



**HAL**  
open science

**Performances des critères de perfusion scanographique avec couverture de 160 mm, et des critères RECIST 1.1, en comparaison avec les données histologiques, pour l'évaluation de la réponse tumorale des métastases hépatiques colorectales après chimiothérapie**

Solène Varnier

► **To cite this version:**

Solène Varnier. Performances des critères de perfusion scanographique avec couverture de 160 mm, et des critères RECIST 1.1, en comparaison avec les données histologiques, pour l'évaluation de la réponse tumorale des métastases hépatiques colorectales après chimiothérapie. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03805912

**HAL Id: hal-03805912**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03805912v1>**

Submitted on 7 Oct 2022

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

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



## AVERTISSEMENT

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>

**THÈSE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

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

Par

**Madame Solène VARNIER**

Jeudi 4 juillet 2019

**PERFORMANCES DES CRITERES DE PERFUSION SCANOGRAPHIQUE AVEC  
COUVERTURE DE 160 MM, ET DES CRITERES RECIST 1.1,  
EN COMPARAISON AVEC LES DONNEES HISTOLOGIQUES, POUR  
L'EVALUATION DE LA REPONSE TUMORALE DES METASTASES  
HEPATIQUES COLORECTALES APRES CHIMIOTHERAPIE.**

**Membres du Jury :**

Présidente : Madame le Professeur Valérie LAURENT

Juges : Monsieur le Professeur Ahmet AYAV  
Monsieur le Docteur Anthony LOPEZ  
Madame le Docteur Hélène BUSBY-VENNER



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

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

**Vice-doyenne**  
Pr Laure JOLY

**Assesseurs :**

*Premier cycle* : Dr Julien SCALA-BERTOLA

*Deuxième cycle* : Pr Marie-Reine LOSSER

*Troisième cycle* : Pr Laure JOLY

*SIDES* : Dr Julien BROSEUS

*Formation à la recherche* : Pr Nelly AGRINIER

*Relations Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESIM* : Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie* : Dr Guillaume VOGIN

*Orthophonie* : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES* : Dr Mathias POUSSEL

*International* : Pr Jacques HUBERT

*Vie Facultaire* : Dr Philippe GUERCI

*Président de Conseil Pédagogique* : Pr Louise TYVAERT

*Président du Conseil Scientifique* : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

**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 - Henry COUDANE -  
Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX -  
Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER -  
Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ -  
Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET -  
Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE -  
Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS -  
Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET -  
Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER -  
Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU -  
Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND -  
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON -  
Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT -  
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER -  
Denis ZMIROU

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE  
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François  
KOHLER

Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD  
François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

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

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

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

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

Professeur Christo CHRISTOV

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

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

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

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie  
CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM  
TEIXEIRA

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

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

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

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

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL

#### 3<sup>e</sup> sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

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

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

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

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

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian  
RABAUD

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

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

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

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

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

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

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

Professeur Pierre FEUGIER

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

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

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

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

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

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

## **48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)**

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

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)**

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

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

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)**

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

## **49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

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

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

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

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

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

## **50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

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

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

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

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

## **51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

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

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

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

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

Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

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

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

## **52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

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

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

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

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>re</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

**3° sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

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

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

**2° sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

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

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2° sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

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

**42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

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

Docteur Bruno GRIGNON

**43° Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

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

Docteur Antoine VERGER

**44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

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

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2° sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

**45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2° sous-section :** (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

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

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2° sous-section** (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

**3° sous-section** (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

**47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

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

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI (stagiaire)

**2° sous-section :** (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4° sous-section :** (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

**48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1° sous-section :** (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

**2° sous-section :** (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

**3° sous-section :** (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

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

**50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

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

Docteure Anne-Christine RAT

**4° sous-section :** (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3° sous-section :** (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4° sous-section :** (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

**52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

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

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

**2° sous-section :** (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

**54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L’ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**4° sous-section :** (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

**5° sous-section :** (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

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

Docteur Patrice GALLET



=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

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

Monsieur Vincent LHUILLIER

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

Madame Christine DA SILVA-GENEST

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

Madame Joëlle KIVITS

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

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

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

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

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

Monsieur Nguyen TRAN

### 69<sup>e</sup> Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - 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)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
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 des Universités – Praticien Hospitalier en Radiologie et Imagerie Médicale dans le service d’Imagerie Brabois Adultes du CHRU de Nancy.*

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

*Je vous remercie de m’avoir proposé ce sujet, de m’avoir fait confiance et de m’avoir aidée à le mener à bien.*

*J’ai le privilège et la satisfaction de travailler et apprendre à vos côtés.*

*Veillez recevoir, à travers cette thèse, l’expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.*

## À MON MAÎTRE ET JUGE

*Monsieur le Professeur Ahmet AYAV,*

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier en Chirurgie Hépato-biliaire et Digestive dans le service de Chirurgie Générale et Digestive de Brabois du CHRU de Nancy.*

*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, à travers cette thèse, l'assurance de ma sincère gratitude et de mon plus grand respect.*

## À MON MAÎTRE ET JUGE

*Madame le Docteur Hélène BUSBY-VENNER,*

*Praticien Hospitalier dans le service d'Anatomocytopathologie de  
Brabois du CHRU de Nancy.*

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

*J'espère qu'elle saura attirer votre intérêt.*

*Veillez trouver, à travers cette thèse, l'expression de ma sincère  
gratitude et de mon plus grand respect.*

## À MON MAÎTRE ET JUGE

*Monsieur le Docteur Anthony LOPEZ,*

*Praticien Hospitalier dans le service d'Hépatogastro-Entérologie du  
CHRU de Nancy.*

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

*J'espère qu'elle saura attirer votre intérêt.*

*Veillez trouver, à travers cette thèse, l'expression de ma sincère  
gratitude et de mon plus grand respect.*

## **A MA FAMILLE ET MES AMIS**

### ***A ma Maman,***

*Merci pour ton amour inconditionnel, pour la rigueur et le goût de la performance que tu nous as transmis. Merci pour ton aide au quotidien. Merci de me rassurer et m'épauler.*

*Merci de t'occuper si bien de notre rayon de soleil.*

*Je t'aime.*

### ***A mon Papa,***

*Merci pour ton soutien infaillible.*

*Merci de participer au bonheur de Louis.*

*Merci de m'avoir si souvent tenu la main, de m'avoir accompagnée à toutes les épreuves, des compétitions de Piano aux Brevet, Baccalauréat et concours de Médecine.*

*Je suis fière que tu puisses assister à l'aboutissement de tout cela aujourd'hui.*

*Je t'aime.*

### ***A mon Frère Rémy, mon modèle depuis toute petite.***

*Merci pour ton écoute et tes conseils. J'admire ton intelligence, ton humour, ton esprit critique et ton sens de l'analyse qui m'ont souvent guidée.*

*Merci de m'avoir soutenue dans les épreuves de la vie.*

*Merci pour ta bienveillance envers Louis.*

*Je t'aime.*

### ***A mon Fils Louis, ma force, ma plus grande fierté et ma plus grande réussite.***

*Pardonne-moi de ne pas passer plus de temps avec toi, j'espère que tu seras fier de moi. Je t'aime infiniment.*

### ***A Nicolas,***

*Merci de m'avoir offert le plus beau des cadeaux. Merci de rendre notre fils aussi heureux.*

*Me réveiller chaque matin à vos côtés est une source de bonheur... mon moteur.*

*Et... merci de me supporter au quotidien !*

*Je t'aime.*

*A mes Grands Parents, vous m'avez si souvent demandé ce que je voulais faire comme métier plus tard, j'espère que d'ici et de là-haut mon choix vous a rendus fiers. Une pensée particulière à Papi Gilbert, ce sujet est en quelque sorte un hommage à ton combat.*

*A mes cousines, cousins, tantes et oncles, pour les tendres souvenirs d'enfance que nous partageons.*

*A ma belle-famille, Françoise et Roger, Laura, J-P et Alexandre, Claire et Manon, Yasmine, Angèle, Franck et Lola, Arnaud et Sophie, Adeline et Marco, Mamie Bob et Joëlle pour tous ces très bons moments partagés ensemble les week-ends, au ski ou à Mouriès. Merci Roger d'avoir participé à ce travail.*

*A mes amis du lycée Anaïs, Laurie, Coraline, Emilie, Camille, Manila et à Romain, Clément, Régis et Olivier. A Léa. Merci pour cette amitié qui dure et à laquelle je tiens.*

*A mon amie d'enfance, de berceau, Claire, avec qui j'ai tant de souvenirs, si précieux.*

*A Margaux et Sylvain, pour votre amitié pérenne, votre générosité et votre joie de vivre.*

*A Claire, Joseph et Jules, pour ces moments de partage avec nos « jumeaux ».*

*A Daphné et Louis, aux copains d'Epinal, à Marko et sa famille, pour leur générosité.*

*A Naïla et Romain, copains d'aventure lactée !*

*A Mohammad, merci pour ton aide si précieuse, ta gentillesse et ta disponibilité.*

*Merci à mes co-internes, chefs mais aussi amis : Julia (pour ta douceur et ta convivialité), Ayla (pour ta joie de vivre), Marie (pour ton aide souvent apportée), Doriane (tic et tac !), Alexandre (pour ton humour), Gauthier (pour ton sudisme et ton calme), Pierre J, Caroline (pour ta folie), Merwan (pour ta bonté et ta générosité), Matthias, Romain (pour ces fous rires), Charles (pour ta gentillesse), Matthieu B (dream team), Aymeric, Omar, Christophe, Edouard, Hélène W, Pauline, Olivier, Hélène B, Adrien, Pierre W, Mélissa et à tous les autres que je n'ai pas cités.*



***Merci à mes Maîtres d'internat et leurs collaborateurs qui ont participé à ma formation.***

***Au Professeur Régent, pour sa pédagogie, sa passion communicative pour cette magnifique spécialité. Avec mon plus profond respect.***

***Aux médecins de radiopédiatrie, Marie Agnès, Bernadette et Laurence.***

***A toute l'équipe du service d'imagerie de la clinique Louis Pasteur : aux Docteurs Alexandre Oliver, Benoît Osemont, Samuel Tissier, Cécile Lefèvre-Tissier, Caroline Sellal, Christophe Barbier, François Jausset, Sylvie Béot, Hervé Boccaccini et Christophe Bazin.***

***A l'équipe du service d'imagerie Guilloz, aux professeurs Blum et Teixeira et à leurs collaborateurs.***

***A l'équipe de Neuroradiologie, aux Professeurs Bracard, Anxionnat et Braun, et aux Docteurs Emmanuelle Schmitt, Sophie Planel, Jean Even, Liang Liao, Anne-Laure Derelle, Laure Rivail et Romain Tonnelet.***

***À toute l'équipe de Brabois Adultes, aux Professeurs Valérie Laurent, Damien Mandry et Michel Claudon. À Isabelle, Xavier, Clémence Balaj, Mélanie, Marie, Andréa et Anne-Sophie.***

***A l'équipe de Mercy, au Docteur Hennequin, à Toufik, Adriana, Rémi, Isabelle, Oana, Vincent, Éric, Saad et Olivier.***

***Aux médecins de Médecine Nucléaire, pour m'avoir fait découvrir leur spécialité pendant 6 mois.***

***Aux équipes de manipulateurs et de secrétaires, qui nous aident au quotidien.***

***A ceux oubliés, veuillez m'excuser !***

# SERMENT

---

« Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

# LISTE DES ABREVIATIONS

---

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ASiR : Adaptive Statistical iterative Reconstruction

BF : Blood Flow

BV : Blood Volume

CEL : Chimio Embolisation

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CCR : Cancer Colo Rectal

HABF : Hepatic Arterial Blood Flow

HPBF : Hepatic Portal Blood Flow

IRM : Imagerie par résonance magnétique

kV : kilo-volts

mAs : milli-ampères.secondes

MH CCR : Métastases Hépatiques de Cancers Colo Rectaux

MSI : Mean Slope of Increase

MTT : Mean Transit Time

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCI : Produit de Contraste Iodé

PS : Permeability Surface

RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

ROI : Region Of Interest

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par Emission de Positons

TNM : Tumor, Node, Metastasis

TRG : Tumor Regression Grade

TTP : Time To Peak

UICC : Union for International Cancer Control

# TABLE DES MATIERES

---

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	18
<b>1. PRESENTATION DU SUJET</b> .....	20
1.1 Cancers colorectaux et métastases hépatiques .....	20
1.1.1 Epidémiologie.....	20
1.1.2 Dépistage et diagnostic.....	21
1.1.3 Extension locale et dissémination métastatique .....	21
1.1.4 Imagerie .....	23
1.1.5 Options thérapeutiques .....	24
1.2 Evaluation de la réponse tumorale à la chimiothérapie.....	25
1.2.1 Evaluation en imagerie de la réponse des MH CCR .....	25
1.2.1.1 Généralités .....	25
1.2.1.2 Critères RECIST .....	26
1.2.1.3 Limites des critères RECIST .....	27
1.2.1.4 Critères morphologiques .....	27
1.2.2 Anatomopathologie et scores d'évaluation de la réponse .....	29
1.3 Imagerie de la perfusion hépatique .....	31
1.3.1 Généralités .....	31
1.3.2 Scanner de perfusion hépatique : principes et bases théoriques .....	32
1.3.2.1 Technique d'acquisition.....	32
1.3.2.2 Technique de recalage.....	32
1.3.2.3 Modélisation .....	33
1.3.2.4 Paramètres de perfusion hépatique .....	35
1.3.3 Limites spécifiques au foie .....	38
1.3.4 Autres modalités d'imagerie de perfusion hépatique .....	38
1.3.4.1 IRM .....	38
1.3.4.2 Echographie de contraste .....	39
1.3.4.3 Scintigraphie et tomographie par émission de positons.....	39
1.3.5 Applications de l'imagerie de perfusion hépatique .....	39
1.3.5.1 Hépatopathie .....	39
1.3.5.2 Carcinome hépato-cellulaire .....	40
1.3.5.3 Métastases hépatiques .....	40
<b>2. ARTICLE</b> .....	42
<b>3. SYNTHÈSE</b> .....	68
<b>4. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	72

# 1. PRESENTATION DU SUJET

## 1.1 Cancers colorectaux et métastases hépatiques

### 1.1.1 Epidémiologie

Le cancer colorectal (CCR) occupe le 3<sup>ème</sup> rang des cancers les plus fréquents chez l'homme dans le monde en 2018 (1,8 million de cas, soit 10,2 % du total), et le 2<sup>ème</sup> quant à la mortalité (881 000 décès, soit 9,2 % du total) [1,2].

