



HAL
open science

Analyse de la corrélation entre l'imagerie scannographique et l'histologie des métastases hépatiques du cancer colorectal : étude préliminaire

Jamel Edine Rahmania

► To cite this version:

Jamel Edine Rahmania. Analyse de la corrélation entre l'imagerie scannographique et l'histologie des métastases hépatiques du cancer colorectal : étude préliminaire. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03164554

HAL Id: dumas-03164554

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03164554v1>

Submitted on 10 Mar 2021

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.



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE
2020
THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Etude de la corrélation entre l'imagerie scannographique et l'histologie des
métastases hépatiques du cancer colorectal: étude préliminaire**

N° 2020 - 170.

Radiodiagnostic et Imagerie médicale

Présentée et soutenue publiquement le 28/10/2020
A la salle de thèses

Par Jamel Edine RAHMANIA

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Eric NGUYEN-KHAC

Monsieur le Professeur Claude KRZISCH

Monsieur le Professeur Charles SABBAGH

Directeur de Thèse :

Monseur le Docteur Thierry YZET

Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS
Responsable du centre d'activité de Neuroradiologie
Co-responsable de l'équipe universitaire CHIMERE
Coordonnateur du DES d'Imagerie médicale
Responsable médical et de la recherche clinique sur l'IRM de recherche du GIE Faire Face
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Radiologie et Imagerie médicale)
Pôle Imagerie

C'est un honneur et une fierté de vous avoir comme président de mon jury de thèse.
Je vous exprime ma plus profonde gratitude pour votre disponibilité, votre soutien et votre
bienveillance à mon égard durant ces 5 ans.

Veillez recevoir toute ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Eric NGUYEN-KHAC
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Hépto-Gastroentérologue)
Chef du Service d'Hépto-Gastroentérologie
Chef du Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et
endocrinologie" (D.R.I.M.E)
Directeur Adjoint Laboratoire GRAP INSERM U1247
Président du CRBSP CHU Amiens

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie d'avoir accepté
de juger ce travail.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Claude KRZISCH
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Cancérologie, radiothérapie)
Oncopôle

C'est un honneur de vous avoir en tant que membre de mon jury de thèse.

Veillez recevoir toute ma gratitude.

Monsieur le Professeur Charles SABBAGH
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Chirurgie digestive)

Vous me faites l'honneur de siéger à mon jury de thèse et de juger mon travail.

Recevez mes plus sincères remerciements et ma profonde gratitude.

Monsieur le Docteur Thierry YZET

Praticien Hospitalier

(Radiologie et Imagerie médicale)

Chef de Service de Radiologie et d'Imagerie Médicale au CHU d'Amiens

Chef de Pôle de Radiologie et d'Imagerie Médicale .

Un très grand merci pour votre entière disponibilité durant ces 5 ans de formation.

Vous m'avez apporté tant sur le plan professionnel que sur le plan humain. J'ai beaucoup appris à vos cotés ; tous vos conseils et votre pédagogie ont été précieux pour moi.

Recevez l'expression sincère de ma reconnaissance et mon profond respect.

Madame le Docteur Cristina Anca DRAGEAN

Praticien Hospitalier

(Radiologie et Imagerie médicale, Cliniques universitaires Saint Luc, Bruxelles)

Vous m'avez fait l'honneur de diriger mon travail. Vos conseils et votre expertise ont été indispensables.

Je vous remercie pour votre implication, votre bienveillance et votre disponibilité.

Recevez l'expression de ma reconnaissance et mon profond respect

Table des matières

Partie 1 : Introduction	11
I. GENERALITES	11
A. Epidémiologie.....	11
B. Le cancer colorectal métastatique.....	12
II. APPROCHE MULTIDISCIPLINAIRE.....	13
A. Chirurgie oncologique.....	13
B. Oncologie médicale	14
C. Approche anatomo-pathologique et génétique	16
D. Imagerie oncologique.....	17
III. JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....	18
A. Enjeux actuels pour l'imagerie oncologique	18
B. Une étude préliminaire.....	19
Partie 2 : Matériel et méthodes.....	20
I. PROTOCOLE DE L'ETUDE	20
A. Critère d'inclusion et d'exclusion.....	20
II. METHODE D'EVALUATION.....	20
III. GRILLE DE LECTURE.....	21
A. Justification des critères de lecture.....	21
B. Création de groupes	26
IV. RECUEIL DES DONNEES	27
A. Première grille de lecture	27
B. Modification de la première grille de lecture	30
C. 2 ^{ème} grille de lecture.....	30
V. METHODOLOGIE STATISTIQUE.....	34
A. 1 ^{ère} analyse.....	34
B. 2 ^{ème} analyse	35
C. Tests statistiques utilisés	36
Partie 3 : Résultats.....	37
I. PREMIERS RESULTATS.....	37
II. ANALYSE DE LA PREMIERE GRILLE DE LECTURE.....	38
A. Concordance inter observateurs	39
B. Corrélation morpho-histologique.....	40
C. Etude sur les densités des lésions	41

III.	ANALYSE DE LA 2EME GRILLE DE LECTURE.....	43
A.	Concordance inter observateurs	43
B.	Evaluation de la concordance entre les TRG et identification des discordances...	44
C.	Liens morphologiques/TRG histologique	45
D.	Liens morphologiques/ Pattern.....	48
Partie 4 : Discussion		49
I.	COMMENTAIRES	49
A.	Liens morpho-histologiques.....	49
B.	Analyse de la concordance	55
II.	LIMITES	57
A.	Statistiques.....	57
B.	Limite de la transposition microscopique au macroscopique.....	59
C.	Temps portal	60
D.	Imagerie post chimiothérapie.....	62
III.	OUVERTURE.....	64
A.	Evaluation oncologique actuelle	64
B.	Les améliorations pour notre étude	65
C.	Prochaine étape : étude bev onco radiologique.....	67
Partie 5 : Conclusion		68
BIBLIOGRAPHIE.....		69

I. GENERALITES

A. Epidémiologie

De par sa prévalence/fréquence et sa gravité, le cancer colorectal est un problème de santé publique, et sa prise en charge diagnostique et thérapeutique sont des enjeux majeurs. En 2018, le cancer colorectal était le 3^{ème} cancer le plus fréquent au monde (derrière le cancer du poumon, et le cancer de la prostate et du sein respectivement chez l'homme et la femme), et le second pourvoyeur de mortalité par cancer tout sexe confondu [1].

➤ En Belgique en 2018 : prévalence.

C'est le 3^{ème} cancer le plus fréquent tous sexes confondus ; il représente 10% des nouveaux cancers diagnostiqués [2]. L'âge moyen au diagnostic est de 69 ans chez les hommes et de 72 ans chez les femmes. Le cancer colorectal est le troisième cancer rencontré chez les hommes après le cancer de la prostate et le cancer du poumon. Chez les femmes, il occupe la deuxième place après le cancer du sein. L'âge moyen au diagnostic est de 69 ans chez les hommes et de 72 ans chez les femmes.

➤ Incidence.

On a dénombré 5703 nouveaux cas de cancer du côlon et 2157 nouveaux cas de cancer du rectum [2]. L'incidence du cancer colorectal augmente avec l'âge à partir de 45 ans, avec un risque plus élevé chez les hommes, comparé aux femmes à partir de 55 ans. 3572 nouveaux cas de cancer invasif colorectal chez les femmes et 4288 nouveaux cas de cancer invasif colorectal chez les hommes en 2018 [2].

➤ Stade au diagnostic et pronostique

La survie relative du cancer du côlon et du rectum à 5 ans entre 2009 et 2013 est de 66% pour les hommes et 67% pour les femmes [3]. La stadification représente un facteur pronostique très important. Malgré la mise en place du dépistage organisé depuis 2013 en Flandre et depuis 2009 en Wallonie et dans la région bruxelloises, les cancers colorectaux

sont pour une bonne partie diagnostiqués à un stade avancé de la maladie [3;4]. En 2008, en Wallonie, environ 50 % des CCR ont été diagnostiqués à un stade avancé (stade III ou IV). La survie relative à 5 ans est estimée à 90% dans les stades localisés où la prise en charge consiste généralement en une chirurgie +/- associée à une chimiothérapie (néo) adjuvante et une radiothérapie en cas de localisation rectale. A un stade métastatique, la survie globale à 5 ans n'est plus que de l'ordre de 12 à 19% [2;4].

➤ **Stadification oncologique TNM [5]**

Le stade des cancers colorectaux au moment du diagnostic est généralement exprimé par un chiffre romain allant de 0 à IV. La signification de ces cinq stades est expliquée ci-dessous :

- **Stade 0** : la tumeur est in situ, ce qui signifie qu'elle est très superficielle et qu'elle n'envahit pas la sous-muqueuse, que les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints et qu'il n'y a pas de métastase à distance.
- **Stade I** : la tumeur envahit la deuxième couche (sous-muqueuse) ou la couche musculaire (muscleuse) de la paroi du côlon ou du rectum, les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints et il n'y a pas de métastase à distance.
- **Stade II** : les cellules cancéreuses ont traversé plusieurs couches de la paroi du côlon ou du rectum, mais aucun ganglion n'est atteint et il n'y a pas de métastase.
- **Stade III**: les cellules cancéreuses ont envahi les ganglions lymphatiques proches de la tumeur.
- **Stade IV** : le cancer s'est propagé au-delà du côlon ou du rectum, vers des emplacements ou des organes éloignés, généralement le foie ou les poumons.

B. Le cancer colorectal métastatique

➤ **Définition**

On définit par cancer colorectal métastatique (CCM) tous les cas d'adénocarcinome liberkuhnien du côlon et/ou du rectum avec des localisations secondaires avérées au moment du diagnostic.

➤ **Histoire naturelle**

La moitié des patients atteints d'un cancer colorectal développera des métastases ganglionnaires ou à distance au cours de la maladie, ce qui entraînera une baisse significative de la survie [6]. Le foie est le site métastatique le plus fréquent. C'est également le premier site

touché (dans 30% des cas) [7; 8]. En l'absence de traitement à visée curative, le taux de survie à 5 ans des patients au stade métastatique (stade IV) est inférieur à 10% [9; 10]. Le caractère métastatique du cancer colorectal (CCR) devient donc une donnée importante tant il modifie le pronostic, mais surtout la stratégie de prise en charge.

➤ **Métastase synchrone**

Approximativement entre 15 à 20 % des patients ayant un cancer colorectal ont des MH synchrone lors du diagnostic [11; 12].

➤ **Métastase métachrone**

Au moins 50% des patients atteints de cancer colorectal développeront des métastases au cours de la maladie et MHCCR sont responsables du décès de deux tiers des patients [13].

II. APPROCHE MULTIDISCIPLINAIRE

L'approche du cancer colorectal métastatique est multidisciplinaire, autant du point de vue sa prise en charge, que de sa compréhension.

A. Chirurgie oncologique

➤ **Généralités**

Lorsqu'elle est possible, la résection chirurgicale des MHCCR est le traitement de référence[14]. Environ 10 à 20% des patients ont des MH résécables d'emblées [15-20]. Seul le traitement chirurgical de la tumeur colorectal et des lésions hépatiques sera associé à une survie globale significativement prolongée. La chirurgie des MHCCR est actuellement le seul traitement permettant d'obtenir une survie globale significativement prolongée allant de 40 % à 58 % à 5 ans [9; 21-23] si les lésions hépatiques sont jugées résécables après un bilan préopératoire exhaustif [9; 23; 24]. Les progrès de la chirurgie hépatobiliaire sont constants, avec des chiffres de mortalité postopératoire proches de 0 % dans les centres experts et une morbidité de moins de 30 % [25; 26]. Différentes stratégies ont été mises en place pour faire des hépatectomies de plus en plus complexes et importantes [27-29], notamment grâce à la radiologie interventionnelle. On peut citer l'hépatectomie en deux temps avec embolisation portale [30-33], les thermoablations associées aux hépatectomies [34] ou la chirurgie en deux

temps rapprochés de type ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy) [35; 36].

➤ **Résécabilité des métastases hépatiques**

Une lésion résécable est une lésion pouvant être enlevée chirurgicalement, avec des marges microscopiquement saines (R0), sans compromettre la fonction hépatique postopératoire du fait d'un volume de foie restant insuffisant, ni la vascularisation et les drainages biliaire et veineux des segments hépatiques restants [37]. A noter qu'il n'existe pas de valeur exacte concernant le foie restant, car cette donnée varie d'un patient à l'autre de manière multifactorielle, mais les valeurs les plus fréquemment rapportées dans la littérature sont de 25 % pour un foie sain, 30 % chez les patients ayant reçu de nombreux cycles de chimiothérapie préopératoire et enfin 40 % chez les patients ayant une hépatopathie sous-jacente altérant la réserve fonctionnelle hépatique [38; 39]. Il faut également prendre en compte les données plus globales et spécifiques au patient :

- L'état général et les comorbidités du patient, son état nutritionnel et notamment, la présence d'une éventuelle hépatopathie sous-jacente [40]

Il n'existe pas de définition consensuelle et la résécabilité de MHCCR diffère très probablement d'un centre à l'autre selon le plateau technique disponible et le niveau d'expertise chirurgicale.

Il est admis que la chirurgie n'est indiquée qu'en cas de lésions hépatiques qui répondent après chimiothérapie néo adjuvante (CNA) ou qui restent stables. En effet, la progression de la maladie est un facteur péjoratif et incite à sursoir parfois temporairement à la chirurgie d'exérèse hépatique [41-43].

B. Oncologie médicale

Pour les patients ayant des métastases hépatiques non résécables d'emblée, la stratégie de prise en charge est plus complexe. Idéalement, la chimiothérapie vise à obtenir une résécabilité des lésions, avec un taux de succès relativement faible (20 à 50% des patients). Cette chimiothérapie néo-adjuvante permet donc l'accès à une chirurgie, le traitement curatif de référence. En cas de lésions restant irrésécables, la chimiothérapie à visée palliative permettra de prolonger la survie globale et améliorer la qualité de vie [16; 36; 44-49].

➤ **Bénéfice de la chimiothérapie néo-adjuvante en cas de MH non résécable**

Dés les années 2000, des études rétrospectives ont déjà rapporté une réduction de taille des MHCCR permettant une chirurgie grâce aux chimiothérapies cytotoxiques conventionnelles

(combinaison du fluorouracil, avec ou sans irinotecan ou oxaliplatine) avec un taux de résection de 12.5% à 28% et une survie à 5 ans de 33 à 50% [17; 50].

Ces 10 dernières années, des progrès considérables sont survenus avec l'avènement des thérapies ciblées, le but étant de rendre résecables des MHCCR initialement non résecables ou de résecabilité limite [36; 48; 51; 52]. Pour ces patients, une stratégie optimale permet à au moins 20% d'entre eux de devenir résecables et de rentrer dans une stratégie de prise en charge non plus palliative mais curative, par l'amélioration des protocoles de chimiothérapie [17; 53]. Et cela permettant à 38 à 63% des patients, suivant leur FDR initiaux, d'être en vie à 5 ans du diagnostic initial [54] mais elle est également réalisée en cas de MHCCR d'emblée résecables depuis l'essai contrôlé randomisé de l'EORTC [55; 56].

La chimiothérapie néo-adjuvante (CNA) est devenue quasi-systématique avant la prise en charge chirurgicale des MHCCR [43; 52; 57; 58].

➤ **Nouvelles thérapies ciblées : Bénéfice de l'association chimiothérapie - thérapies ciblées à titre néo-adjuvant**

La chimiothérapie cytotoxique conventionnelle associée aux thérapies ciblées comme l'inhibiteur du VEGF, bevacizumab (Bev), et les inhibiteurs de l'EGFR, cetuximab et panitumumab, a prolongé la médiane de survie des patients MHCCR [59; 60]. La chimiothérapie conventionnelle combinée aux thérapies ciblées (bevacizumab, cetuximab, panitumumab) améliore la survie sans progression et/ou la survie globale dans plusieurs indications, et notamment le cancer colo rectal métastatique (CCRm)[55; 61-63]. En utilisant la combinaison chimiothérapie associée au cetuximab ou bevacizumab, on obtient des taux de réponses de l'ordre de 75-80% [53] et une corrélation directe entre le taux de réponse tumorale ; le taux de résection a été démontré [18].

Une autre étude menée par *Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab H-R, Lordick F, Hartmann JT, et al.* a évalué le taux de résection chez des patients atteints de MHCCR, initialement non resecables, traités avec une chimiothérapie standard (FOLFOX ou FOLFIRI) en association avec le cetuximab [64]. Cet essai a montré que le taux de résection augmente et passe de 32% (22/68 patients) au Baseline à 60% (41/68) après chimiothérapie ($p < 0.0001$) soit 19 patients en plus; et que la chimiothérapie a un effet statistiquement significatif sur la résecabilité avec $p = 0,039$. (70% de taux de réponse dans les RAS sauvage)[64; 65].

➤ **Patients non répondeurs**

Cependant, environ 20-25% des malades ne sont pas répondeurs [53] et malgré les résultats prometteurs des nouvelles thérapies ciblées, le taux de survie reste modeste (estimé à quelques mois).

➤ **Prise en charge actuelle : non consensuelle, centre-dépendant**

Il n'y a pas de critères bien définis pour déterminer s'il faut faire une chimiothérapie néo-adjuvante ou opérer ces malades d'emblée si une résection est possible. Le protocole de chimiothérapie néo adjuvante n'est également pas codifié. Même si l'utilisation d'une thérapie ciblée anti angiogénique est certaine, la chimiothérapie cytotoxique conventionnelle à associer n'est pas encore bien déterminée. Généralement, un traitement néo- adjuvant (chimiothérapie + thérapie ciblée associée) est en général proposé à aux patients porteurs de plusieurs métastases synchrones, même si ces dernières sont d'emblée opérables (et si leur état le permet) [52].

C. Approche anatomo-pathologique et génétique

➤ **Pattern de métastases hépatiques de cancer colorectal**

Avec l'augmentation croissante du nombre de résections de MHCCR, de nombreuses pièces opératoires ont pu être étudiées et ont permis de mettre en évidence plusieurs pattern de croissance histologique grâce l'analyse de l'interface foie adjacent/métastase. En 1987, Jass et al. ont été parmi les premiers à décrire ces patterns de croissance en remarquant qu'un type de métastases semblait infiltrer le tissu avoisinant et qu'à l'opposé, un autre type de métastases avait plutôt un effet expansif et repoussait le parenchyme adjacent, dans lequel les limites tumorales sont bien définies [66].

