn. Pathol.* **34**, 112–125 (2017).
38. Bieze, M. *et al.* Diagnostic Accuracy of MRI in Differentiating Hepatocellular Adenoma From Focal Nodular Hyperplasia: Prospective Study of the Additional Value of Gadoxetate Disodium. *Am. J. Roentgenol.* **199**, 26–34 (2012).
39. van Aalten, S. M., de Man, R. A., IJzermans, J. N. M. & Terkivatan, T. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. *Br. J. Surg.* **99**, 911–916 (2012).
40. Laurent, A. *et al.* European experience of 573 liver resections for hepatocellular adenoma: a cross-sectional study by the AFC-HCA-2013 study group. *HPB* **18**, 748–755 (2016).
41. Dokmak, S. *et al.* A Single-Center Surgical Experience of 122 Patients With Single and Multiple Hepatocellular Adenomas. *Gastroenterology* **137**, 1698–1705 (2009).
42. Bioulac-Sage, P. *et al.* Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* **50**, 481–489 (2009).
43. Stoot, J. H. M. B., Coelen, R. J. S., Jong, M. C. D. & Dejong, C. H. C. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB* **12**, 509–522 (2010).
44. Bossen, L., Grønbaek, H., Lykke Eriksen, P. & Jepsen, P. Men with biopsy-confirmed hepatocellular adenoma have a high risk of progression to hepatocellular carcinoma: A nationwide population-based study. *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver* **37**, 1042–1046 (2017).
45. Wong, M. C. S. *et al.* International incidence and mortality trends of liver cancer: a global profile. *Sci. Rep.* **7**, srep45846 (2017).
46. Schraml, C. *et al.* Imaging of HCC—Current State of the Art. *Diagnostics* **5**, 513–545 (2015).

47. El-Serag, H. B. Hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **365**, 1118–1127 (2011).
48. Leone, N., Voirin, N. & Roche, L. *Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015*. 62 (Institut de veille sanitaire, 2015).
49. van Meer, S. *et al.* Hepatocellular carcinoma in cirrhotic versus noncirrhotic livers: results from a large cohort in the Netherlands. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **28**, 352–359 (2016).
50. Blachier, M., Leleu, H., Peck-Radosavljevic, M., Valla, D.-C. & Roudot-Thoraval, F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J. Hepatol.* **58**, 593–608 (2013).
51. Cholankeril, G., Patel, R., Khurana, S. & Satapathy, S. K. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Current knowledge and implications for management. *World J. Hepatol.* **9**, 533–543 (2017).
52. Ganeshan, D. *et al.* Imaging Features of Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *Am. J. Roentgenol.* **202**, 544–552 (2014).
53. Lafaro, K. J. & Pawlik, T. M. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: current clinical perspectives. *J. Hepatocell. Carcinoma* **2**, 151–157 (2015).
54. Bruix, J. *et al.* Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.* **35**, 421–430 (2001).
55. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* **56**, 908–943 (2012).
56. American college of Radiology. Liver imaging reporting and data system (LI-RADS) version 2014. disponible sur <https://nrdcr.acr.org/lirads/>
57. Do, R. K. G., McErlean, A., Ang, C. S., DeMatteo, R. P. & Abou-Alfa, G. K. CT and MRI of primary and metastatic fibrolamellar carcinoma: a case series of 37 patients. *Br. J. Radiol.* **87**, (2014).
58. Brandi, G., Venturi, M., Pantaleo, M. A., Ercolani, G. & GICO. Cholangiocarcinoma: Current opinion on clinical practice diagnostic and therapeutic algorithms: A review of the literature and a long-standing experience of a referral center. *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver* **48**, 231–241 (2016).
59. Bridgewater, J. *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Hepatol.* **60**, 1268–1289 (2014).
60. Weber, S. M. *et al.* Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB* **17**, 669–680 (2015).
61. Ciresa, M. *et al.* Enhancement patterns of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma at multiphasic computed tomography and magnetic resonance imaging and correlation with clinicopathologic features. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **19**, 2786–2797 (2015).

62. Huang, B. *et al.* Small Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Livers May Share Similar Enhancement Patterns at Multiphase Dynamic MR Imaging. *Radiology* **281**, 150–157 (2016).
63. Grieser, C. *et al.* Gadoteric acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA: a single centre experience. *Eur. Radiol.* **24**, 1339–1348 (2014).
64. Purysko, A. S. *et al.* Characteristics and Distinguishing Features of Hepatocellular Adenoma and Focal Nodular Hyperplasia on Gadoteric Acid-enhanced MRI. *Am. J. Roentgenol.* **198**, 115–123 (2012).
65. Min, J. H. *et al.* Differentiation between cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma with target sign on diffusion-weighted imaging and hepatobiliary phase gadoteric acid-enhanced MR imaging: Classification tree analysis applying capsule and septum. *Eur. J. Radiol.* **92**, 1–10 (2017).
66. Choi, S. H. *et al.* Intrahepatic Cholangiocarcinoma in Patients with Cirrhosis: Differentiation from Hepatocellular Carcinoma by Using Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging and Dynamic CT. *Radiology* 160639 (2016). doi:10.1148/radiol.2016160639
67. Kim, R. *et al.* Differentiation of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma on gadoteric acid-enhanced liver MR imaging. *Eur. Radiol.* **26**, 1808–1817 (2016).
68. Castéra, L., Nègre, I., Samii, K. & Buffet, C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatol. Baltim. Md* **30**, 1529–1530 (1999).
69. Laumonier, H. *et al.* Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatol. Baltim. Md* **48**, 808–818 (2008).
70. Ronot, M. *et al.* Hepatocellular adenomas: accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification. *Hepatol. Baltim. Md* **53**, 1182–1191 (2011).
71. van Aalten, S. M. *et al.* Hepatocellular adenomas: correlation of MR imaging findings with pathologic subtype classification. *Radiology* **261**, 172–181 (2011).
72. Donati, F. *et al.* Focal nodular hyperplasia of the liver: diffusion and perfusion MRI characteristics. *Magn. Reson. Imaging* **31**, 10–16 (2013).
73. Kehagias, D. *et al.* Focal nodular hyperplasia: imaging findings. *Eur. Radiol.* **11**, 202–212 (2001).
74. Hussain, S. M. *et al.* Focal nodular hyperplasia: findings at state-of-the-art MR imaging, US, CT, and pathologic analysis. *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc* **24**, 3-17-19 (2004).
75. Hussain, S. M. *et al.* Benign versus malignant hepatic nodules: MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc* **22**, 1023-1036-1039 (2002).
76. Park, H. J. *et al.* Identification of Imaging Predictors Discriminating Different Primary Liver Tumours in Patients with Chronic Liver Disease on Gadoteric Acid-enhanced MRI: a Classification Tree Analysis. *Eur. Radiol.* **26**, 3102–3111 (2016).

77. Bioulac-Sage, P. *et al.* Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology*. **50**, 481–489 (2009).
78. Bioulac-Sage, P. *et al.* Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology*. **46**, 740–748 (2007).
79. Bioulac-Sage, P. *et al.* Pathological diagnosis of liver cell adenoma and focal nodular hyperplasia: Bordeaux update. *J. Hepatology*. **46**, 521–527 (2007).
80. DeLong, E. R., DeLong, D. M. & Clarke-Pearson, D. L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* **44**, 837–845 (1988).
81. Laumonier, H. *et al.* Focal nodular hyperplasia with major sinusoidal dilatation: a misleading entity. *BMJ Case Rep.* **2010**, (2010).
82. Alberti, N. *et al.* Interest of contrast-enhanced sonography to identify focal nodular hyperplasia with sinusoidal dilatation. *Diagn. Interv. Imaging* **95**, 77–83 (2014).
83. Denecke, T. *et al.* Appearance of hepatocellular adenomas on gadoxetic acid-enhanced MRI. *Eur. Radiol.* **22**, 1769–1775 (2012).
84. Grazioli, L., Morana, G., Kirchin, M. A. & Schneider, G. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology* **236**, 166–177 (2005).
85. Grazioli, L. *et al.* Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. *Radiology* **262**, 520–529 (2012).
86. Roux, M. *et al.* Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma: Role of the quantitative analysis of gadobenate dimeglumine-enhanced hepatobiliary phase MRI. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* (2015). doi:10.1002/jmri.24897
87. Donati, O. F. *et al.* MRI for characterization of primary tumors in the non-cirrhotic liver: added value of Gd-EOB-DTPA enhanced hepatospecific phase. *Eur. J. Radiol.* **83**, 1074–1079 (2014).
88. Kim, J. W. *et al.* The value of paradoxical uptake of hepatocellular carcinoma on the hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced liver magnetic resonance imaging for the prediction of lipiodol uptake after transcatheter arterial chemoembolization. *Eur. J. Radiol.* **89**, 169–176 (2017).
89. Kitao, A. *et al.* Gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging reflects co-activation of β -catenin and hepatocyte nuclear factor 4 α in hepatocellular carcinoma. *Hepatology Res.* n/a-n/a doi:10.1111/hepr.12911
90. Agarwal, S. *et al.* Inflammatory hepatocellular adenomas can mimic focal nodular hyperplasia on gadoxetic acid-enhanced MRI. *AJR Am. J. Roentgenol.* **203**, W408-414 (2014).
91. Yoneda, N. *et al.* Beta-catenin-activated hepatocellular adenoma showing hyperintensity on hepatobiliary-phase gadoxetic-enhanced magnetic resonance imaging and overexpression of OATP8. *Jpn. J. Radiol.* **30**, 777–782 (2012).

Figures et tableaux

Figure 6. Flow-chart.

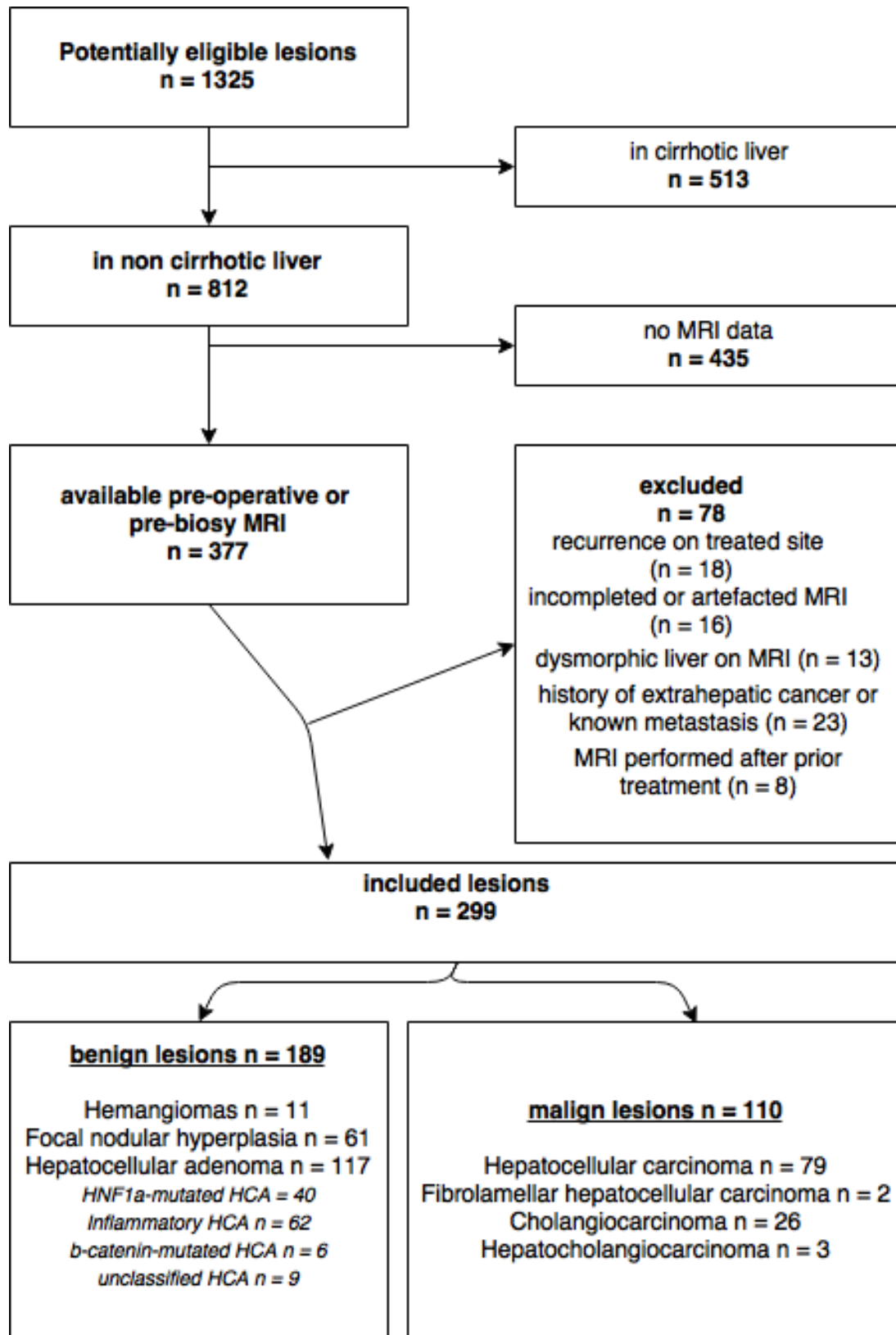


Table 1. Patient characteristics and MRI findings for tumors with a large number of cases

