



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
2018

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

## **THÈSE**

pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de  
Médecine Spécialisée

Par

**Monsieur Matthieu BAYLE**

Lundi 2 juillet 2018

**ANALYSE DES PARAMÈTRES DE PERFUSION EN SCANNER DE  
CARCINOMES HÉPATOCELLULAIRES TRAITÉS PAR DEUX CURES DE  
CHIMIO EMBOLISATION, EN COMPARAISON AVEC L'IRM**

#### **Membres du Jury :**

Présidente : Madame le Professeur Valérie LAURENT

Juges : Monsieur le Professeur Ahmet AYAV

Monsieur le Docteur Damien MANDRY

Monsieur le Docteur Laurent HENNEQUIN



**Président de l'Université de Lorraine** :  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine** :  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen  
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Asseseurs :**

**Premier cycle :** Dr Julien SCALA-BERTOLA

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Président de Conseil Pédagogique :* Pr Bruno CHENUÉL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESIM :* Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Mathias POUSSEL

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -  
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY -  
Emile de LAVERGNE  
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard  
FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc  
GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles  
GROSDIDIER - Oliéro GUERCI  
Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François  
KOHLE  
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain  
LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN -  
Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET -  
Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD -  
François PLENAT - Jean-Marie POLU  
Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD  
Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC -  
Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard  
VAILLANT - Paul VERT  
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE<sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub> Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER  
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,  
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE  
PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE  
GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN  
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE  
PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE  
GÉNÉRALE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie générale*)**

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine générale*)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-  
OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie  
médicale*)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)**

Docteur Patrice GALLET

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

### 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

## **REMERCIEMENTS**

---

## À MON MAÎTRE ET PRÉSIDENTE DE THÈSE

**Madame le Professeur Valérie LAURENT**

*Professeur de Radiologie et imagerie médicale, CHRU Nancy, service d'imagerie de Brabois*

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de présider et de juger ma thèse.

Je vous remercie de m'avoir accompagné tout au long de ce travail, j'ai particulièrement apprécié votre disponibilité et votre dynamisme. J'ai eu la chance de bénéficier de vos enseignements au cours de mon internat, vos connaissances et votre pédagogie seront pour moi un exemple.

Je vous remercie de la confiance que vous m'accordez.

Veillez recevoir dans cette thèse l'expression de ma sincère gratitude et de mon plus grand respect.

## À MON MAÎTRE ET JUGE

**Monsieur le Professeur Ahmet AYAV**

*Professeur de chirurgie générale et digestive, CHRU de Nancy, service de chirurgie digestive de Brabois*

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'accepter de juger mon travail. J'espère qu'il saura retenir votre intérêt.

Veillez trouver ici l'assurance de ma gratitude et de mon profond respect.

## À MON MAÎTRE ET JUGE

**Monsieur le Docteur Damien MANDRY**

*Maître de Conférence des Universités et Praticien Hospitalier en Radiologie et imagerie médicale, CHRU de Nancy, service d'imagerie de Brabois*

Je te remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci de ta disponibilité et de ton accompagnement, depuis mon premier semestre en radiopédiatrie jusqu'à maintenant.

Je te prie de recevoir l'assurance de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

## À MON MAÎTRE ET JUGE

**Monsieur le Docteur Laurent HENNEQUIN**

*Praticien Hospitalier en Radiologie et imagerie médicale, CHR de Mercy, service d'imagerie*

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail et d'y apporter votre expertise en radiologie interventionnelle.

Il témoigne du plaisir que j'ai eu de travailler avec vous au cours de mon semestre à Mercy. Votre dynamisme, votre sens du service et vos qualités humaines seront pour moi un modèle à suivre.

Je vous prie de recevoir ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

## **À tous les médecins qui ont participé à ma formation tout au long de ces études :**

Au Professeur Régent qui m'a fait découvrir la radiologie lors de mon externat, et qui a su me transmettre sa passion pour l'imagerie viscérale. Avec mon plus profond respect.

Aux médecins de radiopédiatrie, et à Nayrouz pour sa pédagogie et pour m'avoir aidé à faire mes premiers pas en radiologie.

Aux Professeurs Blum et Teixeira et à leurs collaborateurs, pour leur exigence et leurs enseignements de grande qualité.

À tous les médecins de Brabois, que j'ai eu la chance de côtoyer au cours de mes 3 stages dans ce service. Au Professeur Valérie Laurent et au Docteur Damien Mandry, cités précédemment. Au Professeur Claudon. À Andrea et Samuel pour leur gentillesse et leur disponibilité lors de mon premier passage. Aux Docteurs Bazin et Boccaccini qui m'ont fait découvrir la radiologie interventionnelle. À Isabelle, Xavier, Clémence Balaj, Clémence Burgain, Mélanie, Marie, Guillaume, Stéphanie, Auréline et Anne-Sophie, car j'admire les médecins que vous êtes.

Aux Docteurs Cécile Frenay et Baptiste Claudon qui m'ont accompagné durant mon petit apparté en rééducation.

Aux Professeurs Bracard, Anxionnat et Braun pour m'avoir enseigné la neuroradiologie. À Emmanuelle, Sophie et Florence que j'ai toujours eu plaisir de revoir au détour de mes gardes.

Aux Docteurs Bassnagel, Grentzinger, Fagniez et Geissler, pour m'avoir fait découvrir cette spécialité passionnante qu'est l'imagerie de la femme. Merci à la formidable équipe de Majorelle pour avoir rendu ce stage encore meilleur.

Aux Docteurs Lefebvre et Bach pour m'avoir fait confiance et m'avoir permis d'approfondir mes connaissances en imagerie de la femme.

Au Docteur Hennequin, et à Toufik, Adriana, Oana, Vincent, Éric, Saad et Olivier, pour l'excellent stage que j'ai passé à Mercy, ça a été un réel plaisir de travailler avec vous.

À mes co-internes, dont beaucoup sont maintenant chefs :

À Liang, Laureline, Muhammed, Anne-Sophie Formery, Mélanie, Radwan, Omar Bakour, Anne-Sophie Guerard, Waled, Rémi, Mathieu Teboul, Guillaume Moreau, Guillaume Bokobza, Rémy, Morgane, Omar Koubaity, Christophe, Mathieu Bonnerot, François Zhu, Sophie Valdenaire, Julia, Ayla, Marie, Aurélie, Pauline, Yousra, Ève, Andrea, Guillaume Bron, Anaïs, Axelle, Olivia, Samir, Romain Domy, Emmanuel, Sophie Boyer, Céline, Victoria, Emeline, Solène, Charles et Alexandre (la « dream team »).

J'ai passé de très bons moments avec vous tous.

Aux internes de ma promo avec lesquels je n'ai pas eu la chance d'être en stage, Aymeric, Édouard et Romain Gillet, et à tous mes autres co-internes !

Aux équipes de manipulateurs, auprès desquels j'ai appris tant de choses. À toutes les secrétaires de nos services qui facilitent notre travail.

À Anne et Raphaël, mes amis depuis le début de mes études. Que de chemin parcouru depuis la P1... À Olivier, Anaïs et au petit Samuel. C'est toujours un plaisir de passer des moments avec vous tous.

À nos voisins et surtout amis Mélissa et P-A, j'aime nos soirées passées ensemble, au Mega 1 ou ailleurs. Vivement la reprise de la Ligue 2.

## À ma famille :

À ma mère. Tu sais, écrire des remerciements pour moi c'est comme écrire une carte postale ou manger une crêpe place Saint Epvre. C'est pas si facile. J'admire ta générosité et ta gentillesse, ainsi que ta façon de voir la vie. Merci pour ton amour et ton soutien infailible.

À mon père, pour les valeurs que tu as su m'apporter. J'ai toujours été impressionné par ta culture et ton raisonnement, qui ont grandement inspiré mon choix pour la médecine. Je te remercie tout particulièrement pour la relecture de ce travail. Et à Corinne bien sûr.

À ma petite sœur Claire, pour notre complicité et notre humour. Bala bala. Je suis très heureux que tu aies trouvé ton Pierre. Merci d'être là pour moi.

À mes grandes sœurs Florence et Aurélie, pour notre relation qui ne change pas, malgré la distance. À Iñaki, Chloé, Yohan, Mila et Alban.

À ma grand-mère, qui a nourri mes passions successives, des dinosaures au commandant Cousteau. Tu aurais été fière de moi. À mon oncle Denis, que j'ai toujours plaisir à revoir.

À mes grands-parents, partis trop tôt, qui auraient été très heureux de me voir aujourd'hui.

À la famille Écrement, que je connais depuis (presque) toujours. À Boris, pour tous nos souvenirs ensemble et nos fous rires. À Pierre, le 3<sup>ème</sup> GI Joe. À Éric pour ta gentillesse, ta disponibilité, et ton pélouche. À Camille, Sarah et Sacha.

À ma belle famille, qui m'a si bien accueilli. À Jeannine, Dominique, Pierre, Paul, Florence.

À Élise, pour tout ce que tu m'as apporté depuis toutes ces années. Nous avons vécu tellement de choses ensemble et tu me connais si bien. Ton humour et ton optimisme illuminent mon quotidien, et nos esprits de contradiction mutuels s'accordent toujours aussi bien (tu ne seras peut-être pas d'accord avec ça). Merci de ton soutien tout au long de ces études et de ton aide essentielle pour la rédaction de ce travail.

À S. et C., qui se reconnaîtront (ou pas).

# SERMENT

---

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer

BF : Blood Flow

BV : Blood Volume

CEL : Chimio Embolisation Lipiodolée

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

EASL : European Association for the Study of the Liver

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

HABF : Hepatic Arterial Blood Flow

HAF : Hepatic Arterial Fraction

HPBF : Hepatic Portal Blood Flow

kV : kilo-volts

mAs : milli-ampères.secondes

MSI : Mean Slope of Increase

MTT : Mean Transit Time

PS : Permeability Surface

RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

ROI : Region Of Interest

TACE : Transarterial Chemoembolization

TCA : Temps de Céphaline Activée

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par Émission de Positons

TNM : Tumor Node Metastasis

TTP : Time To Peak

# TABLE DES MATIERES

---

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>8</b>
<b>SERMENT.....</b>	<b>16</b>
<b>1. PRESENTATION DU SUJET .....</b>	<b>19</b>
<b>1.1. Le Carcinome Hépatocellulaire.....</b>	<b>19</b>
1.1.1. Épidémiologie.....	19
1.1.2. Physiopathologie et anatomopathologie.....	21
1.1.3. Dépistage et diagnostic .....	23
<b>1.2. Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>24</b>
1.2.1. Classifications .....	24
1.2.2. Chimio embolisation lipiodolée .....	26
1.2.3. Évaluation de la réponse tumorale .....	27
<b>1.3. L'imagerie de perfusion hépatique .....</b>	<b>29</b>
1.3.1. Généralités .....	29
1.3.2. Bases théoriques du scanner de perfusion hépatique .....	29
1.3.2.1. Technique d'acquisition .....	30
1.3.2.2. Techniques de recalage.....	31
1.3.2.3. Modélisation .....	32
1.3.2.4. Paramètres de perfusion hépatique .....	35
1.3.3. Autres modalités d'imagerie de perfusion hépatique .....	36
1.3.3.1. IRM .....	36
1.3.3.2. Échographie de contraste .....	37
1.3.3.3. Scintigraphie et tomographie par émission de positons .....	38
<b>1.4. Applications cliniques du scanner de perfusion hépatique.....</b>	<b>38</b>
1.4.1. Hépatopathies .....	38
1.4.2. Métastases hépatiques .....	39
1.4.3. Carcinome Hépatocellulaire.....	39
<b>2. ARTICLE.....</b>	<b>41</b>
<b>3. SYNTHÈSE.....</b>	<b>68</b>
<b>4. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>73</b>

# 1. PRESENTATION DU SUJET

---

## 1.1. Le Carcinome Hépatocellulaire

### 1.1.1. Épidémiologie

Chaque année, 10,9 millions de nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués dans le monde, et 6,7 millions de décès sont liés au cancer. Les cancers les plus fréquents sont ceux du poumon, du sein et du côlon, et les cancers entraînant le plus de décès sont ceux du poumon, de l'estomac et du foie [1].

Le cancer du foie est le 6<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent dans le monde, représentant 7% de l'ensemble des cancers, avec 782000 nouveaux cas par an, et le 2<sup>ème</sup> en terme de mortalité, avec 745000 décès par an [2].

Le Carcinome Hépatocellulaire (CHC) représente 90% des cancers du foie et constitue donc un enjeu majeur de santé publique.

Son incidence augmente progressivement avec l'âge, atteignant un pic à 70 ans. Il existe une prédominance masculine avec un sex ratio estimé à 2,4 [1].

Nation	M	F
Albania	5.8	2.9
Austria	9.3	2.9
Belgium	3.3	1.5
Bosnia-Erzegovina	4.3	1.5
Bulgaria	5.6	2.2
Croatia	7.7	2.4
Czech Republic	5.9	2.4
Denmark	4.0	1.3
Estonia	3.5	1.5
Finland	5.8	2.4
France	10.5	2.2
Germany	6.2	2.2
Great Britain	3.8	1.7
Greece	5.2	2.0
Netherland	2.0	0.8
Hungary	7.5	2.0
Ireland	3.4	1.5
Italy	13.4	4.4
Latvia	4.6	1.8
Lithuania	4.1	1.4
Luxembourg	9.8	3.8
Macedonia	5.3	2.3
Moldova	14.2	4.6
Montenegro	5.3	2.5
Norway	2.2	1.0
Poland	3.1	1.5
Portugal	3.5	1.2
Romania	8.1	3.0
Russia	4.4	1.9
Serbia	4.8	2.6
Slovenia	5.4	1.8
Spain	9.6	2.5
Sweden	3.2	1.4
Switzerland	7.8	2.3
Ukraine	3.2	1.6



**Incidence des tumeurs primitives du foie en fonction de leur répartition géographique.** Schéma extrait de : *European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer, 2012. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J. Hepatol. 56, 908–943*

L'incidence du CHC présente de grandes disparités géographiques, avec les taux les plus élevés en Asie de l'Est et en Afrique sub-saharienne, qui représentent environ 85% des cas de CHC, alors qu'elle est plus faible dans les pays développés.

Cette incidence est en constante augmentation. Il y avait 65000 nouveaux cas en Europe en 2008, et on estime qu'il y en aura 78000 en 2020.

L'incidence en France en 2012 était de 12,1/100000 chez l'homme et 2,4/100000 chez la femme.

Environ 90% des CHC sont associés à des facteurs de risque reconnus comme les hépatites virales chroniques B et C, l'éthylisme chronique, la stéato hépatite non alcoolique et l'exposition à l'aflatoxine.

En Europe, les facteurs de risque les plus fréquents sont l'hépatite C (60-70%), l'alcool (20%) et l'hépatite B (10-15%), tandis qu'en Asie et en Afrique ce sont l'hépatite B (70%), l'hépatite C (20%), l'alcool et l'aflatoxine (10% chacun). Par ailleurs, toutes les causes de cirrhose sont des facteurs de risque de CHC. On estime qu'un tiers des patients ayant une cirrhose auront un CHC au cours de leur vie [3].

### **1.1.2. Physiopathologie et anatomopathologie**

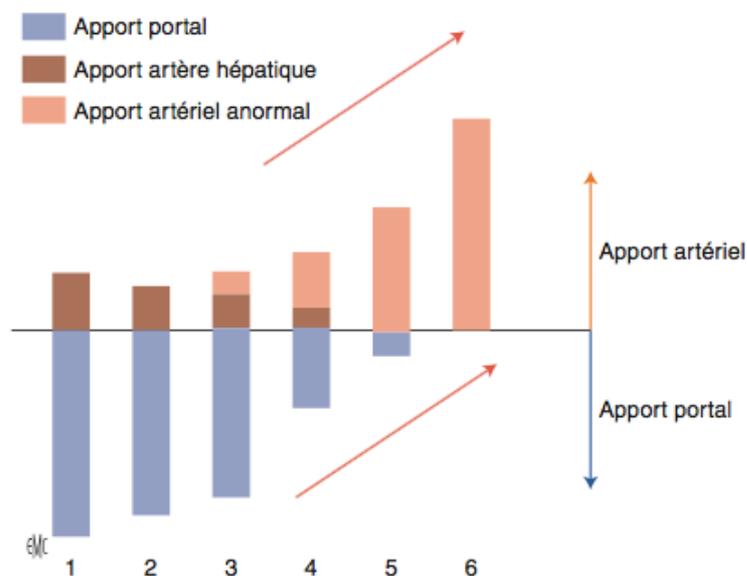
Le CHC se développe sur un foie cirrhotique dans 80-90% des cas [3]. La cirrhose est une pathologie chronique du foie associant nécrose parenchymateuse, développement d'une réaction fibreuse, puis apparition d'une régénération nodulaire. Ces nodules se répartissent en nodules de régénération, nodules dysplasiques et nodules de carcinome hépatocellulaire [4, 5].