Actuellement dans les guidelines, plusieurs patterns de MHCCR sont aujourd'hui d'actualité [67]. Et chaque pattern a une importance sur le plan clinique, avec une réponse plus ou moins bonne au traitement néo adjuvant, un impact sur la survie sans progression et/ou survie globale [68; 69]

➤ **Autres marqueurs histologiques**

Les avancées histologiques ont permis également de mettre en évidence plusieurs marqueurs au sein de ces MHCCR comme l'ECP « endothélial cell prolifération » ou index de prolifération cellulaire endothéliale [70; 71], le MVD « micro vessel density » ou la densité de micro vaisseaux (qui est un autre marqueur de la néo angiogenèse tumorale) décrit par Weidner et al. en 1991 [72], ou le Ki6 qui est un marqueur de la prolifération cellulaire tumorale ou

Tumour Cell Proliferation (TCP) [73].

➤ **Marqueur de réponse à la chimiothérapie**

Plusieurs scores de régression histologique prenant en compte la proportion de cellules tumorales résiduelles identifiées après traitement, par rapport à la surface tumorale initiale, ont été décrits dans la littérature : Score TRG (Tumor regression grade) de Rubbia-Brandt [74], score de Blazer [75], et score de Maru [76].

➤ **Quelques mots sur la génétique**

Le statut des oncogènes RAS (KRAS, NRAS) est systématiquement défini en cas de CCM, tandis que la mutation BRAF confère une résistance aux anti-EGFR [77], le statut RAS sauvage est associé à une sensibilité aux thérapies ciblées anti-EGFR [60; 78].

D. Imagerie oncologique

Parallèlement aux progrès dans le domaine thérapeutique, des recherches ont été menées pour évaluer avec précision les réponses thérapeutiques aux nouveaux agents. L'enjeu pour la radiologie est de pouvoir fournir des informations les plus précises possibles, sur la réponse au traitement. Grâce à l'expertise radiologique la plus adéquate, le patient pourra bénéficier du traitement le plus efficace.

➤ **Généralités**

Le scanner est la modalité d'imagerie la plus utilisée pour le diagnostic des métastases hépatiques du cancer colorectal. L'efficacité des chimiothérapies pré opératoires est également évalué radiologiquement [79; 80]. De nouveaux critères d'évaluation sont utilisés aujourd'hui et certainement plus adaptés aux nouveaux traitements. L'évaluation de la réponse aux thérapies est habituellement faite par des critères d'évaluation aux tumeurs solides RECIST. Ces critères d'évaluation sont progressivement devenus la méthode standard d'évaluation des traitements pour les tumeurs solides (non hématologique), depuis leur introduction en 2000.

Bien que les critères RECIST soient cliniquement pertinents pour les chimiothérapies conventionnelles, cela ne semble pas être le cas pour la nouvelle génération d'agents anti cancéreux, car les agents cibles induisent fréquemment une stabilisation de la maladie plutôt qu'une régression [81-83]. Ainsi, ces thérapies ciblées ont un bénéfice clinique net, mais un faible taux de réponse selon les critères RECIST. Une évaluation morphologique portant

uniquement sur la taille selon RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors) ne serait pas adéquate [81].

➤ **Nouveaux critères d'évaluations thérapeutiques**

En conséquence, plusieurs équipes ont développé de nouveaux critères basés sur la taille, des changements d'atténuations (densité) en tomодensitométrie (TDM) [18; 84; 85], de la perfusion en TDM [86], en imagerie par résonance magnétique [87], en échographie de perfusion [88; 89] ou de nouveaux traceurs en tomographie par émission de position (TEP) [90]. Avec l'avènement de ces nouvelles thérapies, il est important pour le radiologue d'être préparé en utilisant des critères d'évaluation différents de ceux utilisés de manière conventionnelle.

Actuellement plusieurs méthodes d'évaluation, basés sur l'imagerie scannographique, tiennent compte des changements de densité (critères de CHOI et CHOI modifiés et critères de taille et de densité (atténuation) (SACT)) et également une classification utilisant l'aspect morphologique des MHCCR pour juger de la réponse à la chimiothérapie (critères de Chun).

III. JUSTIFICATION DE L'ETUDE

A. Enjeux actuels pour l'imagerie oncologique

Comme nous l'avons souligné, les progrès réalisés ces dernières années dans la prise en charge médico-chirurgicale des patients ont permis une nette augmentation du taux de résécabilité des MHCCR et une amélioration du pronostic de cette maladie. Il est important que tous les patients diagnostiqués à un stade d'emblée métastatique puissent bénéficier de ces progrès et se voient proposer une prise en charge optimale. Mais, malgré ces avancées, la prise en charge des MHCCR reste un challenge important de nos jours car le taux de survie à long terme reste faible [91]. Il apparaît que certains patients diagnostiqués à un stade métastatique sont à tort orientés vers une stratégie palliative avec une réelle « perte de chance ».

La radiologie diagnostique a une place prépondérante. Quand l'imagerie est de pratique courante pour l'évaluation oncologique, l'histologie sur les pièces opératoires n'est pas toujours possible. Ces dernières années, elle a évolué également sur le plan de la technique (séquences limitants les artefacts, épaisseurs de coupe de plus en plus fines, acquisition en double énergie, imagerie de perfusion, spectroscopie, ...) et offre, semble-t-il, de nouvelles ambitions. On

envisagerait :

- l'identification précoce des patients non répondeurs, qui bénéficieraient alors d'un changement thérapeutique précoce, qui leur éviterait la poursuite d'un traitement inefficace, onéreux et à l'origine d'effets secondaires.
- une meilleure appréciation de la métastase à des fins pronostiques et prédictifs de bonne réponse à une chimiothérapie plutôt qu'à une autre.

Ceux-ci passent par le biais d'une évaluation plus précise de la réponse tumorale, et par une caractérisation au plus proche de l'histologie en établissant une carte d'identité ou d'un pattern « radiologique » de la métastase. C'est pourquoi, dans cette étude, nous allons tenter de créer un TRG radiologique à l'aide de critères morphologiques simples et efficaces, pour évaluer la réponse tumorale, et de patterns de métastases radiologiques se rapprochant des patterns histologiques utilisés. A ce jour, aucune étude n'a tenté de réaliser de corrélation entre l'aspect scannographique des métastases hépatiques du cancer colorectal et leurs histologies (TRG et pattern histologique).

Les seules études, qui ont tenté de réaliser une corrélation entre l'imagerie des MHCCR et l'histologie, ont été menées en imagerie par résonance magnétique (IRM). *Donati F, Boraschi P, Pacciardi F et al.* ont notamment fait une étude de corrélation entre l'ADC (Apparent diffusion coefficient) et le TRG histologique [92].

B. Une étude préliminaire

Il s'agit d'une étude préliminaire qui nous servira de base pour une étude appelée Bev-onco radiologique. Elle aura pour but de rechercher des critères prédictifs de bonne réponse à la chimiothérapie néo adjuvante Bev FOLFIRI VS Bev FOLFIRINOX.

Devant la complexité de cette étude, nous avons trouvé judicieux de réaliser une étude préliminaire sur un échantillon de patients présentant des MHCCR opérées.

Le but était d'entraîner les lecteurs à l'analyse morphologique des métastases hépatiques et de donner des pistes de recherche pour l'amélioration de notre grille de lecture.

Partie 2 : Matériel et méthodes

I. PROTOCOLE DE L'ETUDE

Etude mono centrique rétrospective.

A. Critère d'inclusion et d'exclusion

1) Critère d'inclusion

Nous avons un échantillon de 103 lésions (chez 57 patients) tirées du PACS des cliniques universitaires Saint Luc, et constitué de patients opérés entre 2007 et 2017 dans l'institution de MHCCR, traités ou non par thérapie néo adjuvante, et pour lesquels nous disposons des renseignements histologiques :

- le type de pattern histologique
- le TRG histologique
- le caractère synchrone ou métachrone des lésions.
- le caractère R0/R1 de la résection.

2) Critères d'exclusion

- Pas de scanner injecté pré opératoire disponible (IRM, CT non injecté, PET CT, pas d'imagerie disponible)
- L'absence de scanner disponible avant embolisation portale.
- Patient avec ATCD de chirurgie de résection hépatique (récidive sur la tranche de section)
- Lésions retrouvées en histologie mais difficilement identifiables au scanner.

II. METHODE D'EVALUATION

Evaluation de MHCCR en coupe axiale scannographique par deux radiologues, un radiologue junior (lecteur 2) et un radiologue senior spécialisé en imagerie digestive (lecteur 1) en aveugle inter observateurs. Les données histologiques (TRG et pattern histologique) ne sont

pas connues des observateurs. Le recueil des données est réalisé grâce à une grille de lecture comprenant des critères morphologiques préalablement définis. Chaque lésion est répertoriée sur un tableau Excel avec le numéro de coupe sur laquelle l'analyse a été réalisée. Toutes les lésions sont étudiées. L'analyse a été réalisée en fenêtrage hépatique C100 L200

Il n'y aura pas de consensus entre les lecteurs sur les données recueillies.

III. GRILLE DE LECTURE

A. Justification des critères de lecture

Le choix de nos critères radiologiques était basé selon trois axes principaux, à partir :

- Des différents critères d'évaluation actuels adaptés pour les thérapies ciblées et notamment les critères de Chun
- Des descriptions microscopiques des patterns histologiques
- Des critères de réponses histologiques

1) Critères actuellement utilisés pour l'évaluation radiologique des thérapies ciblées.

➤ Critères de Chun.

Les guidelines actuels préconisent que la réponse au traitement Bev-chimio doit être évalué au CT avec de nouveaux critères morphologiques mieux corrélés aux résultats cliniques et histologiques que les critères RECIST [93-95]. Les Critères morphologiques utilisés dans l'étude sont basés sur ces guidelines notamment. les critères de Chun, spécifiques aux MHCCR [94; 96] qui prennent en compte l'interface tumeur/foie adjacent, la structure lésionnelle et la présence ou non d'une couronne tissulaire. Il a été montré que les modifications morphologiques, indépendamment de la taille, étaient corrélées à une réponse histologique, notamment chez les patients atteints de CCR traités par bevacizumab (bev). Et inversement, que le risque de récurrence ne se limite pas uniquement à une modification de taille mais également à de subtils changements morphologiques [94]. Les critères de Chun mettent en évidence trois patterns de réponses morphologiques qui ont été une base pour notre analyse morphologique. Les changements morphologiques ont été schématiquement classés selon 3 patterns morphologiques : réponse optimale, partiel, ou absent.

Ces observations sont recueillies sur un temps portal.

➤ **Critères RECIST**

Les critères RECIST sont basés sur une méthode unidimensionnelle ne mesurant que le plus grand diamètre des lésions cibles et en faisant le calcul de la somme de ces plus longs diamètres pour une modalité d'imagerie donnée [97; 98] .

Ces derniers étant jugés insuffisants [81], il nous paraissait donc indispensable de reprendre les différentes caractéristiques morphologiques utilisées dans l'évaluation oncologique des thérapies ciblées (Chun) comme: la structure , l'interface, les contours, et la prise de contraste lésionnelle.

Les autres classifications qui vont suivre sont également utilisées pour l'évaluation de la réponse aux thérapies ciblées, leurs critères ne sont pas spécifiques des MHCCR. Néanmoins, nous les avons trouvés intéressants pour les appliquer dans notre étude.

➤ **Critère de Choi et Choi modifiés : modification de taille et de densité.**

Benjamin et Choi ont élaboré des critères d'évaluation afin de détecter l'efficacité de l'imatinib chez les patients atteints de tumeurs stromales gastro intestinales (GIST) [99-101]. Ils combinent des changements de densité des tumeurs en unités Hounsfield (UH) et/ou de taille pour évaluer la réponse tumorale. Sur le scanner, la densité la plus basse est généralement visualisée au centre de la lésion secondaire, qui est entourée souvent par une irrégulière et souvent nodulaire couronne de tissu relativement plus dense. Des changements notables en densité (atténuation), mesurés en TDM, ont été observés sous thérapies ciblées. Le rehaussement au scanner, ou la densité après injection de produit de contraste, est lié à la quantité de sang parvenant à la tumeur et donc indirectement à l'angiogenèse tumorale [102; 103]. Ces changements de densité des lésions induits par le traitement sont possiblement associés à la réponse thérapeutique car ils reflètent la nécrose induite par l'inhibition des vaisseaux tumoraux. Inversement, l'augmentation de la densité pourrait être associée à une progression ou à une absence de réponse [104].

2) Basés sur les patterns histologiques.

➤ **Descriptions histologiques.**

Actuellement dans les guidelines anatomo-pathologiques, on met en évidence 4 principaux patterns [67]:

- *le pattern desmoplastic* ou encapsulé= où les cellules tumorales sont séparées du parenchyme hépatique par une couronne de stroma fibreux
- *le pattern expansif* ou pushing= où les cellules hépatiques saines avoisinantes sont

directement plaquées contre les cellules tumorales, sans interface de fibrose.

- *le pattern infiltratif* ou replacement = où les cellules tumorales progressent entre les cellules saines, remplacent les hépatocytes et recrutent les capillaires sinusoides sains.
- pattern mixte.

Dans les récents guidelines [67], un cut off de 50% est utilisé pour définir le pattern prédominant de la métastase lors de l'analyse microscopique de l'interface tumeur/foie adjacent.

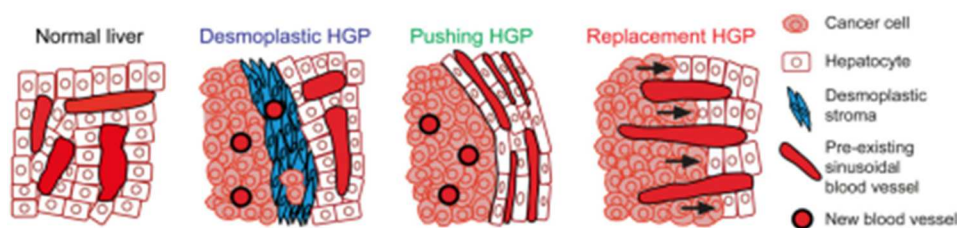


Figure 1: Schémas montrant l'interface entre la métastase et le foie adjacent en fonction des différents patterns de croissances. [118].[124]

➤ **Nos hypothèses radiologiques : du microscopique au macroscopique.**

Il en a découlé plusieurs hypothèses :

- *Le pattern desmoplastic (encapsulé) radiologique* pourrait se traduire par une prise de contraste en couronne périphérique sur le parenchyme hépatique adjacent (lésion encapsulée) en rapport avec le stroma fibreux périphérique.
- *Le pattern Pushing (expansif) radiologique* serait plutôt une lésion aux limites et aux contours relativement nets et réguliers, sans capsule périphérique.
- *Le pattern infiltratif (replacement) radiologique*, par une lésion d'aspect infiltratif, aux limites floues mal définies,

➤ **Capsule fibreuse**

Le caractère fibreux du pattern desmoplastic revenait systématiquement dans les descriptions histologiques ; c'est pourquoi nous avons essayé de trouver macroscopiquement des caractéristiques se rapprochant du tissu fibreux [73]. Certains auteurs parlent même de capsule fibreuse [105-107] et celle-ci pouvant présenter une épaisseur différente ou une circonférence continue ou discontinue selon les études [73; 105-108].

C'est un critère d'analyse radiologique qui a été recherché sous la forme d'une fine prise de contraste péri lésionnelle qu'on appellera dans notre deuxième grille de lecture « couronne périphérique ».

3) Basés sur les critères de réponse histologique

Le but était de rechercher des critères de réponse morphologique liés à l'histologie

a. Principe du TRG : évaluation histologique

La réponse à la chimiothérapie néo adjuvante peut s'évaluer par des critères histologiques sur la pièce opératoire [74]. Les scores de Rubbia-Brandt et de Blazer ont montré que la régression histologique avait une influence sur la survie globale et la survie sans récurrence des malades après résection[74; 75; 109]. Le score le plus utilisé, et évalué dans notre travail, est celui publié par Rubbia-Brandt et son équipe[74]. Ce score s'intéresse au TRG (tumor regression grade) qui prend en compte les taux de nécrose, de fibrose et de cellules tumorales viables. Il permet de classer la réponse tumorale histologique à la chimiothérapie. Il décrit de manière précise le pourcentage de tumeurs résiduelles et permet donc une évaluation très précise de la réponse thérapeutique. Ce score varie de 1 à 5 :

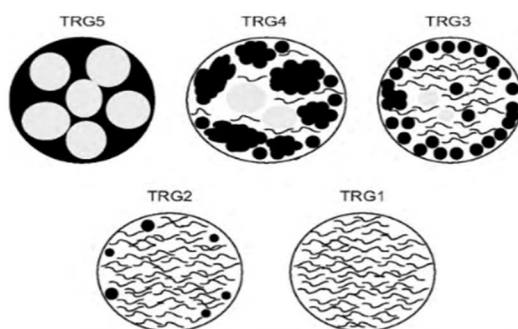


Figure 2: Schémas représentant les différents grades de TRG: TRG 5: absence de régression tumorale. [74].

TRG	Description histologique
TRG 1	Régression tumorale complète, pas de tumeur résiduelle, 100% fibrose
TRG 2	Rares cellules tumorales, fibrose dominante
TRG 3	Nombreuses cellules tumorales résiduelles au sein d'une fibrose dominante
TRG 4	Cellules tumorales résiduelles dominantes sur la fibrose
TRG 5	Absence de régression tumorale

Tableau 1: Résumant les définitions historiques propres à chaque TRG.

Le score de Rubbia-Brandt a montré que la régression histologique avait une influence sur

la survie globale et la survie sans récurrence des malades après résection[74; 109] ; Un TRG de 1 ou 2 est corrélé à une survie globale supérieure chez les patients traités par bev-chimio avant résection hépatique[110].

b. Hypothèses radiologiques : transposition de l'aspect microscopique au macroscopique

➤ **Couronne intermédiaire**

Le TRG est associé au pourcentage de tumeur résiduelle. Nos hypothèses étaient que la portion tissulaire intra lésionnelle serait l'équivalent de la tumeur viable résiduelle et sa proportion, par rapport à la taille totale de la lésion, pourrait être en partie corrélée au TRG histologique.

Après traitement par Bev, la tumeur viable résiduelle est principalement située à l'interface entre la lésion et le parenchyme hépatique adjacent [76; 111] Si elle existe, son épaisseur maximale semblerait être un indicateur de réponse histologique à l'évaluation semi quantitative de la réponse[76]. Une fine couronne de tumeur résiduelle à l'interface tumeur/foie adjacent est corrélée à une réponse histologique majeure [112].

➤ **Nécrose**

Les agents cibles induisent fréquemment des nécroses tumorales [85; 103; 113]. Dans cette optique, l'évaluation visuelle du pourcentage de nécrose > ou < à 50% pourrait nous informer de manière indirecte sur la proportion de tumeur viable résiduelle.