	FNH	HHCA	IHCA	HCC	ICC
Number of cases	61	40	62	79	26
Male patients	22 M	5 M	5 M	67 M	17 M
Female patients	39 F	35 F	57 F	12 F	9 F
Mean age (years)	47	44	41	66	66
Range age (years)	16-72	20-69	25-54	34-88	48-84
Mean size (cm)	3,5	5,1	5,4	7,2	7,5
Range size (cm)	1-15	1-14	1-15	1-21	2-14
Intralesional fat	6	39	16	27	0
Central element	19	1	2	15	3
Typical central scar	17	1	0	2	0
Lobulated contours	18	0	0	1	1
Septated mass	0	0	0	21	0
Non-enhancing "capsule"	2	0	2	30	1
Liver surface retraction	0	0	0	3	14
Non-circumscribed margins	0	0	0	4	14
Peritumoral bile duct dilatation	0	1	0	6	12
Arterial phase hyperenhancement	59	12	57	61	14
Rim arterial phase hyperenhancement	0	2	0	2	12
Globular arterial phase hyperenhancement	0	0	0	0	0
"Hypovascular" enhancement	0	36	1	3	0
Wash-out appearance	0	1	0	54	0
Capsule appearance	1	1	7	40	0
Sinusoidal distension	8	0	52	0	0
- global	0	0	26	0	0
- "atoll sign"	1	0	14	0	0
- "crescent sign"	0	0	13	0	0
- focal	7	0	0	0	0
Progressive enhancement	2	0	1	6	22
Necrosis changes	0	4	4	31	12
Haemorrhagic changes	0	5	9	21	0
Typical MRI features	48 79%	26 65%	40 65%	54 68%	21 81%

Table 2. Patient characteristics and MRI findings for tumors with a small number of cases

	Hem.	UHCA	BHCA	FL-HCC	CHCC
Number of cases	11	9	6	2	3
Male patients	6 M	0 M	0 M	0 M	3 M
Female patients	5 F	9 F	6 F	2 F	0 F
Mean age (years)	56	46	29	32	71
Range age (years)	24-75	36-85	21-40	24-40	63-77
Mean size (cm)	5,8	6,6	9,3	4,5	5
Range size (cm)	1-33	2-12	6-13	4-5	2-9
Intralesional fat	0	0	3	0	0
Central element	1	0	0	1	0
Typical central scar	0	0	0	0	0
Lobulated contours	0	1	0	0	0
Septated mass	0	0	0	1	0
Non-enhancing "capsule"	0	0	0	1	0
Liver surface retraction	1	1	0	0	0
Non-circumscribed margins	0	0	0	0	0
Peritumoral bile duct dilatation	0	0	0	1	2
Arterial phase hyperenhancement	6	8	4	2	1
Rim arterial phase hyperenhancement	1	0	0	0	0
Globular arterial phase hyperenhancement	5	0	0	0	0
"Hypovascular" enhancement	0	1	1	0	0
Wash-out appearance	0	1	2	0	0
Capsule appearance	2	0	1	0	0
Sinusoidal distension	0	1	0	0	0
- global	0	1	0	0	0
- "atoll sign"	0	0	0	0	0
- "crescent sign"	0	0	0	0	0
- focal	0	0	0	0	0
Progressive enhancement	6	0	1	1	2
Necrosis changes	0	2	1	1	1
Haemorrhagic changes	0	6	2	0	0
Typical MRI features	5 45%	-	-	-	-

Figure 7. Subgroups of the tumors identified through classification and regression tree analysis. At the left of the diagram is the root node (focal liver lesion) which contains the entire data. For each final node is indicated the predicted diagnosis (with n the number of patients) when accuracy $\geq 80\%$ (otherwise final node is classified as not decisive) and the number of misclassified lesions.

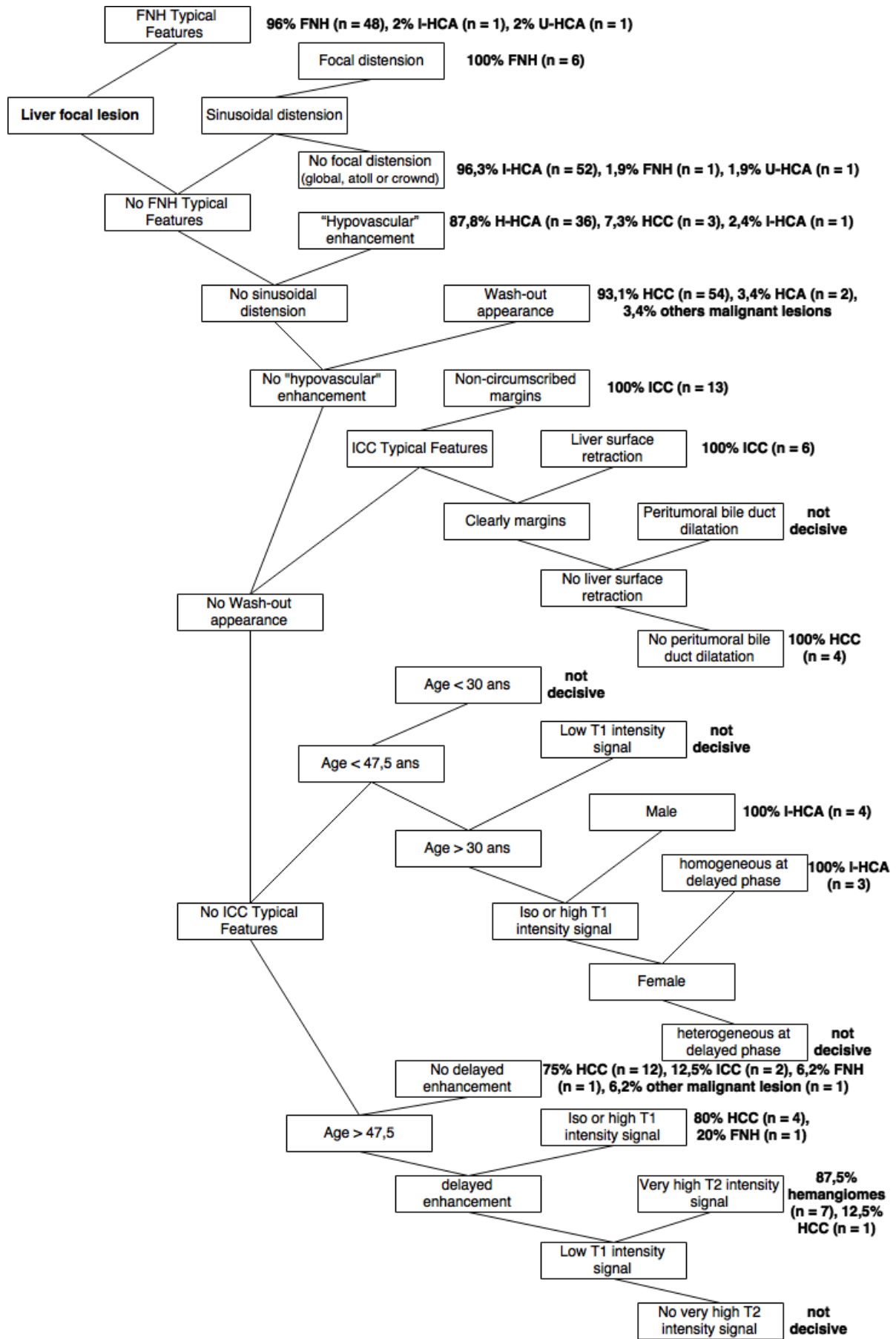


Figure 8. Axial MR images show an unclassified hepatocellular adenoma in a 43-years-old woman radiologically misclassified as FNH by usual MRI findings. T2W (a) and T1W in phase (b) images show a nodule in segment VI with slightly different signal from the adjacent liver. T1W out phase images (c) show a diffuse hepatic steatosis except the nodule. Pre- (c) et post-contrast fat-suppressed T1W sequences in arterial (d) and delayed (e) phases show a strong and homogeneous arterial phase hyperenhancement, followed by a iso-intensity signal on delayed phase. No central scar was seen but lobulated contours were present.

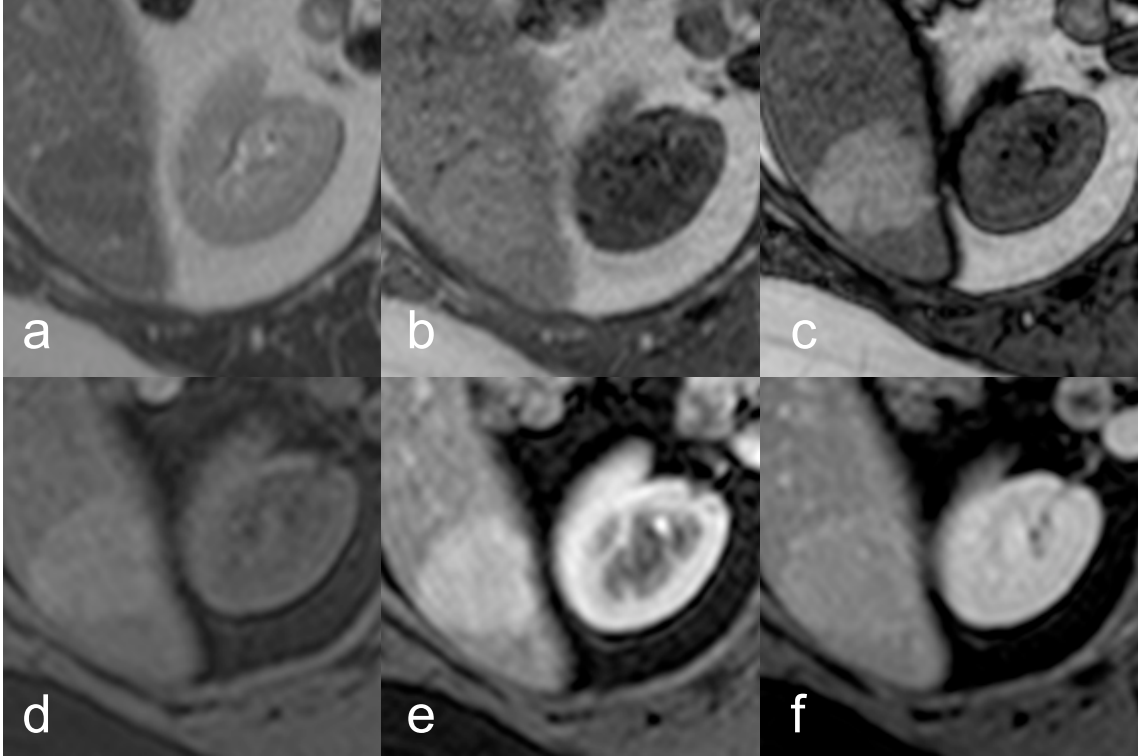


Figure 9. Axial MR images show a FNH in a 38-years-old woman radiologically misclassified as an IHCA because of the presence of an « atoll sign ». T2W (a) and fat-suppressed T2W (b) images show a nodule in left lobe liver in hyperintense signal compared with the surrounding liver with a complete peripheral rim in a more marked hyperintense signal. Pre- (c) et post-contrast fat-suppressed T1W sequences in arterial (d) and delayed (e) phases show an arterial phase hyperenhancement followed by persistent delayed at the complete periphery of the nodule (« atoll sign »).

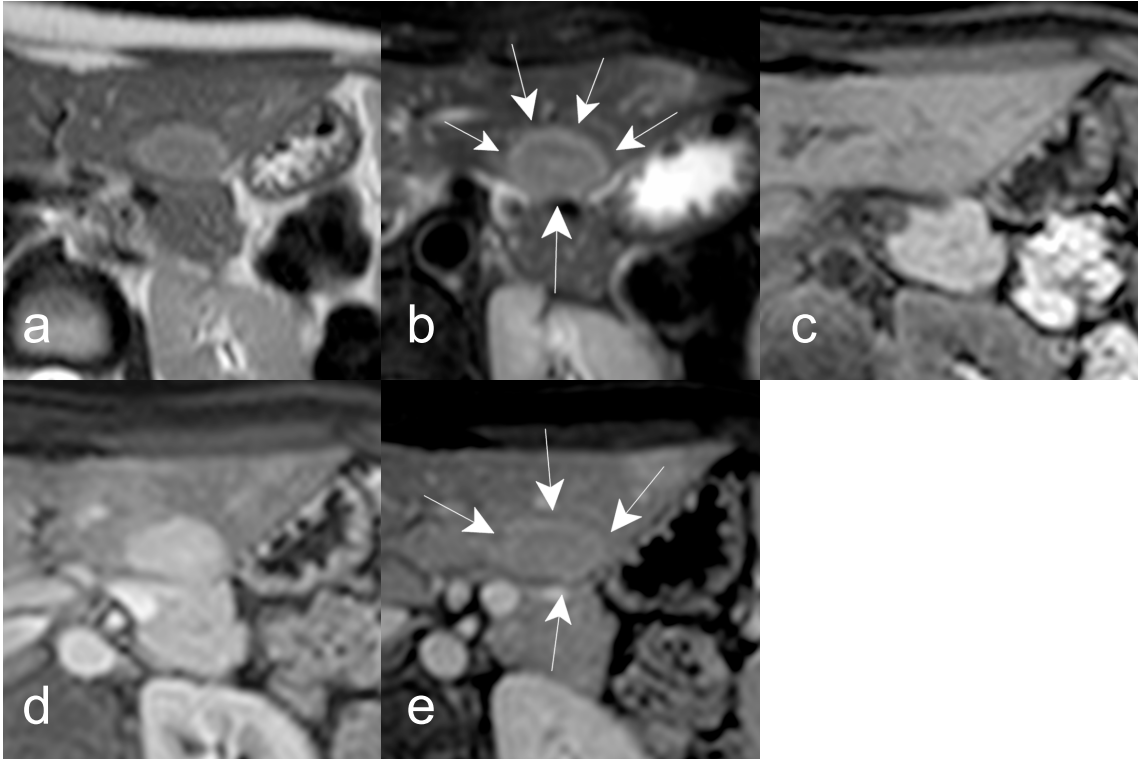


Figure 10. Axial MR images show a radiologically new-classified FNH (short arrows) with focal sinusoidal distension (long arrows). T2W (a), fat-suppressed T2W (b) and fat-suppressed T1W (c) images show a nodule (white arrows) in segment IV with slightly different signal from the adjacent liver, except a focal eccentric area in T2-hyperintensity and T1-hypointensity (long arrows). The nodule shows a slightly heterogeneous and strong arterial phase hyperenhancement (d), then become iso-intense to the surrounding liver on delayed phase (e), except for the focal area of sinusoidal distension (long arrow).