Les nodules de régénération sont classés en fonction de leur taille en micronodules (<5mm) ou macronodules (jusqu'à 5cm). Dans la cirrhose micronodulaire, ils sont uniformes et entourés de septas fibreux d'épaisseur constante, tandis que dans la cirrhose macronodulaire ils sont de taille variable et entourés de septas fibreux d'épaisseur également variable, qui confèrent un aspect hétérogène au foie.

Les nodules dysplasiques se distinguent macroscopiquement du foie adjacent par leur forme et leur différence de couleur et de texture [6]. Microscopiquement, on décrit des regroupements cellulaires présentant des atypies cytonucléaires avec une majoration de l'épaisseur des travées hépatocytaires, sans signe de malignité. On distingue les nodules dysplasiques de bas grade, dont l'évolution vers le CHC est controversée, des nodules dysplasiques de haut grade, dont l'évolution vers le CHC serait plus fréquente [7]. La distinction formelle entre nodules dysplasiques de bas grade et de haut grade, et entre

nodule dysplasique de haut grade et CHC est parfois difficile. Il est admis que les phénomènes de capillarisation et de néoangiogénèse accompagnent la transition entre nodules dysplasiques et nodules de CHC [8].

Le CHC est composé de cellules avec des atypies architecturales et une différenciation hépatocellulaire. Cette différenciation est graduée selon la classification d'Edmonson en quatre stades, du plus au moins différencié [9]. Il existe des formes nodulaires (85%) et des formes infiltratives (15%). Ces dernières s'accompagnent fréquemment d'un envahissement veineux, notamment portal, mais aussi biliaire. Les modifications anatomopathologiques caractérisant le CHC et accessibles en imagerie sont l'augmentation de taille du nodule, l'apparition d'une néoangiogénèse responsable de l'artérialisation après l'injection de produit de contraste, la perte de l'apport portal responsable du lavage au temps portal, et l'augmentation de la cellularité responsable de l'augmentation du signal en IRM en pondération T2 [10].



**Hémodynamique de la carcinogénèse hépatique.** Schéma extrait de : F. Legou, F. Pigneur, S. Boussouar, L. Baranes, J. Chalaye, E. Itti, M. Chiaradia, B. Zegai, M. Djabbari, J. Calderaro, A. Laurent, H. Kobeiter, A. Rahmouni, A. Luciani. *Imagerie du carcinome hépatocellulaire. EMC - RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Abdominale - Digestive 2014;9(4):1-20 [Article 33-520-A-20].*

1 : Nodule de régénération. 2 : Nodule dysplasique de bas grade. 3 : Nodule dysplasique de haut grade. 4 : Petit CHC. 5 : CHC bien différencié. 6 : CHC moyennement différencié.

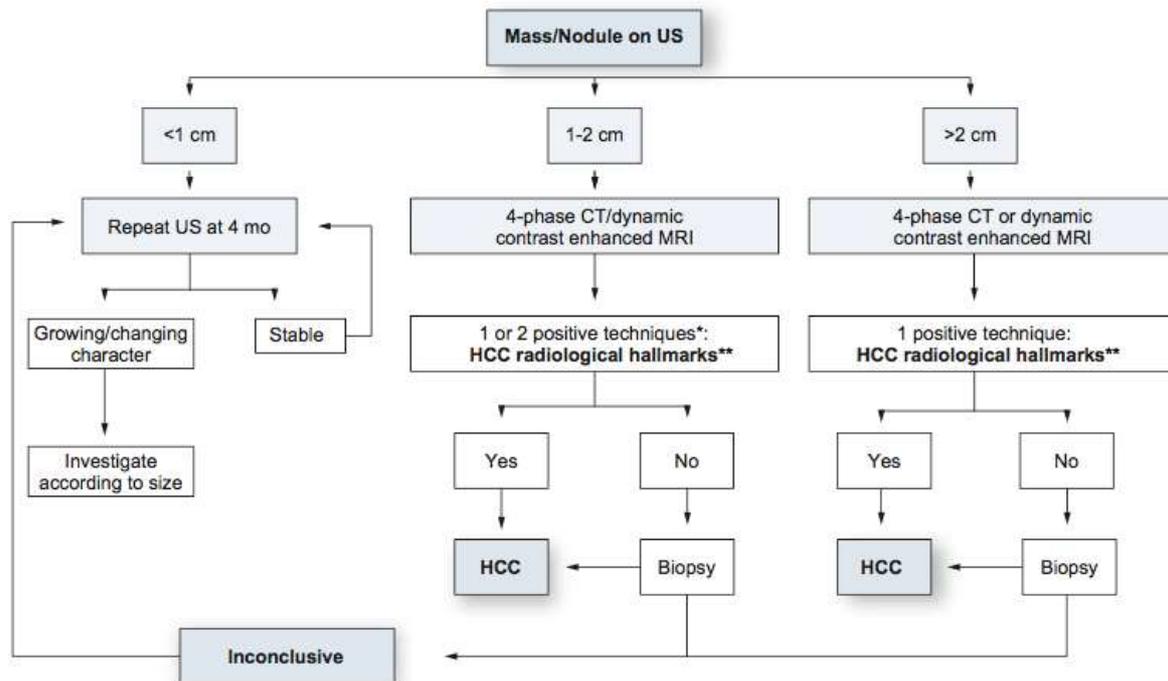
### 1.1.3. Dépistage et diagnostic

Le dépistage du CHC sur foie cirrhotique est recommandé par la réalisation d'une échographie semestrielle [1]. Une échographie trimestrielle ne semble pas augmenter la détection de petits CHC de façon significative [11]. La sensibilité est de 60% et la spécificité est de 90%. Le dosage de l'alpha-foetoprotéine en plus de la réalisation de l'échographie n'est pas recommandé en dépistage [12].

Pendant longtemps, le diagnostic de CHC reposait sur la biopsie. Cependant, cette dernière présentait certaines limites, notamment du fait du risque hémorragique et de dissémination sur le trajet de ponction [13]. De plus, le diagnostic anatomopathologique entre dysplasie de haut grade et CHC est parfois difficile [14]. Les premiers critères diagnostiques non invasifs, basés sur l'imagerie et la biologie, ont été établis à Barcelone en 2001 par l'European Association for the Study of the Liver (EASL) [15]. Le diagnostic de CHC était retenu devant un nodule de plus de 2 cm sur un foie cirrhotique, avec une prise de contraste artérielle sur deux modalités d'imagerie, ou sur une seule modalité d'imagerie si c'était associé à une élévation du taux d'alpha-foetoprotéine au-dessus de 400ng/ml. Dans les autres situations, la biopsie était recommandée.

Ces critères ont été modifiés en 2005 par l'EASL et l'American Association for the Study of Livers Diseases (AASLD). Le lavage des lésions au temps portal ou tardif a été ajouté, une seule modalité d'imagerie était suffisante pour les nodules de plus de 2 cm et deux pour les lésions entre 1 et 2 cm, et le dosage de l'alpha-foetoprotéine n'était plus recommandé [16].

Les dernières modifications de ces critères datent de 2011, suivant les recommandations de l'AASLD [17]. Désormais, une seule modalité d'imagerie est suffisante pour porter le diagnostic de CHC pour les nodules de plus de 1 cm, à condition que ce soit une IRM ou un scanner multiphasique de qualité suffisante. L'échographie n'est plus recommandée.



**Algorithme diagnostique du CHC.** Schéma extrait de : *European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer, 2012. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J. Hepatol. 56, 908–943*

\* One imaging technique only recommended in centers of excellence with high-end radiological equipment.

\*\* HCC radiological hallmark: arterial hypervascularity and venous/late phase washout.

## 1.2. Prise en charge thérapeutique

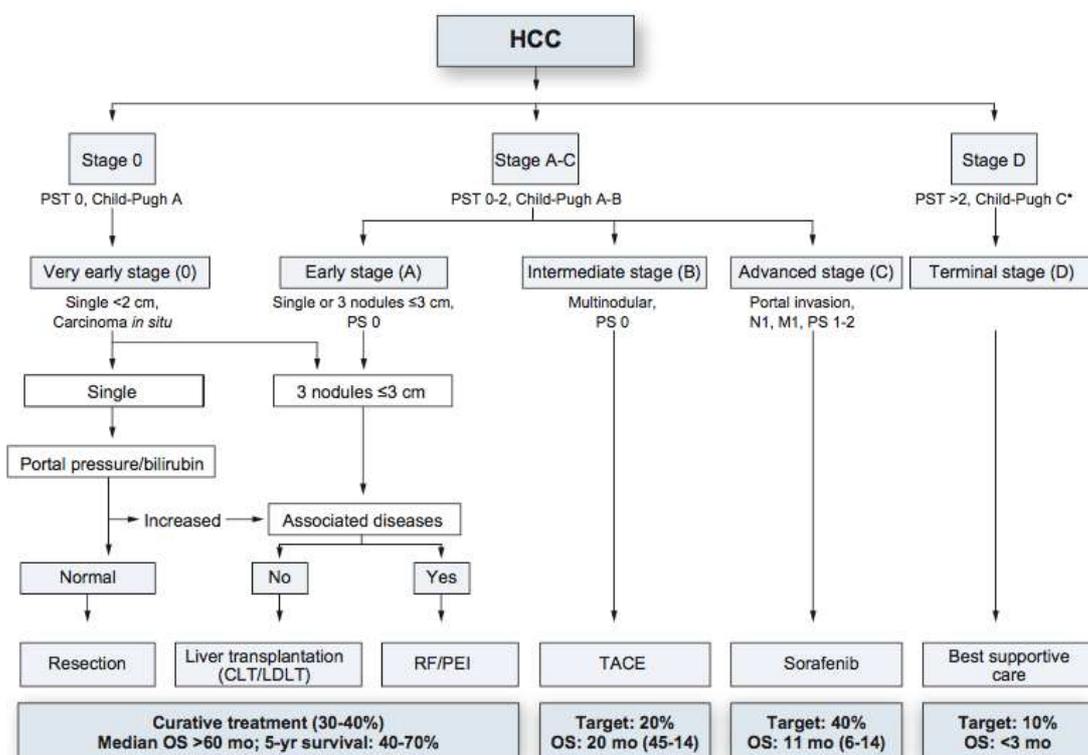
### 1.2.1. Classifications

Les classifications des cancers ont pour but d'établir un pronostic et de permettre de choisir le traitement le plus adapté pour chaque patient. Pour la plupart des tumeurs solides, la prise de décision thérapeutique est effectuée en fonction de la classification TNM. Chez les patients atteints de CHC, contrairement à la plupart des tumeurs solides, la coexistence de deux affections mettant en jeu le pronostic vital, telles que le cancer et la cirrhose, complique les évaluations pronostiques. Ainsi, les systèmes de classification pour ce cancer doivent être conçus avec des données provenant de ces deux pathologies.

Les principaux facteurs pronostiques chez les patients atteints de CHC sont liés au statut tumoral (nombre et taille des lésions, envahissement vasculaire, extension extra hépatique), à la fonction hépatique (score de Child Pugh évaluant la bilirubinémie, l'albuminémie, le taux de prothrombine, et la présence d'une ascite et d'une encéphalopathie), et l'état général du patient (classification ECOG). L'étiologie n'a pas été identifiée comme un facteur pronostique indépendant [18].

De nombreuses classifications ont été élaborées à partir d'études multifactorielles, comme celles d'Okuda [19], CLIP [20], GRETCH [21]. Il n'existe actuellement pas de consensus sur ces classifications pour standardiser la prise en charge.

La plus utilisée est cependant la classification Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), retenue depuis 2006 par l'EASL et l'AASLD [16]. Elle permet d'établir cinq stades (0, A, B, C, et D), en fonction des facteurs pronostiques, et son intérêt réside dans le fait qu'un algorithme de traitement découle des différents stades.



**Classification BCLC.** Schéma extrait de : *European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer, 2012. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J. Hepatol. 56, 908–943*

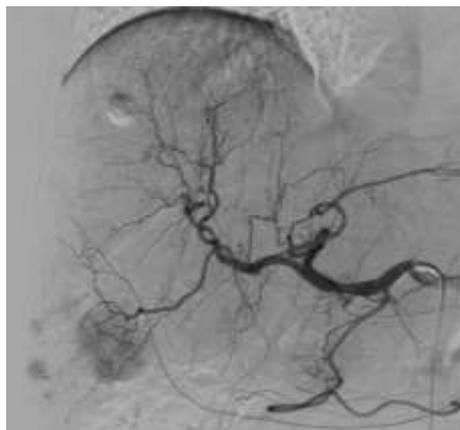
Les patients de stade 0 et A ont accès à un traitement curatif (résection chirurgicale, transplantation hépatique, radiofréquence, alcoolisation per cutanée), tandis que ceux de stade B, C, ou D ont un traitement palliatif (chimio embolisation, anti angiogéniques, traitement symptomatique).

### **1.2.2. Chimio embolisation lipiodolée**

La chimio embolisation lipiodolée (CEL) est le traitement le plus utilisé pour les CHC non résécables. C'est le traitement de première ligne pour les patients de stade B (intermédiaire) de la classification BCLC, ayant un CHC multinodulaire ou de grande taille, sans envahissement vasculaire ni extension extra hépatique. Ce traitement consiste en l'injection intra artérielle sélective au sein des artères nourricières des lésions cibles, d'une chimiothérapie émulsionnée avec du lipiodol puis d'un agent embolisant (le plus souvent des micro particules), afin d'obtenir un effet cytotoxique et ischémique.

Des méta-analyses ont montré que la CEL améliorait la survie chez ces patients [23, 24].

Les principales complications sont l'ascite (14,7%) et l'insuffisance hépato cellulaire (13,6%) [24]. Celles-ci peuvent être diminuées en sélectionnant des patients ayant une fonction hépatique relativement préservée, avec un score de Child Pugh A ou B7



**Artériographie de l'artère hépatique commune lors d'une procédure de chimio embolisation.**

Source : PACS du CHU de Nancy. Lésions hypervasculaires des segments V et VI ; lésion tatouée du segment VIII

### **1.2.3. Évaluation de la réponse tumorale**

En oncologie, la réponse tumorale est évaluée selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [25]. Ceux-ci évaluent uniquement la modification de la taille des lésions pour déterminer la réponse au traitement. Ces critères peuvent être trompeurs lorsqu'ils sont appliqués à l'évaluation de certaines thérapies moléculaires ciblées ou à des traitements locaux (CEL, Radiofréquence). En effet, ces traitements induisent des modifications d'aspect ou de densité de la tumeur, sans nécessairement entraîner des modifications de sa taille.

Dans le cadre de l'évaluation de la réponse des CHC traités par CEL, d'autres critères ont été proposés (mRECIST, EASL, CHOI). Les critères RECIST modifiés (mRECIST) mesurent la taille des portions hypervasculaires des lésions cibles au temps artériel, sans prendre en compte la nécrose ou le tatouage lipiodolé. Il existe une association entre la survie globale des patients et la réponse selon mRECIST, ce qui n'était pas le cas avec les critères RECIST [26].

<b>Target lesions</b>		
Response category	RECIST	mRECIST
CR	Disappearance of all target lesions	Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions
PR	At least a 30% decrease in the sum of the diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions	At least a 30% decrease in the sum of the diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions
SD	Any cases that do not qualify for either PR or PD	Any cases that do not qualify for either PR or PD
PD	An increase of at least 20% in the sum of the diameters of target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of target lesions recorded since treatment started	An increase of at least 20% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions recorded since treatment started
<b>Non-target lesions</b>		
Response category	RECIST	mRECIST
CR	Disappearance of all non-target lesions	Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all non-target lesions
IR/SD	Persistence of one or more non-target lesions	Persistence of intratumoral arterial enhancement in one or more non-target lesions
PD	Appearance of one or more new lesions and/or unequivocal progression of existing non-target lesions	Appearance of one or more new lesions and/or unequivocal progression of existing non-target lesions
<b>mRECIST recommendations</b>		
Pleural effusion and ascites	Cytopathologic confirmation of the neoplastic nature of any effusion that appears or worsens during treatment is required to declare PD.	
Porta hepatis lymph node	Lymph nodes detected at the porta hepatis can be considered malignant if the lymph node short axis is at least 2 cm.	
Portal vein thrombosis	Malignant portal vein thrombosis should be considered as a non-measurable lesion and thus included in the non-target lesion group.	
New lesion	A new lesion can be classified as HCC if its longest diameter is at least 1 cm and the enhancement pattern is typical for HCC. A lesion with atypical radiological pattern can be diagnosed as HCC by evidence of at least 1 cm interval growth.	

**Évaluation de la réponse selon RECIST et mRECIST.** Schéma extrait de : *European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer, 2012. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J. Hepatol. 56, 908–943*

Abréviations : CR : Complete Response ; PR : Partial Response ; SD : Stable Disease ; PD : Progressive Disease ; IR : Incomplete Response

La réponse est habituellement évaluée 4 à 6 semaines après la fin du traitement. Un scanner sans injection est réalisé afin de quantifier le tatouage lipiodolé, associé à une IRM multiphasique qui permet de mesurer le résidu hypervasculaire en s'affranchissant des artefacts de durcissement de faisceau présents en scanner du fait de la proximité du lipiodol.