➤ **Fibrose intra lésionnelle**

Le TRG histologique, comme vu précédemment, est évaluée de manière histologique entre la proportion de cellules tumorales et la fibrose. C'est pourquoi sur le plan macroscopique nous avons pensé à rechercher la rétraction capsulaire pour les lésions périphériques, comme un signe indirect de fibrose.

➤ **Dilatation des voies biliaires.**

Elle signe l'envahissement de la voie biliaire par compression extrinsèque ou par extension endobiliaire.

➤ **Calcifications**

Nous avons remarqué que dans notre pratique courante, ces calcifications sont relativement

assez présentes. Ces dernières ne sont pas en soit un critère de réponse à la chimiothérapie. Elles seraient plutôt représentatives de la composante mucineuse de la métastase. Cependant, il serait intéressant de suivre leur évolution entre un scanner Baseline et de suivi. Notre hypothèse est que leur augmentation en taille et/ou en nombre pourrait être un signe indirect de réponse à la chimiothérapie sur la composante mucineuse

B. Création de groupes

1) TRG (1-2-3) et (4-5)

Dans le recueil de données et dans le traitement statistique, nous avons fait le choix de regrouper les TRG. Il nous semblait difficile de corréler des données morphologiques à un TRG histologique bien précis. La plupart des articles classait en réponse histologique majeur les TRG 1-2-3 et l'absence de réponse histologique en TRG 4-5 [74; 109].

2) Patterns (D-P) et (R, DR)

Dans le traitement statistique, nous avons formé deux groupes de patterns histologiques pour rechercher un lien avec les données morphologiques.

Nous avons rassemblé les patterns desmoplastic et pushing d'une part et d'autre part, les patterns replacement et mixte

➤ **Hétérogénéité intra lésionnelle**

Il nous paraissait trop ambitieux de pouvoir relier des caractéristiques morphologiques à chaque pattern histologique. Il faut savoir qu'il existe une hétérogénéité intra lésionnelle, ce qui complexifie d'autant plus l'analyse. En effet, au sein de chaque métastase, il peut y avoir un certain pourcentage de chaque pattern à l'analyse microscopique de son interface. Les guidelines établissent un cut off de 50% pour définir le pattern dominant [67]. Il faut également savoir qu'il existe, à part entière, un pattern dit mixte, ou plusieurs patterns peuvent être représenté de manière égale au sein d'une métastase.

➤ **Sur le plan pronostique**

De nombreuses études ont suggéré que les patterns de croissance étaient associés au risque de récurrence et à la survie globale [68; 69]. Plusieurs études ont suggéré que le pattern replacement était lié à une baisse significative de la survie globale [69; 114]. *Eefsen RL et al.*

ont également montré que les patterns mixtes et replacement étaient liés de manière significative à un pronostic plus sombre que le pattern desmoplastic [115].

➤ **Variabilité de la réponse à la chimiothérapie néo adjuvante**

Le pattern replacement répondrait peu au bev : l'hypothèse que, contrairement aux autres patterns qui utilisent la néo angiogenèse, le pattern replacement utilise principalement le recrutement vasculaire [71; 116; 117]. Une étude [118] a repris une cohorte de patients traités par MHCCR recevant une chimiothérapie néo adjuvante bev-chimio dans les mois qui précèdent une chirurgie de résection [119; 120]. Les patterns de croissance et la réponse histologique ont été évalués chez 33 patients avec au total 59 lésions. Le groupe pattern replacement était majoritaire dans le groupe faible répondeur ($p > 0.001$). Dans le pattern replacement, les cellules tumorales sont beaucoup plus résistantes aux anti-angiogéniques, par le recrutement de néo vaisseaux avoisinants « vessel co option » [118].

Plusieurs études ont montré que le pattern desmoplastic répondait mieux aux anti-angiogéniques [63; 121]. Selon *Rikke Lovendahl Eefseb*, les patterns de croissance avec le meilleur taux de réponse au bev sont (sur les 237 patients) :

34.6% pushing (88 patients), 27.6% desmoplastic et 14.8% replacement [122].

IV. RECUEIL DES DONNEES

A. Première grille de lecture

1) **Items et méthode d'évaluation**

La première grille de lecture était composée des critères suivants :

➤ **Critères techniques :**

- **Constructeur**
- **Epaisseur de coupe**
- **Kilovotalge**
- **Qualité du temps du temps portal:** Il est dit optimal s'il y a présence d'un rehaussement des veines sus hépatique, des veines portes et un rehaussement homogène de la rate.

➤ **Critères anatomiques et morphologiques :**

- **Localisation anatomique** selon la segmentation hépatique de Couinaud.
- **Topographie** : centrale ou périphérique. Donnée recueillie sur une coupe axiale. Elle est définie comme distance entre la lésion et la capsule hépatique. Si celle-ci est située à moins de 15mm de cette dernière, la lésion est dit périphérique ; si elle est à plus de 15mm, elle est centrale.
- **Contact vasculaire** : présence ou absence. Elle est définie de manière dynamique. Si la lésion est en contact avec une branche principale du système porte ou d'une veine sus hépatique.
- **La densité de la lésion.** Donnée recueillie sur une coupe bien précise avec une mesure par une ROI (Region Of interest) circulaire comprenant au moins 50% de la surface de la lésion.
- **Densité en foie adjacent**, mesurée sur la même coupe que la lésion et dans le même segment hépatique.
- **La taille de la lésion en mm** : mesure du plus grand diamètre bipariétal de la lésion en mm dans le plan axial sur la coupe sélectionnée.
- **La structure de lésion** : homogène ou hétérogène. Elle est évaluée par une échelle visuelle sur une coupe bien précise, en fonction de l'uniformité tissulaire ou liquidienne de la lésion. Si on retrouve les deux composantes dans la lésion, elle est classée comme mixte.

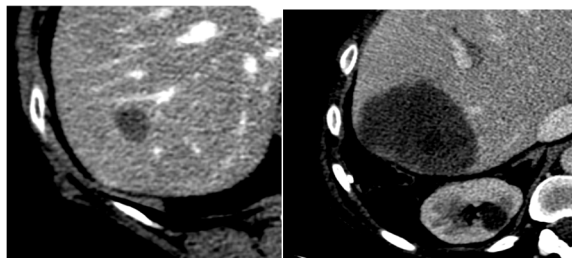


Figure 3: Coupes axiales scannographiques de MHCRR analysant leur structure. A gauche, la lésion présente une structure homogène. A droite, la lésion présente une structure hétérogène.

- **Interface de la lésion** : nette ou floue. Elle est définie sur une coupe axiale bien précise et elle apprécie les limites de la lésion avec le foie adjacent.

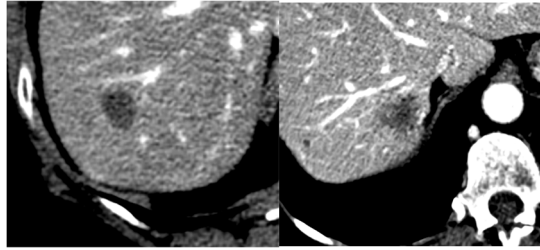


Figure 4: Coupes axiales scannographiques de MHCRR analysant leur interface. A gauche, la lésion présente une interface nette, à droite, la lésion présente une interface floue.

- **Les contours de lésion** : réguliers ou irréguliers. Evaluation par une échelle visuelle sur une coupe axiale pré établie. On définit le caractère irrégulier d'une lésion à partir de 3 lobulations.

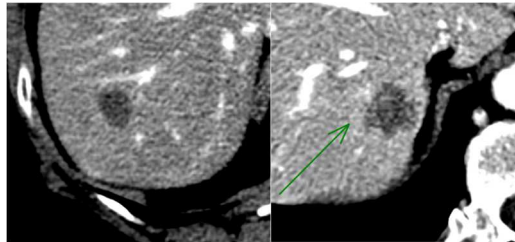


Figure 5: Coupes axiales scannographiques de MHCRR analysant leurs contours. A gauche, la lésion présente des contours réguliers. A droite, la lésion présente des contours irréguliers ; à noter une portion régulière (flèche).

- **La couronne** : présence ou absence. Evaluation visuelle sur une coupe axiale recherchant une prise de contraste tumorale.

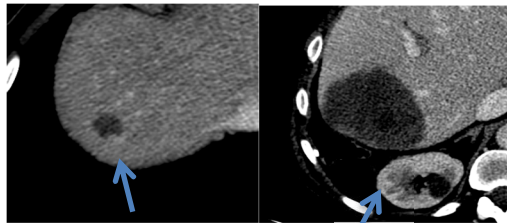


Figure 6: Coupes axiales scannographiques de MHCRR analysant la couronne. A gauche, la lésion présente une prise de contraste sur sa partie postérieure (flèche). A droite, la lésion présente un contraste tissulaire circonférentielle (flèche).

- **Dilatation des voies biliaires intra hépatiques** : présence ou absence.
Evaluation visuelle dynamique avec la présence de fines hypodensités « en rail » péri lésionnelle.
- **Rétraction capsulaire** : présence ou absence. Evaluation par une appréciation visuelle dynamique traduisant une perte de la courbure harmonieuse des contours hépatiques au regard de la lésion.



Figure 7: Coupe axiale scannographique montrant une rétraction capsulaire (flèche)

B. Modification de la première grille de lecture

1) Consensus inter observateurs

Chacun des observateurs lors de la première lecture ont établi des notes et remarques sur les difficultés constatées : les méthodes de mesure, la définition exacte de chaque critère et la significativité des mesures. Nous avons passé en revue quelques iconographies pour mieux nous accorder sur les critères.

2) Modifications et ajouts des nouveaux critères

Nous avons constaté que cette analyse était trop binaire et pouvait nous conduire à trop de subjectivité. Chaque lésion n'était pas parfaitement régulière ou irrégulière, ni complètement floue ou nette. Nous voulions modifier la première grille de lecture avec la création de plusieurs items pour les caractéristiques comme la couronne, la structure, l'interface et les contours. Concernant la couronne, nous avons remarqué lors du premier recueil, la présence de deux types de prises de contraste :

- Une plutôt péri lésionnelle qu'on appellera « couronne périphérique ».
- Une plutôt intra lésionnelle qu'on appellera « couronne intermédiaire ».

On pensait qu'il serait intéressant d'évaluer leur épaisseur, dans la mesure du possible.

Nous nous sommes accordés pour établir un seuil de significativité avec un **cut off de 3mm** car les coupes scannographiques étaient de 3mm.

Après notre première lecture, considérant que nous avons besoin d'un entraînement visuel, nous avons créé le TRG radiologique, qui serait une estimation du TRG histologique ;

La deuxième grille de lecture est créée à deux mois de la première évaluation.

C. 2^{ème} grille de lecture

1) Items et méthode d'évaluation

a. Critères inchangés

- Localisation
- Qualité du temps portal
- Topographie
- Contact vasculaire
- Taille
- Mesure de la densité lésionnelle
- Mesure de la densité dans le foie adjacent
- Dilatation des voies biliaires intra hépatique
- Rétraction capsulaire

b. Critères modifiés

➤ Structure à quatre items :

- Liquide (100%),
- Solide (100%),
- Nécrose intéressant < 50% de la taille de la lésion,
- Nécrose intéressant plus de 50% de la taille de la lésion ;

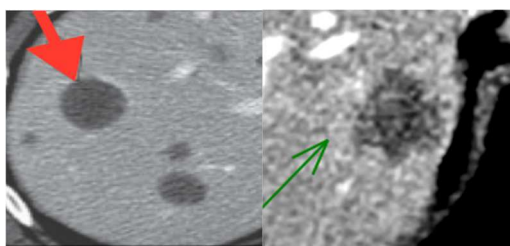


Figure 8: Coupes axiales scannographiques de MHCRR analysant la structure. A gauche, la lésion présente une structure homogène liquidienne (flèche). A droite, la lésion présente une structure homogène tissulaire (flèche)

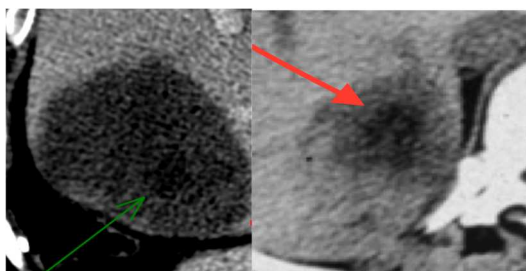


Figure 9: Coupes axiales scannographiques de MHCRR analysant la structure. A gauche, la lésion présente une structure avec une nécrose < 50% de la taille totale de la lésion ; on visualise une hypodensité centrale liquidienne (flèche). A droite, la lésion présente une structure avec une nécrose < 50% de la taille totale de la lésion ; on visualise une hypodensité centrale liquidienne (flèche).

➤ **Interface à trois items**

- Nette (à 100%)
- Floue intéressant <50% de la circonférence totale de la lésion.
- Floue intéressant > 50% de la circonférence totale de la lésion.

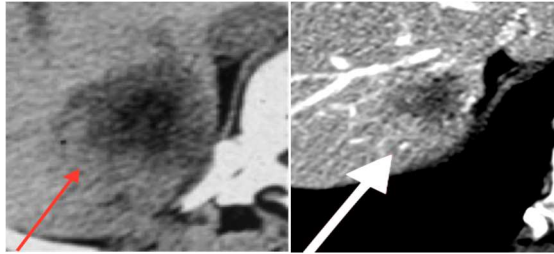


Figure 10: Coupes axiales scannographiques de MHCRR analysant l'interface. A gauche, la lésion présente une interface floue sur moins de 50% de sa circonférence (flèche). A droite, la lésion présente une interface floue sur toute sa circonférence (flèche)

➤ **Contours à 3 items :**

- Réguliers,
- Irréguliers sur < 50% de la circonférence totale de la lésion
- Irréguliers sur > 50% de la circonférence totale de la lésion.

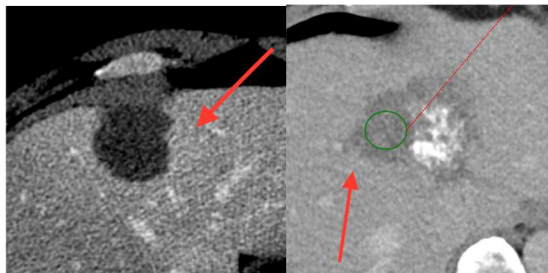


Figure 11: Coupes axiales scannographiques de MHCRR analysant les contours. A gauche, la lésion présente des contours réguliers sur moins de 50% de sa circonférence (flèche). A droite, la lésion présente une irrégularité de toute sa circonférence (flèche).

c. Critères rajoutés

➤ **Calcifications**

- Absence
- Associées à une lésion tissulaire
- Associées à une nécrose <50%
- Associées à une nécrose >50%.

➤ **Couronne intermédiaire**

La couronne intermédiaire est une prise de contraste intra lésionnelle. L'épaisseur maximale est mesurée perpendiculairement à l'interface tumeur et foie adjacent. Le cut off pour la significativité de la mesure est de 3mm. Elle est composée de 4 items :

- Absence
- Présence mesurable (>3mm)
- Présence mais non mesurable (<3mm)
- Présence mais non mesurable car taille de la lésion <10mm

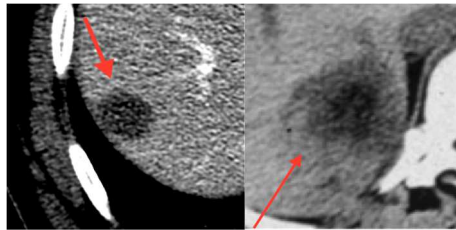


Figure 12: coupes axiales scannographiques de MHCCR analysant la couronne intermédiaire. A gauche, la lésion présente une couronne intermédiaire très fine et non mesurable (flèche). A droite, la lésion présente une couronne intermédiaire mesurable (flèche).

➤ Couronne périphérique

Evaluation de la prise de contraste péri tumorale sur le foie adjacent.

L'épaisseur maximale de la couronne est mesurée perpendiculairement à l'interface entre la lésion et le foie adjacent. Le seuil de mesurabilité est de 3mm. Elle est composée de 3 items :

- Absence
- Présence mesurable (>3mm)
- Présence mais non mesurable

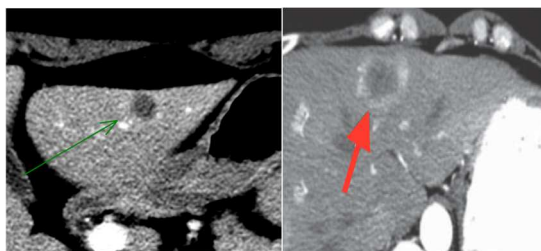


Figure 13: Coupes axiales scannographiques de MHCCR analysant la couronne périphérique. A gauche, la lésion présente une couronne périphérique floue difficilement mesurable (flèche). A droite, la lésion présente une couronne périphérique bien définie et mesurable (< 3mm) (flèche)..

➤ TRG radiologique (TRGR)

Il est classé en deux groupes soit (TRG 1-2-3) ou (4-5).

Notre méthode d'évaluation est visuelle, qui est basée sur la structure, la proportion de couronne intermédiaire par rapport à la taille totale de la lésion et la densité.

Une lésion avec une couronne intermédiaire non mesurable voire absente, présentant une densité basse (<54UH) comparativement au parenchyme hépatique sain adjacent, la présence

d'une nécrose (plutôt >50%), plus au moins associée à des signes de fibrose, était classée dans le groupe TRG1-2-3.

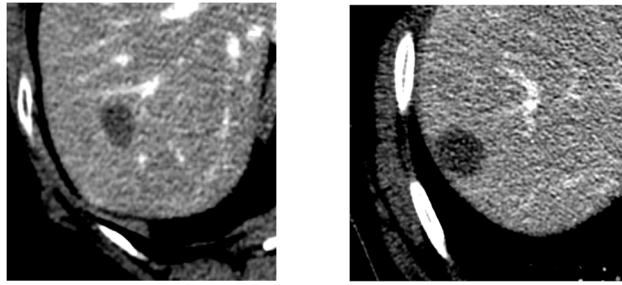


Figure 14: Coupes axiales montrant des MHCCR classées dans le groupe TRG radiologique (1-2-3). A gauche, une MHCCR de base densité, structure purement liquidienne, et pas de couronne visualisée (on note également les contours réguliers et l'interface nette) ; TRG histologique 1. A droite, une MHCCR de base densité, présentant une nécrose >50% avec une fine couronne intermédiaire non mesurable ; TRG histologique 2.

Une lésion présentant une densité élevée proche du parenchyme adjacent, ne présentant pas ou peu de nécrose, une proportion de couronne intermédiaire importante par rapport à la taille totale, était classée TRG4-5.