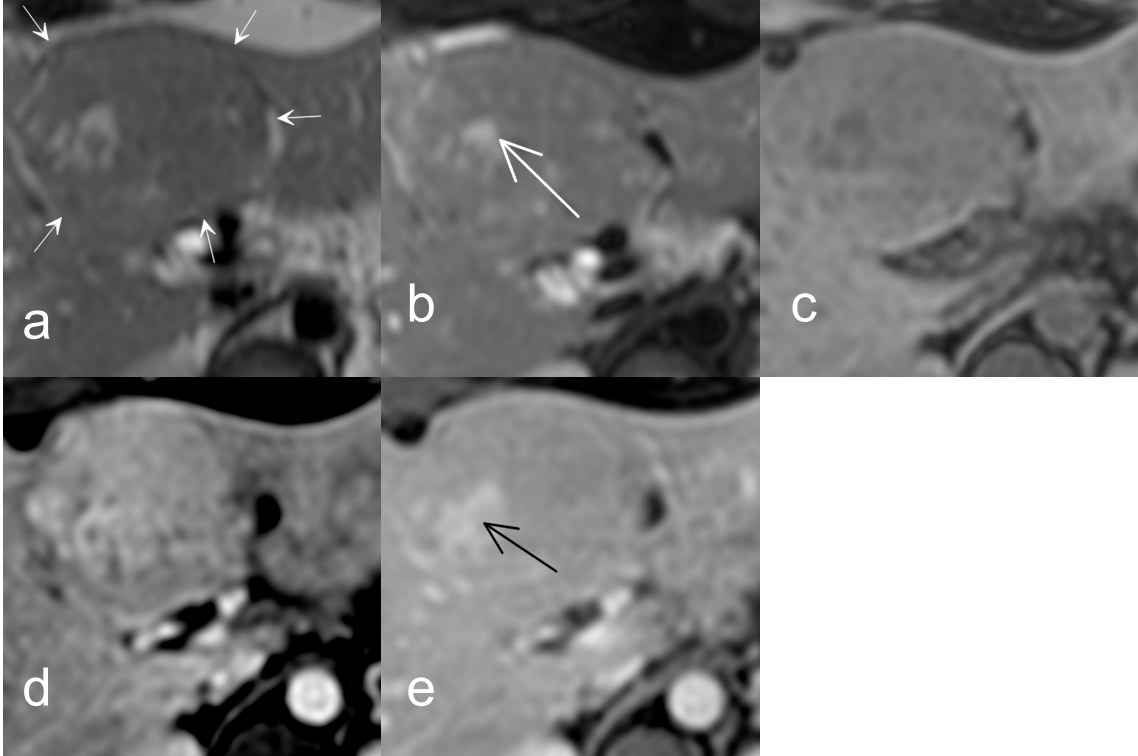


Figure 11. Axial MR images show an unusual HHCA in a 43-year-old woman with a central scar. T2W image (a) shows a large nodule (white arrows) in left liver lobe as isointense to surrounding liver with hyperintense central element (*). T1W in phase (b) and out phase (c) images show a high fat deposition. Pre- (d) et post-contrast fat-suppressed T1W sequences in arterial (e) and delayed (f) phases show a « hypovascular » enhancement pattern, with a complete delayed hyperenhancement of the central element.

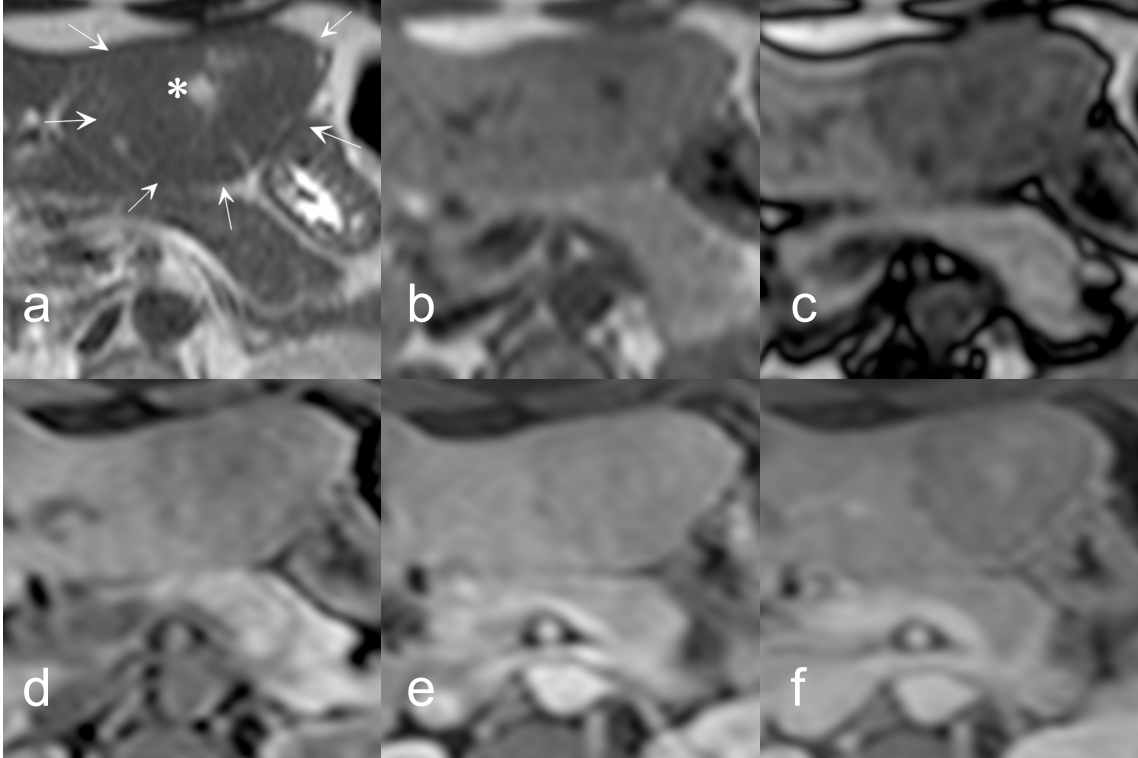


Figure 12. Axial MR images show a radiologically new-classified HHCA with a "hypovascular" enhancement on a 35-year-old woman. T1W in phase (b) and out phase (c) images show a partial and heterogeneous fat deposition into the lesion (black arrow). Pre- (d) et post-contrast fat-suppressed T1W sequences in arterial (e) and delayed (f) phases show that the exophytic nodule (*) with a "hypovascular" enhancement pattern.



Figure 13. Axial MR images show a HCC in a 54-year-old man, misclassified as HHCA by CART model. T1W in phase (a) and out phase (b) images show high partial intralesional fat. Pre- (c) and post-contrast fat-suppressed T1W sequences in arterial (d) and delayed (e) phases show a "hypovascular" enhancement pattern.

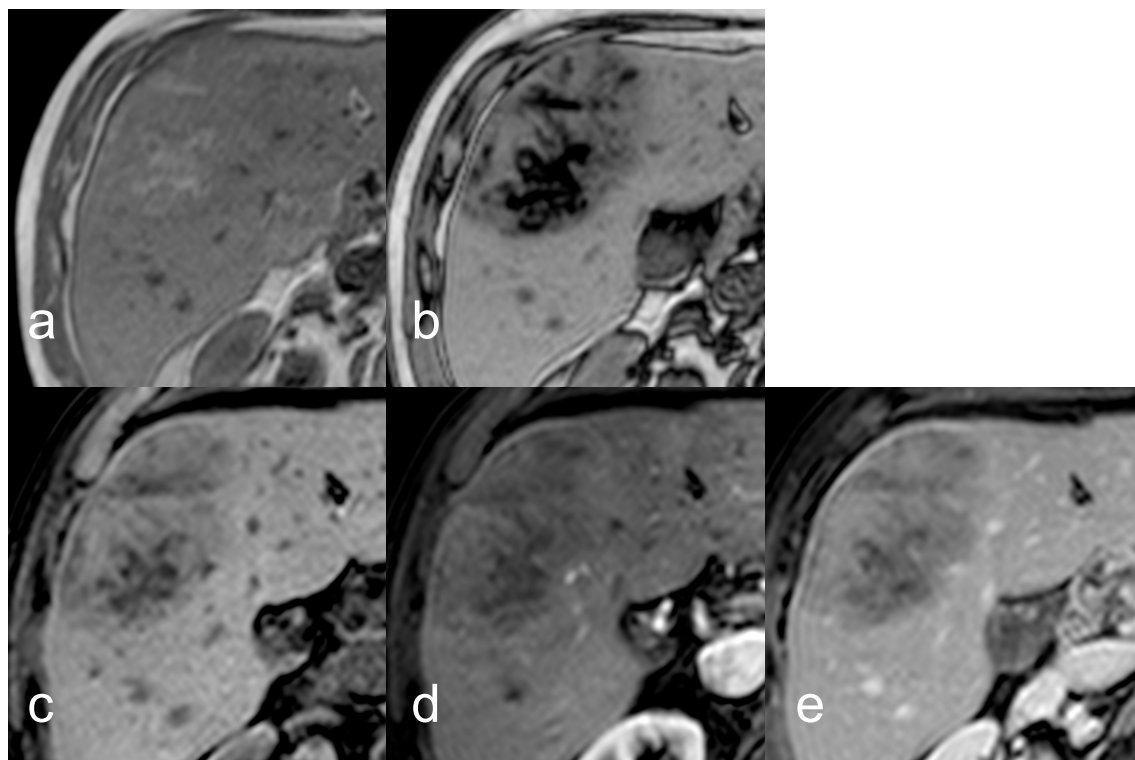


Figure 14. Axial MR images show a radiologically new-classified IHCA with « crescent » distension on a 36-year-old woman. On fat-suppressed T2W image (a) the nodule show a hyperintense signal, more stronger in a partial peripheral rim (arrows). The lesion shows a discrete hyperintense signal on unenhanced T1W image (b). The lesion shows strong and global enhancement on arterial phase (c), with a persistant enhancement on delayed phase (d) in the same partial rim (arrows).

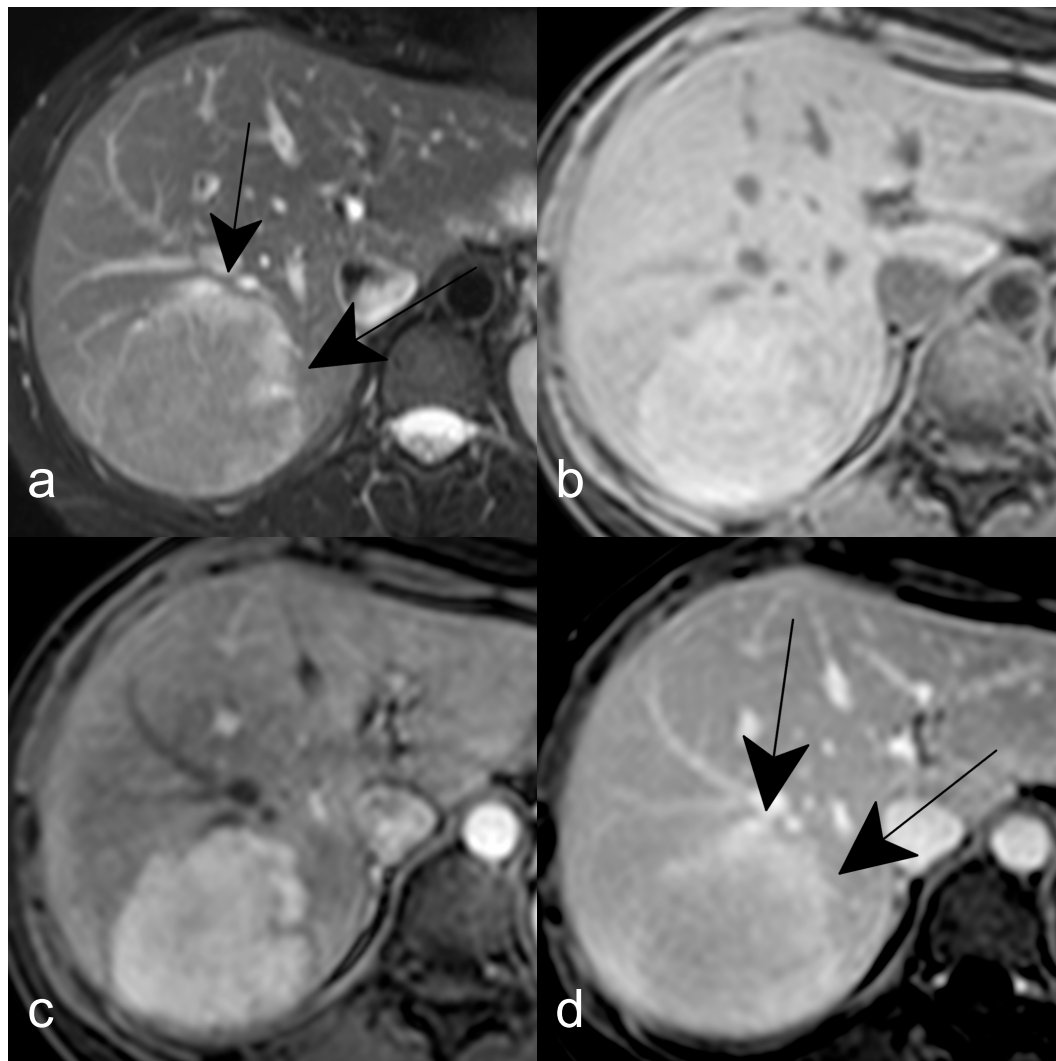


Figure 15. Axial MR images show an atypical HCC in a 83-year-old man with a high fat deposition. T1W in phase image (a) show a nodule as isointense to surrounding liver with discrete non-enhancing “capsule”. T1W out phase image (b) show a complete and homogeneous drop-out. T2W image (c) shows that nodule is hyperintense to surrounding liver with a tiny central hyperintense element. Pre-contrast (d) and post-contrast arterial (e) and delayed (f) fat-suppressed T1W images show a progressive enhancement of the nodule, without typical wash-out appearance in favor of HCC or “hypovascular” pattern in favor of HHCA.