Les taux d'incidence estimés varient considérablement selon les régions du monde, de 44,8 pour 100 000 hommes et 32,2 pour 100 000 femmes en Australie / Nouvelle-Zélande à 4,5 et 3,8 pour 100 000, respectivement, en Afrique de l'Ouest [3]. Ces différences pourraient s'expliquer par l'alimentation, les différents modes de vie et les facteurs héréditaires.

La France (métropole) fait partie des 20 pays d'Europe ayant des taux d'incidence les plus élevés pour les deux sexes. Le cancer colorectal représente le troisième cancer le plus fréquent, avec plus de 45 000 nouveaux cas estimés en 2017 [4].

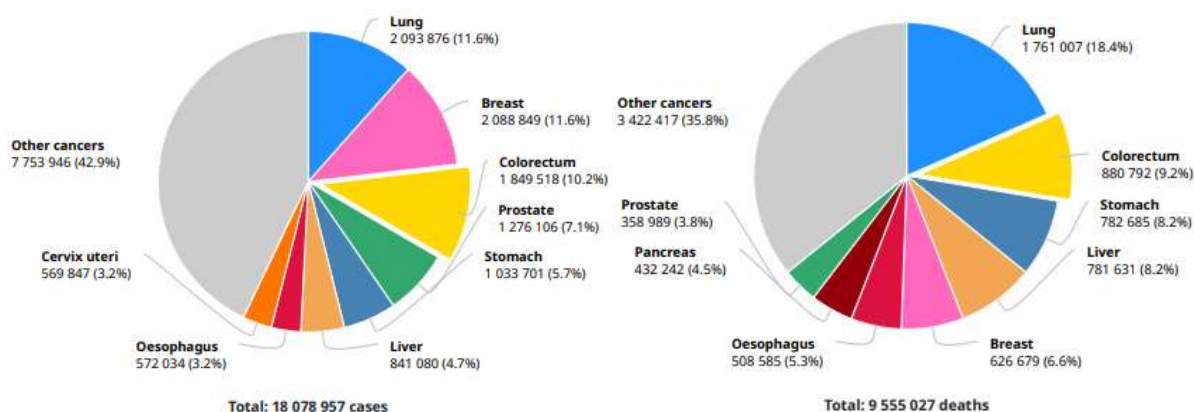
Chez les deux sexes, l'incidence a augmenté pendant environ 20 ans et s'est ensuite stabilisée avant de diminuer à partir de 2005 [5].

La mortalité du cancer colorectal diminue fortement depuis 1980 et la survie s'est fortement améliorée au cours du temps. La survie brute (toutes causes de décès confondues) à 5 ans après le diagnostic est de 47 % et à 10 ans après le diagnostic de 34 % [6].

L'accès au dépistage du cancer colorectal et à la résection des lésions pré-cancéreuses explique en partie cette baisse.

Les métastases, corrélées au stade de la tumeur primitive, sont observées dans environ 40 à 60 % des cas de CCR (synchrones dans 25% des cas) [7].

Le foie est le site métastatique le plus fréquent, suivi des poumons et du péritoine.



Nombre de nouveaux cas en 2018

Nombre de décès en 2018

Cancer colorectal (pour les deux sexes et tous les âges)

*The Global Cancer Observatory, February, 2019.*

### **1.1.2 Dépistage et diagnostic**

Mis en place en 2002 dans 23 départements, le programme de dépistage organisé du cancer colorectal a été généralisé à l'ensemble du territoire français en 2009.

En avril 2015, la méthode de recherche de sang occulte dans les selles a été modifiée (remplacement du test au gaïac par un test immunologique).

En dehors des personnes présentant un risque particulier (antécédents personnels ou familiaux de cancer colorectal, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, prédisposition génétique particulière), les personnes âgées de 50 à 74 ans sont invitées, tous les deux ans, à réaliser ce test, suivi d'une coloscopie en cas de résultat anormal.

Il a été démontré que le dépistage par la détection de sang occulte dans les selles permet de réduire la mortalité par cancer colorectal. En France, une étude contrôlée randomisée en population générale montre une réduction de 16% de la mortalité par cancer colorectal après 11 ans de suivi [9].

### **1.1.3 Extension locale et dissémination métastatique**

Les adénocarcinomes représentent 85 à 90% des cancers colorectaux [10]. Ils sont dans la majorité des cas développés à partir d'une lésion initiale, l'adénome [11], dont le risque de transformation en cancer varie avec la taille, la proportion de contingent villositaire et le degré de dysplasie [12].

Le développement du carcinome est d'abord superficiel « in situ », puis « invasif » lorsqu'il franchit la musculature muqueuse et s'étend progressivement dans la paroi colique. Il existe un risque d'envahissement lymphatique dès l'envahissement de la sous-muqueuse. Le risque d'envahissement veineux survient dès le franchissement de la membrane basale en raison de la présence de vaisseaux dans le chorion. La présence d'embolus tumoraux au sein des axes veineux d'un polype dégénéré est donc associée au risque de dissémination métastatique, notamment hépatique.

Le système TNM décrit l'extension d'une tumeur en rapportant précisément et séparément l'extension tumorale au niveau du site primitif (T), des ganglions (N) et des organes à distance (M). La dernière version TNM du cancer colorectal adoptée par l'AJCC et l'UICC date de janvier 2017 [13].

Tis: carcinome intra-épithélial ou intra-muqueux

T1: tumeur envahissant la sous-muqueuse

T2: tumeur envahissant la musculature

T3: tumeur envahissant la sous-séreuse

T4a: pénétration du péritoine viscéral

T4b: envahissement d'une structure de voisinage

N0: pas de métastase ganglionnaire régionale

N1: métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux

N1a: métastase dans 1 ganglion lymphatique régional

N1b: métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux

N1c: dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, en l'absence de ganglion métastatique

N2: métastase dans  $\geq 4$  ganglions lymphatiques régionaux

N2a: métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux

N2b: métastase dans  $\geq 7$  ganglions lymphatiques régionaux

M0: pas de métastase à distance

M1a: métastases à distance confinées à un organe sans atteinte péritonéale

M1b: métastases atteignant plus d'un site métastatique

M1c: métastase péritonéale avec ou sans autre organe atteint

La classification TNM permet une classification par stades, guidant la prise en charge thérapeutique.

Stade 0	pTis N0 M0
Stade I	pT1-2 N0 M0
Stade IIA	pT3 N0 M0
Stade IIB	pT4a N0 M0
Stade IIC	pT4b N0 M0
Stade IIIA	pT1-T2 N1/N1c M0 et pT1 N2a M0
Stade IIIB	pT3-T4a N1N1c M0, pT2-T3 N2a M0, pT1-T2 N2b M0
Stade IIIC	pT4a N2a M0; p T3-T4a N2b M0; pT4b N1-N2 M0
Stade IVA	tout T, tout N, M1a
Stade IVB	tout T, tout N, M1b
Stade IVC	tout T, tout N, M1c

Le foie est le premier site métastatique du CCR, 40 à 50% des patients atteints vont développer des métastases hépatiques [14]. Lors de la découverte du cancer, 15 à 20 % des patients présentent des métastases hépatiques, dites synchrones. Le second site est le poumon, environ 10% des patients développent des lésions pulmonaires secondaires.

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

#### 1.1.4 Imagerie

L'échographie est une technique rapide, peu coûteuse et non invasive mais elle est opérateur-dépendant et n'est pas recommandée dans le cadre d'un bilan d'extension exhaustif.

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste iodé est l'examen indispensable du bilan d'extension du CCR. Il est rapide, accessible, et possède une haute résolution spatio-temporelle.

Il permet un bilan exhaustif des MH CCR, de rechercher d'éventuelles contre-indications à une prise en charge chirurgicale et d'évaluer la volumétrie hépatique. Les progrès récents des machines permettent de diminuer son caractère irradiant.

Avant injection, les MH CCR se présentent comme des lésions nodulaires hypodenses par rapport au parenchyme avoisinant. Après injection elles apparaissent hypodenses avec un rehaussement annulaire périphérique et continu dit « en cocarde ».





**Scanner après injection montrant une métastase hépatique de cancer colorectal**

*Images extraites de : PACS du CHU de Nancy*

L'IRM est utile en cas de doute diagnostique pour établir un diagnostic de certitude, et est recommandée en cas de métastases hépatiques résécables ou potentiellement résécables [7].

La plupart des métastases sont hypointenses en pondération T1 et modérément hyperintenses en pondération T2 par rapport au parenchyme adjacent. Après injection de produit de contraste, elles présentent une cinétique de rehaussement superposable à celle que l'on retrouve en TDM. Elles sont le siège d'une restriction de la diffusion facilitant leur détection.

### **1.1.5 Options thérapeutiques**

La résection chirurgicale de l'ensemble des lésions, secondaires et primitive, reste le seul traitement à visée curative et doit toujours être évaluée et discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

Au terme de cette concertation, on peut individualiser trois groupes : les lésions qui sont résécables au moment du diagnostic, dites « résécables d'emblée », les lésions qui deviendront peut être résécables sous l'effet d'une réponse tumorale à la chimiothérapie, dites « potentiellement résécables » et enfin les lésions qui ne pourront jamais être réséquées, dites « définitivement non résécables ».

En théorie, on définit comme résécable une lésion pouvant être enlevée chirurgicalement, avec des marges microscopiquement saines (R0), sans compromettre de fonction d'organe, en particulier la fonction hépatique post-opératoire du fait d'un volume de foie restant insuffisant [15].

Cette définition est à nuancer selon les données propres au patient telles que son état général, ses comorbidités, son état nutritionnel et, plus spécifiquement, la présence d'une éventuelle hépatopathie sous-jacente [16].

Dans la littérature, le volume de foie restant souhaitable varie d'un patient à l'autre de manière multifactorielle, les valeurs les plus fréquemment rapportées sont de 25 % pour un foie sain, 30 % chez les patients ayant reçu de nombreux cycles de chimiothérapie préopératoire, et 40 % chez les patients ayant une hépatopathie sous-jacente [17,18].

La chimiothérapie préopératoire a acquis une place importante dans la prise en charge au cours de la dernière décennie [19–21]. Elle doit être envisagée pour tout patient présentant un cancer du colon métastatique. Les principales molécules utilisées sont les suivantes : 5-fluorouracile, oxaliplatine, cetuximab, irinotécan, capécitabine et bevacizumab (Avastin®).

Le développement récent des thérapies ciblées (bevacizumab, cetuximab) et la mise sur le marché de nouvelles chimiothérapies, telles que l'irinotécan et l'oxaliplatine, ont révolutionné la prise en charge des patients métastatiques, et leur efficacité est à l'origine du concept de « downstaging », selon lequel la réponse tumorale permet non seulement d'améliorer la survie globale mais également de rendre accessible à la chirurgie des lésions qui, initialement, n'étaient pas opérables [21–25].

De nouvelles stratégies chirurgicales ont été mises au point dans le traitement des métastases bi-lobaires multiples et permettent de traiter l'ensemble des lésions tout en respectant l'impératif de foie restant. Parmi celles-ci, on peut citer l'embolisation portale et l'hépatectomie en deux temps. La radiofréquence, par voie percutanée ou peropératoire, est également une option thérapeutique pour les lésions de moins de 3 cm, principalement en association à un geste de résection hépatique majeur ou en cas de récurrence sur hépatectomie.

## **1.2 Evaluation de la réponse tumorale à la chimiothérapie**

### **1.2.1 Evaluation en imagerie de la réponse des MH CCR**

#### **1.2.1.1 Généralités**

L'imagerie détient un rôle important en suivi cancérologique.

L'examen le plus adapté à ce jour, utilisé en routine pour le suivi des MH CCR, est le scanner, rapide, reproductible et exhaustif grâce à une exploration thoraco-abdomino-pelvienne.

La réponse tumorale, devant être objective, est fondée sur les modifications du nombre et de la taille dites « cibles », imposant des outils et des critères précis de mesures comparatives.

À la fin des années 1970, l'UICC et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ont introduit des critères spécifiques pour la codification de l'évaluation de la réponse tumorale, basés sur la mesure bidimensionnelle des lésions en tomographie standard ou en radiographie standard [26].

En 1994, plusieurs organisations impliquées dans la recherche clinique ont œuvré pour aborder la révision de ces critères.

En 2000, de nouveaux critères d'évaluation de la réponse aux traitements en essai clinique ont été proposés : les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [27].

### 1.2.1.2 Critères RECIST

Ils ne s'appliquent qu'aux tumeurs solides et leurs objectifs sont la simplification et l'uniformisation des critères d'évaluation des essais cliniques.

Leurs principales caractéristiques incluent une taille minimale des lésions mesurables, des instructions sur le nombre de lésions à suivre, et l'utilisation d'une mesure unidimensionnelle, plutôt que bidimensionnelle, pour l'évaluation globale de la charge tumorale.

Ils ont été mis à jour en 2009 selon la version 1.1 [28], définissant de manière précise les cibles tumorales pouvant être prises en compte, donnant des recommandations sur les méthodes d'imagerie à utiliser et établissant des règles d'évaluation de la réponse.

Ainsi, pour chaque patient, on mesure le plus grand diamètre de 1 à 2 lésions de plus de 10 mm par organe atteint, sans dépasser 5 lésions au total. Ces « lésions cibles », choisies par l'opérateur sur l'examen dénommé « baseline » (avant traitement), permettront de juger de la réponse tumorale chez un patient donné. La somme de ces diamètres définit le « volume » tumoral qui sera utilisé pour calculer l'évolution.