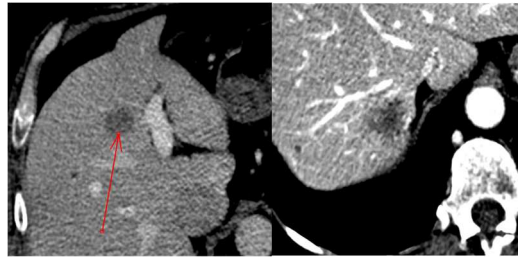


Figure 15: Coupes axiales scannographiques montrant des MHCCR classées dans le groupe TRG radiologique (4-5). A gauche, une MHCCR de haute densité, structure purement tissulaire (flèche), et avec une couronne épaisse ; TRG histologique 4. A droite, une MHCCR de haute densité, de structure majoritairement tissulaire avec une couronne intermédiaire épaisse (à noter l'interface floue et les contours irréguliers) ; TRG histologique 5.

V. METHODOLOGIE STATISTIQUE

L'étude statistique va être réalisée sur les deux grilles de lecture

A. 1^{ère} analyse

Suite aux données recueillies, une première analyse statistique à plusieurs étapes :

- Evaluer la concordance inter observateurs/aux variables qualitatives et quantitatives.
- Rechercher un lien entre les différentes caractéristiques morphologiques recueillies et le TRG histologique: entre les groupes Groupe TRG (1+2+3) et groupe TRG (4+5).
- Recherche d'un lien entre les caractéristiques morphologiques et le pattern histologique : entre les groupes pattern desmoplastic radiologique

(desmoplastic et pushing) et non desmoplastic radiologique (replacement et mixte).

- Analyser la densité :
 - Calcul de la densité moyenne des lésions ayant un TRG histologique compris entre de 1 et 3 ; puis 4 et 5.
 - Identifier le TRG histologique le plus représenté à l'intersection de ses deux moyennes, en réalisant des variations arbitraires successives (permettant donc de modifier l'intervalle de cette intersection).
 - Déterminer les caractéristiques morphologiques des lésions ayant une densité inférieure à la moyenne du groupe TRG (1+2+3)
 - Déterminer les caractéristiques morphologiques des lésions ayant une densité supérieure à la moyenne du groupe TRG (4+5)

Les calculs statistiques seront réalisés sur les données recueillis par le radiologue sénior spécialisé.

B. 2^{ème} analyse

Elle comprend également plusieurs étapes :

- Evaluer la concordance inter observateurs/ aux variables qualitatives et quantitatives.
- Concernant le TRG radiologique :
 - Identifier quel lecteur est le plus concordant avec le TRG histologique
 - Evaluer les concordances des TRG radiologiques entre les deux observateurs
 - Rechercher les lésions discordances
 - Identifier parmi les critères : densité lésionnelle, structure et la couronne intermédiaire, quelles étaient les sources principales de l'absence d'accord
- Rechercher un lien entre les différentes caractéristiques morphologiques recueillies et le TRG histologique pour les deux observateurs : entre les groupes groupe TRG (1+2+3) et groupe TRG (4+5).
- Rechercher un lien entre les caractéristiques morphologiques et le pattern histologique pour les deux observateurs: entre les groupes patterns desmoplastic et pushing, replacement et mixte.

Les calculs statistiques porteront sur les données recueillis par les deux lecteurs.

C. Tests statistiques utilisés

1) **Concordance inter observateurs**

➤ **Evaluation de la concordance des variables qualitatives,**

On utilisera un test du Kappa-Fleiss pour évaluer la concordance. Les classifications suivantes ont été suggérées pour interpréter la force de l'accord en fonction de la valeur Kappa (K) de Cohen (Altman 1999, Landis JR (1977)). Et Fleiss et al. (2003) ont déclaré ceci pour la plupart des applications :

- des valeurs supérieures à 0.75 ou plus peuvent être considérées comme un excellent accord au-delà du hasard,
- des valeurs inférieures à 0.40 environ peuvent être considérées comme un mauvais accord au-delà du hasard,
- des valeurs comprises entre 0.40 et 0.75 peuvent être considérées comme représentatives d'un accord juste à bon au-delà du hasard.

➤ **Evaluation de la concordance des variables quantitatives**

On utilisera le coefficient de corrélation (r) linéaire de Bravais-Pearson. Celui-ci est toujours compris entre +1 et -1 :

- s'il est proche de +1, la corrélation est bonne et dite positive : les accords ont tendance à converger
- s'il est proche de -1, la corrélation est bonne et dite négative : les accords ont tendance à diverger, à s'opposer.
- s'il est proche de 0, il n'y a pas de relation entre les mesures des 2 observateurs.

Dans la pratique, lorsque le coefficient de Pearson est supérieur en valeur absolue au seuil de 0.8, on conclut à une bonne corrélation linéaire et donc à une bonne concordance.

2) **Liens morpho histologiques**

Pour la recherche d'une relation morpho histologique, on utilisera un test du Khi2. L'hypothèse H0 est la suivante : la caractéristique morphologique étudiée est indépendante du TRG histologique. H1 est le rejet de l'hypothèse H0, ce qui signifie la présence d'une dépendance. Si la p-value est supérieure ou égale à 0.05, on accepte H0, i.e. les variables sont indépendantes.

Partie 3 : Résultats

I. PREMIERS RESULTATS

Au final, nous avons retenus 36 lésions réparties chez 24 patients (24 scanners sont réalisés).

Le débit, la dose et le type de produits de contraste n'étaient pas connus.

- Constante physique :
 - 20 examens tomodensitométrique (TDM) à 120kv,
 - 1 TDM à 90kv
 - 1 TDM à 135kv
 - 2 TDM à 140kv.
- Epaisseur de coupe :
 - 23 TDM avec des coupes de 3mm
 - 1 TDM de 5mm.
- Constructeur :
 - 19 TDM réalisés avec Philips
 - 4 TDM avec Siemens
 - 1 TDM avec Toshiba
- Qualité du temps portal :
 - 1 patient avec temps portal non optimal (artérialisé)
- Autres :
 - 1 patient avec stéatose sévère
- Caractéristiques élémentaires de la taille des lésions (en mm)

	Lecteur 1	Lecteur2
Moyenne	19.22	19.69
Ecart-type	14.47	15.24
Minimum	4	5
Maximum	60	77

Tableau 2: Moyenne de la taille des lésions en fonction des lecteurs.

-Les tableaux suivant montrent la distribution en fonction des différentes données cliniques et histologiques. :

➤ **Distribution des TRG histologiques**

	TRG1	TRG2	TRG3	TRG4	TRG5
Effectifs	2	5	14	11	4
%	5.55	13.88	38.88	30.55	11.11

Tableau 3: Répartition des TRG historiques.

-La grande majorité des lésions avait avec un TRG histologique à 3 ou 4 (soit 69,4%),

➤ **Distribution des lésions traitées et non traitées**

Chimiothérapie	oui	non
Effectifs	34	2
%	94.44	5.55

Tableau 4: Répartition des lésions traitées.

➤ **Distribution des patterns histologiques**

Pattern	D	DR	P	R
Effectifs	9	1	9	7
%	52.77	2.77	25	19.44

Tableau 5: Répartition des patterns historiques.

➤ **Distribution des MHCCR synchrones et métachrone**

	Synchrones	Métachrone
Effectifs	26	10
%	72.22	27.77

Tableau 6: Répartition des MHCCR synchrones et métachrone.

II. ANALYSE DE LA PREMIERE GRILLE DE LECTURE

A. Concordance inter observateurs

1) Variables qualitatives

-Pour la localisation anatomique des lésions : hormis les segments SIVa et SVIb, tous les segments sont en parfaite concordance

	Kappa	p-value
Topo centre	0.681	4.44 e-05
Structure	0.215	0.198
Couronne	0.543	0.00113
Interface	0.037	0.824
Contour	0.518	0.00187
Contact	0.28	1.33 e-0.6
Temps portal	0.887	1.01 e-07
Dilatation	0.303	0.0689
Rétraction	0.636	0.000134

Tableau 7: Concordances inter observateurs obtenues pour les différentes variables qualitatives.

-La concordance est très bonne pour l'appréciation du temps portal.

-La concordance est plutôt moyenne pour la topographie, la rétraction capsulaire, les contours et la présence d'une couronne

-La concordance est faible pour le contact vasculaire, la structure, l'interface, et la dilatation des voies biliaires intra hépatiques.

2) Variables quantitatives

	Coefficient-Pearson	Intervalle de confiance 5%
Taille Lésion lecteur 1 vs lecteur 2	0.99	[0.980; 0.994]
Densité Foie lecteur1 vs lecteur 2	0.93	[0.870 ; 0.965]
Densité-Lésion lecteur1 vs lecteur 2	0.72	[0.522 ; 0.851]

Tableau 8: concordances inter observateurs des variables quantitatives

- Taille lésion : une très bonne concordance entre les mesures des 2 observateurs
- Densité foie : une très bonne concordance entre les mesures des 2 observateurs

- Densité Lésion: une concordance non négligeable entre les mesures des 2 observateurs

3) Conclusion

-Concernant les variables qualitatives, une bonne concordance concernant la qualité du temps portal (optimal/non optimal), et une moyenne pour la présence d'une rétraction.

-Concernant les variables quantitatives, nous observons de très bons accords du point de vue des mesures de la densité de la lésion et du foie adjacent et un accord correct concernant les mesures de la taille lésionnelle.

B. Corrélation morpho-histologique

1) Corrélation morphologique et TRG histologique (1-2-3) et (4-5)

Lecteur 1	Structure	Interface	Contours	Couronne	Dilatation	Rétraction
Khi2	0.343	0	0.128	0	0	9.0922e-31
P-value	0.558	1	1	1	1	1

Tableau 9: Valeurs du Khi2 en fonction de la caractéristique morphologique.

Le traitement statistique n'objective pas de lien significatif.

2) Corrélation morphologique et Pattern histologique (D, P) et (R, DR)

Lecteur 1	Structure	Interface	Contours	Couronne	Dilatation	Rétraction
Khi2	0	1.211e-30	1.151e-30	1.151e-30	3.105e-30	0.009
P-value	1.151e-30	1	1	1	1	0.922

Tableau 10: Valeurs du Khi2 en fonction de la caractéristique morphologique

Le traitement statistique n'objective pas de lien significatif.

C. Etude sur les densités des lésions

1) **Moyenne des densités pour les lésions avec un TRG histologique (1-2-3) et (4-5)**

TRG	TRG 1-2-3	TRG 4-5
Densité moyenne	54 UH	61.25 UH
Intervalle-confiance à 5%	[47.34, 60.65]	[50.67, 71.83]

Tableau 11: Moyennes de la densité pour les 2 groupes de TRG

2) **Identification et caractérisation des lésions ayant une densité inférieure à la moyenne du groupe des TRG (1-2-3)**

➤ **TRG histologique prédominants**

- Parmi les 36 lésions, dont la densité est inférieure à la moyenne 54UH, on retrouve 14 lésions soit 38.8%.
- Les TRG1, TRG2 et TRG3 sont prédominants, correspondant à 9 lésions sur 14 soit 64.28% des 14 lésions, et représente 25% de l'ensemble des 36 lésions.
- Le TRG qui semble prédominer est le 3, avec 5 lésions sur 14 soit (42.8%) ;

➤ **Caractéristiques morphologiques prédominantes.**

Les caractéristiques les plus représentées parmi ces 14 lésions :

- L'absence de rétraction (93%)
- Limites nettes (88%)
- Pas de dilatation des voies biliaires (85%)
- Structure homogène (71.5%)
- Topographie périphérique (71.5%)
- Absence de couronne (71.5%)
- Contours réguliers (64.3%)

3) **Identification et caractérisation des lésions ayant une densité supérieure à la moyenne du groupe TRG (4+5)**

➤ **TRG histologiques prédominants**

- Lésions dont la densité est supérieure à la moyenne 61.25UH : 14 lésions sur 36 soit 38.8%.

-Le TRG qui semble prédominer est le TRG4 : 5 lésions sur 14 soit (42.8%) ; à noter que le TRG5 apparaît 2 fois sur 14 (14.2%) ;

-Ainsi si on cumule les TG4 et le TG5, on totalise 50% des lésions avec une densité supérieure à la moyenne.

-A noter aussi que :

-Le TRG 3 apparaît 4 fois, soit 28.5%

-Le TRG 2 apparaît 1 fois, soit 7.1%

-Le TRG 1 apparaît 2 fois soit 14.2%.

➤ **Caractéristiques morphologiques prédominantes**

Ces 14 lésions présentent:

- L'interface nette et l'absence de dilatation des voies biliaires intra hépatiques (100%)
- Absence de rétraction capsulaire (93%)
- Structure homogène (78.5%)
- Absence de couronne (64.2%)
- Topographie périphérique (71.4%)

4) Identification et caractérisation des lésions comprises à l'intersection des moyennes des groupes TRG (1-2-3) et (4-5)

➤ **Variation à 4 UH**

-Lésions dont la densité est comprise entre [57.25 ; 58] soit $54 + 4 = 58$ et $61.25 - 4 = 57.25$:
une seule lésion (TRG 4)

➤ **Variation à 5 UH**

-Lésions dont la densité est comprise entre [56.25 ; 59], soit $54 + 5 = 59$ et $61.25 - 5 = 56.25$:
deux lésions (TRG 4 et TRG 3)

➤ **Variation à 6 UH**

-Lésions dont la densité est comprise entre [55.25 ; 60], soit $54 + 6 = 60$ et $61.25 - 6 = 55.25$:
cinq lésions.

-on constate une prédominance de TRG4.

➤ **Variation à 7 UH**

-Lésions dont la densité est comprise entre [54.25 ; 61], soit $54 + 7 = 61$ et $61.25 - 7 = 54.25$:
6 lésions

-On constate l'absence de TRG1 et relative prédominance relative de TRG4 et TGR3, chacun représentant (40%).

➤ **Entre les deux moyennes**

-Lésions dont la densité est comprise entre [54 ; 61.25] : 8 lésions.

-On constate une prédominance du TRG3 (50%)

III. ANALYSE DE LA 2EME GRILLE DE LECTURE

A. Concordance inter observateurs

1) Variables qualitatives

-On obtient une concordance parfaite pour la localisation anatomique des lésions.

	Kappa	p-value
Topo centre	0.66	7.04e-05
Structure	0.17	0.155
Couronne	1	1.97e-09
Interface	0.33	0.00492
Contour	0.46	0.000129
Contact	0.83	6.35e-07
Temps portal	0.88	1.01 e-07
Dilatation	1	1.97e-09
Rétraction	0.24	0.13

Tableau 12: Concordances obtenues pour chaque variable qualitative.

-La concordance est parfaite pour les calcifications et la dilatation des voies biliaires intra hépatiques.

-La concordance est très bonne pour le contact vasculaire et l'appréciation du temps portal.

-La concordance est plutôt moyenne pour les contours et la topographie des lésions.

-La concordance est faible pour l'interface, la structure, et la rétraction capsulaire.

2) Variables quantitatives

➤ **Degré de concordance des mesures de taille et densité.**

	Coefficient-Pearson	Intervalle de confiance 5%
Taille Lésion lecteur 1 vs lecteur 2	0.949	[0.902 0.974]
Densité Foie	0.88	[0.768 0.935]

lecteur1 vs lecteur 2		
Densité-Lésion	0.64	[0.396 0.801]
lecteur1 vs lecteur 2		

Tableau 13: Concordances inter observateurs des variables quantitatives.

C'est ainsi qu'il ressort :

- Taille de la lésion montre une très bonne concordance entre les mesures des 2 lecteurs (0.949)
- Densité foie adjacent montre une bonne concordance entre les 2 lecteurs (0.88)
- Densité de la lésion montre une concordance non négligeable (0.64)

➤ **Degré de concordance sur les couronnes intermédiaires et périphériques.**

Remarque statistique :

-Le codage de ces deux variables a généré de nouvelles variables à la fois numériques (quantitatives) et qualitatives.

-Ce codage est le plus pratique pour l'enregistrement des données. Cependant le traitement statistique des variables obtenues nous impose de recoder ces variables en les transformant en variables qualitatives (la partie quantitative est transformée en partie qualitative) :

	Couronne intermédiaire	Couronne périphérique
Kappa	0.34	0.17
P-value	0.000586	0.144

Tableau 14: Concordance inter observateurs des couronnes .

-La concordance apparaît mauvaise pour l'évaluation des couronnes.

-A noter, que la concordance est relativement meilleure entre les couronnes intermédiaires.

B. Evaluation de la concordance entre les TRG et identification des discordances

1) Concordance inter observateurs des TRG

	Kappa	p-value
TRGR lecteur2 / lecteur1	0.49	0.00327
TRGR lecteur 2 TRGH	0.44	0.0079
TRGR lecteur1 TRGH	0.38	0.0021

Le degré de concordance entre :

- les TRG radiologiques entre lecteur 2 et lecteur 1 est moyen,
- les TRG radiologiques entre lecteur 2 et le TRG histologique est moyen,
- les TRG radiologiques entre lecteur 1 et le TRG histologique est mauvais.

2) Identification et caractérisation des discordances entre les TRG radiologiques.

➤ **Identification des lésions discordantes**

9 lésions sont à l'origine de cette discordance.

➤ **Caractéristiques morphologiques discordantes parmi les densités, la structure et la couronne intermédiaire.**

Les 2 densités moyennes étant proches, elles n'expliquent pas cette discordance.

L'évaluation des structures pourraient expliquer cette discordance :

- la nécrose < à 50% chez le lecteur 2 apparaît 55.55%, alors que chez le lecteur 1 elle apparaît 33% ;
- dans deux cas, le lecteur 2 décrit une nécrose inférieure à 50% tandis que le lecteur 1 décrit une lésion tissulaire pure.

L'évaluation des couronnes intermédiaire également, il y a une discordance portant sur 8 lésions soit (88.8%) :

- 3 lésions sur les 9 ont eu une couronne mesurée alors que l'autre lecteur décrit une absence de couronne intermédiaire.

C. Liens morphologiques/TRG histologique

1) Traitements des données observées par le lecteur 2

- **Corrélations des données morphologiques qualitatives et le TRG histologique (1-2-3) et (4-5).**

Lect. 2	Structure	Interface	Contours	Calcif	Dilatation	Rétraction
Khi2	1.65	4.66	0.33	7.268e-31	7.2682e-31	0.10
P-value	0.437	0.097	0.846	1	1	0.745

Tableau 16: valeurs du Khi2 en fonction de la caractéristique morphologique.

-Le traitement statistique n'objective pas de lien significatif.

-Les plus grands khi2 sont obtenus pour l'interface (4.665), la structure (1.461) ;

-En augmentant la taille de l'échantillon :

- On peut espérer une dépendance entre l'interface et le contact vasculaire ; et les groupes de TRG histologiques
- Pour la structure, avec un Khi2 entre 1 et 2, la dépendance pourrait être améliorée.

-Les autres valeurs sont assimilables à 0 et correspondent quasiment à l'absence de lien avec les groupes de TRG histologique.