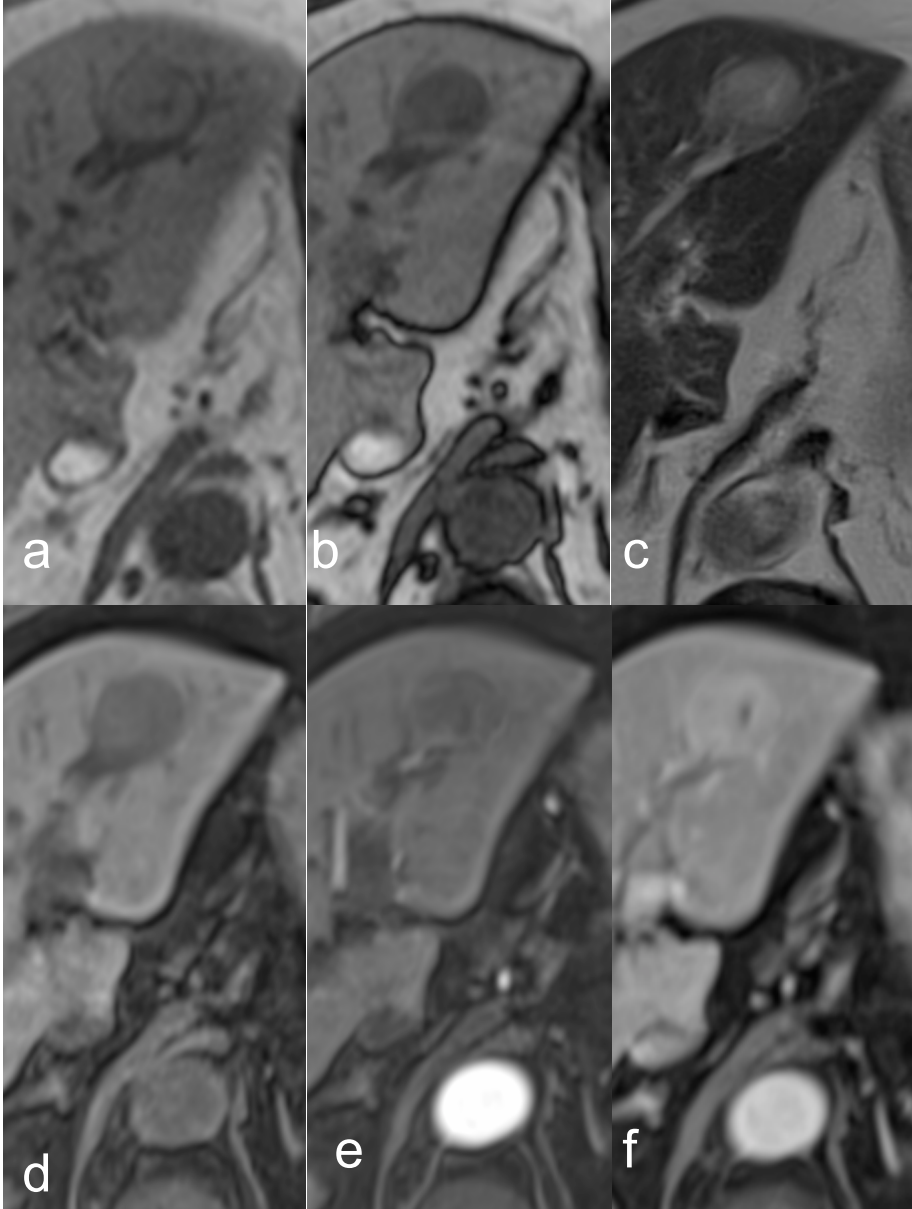
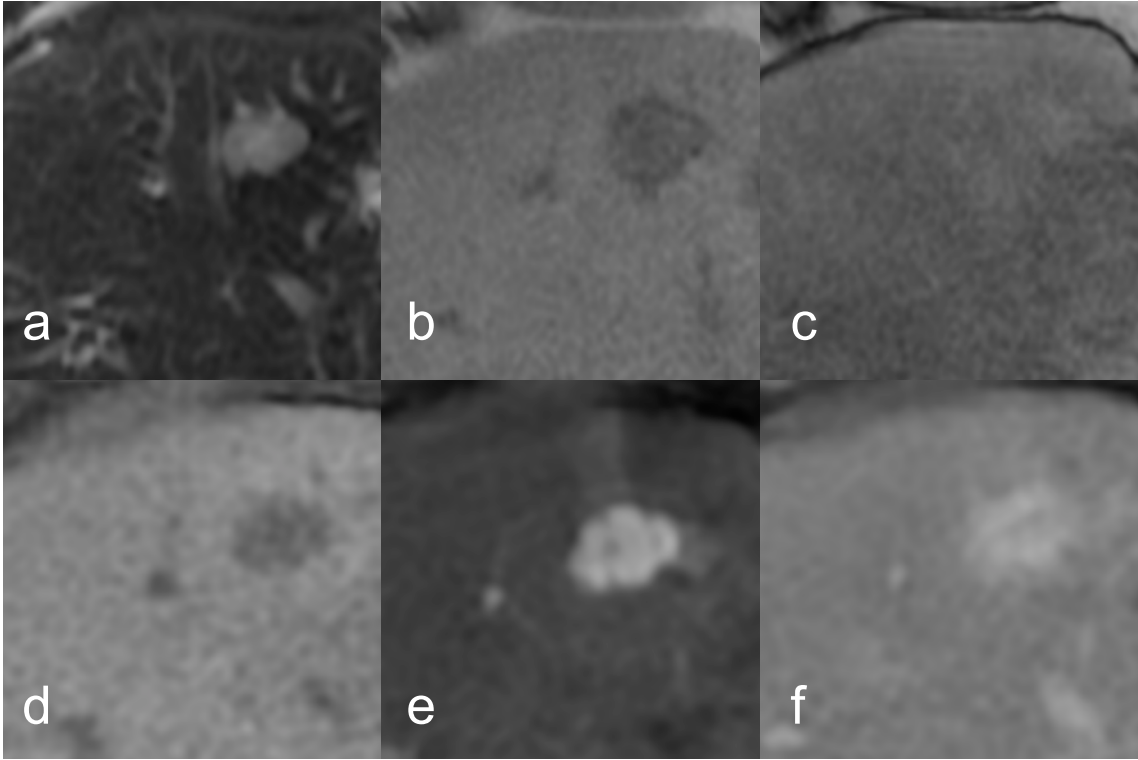


Figure 16. Axial MR images show an unusual ICC in a 73-year-old man with lobulated contours. Fat-suppressed T2W image (a) shows a nodule as hyperintense to surrounding liver. T1W in phase image (a) show a discrete hypointense distinctive rim. T1W out phase image (c) show a diffuse hepatic steatosis. Pre- (c) et post-contrast fat-suppressed T1W sequences in arterial (d) and delayed (e) phases show a strong and homogeneous arterial phase hyperenhancement, followed by a persistant complete hyperenhancement in delayed phase.



Annexe 1 : Main tumoral MRI characteristics analysis

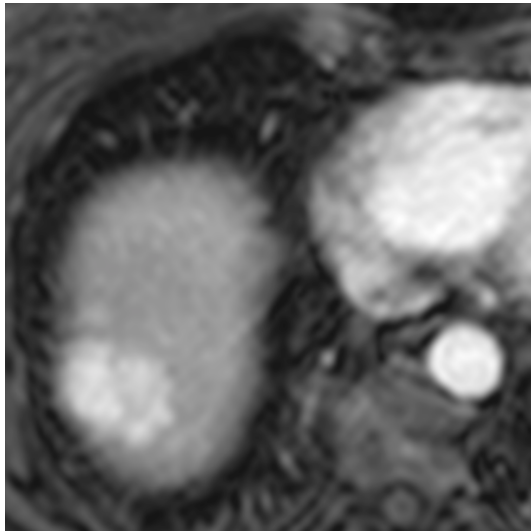
The following criteria were used for image analysis. Ambiguous and newly criteria are precisely defined and illustrated:

1. signal intensity of lesion on T1W and T2W images compared to the surrounding liver parenchyma (on T2W images, lesions were considered markedly hyperintense if they were at least as intense as the spleen signal) on each pre- and post-contrast sequence.
2. homogeneous or heterogeneous appearance of the lesion on each sequence except for the central element
3. clearly or non-circumscribed margins

4. Lobulated contours :

Lobulated contours were defined as smooth and slightly undulating contours (Figure 17). This appearance was generally well seen on arterial phase images that demonstrate a better contrast with the surrounding liver.

Figure 17. Axial MR enhanced T1W arterial phase image shows a FNH on a 54-year-old woman with lobulated contours.

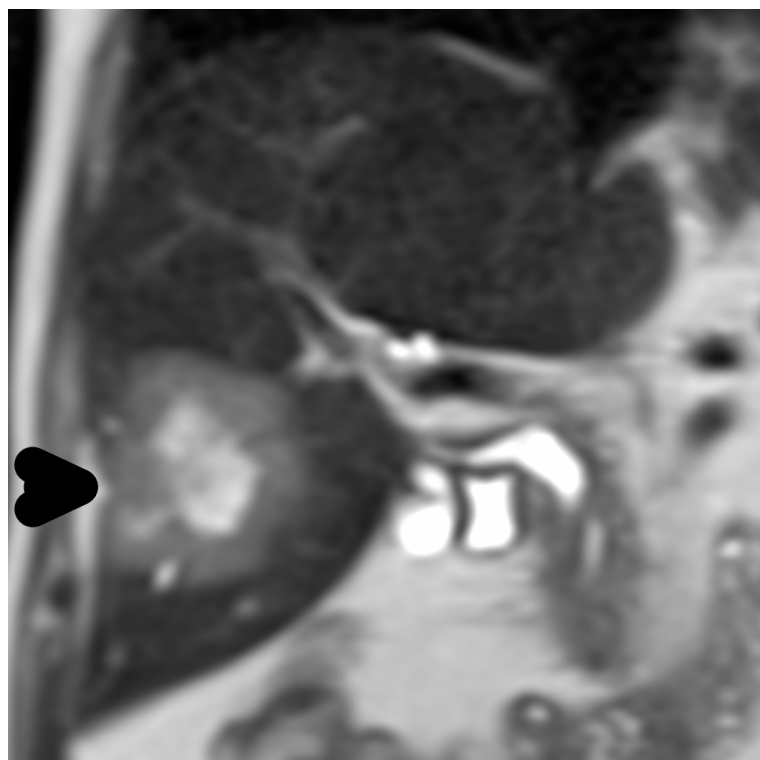


5. nature of underlying liver disease : none, steatosis, iron overload, or vascular chronic disease
6. Lesion topography : location according to the Couinaud numbering system, subcapsular or perivenous localisation
7. Maximum diameter
8. Presence of peritumoral vascular thrombosis
9. Presence of peritumoral perfusionnal trouble
10. Presence of peritumoral bile duct dilatation

11. Liver surface retraction

Liver surface retraction was defined as loss of the normal convexity of hepatic contour (irregularity or flattening or focal concavity), secondary to subcapsular liver lesion (Figure 18).

Figure 18. Coronal T2W image shows a large cholangiocarcinoma in a 57-year-old man with a focal retraction of liver capsule (black head arrow).



12. Intralesional fat

A lesion was characterized as having intralesional fat if it showed signal loss on out-of-phase (OP) compared to in-phase (IP) gradient echo images. If present, distribution of the fat was noted: homogenous and diffuse drop-out (Figure 19) or heterogeneous (Figure 20).

Figure 19. Axial MR images show an HHCA (white arrow) with high fat deposition on a 36-year-old woman. The centimetric subcapsular nodule shows a hyperintense signal on T2W image (a), a discrete hyperintense signal on T1W in phase image (b) with a complete and homogeneous signal drop-out on out-phase image (c).