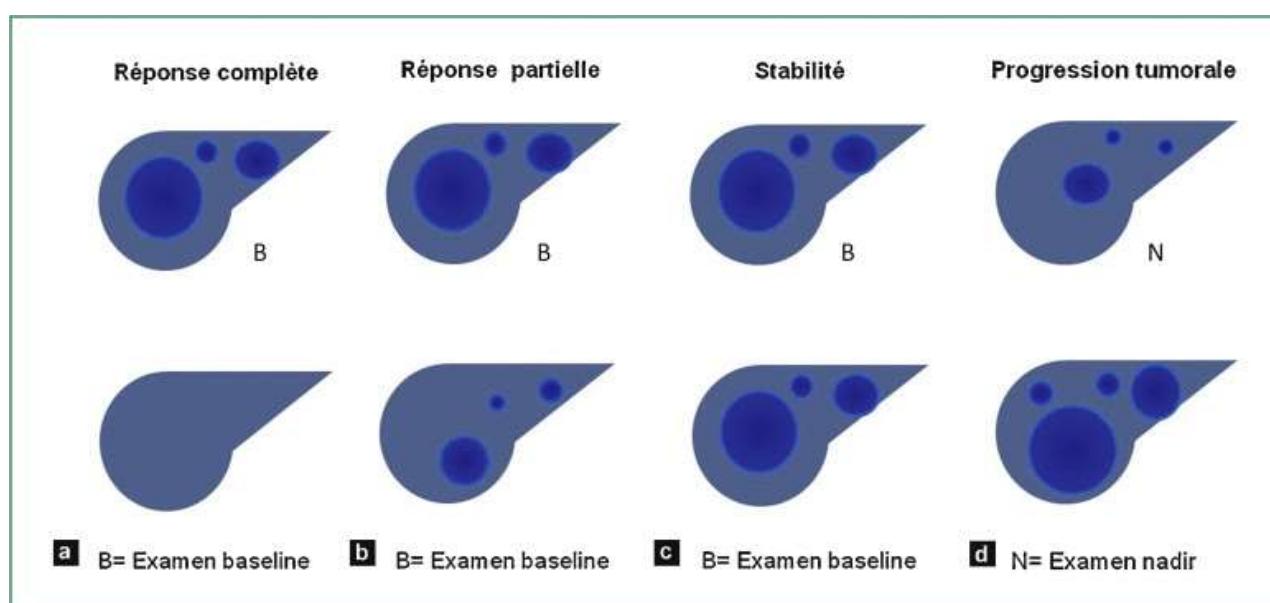
D'autres lésions, appelées « lésions non cibles », ne participent à l'évaluation de la réponse tumorale que si elles progressent ou disparaissent.

Au cours de la surveillance carcinologique, on évalue ainsi les lésions mesurables, l'évolutivité des lésions non mesurables et l'apparition de nouvelles lésions.

On parle de progression si l'augmentation du « volume » tumoral est supérieure à 20% ou si une nouvelle lésion apparaît. On parle de régression si le « volume » tumoral diminue de 30% ou plus.

Enfin, pour les cas intermédiaires, on parle de stabilité.

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

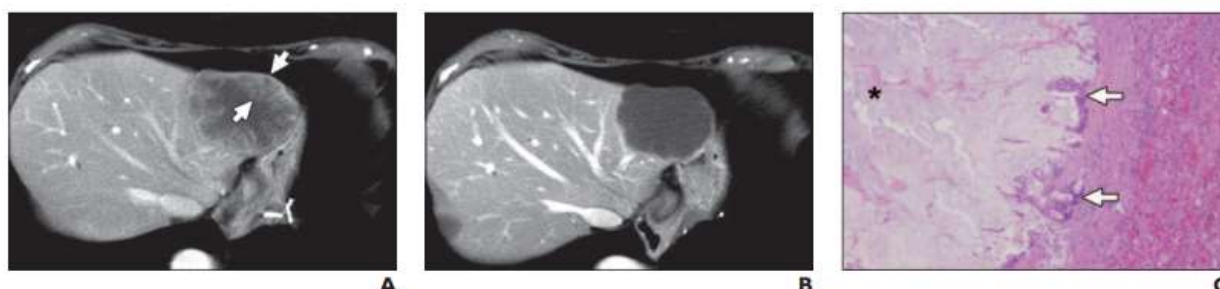


Représentation schématique des Critères RECIST 1.1 [29]

### 1.2.1.3 Limites des critères RECIST

Les nouvelles thérapies ciblées ont remis en question ces critères en raison du peu d'effets sur la taille tumorale de ces traitements alors que l'effet sur la survie était positif chez les patients évalués comme « non répondeurs » selon les critères RECIST. Pour le bevacizumab, l'inhibition du VEGF induit une réduction du nombre de micro-vaisseaux retrouvés sur les tumeurs expérimentales traitées [30]. En histologie, les anti-VEGF sont responsables d'une normalisation de l'architecture des microvaisseaux. Ces transformations microscopiques s'accompagnent de modifications fonctionnelles avec, d'une part, réduction des flux capillaires qui redeviennent unidirectionnels et, d'autre part, diminution de la perméabilité de la paroi capillaire. Ces modifications de la microcirculation ont une action cytostatique qui bloque la progression. L'effet sur la diminution des dimensions des lésions tumorales n'est que très modéré.

L'évaluation RECIST, basée uniquement sur des critères dimensionnels, ne peut être totalement transposable chez ces patients bénéficiant d'un traitement anti-angiogénique. Elle ne prend pas en compte la dévascularisation tumorale induite par ces traitements, qui est un bon signe de réponse au traitement sans que l'on ne constate de modification de taille [31].



**Coupes scanographiques montrant un changement de taille minimale d'une MH CCR en bonne réponse après une chimiothérapie contenant du bevacizumab [31].**

**A.** MH CCR avant traitement, hétérogène avec bord périphérique épais (flèches) et interface nodulaire mal définie avec le foie non tumoral.

**B.** Aspect de cette MH CCR après 10 cycles de chimiothérapie et bevacizumab.

**C.** Correspondance histologique : mucine acellulaire et tissu fibrocollagène (astérisque) avec peu d'amas de cellules tumorales à l'interface avec le parenchyme hépatique non tumoral (flèches).

### 1.2.1.4 Critères morphologiques

Puisque le bevacizumab, associé à l'oxaloplatine, améliore le délai de survie sans progression des patients ayant des métastases colorectales, sans affecter les critères dimensionnels de réponse RECIST [32], les critères de Chun ont été proposés pour l'évaluation des MH CCR sous bevacizumab (Avastin®) [33].

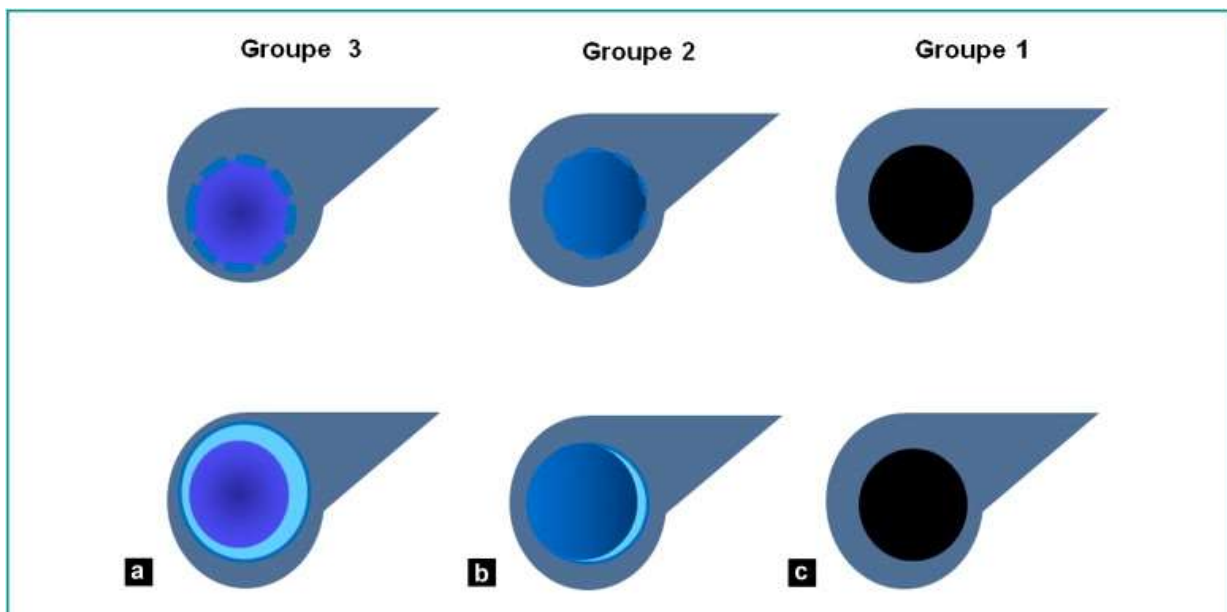
Ils sont basés sur les modifications morphologiques des MH CCR observées au scanner, classées en trois groupes selon la densité des lésions, la présence ou non d'une prise de contraste annulaire péri-lésionnelle, ainsi que l'épaisseur et l'aspect plus ou moins défini de l'interface entre le foie « sain » et la lésion.

D'après Chun, une réponse optimale traduisant l'efficacité du traitement n'est pas forcément une réponse complète ; une réponse est jugée optimale lorsque la métastase passe du groupe 3 ou du groupe 2 au groupe 1.

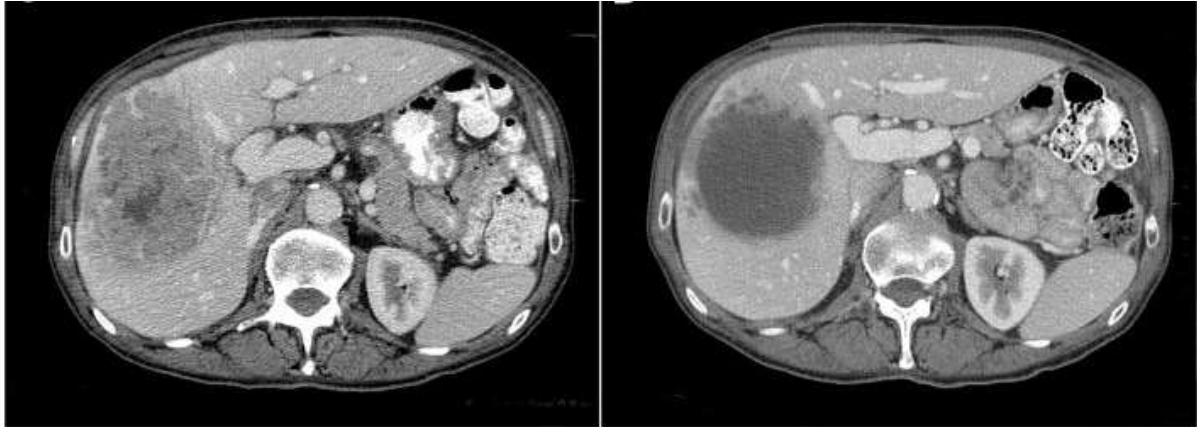
La réponse est considérée comme incomplète si la métastase passe du groupe 3 au groupe 2.

	Groupe 3	Groupe 2	Groupe 1
Densité tumorale	Hétérogène	Densité entre 1 et 3	Homogène et hypodense
Interface tumeur foie	Mal définie	Variable	Bien définie
Rehaussement périphérique	Peut être présent	Si présent initialement, disparition partielle	Si présent initialement, disparition complète
Réponse incomplète	Passage du groupe 3 au groupe 2		
Réponse complète	Passage du groupe 3 au groupe 1 ou passage du groupe 2 au groupe 1		

### Description scanographique des groupes morphologiques des métastases colorectales traitées par bevacizumab et des réponses tumorales attendues selon Chun et al. [33,34]



Représentation schématique des critères de Chun [29]



**TDM avec injection de produit de contraste: aspect des MH CCR avant et après traitement par bevacizumab [33].**

### 1.2.2 Anatomopathologie et scores d'évaluation de la réponse

L'histologie est la référence actuelle pour évaluer la viabilité tumorale résiduelle.

Les critères de taille en imagerie sont insuffisants pour prédire la bonne ou non réponse à la chimiothérapie, une lésion de grande taille peut être complètement stérilisée alors qu'une lésion de petite taille, même si elle a diminué, peut conserver un caractère agressif [35,36].

Ce sont les critères histologiques qui sont corrélés à la survie.

Une caractéristique dominante des MH CCR non traitées est la présence de grandes zones de glandes tumorales viables, mélangées à des zones de nécrose sale, avec des régions sans ou peu de fibrose, toujours dépassées par les cellules tumorales.

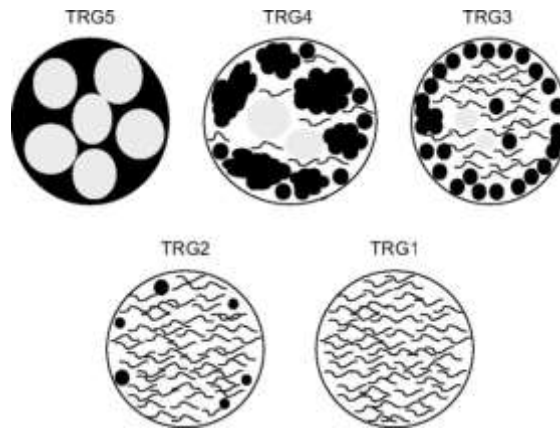
La régression histologique tumorale après chimiothérapie correspond à une prolifération de fibrose, et non à une augmentation de la nécrose [37].

Parmi plusieurs, deux scores principaux ont été conservés pour évaluer la réponse histologique des MH CCR : le système de classification par régression (TRG) selon Rubbia-Brandt [37] et la réponse selon Blazer [38].

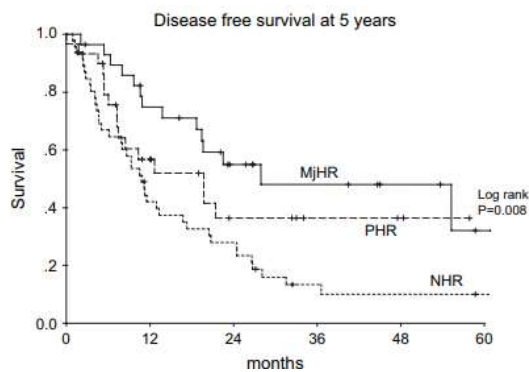
Le TRG est basé sur le schéma de Mandard élaboré pour le cancer de l'œsophage [39] et établit 5 grades: 1 (réponse complète, absence de cellules tumorales, remplacées par une fibrose abondante), 2 (réponse majeure, rares cellules tumorales résiduelles dispersées à travers une fibrose abondante), 3 (réponse partielle, davantage de cellules tumorales résiduelles dans une fibrose prédominante), 4 (réponse mineure, grande quantité de cellules tumorales prédominant sur la fibrose) et 5 (exclusivement aux cellules tumorales sans fibrose). Il est en corrélation avec la survie globale et la survie sans maladie [40–43].