Cependant, ces examens morphologiques permettent uniquement une analyse qualitative en mesurant la taille du résidu, sans pouvoir quantifier les modifications perfusionnelles tumorales. Or, la néoangiogénèse est un processus important dans la croissance tumorale du CHC. De plus, lors de la CEL la chimiothérapie est administrée par voie intra artérielle et une embolisation est ensuite réalisée. Ainsi, des modifications de la microcirculation tissulaire se produisent au sein des lésions traitées, qui ne sont donc pas analysables par l'imagerie conventionnelle. Leur étude, en utilisant l'imagerie de perfusion,

pourrait aider à évaluer la réponse tumorale ou à rechercher des facteurs prédictifs de réponse.

## **1.3. L'imagerie de perfusion hépatique**

### **1.3.1. Généralités**

La perfusion correspond à l'étude de la concentration tissulaire d'un produit de contraste injecté par voie intra veineuse en fonction du temps. Des acquisitions de la même région sont répétées rapidement avant, pendant et après l'injection du produit de contraste, enregistrant les modifications de densité de chaque voxel. Ces données sont post traitées à l'aide de modélisations mathématiques, afin d'obtenir les cartographies de chaque paramètre étudié [27].

Les difficultés spécifiques concernant l'imagerie de perfusion hépatique proviennent de son double apport vasculaire artériel (25%) et portal (75%), de la taille de l'organe, et des mouvements respiratoires du patient. De plus, contrairement à d'autres organes, le foie ne comporte de réseaux capillaires, ceux-ci étant remplacés par des sinusoides fenêtrés. Les deux systèmes afférents communiquent entre eux par voie trans sinusoidale, trans vasale, et par les plexus péri biliaires. Il existe ainsi un équilibre artério portal avec des mécanismes de compensation par une augmentation du flux artériel en cas de diminution du flux portal [28].

### **1.3.2. Bases théoriques du scanner de perfusion hépatique**

Une étude idéale de la perfusion du foie devrait respecter certains critères [29]. Tout d'abord, la résolution temporelle doit être élevée pour analyser de façon précise la cinétique de rehaussement du traceur, et la résolution spatiale doit être suffisante pour permettre l'étude de petites lésions. Ensuite, la mesure de la concentration du traceur doit être la plus fiable possible pour réaliser une étude quantitative précise, et la modélisation doit être en

accord avec la physiologie de la perfusion hépatique. Enfin, cette technique doit couvrir l'ensemble du foie et être compatible avec les modalités d'imagerie morphologique afin que l'étude de la perfusion soit intégrée au bilan d'imagerie habituel.

	Ultrasound	CT	MRI
Spatial resolution	++	+++	+
Temporal resolution	+++	++	++
Measurement of tracer concentration alone	++	+++	+
'Whole-liver' imaging	+	+	+++
Modeling	+/-	+/-	+/-
Compatibility with morphological imaging	++	+++	++
+: average; ++: good; +++ excellent; +/-: problematic.			

**Avantages et limites des différentes modalités d'imagerie concernant la perfusion.** Schéma extrait : Ronot, M., Lambert, S., Daire, J.-L., Lagadec, M., Doblaz, S., Garteiser, P., Kerbaol, A., Sinkus, R., Van Beers, B.E., Vilgrain, V., 2013. Can we justify not doing liver perfusion imaging in 2013? *Diagn Interv Imaging* 94, 1323–1336. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.06.005>

La comparaison des différentes modalités d'imagerie de perfusion en fonction de ces critères montre la place importante du scanner [30]. Celui-ci a pour avantages d'avoir une bonne résolution spatiale et temporelle, d'avoir une relation linéaire entre la concentration du traceur et la densité mesurée, et d'être accessible, reproductible, et peu coûteux.

Ses limites sont représentées par une augmentation de l'irradiation et l'injection d'un produit de contraste iodé.

### 1.3.2.1. Technique d'acquisition

Dans notre centre, les acquisitions de perfusion sont intégrées dans le protocole de scanner hépatique quadriphasique standard qui débute par une acquisition sans injection.

Le second temps correspond à l'imagerie de perfusion hépatique avec une collimation de 160mm couvrant la plus grande partie du parenchyme hépatique, réalisée

après injection intra veineuse de 45ml de produit de contraste iodé à un débit de 5ml/s. Tout d'abord, 15 acquisitions d'une durée d'une seconde sont réalisées, séparées par un intervalle d'une seconde, puis 6 acquisitions sont réalisées séparées par un intervalle de 20 secondes. Le temps d'acquisition total est d'environ 2 minutes et 45 secondes. Ces séries sont réalisées avec 80kV, des milliampères variables (de 150 à 300 mAs), et un algorithme de reconstruction itérative ASIR-V à 100% afin de réduire l'irradiation. Le produit dose longueur de ces acquisitions de perfusion est estimé à 1200 mGy.cm. Les acquisitions sont faites en respiration libre avec une ceinture de contention abdominale.

Des séries abdomino pelviennes sont ensuite réalisées après une nouvelle injection de 100ml de produit de contraste iodé, aux temps artériel, portal et tardif.

#### **1.3.2.2. Techniques de recalage**

L'imagerie de perfusion nécessite un bon alignement anatomique des structures étudiées au cours du temps d'acquisition. Cette problématique est spécifique de l'étude des structures abdominales, qui sont mobiles du fait des mouvements respiratoires, en comparaison avec des structures plus stationnaires comme l'encéphale [31] ou le pelvis [32]. Étant donné que la durée d'acquisition de la perfusion est plus longue qu'une apnée, des techniques de correction des mouvements par recalage sont nécessaires. Le recalage d'images est le processus qui permet de mettre en correspondance deux images par une transformation géométrique.

Des techniques de recalage manuel ont d'abord été utilisées, sur le principe d'un contourage du foie coupe par coupe, mais elles ont pour inconvénients de nécessiter un long temps de post-traitement et d'être opérateur-dépendant.

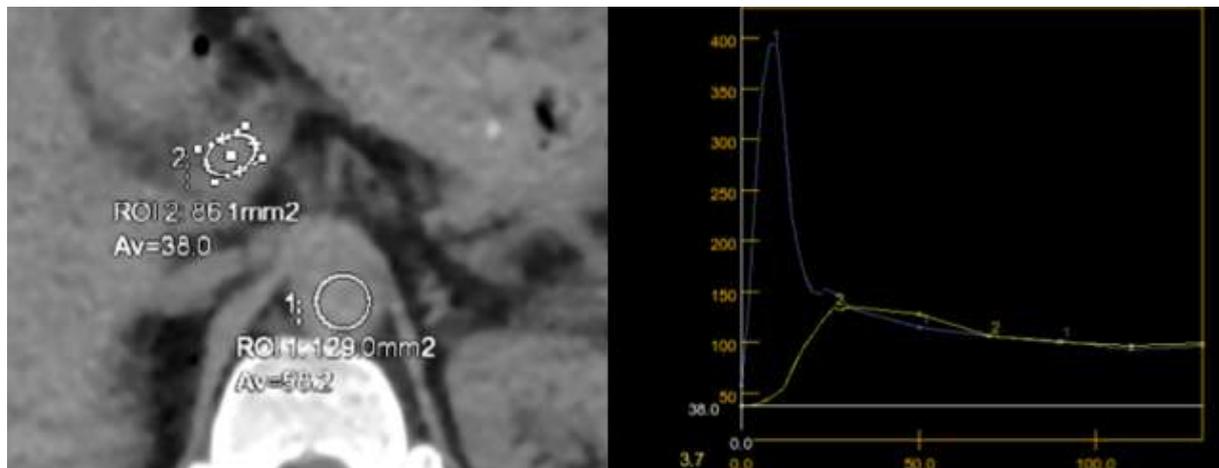
Les techniques de recalage semi automatiques sont plus performantes que le recalage manuel, permettant une meilleure précision et reproductibilité [33]. Parmi celles-ci, on distingue les transformations rigides qui se limitent à des translation et à des rotations ;

et les transformations non rigides, plus complexes, qui utilisent en plus des précédentes des transformations non affines (paramétriques ou non paramétriques) [34].

### 1.3.2.3. Modélisation

La modélisation de ces données repose sur l'analyse des courbes de rehaussement en fonction du temps. La perfusion hépatique a pour spécificité d'avoir deux apports vasculaires distincts, par l'artère hépatique et par le tronc porte, ces courbes sont donc la résultante de ces deux apports.

Initialement, des modèles à simple entrée artérielle étaient utilisés, mais ceux-ci ne prenaient pas en compte le flux portal. Or, dans certaines pathologies comme le CHC, la vascularisation portale est progressivement réduite et remplacée par une néovascularisation artérielle. Séparer les flux artériel et portal est donc un critère important dans la démarche diagnostique. Ainsi, des modèles à double entrée ont été créés et présentent une meilleure reproductibilité que ceux à simple entrée [35].



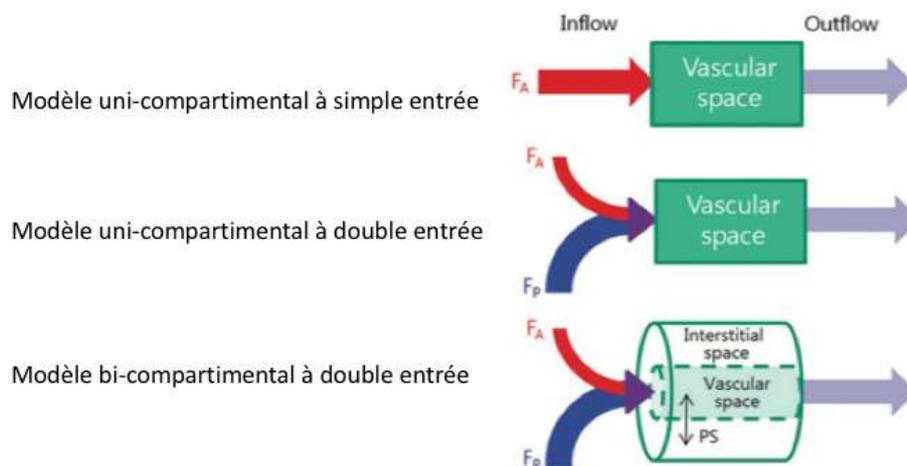
**Application du modèle à double entrée.** Images extraites de : PACS du CHU de Nancy, Logiciel CT Perfusion 4D (GE Healthcare)

Plusieurs modèles mathématiques existent afin de calculer des paramètres cohérents avec la physiologie hépatique, puis établir des cartographies paramétriques. Les modèles les

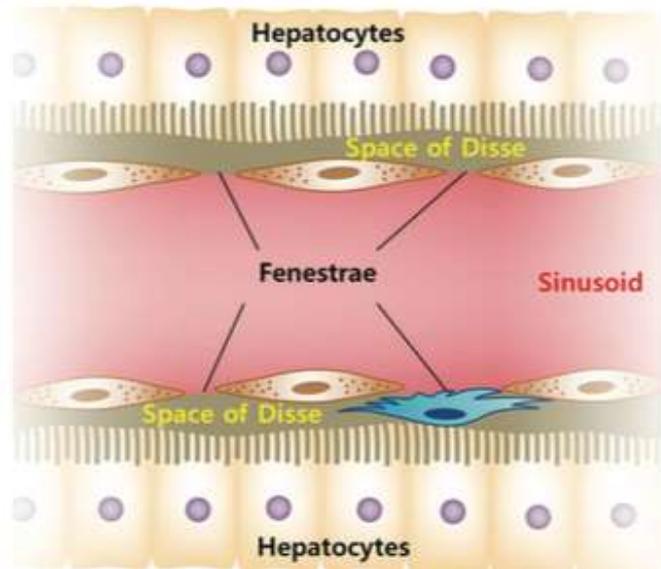
plus fréquemment utilisés sont la méthode compartimentale (simple ou double), et la méthode de déconvolution [36].

Les modèles uni-compartimentaux sont basés sur le principe de Fick et supposent que les espaces intravasculaires et extravasculaires sont un seul et même compartiment. Ils estiment la perfusion en utilisant la méthode de la pente maximale. Ils se basent sur l'hypothèse selon laquelle l'espace de Disse (correspondant à l'espace extravasculaire dans les autres organes) communique librement avec l'espace intravasculaire par les sinusoides fenêtrés. Cependant, cette approximation n'est plus vraie sur un foie pathologique, étant donnée l'augmentation des résistances au sein des sinusoides, du fait des dépôts de collagène ou de la présence de cellules tumorales au sein de l'espace de Disse.

Les modèles bi-compartimentaux estiment qu'il y a des échanges dynamiques de produit de contraste entre les espaces intravasculaire et interstitiel. Ceci reflète mieux la micro circulation du foie cirrhotique ou tumoral. Le modèle de Patlak est fréquemment utilisé [37], il considère que le produit de contraste est réparti uniformément dans les deux compartiments, et ne prend pas en compte le transfert du compartiment interstitiel vers le compartiment intravasculaire.

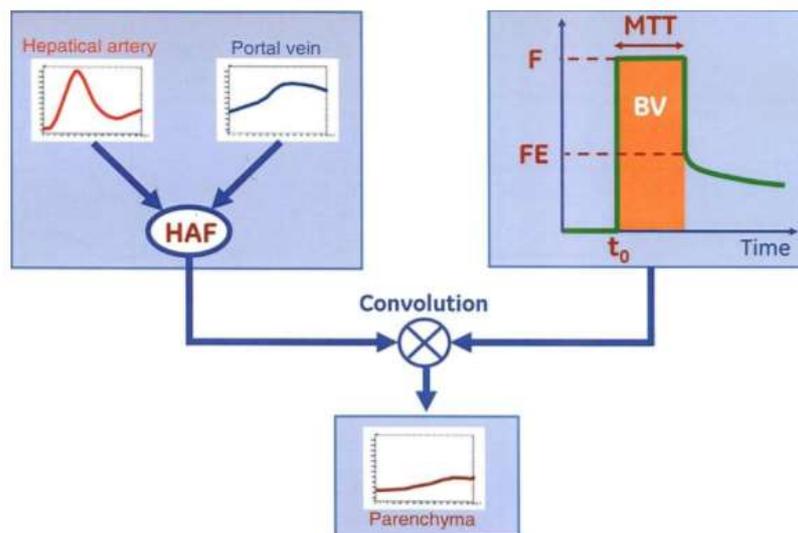


**Principes des modèles compartimentaux à simple et double entrée.** Schéma extrait de : Kim, S.H., Kamaya, A., Willmann, J.K., 2014. CT perfusion of the liver: principles and applications in oncology. Radiology 272, 322–344. <https://doi.org/10.1148/radiol.14130091>



**Schéma d'un sinusoire hépatique.** Schéma extrait de : Kim, S.H., Kamaya, A., Willmann, J.K., 2014. CT perfusion of the liver: principles and applications in oncology. Radiology 272, 322–344. <https://doi.org/10.1148/radiol.14130091>

Les modèles de déconvolution, qui sont les plus fréquents, utilisent un algorithme qui effectue une déconvolution de la courbe de densité du tissu artériel à partir de la courbe de densité tissulaire de chaque voxel de tissu, pour calculer une fonction de résidu d'impulsion (IRF) à partir de laquelle les paramètres de perfusion sont calculés.



**Modèle de déconvolution.** Schéma extrait de : GE Healthcare

#### 1.3.2.4. Paramètres de perfusion hépatique

Ces modèles de perfusion permettent de caractériser la microcirculation tissulaire en définissant certains paramètres.

Le flux sanguin (Blood Flow : BF) correspond au débit sanguin dans la lumière des micro vaisseaux dans un volume de tissu. Il est exprimé en ml/100g de tissu/mn. Dans le cadre de la perfusion hépatique, il peut être divisé en flux sanguin artériel (Hepatic Arterial Blood Flow : HABF) et flux sanguin portal (Hepatic Portal Blood Flow : HPBF).

Le temps de transit moyen (Mean Transit Time : MTT) est le temps que met le produit de contraste à transiter dans la région d'étude, ce qui correspond au temps entre l'entrée artérielle et la sortie veineuse. Il est exprimé en secondes.