➤ Lien entre variables quantitatives et TRG histologique (1-2-3-4-5)

Remarque : Cette étude ne peut se faire qu'avec le TRG histologique de 1 à 5, qui est assimilable à une variable quantitative.

Lecteur 2	TRG histologique de 1 à 5
Densité lésion	0.37
Densité foie adjacent	0.08
Taille lésion	-0.12

Tableau 17: Corrélation entre les variables quantitatives avec le TRG historique (de 1 à 5).

Il ressort que le lien le plus à prendre en considération est celui qui existe entre la densité de la lésion et le TRG histologique (0.37), bien qu'il reste très moyen.

Les autres caractéristiques (densité foie adjacent et taille de lésion) ont une corrélation négligeable.

2) Traitements des données observées par le lecteur 1

➤ Corrélations des données morphologiques qualitatives observées par l'observateur 1 et le TRG histologique (1-2-3) et (4-5).

Lect. 1	Struct.	Interface	Contours	Calcif.	Dilatation	Rétraction
Khi2	2.261	4.196	2.498	7.268 ^e -31	7.268 ^e -31	3.163
P-value	0.322	0.122	0.2867	1	1	0.075

Tableau 18: Valeurs du Khi2 en fonction de la caractéristique morphologique.

- Le traitement statistique n'objective pas de lien significatif.
- Les plus grand khi2 sont obtenus pour l'interface (4.196), la rétraction capsulaire (3.163), les contours (2.498), la structure (2.261) ;
- En augmentant la taille de l'échantillon :
 - On peut espérer une dépendance entre l'interface, la structure, les contours et la structure et les groupes de TRG histologique.
- Les autres valeurs sont assimilables à 0 et correspondent quasiment à l'absence de lien avec les groupes de TRG histologiques.

➤ **Liens variables quantitatives/TRG histologiques (1-2-3-4-5)**

Cette étude ne peut se faire qu'avec le TRG histologique de 1 à 5, qui est assimilable à une variable quantitative.

Lecteur 1	TRG histologique de 1 à 5
Densité lésion	0.38
Densité foie adjacent	0.07
Taille lésion	-0.05

Tableau 19: Coefficients de corrélation entre les variables quantitatives et les TRG histologique de 1 à 5.

- Il ressort que le lien le plus à prendre en considération est celui qui existe entre la densité de la lésion et le TRG histologique (0.386), bien qu'il reste trop moyen.

3) Lien entre la couronne intermédiaire et le TRG histologique (1-2-3-4-5)

- **Corrélation entre l'épaisseur de la couronne intermédiaire (variable quantitative) / TRG histologique**

Coefficient de corrélation Pearson	Couronne intermédiaire lect.2 (mesure quantitative)	Couronne intermédiaire lect.1 (mesure quantitative)
TRG histologique	-0.11	-0.04

Tableau 20: Coefficients de corrélation entre l'épaisseur de la couronne et le TRG histologique de 1 à 5.

Aucune corrélation entre l'épaisseur de la couronne et le TRG histologique.

➤ **Lien entre les couronnes intermédiaires (variable qualitative) / TRG histologique**

	Couronne intermédiaire Lecteur 2	Couronne intermédiaire Lecteur 1
Khi2	7.47	5.13
p-value	0.112	0.273

Tableau 21: Les valeurs du Khi2 de la couronne intermédiaire calculées chez les deux lecteurs.

-Pas de dépendance significative retrouvée entre la couronne intermédiaire et le TRG histologique.

-Cependant, présence d'un meilleur lien entre le TRG histologique et les mesures du lecteur 2.

D. Liens morphologiques/ Pattern

1) **Traitement des données observées par le lecteur 2**

Lect. 2	Structure	Interface	Contours	Calcificatio n	Dilatation	Rétraction
Khi2	3.56	1.40	2.73	3.59 ^e -30	3.59 ^e -30	6.97 ^e -31
P-value	0.1682	0.495	0.2551	1	1	1

Tableau 22: Valeur du Khi2 en fonction de la caractéristique morphologiques.

-Le traitement statistique n'objective pas de lien significatif.

-Les plus grands khi2 sont obtenus pour la structure (3.564), les contours (2.732), et l'interface (1.406) ;

-En augmentant la taille de l'échantillon :

- On peut espérer une dépendance entre la structure et les contours et les groupes de patterns.

- Pour l'interface, avec un Khi2 entre 1 et 2, la dépendance pourrait être améliorée.

2) Traitement des données observées par le lecteur 1

Lect. 1	Structure	Interface	Contours	Calcification	Dilatation	Rétraction
Khi2	2.91	0.49	1.40	3.59 ^e -30	3.59 ^e -30	1.46
P-value	0.782	0.49	0.49	1	1	0.226

Tableau 23: Valeurs du Khi2 en fonction de la caractéristique morphologique.

-Le traitement statistique n'objective pas de lien significatif.

-Les plus grands khi2 sont obtenus pour la structure (2.914), les contours (1.4062), et la rétraction (1.461) ;

-En augmentant la taille de l'échantillon :

- On peut espérer une dépendance entre la structure et les groupes de patterns si les échantillons étaient de taille plus importante.
- Pour les contours et la rétraction, avec un Khi2 entre 1 et 2, la dépendance pourrait être améliorée.

Partie 4 : Discussion

I. COMMENTAIRES

A. Liens morpho-histologiques.

Notre étude n'a pas montré de liens statistiquement significatifs entre les différentes caractéristiques morphologiques et les groupes TRG histologique (1-2-3) (4-5), ni avec les groupes de patterns histologiques. Cependant, certaines pistes ont pu être mise en évidence.

1) TRG et Pattern radiologique

➤ Lien entre morphologie et TRG histologique

Notre deuxième grille a montré que certains liens pouvaient être espérés si la taille de l'échantillon était plus importante

- L'observation du lecteur 2 a mis en évidence que l'interface tumorale (Khi2=4.685, p-value=0.097) voire la structure (Khi2=1.652, p-value=0.437) étaient les caractéristiques à relever.
- Quant à l'observation du lecteur 1, la structure (Khi2=2.261, p-value=0.322), les contours (Khi2=2.498 ; p-value=0.286), la rétraction capsulaire (Khi2=3.163 ; p-value= 0.075), l'interface ((Khi2=4.196, p-value=0.122) étaient les critères à prendre en compte.

De par la valeur relative des Khi2 (pour chaque lecteur) et par la convergence de certains critères (c'est à dire mis en évidence chez les deux observateurs), on peut espérer l'implication de l'interface, la structure, les contours et la rétraction capsulaire dans la constitution d'un TRG radiologique. Et ceci semble bien en accord avec les classifications actuelles [94; 96].

Les critères relevés par le lecteur 1 semblent plus en accord avec nos hypothèses de départ et ceci va dans le sens de la littérature. L'aspect des MHCCR ayant répondu deviennent homogènes avec une densité basse. L'interface tumeur apparaît bien limitée et les contours réguliers avec un aspect « pseudo kystique » [76; 94] ; et inversement, pour celles n'ayant pas répondu, les contours sont très irréguliers, et l'interface tumorale mal limitée.

Dans ces descriptions, on retrouve nos critères contours, interface et structure. La rétraction capsulaire pour les lésions périphériques, faisait également partie de nos hypothèses comme signe indirect de réponse.

➤ Lien morphologique et pattern

Notre deuxième grille a montré que certains liens pouvaient être espérés si la taille de l'échantillon était plus importante :

- L'observation du lecteur 2 a mis en évidence que les contours (Khi2=2.732, p-value= 0.255) et la structure (Khi2=3.564, p-value= 0.168), voire l'interface (Khi2=1.406, p-value=0.495) étaient les caractéristiques à relever.

- Quant à l'observation du lecteur 1, la structure (Khi2=2.914, p-value= 0.782), voire les contours (Khi2= 1.406, p-value=0.495) et la rétraction (Khi2=1.461, p-value=0.226), étaient les critères à prendre en compte.

De par la valeur relative des Khi2 (pour chacun des deux lecteurs) et par la convergence de certains critères (c'est à dire retrouvés chez les deux lecteurs), on peut espérer l'implication des contours, de la structure, voir l'interface et la rétraction capsulaire dans la constitution d'un pattern radiologique.

Ces critères, qui ressortent le plus, concordent avec nos hypothèses initiales. La rétraction capsulaire (en plus de nous donner des informations sur le TRG histologique), pourrait nous informer sur le contingent fibreux du pattern desmoplastic.

➤ **Première grille de lecture**

Notre première grille de lecture n'apparaît pas concluante : aucune espérance statistique n'est décelée pour la construction d'un TRG et d'un pattern radiologique.

La binarité des critères a probablement laissé moins de choix à l'analyse : aucune lésion n'est totalement homogène ou nette.

Cette binarité des items réduit l'exhaustivité des données ; sur le plan statistique, cette réduction nuit fatalement à l'information. Ce qui pourrait en partie expliquer les résultats de la première grille.

D'autre part, on note que la valeur des Khi2 dans la 2^{ème} grille d'analyse a largement été améliorée. L'explication est qu'une lésion ne peut être étudiée de manière binaire ; c'est un conglomérat de tissu, de nécrose et de fibrose; nos critères sur la 2^{ème} grille de lecture reprenaient cette idée avec nos subdivisions (tissulaire pure, liquidienne pure, nécrose <50%, nécrose >50%). Par exemple, la structure, évaluée de manière binaire (homogène/hétérogène) a présenté un Khi2=0.343 p-value=0.558 pour la corrélation avec le TRG histologique. Le fait d'avoir apporté des subdivisions à ce critère a permis d'augmenter nettement le Khi chez les deux lecteurs, avec un Khi2=2.914 pour le lecteur 1 et Khi2=3.564 pour le lecteur 2.

Les lecteurs ont également eu besoin d'une première observation (1^{ère} grille) pour s'habituer à l'analyse fine des lésions. Le premier recueil n'a peut-être pas été optimal.

Cela confirme d'autant plus l'intérêt de cette étude préliminaire : familiariser les lecteurs avant de poursuivre sur l'étude bev-onco radiologique.

➤ **Au total**

L'amélioration de la valeur des différents Khi2 témoigne qu'une MHCCR ne peut être caractérisée de manière binaire et présente des caractéristiques plus complexes à prendre en compte si on veut trouver une corrélation histologique.

L'interface, la structure, les contours et la rétraction capsulaire pourraient entrer dans la constitution d'un TRG radiologique ; et les contours, la structure, l'interface et la rétraction capsulaire dans la constitution d'un pattern radiologique.

2) Densité lésionnelle

Rappelons que toutes les lésions, ayant une densité inférieure à la moyenne de densité des TRG 1-2-3, sont qualifiées de densité basse.

Toutes les lésions, ayant une densité supérieure à la moyenne de densité des TRG 4-5, sont qualifiées de densité haute.

➤ **Intervalle de densité [54 ; 61.25]**

Nous avons réalisé une analyse plus spécifique de la densité. En effet, nous avons cherché des valeurs de densité pouvant être discriminantes pour évaluer le TRG radiologique.

Pour ce faire, nous avons rassemblé les lésions ayant pour histologie les TRG (1-2-3) et celles avec un TRG (4-5) et calculé les moyennes respectives.

La deuxième étape consistait à rechercher le TRG histologique prédominant entre ces deux moyennes de densité.

Les statistiques ont montré qu'avec un intervalle entre ces deux moyennes soit : [54 ; 61.25], il y avait une prédominance du TRG 3 (50%).

Cette intervalle de densité pourrait être un indicateur supplémentaire en faveur d'un TRG histologique à 3.

➤ **Corrélation densité et TRG histologique.**

Chez les deux observateurs, une meilleure corrélation est trouvée entre la densité lésionnelle (0.38 pour le lecteur 1 et 0.37 pour le lecteur 2) et le TRG histologique (1 à 5), comparativement à la taille de la lésion (-0.121 pour le lecteur 1 et -0.0059 pour le lecteur 2).

Bien qu'elle reste faible, cette dernière peut être une piste d'étude : la densité, plus que la taille tumorale, semble un critère important pour l'évaluation de la réponse thérapeutique. Ce qui semble en accord avec les nouvelles classifications pour l'évaluation aux thérapies ciblées : la taille est peu corrélée à la réponse histologique [81] contrairement à la densité [94; 118].

➤ **Groupes basses et hautes densités**

De prime abord, les caractéristiques des lésions à « basse densité » et à « haute densité » vont à l'encontre de nos hypothèses initiales.

L'analyse statistique des lésions à « basse densité » a montré 88% de lésions à interface nette, et 64.3% de lésions aux contours réguliers. Celle des lésions « à haute densité » a objectivé des pourcentages respectifs de 100%, et 85.7%.

Pourquoi ce résultats? Car le groupe « haute densités » était composé de 50% de lésions à TRG histologique 1,2 et 3.

Nous nous attendions plutôt à trouver dans le groupe « densité haute » beaucoup plus de TRG 4-5 avec une proportion plus importante de lésions floues et irrégulières (et en concordance avec la classification de Chun).

Comment expliquer cela ?

Nous pensons qu'une densité élevée ne correspond pas forcément à une mauvaise réponse histologique (TRG 4-5), car le tissu qui la compose peut-être de la fibrose (dans cas là, il s'agit d'une TRG 1-2-3).

Pour la structure de la lésion, le principe est similaire. L'homogénéité de la lésion ne préjuge pas du type de tissu qui la constitue (tissu tumoral ou fibrose). On trouve 71.5 % pour le groupe « basss densité » et 78.5% pour le groupe « hautes densité ».

➤ **Au total,**

Le critère de densité est un bon outil pour évaluer la réponse histologique. Il semble révéler une corrélation linéaire modérée avec le TRG histologique de 1 à 5 ;

Cependant, la mesure de densité ne peut être utilisée comme seul outil d'évaluation pour la réponse thérapeutique, ni même l'homogénéité tissulaire d'une lésion, car elles ne distinguent pas le caractère tissulaire « tumoral » ou fibreux d'une lésion.

Entre les basses et les hautes densités, l'intervalle de densité [54 ; 61.25] pourrait nous aider à classer les lésions de TRG 3.

3) Analyse des couronnes intermédiaires

➤ **Épaisseur de la couronne intermédiaire et TRG histologique**

L'analyse a cherché une corrélation entre l'épaisseur et le TRG histologique de 1 à 5. Pour les deux lecteurs, une absence totale de corrélation a été montrée avec un coefficient de corrélation mesuré à -0.119 pour le lecteur 2 et -0.042 pour le lecteur 1.

Prendre l'épaisseur de manière isolée n'était pas contributif, et nous pensons que cette épaisseur doit être rapportée à la taille totale de la lésion. Il serait plus judicieux de créer un rapport épaisseur à la taille totale de la lésion et d'étudier la corrélation entre ce rapport et le TRG histologique.

➤ **Absence/présence d'une couronne intermédiaire et TRG histologique.**

Le deuxième traitement statistique a tenté, cette fois-ci, de chercher une dépendance entre la couronne intermédiaire (absence/présence) et le TRG histologique de 1 à 5.

Une dépendance pouvait être espérée avec les deux lecteurs, notamment une dépendance plus forte pour le lecteur 2 ($\text{Khi}^2=7.479$ p-value=0.112) que pour le lecteur 1 ($\text{Khi}^2=5.133$ p-value=0.273). Ce qui semble en cohérence avec nos hypothèses initiales. La couronne intermédiaire pourrait être assimilable à la tumeur viable résiduelle, et par conséquent elle influencerait sur le TRG histologique [76].

➤ **Densité et couronne intermédiaire**

La troisième analyse porte sur les densités. Nous avons recherché les caractéristiques des lésions ayant une densité dite « basse » (inférieure à la moyenne des densités des TRG histologique 1-2-3) et dite « haute ».

L'absence de couronne était plus fréquente dans le groupe des lésions avec des densités basses (71.5%) que dans le groupe avec des hautes densités (64.2%).

La couronne intermédiaire serait plus souvent présente dans les lésions à haute densité. Si l'on considère nos hypothèses[76], ce critère pourrait être une des caractéristiques discriminantes pour différencier les lésions à structure fibreuse ou tissulaire tumorale.

➤ **Au total**

L'épaisseur de la couronne intermédiaire ne montre pas de corrélation avec le TRG histologique. La mesure d'un rapport épaisseur à la taille totale de la lésion serait plus adéquat. Cependant, une dépendance entre la couronne intermédiaire et le TRG histologique peut être espérée ; cette dernière pourrait être un critère discriminant parmi les lésions à haute densité pour différencier les lésions à contingent tumoral ou fibreux.

4) Analyse de la couronne périphérique

Cette donnée était trop peu fréquente pour être exploitable et traitée statistiquement. Sa présence n'a été constatée que 9 fois sur 36 pour le lecteur 1 et 6 fois 36 pour le lecteur 2.

Cette dernière était plutôt visualisée sur les temps « précoce » (2 lésions sur 36), ou sur une stéatose sévère (1 sur 36).

La non visualisation était en partie attendue car on pense que le temps portal homogénéise le parenchyme hépatique et masque cette dernière, un peu comme dans les hyperhémies péri lésionnelles autour des abcès, ou dans les thromboses portales.

Cette idée est d'autant plus défendable qu'on constate qu'elle a été visualisée par les deux lecteurs sur un temps portal précoce.

B. Analyse de la concordance

1) Concordance des variables qualitatives et quantitatives

➤ **1^{er} grille**

L'évaluation globale de la concordance inter lecteurs eu égard aux variables quantitatives reste globalement très moyenne au cours de cette étude.

La première grille de lecture a relevé des concordances moyennes pour la topographie ($k=0.68$), la couronne ($k=0.543$), les contours ($k=0.518$) et la rétraction capsulaire ($k=0.636$) ; faible pour la présence d'une dilatation des voies biliaires intra hépatiques ($k=0.303$) d'un contact vasculaire ($k=0.28$), l'interface ($k=0.03$) et la structure ($k=0.21$).

A noter une concordance parfaite pour la localisation anatomique sauf pour les segments IVa et IVb, et une bonne concordance pour l'évaluation du temps portal.

La faible expérience du lecteur junior quant à l'analyse fine de ce type de lésion peut expliquer ces résultats.

Autre raison probable, la binarité des items a pu jouer un rôle. La majorité des lésions n'était pas totalement régulière, ou nette ; ce qui engendrerait des problèmes de classement, notamment pour le lecteur junior. Une lésion partiellement irrégulière doit-elle être classée en régulière ou irrégulière ? Le recueil apparaissait donc plus difficile.