Les patients ayant une faible réponse ont des taux de survie nettement inférieurs, même après une résection réussie R0 [40].

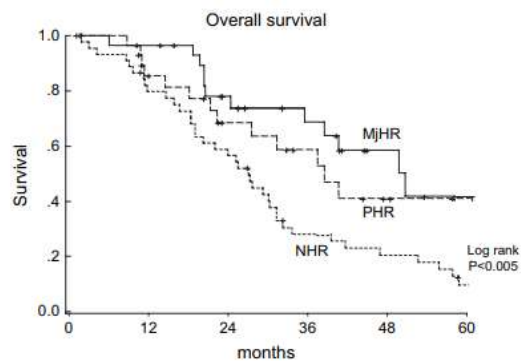
Le TRG est lié au type de chimiothérapie et établit une corrélation entre la réponse histologique et la survie dans une grande série de patients ayant subi une chimiothérapie néo-adjuvante avant résection hépatique.



Score TRG: Tumor regression grade [37]



Survie sans maladie à 5 ans

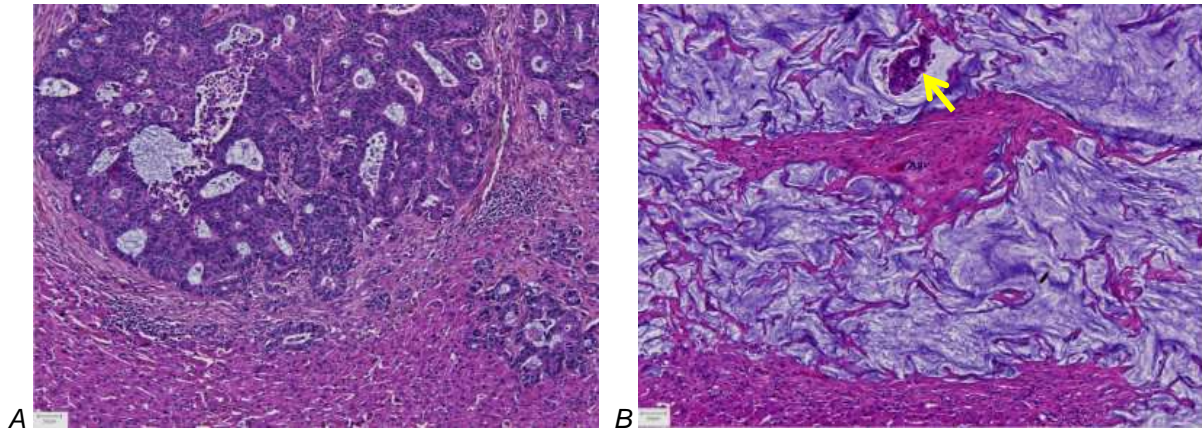


Survie globale

**106 patients avec réponse tumorale histologique majeure (MjHR), partielle (PHR) ou absente (NHR) de MH CCR après chimiothérapie néo-adjuvante [37].**

La réponse selon Blazer est basée sur le pourcentage de cellules viables. Une réponse complète correspond à 0% de résidu viable, une réponse majeure comprend entre 1% et 49% de cellules cancéreuses résiduelles et une réponse mineure correspond à 50% ou plus de cellules cancéreuses [38].

Les deux scores ont une bonne concordance inter-observateur.



- A. Réponse tumorale mineure (TRG 4) : nombreuses cellules tumorales résiduelles viables, prédominant sur la fibrose.**
- B. Réponse tumorale majeure (TRG2) : rares cellules tumorales résiduelles viables.**

*Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques – CHRU NANCY (France).*

*Photographies microscopiques.*

En anatomopathologie, les cellules viables résiduelles après régression tumorale incomplète sont importantes, préférentiellement situées à la périphérie de la métastase, produisant un "dangereux halo", qui souligne la nécessité de disposer d'une marge chirurgicale suffisante [41].

La mesure de l'épaisseur de ce dangereux halo (paramètre également appelé interface tumeur-foie) après la chimiothérapie est également associée à une survie sans maladie [42].

## 1.3 Imagerie de la perfusion hépatique

### 1.3.1 Généralités

L'imagerie fonctionnelle scanographique, encore appelée imagerie de l'angiogénèse ou imagerie de la microcirculation, est de développement récent et permet d'évaluer la réponse aux nouveaux traitements qui agissent sur l'angiogénèse tumorale.

Elle permet de mesurer les anomalies fonctionnelles en se basant sur la progression de traceurs dans les microvaisseaux et à travers la paroi capillaire. C'est pourquoi elle tend à devenir une des thématiques principales de l'imagerie, en complément de l'évaluation tumorale traditionnelle morphologique. L'étude *in vivo* de la perfusion tissulaire par imagerie de perfusion comprend de nombreux champs d'application clinique, tels que le diagnostic lésionnel, la caractérisation tumorale, l'évaluation de l'agressivité tumorale, la détermination de facteurs pronostiques, la détection de métastases occultes ainsi que la prédiction et le suivi de la réponse aux traitements [43–46].

L'imagerie de perfusion étudie la microcirculation tissulaire, c'est-à-dire le mouvement des molécules d'eau et de solutés, à un niveau très inférieur à la résolution spatiale des machines



utilisées. Il ne s'agit donc pas d'une analyse du rehaussement tissulaire mais d'une évaluation fonctionnelle de la physiopathologie perfusionnelle des tissus, via l'extraction quantitative de paramètres descriptifs.

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 [47].

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

### **1.3.2 Scanner de perfusion hépatique : principes et bases théoriques**

#### **1.3.2.1 Technique d'acquisition**

Dans notre centre, les acquisitions de perfusion sont intégrées dans le protocole de scanner thoraco-abdomino-pelvien standard.

Le protocole comportait une première phase d'acquisition centrée sur le foie sans injection de produit de contraste iodé. La deuxième phase d'acquisition consistait en une perfusion hépatique, réalisée après injection de 45 mL du produit de contraste iodé à raison de 5 cc / sec, débutant 11 s après le début de l'injection du produit de contraste (pour fournir plusieurs images de base sans produit de contraste).

15 passages successifs ont été réalisés au cours de la première série, correspondant au rehaussement précoce (temps de rotation = 1 s, délai d'inter-acquisition = 1 s), avec une épaisseur de coupe de 2,5 mm. Cette séquence a été réalisée en respiration libre avec une ceinture de contention abdominale.

Cette phase de perfusion a été complétée par 6 passages à 20 s chacun, correspondant à l'analyse du rehaussement plus tardif.

Le temps d'acquisition total était d'environ 2 min et 45 s. Le kV a été fixé (80 kV) pour toutes ces séquences, les milliampères variaient de 150 à 300 mAs, et l'algorithme de reconstruction itératif ASiR-V a été fixé à 100% afin de réduire l'irradiation. Le produit dose longueur de ces acquisitions de perfusion est estimé à 1200 mGy.cm.

Un scanner thoraco-abdomino-pelvien multiphasique a ensuite été réalisé après réinjection de 100 ml d'agent de contraste suivi de 40 ml de sérum physiologique, avec une acquisition hépatique à des temps artériels, portaux et post-équilibrés tardifs.

#### **1.3.2.2 Technique de recalage**

Contrairement aux structures peu mobiles classiquement traitées en perfusion comme l'encéphale [48] ou le pelvis [49], le foie est sujet aux mouvements respiratoires, sources

d'erreurs lors du calcul des paramètres de perfusion et devant impérativement être compensés par des techniques de recalage, malgré la respiration contrôlée par le patient et la ceinture abdominale [50].

La plupart des auteurs considère que l'on obtient une plus grande précision et des meilleures reproductibilité et concordance inter- ou intra-observateur des paramètres de perfusion hépatique avec la correction de mouvement [51–53].

Le recalage d'images est le processus qui permet de mettre en correspondance deux images par une transformation géométrique.

Les techniques de recalage manuel initialement utilisées nécessitaient un contourage du foie coupe par coupe, et donc un temps long de post-traitement avec une variabilité inter opérateur.

Les techniques de recalage semi automatiques sont plus performantes que le recalage manuel, elles permettent des meilleures précision et reproductibilité [54].

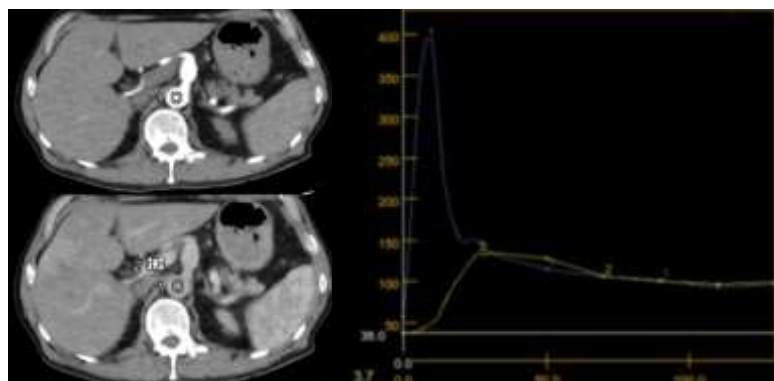
Parmi celles-ci, on distingue les transformations rigides, qui se limitent à des translations et à des rotations, et les transformations non rigides, qui seraient plus performantes mais plus complexes, qui utilisent en plus des précédentes, des transformations non affines (paramétriques ou non paramétriques) [55].

### 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.

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 [56].



**Modèle à double entrée.**

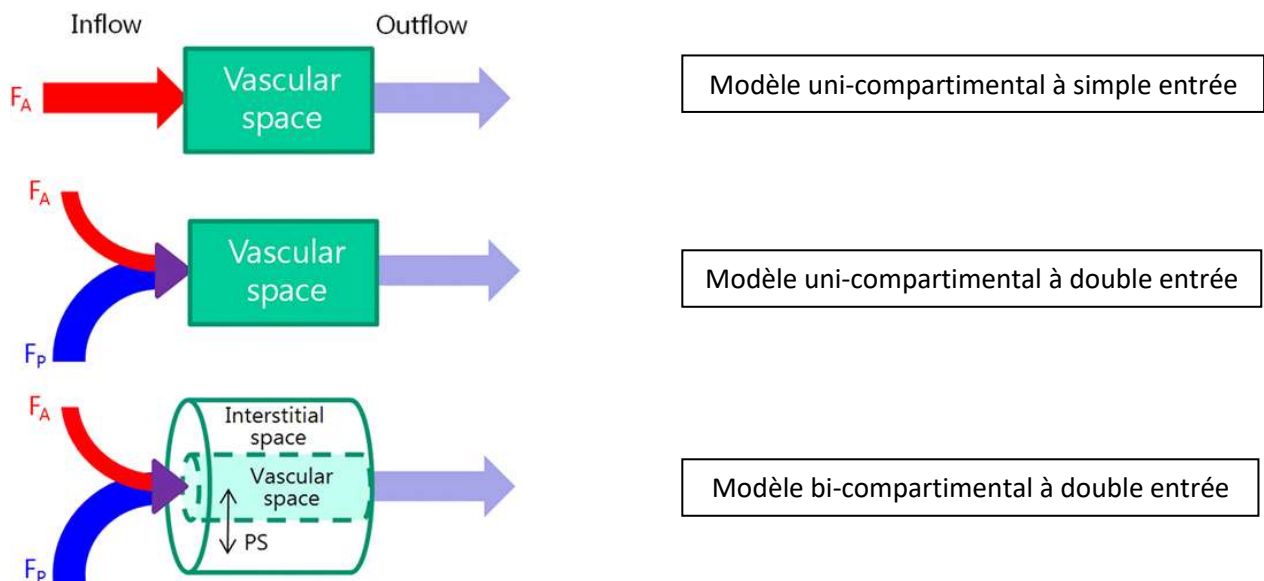
*Images extraites de : PACS du CHU de Nancy, Logiciel CT Perfusion 4D (GE Healthcare)*

Il existe deux principaux modèles mathématiques permettant d'estimer la perfusion tissulaire [57] :

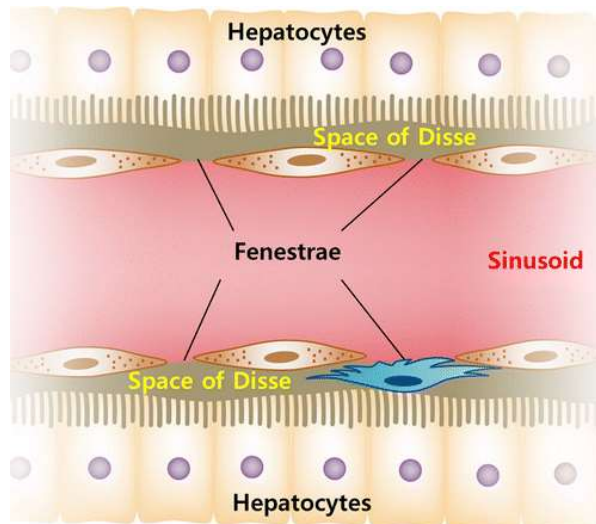
- La méthode compartimentale, basée sur les échanges entre différents compartiments (vasculaire, interstitiel et cellulaire) :

- Le premier modèle développé est le modèle uni-compartmental, ou méthode de la pente maximale, qui considère qu'il n'y a pas d'échange entre le compartiment vasculaire et le compartiment interstitiel, qui constituent un compartiment unique. Il permet d'estimer le volume sanguin, le flux sanguin et le temps au pic.
- A l'opposé, les modèles bi-compartmentaux prennent en compte les échanges entre ces deux compartiments : on peut citer le modèle de Patlak, qui considère que le soluté est réparti de manière uniforme, et ne prend pas en compte le transfert du compartiment interstitiel vers le compartiment vasculaire, considéré comme négligeable durant les 2 premières minutes après injection.