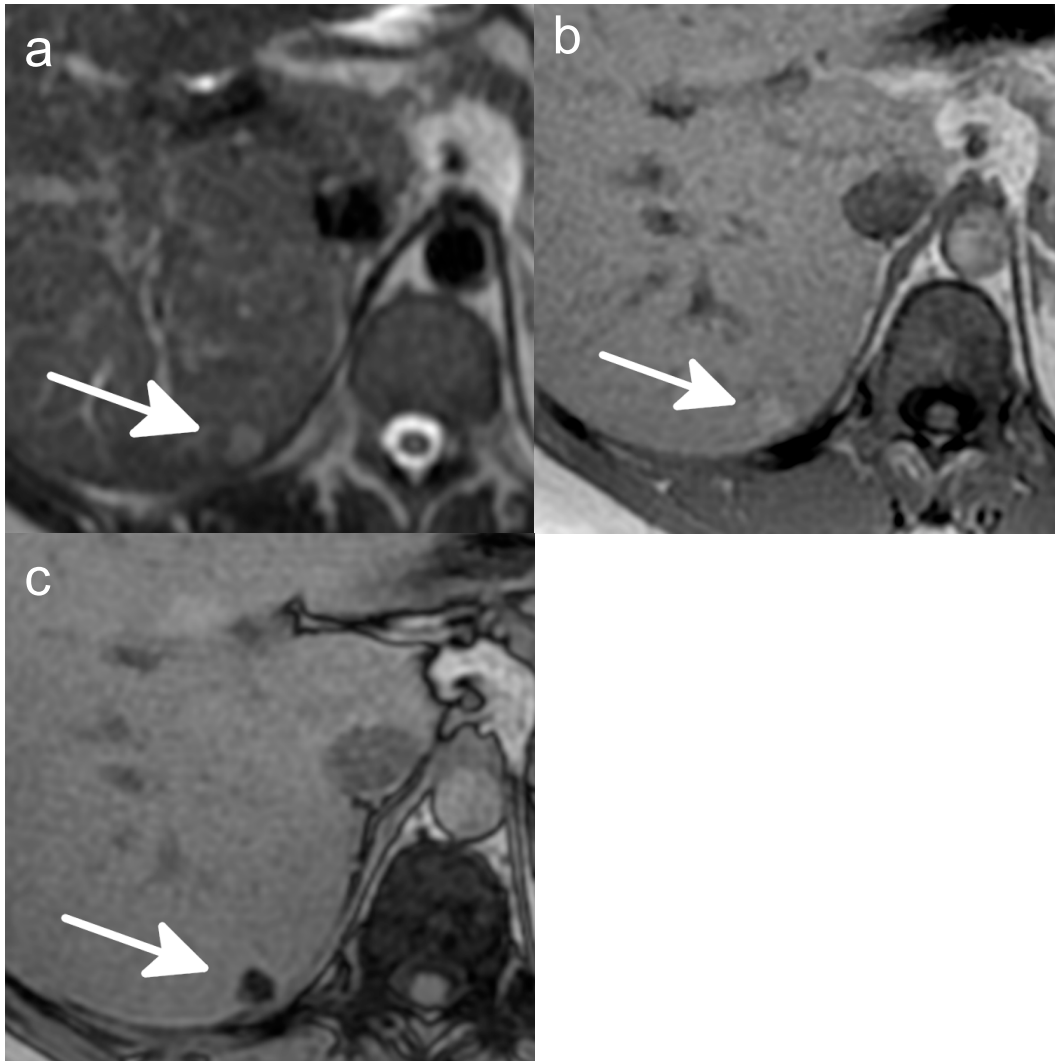
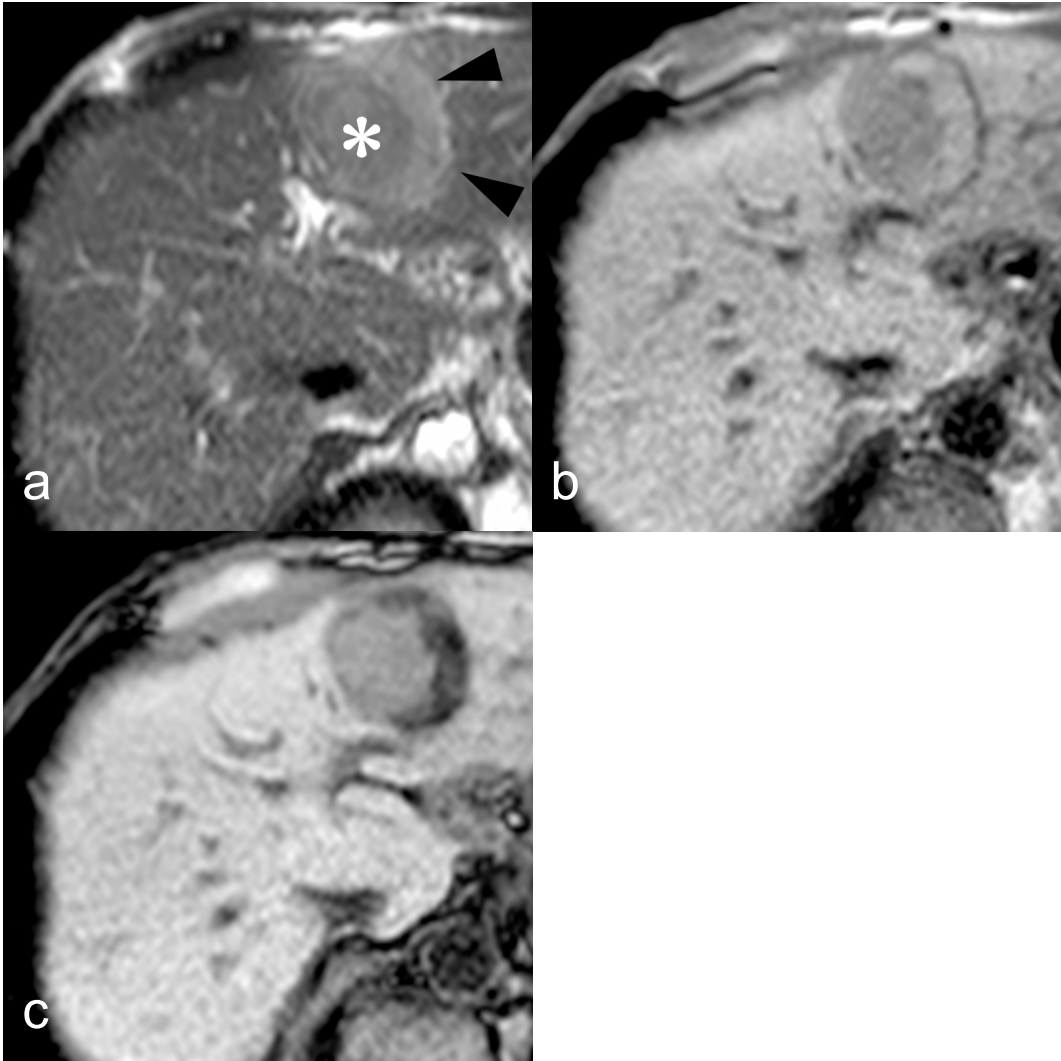


Figure 20. Axial MR images show an HCC (*) with partial fat deposition (head of arrow) on a 79-year-old man. The large left-lobe liver lesion shows a heterogeneous and moderate hyperintense signal on T2W images, a “crescent”-like hyperintense signal on T1W in phase image (b) with a signal drop-out on out-phase image (c).



13. Central component and scar

The presence of a central component was defined as a central element seen on different intensity on T2W images and T1W images compared to the rest of the lesion (Figure 21). The signal of the central component was noted (hypo-, iso- or hyperintensity compared to the whole lesion) in unenhanced and dynamic phases.

A central scar was defined when the central component was hypointense on pre-contrast T1W images, hyperintense on T2W images, and becoming entirely hyperintense on delayed phase (Figure 22).

Figure 21. Axial MR images show a HCC in a 80-year-old man with a central stellar component (*) in hyperintense signal on T2W images (a), hypointense signal on T1W images (b), without enhancement on arterial (c) and delayed (d) dynamic phases.

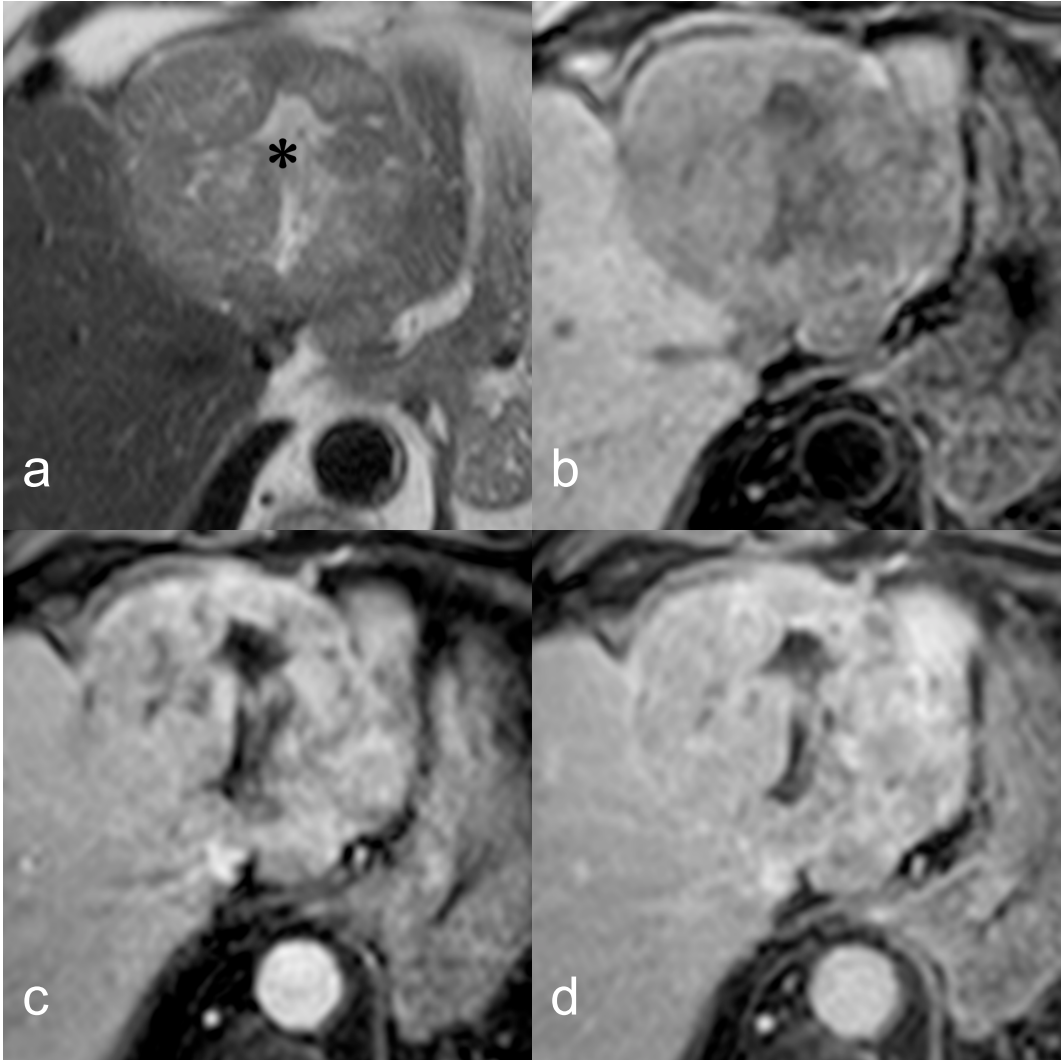
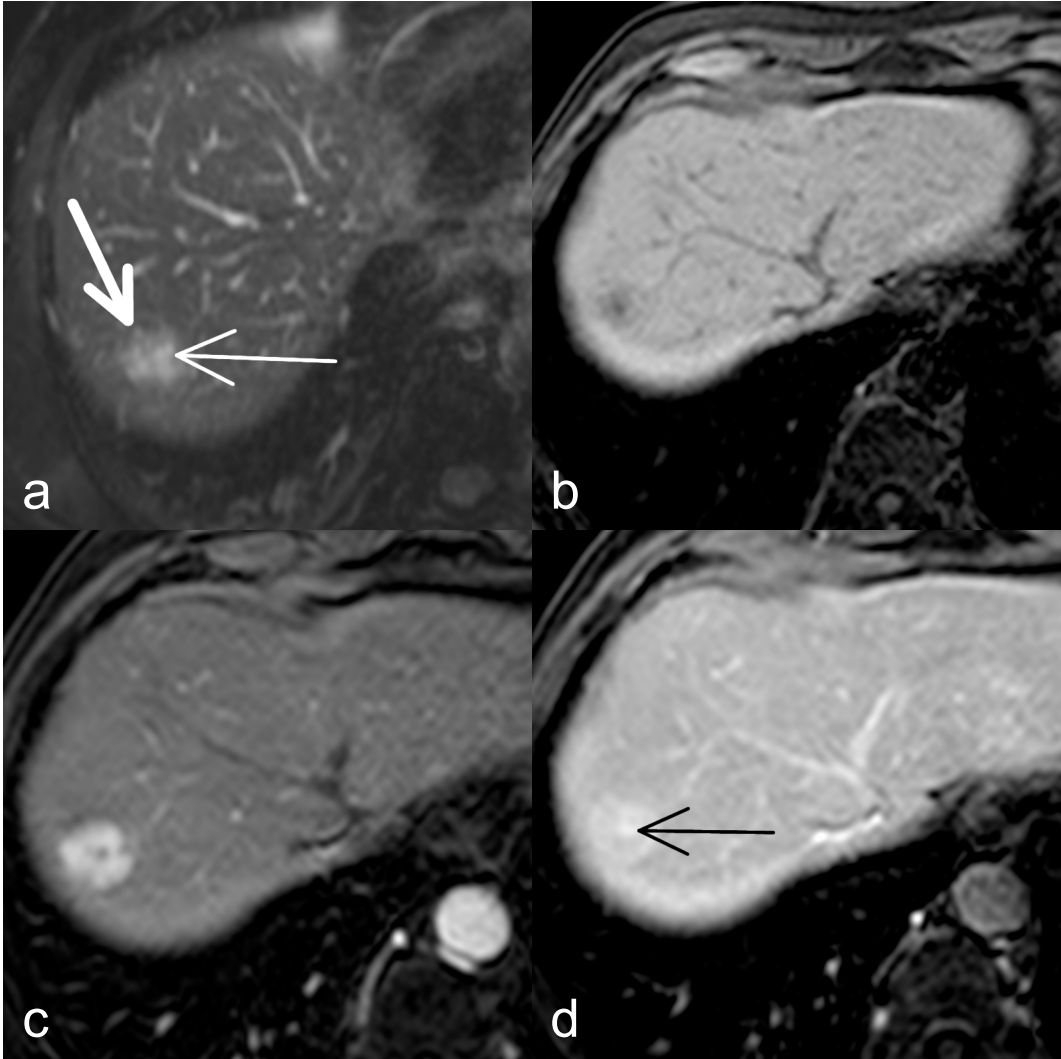