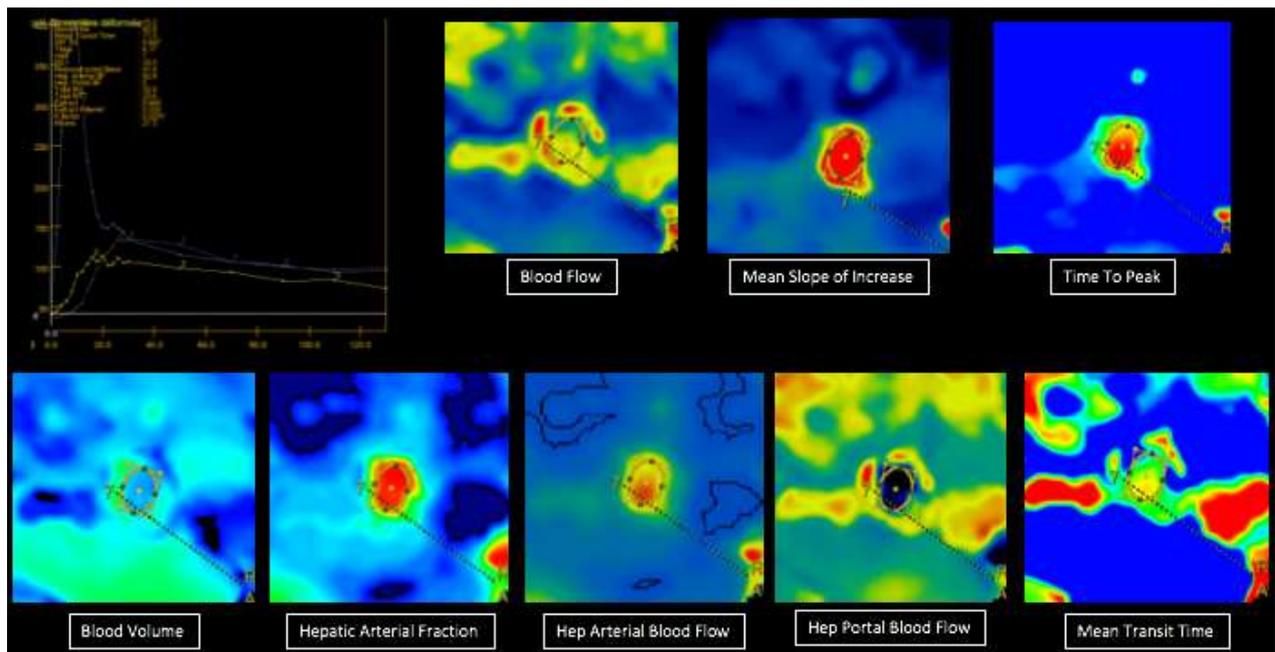
Le volume sanguin (Blood Volume : BV) correspond au volume de sang présent dans la région d'étude. Il est le produit entre le BF et le MTT et est exprimé en ml/100g de tissu.

Le produit perméabilité surface (permeability surface area product : PS) quantifie la diffusion de produit de contraste du compartiment intravasculaire vers le compartiment interstitiel, et reflète la perméabilité capillaire et/ou la néoangiogénèse tumorale. Il est exprimé en ml/100g de tissu/min.

Le temps au pic (Time To Peak : TTP) correspond à l'intervalle de temps entre le début du rehaussement du tissu et la crête de la courbe de densité tissulaire. Il est exprimé en secondes.

La pente moyenne d'accroissement (Mean Slope of Increase : MSI) est la valeur moyenne de la fonction de pente, qui est estimée à partir de la courbe de densité tissulaire.

La fraction artérielle hépatique (Hepatic Arterial Fraction : HAF) représente l'apport sanguin fourni par l'artère hépatique par rapport au volume sanguin total. Il est exprimé sous la forme d'une valeur fractionnelle comprise entre 0 et 1, ou en pourcentage.



**Cartographies de perfusion** Images extraites de : PACS du CHU de Nancy, Logiciel CT Perfusion 4D (GE Healthcare)

### 1.3.3. Autres modalités d'imagerie de perfusion hépatique

#### 1.3.3.1. IRM

L'IRM a pour avantages d'avoir une bonne résolution spatiale et temporelle et de ne pas irradier le patient. Le principal inconvénient est que, contrairement au scanner, la relation entre l'intensité du signal et la concentration du produit de contraste n'est pas linéaire. Plusieurs techniques existent pour obtenir des données de perfusion en IRM [38].

La plus fréquemment utilisée, en dehors de l'exploration de l'encéphale, est l'IRM dynamique après injection de produit de contraste (Dynamic Contrast Enhanced : DCE). La perfusion DCE mesure les modifications du signal tissulaire en fonction du temps, principalement en pondération T1, après l'injection d'un chélate de gadolinium. Cela fournit des informations sur la progression intravasculaire du bolus lors de son premier passage, puis sur la distribution du produit de contraste entre les espaces intravasculaire et interstitiel lors des acquisitions plus tardives.

L'IRM dynamique de contraste de susceptibilité magnétique (Dynamic Susceptibility Contrast : DSC) est le standard pour l'étude de la perfusion cérébrale. Elle est réalisée après l'injection de produit de contraste, en pondération T2\*, et ne permet que l'étude du compartiment intravasculaire.

Enfin, la technique de marquage des spins artériels (Arterial Spin Labelling : ASL) est de plus en plus utilisée, principalement en imagerie cérébrale. Cette technique ne nécessite pas d'injection de produit de contraste, puisqu'elle consiste en l'utilisation de l'eau des tissus comme traceur endogène. Les protons du sang circulant sont marqués par les impulsions de radiofréquence, puis les modifications de signal tissulaire induites par l'arrivée de ces protons marqués sont mesurées pour estimer la perfusion.

### **1.3.3.2 Échographie de contraste**

L'échographie de contraste permet de quantifier la perfusion grâce à l'injection de produits de contraste à type de microbulles réfléchissant les ondes ultrasonores. Les avantages de cette technique sont la disponibilité, l'absence d'irradiation, la facilité d'utilisation et l'absence quasi totale de contre-indication. Les inconvénients sont la variabilité intra et inter observateur, la possibilité d'explorer principalement les lésions superficielles et la difficulté d'analyser plusieurs lésions en une seule exploration le cas échéant [39].

Les microbulles sont un agent de contraste de grande taille, entre 2 et 6  $\mu$ , restant exclusivement intravasculaire, et ne permettant donc pas de calculer le coefficient de perméabilité. Par ailleurs, étant donnée l'absence de fonction d'entrée artérielle nécessaire aux méthodes compartimentales et de déconvolution, seuls des paramètres descriptifs peuvent être extraits (temps au pic, temps de transit moyen, aire sous la courbe, pic maximal d'intensité).

### **1.3.3.3. Scintigraphie et tomographie par émission de positons**

La perfusion en scintigraphie est étudiée depuis les années 1970. Bien qu'elle ait une mauvaise résolution spatiale et temporelle, elle permet de calculer certains paramètres de perfusion [30]. Un radiopharmaceutique est injecté par voie intraveineuse, puis des acquisitions sont réalisées toutes les 1 à 2 secondes. Le rehaussement du parenchyme hépatique est analysé sur une région d'intérêt, et les composants artériel et portal sont séparés, en estimant que le pic de rehaussement rénal correspond au début du rehaussement portal du foie. Un index de perfusion artérielle hépatique est ainsi défini.

Le TEP scanner à l'eau marquée ( $H_2^{15}O$ ) permet de calculer le BF et la perméabilité vasculaire, l'eau diffusant librement dans les tissus [40]. Cependant, la nécessité d'un équipement lourd à proximité pour produire le traceur (un cyclotron est nécessaire à la production de l'oxygène radioactif et celui-ci possède une demi-vie courte) est un obstacle au développement de cette technique en pratique quotidienne.

## **1.4. Applications cliniques du scanner de perfusion hépatique**

Les principales applications cliniques du scanner de perfusion hépatique sont l'étude des hépatopathies chroniques, la détection et la caractérisation de lésions focales et l'évaluation de la réponse tumorale.

### **1.4.1. Hépatopathies**

L'évolution de la cirrhose se caractérise par une altération progressive de l'architecture et de la physiologie normale du foie. L'apparition de fibrose modifie les capillaires sinusoides qui se transforment en capillaires continus non fenêtrés, entraînant une augmentation de la résistance vasculaire. Il en résulte une modification des paramètres de la microcirculation avec une diminution du flux porte qui est compensée par une

augmentation du flux artériel. Cela a pour conséquence une augmentation de l'HAF. De plus, cette diminution du flux global est responsable d'un allongement du MTT. Le scanner de perfusion est ainsi un outil permettant d'évaluer de façon non invasive la sévérité de l'atteinte cirrhotique [41-43].

### **1.4.2. Métastases hépatiques**

Le scanner de perfusion a également une utilité dans l'évaluation des lésions secondaires, caractérisées par une suppléance artérielle accrue. Globalement, les métastases, toutes pathologies confondues, sont le siège d'une augmentation de BF, BV et PS par rapport au parenchyme adjacent [44].

Les métastases hypervasculaires comme celles des tumeurs neuroendocrines ou des mélanomes sont parfois difficilement visibles au temps portal. Le scanner de perfusion permet d'améliorer leur détection en visualisant l'augmentation de l'HAF de la lésion [45].

Concernant les métastases hypovasculaires comme celles des cancers colo rectaux, le scanner de perfusion retrouve une augmentation de ces paramètres en bordure de la lésion. Cet examen serait également performant pour la détection de micro métastases [46, 47].

Par ailleurs, l'étude des paramètres de perfusion en pré thérapeutique pourrait être un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie [48].

### **1.4.3. Carcinome Hépatocellulaire**

Étant donné son caractère hypervasculaire et sa physiopathologie marquée au premier plan par des modifications de la microcirculation, le CHC a fait l'objet de nombreuses études sur la perfusion.

L'analyse des paramètres de perfusion permet une bonne caractérisation tumorale, le BV, le BF, l'HAF et l'HABF étant plus élevés au sein des lésions que dans le foie non tumoral, et le TTP et l'HPBF étant plus bas [49-51]. L'étude des cartographies de perfusion est également un bon outil pour la détection des CHC sur un foie cirrhotique [52].

Le scanner de perfusion a aussi été étudié dans le cadre de l'évaluation de la réponse aux traitements. Beaucoup d'études ont porté sur la chimio embolisation. Il a été montré que l'HAF, l'HABF et le BF diminuaient de façon significative après une CEL [53]. D'autres études ont précisé que ces paramètres étaient également significativement plus bas dans les lésions traitées contenant de la nécrose ou du lipiodol que dans les résidus viables [54-58].

La recherche précoce de facteurs prédictifs de réponse à la CEL est un enjeu thérapeutique important. Des études ont montré que la réalisation de scanners de perfusion rapidement après la CEL (dans les 48h) permettait de prédire efficacement la réponse tumorale à 4-6 semaines, avec notamment un HAF plus bas dans les lésions en réponse complète par rapport aux lésions en réponse incomplète [55, 59-61].

La réponse aux thérapeutiques ciblées comme les anti angiogéniques pourrait également être évaluée en scanner de perfusion. Des modifications perfusionnelles précoces sont retrouvées au sein des lésions traitées par anti angiogéniques [62, 63].

## 2. ARTICLE

---

**Computed Tomographic Perfusion with 160-mm coverage: comparative analysis of HCC treated by two transarterial chemoembolization courses relative to Magnetic Resonance Imaging findings.**

### **Abstract**

**Purpose:** *The aim of the present study was to assess Hepatocellular Carcinoma (HCC) response with CT perfusion parameters before and after two Transarterial Chemo Embolization (TACE) courses compared with MRI, and to search for predictive factors of response.*

**Material and Methods:** *Between October 2015 and September 2017, 37 lesions (19 patients) were included in this study, based on the Barcelona Clinic Liver Cancer guidelines. A CT perfusion with 160 mm coverage and a MRI were performed before and after the first TACE course, and after the second TACE course. CT perfusion data were obtained with dedicated software. The following parameters were considered: Blood Volume (BV), Blood Flow (BF), Time To Peak (TTP), Mean Transit Time (MTT), Hepatic Arterial Fraction (HAF), Hepatic Arterial Blood Flow (HABF), Hepatic Portal Blood Flow (HPBF), Mean Slope of Increase (MSI). Quantitative perfusion parameters were compared to the response assessed with MRI using mRECIST criteria, defining following response groups: Complete Response (CR), Partial Response (PR), No Response (NR), Response (including CR and PR), No Complete Response (NCR, including PR and NR).*

**Results:** *Pre-TACE BF and HABF were significantly higher in lesions with post-TACE 1 CR than in those with NCR (BF: 118.8 vs. 76.3 mL/100g/min,  $p=0.0231$ ; HABF: 76 vs. 44.2 mL/100g/min,  $p=0.0112$ ). Pre-TACE TTP and MTT were significantly lower in lesions with post-TACE 2 Response than in those with NR (TTP: 31.5 vs. 46.1 sec,  $p=0.0313$ ; MTT: 15.8 vs. 22.8 sec,  $p=0.0204$ ). Post-TACE 1 and post-TACE 2 perfusion parameters did not exhibit any statistically significant differences relative to the type of MRI response.*

**Conclusion:** *Our study did not find, after a first TACE course, perfusion parameters associated with a response to a second TACE course. However, baseline perfusion parameters analysis could lead to better therapeutic management of HCC by targeting lesions likely to respond well to TACE courses.*

## Introduction

Liver cancers are the 6th most common cancers in humans worldwide, with Hepatocellular Carcinoma (HCC) being the most common form [2, 64]. HCC is a hypervascular tumor characterized in imaging by intense enhancement at arterial phase and washout at portal venous phase, whose diagnosis is most often performed non-invasively by Computed Tomography (CT) or Magnetic Resonance Imaging (MRI) [17].

Therapeutic strategy is contingent on the tumor stage. According to the guidelines of the American Association for the Studies of Liver Diseases (AASLD), chemoembolization is indicated in the palliative therapeutic management of intermediate-stage HCC, corresponding to Child-Pugh A or B patients, with large or multifocal HCC, without vascular invasion or secondary extra-hepatic lesion [1, 65].

Transarterial Chemo Embolization (TACE) consists in the selective intra-arterial injection of chemotherapy emulsified with lipiodol (Lipiodol Ultra Fluid, Guerbet Laboratory, France), followed by embolization with microparticles.

Tumor response should be evaluated according to the mRECIST criteria, by measuring the hypervascular portion of the viable tumor residue and not the total diameter of the lesion, which may be the site of necrosis or lipiodol deposits [1, 66]. This assessment is difficult with computed tomography due to beam-hardening artifacts secondary to the presence of nearby lipiodol, MRI is a better examination [66]. However, these morphological examinations can only measure the size of the residue, without quantifying the tumor perfusion changes. Nevertheless, neoangiogenesis is a key process in tumor growth, particularly for HCC [49].

Computed tomographic (CT) perfusion assesses these data by dynamically measuring tumor enhancement following the injection of contrast medium. This technique has an emerging role in oncological imaging, both for tumor detection and characterization, as well as for evaluation of post-therapeutic response [27, 67]. CT perfusion is highly performant for

assessing the response of HCC treated with anti-angiogenic agents [68, 69] or by chemoembolization [54]. The search for predictive factors of chemoembolization response is also a major issue for the therapeutic management of these patients, in order to better identify the good responders and avoid repeating a potentially ineffective and expensive treatment. The most recognized predictive factors in imaging mainly consist in the number and size of the lesions [70], of which the place of CT perfusion is currently being evaluated.

The objective of the present study was to assess the perfusion data of HCC treated with two successive courses of TACE, in order to search for predictive factors of response to a first and a second course.

## **Material and Methods**

### **Study design:**

This retrospective single-center study included patients followed for HCCs treated with two courses of TACE in our center between October 2015 and September 2017. A liver MRI and a CT perfusion were scheduled between 4 and 6 weeks before the first treatment course and thereafter between 4 and 6 weeks after the first and second treatment courses. See *Figure 1*

### **Ethical aspects:**

This study was entered into the registry of the Data Protection Office of our center under the number R2018-08. The data were anonymized during their extraction.

### **Study sample:**

The inclusion criteria for this study were: patients over 18 years of age with one or more stage B HCC lesions according to the Barcelona clinic liver cancer (BCLC) classification, having received two TACE courses, with liver MRI and CT perfusion before the first treatment course and thereafter after each treatment course.

The diagnosis of HCC was made by MRI or CT according to the Barcelona criteria modified in 2012: lesions > 1 cm, hypervascular at arterial phase, with a wash out at portal venous phase, within a cirrhotic liver. The indication of TACE treatment was retained after a Multidisciplinary Consultation Meeting.

Exclusion criteria consisted in: pregnancy; cirrhosis with a Child-Pugh score B8, B9 or C; contraindication to CT (renal failure or allergy to iodinated contrast medium) or TACE

(extra-hepatic metastasis, portal thrombosis, TP < 50%, platelets < 50000/mm<sup>3</sup>, bilirubinemia > 4mg/dL, serum creatinine > 1.7mg/dL); absence of a perfusion CT imaging before or after TACE treatment or an uninterpretable perfusion CT.

## **MRI:**

Response was assessed by MRI, considered as the gold standard for the evaluation of HCCs. The examinations were performed on 1.5T (Magnetom AERA, Siemens, Erlangen, Germany) and 3T (Magnetom SKYRA and PRISMA, Siemens, Erlangen, Germany) MRI. The acquisition protocols were in accordance with current recommendations with axial T2 weighted sequence with saturation of the fat signal, axial T1 in phase-out phase (IP-OP) sequence, axial diffusion sequence, followed by multiphase axial T1 with saturation of the fat signal (without injection, arterial, portal and late phases) sequences. The contrast medium consisted of gadobenate dimeglumine (MULTIHANCE, Bracco Imaging France, Courcouronnes, France) at a dose of 0.1 mL/kg.