Les modèles à double entrée ont une meilleure reproductibilité que ceux à simple entrée artérielle [56]. Les modèles à double compartiment reflètent mieux la microcirculation dans un foie cirrhotique, mais nécessitent davantage de puissance informatique [47,58].



**Principes des modèles compartimentaux à simple et double entrée [47].**



**Sch&eacute;ma d'un sinusoi&grave;de h&eacute;patique [47].**

- La m&eacute;thode de d&eacute;convolution, la plus utilis&eacute;e, utilise un algorithme qui effectue une d&eacute;convolution de la courbe de densit&eacute; du tissu art&eacute;riel &agrave; partir de la courbe de densit&eacute; tissulaire de chaque voxel de tissu, pour calculer une fonction de r&eacute;sidu d'impulsion (IRF) &agrave; partir de laquelle les param&eacute;tres de perfusion sont calcul&eacute;s [59].

Les deux types de mod&eacute;les ne sont pas interchangeable.

#### **1.3.2.4 Param&eacute;tres de perfusion h&eacute;patique**

Les param&eacute;tres issus de ces mod&eacute;lisations de la perfusion h&eacute;patique sont les suivants :

Le flux sanguin (BF = Blood Flow), ou perfusion h&eacute;patique, volume de sang passant dans la r&eacute;gion d'&eacute;tude par unit&eacute; de temps, exprim&eacute; en mL/100g/min. Il peut &eac;tre subdivis&eacute; en flux art&eacute;riel (HABF= Hepatic Arterial Blood Flow) et portal (HPBF= Hepatic Portal Blood Flow) dans les mod&eacute;les &agrave; double entr&eacute;e.

La fraction art&eacute;rielle h&eacute;patique (HAF = Hepatic Arterial Fraction), ou index art&eacute;riel h&eacute;patique repr&eacute;sente l'apport sanguin fourni par l'art&eacute;re h&eacute;patique par rapport au volume sanguin total. Elle s'exprime en fraction du volume sanguin total (0 &agrave; 1, ou pourcentage).

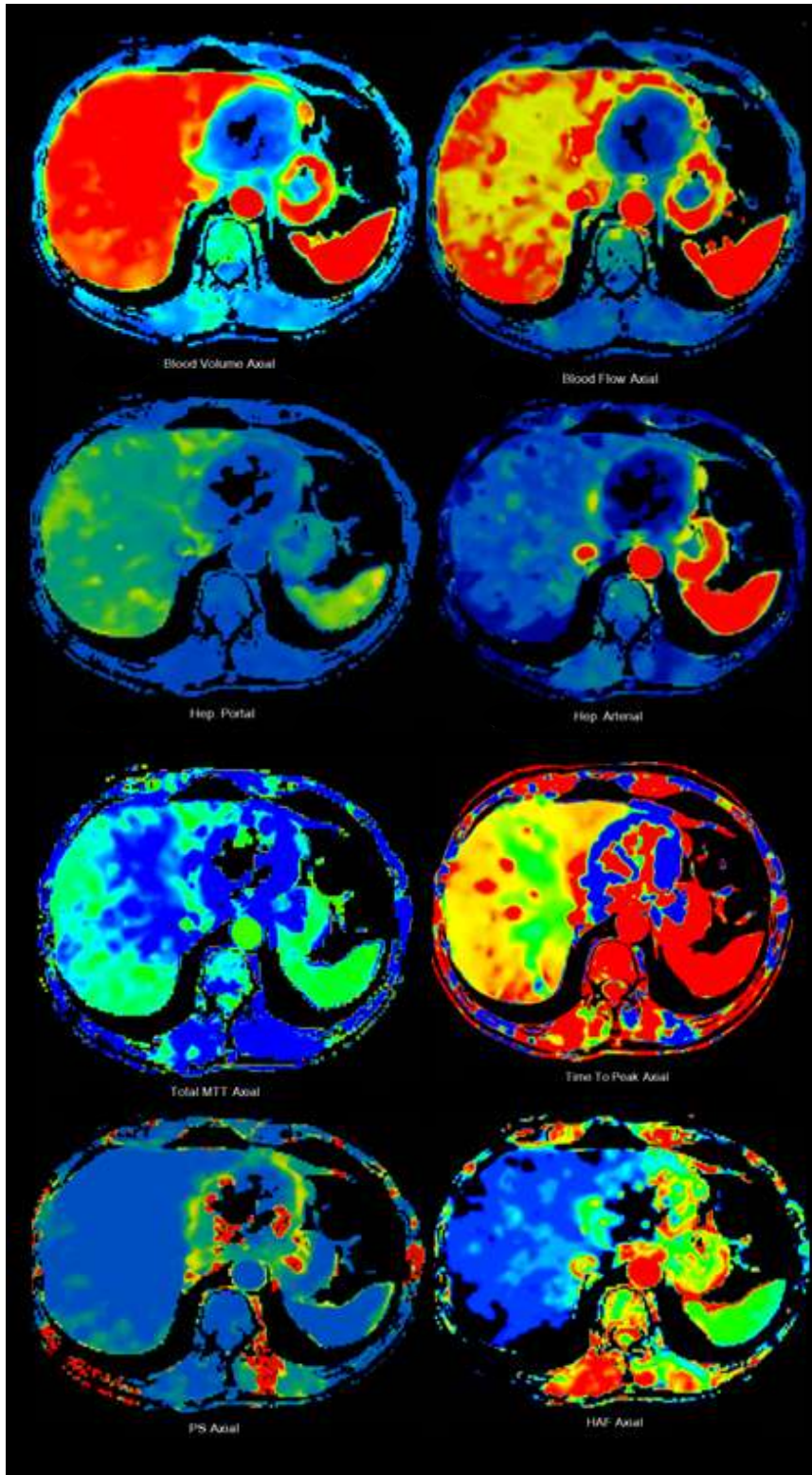
Le temps de transit moyen (MTT = Mean Transit Time), dur&eacute;e moyenne que met le produit de contraste &agrave; transiter dans la r&eacute;gion d'&eacute;tude, ce qui correspond au temps entre l'entr&eacute;e art&eacute;rielle et la sortie veineuse exprim&eacute;e en secondes.

Le volume sanguin (BV = Blood Volume), volume de sang dans la r&eacute;gion d'&eacute;tude (intra- et extra-vasculaire), il est le produit du flux sanguin et du temps de transit moyen, et s'exprime en mL sang/100g de tissu.

Le temps au pic (TTP = Time-To-Peak), d&eacute;lai entre l'arriv&eacute;e du traceur dans les gros vaisseaux aff&eacute;rents et le pic de rehaussement maximal, exprim&eacute; en secondes.

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

La perméabilité surfacique quantifie la diffusion du produit de contraste du compartiment vasculaire à l'interstitium (modèle bicompartimental), son augmentation traduit l'existence de vaisseaux anormaux. Elle s'exprime en mL/100g/min.



**Cartographies de perfusion**

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

### **1.3.3 Limites spécifiques au foie**

Les difficultés spécifiques organiques rencontrées pour l'imagerie de perfusion du foie sont liées à son double apport vasculaire artériel (25%) et portal (75%), à sa taille, à son caractère mobile lors de la respiration et à ses réseaux de sinusoides fenêtrés.

Les deux systèmes afférents communiquent entre eux par voies trans sinusoidale, trans vasale, ainsi que 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.

Les nouvelles technologies permettent de s'affranchir des contraintes qui limitaient son usage jusqu'à présent : modèle à double entrée adapté au double apport vasculaire artériel et portal, une acquisition basse dose avec algorithme de reconstruction itérative pour limiter l'irradiation, une large couverture pour pouvoir explorer l'ensemble du parenchyme hépatique et donc toutes les lésions, un recalage semi-automatique afin de compenser les mouvements respiratoires [47].

### **1.3.4 Autres modalités d'imagerie de perfusion hépatique**

#### **1.3.4.1 IRM**

L'IRM est une méthode d'imagerie de la microcirculation sensible aux petites doses de produit de contraste, qui a été utilisée notamment pour la classification des tumeurs, l'identification des régions d'infarctus et la caractérisation d'autres maladies [47].

La cinétique de la prise de contraste peut être analysée à partir de séquences en pondération T1 ou en pondération T2\*.

Elle a pour avantages d'avoir une bonne résolution spatiale et temporelle, et de ne pas être irradiante.

Mais, contrairement au scanner, il n'y a pas de relation de linéarité entre l'intensité de signal et la concentration du produit de contraste.

Les techniques de perfusion IRM sont classées avec ou sans l'utilisation d'un agent de contraste exogène [60].

Les méthodes utilisant un marqueur exogène (chélate de gadolinium injecté par voie intraveineuse), sont l'IRM dynamique après injection d'un chélate de gadolinium (DCE= Dynamic Contrast Enhanced), et l'IRM dynamique de contraste de susceptibilité magnétique (DSC= Dynamic Susceptibility Contrast) utilisée en pratique clinique pour l'imagerie cérébrale.

La méthode de marquage des spins artériels (ASL= Arterial Spin Labelling) est une méthode endogène ne nécessitant pas d'injection de produit de contraste, 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.

### **1.3.4.2 Echographie de contraste**

Elle permet de quantifier la perfusion tissulaire grâce à l'injection intraveineuse en bolus de microbulles d'hexafluorure de soufre (2-3  $\mu\text{m}$ ), ayant la particularité de réfléchir intensément les ondes ultrasonores.

Ses avantages sont la disponibilité, l'absence d'irradiation, la facilité d'utilisation et l'absence quasi- totale de contre-indication.

Ses inconvénients sont la variabilité intra et inter observateur, la difficulté d'explorer les lésions profondes et d'analyser plusieurs lésions en une seule exploration [61].

Les microbulles restant exclusivement intravasculaire, elles ne permettent pas de calculer le coefficient de perméabilité.

Par ailleurs, les méthodes compartimentales et de déconvolution nécessitant une entrée artérielle souvent difficile en échographie, seuls des paramètres descriptifs sont extraits (pic maximal d'intensité, TTP, TTM, aire sous la courbe).

### **1.3.4.3 Scintigraphie et tomographie par émission de positons**

Les méthodes scintigraphiques permettant de calculer les paramètres de perfusion du foie ont été décrites pour la première fois dans les années 1970. Elles consistent généralement en une acquisition toutes les 1 à 2 secondes après l'injection intraveineuse d'un produit radiopharmaceutique (pertechnétate de technétium 99m, albumine ou colloïdes à base de soufre) [62].

Les composantes artérielles et portales sont séparées en considérant que le pic de rehaussement rénal correspond au début du rehaussement portal du parenchyme hépatique. Il a été montré qu'il était augmenté en cas de MH CCR [63] mais les résolutions spatiale et temporelle sont limitées.

L'eau diffusant librement dans les tissus, le TEP scanner à l'eau marquée ( $\text{H}_2^{15}\text{O}$ ) permet de calculer le BF et la perméabilité vasculaire [64]. Mais il nécessite un équipement lourd à proximité pour produire le traceur (cyclotron), limitant son utilisation en pratique quotidienne.

## **1.3.5 Applications de l'imagerie de perfusion hépatique**

### **1.3.5.1 Hépatopathie**

Le scanner de perfusion hépatique est une méthode non invasive permettant d'estimer la sévérité de l'atteinte cirrhotique.

Au cours de l'évolution de la cirrhose, il apparaît une altération progressive de l'architecture et de la physiologie normale du foie, modifiant les paramètres de la microcirculation avec notamment une diminution du flux porte, compensée par une augmentation du flux artériel.

Cela est traduit par une augmentation de l'HAF et un allongement du TTM secondaire à une diminution du flux global [65].



Il a été montré que les paramètres de la perfusion étaient significativement corrélés à la gravité de la fibrose hépatique et de la cirrhose. La mesure quantitative du débit sanguin tissulaire hépatique par perfusion est utile pour évaluer la gravité de la maladie, une chute du taux de BF était en rapport avec la sévérité de l'hépatopathie [66].

Les données quantitatives du scanner de perfusion peuvent également être utilisées pour différencier la fibrose hépatique (F3) de la cirrhose du foie (F5/F6) [67].

### **1.3.5.2 Carcinome hépato-cellulaire**

La perfusion a principalement été étudiée comme moyen de caractérisation tumorale du CHC, caractérisé par son hypervascularisation et les modifications de la microcirculation.

De nombreuses études ont montré que les paramètres de perfusion des CHC différaient de ceux du foie non tumoral [68–71], 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 [72,73].

Si le scanner de perfusion est un bon outil de détection des CHC, notamment sur foie cirrhotique [74], il a été montré qu'il est également utile pour le suivi des patients bénéficiant d'un traitement anti-angiogénique, tel que le Sorafenib, en particulier pour l'analyse des modifications perfusionnelles précoces [75,76].

Pour les CHC traités par chimioembolisation (CEL), il a été montré que l'HAF, l'HABF et le BF diminuaient de façon significative après traitement [72] et qu'ils étaient significativement plus bas dans les lésions traitées contenant de la nécrose ou du lipiodol que dans les résidus viables [69,77–79].

De plus, la réalisation de scanners de perfusion dans les 48h après CEL 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 [78,80–82].

### **1.3.5.3 Métastases hépatiques**

La technique du scanner de perfusion trouve également son utilité dans l'évaluation des lésions secondaires, caractérisées par une suppléance artérielle accrue. Globalement, les métastases, toutes pathologies confondues, sont le siège d'une augmentation de BF, BV et PS par rapport au parenchyme adjacent [83].

Les métastases hypervasculaires comme les tumeurs neuroendocrines ou les mélanomes sont parfois difficilement visibles au temps portal. Le scanner de perfusion permet d'améliorer leur détection en visualisant l'augmentation de l'HAF de la lésion [84].

Dans le cas des métastases hypovasculaires telles que les lésions secondaires de cancer colorectal, cet examen va retrouver une augmentation des paramètres de perfusion du tissu bordant la tumeur. Des études ont également révélé les performances du scanner de perfusion dans la détection de micro-métastases [43,44].

Le scanner de perfusion semble également utile afin d'évaluer l'efficacité de nouvelles thérapies, telles que la radiofréquence et la chimioembolisation.

Ippolito et al. [43,84] démontrent son intérêt dans le suivi après traitement ciblé, notamment dans l'appréciation d'un résidu tumoral hyperartérialisé. Il a été démontré qu'une nette

augmentation des paramètres de perfusion en préthérapeutique était un facteur prédictif de bonne réponse au traitement [69,85].