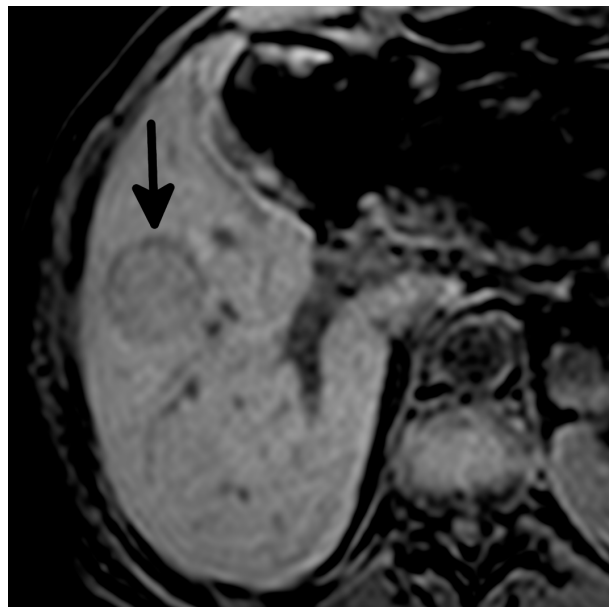
Figure 22. Axial MR images show a FNH (large arrow) in a 69-year-old man with a tiny central scar (thin arrows) that appears hyperintense on T2W image (a) and hypointense on T1W image (b) to the lesion. FNH shows strong and homogenous enhancement on arterial phase image (c) except the scar. On the late dynamic image (d), lesion appears isointense to the surrounding liver with a complete delayed enhancement of the central scar.



14. Non-enhancing capsule

A non-enhancing capsule was defined as a hypointense smooth border surrounding most or the entire lesion on unenhanced-T1W images (Figure 23).

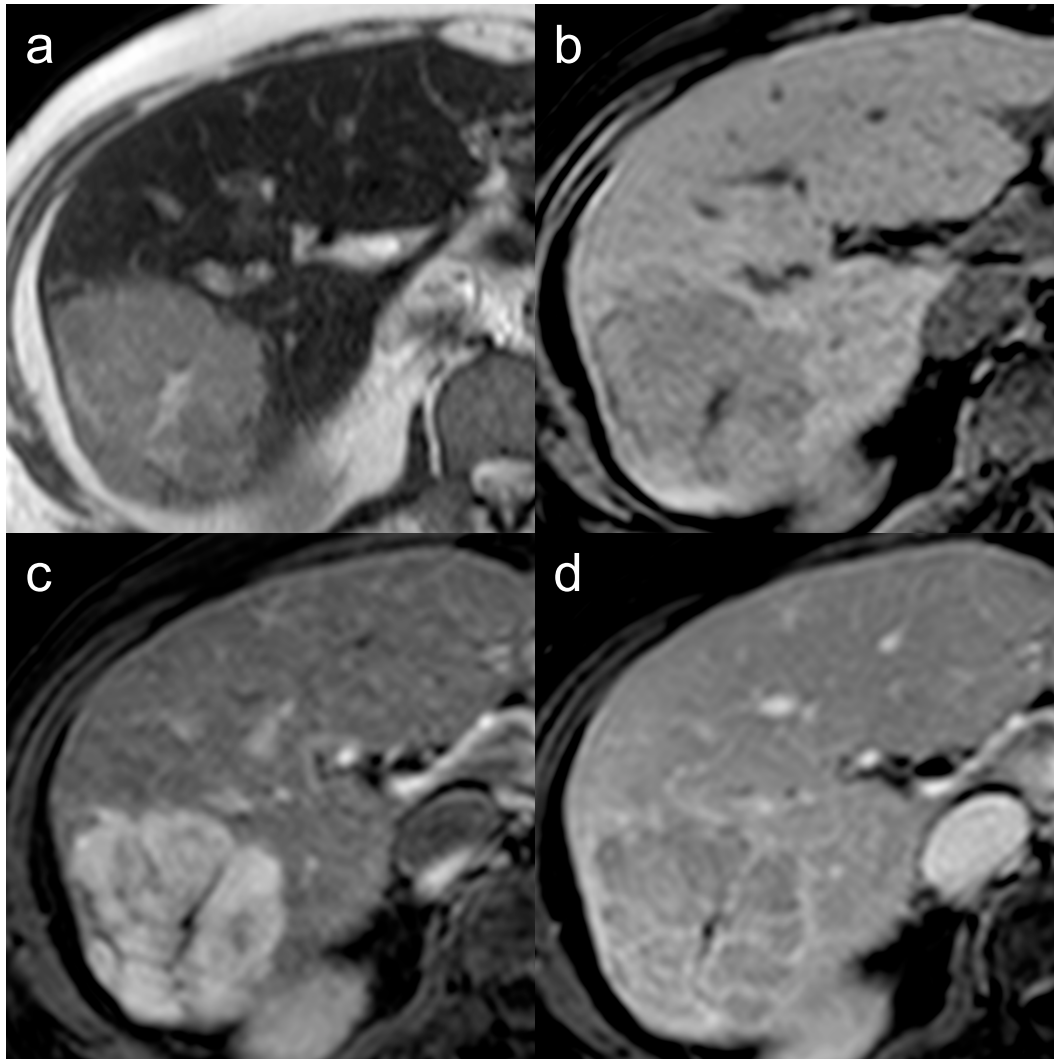
Figure 23. Unenhanced T1W axial MR images shows a HCC in a 70-year old man with iso-signal on T1W image with a non-enhancing capsule in hypointensity (arrow).



15. Septated solid mass

Septated solid mass was defined by the presence of internal septations usually seen in hypointensity on unenhanced T1W images with a delayed enhancement on dynamic-enhanced images (Figure 24).

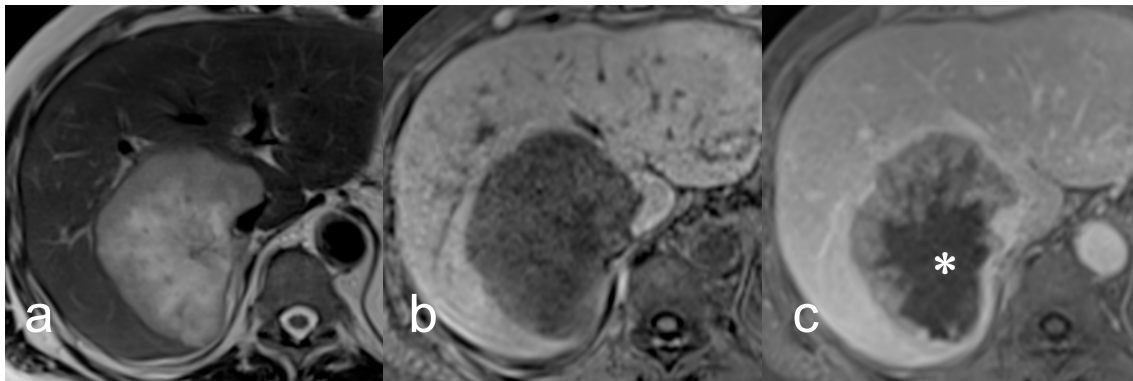
Figure 24. Axial MR images show a HCC in a 47 year-old woman. The lesion shows a hyperintense signal on T2W (a), a hypointense signal on T1W (b), a marked hyperarterialization (c) with and enhanced internal septations on delayed phase (d).



16. Necrosis changes

Necrosis changes were defined as a component in hypointense on T1W images, markedly hyperintense on T2W images, without enhancement after gadolinium administration (Figure 25).

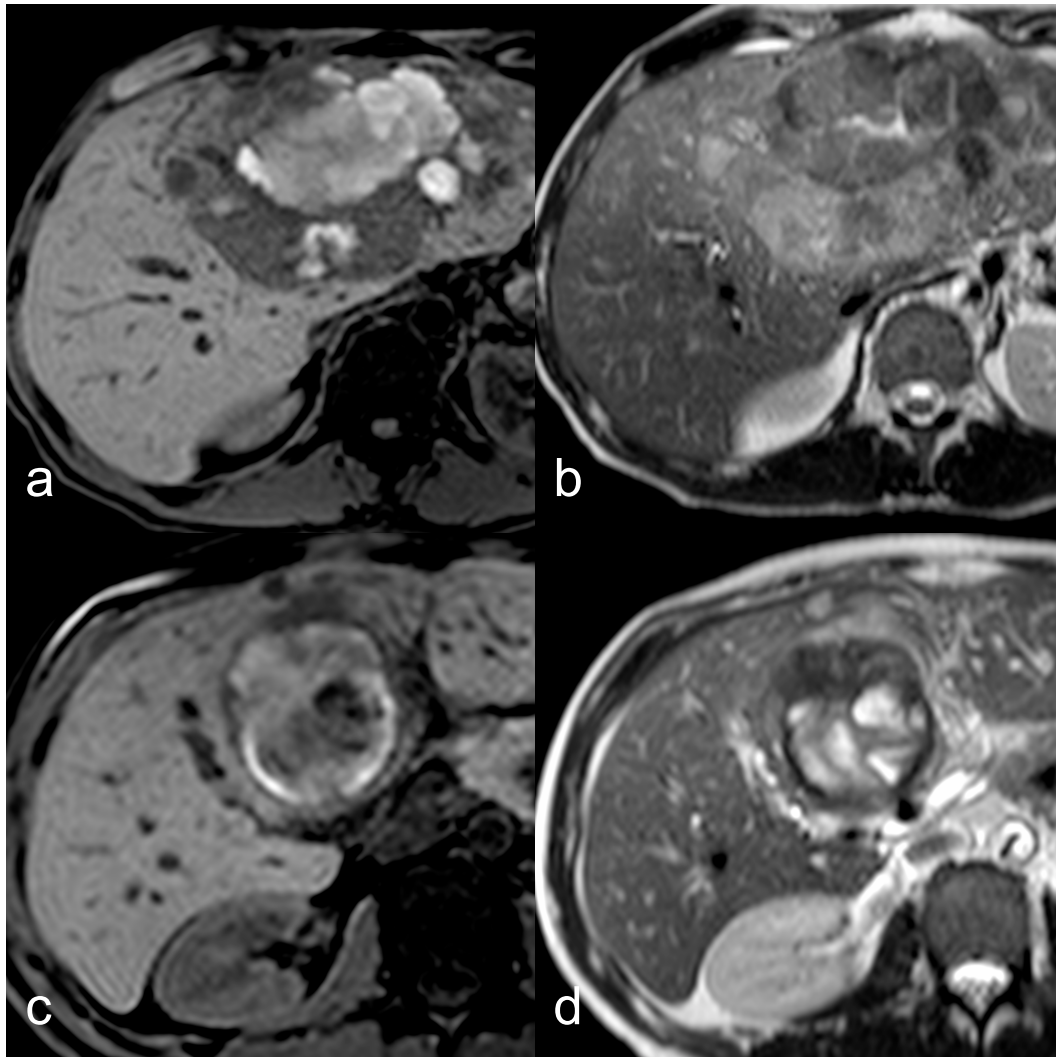
Figure 25. Axial MR images show a cholangiocarcinoma in a 67 year-old man, with a large necrotic area (*) which appears in hyperintense signal on T2W (a), hypointense signal on T1W (b), without enhancement on delayed phase after gadolinium administration (c).



17. Hemorrhagic changes

Hemorrhagic changes were defined as elements in hyperintensity on the fat-suppressed-unenhanced-T1W images, and different intensities on the T2W images, due to the methemoglobin component (Figure 26).

Figure 26. Axial MR images show a multifocal HCC in a 37-year old man, with many hemorrhagic area in hyperintensity on T1W images (a, c) and variable intensity on T2W images (b, d).



18. Sinusoidal distension

The presence of a sinusoidal distension component was defined as a portion of the lesion with marked hyperintense signal on T2W and arterial phase with persistent delayed enhancement. If present, distribution of sinusoidal distension was noted: global distension of the whole lesion (Figure 27), complete peripheral rim (“atoll sign” Figure 28) or partial peripheral rim (“crescent sign” Figure 29) or focal distribution (Figure 30).

Figure 27. Axial MR images show an IHCA with global distension in 26-year-old woman. On a fat-suppressed T2W image (a), the nodule shows a global marked hyperintense signal. On a fat-suppressed pre-contrast T1W image (b), the nodule is isointense to the surrounding liver. The nodule shows moderate homogenous enhancement on arterial phase image (c) and global persistent enhancement on the late dynamic phase image (d).