The examinations were reviewed by a junior radiologist and a senior radiologist specialized in liver imaging in order to define target lesions and to assess response to treatment. Tumor response was evaluated according to the mRECIST criteria, with three response groups defined as follows:

- Complete Response (CR).
- Partial Response (PR): decrease in the sum of the diameters by at least 30%.
- No Response (NR), defined as stable disease (sum of the diameters between - 30% and + 20%) or progressive disease (at least 20% increase of the sum of the diameters)

### **CT perfusion:**

The perfusion CT scans were performed on a volumic CT scanner with a 160mm coverage (Revolution CT, General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA). Perfusion acquisitions were incorporated into the standard quadriphasic liver CT protocol. The examination began with an acquisition without injection. The second phase corresponded to hepatic perfusion imaging with 160mm collimation encompassing most of the hepatic parenchyma, performed after intravenous injection of 45mL of iodinated contrast medium (Xenetix 350, Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France), at a flow rate of 5mL/s. A series of 15 acquisitions of 1-sec duration was first performed, at 1-sec intervals, corresponding to the arterial enhancement of the lesions, followed by 6 acquisitions of 1-sec duration, at 20-sec intervals, corresponding to the wash-out. The total acquisition time was approximately 2 minutes and 45 seconds. These series were performed at 80kV, with variable milliamperes (from 150 to 300 mAs), and an iterative reconstruction algorithm with ASIR-V 100%. The radiation dose (dose-length product) was estimated at 1200 mGy.cm. The acquisitions were made under free breathing with an abdominal compression belt.

Pelvic abdominal acquisitions were subsequently performed after a new injection of 100mL of iodinated contrast medium, at arterial, portal and late phases.

### **Post-processing:**

CT perfusion data were transferred to a post-processing workstation (Advantage Workstation 4.7, GE Medical Systems) and anonymized. They had an automatic compensation for respiratory movements by elastic image registration, and were analyzed using dedicated software (4D CT perfusion, General Electric).

Regions of interest (ROI) were placed manually in the aorta and in the portal trunk, from which the software calculated the perfusion maps according to a deconvolution algorithm for blood volume (BV, in mL of blood per 100g of tissue), blood flow (BF, in

mL/100g/min), hepatic arterial blood flow (HABF, in mL/100g/min), hepatic portal blood flow (HPBF, in mL/100g/min), mean transit time (MTT, in seconds), and hepatic arterial fraction (HAF, in % of total blood volume). A standard algorithm was used to calculate time to peak (TTP, in seconds) and mean slope increase (MSI, no units).

The ROIs were placed on the target lesions on the pre-TACE CT scans, focusing on hypervascular areas for lesions with a necrotic component. On post-TACE 1 and 2 CT scans, the ROIs were placed on the residual viable tissue. No ROIs were placed on complete response (CR) lesions.

### **Chemoembolization:**

Chemoembolizations were performed on a Philips Allura CVFD system (Philips, Eindhoven, Netherland).

The procedure began with a diagnostic coelio-mesenteric angiography to assess the vascular anatomy and possible variants. A Cone-Beam-CT angiography centered on the liver was subsequently performed, enabling to define the target lesions and their respective feeder arteries.

Each lesion was then treated after selective catheterization with an emulsified mixture of 15mL of lipiodol and 50mg of epirubicin. Embolization was performed with a mixture of lobitridol (Xenetix 350, Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France) and microparticles (EmboGold 100-300 $\mu$  to 700-900 $\mu$ , Biosphere Medical, Roissy, France), until obtaining a level of devascularization deemed satisfactory by the operator.

### **Statistical analyses:**

Lesions within a same patient were defined as independent entities and considered as a statistical unit. The overall sample characteristics are presented as number and percentages for qualitative variables, and as means, quartiles, and standard deviations for quantitative variables.

Comparisons of perfusion parameters according to the MRI response group after one and two TACE were performed using the Chi 2 test for qualitative variables and Student's t-test for quantitative variables. A difference of  $p < 0.05$  was considered to be significant. The statistical analysis of the data was performed with the SAS software version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, N.C.) in conjunction with the Clinical Research Support Platform of our center.

## Results

### Study sample:

Thirty-six patients fulfilling our inclusion criteria underwent two TACE courses in our center between October 2015 and August 2017, 17 of whom were ultimately excluded. See *Figure 2*

A total of 19 patients were thus included, all male, with a median age of 68 years. Thirty-seven target lesions were studied. All were hypervascular with wash out. See *Table 1* Six examinations were analyzed for each patient (3 CT scans and 3 MRIs), for a total of 114 examinations.

### Response assessment by MRI according to mRECIST:

After one TACE, 12 lesions (32%) were in CR, 8 (22%) were in PR, and 17 (46%) were in NR. After two TACE courses, 17 (46%) were in CR, 11 (30%) were in PR, and 9 (24%) were in NR. See *Table 2*

Of the 25 lesions with no complete response (NCR, defined as PR or NR) after TACE 1, 5 lesions (20%) were in CR after TACE 2, 11 lesions (44%) were in PR, and 9 lesions (36%) were in NR. See *Table 3*

Overall, between TACE 1 and TACE 2, of the 25 lesions in post-TACE 1 NCR, 11 lesions were downstaged. See *Table 4*

### Perfusion parameters:

The pre-TACE, post-TACE 1 and post-TACE 2 perfusion parameters are presented in *Table 5*.

In post-TACE 1, the perfusion characteristics of viable residues were not significantly different from those in pre-TACE, while in post-TACE 2, the perfusion characteristics of the viable residues were not significantly different from those recorded in either post-TACE 1 or pre-TACE.

### **Comparison of MRI and Post-TACE 1 and 2 perfusion data:**

Post-TACE 1 and post-TACE 2 perfusion parameters did not exhibit any statistically significant differences relative to the type of MRI response.

Conversely, some pre-TACE perfusion parameters significantly differed according to the type of MRI response:

Post-TACE 1 CR lesions (N=12) had significantly higher pre-TACE BF and HABF than post-TACE 1 NCR lesions (N=25) (BF 118.8 vs. 76.3 mL/100g/min,  $p=0.0231$ ; HABF 76 vs. 44.2 mL/100g/min,  $p=0.0112$ ). See *Table 6*

Post TACE 2 responding lesions (CR and PR) (N=28) had a significantly lower pre-TACE TTP and MTT than NR lesions (N=9) (TTP 31.5 vs. 46.1 sec,  $p=0.0313$ ; MTT 15.8 vs. 22.8 sec,  $p=0.0204$ ). See *Table 7*

### **Perfusion parameters according to downstaging between TACE 1 and TACE 2:**

Among the post-TACE 1 NCR lesions, we next assessed a group of lesions with downstaging, whose mRECIST response improved between TACE 1 and TACE 2, and a group of lesions without downstaging, whose response had not improved between TACE 1 and TACE 2. See *Table 5*

There were no statistically significant differences in perfusion parameters between lesions with downstaging and lesions without downstaging. See *Table 8*

## Discussion

Based on the meta-analyses of Llovet and Bruix [23] and Marelli [24], arterial chemoembolization improves the survival of patients with unresectable HCC. Indications are based on the BCLC classification, in accordance with the recommendations of the AASLD and the European Association for the Study of the Liver (EASL) [1, 65]. The targeted HCCs are of stage B (intermediate), corresponding to at least one lesion larger than 3 cm, or more than 3 lesions of less than 3 cm, in patients with a Child-Pugh A or B7 cirrhosis, without vascular invasion or extra-hepatic metastasis.

The prognostic factors for response to treatment are multifactorial and are contingent on Child-Pugh score, tumor size, histological grade, and number of lesions [70-73]. There is no standardization of the number of treatment courses to be performed and no relevant criteria for switching to systemic treatment in the absence of extra-hepatic metastasis or vascular invasion. Increasing the number of TACE courses would appear to increase overall survival rate [74]. There are, nevertheless, side effects of TACE [24], with notably the occurrence of acute liver failure in 13.6% of cases.

Given the above, we endeavored to determine whether changes in perfusion criteria in CT scanning with 160 mm coverage could represent a tool enabling to assess the prognostic factors in response to this treatment, including as early as the first TACE in order not to unduly repeat TACE treatments.

We therefore hypothesized that a modification in the perfusion parameters of the lesions after a first TACE would allow defining a response after a second course.

CT perfusion of the liver has been the subject of numerous studies and can potentially be used routinely in the field of oncology [27, 30], particularly for characterizing HCC. The various studies have allowed highlighting significant differences in perfusion values between HCC and the non-cancerous liver; indeed, BV, BF, HAF and HABF were found higher within the lesions, while TTP and HPBF were lower [49-51]. CT perfusion has also been

studied for the assessment of treatment response to TACE [53-58]. All of these studies, aside from the study of Du et al. [58], present technical limitations since all were performed with a coverage of 4 cm, which is insufficient for the analysis of all the lesions. Yet, each lesion must be analyzed independently.

The present analysis is therefore the first study, to our knowledge, to assess CT perfusion for HCCs before and after two TACE courses, namely three perfusion acquisitions per patient, with a coverage of 160 mm. These perfusion data were compared to MRI data, the current gold standard for the assessment of HCC tumor response [66, 75].

**After a first TACE**, of the 37 lesions analyzed, 12 lesions were in CR, 8 in PR and 17 in NR, according to the MRI data.

We chose not to analyze perfusion data of the lesions in CR in MRI (site of complete lipiodol retention in CT). Indeed, in instances of complete retention, there is no longer any detectable perfusion criterion. Conversely, most published studies have analyzed perfusion parameters in areas with lipiodol retention. Yang namely highlighted that HAF, HABF and BF within the treated lesions significantly decreased after one TACE [53].

The studies by Ippolito et al. further specified that these same parameters were significantly higher in post-TACE in viable tumor residues than in healthy liver or in treated lesions containing necrosis or lipiodol retention [54, 56, 57]. In light of these procedural discrepancies, it is therefore difficult to compare our results with those of the literature [53-57].

We also considered that in the case of complete lipiodol retention, the morphological criteria are sufficient and that the perfusion data cannot provide additional elements. Given that the lesions are already in complete response with the first TACE, it is thus not necessary to search for predictive response criteria.

We therefore deemed more appropriate to focus on zones that were still viable, with no lipiodol retention, in order to search for quantitative data that would allow completing morphological imaging.

When comparing the perfusion data of viable lesions in PR and NR after a first TACE, there was no statistically significant difference between these two response groups. The perfusion data therefore do not allow discriminating the two types of response, whereas these responses are notably different in MRI.

**After a second TACE**, among the lesions in PR after TACE 1 (N=8), 2 were downstaged (25%): 2 were reclassified CR, 5 remained in PR (62.5%), and 1 progressed (12.5%). Among the lesions in NR after TACE 1 (N=17), 9 were downstaged (53%): 6 were reclassified PR (35%) and 3 to CR (18%), while 8 remained in NR (47%). There was no statistically significant difference between the perfusion parameters of the group with downstaging relative to the group without downstaging.

To our knowledge, no other study in the literature has addressed these predictive criteria. Perfusion has been analyzed for the early assessment of treatment response: Marquez [55] had performed CT perfusions before and after a TACE, within a maximum of 48 hours. The response was assessed at 6 weeks of TACE according to the EASL criteria. Early post-TACE HAF was significantly lower in the complete response group compared to the incomplete response group. Other studies with similar patterns had also shown that early assessment of post-TACE perfusion parameters [59-61], or performing a Cone Beam CT immediately after TACE [76, 77], allowed predicting tumor response in the medium term.

Our results hence bring to light that the quantitative data with perfusion CT after a first TACE do not yield predictive elements of the response to a second TACE.

Secondly, we compared the perfusion data of each lesion in pre-TACE according to their respective response type in MRI after one and two TACE courses.

After the first TACE, MRI allowed defining two groups of lesions: CR (N=12) and NCR (PR and NR, N=25). When comparing the perfusion data of these two groups in pre-TACE, certain perfusion parameters were found to differ: pre-TACE BF and pre-TACE HABF were significantly higher in the CR group compared to the NCR group (respectively 118.8 vs. 76.3 mL/100g/min,  $p=0.0231$ ; 76 vs. 44.2 mL/100g/min,  $p=0.0112$ ).

After the second TACE, MRI allowed defining two groups of lesions: Response (CR or PR) (N=28) and NR (N=9). Again, pre-TACE perfusion parameters differed in these two groups: the pre-TACE TTP and pre-TACE MTT were significantly longer in the NR group than in the Response group (respectively 46.1 vs. 31.5 s,  $p=0.0313$ ; 22.8 vs. 15.8 s,  $p=0.0204$ ).

Accordingly, Yang et al. had similarly demonstrated that pre-TACE perfusion parameters were correlated with the grades of lipiodol deposition, with pre-TACE HABF and BF being higher in the lesion group exhibiting complete deposition compared to the group with incomplete deposition [78]. Su et al. had furthermore shown that full or partial responders had a higher HAF and HABF and a lower HPBF in pre-TACE compared to the non-responder group [79].

This signifies that, prior to any treatment, lesions in CR after one TACE and those in Response after two TACE courses exhibited different perfusion characteristics from those documented respectively in post-TACE 1 NCR and in post TACE 2 NR, with a more hypervascular nature. Baseline perfusion imaging thus provides discriminative predictive elements of tumor response after TACE, whereas the initial morphological imaging of these lesions at MRI was perfectly superimposable regardless of their response.

A high pre-TACE blood flow with a more precocious enhancement peak could therefore represent a predictor of a good response to TACE treatments, with hypervascularization favoring the intra-arterial administration of chemotherapy and allowing a better lipiodol retention. Such data can only be provided by CT perfusion.

The pathophysiology of HCC is highlighted by arterial neoangiogenesis and a gradual decrease in portal vasculature. The density in micro-vessels on histology has been well

correlated with HAF, BF and HABF, and inversely correlated with HPBF, while MTT and TTP was not assessed [80]. However, current knowledge of the perfusion and the histological grade of HCC remains rather limited. Ippolito et al. failed to observe a correlation between the above two parameters [49] while Sahani et al. reported an elevation in BF and BV and a decrease in MTT in well-differentiated HCC compared to moderate or poorly differentiated HCC [81]. Yet, poor tumor differentiation is correlated with worse prognosis [82].

It could thus be hypothesized that, in our study, lesions that failed to respond after two TACE courses were less well differentiated, which would explain the resistance to treatment. However, further studies relative to CT perfusion and anatomopathology would be needed to confirm such link; a prospective study including all HCCs with an analysis of perfusion criteria could be envisaged in this setting.

### **Study limitations:**

Our study has several limitations. First, the number of patients and target lesions are rather low, studies with larger sample numbers would be useful to confirm our results. In addition, several associated factors may have influenced tumor response: the TACE were performed by several different operators, the doses of lipiodol and epirubicin as well as the size of the microparticles differed for each lesion, the etiology of cirrhosis and the Child Pugh stage were not assessed, and histology for these lesions were not available given that diagnosis was made from imaging.

In addition, 11 patients were excluded since their baseline imaging was not performed in our center and therefore these patients did not undergo a perfusion CT. Although many studies have shown the interest of CT perfusion in the diagnosis and monitoring of HCCs, its use is still not routine in all centers.

Lastly, two patients were excluded due to uninterpretable perfusion maps. Since a double-entry model including the aorta and the portal trunk was used herein for calculating the perfusion mappings, we deduced that these problems were related to the severe portal

hypertension presented by these two patients. Future studies could involve assessing the influence of the severity of portal hypertension on perfusion parameters.

### **Conclusion:**

In conclusion, our study on CT perfusion did not allow highlighting, after a first TACE, factors associated with a response to a second TACE. Other studies of greater statistical power will need to be conducted in order to search for possible predictive factors.

On the other hand, the analysis of baseline perfusion parameters could lead to better therapeutic management by targeting hypervascular lesions likely to respond well to the first TACE course, thereby avoiding repeating unnecessary TACE courses for lesions which would tend to respond less favorably, hence reducing the morbidity associated with this treatment.