Le scanner de perfusion hépatique est un excellent outil dans le cadre du suivi thérapeutique des patients présentant des lésions secondaires traitées par antiangiogéniques [75].

## 2. ARTICLE

---

### **Performance of 160-mm coverage CT perfusion criteria and RECIST 1.1 criteria compared to histological data for assessment of tumor response of liver metastases following chemotherapy**

#### **ABSTRACT**

##### ***Aim***

This study aimed to evaluate the correlation of liver CT perfusion maps, using 160 mm coverage, with histopathological findings for colorectal liver metastases (CLM) treated with neoadjuvant chemotherapy prior to surgery, as well as compare the latter with dimensional RECIST 1.1 criteria.

##### ***Materials and methods***

Sixty-one CLM lesions (32 patients) treated with neoadjuvant chemotherapy were included between December 2015 and October 2018.

A liver perfusion CT scan with 160 mm coverage was performed prior to surgery.

The quantitative perfusion parameters and dimensional criteria RECIST 1.1 were compared to the histological response of the metastases to chemotherapy (tumor regression grade).

##### ***Results***

Twenty-nine lesions in the major response group and 32 lesions in the minor response group were analyzed. Ratios of lesions' blood flow (BF), blood volume (BV), portal blood flow (HPBF) and arterial blood flow (HABF) (resp. time-to-peak (TPP) and mean transit time (MTT)) to values of "healthy" hepatic parenchyma were significantly lower (resp. higher) in major responses comparatively to minor responses.

The most effective perfusion criterion in the evaluation of treatment response was blood flow. The size criteria had poorer sensitivity, specificity and predictive values than the perfusion criteria.

##### ***Conclusion***

There was a strong correlation between liver perfusion maps and histopathological findings for CLM. These criteria had a better predictive performance than the RECIST criteria.

The most effective perfusion criterion was blood flow, which is lower in instances of good response.

## **KEYWORDS**

Liver neoplasms ; Perfusion Imaging; Colorectal neoplasms; Regional Blood Flow; Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

## **ABBREVIATIONS**

ASiR: Adaptive Statistical iterative Reconstruction  
BF: Blood Flow  
BV : Blood Volume  
CLM: colorectal Liver Metastases  
CRC: ColoRectal Cancer  
HABF: Hepatic Arterial Blood Flow  
HPBF: Hepatic Portal Blood Flow  
mAs: Milliampere-second  
MSI: Mean Slope of Increase  
MTT: Mean Transit Time  
PS: Permeability Surface  
RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors  
ROI: Region Of Interest  
TRG: Tumor Regression Grade  
TTP : Time To Peak

## **INTRODUCTION**

Colorectal cancer (CRC) ranked third among the most common cancers in men worldwide in 2018 (1.8 million cases, or 10.2% overall), and second in terms of mortality (881 000 deaths, or 9.2% overall) [2,8].

Metastases, which are correlated with the stage of the primary tumor, are observed in approximately 40 to 60% of CRC cases (synchronous in 25% of cases) [86].

The liver is the first metastatic site of the CRC. A thorough characterization of colorectal liver metastases (CLM) is therefore essential for optimal treatment selection.

Surgical resection of all lesions, both secondary and primary, remains the only curative treatment and must always be evaluated and discussed in Multidisciplinary Consultation Meetings (MCM).

At the end of this consultation, three groups can be identified: 1) the group of patients whose lesions are resectable at the time of diagnosis, and said to be initially resectable, 2) patients whose lesions may become resectable under the effect of a tumor response to chemotherapy, and said to be potentially resectable, and finally 3) the group of patients whose lesions can never be resected, and said to be definitely unresectable.

Preoperative chemotherapy has gained an important place in treatment management over the past decade [19–21], with the latter improving the survival of patients with resectable lesions and helping to convert initially unresectable lesions to a « resectable » status[21–25].

CLM are characterized in imaging by hypodense lesions with a continuous peripheral ring enhancement resembling a « cockade » whose diagnosis is most often performed by CT or Magnetic Resonance Imaging (MRI).

The emergence of targeted therapies in oncology has however revealed clear limitations of the RECIST criteria in therapeutic monitoring due to the few effects induced by these treatments on tumor size [87].

Hence, new radiological criteria were developed, based on the morphology of tumor lesions [33], and their density [88], which also proved to be insufficient.

Functional imaging, and in particular liver CT perfusion, allows assessing the change in treatment-induced perfusion, a predictive indicator of its therapeutic efficacy, independently of the change in tumor size.

The aim of the present study was to evaluate the predictive performance of liver perfusion criteria compared to histopathological data in the response to colorectal cancer treatment with neoadjuvant chemotherapy.

## **MATERIALS AND METHODS**

### ***Study model***

This retrospective, single-center observational study was conducted at the Regional University Hospital in Nancy.

### ***Ethical and regulatory considerations***

In accordance with Article 22-2 of the amended Data Protection Act, this study has been entered in the registry of the Office of Data Protection of the University Hospital of Nancy under the number 2019PI017. The data was anonymized during their extraction.

### ***Study sample***

The inclusion criteria were as follows: adult patient, with histologically-proven CRC with one or more, CLM > 1.5 cm, treated with neoadjuvant chemotherapy after MCM decision, and surgically resected within less than 8 days after performing the CT scan.

The diagnosis of liver metastases was initially made by imaging: CT or MRI.

Exclusion criteria were: lesions < 1.5 cm, patients who did not undergo chemotherapy or who were not operated, patients with a contraindication to CT (allergy to contrast agents, renal insufficiency), or with a non-interpretable liver perfusion scan (acquisition error).

### ***Data collection***

Data were collected between December 2015 and October 2018 through several software programs: PACS (Imaging Archives), EDL's Xplore software (management of the medical imaging department and for the storage, visualization and dissemination of examinations), e-RCP (Multidisciplinary Consultation Meetings management service).

### ***Clinical data***

The following data were collected: gender, age (at the time of the preoperative scan), location of the lesions, type of chemotherapy received, number of chemotherapy cycles, type of surgery, dates of the pre-chemotherapy CT if available, the date of the preoperative CT (within 8 days prior to surgery) and the date of surgery.

### ***Morphological data of the lesions***

All studied liver lesions were measured in their largest diameter in a strictly axial plane, according to RECIST recommendations [28].

These measurements were performed for almost all patients on the CT scan prior to chemotherapy (baseline examination) and subsequently for all patients on the preoperative CT scan following the chemotherapy cycles.

### ***Liver CT perfusion***

The thoracoabdominopelvic preoperative CT scans were performed using a 160 mm CT system with full hepatic volume acquisition (Revolution CT, General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA). The implementation of the liver CT perfusion protocol required specific training for the designated personnel as well as the preparation of a protocol sheet in accordance with current recommendations.

Perfusion acquisitions were incorporated into the standard preoperative CLM CT scanning protocol.

The protocol included a first acquisition phase focused on the liver without injection of iodinated contrast medium. The second acquisition phase consisted in a liver perfusion performed after injection of 45 mL of the intravenous non-ionic, iodinated contrast medium Iobitridol (Xenetix 350, Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France) at a rate of 5 cc/sec, initiated 11 s after the start of the injection of the contrast medium (to provide a series of control images without contrast material).

Fifteen successive acquisitions were performed during the first series, corresponding to early enhancement (rotation time = 1s, inter-acquisition delay = 1 s), with a section thickness of 2.5 mm. This sequence was performed under free-breathing. To minimize artifacts generated by free breathing, an abdominal belt was installed: the patient was asked to breathe in a calm and controlled manner for the duration of this sequence in order to limit hepatic movements.

This perfusion phase was completed by 6 acquisitions of 20 s each, corresponding to the analysis of late enhancement, also under free-breathing.

The total acquisition time was approximately 2 minutes and 45 seconds. The kV was fixed (80 kV) for recorded sequences, with the milliamperes ranging from 150 to 300 mAs, and the ASiR-V iterative reconstruction algorithm set at 100%. The dose-length product of these perfusion acquisitions is estimated at 1200 mGy.cm.

A multi-phasic thoracoabdominopelvic CT scan was subsequently performed after reinjection of 100 ml of contrast agent followed by 40 mL of physiological saline, with hepatic acquisition at arterial, portal and late post-equilibrium times.

### ***Post-data processing***

All data was transferred to a post-processing console (Advantage Workstation 4.7, General Electric Medical Systems) and analyzed using dedicated software (CT perfusion 4D®, General Electric), according to a bi-compartmental model, after automatic compensation of respiratory movements by elastic registration.

For each liver CT perfusion scan, a region of interest (ROI) was manually traced in the abdominal aorta at the level of the celiac trunk while a second ROI was drawn in the portal trunk. Its position could be manually adapted to each phase according to the residual respiratory movements.

The software then calculated the following liver perfusion maps: blood volume (BV, in mL blood/100 g tissue), blood flow (BF, mL/100g/min), subdivided into arterial blood flow (HABF, mL)/100g/min) and portal blood flow (HPBF, in mL/100g/min), hepatic arterial fraction (HAF, in % of total blood volume), time-to-peak (TTP, in seconds), mean slope of increase (MSI, dimensionless), surface permeability (SP, in mL/100g/min) and mean transit time (Total MTT, in seconds). All maps were generated using the deconvolution algorithm with the exception of time-to-peak and mean slope of increase, which were generated according to the standard algorithm.

The ROIs were placed on all visible lesions on the preoperative CT scan, with particular focus on the vascular portion for lesions with a necrotic component.

An additional ROI was placed in a non-tumor liver zone.

### ***Histological data***

From the histopathological reports prepared for each surgical specimen, the following information was obtained: histology, tumor differentiation, macroscopic and microscopic tumor sizes, tumor response to chemotherapy according to 2 scores, Blazer [38] and tumor regression grading (TRG) [37], percentage of hepatic steatosis, iron overload or fibrosis, as well as surgical margins.

Pathological response status according to Blazer was based on the percentage of viable cells, with complete response corresponding to 0% (no residual cancer cells), major response comprised between 1% and 49% residual cancer cells and minor response representing 50% or more residual cancer cells [38].

TRG score identifies five grades on the basis of the presence of residual tumor cells and the extent of fibrosis. TRG1 corresponded to absence of tumor cells replaced by abundant fibrosis (complete response); TRG2 to rare residual tumor cells scattered throughout abundant fibrosis (major response); TRG3 to more residual tumor cells throughout a predominant fibrosis (partial response); TRG4 to large amount of tumor cells predominating over fibrosis (minor response); and TRG5 most exclusively to tumor cells without fibrosis (no response) [37].

### ***Statistical analysis***

Lesions in a same patient were defined as independent entities and considered as a statistical unit.

The ratio between lesion values and « healthy » liver (lesion value / healthy value) was calculated for each of the assessed perfusion criteria (BF, BV, Total MTT, TTP, HPBF and HABF).

Comparison of the predictive performance of the liver CT perfusion criteria on the evaluation of treatment response was achieved by constructing ROC curves for 6 retained liver perfusion criteria: blood flow, blood volume, total mean transit time, time-to-peak, portal flow and arterial flow.

The best criterion was deemed that for which the area under the curve (AUC) of the ROC was the highest.

The Youden index was calculated to determine the optimal threshold for the selected criterion.

Sensitivities, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were calculated according to this threshold.

## **RESULTS**

### ***Study population***

Forty-one patients with CLM referred to our department for radiological imaging prior to liver surgery met the initial inclusion criteria. Nine patients were subsequently excluded (Figure 2): 3 patients with lesions deemed too small after chemotherapy and for which it was not possible to place a ROI on the perfusion maps, 1 patient was excluded due to image acquisition error, 1 patient did not undergo a CT perfusion scan, 2 patients were not operated due to extrahepatic tumor spread, and 2 patients did not undergo neoadjuvant chemotherapy due to the risk of disappearance of the metastases.

Statistical analysis was thus performed on data collected from 32 patients, with a total of 61 lesions.

Preoperative clinical and radiological data, as well as histological features, are summarized in Table 1.

There were 21 men (65.6%) and 11 women (34.4%) with an age of  $66.8 \pm 8.8$  years at the time of the preoperative CT scan.



### ***Collection of histological data***

The observed histological lesions corresponded to secondary lesions of primary Lieberkuhnian-type adenocarcinoma and a squamous cell carcinoma.

Tumor differentiation was moderate to good in 90.7% of cases; 93.8% of the primary lesions were classified as T3-T4, with 34.3% of the patients having at least two lesions.

Mean lesion size on preoperative imaging was 3.1 cm (Table 2).

There were 29 lesions in the major response group according to Blazer, equivalent to a TRG of 2 or 3, and 32 lesions in the minor response group, equivalent to a TRG of 4.

In 4 patients, tumor responses to chemotherapy differed according to the lesions (minor and major responses in the same patient).

### ***Performance of RECIST 1.1 criteria for evaluation of treatment response***

Four lesions with major response were not studied due to the absence of baseline CT scans to measure the size of the lesions before chemotherapy.

A total of 57 lesions out of the 61 were hence studied, 25 with major response and 32 with minor response.

The tumor size was  $32.5 \pm 20.2$  mm before chemotherapy and  $29.5 \pm 17.0$  mm after chemotherapy.

In the group of 25 lesions with major response, tumor size was  $39.0 \pm 19.3$  mm before chemotherapy and  $30.4 \pm 20.4$  mm after treatment (Table 5).

Of the 25 lesions with major response to chemotherapy according to Blazer and TRG, 2 were in progression (one at 34% and one at 100%) and 12 were stable (1 lesion unchanged, 2 lesions in progression at 8 and 9% and 9 lesions with a decrease from 4 to 29%) according to RECIST 1.1 criteria. Only 11 of the 25 responsive histopathological lesions were classified as partial response according to RECIST 1.1 (8 lesions with 30-50% decrease and 3 greater than 50% decrease) (Table 6).

In the group of 32 lesions with minor response, tumor size was  $27.4 \pm 19.7$  mm before chemotherapy and  $28.8 \pm 14.1$  mm after treatment (Table 5).

Among the 32 lesions with minor response, 3 were classified as partial response according to RECIST 1.1 (38-50% decrease), 15 were stable according to RECIST 1.1 (3 lesions unchanged, 9 with decreases of 4 to 28% and 3 in progression from 6 to 15%), and 14 were in progression according to RECIST 1.1 (7 from 31 to 50% and 7 over 50%) (Table 6).