Concernant les variables quantitatives, une très bonne concordance apparaît pour la mesure de la taille de la lésion ($r=0.99$ et un intervalle de confiance (IC) à 5% entre [0.982 ; 0.994]) et la mesure de densité sur le foie adjacent ($r=0.93$ et IC à 5% entre [0.883 ; 0.961]) et relativement bonne pour la mesure de la densité de la lésion ($r=0.72$ et IC à 5% entre [0.561 ; 0.835])

➤ **2^{ème} grille**

Nous avons amélioré la concordance inter observateurs pour le contact vasculaire ($k=0.83$), la présence d'une dilatation des voies biliaires intra hépatiques ($k=1$) et la localisation anatomique ($k=1$) pour tous les segments.

Même si la concordance relative à l'interface reste faible, elle apparaît légèrement améliorée $k=0.33$.

Les mesures de taille et de densité en foie adjacent restent très bonnes avec $r= 0.94$ IC à 5% [0.91 ; 0.97] et $r=0.88$ IC à 5% [0.79; 0.92].

La rétraction capsulaire est évaluée à $k=0.24$ et montre une baisse importante. Il apparaît que le lecteur junior retranscrit 8 fois la présence d'une rétraction, versus 3 pour le lecteur senior. Cette dernière peut avoir été confondue avec un repli hépatique ou une légère modification de courbure de la capsule flirtant avec la significativité.

La concordance de la mesure de la densité lésionnelle est moyenne avec un $r=0.64$ IC à 5% [0.44 ; 0.78].

La concordance de la structure et des contours ont légèrement diminué avec un $k=0.17$ et 0.46. Mais le critère ayant le plus pâti de la création de subdivision est la couronne.

Les concordances sur les couronnes intermédiaires ($k=0.32$) et périphériques ($k=0.17$) sont assez faibles alors que sur la grille initiale la concordance était moyenne.

2) TRG radiologique et histologique

La concordance entre le TRG radiologique des 2 lecteurs avec le TRG histologique était globalement très moyenne avec un kappa mesuré à 0.44 pour le lecteur 2 et 0.38 pour le lecteur 1. Ceci s'explique en partie car la principale source de discordance entre le TRG radiologique et histologique portait sur des lésions de TRG histologique 3 ou 4, proche en terme microscopique mais également proche sur le plan macroscopique.

Nous pensons que le TRG radiologique peut être amélioré en rajoutant des critères discriminants capables de différencier les MHCCR avec TRG histologique 3 ou 4.

L'intervalle de densité [54 ; 61.25] pourrait peut-être nous aider à classer les lésions TRG radiologique 3.

3) Concordance TRG radiologique des lecteurs et analyse des discordances

La concordance des TRG radiologiques entre les lecteurs était moyenne avec un $k=0.49$. Nous avons remarqué que 9 lésions étaient discordantes.

L'évaluation de la couronne intermédiaire était la plus incriminée avec notamment 3 cas où la couronne est mesurée alors qu'un lecteur décrit une absence.

La structure de la lésion était également une cause de discordance avec un lecteur classant dans deux cas une nécrose <50% quand l'autre décrit une lésion tissulaire.

L'analyse statistique des densités mesurées par les 2 lecteurs étant proches, elles n'expliquent pas cette discordance.

➤ **Au total**

La création de la grille 2 avec plusieurs subdivisions a permis d'un côté d'améliorer la valeur du Khi2 pour les différentes caractéristiques, mais a eu aussi des conséquences sur la concordance.

Elle ne s'est pas améliorée pour les critères de contours, de structure, de couronnes et de rétraction, hormis un petit bénéfice pour la structure.

Dans la conception de notre TRG radiologique, la caractérisation de la couronne intermédiaire était le critère le plus discordant et nécessite ainsi un travail de standardisation plus poussé en amont.

Le TRG radiologique montre une concordance très moyenne avec l'histologie, où les principales discordances portaient sur les TRG histologiques 3 ou 4 ; cela incite à trouver un critère discriminant ces deux TRG (peut-être l'intervalle de densité [54 ; 61.25])

II. LIMITES

A. Statistiques

1) Faible échantillon, rareté de certains critères.

L'effectif faible (n=36 lésions) est la limite intrinsèque de notre étude, limitant la puissance statistique et expliquant probablement la faible significativité de l'ensemble des tests statistiques. Néanmoins, pour obtenir des « pistes » et des « tendances » nous nous sommes basés sur les valeurs relatives du Khi2 et la convergence des critères chez les lecteurs.

Certains critères ont été peu constatés comme la rétraction capsulaire (8 fois sur 36 pour le lecteur 1 ; 3/36 pour le lecteur 2), la couronne périphérique (9/36 pour le lecteur 1 ; 6/36 pour le lecteur 2), la dilatation des voies biliaires intra hépatique (1/36 pour les deux lecteurs) ou

encore les calcifications (1/36 pour les deux lecteurs), limitant leur exploitation sur le plan statistique.

2) Création des groupes TRG et patterns

Nos résultats auraient-ils été meilleurs si nous avions constitué des groupes différents ?

Nous avons décidé de réaliser l'analyse statistique en créant deux groupes de patterns histologiques : groupe desmoplastic (comprenant les patterns histologiques desmoplastic et pushing) ; et un groupe non desmoplastic (comprenant les patterns histologiques replacement et mixte). Nous les avons regroupés en fonction de certaines données de la littérature (de par leur valeur pronostique).

Cependant, dans la littérature, on peut trouver d'autres configurations. L'étude la plus récente (avec une plus grande cohorte composée de 732 patients) a montré que c'est la proportion de patterns dit « non desmoplastic » comprenant les patterns pushing et/ou replacement qui détermine le faible pronostic [123]. Au vu de ces résultats cliniques, les patterns de croissance ont été classés en deux catégories : le groupe pattern desmoplastic appelé dHGP, et le groupe non desmoplastic (comprenant les autres patterns : pushing et/ou replacement et/ou mixte) appelé non dHGP.

Une autre étude récente a choisi de prendre la même classification [124]. Leur configuration était basée sur une analyse microscopique avec comme principe de caractérisation que toute lésion comprenant 100% de patterns desmoplastic était classée dHGP « desmoplastic pur » et que toute lésion comprenant moins de 100% de pattern desmoplastic était classée en « non dHGP » non desmoplastic.

Il nous paraissait difficile de faire la part des choses sur une évaluation radiologique ; nous avons choisi de considérer le pattern replacement et les « autres pattern » car d'un point de vu pronostic, il reste le plus péjoratif comparativement aux autres.

Peut-être qu'il s'agissait d'une des raisons pour lesquelles nous n'avions pas trouvé de corrélation ?

Concernant la formation des groupes de TRG comprenant les grades (1-2-3) et (4-5)

On voulait rester cohérents avec ce qui a été retrouvé dans la littérature [67].

Cependant, on peut se demander si classer le TRG 3 avec le groupe TRG 4 et 5 aurait relever des résultats plus proches de la significativité ?

3) Peu de diversité des lésions

69.4% des lésions de notre étude étaient composées de TRG histologique 3 ou 4 et nous disposions de peu de lésions avec un TRG à 1 ou 5.

Cette limite importante a pu avoir deux impacts principaux : sur la concordance des TRG radiologiques et sur l'analyse des densités.

➤ **Concordance entre TRG radiologiques observées et le TRG histologique**

La grande majorité des discordances entre le TRG radiologique (1-2-3) (4-5) et l'histologie avait lieu quand les lésions avaient un TRG histologique de 3 ou 4.

Les lésions avec un TRG histologique de 3 et 4 sont proches sur le plan microscopique mais également sur le plan macroscopique ; il est plus difficile de les différencier et de les classer. D'autant plus que sur le plan statistique, les TRG histologiques 3 et 4 sont classés dans deux groupes différents (1-2-3) (4-5)

Pour le lecteur 1, 9 discordances sur 10 étaient retrouvées quand le TRG histologique était de 3 ou 4 ; et pour le lecteur 2, 7 sur 11.

La difficulté est encore plus grande quand la grande majorité des lésions présentes dans l'étude avait un TRG histologique à 3 ou 4.

La concordance aurait été meilleure si nous disposions d'une plus grande variété de TRG histologiques. En effet, il est plus difficile de classer un TRH histologique 3 ou 4 qu'un TRG de 1 ou 5.

B. Limite de la transposition microscopique au macroscopique

Plus spécifiquement à la constitution du pattern, notre analyse macroscopique est soumise à une hétérogénéité microscopique de la métastase. Dans les récents guidelines [67], un cut off de 50% est utilisé pour définir le pattern prédominant de la métastase lors de l'analyse microscopique de l'interface tumorale.

On comprend bien que même si une lésion est étiquetée par son pattern prédominant, elle peut être un conglomérat d'autres patterns tout en restant minoritaire.

Il est admis également dans les guidelines l'existence d'un pattern mixte, au cas où les principaux patterns seraient représentés de manière équivalente. Le problème était moindre car, dans notre étude, une seule lésion avait un pattern mixte. De manière générale, c'est le pattern le moins fréquent. Sa fréquence était estimée à 18.6% [115] et 17.6% [68] dans les plus grandes cohortes .

C. Temps portal

1) **Analyse des critères**

Dans notre étude, le temps portal était un critère limitant important, car seul, il ne permet pas de caractériser au mieux nos lésions.

Cela nous a gêné dans l'analyse concernant plusieurs critères morphologiques ;

➤ **Fibrose ou tissu tumoral ?**

La structure des lésions a potentiellement été prise à tort comme « tumorale » alors qu'elle était « fibreuse », car la visualisation de la fibrose est attendue sur des temps plus tardifs, et se traduit par un rehaussement retardé [125].

Cette fibrose est importante à rechercher car elle juge de la réponse à la chimiothérapie néo adjuvante, et elle intervient dans le scoring histologique du TRG [67].

Une lésion fibreuse sera classée comme une bonne réponse histologique, alors qu'une lésion tissulaire tumorale sera considérée comme une mauvaise réponse histologique.

Cela a impacté nos recherches sur les dépendances morphologiques et TRG histologiques, sur l'évaluation de notre TRG radiologique et sur l'étude des densités.

Dans les lésions à densités dites « hautes » et dans la structure homogène « tissulaire », nous ne pouvions pas faire la différence entre les lésions tissulaires tumorale ou fibrotique.

Notre corrélation entre les mesures de densité lésionnelle et le TRG histologique (1 à 5) a pu être également sous estimée.

Aucune dépendance statistique n'a pu être observée sur notre première grille. La structure, évaluée de manière binaire (homogène/hétérogène) a présenté un $\chi^2=0.343$ p-value=0.558 pour la corrélation avec le TRG histologique pour la même raison que cité précédemment.

Notre TRG radiologique a été également impacté car notre critère d'évaluation visuelle comprenait la structure et la densité.

Pour la recherche de fibrose, le seul critère qui pouvait nous orienter était la rétraction capsulaire. Cependant, cette dernière était relativement peu présente (3 lésions sur 36 pour le lecteur sénior ; grille 2). Conscient de son importance, le lecteur junior l'a peut-être diagnostiquée en excès (8/36 ; grille 2)

Nous pensons que nos résultats auraient été meilleurs si nous pouvions distinguer cette fibrose du tissu tumoral.

➤ **Couronne périphérique**

Cette donnée était peu présente; pourtant cette dernière nous aurait aidé pour la construction du pattern radiologique desmoplastic (D, P) [107].

Cette caractéristique s'avère plus complexe. Dans la littérature, un article montre que cette couronne périphérique peut être visible sur le temps artériel [126]. Un autre article montre qu'elle peut être également constatée sur des temps plus tardifs [125]. Si on prend en compte ces deux notions, on comprend mieux pourquoi cette dernière était peu présente sur nos examens. Il semble que l'homogénéisation du foie au temps portal ait masqué cette couronne périphérique ; deux raisons peuvent y répondre :

- Soit cette dernière a une constitution fibrotique
- Soit il s'agit d'une hyperhémie réactionnelle comme lors des processus infectieux ou des thromboses portales

Cette dernière semble être une caractéristique intéressante à explorer davantage :

- Si elle est visualisée au temps artériel, il pourrait s'agir d'un front inflammatoire péri tumoral (néoangiogenèse ?) et spécifique à un pattern histologique ? A l'inverse, si on la constate au temps tardif, il pourrait s'agir de la capsule fibrotique du pattern histologique desmoplastic [76].

2) L'injection

➤ **Injection du produit de contraste : Type, dose et débit de produit de contraste non connu.**

Nous n'avons pas d'information sur le type de produit de contraste utilisé et la dose. Le temps d'acquisition à 60 secondes après injection de produit de contraste est habituellement réalisé pour avoir un rehaussement optimal au temps portal [127] chez un sujet sans défaillance hépatique [128] et ainsi avoir la meilleure détection des métastases [129]. Cependant, le pic de rehaussement hépatique est soumis à des variabilités individuelles comme le volume de contraste injecté ou le débit (un pic retardé si injection lente) ainsi que le type de produit de contraste utilisé [130].

De plus, on s'attend également à une pharmacodynamique beaucoup plus hétérogène du produit de contraste iodé chez les patients atteints de MHCCR car les caractéristiques anthropomorphiques et le statut hémodynamique évoluent au cours de la maladie [131].

Toutes ces données (dose de produit de contraste, type, débit) dont nous n'avons pas connaissance, ont pu perturber nos mesures de densité avec des mesures « faussement basses ou hautes ».

Nous avons également réalisé une mesure de densité sur le foie adjacent, dans le même segment que la lésion. Dans l'immédiat, cette mesure ne nous a pas directement servi, car nous voulions surtout évaluer notre concordance sur cette mesure.

Cette densité nous servira, à l'avenir, à réaliser un rapport de densité entre la lésion et le foie adjacent afin de s'affranchir des variabilités perfusionnelles.

D. Imagerie post chimiothérapie

1) La plupart des lésions étaient traitées

La majorité des patients de notre étude (94.44%) a bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante

➤ **Lésions de petite taille**

Le recueil des données lors de l'analyse a souvent été très difficile. La plupart des lésions était de petite taille, avec 14 lésions sur 36 < à 15mm soit 38.88%. La chimiothérapie a pu, vraisemblablement réduire la taille de manière importante, d'autant plus qu'il s'agissait de patients opérables. Cela a fortement influé sur la concordance inter observateurs, sur l'ensemble des critères, mais surtout sur l'appréciation de la couronne intermédiaire (et le TRG radiologique) avec une mauvaise concordance : elle apparaissait non mesurable dans 50% des cas pour le lecteur 1 et 36% des cas pour le lecteur 2.

Les mesures densités lésionnelles ont été impactées de manière plus modérée.

A l'inverse, si on prend la plus grande lésion de l'étude (mesurée à 80mm par le lecteur 1 et 76mm pour le lecteur 2), à titre d'exemple, aucune discordance entre les observateurs n'est observée.

Du point de vue de la technique, on peut rajouter que le scanner a une précision beaucoup moins bonne pour les MHCCR de taille inférieure à 10mm [129]

Et même en diminuant l'épaisseur de coupe, il n'a pas été démontré une meilleure précision [132]

2) Stéatose post chimiothérapie

Même si nous ne sommes pas dans la capacité de l'objectiver (absence d'acquisition sans injection), nous pensons que notre analyse a pu être mise en difficulté par une stéatose post chimiothérapie. Il est admis que la stéatose induit par le traitement, entraîne des difficultés pour évaluer la réponse des MHCCR au scanner [133].

3) Caractérisation du pattern : influence chimiothérapie et impact sur le recueil des données

➤ **Influence de la chimiothérapie sur le pattern histologique**

Selon plusieurs études, la chimiothérapie néo adjuvante ne modifierait pas le pattern histologique. Ces dernières ont tenté de déterminer la proportion des patterns chez les patients traités et/ou non traités par chimiothérapie néo adjuvante.

Trois études [108; 114; 122] ont étudié séparément la proportion des patterns de croissance chez les patients sans et avec chimiothérapie pré opératoire (bev-chimiothérapie cytotoxique). Une étude [118] a travaillé sur deux cohortes de patients ayant tous reçu une chimiothérapie cytotoxique combinée au bevacizumab ; deux études [71; 134] ont réalisé l'analyse sur des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie néo adjuvante . La proportion des différents patterns ne montrait de différence significative entre les groupes de patients « chémo naïfs », et traités par bev-chimiothérapie [135][118].

Cependant, une étude plus récente laisserait penser le contraire [124]. Il se pourrait que la chimiothérapie néo adjuvante modifierait le pattern initial des métastases et qu'elle transformerait les lésions en pattern desmoplastique. La majorité de nos MHCCR était traitée dans notre étude ; il était difficile de savoir si la retraction était due à au pattern histologique ou à la reponse therapeutique.

➤ **Potentielles modifications macroscopiques.**

Nous pensons qu'une caractérisation du pattern radiologique sur le Baseline aurait été plus adéquat car le traitement a pu modifier les caractéristiques de la lésion [124]. Les caractéristiques macroscopiques du pattern initial sont peut-être devenues plus discrètes ou moins évidentes. Ici, il n'y a que deux patients qui n'ont pas bénéficié de chimiothérapie néo adjuvante (2 lésions sur 36) et il n'y pas de discordance trouvée pour ces deux lésions sur l'ensemble des critères.

4) L'apport du Baseline

➤ **Une imagerie comparative**

Un scanner comparatif nous aurait permis de mieux apprécier les différents critères. Il est toujours plus difficile d'analyser une donnée morphologique à l' instant t, surtout si celle-ci est

discrète, que d'analyser sa modification .Toutes les classifications d'évaluation thérapeutiques reposent sur des imageries comparatives [94; 97-100] ; il nous semble cohérent que pour construire notre TRG radiologique, il en soit de même.

➤ **Outils**

Sur le plan prédictif, il a été montré qu'une lésion avec une densité moyenne élevée en pré thérapeutique est corrélée à une meilleure réponse au traitement et à une survie globale [79]. Une autre étude a notamment montré que la présence d'une prise de contraste retardée au sein des MHCCR lors de l'IRM Baseline (avant chimiothérapie) était prédictive d'une meilleure réponse à la chimiothérapie et à une plus longue survie [136]. Ces notions auraient pu nous aider à la classification du TRG radiologique.

Concernant le pattern, la mise en évidence de la capsule fibreuse du pattern desmoplastic aurait été également plus simple. Après traitement, la fibrose intra lésionnelle peut venir s'ajouter à cette capsule et entraîner des difficultés d'analyse. La visualisation de signe de fibrose sur le Baseline pourrait automatiquement classer la lésion dans le pattern desmoplastic radiologique.

III. OUVERTURE

A. Evaluation oncologique actuelle

1) Place de l'IRM aujourd'hui

Actuellement, il n'y a pas de protocole standardisé quant à la réalisation d'une IRM sur le baseline ou dans le suivi du patient.