**Table 1: Patients characteristics**

	<b>N</b>	<b>median</b>	<b>Q1</b>	<b>Q3</b>	<b>min</b>	<b>max</b>
<b>Age</b>	37	68,0	65,0	72,0	39,0	75,0
<b>Sex</b>						
Male	37					
<b>Time between TACE 1 and TACE 2 (d)</b>	37	91,0	78,0	146,0	63,0	216,0
<b>Time between pre TACE CT and TACE 1 (d)</b>	37	53,0	47,0	71,0	32,0	146,0
<b>Time between pre TACE MRI and TACE 1 (d)</b>	37	94,0	75,0	113,0	44,0	174,0
<b>Time between post TACE 1 CT and TACE 2 (d)</b>	37	86,0	68,0	119,0	42,0	231,0
<b>Time between post TACE 1 MRI and TACE 2 (d)</b>	37	104,0	81,0	139,0	63,0	179,0

**Abbreviations:** TACE, Transarterial Chemoembolization; CT, Computed Tomography; MRI, Magnetic Resonance Imaging

**Table 2: mRECIST Response post TACE 1 and 2 according to MRI**

	<b>Post TACE 1 N=37</b>	<b>Post TACE 1 (%)</b>	<b>Post TACE 2 N=37</b>	<b>Post TACE 2 (%)</b>
<b>CR</b>	12	32%	17	46%
<b>PR</b>	8	22%	11	30%
<b>NR</b>	17	46%	9	24%

**Abbreviations:** TACE, Transarterial Chemoembolization; CR, Complete Response; PR, Partial Response; NR, No Response.

**Table 3: mRECIST post TACE 2 response of lesions with No Complete Response (NCR) after TACE 1**

	<b>N=25</b>	<b>%</b>
<b>CR</b>	5	20%
<b>PR</b>	11	44%
<b>NR</b>	9	36%

**Abbreviations:** see Table 2

**Table 4: mRECIST Post TACE 2 response and Downstaging between TACE 1 and 2**

	<b>CR post TACE 2 N=17</b>	<b>PR post TACE 2 N=11</b>	<b>NR post TACE 2 N=9</b>	<b>Downstaging N=11</b>	<b>No Downstaging N=14</b>
<b>CR post TACE 1 N=12</b>	12	0	0	0	0
<b>PR post TACE 1 N=8</b>	2	5	1	2	6
<b>NR post TACE 1 N=17</b>	3	6	8	9	8

**Abbreviations:** See Table 2

**Table 5: Perfusion characteristics**

	N	%/mean	SD*	median	Q1	Q3	min	max
MSI Pre TACE	37	1,9	1,0	1,9	1,3	2,6	0,3	4,1
MSI Post TACE 1	25	2,4	1,6	2,3	1,4	3,0	0,5	7,0
MSI Post TACE 2	20	3,5	7,9	1,5	0,7	2,8	0,5	36,4
TTP Pre TACE (s)	37	35,0	17,9	27,7	21,1	47,1	14,2	81,4
TTP Post TACE 1 (s)	25	32,3	23,3	24,5	18,2	29,7	8,9	97,9
TTP Post TACE 2 (s)	20	42,3	25,5	35,9	21,7	62,0	3,4	91,2
BV Pre TACE (mL/100g)	37	16,8	6,0	16,0	12,2	20,0	6,4	29,7
BV Post TACE 1 (mL/100g)	25	16,4	6,5	16,3	11,4	22,0	4,5	27,4
BV Post TACE 2 (mL/100g)	20	18,1	11,9	15,4	7,6	23,9	2,9	48,5
BF Pre TACE (mL/100g/min)	37	90,1	54,1	77,6	54,0	109,3	23,5	263,2
BF Post TACE 1 (mL/100g/min)	25	99,8	45,1	96,1	64,1	125,1	40,4	238,1
BF Post TACE 2 (mL/100g/min)	20	142,4	156,8	105,3	45,3	186,1	21,6	723,4
MTT Pre TACE (s)	37	17,5	8,0	16,3	11,3	22,3	6,7	36,6
MTT Post TACE 1 (s)	25	13,7	6,9	12,9	10,1	16,4	2,7	33,3
MTT Post TACE 2 (s)	20	13,9	8,7	12,4	8,4	17,3	2,4	38,5
HAF Pre TACE	37	0,7	0,2	0,8	0,6	0,9	0,2	1,0
HAF Post TACE 1	25	0,8	0,2	0,9	0,6	0,9	0,3	1,0
HAF Post TACE 2	20	0,6	0,3	0,7	0,4	0,8	0,1	1,0
HABF Pre TACE (mL/100g/min)	37	54,5	36,6	46,3	36,0	59,7	9,7	223,0
HABF Post TACE 1 (mL/100g/min)	25	67,8	38,3	54,9	46,2	85,0	18,3	179,4
HABF Post TACE 2 (mL/100g/min)	20	67,9	49,8	46,6	28,9	89,5	15,4	191,5
HPBF Pre TACE (mL/100g/min)	37	35,7	39,5	27,9	7,7	38,4	1,9	186,5
HPBF Post TACE 1 (mL/100g/min)	25	32,4	31,9	17,4	9,4	54,1	0,5	100,8
HPBF Post TACE 2 (mL/100g/min)	20	93,8	160,2	47,9	13,9	103,7	2,8	735,5

**Abbreviations:** SD, Standard Deviation; TACE, Transarterial Chemoembolization; MSI, Mean Slope of Increase; TTP, Time To Peak; BV, Blood Volume; BF, Blood Flow; MTT, Mean Transit Time; HAF, Hepatic Arterial Fraction; HABF, Hepatic Arterial Blood Flow; HPBF, Hepatic Portal Blood Flow.

**Table 6: Perfusion parameters comparison between post TACE 1 Complete Response and No Complete Response**

	All N= 37			NCR N=25 (68%)			CR N=12 (32%)			p
	N	%/mean	SD	N	%/mean	SD	N	%/mean	SD	
MSI Pre TACE	37	1,9	1,0	25	1,8	1,0	12	2,1	1,0	0,3798
MSI Post TACE 1	25	2,4	1,6	25	2,4	1,6	0			
TTP Pre TACE (s)	37	35,0	17,9	25	36,5	18,9	12	32,0	16,0	0,4868
TTP Post TACE 1 (s)	25	32,3	23,3	25	32,3	23,3	0			
BV Pre TACE (mL/100g)	37	16,8	6,0	25	16,7	6,5	12	17,0	4,9	0,8869
BV Post TACE 1 (mL/100g)	25	16,4	6,5	25	16,4	6,5	0			
BF Pre TACE (mL/100g/min)	37	90,1	54,1	25	76,3	36,8	12	118,8	72,7	0,0231
BF Post TACE 1 (mL/100g/min)	25	99,8	45,1	25	99,8	45,1	0			
MTT Pre TACE (s)	37	17,5	8,0	25	18,3	7,8	12	15,8	8,6	0,3760
MTT Post TACE 1 (s)	25	13,7	6,9	25	13,7	6,9	0			
HAF Pre TACE	37	0,7	0,2	25	0,7	0,2	12	0,8	0,2	0,5934
HAF Post TACE 1	25	0,8	0,2	25	0,8	0,2	0			
HABF Pre TACE (mL/100g/min)	37	54,5	36,6	25	44,2	16,1	12	76,0	55,5	0,0112
HABF Post TACE 1 (mL/100g/min)	25	67,8	38,3	25	67,8	38,3	0			
HPBF Pre TACE (mL/100g/min)	37	35,7	39,5	25	32,9	35,0	12	41,5	48,7	0,5424
HPBF Post TACE 1 (mL/100g/min)	25	32,4	31,9	25	32,4	31,9	0			

**Abbreviations:** See Table 5

**Table 7: Perfusion parameters comparison between post TACE 2 Response and NR**

	Total N= 37			No Response N=9 (24%)			Response N=28 (76%)			p
	N	%/mean	SD	N	%/mean	SD	N	%/mean	SD	
MSI Pre TACE	37	1,9	1,0	9	1,7	1,2	28	2,0	0,9	0,3937
MSI Post TACE 1	25	2,4	1,6	9	2,2	1,5	16	2,5	1,7	0,6801
MSI Post TACE 2	20	3,5	7,9	9	1,9	1,5	11	4,8	10,5	0,4190
TTP Pre TACE (s)	37	35,0	17,9	9	46,1	23,0	28	31,5	14,7	0,0313
TTP Post TACE 1 (s)	25	32,3	23,3	9	27,4	13,6	16	35,1	27,3	0,4448
TTP Post TACE 2 (s)	20	42,3	25,5	9	46,0	23,2	11	39,3	27,9	0,5711
BV Pre TACE (mL/100g)	37	16,8	6,0	9	19,0	6,2	28	16,1	5,9	0,2250
BV Post TACE 1 (mL/100g)	25	16,4	6,5	9	18,1	6,5	16	15,5	6,6	0,3546
BV Post TACE 2 (mL/100g)	20	18,1	11,9	9	18,6	13,8	11	17,7	10,8	0,8684
BF Pre TACE (mL/100g/min)	37	90,1	54,1	9	71,4	28,9	28	96,1	59,1	0,2385
BF Post TACE 1 (mL/100g/min)	25	99,8	45,1	9	98,2	41,4	16	100,7	48,4	0,8958
BF Post TACE 2 (mL/100g/min)	20	142,4	156,8	9	106,0	72,3	11	172,1	200,9	0,3620
MTT Pre TACE (s)	37	17,5	8,0	9	22,8	8,7	28	15,8	7,2	0,0204
MTT Post TACE 1 (s)	25	13,7	6,9	9	14,7	8,0	16	13,2	6,5	0,6228
MTT Post TACE 2 (s)	20	13,9	8,7	9	13,4	8,0	11	14,4	9,7	0,8172
HAF Pre TACE	37	0,7	0,2	9	0,7	0,2	28	0,8	0,2	0,4664
HAF Post TACE 1	25	0,8	0,2	9	0,7	0,2	16	0,8	0,2	0,6686
HAF Post TACE 2	20	0,6	0,3	9	0,6	0,3	11	0,6	0,3	0,6593
HABF Pre TACE (mL/100g/min)	37	54,5	36,6	9	39,4	15,9	28	59,4	40,2	0,1576
HABF Post TACE 1 (mL/100g/min)	25	67,8	38,3	9	66,6	46,8	16	68,5	34,4	0,9071
HABF Post TACE 2 (mL/100g/min)	20	67,9	49,8	9	68,6	43,7	11	67,4	56,4	0,9593
HPBF Pre TACE (mL/100g/min)	37	35,7	39,5	9	33,1	26,8	28	36,5	43,1	0,8234
HPBF Post TACE 1 (mL/100g/min)	25	32,4	31,9	9	30,4	30,2	16	33,5	33,8	0,8215
HPBF Post TACE 2 (mL/100g/min)	20	93,8	160,2	9	63,8	55,6	11	118,3	211,8	0,464

**Abbreviations:** See Table 5

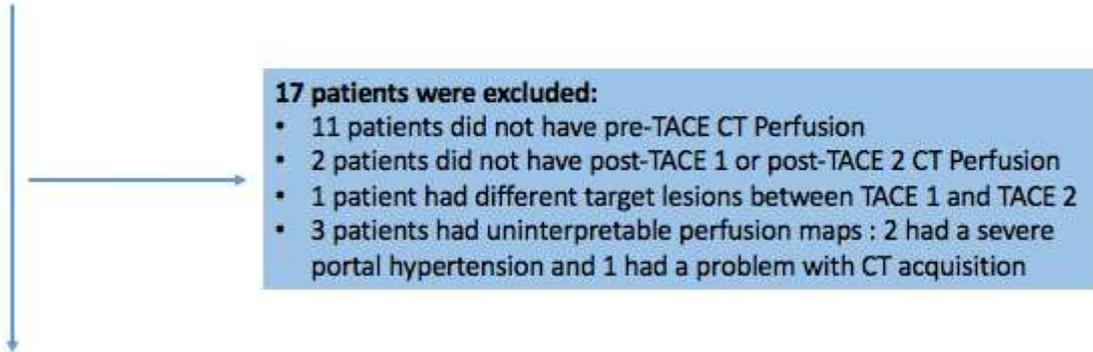
**Table 8: Post TACE 1 perfusion parameters comparison between lesions with and without Downstaging after TACE 2**

	Total N= 25			No DS N=14 (56%)			DS N=11 (44%)			p
	N	%/mean	SD	N	%/mean	SD	N	%/mean	SD	
<b>MSI Post TACE 1</b>	25	2,4	1,6	14	2,3	1,9	11	2,6	1,1	0,1194
<b>TTP Post TACE 1 (s)</b>	25	32,3	23,3	14	32,2	20,3	11	32,4	27,7	0,4351
<b>BV Post TACE 1 (mL/100g)</b>	25	16,4	6,5	14	17,1	6,5	11	15,6	6,8	0,6459
<b>BF Post TACE 1 (mL/100g/min)</b>	25	99,8	45,1	14	101,8	53,9	11	97,3	33,3	0,7659
<b>MTT Post TACE 1 (s)</b>	25	13,7	6,9	14	15,2	8,2	11	11,9	4,7	0,4045
<b>HAF Post TACE 1</b>	25	0,8	0,2	14	0,7	0,2	11	0,8	0,2	0,5526
<b>HABF Post TACE 1 (mL/100g/min)</b>	25	67,8	38,3	14	67,8	45,9	11	67,8	28,0	0,5708
<b>HPBF Post TACE 1 (mL/100g/min)</b>	25	32,4	31,9	14	34,5	32,1	11	29,8	33,1	0,6078

**Abbreviations:** See Table 5

**Figure 1: Flow Chart**

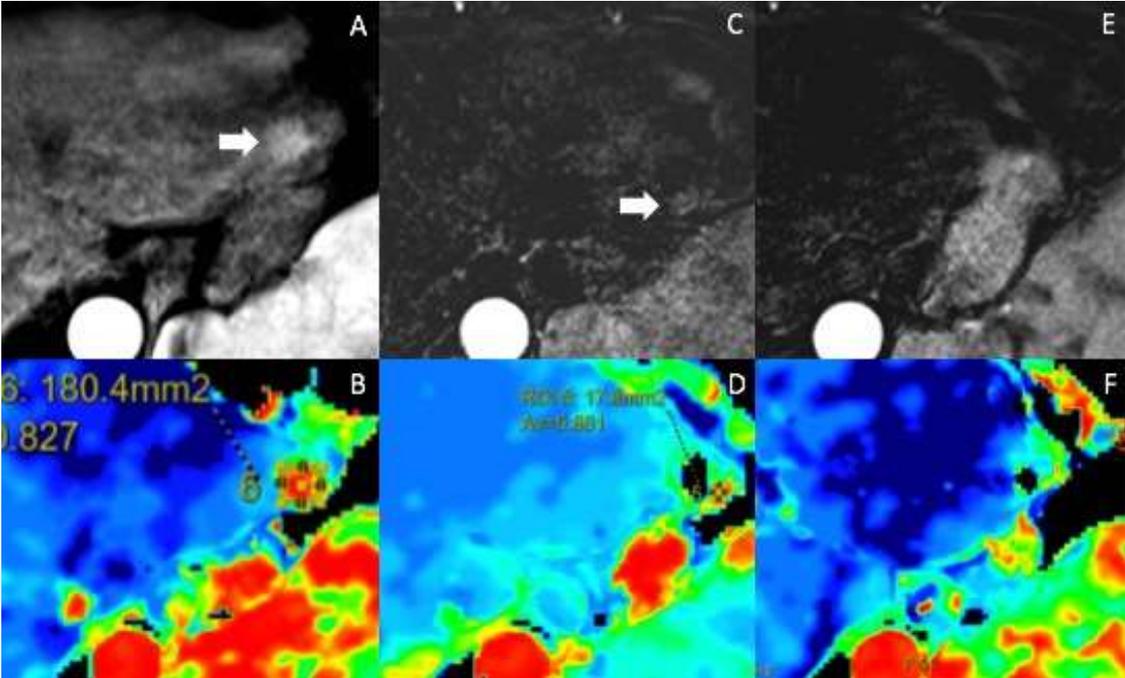
**36 patients underwent two TACE courses in our center between October 2015 and August 2017**



- 17 patients were excluded:**
- 11 patients did not have pre-TACE CT Perfusion
  - 2 patients did not have post-TACE 1 or post-TACE 2 CT Perfusion
  - 1 patient had different target lesions between TACE 1 and TACE 2
  - 3 patients had uninterpretable perfusion maps : 2 had a severe portal hypertension and 1 had a problem with CT acquisition

**19 patients were included (37 target lesions)**

**Figure 2: Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomographic Perfusion with a Hepatic Arterial Fraction map, of a Hepatocellular Carcinoma lesion treated by two successive TACE courses.**



A: MRI before TACE; B: CT Perfusion before TACE. Hypervascular lesion of the segment II (arrow, A).

C: MRI post-TACE 1; D: CT Perfusion post-TACE 1. Lesion is in Partial Response with a viable residue (arrow, C).

E: MRI post-TACE 2; F: CT Perfusion post-TACE 2. Lesion is in Complete Response with a complete lipiodol retention.

### 3. SYNTHÈSE

---

La chimioembolisation artérielle permet d'améliorer la survie des patients porteurs de CHC non résécables, d'après les méta analyses de Llovet et Bruix [23] et Marelli [24]. Les indications sont posées en fonction de la classification BCLC, suivant les recommandations de l'AASLD et de l'European Association for the Study of the Liver (EASL) [1, 65]. Les CHC concernés sont de stade B (intermédiaire), correspondant soit à un nodule de plus de 3cm, soit à plus de 3 nodules de moins de 3cm, chez des patients avec une cirrhose Child-Pugh A ou B7, sans envahissement vasculaire ni métastase extra hépatique.

Les facteurs pronostiques de réponse sont multifactoriels et dépendent du score de Child Pugh, de la taille tumorale, du grade histologique et du nombre de lésions [70-73]. Il n'existe aucune standardisation du nombre de cures à réaliser ni de critères pertinents pour passer au traitement systémique en l'absence de métastases extra hépatiques ou d'envahissement vasculaire. L'augmentation du nombre de cures de CEL permettrait d'augmenter le taux de survie globale [74].