The mean difference in lesion size before and after chemotherapy was significantly greater when the response to treatment was major (-8.6 mm) as opposed to minor (1.4 mm) with a p-value = 0.0047 (Table 7).

For the RECIST criteria, sensitivity was 59%, specificity was 80%, PPV was 79% and NPV was 60%.

## ***Comparison of the Predictive Performance of Liver Perfusion Criteria for the Evaluation of Treatment Response***

### ***Correlation of perfusion criteria with histopathological response***

Ratios of lesions' blood flow (BF), blood volume (BV), portal blood flow (HPBF) and arterial blood flow (HABF) (resp. time-to-peak (TPP) and mean transit time (MTT)) to values of "healthy" hepatic parenchyma were significantly lower (resp. higher) in the 29 lesions with major response comparatively to the 32 lesions with minor response (Table 3, Figure 3).

### ***Criterion with the best performance***

The most effective perfusion criterion in the evaluation of treatment response was blood flow (BF), i.e. the criterion which allowed maximizing the value of the area under the ROC (AUC = 0.9688) (Figure 4).

### ***Evaluation of the optimal threshold for the perfusion criterion with the best performance (BF)***

The optimal threshold (for the lesion / healthy liver BF ratio) according to Youden index was 0.68.

### ***Sensitivity, specificity, NPV and PPV with the optimal threshold of the BF criterion***

28 lesions out of the 29 (resp. 31 out of the 32) with major (resp. minor) response showed a lesion/healthy liver BF ratio < 0.68 (resp. > 0.68) (Table 4).

For the optimal threshold of 0.68 for the lesion / healthy liver BF ratio, sensitivity was 96.5%, specificity was 96.9%, PPV was 96.5% and NPV was 96.9%.

## DISCUSSION

The emergence of new treatments in oncology has revealed the limitations of the RECIST criteria in the therapeutic monitoring of CLM given the modest or lack of effects induced by these treatments on tumor size [87]. Liver CT perfusion has been studied extensively and can potentially be used routinely in the field of oncology [47,62].

This modality allows assessing the changes in perfusion parameters induced by a given treatment, as an indicator of its therapeutic efficacy, independently of the change in the size of the lesions [89].

One of the main limitations of the first CT perfusion studies performed for the liver was their limited coverage.

The use of 160 mm coverage has previously shown its value in evaluating the response of multifocal hepatocellular carcinoma (HCC) after chemoembolization [90], although has not been used for CLM.

Moreover, while changes in treatment-induced perfusion parameters on liver metastases have already been compared with the standard morphological evaluation of the RECIST criteria [91,92], such comparison has not been performed with histopathological data.

This study is therefore the first, to our knowledge, to assess CT perfusion of liver metastases after chemotherapy, using a 160-mm coverage, in comparison with pathological data according to Blazer's pathological response status and the TRG system.

Histology is the current reference for assessing residual tumor viability.

Two main scores are used to evaluate the histological response of CLM, the tumor regression grade (TRG) system according to Rubbia-Brandt [37] and Blazer's response status [38].

TRG (Figures 5 and 6), based on the scheme developed by Mardard et al. for esophageal cancer [39], establishes 5 grades. This grading system is correlated with overall survival and disease-free survival [37,93].

Patients with a poor response have significantly lower survival rates even after successful resection R0 [40].

The Blazer response is based on the percentage of viable cells [38].

Conversely, size criteria in imaging are insufficient to predict good or no response to chemotherapy, since a large lesion may be completely sterilized, while a small lesion, even if it has decreased in size, may retain an aggressive nature [35,36].

It is hence the histological criteria that are correlated with survival.

In histopathology, residual viable cells after incomplete tumor regression are important. They are preferentially located at the periphery of the metastasis, producing a "dangerous halo", which emphasizes the need to secure a sufficient surgical margin [41].

Measuring the thickness of this dangerous halo (also called tumor-normal liver interface) after chemotherapy is also associated with disease-free survival [42].

In the present study, in the case of a minor response, the residual tumor cells were most often at the periphery, in keeping with the literature [37].

In imaging, CLM classically presents with a peripheral enhancement ('halo' sign) in conjunction with the viable tumor and central necrosis [43,44,46] (Figure 7).

While the newer treatments often do not involve a change in tumor size, they nevertheless incur a decrease in perfusion which reflects a decrease in tumor viability without affecting the two-dimensional RECIST response criteria [32].

Given the limitations of the RECIST 1.1 criteria in predicting tumor response after chemotherapy, other criteria have been considered. The Chun criteria have been proposed for the assessment of CLM treated with bevacizumab (Avastin®) [33]. The latter are qualitative morphological criteria based on morphological changes on CT and characterized by hypoattenuation, tumor-liver interface, and the peripheral enhancement halo.

Chung et al. [94] and CHOI et al. [95] showed that response evaluation using changes in tumor size and density on CT was better than using single-dimensional changes in patients with CLM treated with chemotherapy.

However, their morphological criteria are difficult to generalize as they are neither objective nor quantitative.

In the present study, we were able to show a very good correlation between selected quantitative perfusion criteria and histopathological results.

Our results are in agreement with those of Meijerink et al. who found a change in perfusion parameters of the tissue bordering the tumor [43], which is explained by the abnormal arterioportal shunts surrounding the tumor [96].

The infusion criteria used herein were BF, BV, HPBF, HABF, total MTT and TTP. BF represented the predictive criterion with the best performance with an optimal threshold of 0.68 while HABF represented the least performing criterion (Figure 2).

Out of the 29 CLM exhibiting a major response, BF was considerably decreased (> 50%) in 28 lesions compared to healthy parenchyma. For the remaining lesion, the BF criterion was increased. The latter was considered as exhibiting a major response according to Blazer, with 51% tumor regression upon histopathological study. This lesion thus comprised 49% residual tumor cells (percentage limit value for a major response), thus explaining the discordant result despite a still-elevated BF.

All lesions exhibiting a major response had a decreased BV compared to the non-lesional liver.

Twenty-six lesions had a substantially decreased HPBF, one had an increased HPBF, the latter consisting in the aforementioned lesion with major response but with 49% viable residual cells.

Twenty-seven lesions had a prolonged Total MTT while 23 had a prolonged TTP.

The decrease in BF, BV and HPBF and the prolongation of the Total MTT and TTP can be explained by the decrease in tumor angiogenesis and in particular the arterialization of the lesion in response to chemotherapy.

Our results are consistent with those of Wei-Fu Lv et al. [97] recorded after arterial chemoembolization of CRLM and suggest that the tumor's blood supply is significantly reduced and in which the duration of blood flow through the tumor capillaries is prolonged.

In lesions exhibiting a minor response with numerous viable tumor cells, we highlighted a significant increase in BF, BV, HPBF and HABF and a significant decrease in TTP and total MTT compared to non-lesional liver parenchyma.

Out of the 32 CLM exhibiting a minor response, thirty-one lesions had a lesion / healthy liver BF ratio above the optimal threshold of 0.68. Twelve lesions had increased BV, 14 had stable BV and 6 had decreased BV, while 21 lesions had increased HPBF, 8 had stable HPBF, and 3 had decreased HPBF. TTP decreased in 24 lesions and Total MTT decreased in 21 lesions.

These results corroborate all of the data reported in the literature for metastases, all pathologies combined, which documented a significant increase in BF and BV compared to the adjacent, non-lesional liver [83,85].

The decrease in Total MTT and TTP is explained by the persistence of tumor angiogenesis and thus rapid peri-tumoral venous return.

Paradoxically, a decrease in portal flow was found in certain large unresponsive lesions, which may be explained by the compression of a portal vein branch by the tumor and the marginalization of white blood cells in the portal vessels, as shown in the study of Wei-Fu Lv et al. [97].

In the present study, there was no observed complete response, which corroborates the low rates of complete pathological response after systemic chemotherapy described in the various studies [98].

Our results confirm that the perfusion criteria have a better correlation with the histopathological response than the RECIST 1.1 dimensional criteria. The perfusion criteria and, in particular, the BF criterion, performed better in predicting tumor response, especially if the latter was good.

For the RECIST 1.1 criteria, the sensitivity was 59% and the PPV was 79%. For the BF perfusion criterion (with an optimal cutoff of 0.68), sensitivity and PPV were 96.5%.

Thus, the RECIST 1.1 criteria clearly underestimated the tumor response.

Among 25 lesions exhibiting a major histopathological response, only 11 lesions were considered exhibiting a good response according to RECIST 1.1. Fourteen lesions (out of the 25 lesions with major response) were therefore considered as nonresponsive according to RECIST 1.1, whereas the perfusion criteria and the histopathological results showed a major response of these lesions to chemotherapy.

The loss of the vascular tumor halo is therefore a more important criterion than the decrease in tumor size which does not prejudge the aggressive nature of a lesion.

Patients considered as non-responders according to the RECIST 1.1 criteria could thus be considered as responders according to the perfusion criteria and could be operable even in case of an at-risk tumor location, particularly in the vicinity of a vascular structure.

The perfusional analysis of CLM would hence enable rendering patients operable when they were not according to the RECIST 1.1 criteria and thereby increase their survival.

Liver CT perfusion could be used in clinical routine for lesions considered as stable according to RECIST 1.1 and a priori deemed inoperable due to their at-risk location.

The second important finding of this study is the possibility of analyzing the responses of all CLM lesions in a single patient, owing to an exhaustive 160-mm coverage.

It is known that the TRG of CLM treated with neoadjuvant chemotherapy is lower than the TRG of a patient treated with surgery alone [37], although the response to chemotherapy can be dissociated in a same patient [99], hence the importance of having a wide coverage to analyze each lesion.

In the present study, out of 32 patients, 4 had dissociated tumor responses to chemotherapy. These histological differences in tumor response within the same patient have also been reported in other studies, and are probably more related to the microenvironment and the genetic heterogeneity of the lesions than to the chemosensitivity of the tumor cells and would likely have no impact on overall survival [99].

### **Limitations of the study**

In the present study, one lesion presented extreme HAF and HPBF values probably related to altered flow dynamics of liver perfusion secondary to the Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS).

The main limitation of this study was the difficulty in analyzing small-sized lesions measuring less than 1.5 cm, for which it was impossible to draw a ROI.

Other drawbacks related to the exam include irradiation, although recent progress (ASIR-V) have allowed a significant reduction in delivered dose.

There is much variability in raw data reported in the literature with regard to healthy liver and CLM, likely explained by differences in protocols, different imaging systems with different calculation algorithms [54,56,57,100], interindividual variability (cardiac output, heart rate, etc.) as well as individual factors such as patient movements, which can be reduced with quiet and restrained breathing (compression belt).

This variability may also be explained by changes in perfusion in the non-tumoral liver parenchyma. The most common side effects of chemotherapy are steatohepatitis, fibrosis and sinusoidal obstruction syndrome related to the use of oxaliplatin [101].

However, by applying a standardized protocol, it is possible to monitor and assess the therapeutic efficacy of a given patient.

It would also be useful to perform these acquisitions before and after chemotherapy in order to compare the latter with the adjacent liver, in particular between the two acquisition times.

### **CONCLUSION**

The present findings show a very good correlation between liver perfusion criteria and histopathological findings when assessing, CLM tumor response after chemotherapy.

Liver perfusion criteria were found to be superior to the RECIST 1.1 dimensional criteria for predicting tumor response. The most effective perfusion criterion was blood flow which was significantly reduced compared to adjacent non-lesional liver in the case of major tumor response.

Liver CT perfusion can furthermore be used in clinical routine to guide the surgical management of lesions considered as stable according to RECIST 1.1, particularly in case of doubt in the absence of progression.

## Tables

**Table 1. Characteristics of the study patients**

	N	%/mean	SD	median	Q1	Q3	min	Max
<b>Age</b>	32	66.8	8.8	65.0	61.5	71.0	47.0	89.0
<b>Gender</b>								
Male	21	65.6						
Female	11	34.4						
<b>T stage</b>								
1	1	3.1						
2	1	3.1						
3	22	68.8						
4	8	25.0						
<b>Number of lesions (qualitative)</b>								
1	21	65.6						
2	3	9.3						
3	1	3.1						
4	3	9.4						
5	1	3.1						
6	2	6.3						
7	1	3.1						
<b>Chemotherapy</b>								
5FU	1	3.1						
FOLFIRI- BEVACIZUMAB (Avastin®)	1	3.1						
FOLFIRI-ERBITUX	1	3.1						
FOLFIRINOX	6	18.7						
FOLFIRINOX- BEVACIZUMAB (Avastin®)	1	3.1						
FOLFOX	16	50.0						
FOLFOX- BEVACIZUMAB (Avastin®)	2	6.3						
FOLFOX- CETUXIMAB (Erbix®)	2	6.3						
IRINOX	1	3.1						
CAPECITABINE	1	3.1						
<b>Number of cycles</b>	32	7.4	3.2	7.0	6.0	10.0	1.0	14.0
<b>Histological type (primary lesion)</b>								
Lieberkuhnian adenocarcinoma	31	96.9						
Squamous cell carcinoma	1	3.1						

	N	%/mean	SD	median	Q1	Q3	min	Max
<b>Differentiation (primary lesion)</b>								
Good	14	43.8						
Average	15	46.9						
Poor	3	9.4						
<b>Location (primary lesion)</b>								
Anal channel	1	3.1						
Colon	24	75.0						
Rectum	7	21.9						
<b>Tumor response in patients</b>								
major	11	34.3						
major and minor	4	12.5						
minor	17	53.1						
<b>Steatosis</b>								
No	9	28.1						
Yes	23	71.9						
<b>Steatosis (percentage)</b>								
Between 10 and 50%	5	21.7						
< 10%	17	73.9						
> 50%	1	4.3						
<b>Fibrosis</b>								
No	30	93.8						
Yes	2	6.3						
<b>Iron overload</b>								
No	30	93.8						
Yes	2	6.3						