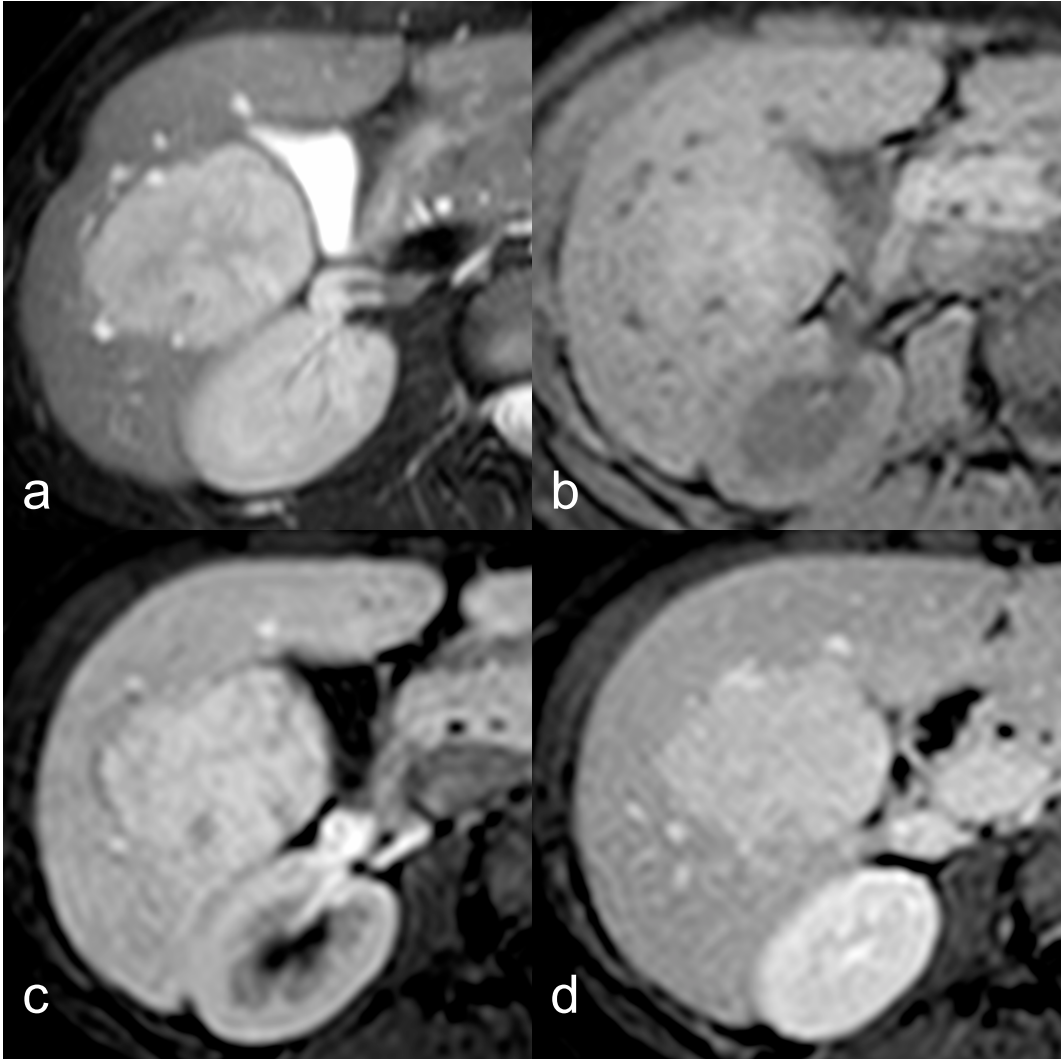


Figure 28. Axial MR images show a typical IHCA with “atoll” distension in a 27-year-old woman. On fat-suppressed T2-weighted images (a) the nodule shows a T2 hyperintense signal, more stronger in a peripheral rim (“atoll sign”). On an fat-suppressed precontrast-T1W image (b) the lesion shows a iso-intense signal to the surrounding liver, then the lesion shows strong enhancement on arterial phase (c) with a peripheral rim marked enhancement (black & white arrows) on late dynamic phase (d).

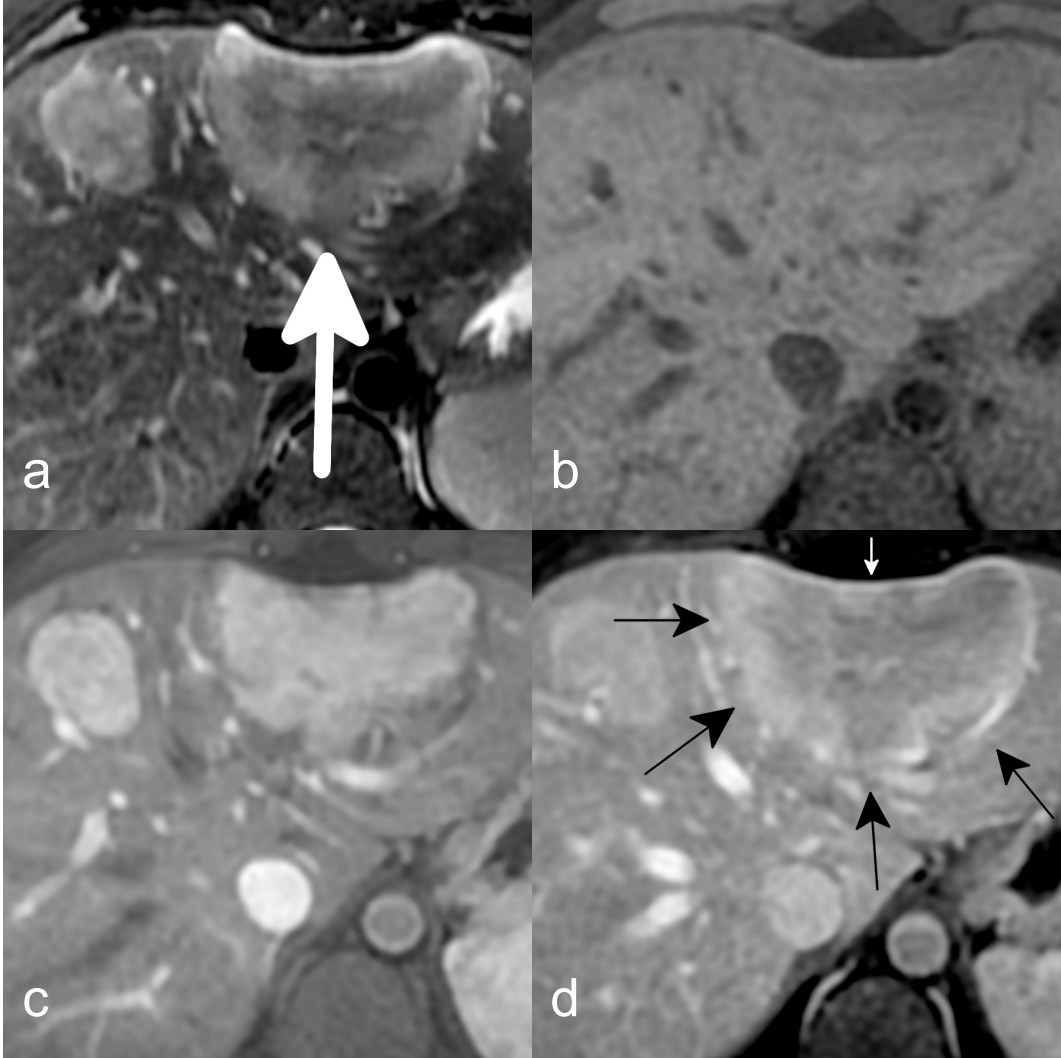


Figure 29. Axial MR images show an IHCA with « crescent » distension on a 36-year-old woman. On fat-suppressed T2-weighted image (a) the nodule show an T2 hyperintense signal, more stronger in a partial peripheral rim (arrows). The lesion shows a discrete hyperintense signal on unenhanced T1-weighted image (b). The lesion shows strong and global enhancement on arterial phase (c), with a persistent enhancement on delayed phase (d) in a partial rim portion (arrows).

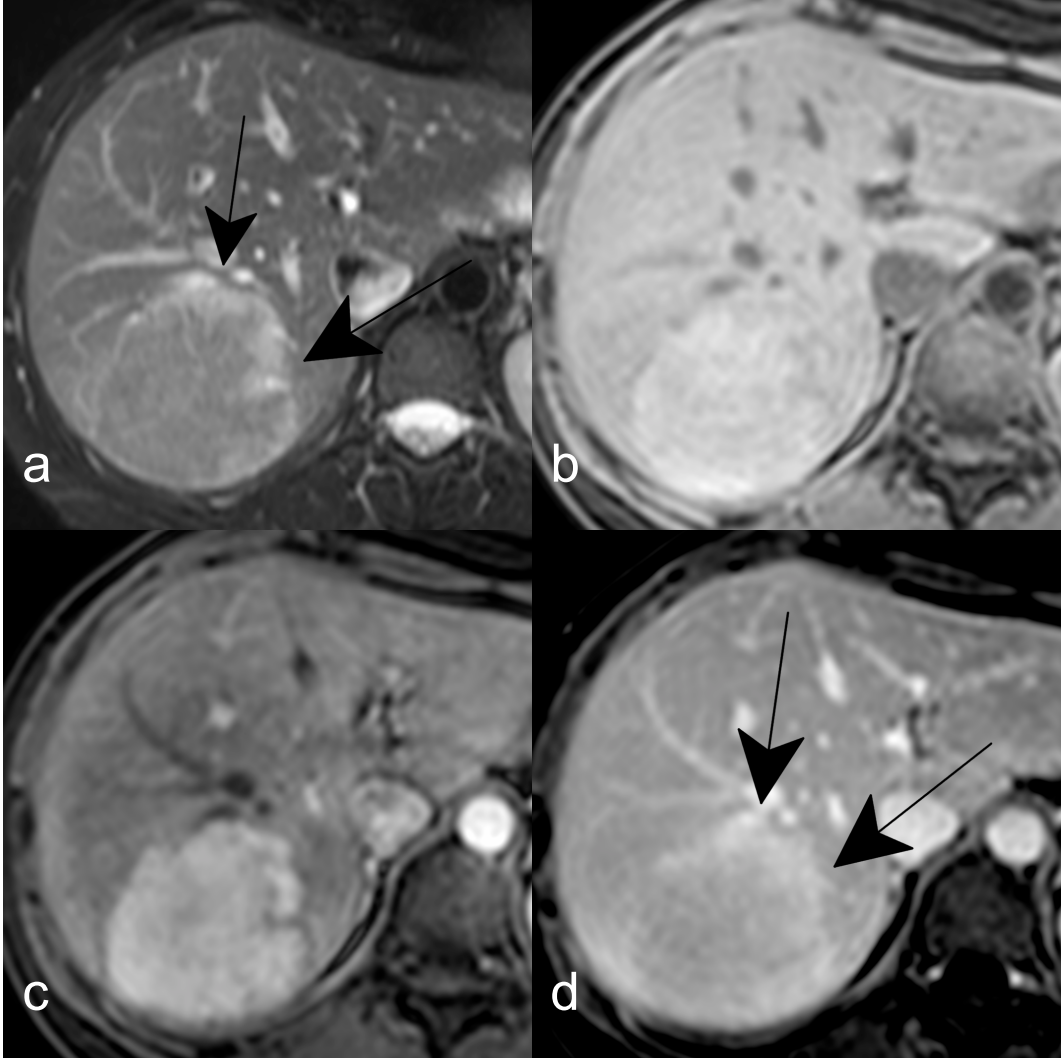
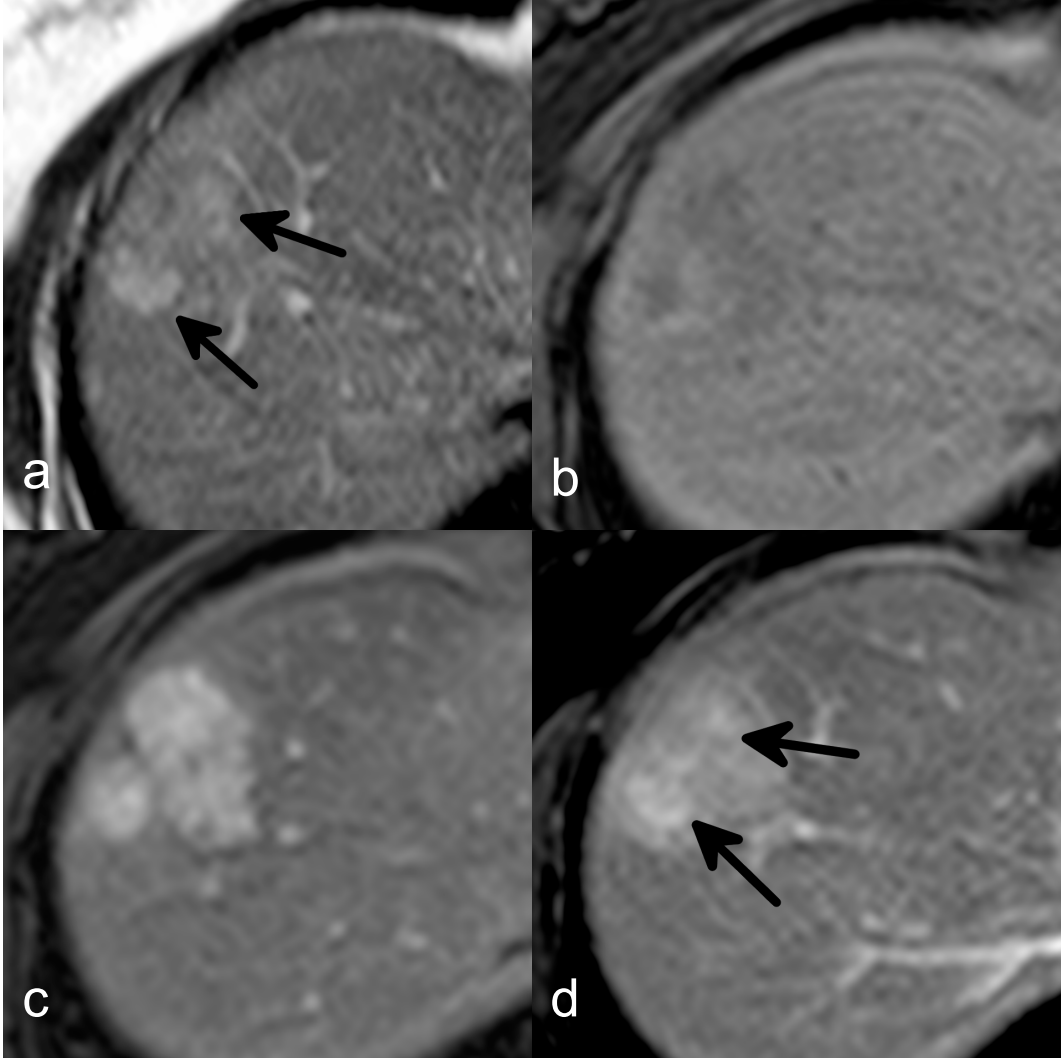