Il existe pourtant des effets secondaires de la CEL, avec notamment la survenue d'une insuffisance hépato cellulaire dans 13,6% des cas [23].

Nous avons donc voulu savoir si le scanner de perfusion avec une couverture de 160mm pouvait être un outil pour déterminer des facteurs prédictifs de réponse à ce traitement, et ce dès la première CEL afin de ne pas multiplier les cures inutilement.

Le scanner de perfusion hépatique a fait l'objet de nombreuses études et est potentiellement utilisable en routine dans le domaine de l'oncologie [27, 30], notamment pour caractériser le CHC. Les différentes études ont permis d'objectiver des différences significatives des valeurs de perfusion entre le CHC et le foie non tumoral [49-51]. Le scanner de perfusion a aussi été étudié pour l'évaluation de la réponse au traitement par CEL [53-58]. Toutes ces études ont des limites techniques car, hormis celle de Du [58], toutes ont été réalisées avec une couverture de 40mm, ce qui est insuffisant pour l'analyse de toutes les lésions. Or, chaque lésion doit être analysée indépendamment.

Notre étude est donc, à notre connaissance, la première à évaluer le scanner de perfusion pour des CHC avant et après deux CEL, soit trois acquisitions de perfusion par patient, avec une couverture de 160 mm. Ces données de perfusion ont été comparées aux données de l'IRM, considérée comme le gold standard pour l'évaluation de la réponse tumorale des CHC [66, 75].

Après une première CEL, sur les 37 lésions analysées, 12 lésions étaient en Réponse Complète (RC), 8 en Réponse Partielle (RP), et 17 en Absence de Réponse (AR) selon les critères mRECIST en IRM.

Nous avons choisi de ne pas analyser les paramètres de perfusion des lésions en RC en IRM. En effet, en cas de tatouage lipiodolé complet, les paramètres de perfusion ne sont plus interprétables de façon pertinente du fait des artefacts de durcissement de faisceau. Cependant, la plupart des études ont analysé les paramètres de perfusion dans les zones avec un tatouage lipiodolé ou de la nécrose. Yang avait mis en évidence que l'HAF, l'HABF et le BF au sein des lésions traitées diminuaient de façon significative après une CEL [53].

Les travaux d'Ippolito permettaient de préciser que ces mêmes paramètres étaient significativement plus élevés en post CEL dans les résidus tumoraux viables que dans le foie sain ou dans les lésions traitées contenant de la nécrose ou du lipiodol [54, 56, 57]. Il semble donc difficile de comparer nos résultats à ceux de la littérature [53-57].

Nous avons considéré qu'en cas de tatouage lipiodolé complet les critères morphologiques sont suffisants et que les paramètres de perfusion n'apportent pas d'éléments supplémentaires. Les lésions étant en réponse complète dès la première cure, il n'est pas nécessaire de rechercher des critères prédictifs de réponse.

Il nous a donc semblé plus opportun de ne s'intéresser qu'aux zones encore viables, c'est à dire non tatouées ou nécrosées, afin de rechercher des données quantitatives qui permettraient de compléter l'imagerie morphologique.

Lorsque l'on compare les paramètres de perfusion des lésions viables en RP et en AR après une première CEL, on ne note pas de différence statistiquement significative entre ces

deux groupes. Les paramètres de perfusion ne permettent donc pas de discriminer les deux types de réponse, alors que celles-ci sont différentes en IRM.

Après une deuxième CEL, parmi les lésions en RP après la CEL 1 (N=8), 2 ont été downstagées (25%) : 2 sont passées en RC, 5 sont restées en RP (62,5%), et 1 a progressé (12,5%).

Concernant les lésions en AR après la CEL 1 (N=17), 9 ont été downstagées (53%) : 6 sont passées en RP (35%) et 3 en RC (18%), tandis que 8 sont restées en AR (47%). Il n'y a aucune différence statistiquement significative des paramètres de perfusion entre le groupe en downstaging et le groupe sans downstaging.

Dans la littérature, à notre connaissance, aucune autre étude ne s'est intéressée à ces critères prédictifs de réponse à une deuxième CEL. La perfusion a été analysée pour l'évaluation précoce de la réponse : Marquez avait réalisé des scanners de perfusion avant et après une CEL, dans un délai de 48h au maximum. La réponse était évaluée à 6 semaines de la CEL selon les critères EASL. L'HAF en post CEL précoce était significativement plus bas dans le groupe en réponse complète que dans le groupe en réponse incomplète [55].

D'autres études avec des schémas similaires avaient également montré que l'évaluation précoce des paramètres de perfusion en post CEL [59-61], ou que la réalisation d'une perfusion en Cone Beam CT en salle d'angiographie directement à la fin de la CEL [76-77] permettrait de prédire la réponse tumorale à moyen terme.

Nos résultats montrent que les données quantitatives de perfusion après une première CEL ne semblent pas apporter d'éléments prédictifs de réponse à une deuxième CEL.

Nous nous sommes attachés dans un second temps à comparer les données de perfusion de chaque lésion en pré CEL en fonction de leur type de réponse en IRM après une et deux CEL.

L'IRM après la première CEL permet de définir deux groupes de lésions : RC (N=12) et

Absence de Réponse Complète (ARC, comprenant RP et AR ; N=25). En comparant les données de perfusion de ces deux groupes en pré CEL, on constate que certains paramètres de perfusion sont différents : le BF pré CEL et l'HABF pré CEL sont significativement plus élevés dans le groupe en RC par rapport au groupe en ARC (respectivement 118,8 vs 76,3 ml/100g/min  $p=0,0231$  ; 76 vs 44,2 ml/100g/min  $p=0,0112$ ).

Après la seconde CEL, l'IRM distingue 9 lésions en AR et 28 lésions en réponse complète ou partielle (Réponse). On constate à nouveau que les paramètres de perfusion en pré CEL sont différents entre ces deux groupes : le TTP pré CEL et le MTT pré CEL sont significativement plus longs dans le groupe en AR que dans le groupe en Réponse (respectivement 46,1 vs 31,5 s  $p=0,0313$  ; 22,8 vs 15,8 s  $p=0,0204$ ).

Des résultats similaires avaient déjà été publiés. Yang avait mis en évidence que les paramètres de perfusion pré CEL sont corrélés à l'importance du tatouage lipiodolé avec un HABF et un BF en pré CEL plus élevés dans le groupe de lésions ayant un tatouage complet par rapport au groupe ayant un tatouage incomplet [78]. Su avait montré que les lésions en réponse complète ou partielle avaient en pré CEL un HAF et un HABF plus élevés et un HPBF plus bas que dans le groupe en absence de réponse [79].

Cela signifie que les lésions en RC après une CEL, et celles en Réponse après deux CEL, avaient avant tout traitement des caractéristiques de perfusion différentes de celles respectivement en ARC en post CEL 1 et en AR en post CEL 2, avec un caractère globalement plus hypervasculaire. L'imagerie de perfusion en baseline apporte donc des éléments prédictifs de réponse tumorale discriminants après CEL, alors que l'imagerie morphologique initiale de ces lésions était parfaitement superposable quelle que soit leur réponse.

Un débit sanguin élevé en pré CEL avec un pic de rehaussement plus précoce pourrait donc être un facteur prédictif d'une bonne réponse aux traitements par CEL, l'hypervascularisation favorisant l'administration intra artérielle de chimiothérapie et permettant un meilleur tatouage lipiodolé. Ces données ne pourraient donc être apportées que par le scanner de perfusion.

La physiopathologie du CHC est marquée par une néoangiogénèse artérielle et une diminution progressive de la vascularisation portale. La densité en micro vaisseaux en histologie est bien corrélée à l'HAF, au BF et à l'HABF, et inversement corrélée à l'HPBF [80]. Les connaissances restent cependant limitées sur la relation entre perfusion et grade histologique du CHC. Ippolito ne trouvait pas de corrélation entre ces deux données [49] tandis que Sahani mettait en évidence une élévation du BF et du BV et une diminution du MTT dans les CHC bien différenciés comparativement à ceux moyennement ou peu différenciés [81]. Or, une faible différenciation tumorale est de plus mauvais pronostic [82].

On pourrait ainsi émettre l'hypothèse que les lésions n'ayant pas répondu après deux CEL étaient initialement moins bien différenciées, ce qui expliquerait la résistance au traitement. Cependant, d'autres études concernant le scanner de perfusion et l'anatomopathologie seraient nécessaires pour affirmer ce lien.

Notre étude a plusieurs limites. Tout d'abord, le nombre de patients et de lésions cibles est faible, des études avec de plus grands effectifs seraient utiles pour confirmer nos résultats. Ensuite, plusieurs facteurs associés auraient pu influencer la réponse tumorale : plusieurs opérateurs différents ont réalisé les CEL ; les doses de lipiodol et d'épirubicine ainsi que la taille des micro particules étaient différentes pour chaque lésion ; l'étiologie de la cirrhose et le stade Child Pugh n'étaient pas évalués ; enfin, nous ne disposions pas de l'histologie de ces lésions diagnostiquées en imagerie.

En conclusion, notre étude sur le scanner de perfusion n'a pas permis de mettre en évidence, après une première CEL, des facteurs associés à une réponse à une deuxième CEL. D'autres études de plus grande puissance devront être réalisées afin de rechercher d'éventuels facteurs prédictifs.

En revanche, l'analyse des paramètres de perfusion en baseline pourrait permettre de mieux guider la thérapeutique, en ciblant les lésions hypervasculaires susceptibles de bien répondre dès la première cure. Cela pourrait éviter de répéter des CEL inutiles pour des lésions probablement moins différenciées qui auraient tendance à moins bien répondre, et réduire ainsi la morbidité liée à ce traitement.

## 4. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- [1] European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer, 2012. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 56, 908–943. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>
- [2] Anon. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. <http://gco.iarc.fr/> Accessed May 10, 2018.
- [3] Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303–1310. <https://doi.org/10.1002/hep.21176>
- [4] Okuda, K. (1992), Hepatocellular carcinoma: Recent progress. *Hepatology*, 15: 948-963. <https://doi.org/10.1002/hep.1840150532>
- [5] Sakamoto M, Hirohashi S, Shimosato Y. Early stages of multistep hepatocarcinogenesis: adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol.* 1991 Feb;22(2):172-8. PubMed PMID: 1848205.
- [6] Wanless, I. R. (1995), Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology*, 22: 983-993. <https://doi.org/10.1002/hep.1840220341>
- [7] Borzio, M., Fargion, S., Borzio, F., Fracanzani, A.L., Croce, A.M., Stroffolini, T., Oldani, S., Cotichini, R., Roncalli, M., 2003. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *Journal of Hepatology* 39, 208–214. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(03\)00190-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(03)00190-9)
- [8] Park, Y.N., Yang, C.P., Fernandez, G.J., Cubukcu, O., Thung, S.N., Theise, N.D., 1998. Neovascularization and sinusoidal “capillarization” in dysplastic nodules of the liver. *Am. J. Surg. Pathol.* 22, 656–662.
- [9] Edmonson H.A., Steiner P.E. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer.* 1954 May;7(3):462-503.
- [10] F. Legou, F. Pigneur, S. Boussouar, L. Baranes, J. Chalaye, E. Itti, M. Chiaradia, B. Zegai, M. Djabbari, J. Calderaro, A. Laurent, H. Kobeiter, A. Rahmouni, A. Luciani. Imagerie du carcinome hépatocellulaire. *EMC - RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Abdominale - Digestive* 2014;9(4):1-20 [Article 33-520-A-20].

- [11] Trinchet, J. , Chaffaut, C. , Bourcier, V. , Degos, F. , Henrion, J. , Fontaine, H. , Roulot, D. , Mallat, A. , Hillaire, S. , Cales, P. , Ollivier, I. , Vinel, J. , Mathurin, P. , Bronowicki, J. , Vilgrain, V. , N'Kontchou, G. , Beaugrand, M. , Chevret, S. and , (2011), Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*, 54: 1987-1997. <https://doi.org/10.1002/hep.24545>
- [12] Singal, A. and Al (2009), Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 30: 37-47. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x>
- [13] Stigliano, R., Marelli, L., Yu, D., Davies, N., Patch, D., Burroughs, A.K., 2007. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? *Cancer Treatment Reviews* 33, 437–447. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2007.04.001>
- [14] Roskams, T., Kojiro, M., 2010. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin. Liver Dis.* 30, 17–25. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1247129>
- [15] Bruix, J., Sherman, M., Llovet, J.M., Beaugrand, M., Lencioni, R., Burroughs, A.K., Christensen, E., Pagliaro, L., Colombo, M., Rodés, J., EASL Panel of Experts on HCC, 2001. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *European Association for the Study of the Liver. J. Hepatol.* 35, 421–430.
- [16] Bruix, J., Sherman, M., Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases, 2005. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 42, 1208–1236. <https://doi.org/10.1002/hep.20933>
- [17] Bruix, J., Sherman, M., American Association for the Study of Liver Diseases, 2011. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 53, 1020–1022. <https://doi.org/10.1002/hep.24199>
- [18] Cabibbo, G., Enea, M., Attanasio, M., Bruix, J., Craxì, A., Cammà, C., 2010. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 51, 1274–1283. <https://doi.org/10.1002/hep.23485>
- [19] Okuda, K., Ohtsuki, T., Obata, H., Tomimatsu, M., Okazaki, N., Hasegawa, H., Nakajima, Y., Ohnishi, K., 1985. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 56, 918–928.

- [20] The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998. 28, 751–755. <https://doi.org/10.1002/hep.510280322>
- [21] Chevret, S., Trinchet, J.C., Mathieu, D., Rached, A.A., Beaugrand, M., Chastang, C., Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol* 1999. 31, 133–141.
- [23] Llovet, J.M., Bruix, J., 2003. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 37, 429–442. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50047>
- [24] Marelli, L., Stigliano, R., Triantos, C., Senzolo, M., Cholongitas, E., Davies, N., Tibballs, J., Meyer, T., Patch, D.W., Burroughs, A.K., 2007. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 30, 6–25. <https://doi.org/10.1007/s00270-006-0062-3>
- [25] Therasse, P., Arbuck, S.G., Eisenhauer, E.A., Wanders, J., Kaplan, R.S., Rubinstein, L., Verweij, J., Van Glabbeke, M., van Oosterom, A.T., Christian, M.C., Gwyther, S.G., 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.
- [26] Gillmore, R., Stuart, S., Kirkwood, A., Hameeduddin, A., Woodward, N., Burroughs, A.K., Meyer, T., 2011. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J. Hepatol.* 55, 1309–1316. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.03.007>
- [27] Kim, S.H., Kamaya, A., Willmann, J.K., 2014. CT perfusion of the liver: principles and applications in oncology. *Radiology* 272, 322–344. <https://doi.org/10.1148/radiol.14130091>
- [28] Itai, Y., Matsui, O., 1997. Blood flow and liver imaging. *Radiology* 202, 306–314. <https://doi.org/10.1148/radiology.202.2.9015047>
- [29] Pandharipande, P.V., Krinsky, G.A., Rusinek, H., Lee, V.S., 2005. Perfusion imaging of the liver: current challenges and future goals. *Radiology* 234, 661–673. <https://doi.org/10.1148/radiol.2343031362>

- [30] Ronot, M., Lambert, S., Daire, J.-L., Lagadec, M., Doblaz, S., Garteiser, P., Kerbaol, A., Sinkus, R., Van Beers, B.E., Vilgrain, V., 2013. Can we justify not doing liver perfusion imaging in 2013? *Diagn Interv Imaging* 94, 1323–1336. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.06.005>
- [31] Halpin, S.F.S., 2004. Brain imaging using multislice CT: a personal perspective. *Br J Radiol* 77 Spec No 1, S20-26. <https://doi.org/10.1259/bjr/29004097>
- [32] Henderson, E., Milosevic, M.F., Haider, M.A., Yeung, I.W.T., 2003. Functional CT imaging of prostate cancer. *Phys Med Biol* 48, 3085–3100.
- [33] Chandler, A., Wei, W., Anderson, E.F., Herron, D.H., Ye, Z., Ng, C.S., 2012. Validation of motion correction techniques for liver CT perfusion studies. *Br J Radiol* 85, e514-522. <https://doi.org/10.1259/bjr/31999821>
- [34] Delmon, V. Recalage déformable de projections de scanner X à faisceau conique. *Imagerie médicale*. INSA de Lyon, 2013. 〈NNT : 2013ISAL0128〉
- [35] Ng, C.S., Chandler, A.G., Wei, W., Anderson, E.F., Herron, D.H., Kurzrock, R., Charnsangavej, C., 2012. Effect of dual vascular input functions on CT perfusion parameter values and reproducibility in liver tumors and normal liver. *J Comput Assist Tomogr* 36, 388–393. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e318256b1e2>
- [36] Kanda, T., Yoshikawa, T., Ohno, Y., Kanata, N., Koyama, H., Takenaka, D., Sugimura, K., 2012. CT hepatic perfusion measurement: comparison of three analytic methods. *Eur J Radiol* 81, 2075–2079. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.07.003>
- [37] Patlak, C.S., Blasberg, R.G., Fenstermacher, J.D., 1983. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 3, 1–7. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1983.1>
- [38] Sourbron, S., 2010. Technical aspects of MR perfusion. *Eur J Radiol* 76, 304–313. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.02.017>
- [39] Quaia, E., 2011. Assessment of tissue perfusion by contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol* 21, 604–615. <https://doi.org/10.1007/s00330-010-1965-6>
- [40] Kudomi, N., Slimani, L., Järvisalo, M.J., Kiss, J., Lautamäki, R., Naum, G.A., Savunen, T., Knuuti, J., Iida, H., Nuutila, P., Iozzo, P., 2008. Non-invasive estimation of hepatic blood perfusion from H<sub>2</sub> 15O PET images using tissue-derived arterial and portal input functions. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 35, 1899–1911. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0796-z>