➤ **Bénéfices de l'IRM**

L'IRM est supérieure pour la détection comparativement aux autres modalités d'imagerie (et notamment le scanner) [137], et également sur les petites lésions (inférieur à 10mm) [138] Il s'agit également de la meilleure modalité d'imagerie pour évaluer la réponse thérapeutique et pour le suivi oncologique [137]. Une étude montre que la caractéristique morphologique pouvant être la mieux évaluée est la couronne de rehaussement (dans notre étude, couronne intermédiaire), et par ailleurs, également décrite comme la portion de tumeur viable résiduelle et le plus souvent située en périphérie après chimiothérapie [139; 140]. Son imagerie

multimodale avec des séquences comprenant plusieurs temps d'injection est un outil majeur, surtout une caractérisation fine des MHCCR. La diffusion et l'ADC sont des outils d'analyses supplémentaires. Elles peuvent être utilisées pour prédire la réponse aux chimiothérapie cytotoxiques [141].

Pour la résecabilité, L'ADC moyen avant et après traitement a une forte relation avec la taille finale des MHCCR après traitement [142]. La réponse thérapeutique peut également s'évaluer grâce à l'ADC. Les MHCCR ne répondant pas au traitement ont un ADC moyen plus bas que les répondeurs [92].

L'avènement des nouveaux produits de contraste hépato biliaire n'a fait qu'augmenter ses performances dans ces différents domaines [143; 144].

L'IRM est également meilleure que le scanner pour évaluer la réponse thérapeutique sur un foie stéatosique. Ce point n'est pas à négliger sachant que le traitement peut induire une stéatose [133].

➤ **Limites**

L'IRM est soumise à de nombreuses contre indications et nécessite la totale coopération du patient [126]).

B. Les améliorations pour notre étude

1) Concordance et consensus

Malgré nos tentatives pour une meilleure concordance inter observateurs, cette dernière n'était pas optimale pour plusieurs raisons. Il a été bénéfique de pouvoir clairement les identifier et à évaluer leur récurrence. Pour notre prochaine étude, un consensus inter observateurs sera réalisé pour chaque discordance.

2) Echantillon

Nous comptons pouvoir disposer d'un échantillon de lésions beaucoup plus important pour augmenter notre puissance statistique, mais également d'avoir des lésions plus diversifiées dans l'histologie, notamment.

3) Groupe de patterns et TRG

➤ **Pattern**

Concernant le pattern, comme nous l'avons vu, certaines études histologiques plus récentes [123; 124] ont fait le choix de regrouper d'un côté les patterns desmoplastics purs et les autres patterns (desmosplastic inférieur à 100%, remplacement, pushing, et mixte).

Dans notre prochaine étude, nous essaierons deux configurations différentes pour nos statistiques : l'une conforme à notre étude, et l'autre utilisant le groupe desmosplastic pur et le groupe non desmoplastique (pushing et/ou remplacement et/ou mixte).

➤ **TRG**

Concernant notre configuration TRG, on peut également réaliser un classement en TRG radiologique et histologique (1+2+3) et (4+5) d'une part, puis (1+2) et (3+4+5) d'autre part, avec deux statistiques différentes pour évaluer ce qui ressort le plus.

4) Pertinence des critères radiologiques

Certaines études ont constaté que la densité tumorale avec un ROI (sur la cartographie ADC) sur l'ensemble de la lésion n'était pas corrélée à la tumeur résiduelle ; mais mettre un ROI plutôt à la périphérie de lésion était plus représentatif [140].

On pourrait, lors de notre prochaine étude, réaliser une troisième ROI en périphérie de la lésion et rechercher une corrélation avec le TRG.

L'une des idées serait d'observer les pièces opératoires des métastases résectionnées afin d'en retirer une description macroscopique, probablement plus facile à corréler à l'imagerie.

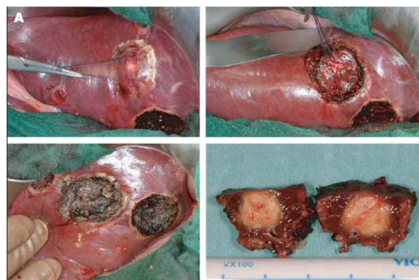


Figure 16: Pièces de métastasesectomies, aspect macroscopique [145].

5) Temps portal et injection

Malheureusement, en pratique, l'évaluation scannographique au temps portal reste habituelle. La réalisation d'un temps artériel et tardif pour caractériser la couronne périphérique ou les lésions fibreuses reste difficile devant les enjeux de radioprotection

Pour pallier aux limites de la mesure de densités lésionnelles, nous réaliserons un rapport entre densité lésionnelle et foie adjacent. En effet établir un rapport de densité comprenant une

mesure dans le même segment tumoral pourrait permettre de s'affranchir des variations perfusionnelles sur un même segment sur deux scanners différents [99-101].

6) Baseline indispensable

Nous aurons à disposition un scanner baseline et pré opératoire.

C. Prochaine étape : étude bev onco radiologique

➤ Principes

Cette étude préliminaire nous servira de base pour une étude radiologique rétrospective ayant pour but principal d'établir les caractéristiques morphologiques de MHCCR prédictifs de bonne réponse à la chimiothérapie néo adjuvante Bev-Folfiri versus Bev-Folfinox à l'aide de l'examen tomodensitométrique. En effet, il existe des incertitudes quant au protocole exact de chimiothérapie néo adjuvante (cycle, cure, durée, combinaison, ...) ; le défi est de trouver le traitement le plus efficace avant chirurgie hépatique, dans le but d'améliorer la survie à long terme [55; 56].

Elle sera basée sur les données obtenues de l'étude bev onco (phase II multicentrique randomisée prospective avec un recrutement sur 3 ans et 1 an de suivi) dont l'objectif était d'analyser la réponse tumorale histologique des MHCCR réséqués après chimiothérapie pré opératoire par bevacizumab associée au FOLFOX ou FOLFIRI dans une cohorte prospective et corréler la réponse histologique aux résultats cliniques des patients.

Pour notre prochaine étude radiologique, nous disposerons pour chaque patient d'un scanner Baseline et d'un scanner pré opératoire comparatif. Chaque métastase sur le scanner Baseline et le scanner pré opératoire sera observée en utilisant les critères morphologiques de notre étude testing. Nous analyserons, a posteriori, les caractéristiques morphologiques les plus redondantes parmi les lésions ayant le mieux répondu à la chimiothérapie bev- folifiri et bev- folfinox.

Partie 5 : Conclusion

Bien que notre étude n'ait pu montrer de résultats significatifs, il semblerait que des pistes de recherche aient été relevées. Elle demeure fondamentalement descriptive et exploratoire.

Pour le TRG radiologique, nous avons suggéré que la mesure de densité était un bon outil d'évaluation de la réponse histologique si elle était associée à d'autres critères morphologiques, notamment pour les lésions à « densités hautes ». Les critères à associer sont probablement l'interface, la structure, les contours et la rétraction capsulaire, mais surtout la couronne intermédiaire. Cette dernière pourrait être discriminante pour différencier les lésions tissulaires fibreuses ou tumorales. Quand des difficultés de classement apparaissent pour les MHCCR de TRG histologique 3 ou 4, l'utilisation de l'intervalle de densité [54 ; 61.25] pourrait nous aider à classer les lésions TRG radiologiques (1-2-3) (4-5).

Pour le pattern histologique, la structure, les contours, l'interface et la rétraction avec le pattern pourraient constituer le pattern radiologique. Nous étions limités pour l'analyse de la couronne périphérique, pour laquelle nous espérons avoir des pistes de recherche pour caractériser notre pattern radiologique.

L'amélioration de la valeur des différents Khi2 sur les deux analyses témoignent qu'une MHCCR doit être analysée de manière fine et exhaustive (avec des critères et des sous-critères), mais avec une répercussion sur la concordance inter lecteurs, où la caractérisation de la couronne intermédiaire doit être la plus standardisée possible.

La compréhension des limites, spécifiques à cette étude, a été nécessaire pour améliorer différents points mais également permis de comprendre les limites de la prise en charge actuelle, dans la caractérisation des MHCCR au scanner.

Cette étude préliminaire a permis aux 2 lecteurs d'être plus aguerris quant à l'analyse fine des lésions et servira de base pour notre étude bev-onco radiologique, avec des pistes et des critères pertinents.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68:394-424
- 2 Registry BC (2018) Belgium: Females, number of invasive tumours by primary site and age group in 2018. Available via <https://kankerregister.org/media/docs/SKRstats/2018/2018-F-BEL-Abs.pdf>
- 3 Registry BC (2012) Cancer survival in Belgium. Available via <https://kankerregister.org/media/docs/publications/CancerSurvivalinBelgium.PDF>
- 4 Registry BC (2015) Cancer Burden in Belgium. Available via https://kankerregister.org/media/docs/publications/BCR_publicatieCancerBurden2016_web160616.pdf
- 5 Cancer INd Stades du cancer colorectal. Available via <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Stades-du-cancer-colorectal>
- 6 Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD, 3rd, Dorfman GS et al (2010) American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 28:493-508
- 7 Kelly H, Goldberg RM (2005) Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J Clin Oncol* 23:4553-4560
- 8 Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K (2016) Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep* 6:29765
- 9 Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD et al (2002) Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 235:759-766
- 10 Cummings LC, Payes JD, Cooper GS (2007) Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer* 109:718-726
- 11 Mella J, Biffin A, Radcliffe AG, Stamatakis JD, Steele RJ (1997) Population-based audit of colorectal cancer management in two UK health regions. Colorectal Cancer Working Group, Royal College of Surgeons of England Clinical Epidemiology and Audit Unit. *Br J Surg* 84:1731-1736
- 12 O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY (2004) Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 96:1420-1425

- 13 Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ (2009) Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 59:225-249
- 14 Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, Köhne CH, Ychou M, Sobrero A et al (2007) Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 43:2037-2045
- 15 Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D et al (2004) Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 240:644-658
- 16 Adam R, Lucidi V, Bismuth H (2004) Hepatic colorectal metastases: methods of improving resectability. *Surg Clin North Am* 84:659-671
- 17 Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciaccio O, Lévi F, Paule B et al (2009) Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 27:1829-1835
- 18 Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH (2005) Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 16:1311-1319
- 19 Jones RP, Hamann S, Malik HZ, Fenwick SW, Poston GJ, Folprecht G (2014) Defined criteria for resectability improves rates of secondary resection after systemic therapy for liver limited metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 50:1590-1601
- 20 Ribero D (2011) Epidemiology and Natural History. In: Capussotti L, (ed) *Surgical Treatment of Colorectal Liver Metastases*. Springer Milan, Milano, pp 1-6
- 21 Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG (2008) Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 247:125-135
- 22 Sorbye H (2014) Recurrence patterns after resection of liver metastases from colorectal cancer. *Recent Results Cancer Res* 203:243-252
- 23 Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H (1999) Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 86:332-337
- 24 Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM, Rosen CB, Harmsen WS, Ilstrup DM (1997) Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. *Arch Surg* 132:505-510; discussion 511
- 25 Farges O, Goutte N, Bendersky N, Falissard B (2012) Incidence and risks of liver resection: an all-inclusive French nationwide study. *Ann Surg* 256:697-704; discussion 704-695
- 26 Kingham TP, Correa-Gallego C, D'Angelica MI, Gönen M, DeMatteo RP, Fong Y et al (2015) Hepatic parenchymal preservation surgery: decreasing morbidity and mortality rates in

- 4,152 resections for malignancy. *Journal of the American College of Surgeons* 220:471-479
- 27 Dimitroulis D, Tsaparas P, Valsami S, Mantas D, Spartalis E, Markakis C et al (2014) Indications, limitations and maneuvers to enable extended hepatectomy: current trends. *World journal of gastroenterology* 20:7887-7893
- 28 Neal CP, Nana GR, Jones M, Cairns V, Ngu W, Isherwood J et al (2017) Repeat hepatectomy is independently associated with favorable long-term outcome in patients with colorectal liver metastases. *Cancer Med* 6:331-338
- 29 Wicherts DA, de Haas RJ, Salloum C, Andreani P, Pascal G, Sotirov D et al (2013) Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. *Br J Surg* 100:808-818
- 30 Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H (2000) Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 232:777-785
- 31 Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, Bachellier P (2004) A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg* 240:1037-1049; discussion 1049-1051
- 32 Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA et al (2012) Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 255:405-414
- 33 Adam R, Miller R, Pitombo M, Wicherts DA, de Haas RJ, Bitsakou G et al (2007) Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 16:525-536, viii
- 34 Imai K, Allard MA, Castro Benitez C, Vibert E, Sa Cunha A, Cherqui D et al (2017) Long-term outcomes of radiofrequency ablation combined with hepatectomy compared with hepatectomy alone for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 104:570-579
- 35 Olthof PB, Huiskens J, Wicherts DA, Huespe PE, Ardiles V, Robles-Campos R et al (2017) Survival after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) for advanced colorectal liver metastases: A case-matched comparison with palliative systemic therapy. *Surgery* 161:909-919
- 36 Torzilli G, Adam R, Viganò L, Imai K, Goransky J, Fontana A et al (2016) Surgery of Colorectal Liver Metastases: Pushing the Limits. *Liver Cancer* 6:80-89
- 37 SFCD CdédI (2009) *CANCEROLOGIE DIGESTIVE : PRATIQUES CHIRURGICALES. RECOMMANDATIONS DE LA SOCIETE FRANCAISE DE CHIRURGIE DIGESTIVE (SFCD) ET DE L'ASSOCIATION DE CHIRURGIE HEPATOBILIAIRE ET DE TRANSPLANTATION HEPATIQUE (ACHBT)*,

- 38 Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, Curley SA, Vauthey JN (2002) Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg* 137:675-680; discussion 680-671
- 39 Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D (2006) Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 13:1271-1280
- 40 SNFGE Thesaurus National de Cancerologie Digestive (TNCD). Available via <https://www.snfge.org/tncd>
- 41 Adam R, Aloia T, Lévi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B et al (2007) Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol* 25:4593-4602
- 42 Suzuki K, Muto Y, Ichida K, Fukui T, Takayama Y, Kakizawa N et al (2017) Morphological response contributes to patient selection for rescue liver resection in chemotherapy patients with initially un-resectable colorectal liver metastasis. *Oncol Lett* 14:1491-1499
- 43 Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D et al (2016) ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 27:1386-1422
- 44 Conroy T, Gory-Delabaere G, Adenis A, Bosquet L, Bouché O, Louvet C et al (2004) [Clinical practice guideline: 2003 update of Standards, Options et Recommendations for first line palliative chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer (summary report)]. *Bull Cancer* 91:759-768
- 45 de Haas RJ, Wicherts DA, Salloum C, Andreani P, Sotirov D, Adam R et al (2010) Long-term outcomes after hepatic resection for colorectal metastases in young patients. *Cancer* 116:647-658
- 46 Guimbaud R (2003) [What are the roles of neoadjuvant, adjuvant and palliative chemotherapy in the management of hepatic metastasis of colorectal origin?]. *Gastroenterol Clin Biol* 27 Spec No 2:B14-15, b63-79
- 47 Takatsuki M, Tokunaga S, Uchida S, Sakoda M, Shirabe K, Beppu T et al (2016) Evaluation of resectability after neoadjuvant chemotherapy for primary non-resectable colorectal liver metastases: A multicenter study. *Eur J Surg Oncol* 42:184-189
- 48 Wang CC, Li J (2012) An update on chemotherapy of colorectal liver metastases. *World journal of gastroenterology* 18:25-33
- 49 Adams RB, Haller DG, Roh MS (2006) Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement by Abdalla et al. *Ann Surg Oncol* 13:1281-1283
- 50 Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M (2006) Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 94:982-999

- 51 de Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, Pascal G, Saliba F, Ichai P et al (2011) Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short- and long-term outcomes after hepatic resection. *Ann Surg* 253:1069-1079
- 52 Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, Zielinski C, Tamandl D, Gruenberger T (2008) Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases. *BMC cancer* 8:120-120
- 53 Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B et al (2004) Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 240:1052-1061; discussion 1061-1054
- 54 Andres A, Majno PE, Morel P, Rubbia-Brandt L, Giostra E, Gervaz P et al (2008) Improved long-term outcome of surgery for advanced colorectal liver metastases: reasons and implications for management on the basis of a severity score. *Ann Surg Oncol* 15:134-143
- 55 Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P et al (2008) Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 371:1007-1016
- 56 Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P et al (2013) Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1208-1215
- 57 Hebbar M, Chibaudel B, André T, Mineur L, Smith D, Louvet C et al (2015) FOLFOX4 versus sequential dose-dense FOLFOX7 followed by FOLFIRI in patients with resectable metastatic colorectal cancer (MIROX): a pragmatic approach to chemotherapy timing with perioperative or postoperative chemotherapy from an open-label, randomized phase III trial. *Ann Oncol* 26:340-347
- 58 Ismaili N (2011) Treatment of colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol* 9:154
- 59 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A et al (2004) Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351:337-345
- 60 Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A et al (2009) Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360:1408-1417
- 61 Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB et al (2013) Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1077-1085

- 62 Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M et al (2010) Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 28:4697-4705
- 63 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et al (2004) Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335-2342
- 64 Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT et al (2010) Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 11:38-47
- 65 Klinger M, Tamandl D, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Kaczirek K et al (2010) Bevacizumab improves pathological response of colorectal cancer liver metastases treated with XELOX/FOLFOX. *Ann Surg Oncol* 17:2059-2065
- 66 Jass JR, Love SB, Northover JM (1987) A new prognostic classification of rectal cancer. *Lancet* 1:1303-1306
- 67 van Dam PJ, van der Stok EP, Teuwen LA, Van den Eynden GG, Illemann M, Frentzas S et al (2017) International consensus guidelines for scoring the histopathological growth patterns of liver metastasis. *Br J Cancer* 117:1427-1441
- 68 Nielsen K, Rolff HC, Eefsen RL, Vainer B (2014) The morphological growth patterns of colorectal liver metastases are prognostic for overall survival. *Mod Pathol* 27:1641-1648
- 69 Van den Eynden GG, Bird NC, Majeed AW, Van Laere S, Dirix LY, Vermeulen PB (2012) The histological growth pattern of colorectal cancer liver metastases has prognostic value. *Clin Exp Metastasis* 29:541-549
- 70 Eefsen RL, Van den Eynden GG, Høyer-Hansen G, Brodt P, Laerum OD, Vermeulen PB et al (2012) Histopathological growth pattern, proteolysis and angiogenesis in chemo-naïve patients resected for multiple colorectal liver metastases. *J Oncol* 2012:907971
- 71 Vermeulen PB, Colpaert C, Salgado R, Royers R, Hellemans H, Van Den Heuvel E et al (2001) Liver metastases from colorectal adenocarcinomas grow in three patterns with different angiogenesis and desmoplasia. *J Pathol* 195:336-342
- 72 Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J (1991) Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 324:1-8
- 73 Weber JC, Nakano H, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Inoue K, Shimura H et al (2001) Is a proliferation index of cancer cells a reliable prognostic factor after hepatectomy in patients with colorectal liver metastases? *Am J Surg* 182:81-88
- 74 Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V et al (2007) Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in

- patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol* 18:299-304
- 75 Blazer DG, 3rd, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ et al (2008) Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 26:5344-5351
- 76 Maru DM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Agarwal A, Chun YS, Wang H et al (2010) Tumor thickness at the tumor-normal interface: a novel pathologic indicator of chemotherapy response in hepatic colorectal metastases. *Am J Surg Pathol* 34:1287-1294
- 77 Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S, Saletti P et al (2008) Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26:5705-5712
- 78 Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F et al (2009) Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27:663-671
- 79 Ahn SJ, Kim JH, Park SJ, Han JK (2016) Prediction of the therapeutic response after FOLFOX and FOLFIRI treatment for patients with liver metastasis from colorectal cancer using computerized CT texture analysis. *Eur J Radiol* 85:1867-1874
- 80 Fowler KJ, Kaur H, Cash BD, Feig BW, Gage KL, Garcia EM et al (2017) ACR Appropriateness Criteria(®) Pretreatment Staging of Colorectal Cancer. *J Am Coll Radiol* 14:S234-s244
- 81 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45:228-247
- 82 Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C et al (2007) Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 370:2103-2111
- 83 Hudes GR (2007) mTOR as a target for therapy of renal cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 5:772-774
- 84 Smith AD, Shah SN, Rini BI, Lieber ML, Remer EM (2010) Morphology, Attenuation, Size, and Structure (MASS) criteria: assessing response and predicting clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma on antiangiogenic targeted therapy. *AJR Am J Roentgenol* 194:1470-1478
- 85 van der Veldt AA, Meijerink MR, van den Eertwegh AJ, Bex A, de Gast G, Haanen JB et al (2008) Sunitinib for treatment of advanced renal cell cancer: primary tumor response. *Clin Cancer Res* 14:2431-2436
- 86 Fournier LS, Oudard S, Thiam R, Trinquart L, Banu E, Medioni J et al (2010) Metastatic renal carcinoma: evaluation of antiangiogenic therapy with dynamic contrast-enhanced CT. *Radiology* 256:511-518

- 87 de Bazelaire C, Alsop DC, George D, Pedrosa I, Wang Y, Michaelson MD et al (2008) Magnetic resonance imaging-measured blood flow change after antiangiogenic therapy with PTK787/ZK 222584 correlates with clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 14:5548-5554
- 88 Lamuraglia M, Escudier B, Chami L, Schwartz B, Leclère J, Roche A et al (2006) To predict progression-free survival and overall survival in metastatic renal cancer treated with sorafenib: Pilot study using dynamic contrast-enhanced Doppler ultrasound. *European Journal of Cancer* 42:2472-2479
- 89 Lassau N, Chami L, Benatsou B, Peronneau P, Roche A (2007) Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US) with quantification of tumor perfusion: a new diagnostic tool to evaluate the early effects of antiangiogenic treatment. *Eur Radiol* 17 Suppl 6:F89-98
- 90 Hugonnet F, Fournier L, Medioni J, Smadja C, Hindié E, Huchet V et al (2011) Metastatic renal cell carcinoma: relationship between initial metastasis hypoxia, change after 1 month's sunitinib, and therapeutic response: an 18F-fluoromisonidazole PET/CT study. *J Nucl Med* 52:1048-1055
- 91 Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E et al (2015) Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 41:729-741
- 92 Donati F, Boraschi P, Pacciardi F, Cervelli R, Castagna M, Urbani L et al (2017) 3T diffusion-weighted MRI in the response assessment of colorectal liver metastases after chemotherapy: Correlation between ADC value and histological tumour regression grading. *Eur J Radiol* 91:57-65
- 93 Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Taouli B, Vauthey JN (2013) Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 15:91-103
- 94 Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M et al (2009) Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *Jama* 302:2338-2344
- 95 Shindoh J, Loyer EM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Maru DM, Chun YS et al (2012) Optimal morphologic response to preoperative chemotherapy: an alternate outcome end point before resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 30:4566-4572
- 96 Boonsirikamchai P, Asran MA, Maru DM, Vauthey JN, Kaur H, Kopetz S et al (2011) CT findings of response and recurrence, independent of change in tumor size, in colorectal liver metastasis treated with bevacizumab. *AJR Am J Roentgenol* 197:W1060-1066
- 97 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *European*

- Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92:205-216
- 98 Husband JE, Schwartz LH, Spencer J, Ollivier L, King DM, Johnson R et al (2004) Evaluation of the response to treatment of solid tumours - a consensus statement of the International Cancer Imaging Society. *Br J Cancer* 90:2256-2260
- 99 Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL et al (2007) We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* 25:1760-1764
- 100 Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR et al (2007) Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 25:1753-1759
- 101 Nathan PD, Vinayan A, Stott D, Juttla J, Goh V (2010) CT response assessment combining reduction in both size and arterial phase density correlates with time to progression in metastatic renal cancer patients treated with targeted therapies. *Cancer Biol Ther* 9:15-19
- 102 Han KS, Jung DC, Choi HJ, Jeong MS, Cho KS, Joung JY et al (2010) Pretreatment assessment of tumor enhancement on contrast-enhanced computed tomography as a potential predictor of treatment outcome in metastatic renal cell carcinoma patients receiving antiangiogenic therapy. *Cancer* 116:2332-2342
- 103 Rodríguez Faba O, Breda A, Rosales A, Palou J, Algaba F, Maroto Rey P et al (2010) Neoadjuvant temsirolimus effectiveness in downstaging advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 58:307-310
- 104 van der Veldt AA, Haanen JB, van den Eertwegh AJ, Boven E (2010) Targeted therapy for renal cell cancer: current perspectives. *Discov Med* 10:394-405
- 105 Brunner SM, Kesselring R, Rubner C, Martin M, Jeiter T, Boerner T et al (2014) Prognosis according to histochemical analysis of liver metastases removed at liver resection. *Br J Surg* 101:1681-1691
- 106 Morino T, Tanaka J, Tobe T (1991) Clinico-pathological features of liver metastases from colorectal cancer in relation to prognosis. *Nihon Geka Hokan* 60:154-164
- 107 Terayama N, Terada T, Nakanuma Y (1996) Histologic growth patterns of metastatic carcinomas of the liver. *Jpn J Clin Oncol* 26:24-29
- 108 Serrablo A, Paliogiannis P, Pulighe F, Moro SS, Borrego-Estella V, Attene F et al (2016) Impact of novel histopathological factors on the outcomes of liver surgery for colorectal cancer metastases. *Eur J Surg Oncol* 42:1268-1277
- 109 Viganò L, Capussotti L, De Rosa G, De Saussure WO, Mentha G, Rubbia-Brandt L (2013) Liver resection for colorectal metastases after chemotherapy: impact of chemotherapy-

- related liver injuries, pathological tumor response, and micrometastases on long-term survival. *Ann Surg* 258:731-740; discussion 741-732
- 110 Gruenberger T, Arnold D, Rubbia-Brandt L (2012) Pathologic response to bevacizumab-containing chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and its correlation with survival. *Surg Oncol* 21:309-315
- 111 Mentha G, Terraz S, Morel P, Andres A, Giostra E, Roth A et al (2009) Dangerous halo after neoadjuvant chemotherapy and two-step hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 96:95-103
- 112 Shinagare AB, Jagannathan JP, Krajewski KM, Ramaiya NH (2013) Liver metastases in the era of molecular targeted therapy: new faces of treatment response. *AJR Am J Roentgenol* 201:W15-28
- 113 Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, Wilding G, Hudes GR, Bolte O et al (2007) Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol* 8:975-984
- 114 Pinheiro RS, Herman P, Lupinacci RM, Lai Q, Mello ES, Coelho FF et al (2014) Tumor growth pattern as predictor of colorectal liver metastasis recurrence. *Am J Surg* 207:493-498
- 115 Eefsen RL, Vermeulen PB, Christensen IJ, Laerum OD, Mogensen MB, Rolff HC et al (2015) Growth pattern of colorectal liver metastasis as a marker of recurrence risk. *Clin Exp Metastasis* 32:369-381
- 116 Van den Eynden GG, Majeed AW, Illemann M, Vermeulen PB, Bird NC, Høyer-Hansen G et al (2013) The multifaceted role of the microenvironment in liver metastasis: biology and clinical implications. *Cancer Res* 73:2031-2043
- 117 Stessels F, Van den Eynden G, Van der Auwera I, Salgado R, Van den Heuvel E, Harris AL et al (2004) Breast adenocarcinoma liver metastases, in contrast to colorectal cancer liver metastases, display a non-angiogenic growth pattern that preserves the stroma and lacks hypoxia. *Br J Cancer* 90:1429-1436
- 118 Frentzas S, Simoneau E, Bridgeman VL, Vermeulen PB, Foo S, Kostaras E et al (2016) Vessel co-option mediates resistance to anti-angiogenic therapy in liver metastases. *Nat Med* 22:1294-1302
- 119 Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F et al (2008) Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26:1830-1835
- 120 Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, Saffery C, Valle J, Hickish T et al (2011) A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol* 22:2042-2048

- 121 Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W (2004) Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 3:391-400
- 122 Eefsen RL, Engelholm L, Willemoie GL, Van den Eynden GG, Laerum OD, Christensen IJ et al (2016) Microvessel density and endothelial cell proliferation levels in colorectal liver metastases from patients given neo-adjuvant cytotoxic chemotherapy and bevacizumab. *Int J Cancer* 138:1777-1784
- 123 Galjart B, Nierop PMH, van der Stok EP, van den Braak R, Höppener DJ, Daelemans S et al (2019) Angiogenic desmoplastic histopathological growth pattern as a prognostic marker of good outcome in patients with colorectal liver metastases. *Angiogenesis* 22:355-368
- 124 Höppener DJ, Nierop PMH, Herpel E, Rahbari NN, Doukas M, Vermeulen PB et al (2019) Histopathological growth patterns of colorectal liver metastasis exhibit little heterogeneity and can be determined with a high diagnostic accuracy. *Clin Exp Metastasis* 36:311-319
- 125 Cheung HMC, Karanicolas PJ, Hsieh E, Coburn N, Maraj T, Kim JK et al (2018) Late gadolinium enhancement of colorectal liver metastases post-chemotherapy is associated with tumour fibrosis and overall survival post-hepatectomy. *Eur Radiol* 28:3505-3512
- 126 Rojas Llimpe FL, Di Fabio F, Ercolani G, Giampalma E, Cappelli A, Serra C et al (2014) Imaging in resectable colorectal liver metastasis patients with or without preoperative chemotherapy: results of the PROMETEO-01 study. *Br J Cancer* 111:667-673
- 127 Soyer P, Pocard M, Boudiaf M, Abitbol M, Hamzi L, Panis Y et al (2004) Detection of hypovascular hepatic metastases at triple-phase helical CT: sensitivity of phases and comparison with surgical and histopathologic findings. *Radiology* 231:413-420
- 128 Leggett DA, Kelley BB, Bunce IH, Miles KA (1997) Colorectal cancer: diagnostic potential of CT measurements of hepatic perfusion and implications for contrast enhancement protocols. *Radiology* 205:716-720
- 129 Tirumani SH, Kim KW, Nishino M, Howard SA, Krajewski KM, Jagannathan JP et al (2014) Update on the role of imaging in management of metastatic colorectal cancer. *Radiographics* 34:1908-1928
- 130 Heiken JP, Brink JA, McClennan BL, Sagel SS, Forman HP, DiCroce J (1993) Dynamic contrast-enhanced CT of the liver: comparison of contrast medium injection rates and uniphasic and biphasic injection protocols. *Radiology* 187:327-331
- 131 Dercle L, Lu L, Lichtenstein P, Yang H, Wang D, Zhu J et al (2017) Impact of Variability in Portal Venous Phase Acquisition Timing in Tumor Density Measurement and Treatment Response Assessment: Metastatic Colorectal Cancer as a Paradigm. *JCO Clin Cancer Inform* 1:1-8
- 132 Kulinna C, Helmberger T, Kessler M, Reiser M (2001) [Improvement in diagnosis of liver metastases with the multi-detector CT]. *Radiologe* 41:16-23

- 133 Reiter MJ, Hannemann NP, Schwoppe RB, Lisanti CJ, Learn PA (2015) Role of imaging for patients with colorectal hepatic metastases: what the radiologist needs to know. *Abdom Imaging* 40:3029-3042
- 134 Siriwardana PN, Luong TV, Watkins J, Turley H, Ghazaley M, Gatter K et al (2016) Biological and Prognostic Significance of the Morphological Types and Vascular Patterns in Colorectal Liver Metastases (CRLM): Looking Beyond the Tumor Margin. *Medicine (Baltimore)* 95:e2924
- 135 Fernández Moro C, Bozóky B, Gerling M (2018) Growth patterns of colorectal cancer liver metastases and their impact on prognosis: a systematic review. *BMJ Open Gastroenterol* 5:e000217
- 136 Cheung HMC, Karanicolas PJ, Coburn N, Seth V, Law C, Milot L (2019) Delayed tumour enhancement on gadoxetate-enhanced MRI is associated with overall survival in patients with colorectal liver metastases. *Eur Radiol* 29:1032-1038
- 137 Fowler KJ, Linehan DC, Menias CO (2013) Colorectal liver metastases: state of the art imaging. *Ann Surg Oncol* 20:1185-1193
- 138 Niekel MC, Bipat S, Stoker J (2010) Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 257:674-684
- 139 Ng JK, Urbanski SJ, Mangat N, McKay A, Sutherland FR, Dixon E et al (2008) Colorectal liver metastases contract centripetally with a response to chemotherapy: a histomorphologic study. *Cancer* 112:362-371
- 140 Wagner M, Ronot M, Doblaz S, Giraudeau C, Van Beers B, Belghiti J et al (2016) Assessment of the residual tumour of colorectal liver metastases after chemotherapy: diffusion-weighted MR magnetic resonance imaging in the peripheral and entire tumour. *Eur Radiol* 26:206-215
- 141 Beckers RCJ, Lambregts DMJ, Lahaye MJ, Rao SX, Kleinen K, Grootsholten C et al (2018) Advanced imaging to predict response to chemotherapy in colorectal liver metastases - a systematic review. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 20:120-127
- 142 Cui Y, Zhang XP, Sun YS, Tang L, Shen L (2008) Apparent diffusion coefficient: potential imaging biomarker for prediction and early detection of response to chemotherapy in hepatic metastases. *Radiology* 248:894-900
- 143 Frydrychowicz A, Lubner MG, Brown JJ, Merkle EM, Nagle SK, Rofsky NM et al (2012) Hepatobiliary MR imaging with gadolinium-based contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 35:492-511

- 144 van Kessel CS, Buckens CF, van den Bosch MA, van Leeuwen MS, van Hillegersberg R, Verkooijen HM (2012) Preoperative imaging of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 19:2805-2813
- 145 Mentha G, Majno P, Rubbia-Brandt L (2018) Traitement chirurgical des métastases hépatiques et de la tumeur primitive colorectale après chimiothérapie néo-adjuvante. *Hépatogastro- & Oncologie Digestive* 15:199-206

**Analyse de la corrélation entre l'imagerie scannographique et l'histologie des métastases hépatiques de cancer
colorectal: étude préliminaire.**

Objectif : Etablir un TRG et un Pattern radiologique de métastases hépatiques) de cancer colorectal (MHCCR) opérable chez des patients traités ou non par thérapie anti angiogénique et chimiothérapie conventionnelle, en corrélation avec l'histologie (TRG et pattern histologique).

Matériels et méthodes: Dans cette étude rétrospective, nous disposons d'un échantillon de 103 MHCCR, opérées dans les cliniques universitaires saint Luc entre 2007 et 2017 et tirées du PACS, traitées ou non par chimiothérapie néo adjuvante, pour lesquelles nous disposons de données histologiques TRG et pattern. Chaque lésion est analysée sur le scanner préopératoire séparément par deux observateurs. Le recueil des données est réalisé en aveugle en fonction de critères morphologiques bien définis.

Résultats : Nous avons inclus 36 lésions (24 patients). Les tests statistiques n'objectivent pas de lien significatif. Cependant, compte tenu de la valeur relative de certains Khi2, des dépendances peuvent être espérées entre la structure (Khi2=2.26), les contours (Khi2=2.498), la rétraction capsulaire (Khi2=3.16), l'interface (Khi2=4.19) et le TRG histologique. Les dépendances espérées avec les patterns histologiques sont les contours (Khi2=2.73) et la structure (Khi2=3.56), voire l'interface (Khi2=1.40) et la rétraction capsulaire (Khi2=1.46). L'analyse sur les densités a montré un intervalle discriminant [54 ; 61.25] pour définir une MHCCR de TRG 3. Les observateurs ont trouvé une concordance moyenne entre le TRG radiologique et histologique (Kappa à 0.44 et 0.38).

Conclusion : L'analyse de la corrélation entre les critères morphologiques et l'histologie n'a pas montré de corrélation significative, néanmoins des pistes de recherche ont pu être relevées.

L'identification des limites permettra d'améliorer les résultats pour l'étude bev-onco radiologique.

Mots clés : scanner, histologie, métastases hépatiques du cancer colorectal, TRG, Pattern histologique.

**Analysis of the correlation between CT imaging and histology of liver metastases from colorectal cancer: a
preliminary study.**

Goal : Establish a TRG and a radiological pattern of liver metastases (MHCCR) of operable colorectal cancer in patients treated or not with antiangiogenic therapy and conventional chemotherapy, in correlation with the histology (TRG and histological pattern).

Materials and methods: In this retrospective study, we have a sample of 103 MHCCR, operated in the Saint Luc university clinics between 2007 and 2017 and taken from the PACS, treated or not with neoadjuvant chemotherapy, for which we have histological data. TRG and pattern. Each lesion is analyzed on the preoperative CT scan separately by two observers. Data collection is carried out blind according to well-defined morphological criteria.

Results: We included 36 lesions (24 patients). Statistical tests do not find a significant relationship. However, taking into account the value of certain Khi2, dependencies can be expected between the structure (Khi2 = 2.26), the contours (Khi2 = 2.49), capsular retraction (Khi2 = 3.16), the interface (Khi2 = 4.19) and histological TRG. The expected dependencies with the histological patterns are the contours (Khi2 = 2.73) and the structure (Khi2 = 3.56), or even the interface (Khi2 = 1.40) and capsular retraction (Khi2= 1.46). The analysis on the densities showed a discriminating interval [54; 61.25] to define an MHCC of TRG 3. Observers found an average agreement between the radiological and histological TRG (kappa at 0.44 and 0.38)

Conclusion: The analysis of the correlation between the morphological criteria and the histology did not show a significant correlation; nevertheless, avenues of research could be identified.

Identifying the boundaries will improve results for the bev-onco radiological study.

Keywords: CT scan, histology, liver metastases from colorectal cancer, TRG, histological pattern