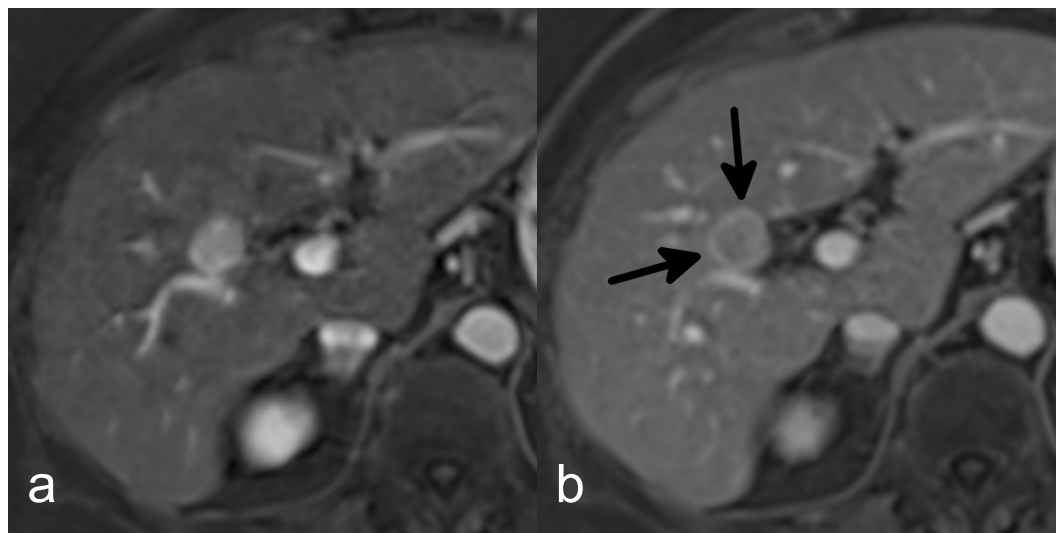
Figure 30. Axial MR images show an FNH with focal distension on a 40-year-old woman. On T2W image (a) the nodule is isointense to the surrounding liver except two focal areas (arrows) which shows an markedly T2 hyperintense signal. The lesion shows a global iso-intense signal on unenhanced T1W image (b). The lesion shows strong and global enhancement on arterial phase (c), with a persistant enhancement on delayed phase (d) in the same focal areas (focal sinusoidal distension).



19. Capsule appearance

Capsule appearance is defined as a peripheral rim of smooth hyperenhancement seen in the portal venous or delayed phases (Figure 31).

Figure 31. Axial MR images show an HCC on a 68-year-old woman. The lesion shows an intense arterial enhancement (a) with « wash-out » and capsule appearances (arrows) on delayed phase (b).



20. Rim arterial phase hyperenhancement

Rim arterial phase hyperenhancement was defined by a continuous rim of hyperenhancement relative to the liver parenchyma and the rest of the lesion on arterial phase (Figure 32).

21. Progressive enhancement

This pattern was defined by a progressively increasing area of contrast enhancement from the periphery to the center of the tumor on dynamic phases after gadolinium administration (Figure 32).

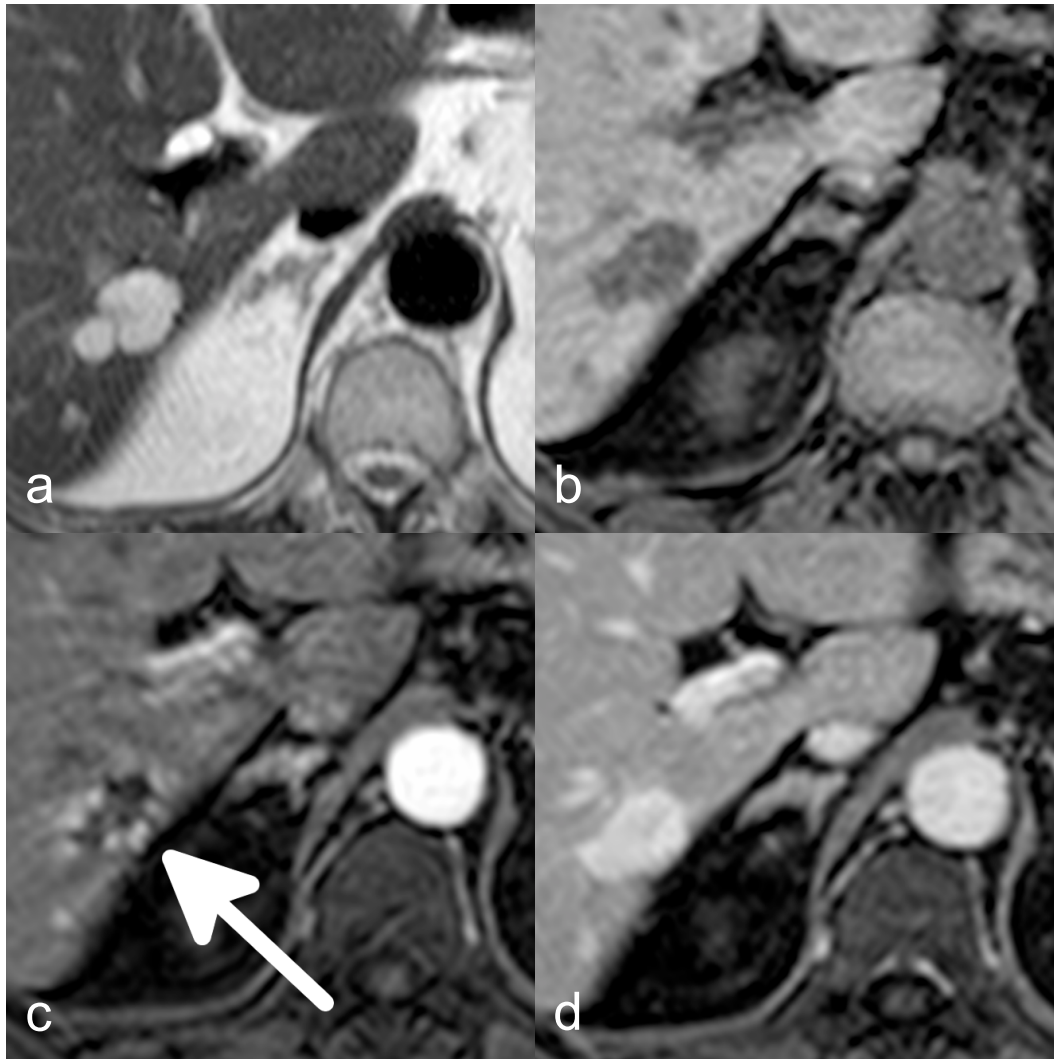
Figure 32. Axial MRI images show a cholangiocarcinoma in a 49-year-old woman in hypointense signal on fat-suppressed pre-contrast T1W image (a) with peripheral arterial phase enhancement in arterial phase (b) and progressive enhancement in delayed phases (c) after gadolinium administration.



22. Globular arterial phase enhancement

This pattern was defined by a peripheral nodular discontinuous hyperenhancement in arterial phase (Figure 33).

Figure 33. Axial MR images show a typical hemangioma in a 75-year-old man with T2-high-intensity signal (a), T1-low intensity signal (b), globular arterial phase enhancement (c) and complete hyperenhancement in delayed phase (d).



23. Hypovascular pattern

This pattern was defined by a low or no arterial enhancement with no persistent enhancement in the portal phase. Visual variation of tumor signal/liver signal intensity ratio between pre and post-contrast injection for tumor was equivalent (Figure 34).

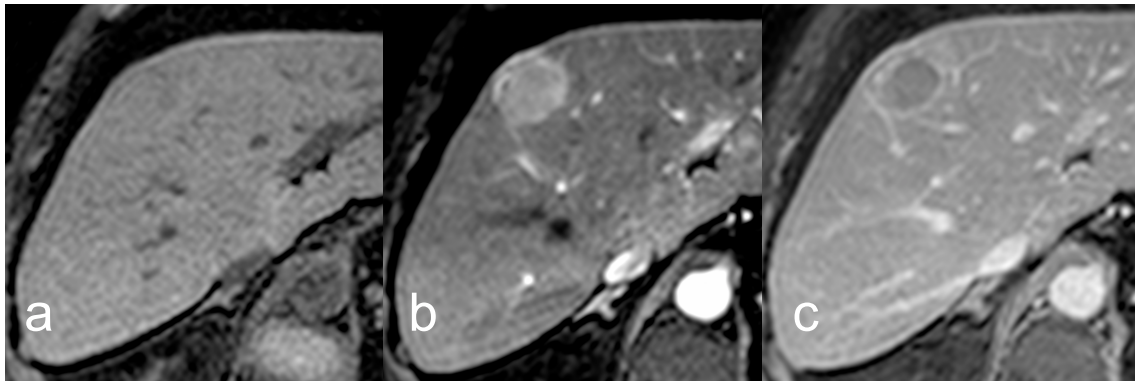
Figure 34. Axial MR images show a HHCA in a 32-year-old woman with low arterial enhancement (b) and no persistent enhancement in the portal (c) and delayed (d) phases.



24. Wash-out appearance

Washout appearance was defined as a visually assessed temporal reduction in enhancement relative to surrounding liver from an earlier to a later phase, resulting in portal venous or delayed phase hypoenhancement (Figure 35). “Wash-out” can be present in only part of the lesion.

Figure 35. Axial MR images show a HCC in a 83-year-old man. The lesion shows a hypointense signal on T1W (b), a marked hyperarterialization (c) with wash-out appearance with capsule appearance on delayed phase (d).



Titre en français : Performance diagnostique de l'IRM pour la caractérisation des lésions hépatiques focales survenant sur foie non cirrhotique : étude rétrospective de 299 lésions.

Titre en anglais : Diagnostic accuracy of MRI to characterize focal liver lesions occurring in non-cirrhotic liver: retrospective study of 299 lesions.

Résumé en français:

But : évaluer la performance diagnostique de l'IRM pour la caractérisation des lésions hépatiques focales sur foie non cirrhotique avec les critères usuels et proposer des critères additionnels en utilisant une analyse d'arbre de classification et de régression (CART).

Méthode : cette étude rétrospective de 2008 à 2016 a inclus 250 patients avec 189 lésions hépatiques bénignes (61 hyperplasies nodulaires focales [HNF], 40 adénomes hépatocellulaires mutés HNF1 α [HHCA], 62 adénomes inflammatoires [IHCA], 6 adénomes activés β -caténine, 9 adénomes inclassés, 11 hémangiomes) et malignes (79 carcinomes hépatocellulaires [CHC], 26 cholangiocarcinomes intra-hépatiques, 2 CHC fibrolamellaires, 3 hépatocholangiocarcinomes) prouvées histologiquement. L'aspect morphologique, l'intensité du signal incluant deux nouveaux patterns de distension sinusoidale (focale et en « croissant »), le mode de rehaussement (incluant un pattern hypovasculaire) de chaque lésion ont été évalué sur IRM 1.5T par consensus par 2 radiologues en aveugle des données histologiques et cliniques.

Résultats : Les sensibilité, spécificité, aire moyenne sous la courbe (AUROC) pour le diagnostic avec les critères usuels étaient respectivement de 79%, 99%, 0.889 pour les HNF ; 65%, 100%, 0.825 pour les HHCA ; 65%, 99%, 0.818 pour les IHCA et 68%, 98%, 0.824 pour les CHC. Le modèle CART a significativement augmenté la performance diagnostique de l'IRM en ajoutant aux critères usuels de nouveaux éléments sémiologiques (distension sinusoidale focale pour les HNF, rehaussement hypovasculaire pour les HHCA et distension sinusoidale en « croissant » pour les IHCA), avec une AUROC supérieure à 0.936 pour toutes ces lésions.

Conclusion : Les critères IRM classiques sont associés à une spécificité élevée et l'utilisation de l'analyse de CART a permis une augmentation significative de la performance diagnostique de l'IRM dans le cas des tumeurs ne présentant pas les critères usuels, en particulier adénomes et CHC.

Discipline : Imagerie médicale

Mots-clés : IRM hépatique ; Adénome hépatocellulaire ; Hyperplasie nodulaire focale ; Carcinome hépatocellulaire ; Cholangiocarcinome intra-hépatique

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX – UFR DES SCIENCES MEDICALES