- [41] Van Beers, B.E., Leconte, I., Materne, R., Smith, A.M., Jamart, J., Horsmans, Y., 2001. Hepatic perfusion parameters in chronic liver disease: dynamic CT measurements correlated with disease severity. *AJR Am J Roentgenol* 176, 667–673. <https://doi.org/10.2214/ajr.176.3.1760667>
- [42] Ronot, M., Asselah, T., Paradis, V., Michoux, N., Dorvillius, M., Baron, G., Marcellin, P., Van Beers, B.E., Vilgrain, V., 2010. Liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection: differentiating minimal from intermediate fibrosis with perfusion CT. *Radiology* 256, 135–142. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091295>
- [43] Hashimoto, K., Murakami, T., Dono, K., Hori, M., Kim, T., Kudo, M., Marubashi, S., Miyamoto, A., Takeda, Y., Nagano, H., Umeshita, K., Nakamura, H., Monden, M., 2006. Assessment of the severity of liver disease and fibrotic change: the usefulness of hepatic CT perfusion imaging. *Oncol. Rep.* 16, 677–683.
- [44] Shi, G.-F., Wang, Q., Li, Z.-G., Wang, S.-J., Du, Y., Wang, Y.-N., 2007. [Blood supply of liver metastatic tumors observed by both CT arterial portography via superior mesenterica arterial and multi-slice spiral CT perfusion imaging]. *Ai Zheng* 26, 1257–1262.
- [45] Spira, D., Schulze, M., Sauter, A., Brodoefel, H., Brechtel, K., Claussen, C., Horger, M., 2012. Volume perfusion-CT of the liver: insights and applications. *Eur J Radiol* 81, 1471–1478. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.04.010>
- [46] Meijerink, M.R., van Waesberghe, J.H.T.M., van der Weide, L., van den Tol, P., Meijer, S., van Kuijk, C., 2008. Total-liver-volume perfusion CT using 3-D image fusion to improve detection and characterization of liver metastases. *Eur Radiol* 18, 2345–2354. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-0996-8>
- [47] Cuenod, C., Leconte, I., Siauve, N., Resten, A., Dromain, C., Poulet, B., Frouin, F., Clément, O., Fria, G., 2001. Early changes in liver perfusion caused by occult metastases in rats: detection with quantitative CT. *Radiology* 218, 556–561. <https://doi.org/10.1148/radiology.218.2.r01fe10556>
- [48] Joo, I., Lee, J.M., Kim, K.W., Klotz, E., Han, J.K., Choi, B.I., 2011. Liver metastases on quantitative color mapping of the arterial enhancement fraction from multiphase CT scans: evaluation of the hemodynamic features and correlation with the chemotherapy response. *Eur J Radiol* 80, e278–283. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.12.002>

- [49] Ippolito, D., Capraro, C., Casiraghi, A., Cestari, C., Sironi, S., 2012. Quantitative assessment of tumour associated neovascularisation in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: role of dynamic-CT perfusion imaging. *Eur Radiol* 22, 803–811. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2307-z>
- [50] Ippolito, D., Sironi, S., Pozzi, M., Antolini, L., Ratti, L., Alberzoni, C., Leone, E.B., Meloni, F., Valsecchi, M.G., Fazio, F., 2008. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver disease: functional computed tomography with perfusion imaging in the assessment of tumor vascularization. *Acad Radiol* 15, 919–927. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2008.02.005>
- [51] Yang, H.F., Du, Y., Ni, J.X., Zhou, X.P., Li, J.D., Zhang, Q., Xu, X.X., Li, Y., 2010. Perfusion computed tomography evaluation of angiogenesis in liver cancer. *Eur Radiol* 20, 1424–1430. <https://doi.org/10.1007/s00330-009-1693-y>
- [52] Fischer, M.A., Kartalis, N., Grigoriadis, A., Loizou, L., Stål, P., Leidner, B., Aspelin, P., Brismar, T.B., 2015. Perfusion computed tomography for detection of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Eur Radiol* 25, 3123–3132. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3732-1>
- [53] Yang, L., Zhang, X., Tan, B., Liu, M., Dong, G., Zhai, Z., 2012. Computed tomographic perfusion imaging for the therapeutic response of chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 36, 226–230. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e318245c23c>
- [54] Ippolito, D., Bonaffini, P.-A., Ratti, L., Antolini, L., Corso, R., Fazio, F., Sironi, S., 2010. Hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization: dynamic perfusion-CT in the assessment of residual tumor. *World J. Gastroenterol.* 16, 5993–6000.
- [55] Marquez, H.P., Karalli, A., Haubenreisser, H., Mathew, R.P., Alkadhi, H., Brismar, T.B., Henzler, T., Fischer, M.A., 2017. Computed tomography perfusion imaging for monitoring transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 91, 160–167. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.03.014>
- [56] Ippolito, D., Fior, D., Bonaffini, P.A., Capraro, C., Leni, D., Corso, R., Sironi, S., 2014a. Quantitative evaluation of CT-perfusion map as indicator of tumor response to transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation in HCC patients. *Eur J Radiol* 83, 1665–1671. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.05.040>

- [57] Ippolito, D., Fior, D., Franzesi, C.T., Capraro, C., Casiraghi, A., Leni, D., Vacirca, F., Corso, R., Sironi, S., 2014b. Tumour-related neoangiogenesis: functional dynamic perfusion computed tomography for diagnosis and treatment efficacy assessment in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 46, 916–922. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.06.002>
- [58] Du, F., Jiang, R., Gu, M., He, C., Guan, J., 2015. The clinical application of 320-detector row CT in transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for hepatocellular carcinoma. *Radiol Med* 120, 690–694. <https://doi.org/10.1007/s11547-015-0523-3>
- [59] Kaufmann, S., Horger, T., Oelker, A., Beck, S., Schulze, M., Nikolaou, K., Ketelsen, D., Horger, M., 2015. Volume perfusion computed tomography (VPCT)-based evaluation of response to TACE using two different sized drug eluting beads in patients with nonresectable hepatocellular carcinoma: Impact on tumor and liver parenchymal vascularisation. *Eur J Radiol* 84, 2548–2554. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.09.009>
- [60] Tamandl, D., Waneck, F., Sieghart, W., Unterhumer, S., Kölblinger, C., Baltzer, P., Bassalamah, A., Loewe, C., 2017. Early response evaluation using CT-perfusion one day after transarterial chemoembolization for HCC predicts treatment response and long-term disease control. *Eur J Radiol* 90, 73–80. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.02.032>
- [61] Wimmer, T., Steiner, J., Talacic, E., Stauber, R., Quehenberger, F., Portugaller, R.H., Schoellnast, H., 2017. Computed Tomography Perfusion Following Transarterial Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma: A Feasibility Study in the Early Period. *J Comput Assist Tomogr* 41, 708–712. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000592>
- [62] Sabir, A., Schor-Bardach, R., Wilcox, C.J., Rahmanuddin, S., Atkins, M.B., Kruskal, J.B., Signoretti, S., Raptopoulos, V.D., Goldberg, S.N., 2008. Perfusion MDCT enables early detection of therapeutic response to antiangiogenic therapy. *AJR Am J Roentgenol* 191, 133–139. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2848>
- [63] De Robertis, R., Tinazzi Martini, P., Demozzi, E., Puntel, G., Ortolani, S., Cingarlini, S., Ruzzenente, A., Guglielmi, A., Tortora, G., Bassi, C., Pederzoli, P., D’Onofrio, M., 2015. Prognostication and response assessment in liver and pancreatic tumors: The new imaging. *World J. Gastroenterol.* 21, 6794–6808. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i22.6794>
- [64] El-Serag, H.B., 2012. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 142, 1264-1273.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.061>
- [65] Heimbach, J.K., Kulik, L.M., Finn, R.S., Sirlin, C.B., Abecassis, M.M., Roberts, L.R., Zhu, A.X., Murad, M.H., Marrero, J.A., 2018. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 67, 358–380. <https://doi.org/10.1002/hep.29086>

- [66] Yaghmai, V., Besa, C., Kim, E., Gatlin, J.L., Siddiqui, N.A., Taouli, B., 2013. Imaging assessment of hepatocellular carcinoma response to locoregional and systemic therapy. *AJR Am J Roentgenol* 201, 80–96. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.10706>
- [67] García-Figueiras, R., Goh, V.J., Padhani, A.R., Baleato-González, S., Garrido, M., León, L., Gómez-Caamaño, A., 2013. CT perfusion in oncologic imaging: a useful tool? *AJR Am J Roentgenol* 200, 8–19. <https://doi.org/10.2214/AJR.11.8476>
- [68] Jiang, T., Kambadakone, A., Kulkarni, N.M., Zhu, A.X., Sahani, D.V., 2012. Monitoring response to antiangiogenic treatment and predicting outcomes in advanced hepatocellular carcinoma using image biomarkers, CT perfusion, tumor density, and tumor size (RECIST). *Invest Radiol* 47, 11–17. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e3182199bb5>
- [69] Kaufmann, S., Thaiss, W.M., Schulze, M., Bitzer, M., Lauer, U., Nikolaou, K., Horger, M., 2017. Prognostic value of perfusion CT in hepatocellular carcinoma treatment with sorafenib: comparison with mRECIST in longitudinal follow-up. *Acta Radiol* 284185117732805. <https://doi.org/10.1177/0284185117732805>
- [70] Lladó, L., Virgili, J., Figueras, J., Valls, C., Dominguez, J., Rafecas, A., Torras, J., Fabregat, J., Guardiola, J., Jaurieta, E., 2000. A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 88, 50–57.
- [71] Ogasawara, S., Chiba, T., Ooka, Y., Kanogawa, N., Motoyama, T., Suzuki, E., Tawada, A., Azemoto, R., Shinozaki, M., Yoshikawa, M., Yokosuka, O., 2015. A prognostic score for patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *PLoS ONE* 10, e0125244. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125244>
- [72] Lin, M., Tian, M.-M., Zhang, W.-P., Xu, L., Jin, P., 2016. Predictive values of diffusion-weighted imaging and perfusion-weighted imaging in evaluating the efficacy of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Onco Targets Ther* 9, 7029–7037. <https://doi.org/10.2147/OTT.S112555>
- [73] Takaki, S., Sakaguchi, H., Anai, H., Tanaka, T., Yamamoto, K., Morimoto, K., Nishiofuku, H., Inoue, M., Sueyoshi, S., Nagata, T., Hidaka, T., Uchida, H., Kichikawa, K., 2012. Long-term outcome of transcatheter subsegmental and segmental arterial chemoembolization using lipiodol for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35, 544–554. <https://doi.org/10.1007/s00270-011-0224-9>

- [74] Ikeda, K., Kumada, H., Saitoh, S., Arase, Y., Chayama, K., 1991. Effect of repeated transcatheter arterial embolization on the survival time in patients with hepatocellular carcinoma. An analysis by the Cox proportional hazard model. *Cancer* 68, 2150–2154.
- [75] Kloeckner, R., Otto, G., Biesterfeld, S., Oberholzer, K., Dueber, C., Pitton, M.B., 2010. MDCT versus MRI assessment of tumor response after transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33, 532–540. <https://doi.org/10.1007/s00270-009-9728-y>
- [76] Syha, R., Grözinger, G., Grosse, U., Maurer, M., Zender, L., Horger, M., Nikolaou, K., Ketelsen, D., 2016. Parenchymal Blood Volume Assessed by C-Arm-Based Computed Tomography in Immediate Posttreatment Evaluation of Drug-Eluting Bead Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma. *Invest Radiol* 51, 121–126. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000215>
- [77] Rathmann, N., Kara, K., Budjan, J., Henzler, T., Smakic, A., Schoenberg, S.O., Diehl, S.J., 2017. Parenchymal Liver Blood Volume and Dynamic Volume Perfusion CT Measurements of Hepatocellular Carcinoma in Patients Undergoing Transarterial Chemoembolization. *Anticancer Res.* 37, 5681–5685. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.12004>
- [78] Yang, L., Zhang, X.M., Zhou, X.P., Tang, W., Guan, Y.S., Zhai, Z.H., Dong, G.L., 2010. Correlation between tumor perfusion and lipiodol deposition in hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 21, 1841–1846. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.08.015>
- [79] Su, T.-H., He, W., Jin, L., Chen, G., Xiao, G.-W., 2017. Early Response of Hepatocellular Carcinoma to Chemoembolization: Volume Computed Tomography Liver Perfusion Imaging as a Short-Term Response Predictor. *J Comput Assist Tomogr* 41, 315–320. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000511>
- [80] Bai, R.-J., Li, J.-P., Ren, S.-H., Jiang, H.-J., Liu, X.-D., Ling, Z.-S., Huang, Q., Feng, G.-L., 2014. A correlation of computed tomography perfusion and histopathology in tumor edges of hepatocellular carcinoma. *HBPD INT* 13, 612–617.
- [81] Sahani, D.V., Holalkere, N.-S., Mueller, P.R., Zhu, A.X., 2007. Advanced hepatocellular carcinoma: CT perfusion of liver and tumor tissue--initial experience. *Radiology* 243, 736–743. <https://doi.org/10.1148/radiol.2433052020>
- [82] Martins-Filho, S.N., Paiva, C., Azevedo, R.S., Alves, V.A.F., 2017. Histological Grading of Hepatocellular Carcinoma-A Systematic Review of Literature. *Front Med (Lausanne)* 4, 193. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00193>



---

**RÉSUMÉ :**

**Objectif :** Étudier les paramètres de perfusion en scanner de Carcinome Hépatocellulaires (CHC) avant et après deux cures de Chimio Embolisation Lipiodolée (CEL), en comparaison avec l'IRM, et rechercher des facteurs prédictifs de réponse.

**Matériel et Méthode :** 19 patients, soit 37 lésions cibles, ont été inclus dans notre centre entre octobre 2015 et septembre 2017. Un scanner de perfusion et une IRM étaient réalisés avant et après une première cure de CEL, puis après la deuxième. Les données de perfusion étaient obtenues à l'aide d'un logiciel dédié. Plusieurs paramètres de perfusions ont été étudiés : volume sanguin, débit sanguin, temps de transit moyen, temps au pic, fraction artérielle hépatique, pente moyenne d'accroissement, débit sanguin artériel hépatique, débit sanguin portal hépatique. Des groupes de réponse ont été définis en IRM selon les critères mRECIST : Réponse Complète (RC), Réponse Partielle (RP), Absence de Réponse (AR), Réponse (comprenant RC et RP), et Absence de Réponse Complète (ARC, comprenant RP et AR).

**Résultats :** Le débit sanguin et le débit sanguin artériel hépatique en pré-CEL étaient significativement plus élevés dans le groupe en RC après une CEL comparativement au groupe en ARC (respectivement 118,8 vs 76,3 ml/100g/min,  $p=0,0231$  ; 76 vs 44,2 ml/100g/min,  $p=0,0112$ ). Le temps au pic et le temps de transit moyen en pré-CEL étaient significativement plus courts dans le groupe en Réponse après deux CEL comparativement au groupe en AR (respectivement 31,5 vs 46,1 sec,  $p=0,0313$  ; 15,8 vs 22,8 sec,  $p=0,0204$ ). Les paramètres de perfusion post-CEL 1 et post-CEL 2 ne présentaient pas de différence significative, quelle que soit leur réponse en IRM.

**Conclusion :** Notre étude n'a pas permis, après une première CEL, de mettre en évidence de facteurs prédictifs de réponse à une deuxième CEL. En revanche l'étude des paramètres de perfusion en baseline pourrait permettre de sélectionner des CHC plus hypervasculaires, qui auront tendance à mieux répondre aux CEL.

---

**TITRE EN ANGLAIS :**

**Computed Tomographic Perfusion with 160-mm coverage: comparative analysis of HCC treated by two transarterial chemoembolization courses relative to Magnetic Resonance Imaging findings.**

---

**THÈSE : MÉDECINE SPECIALISÉE – RADIOLOGIE – ANNÉE 2018**

---

**MOTS-CLÉS :** Hepatocellular Carcinoma ; Transarterial Chemoembolization ; Computed Tomographic Perfusion ; Magnetic Resonance Imaging

---

**INTITULÉ ET ADRESSE :**

UNIVERSITE DE LORRAINE  
Faculté de Médecine de Nancy  
9, Avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---