Abbreviations: %, percentage; SD, standard deviation



**Table 2. Description of the lesions**

	<b>N</b>	<b>% mean</b>	<b>SD*</b>	<b>median</b>	<b>Q1</b>	<b>Q3</b>	<b>min</b>	<b>max</b>
<b>BF HEALTHY</b>	61	81.8	29.0	81.8	58.3	99.0	22.8	129.5
<b>BF LESION</b>	61	60.4	39.3	48.5	31.0	78.4	6.0	162.5
<b>BV HEALTHY</b>	61	21.7	4.9	21.3	19.0	25.1	11.5	32.3
<b>BV LESION</b>	61	14.3	6.8	13.3	10.0	18.7	1.4	29.2
<b>KT HEALTHY</b>	61	6.5	9.9	2.3	0.7	10.3	0.0	66.1
<b>KT LESION</b>	61	12.5	20.0	7.5	3.6	13.0	0.9	116.0
<b>SP HEALTHY</b>	61	6.7	9.4	2.3	0.4	8.3	0.0	41.7
<b>SP LESION</b>	61	12.2	10.0	10.6	5.2	15.0	0.9	54.1
<b>TTP HEALTHY</b>	61	55.1	24.7	53.4	30.6	74.0	24.6	105.0
<b>TTP LESION</b>	61	63.0	27.4	65.0	40.5	82.9	13.7	112.3
<b>EXTRACT HEALTHY</b>	61	0.3	0.8	0.1	0.1	0.3	0.0	6.3
<b>EXTRACT LESION</b>	61	0.4	0.8	0.3	0.2	0.4	0.0	6.3
<b>HPBF HEALTHY</b>	61	63.0	29.3	69.4	40.4	79.8	0.0	109.3
<b>HPBF LESION</b>	61	43.4	34.3	32.1	20.9	52.2	2.8	146.5
<b>MSI HEALTHY</b>	61	2.0	3.6	0.7	0.5	1.5	0.2	20.9
<b>MSI LESION</b>	61	1.2	2.1	0.6	0.3	1.3	0.0	15.7
<b>TOTAL MTT HEALTHY</b>	61	28.5	13.7	25.5	19.6	35.2	12.0	65.2
<b>TOTAL MTT LESION</b>	61	36.3	19.6	35.2	22.6	44.4	12.7	141.5
<b>HABF HEALTHY</b>	61	15.6	12.6	11.4	6.7	20.1	2.5	52.6
<b>HABF LESION</b>	61	17.5	14.0	13.7	9.2	22.0	0.4	60.7
<b>HAF HEALTHY</b>	61	0.3	0.2	0.2	0.1	0.3	0.0	1.0
<b>HAF LESION</b>	61	0.4	0.2	0.4	0.3	0.5	0.0	0.9

<b>SIZE OF THE LESIONS</b>			
<b>Size on preoperative CT scan</b>	61	3.1	
<b>TUMOR REGRESSION GRADING (TRG)</b>			
<b>2</b>	26	44.3	
<b>3</b>	3	3.3	
<b>4</b>	32	52.5	
<b>BLAZER RESPONSE</b>			
<b>major response</b>	29	47.5	
<b>minor response</b>	32	52.5	

Abbreviations: HEALTHY, healthy liver; %, percentage; SD, standard deviation; 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; SP, Surface Permeability; KT, K Trans.

**Table 3. Comparison of Perfusion Criteria according to lesion response.**

	Major response			Minor response			p
	N=29 (47.5%)			N=32 (52.5%)			
	N	median	[1 <sup>st</sup> and 3 <sup>rd</sup> quartile]	N	median	[1 <sup>st</sup> and 3 <sup>rd</sup> quartile]	
<b>BF: lesion/healthy ratio</b>	29	0.35	[0.25;0.46]	32	1.21	[0.96;1.49]	<10 <sup>-12</sup>
<b>BV: lesion/healthy ratio</b>	29	0.41	[0.25;0.60]	32	0.934	[0.71;1.10]	<10 <sup>-9</sup>
<b>TTP: lesion/healthy ratio</b>	29	1.44	[1.13;1.83]	32	0.95	[0.73;1.00]	<10 <sup>-4</sup>
<b>HPBF: lesion/healthy ratio</b>	29	0.29	[0.18;0.35]	32	1.39	[0.86;1.72]	<10 <sup>-11</sup>
<b>Total MTT: lesion/healthy ratio</b>	29	1.92	[1.51;2.58]	32	0.85	[0.71;1.03]	<10 <sup>-7</sup>
<b>HABF: lesion/healthy ratio</b>	29	0.86	[0.53;1.60]	32	1.26	[0.62;2.28]	0.045

Abbreviations: %, percentage;

**Table 4. Sensitivity, Specificity, NPV and PPV with Optimal Blood Flow (BF) Threshold.**

Lesion BF / healthy liver BF ratio <0.68	BLAZER RESPONSE		
	major response	minor response	Total
No	1	31	32
Yes	28	1	29
<b>Total</b>	29	32	61

NPV, Negative predictive value; PPV, positive predictive value

**Table 5. Evolution of lesion sizes following chemotherapy.**

Lesion size	Mean (mm)	SD
<b>25 lesions with major response</b>		
before chemotherapy	39	19.3
after chemotherapy	30.4	20.4
<b>32 lesions with minor response</b>		
before chemotherapy	27.4	19.7
after chemotherapy	28.8	14.1

Abbreviations: SD, standard deviation

**Table 6. Comparison of tumor responses according to RECIST and histopathology.**

<b>Tumor response</b>	<b>RECIST %</b>	<b>RECIST %</b>	<b>RECIST %</b>
	<b>Progression</b>	<b>Stability</b>	<b>Partial response</b>
<b>BLAZER/TRG: 25 major responses</b>	<b>2 lesions</b>	<b>12 lesions</b>	<b>11 lesions</b>
	34	-29	-66
	100	-28	-60
		-25	-54
		-10	-50
		-10	-49
		-10	-48
		-8	-44
		-6	-41
		-4	-35
		0	-33
		8	-32
		9	
<b>BLAZER/TRG: 32 minor responses</b>	<b>14 lesions</b>	<b>15 lesions</b>	<b>3 lesions</b>
	31	-28	-50
	33	-25	-40
	37	-22	-38
	38	-21	
	39	-21	
	42	-14	
	50	-5	
	59	-5	
	81	-4	
	108	0	
	110	0	
	141	0	
	218	6	
	246	7	
		15	

Abbreviations: %, percentage, TRG, Tumor Regression Grade

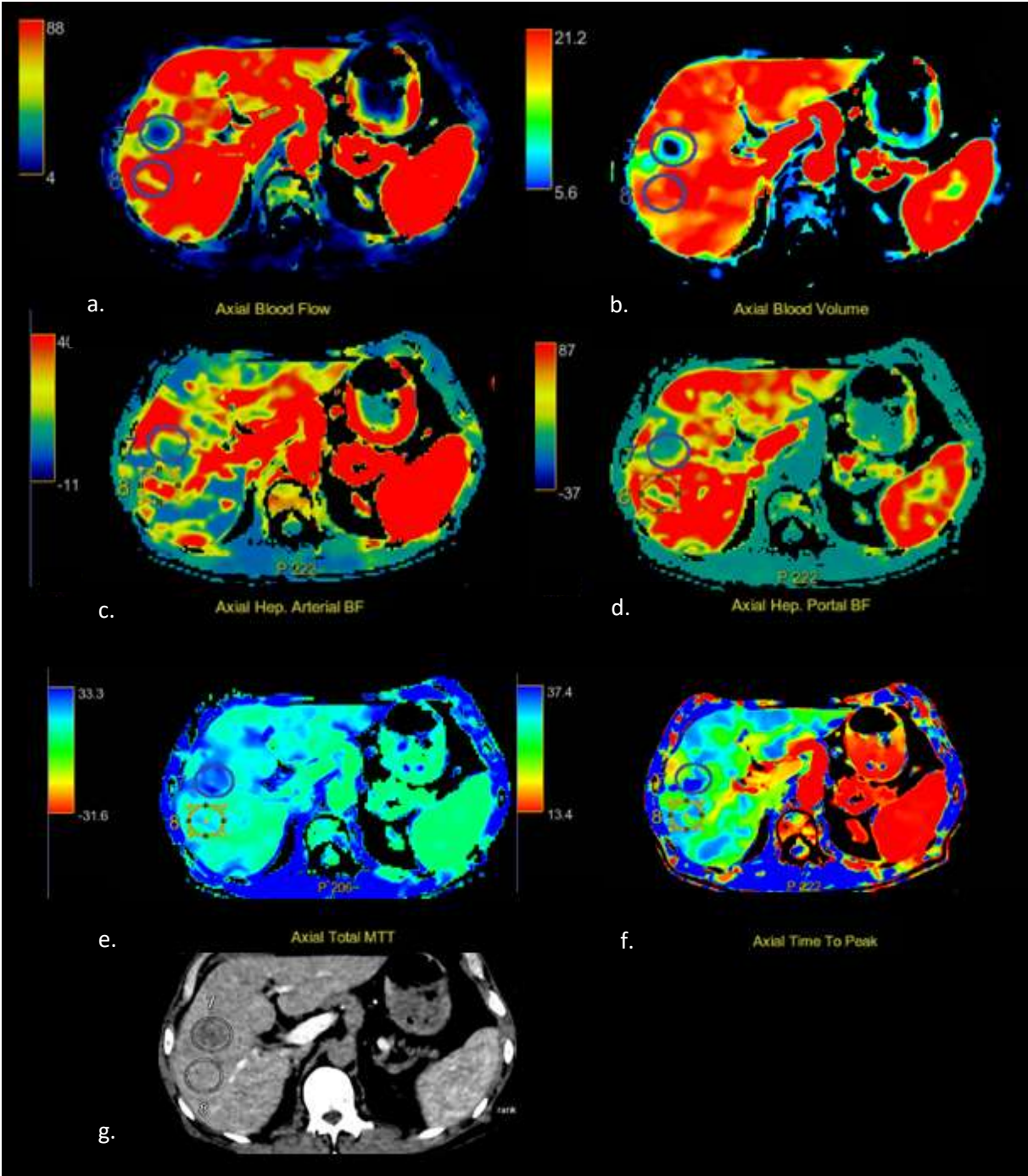
**Table 7. RECIST 1.1 criteria and histological tumor response.**

<b>Difference between tumor size after treatment and before treatment</b>						
<b>BLAZER RESPONSE</b>	<b>N Obs</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>Major response</b>	<b>29</b>	25	-8.6	13.52	-43	24
<b>Minor response</b>	<b>32</b>	32	1.375	12.00	-21	32

Abbreviations: SD, standard deviation ; Min, minimum ; Max, maximum; N, Number

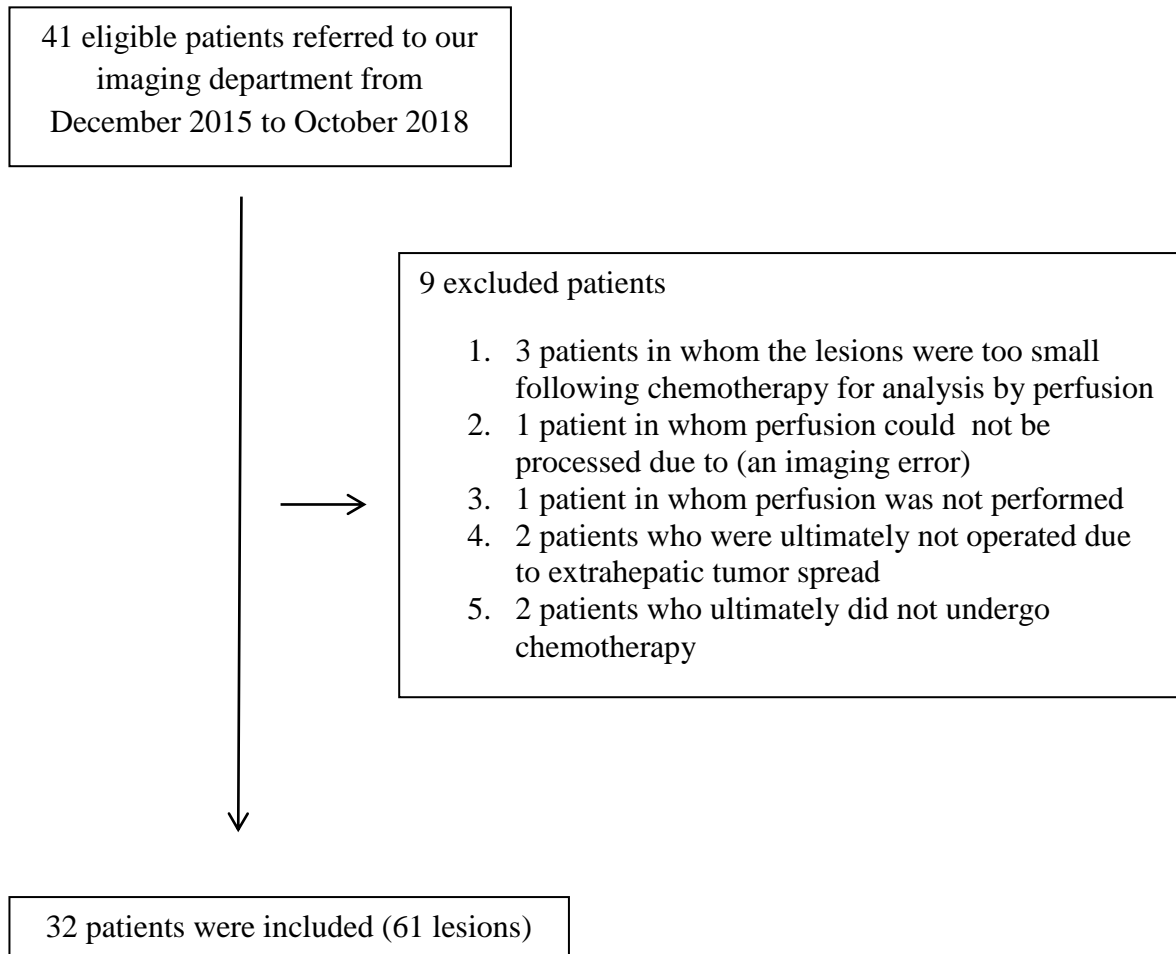
Figures

Figure 1. Example of Region-of-interest (ROI) positioning on the perfusion-parameter maps. For each liver perfusion maps, one ROI positioned on the colorectal liver metastases and one ROI in a non-tumor liver zone.

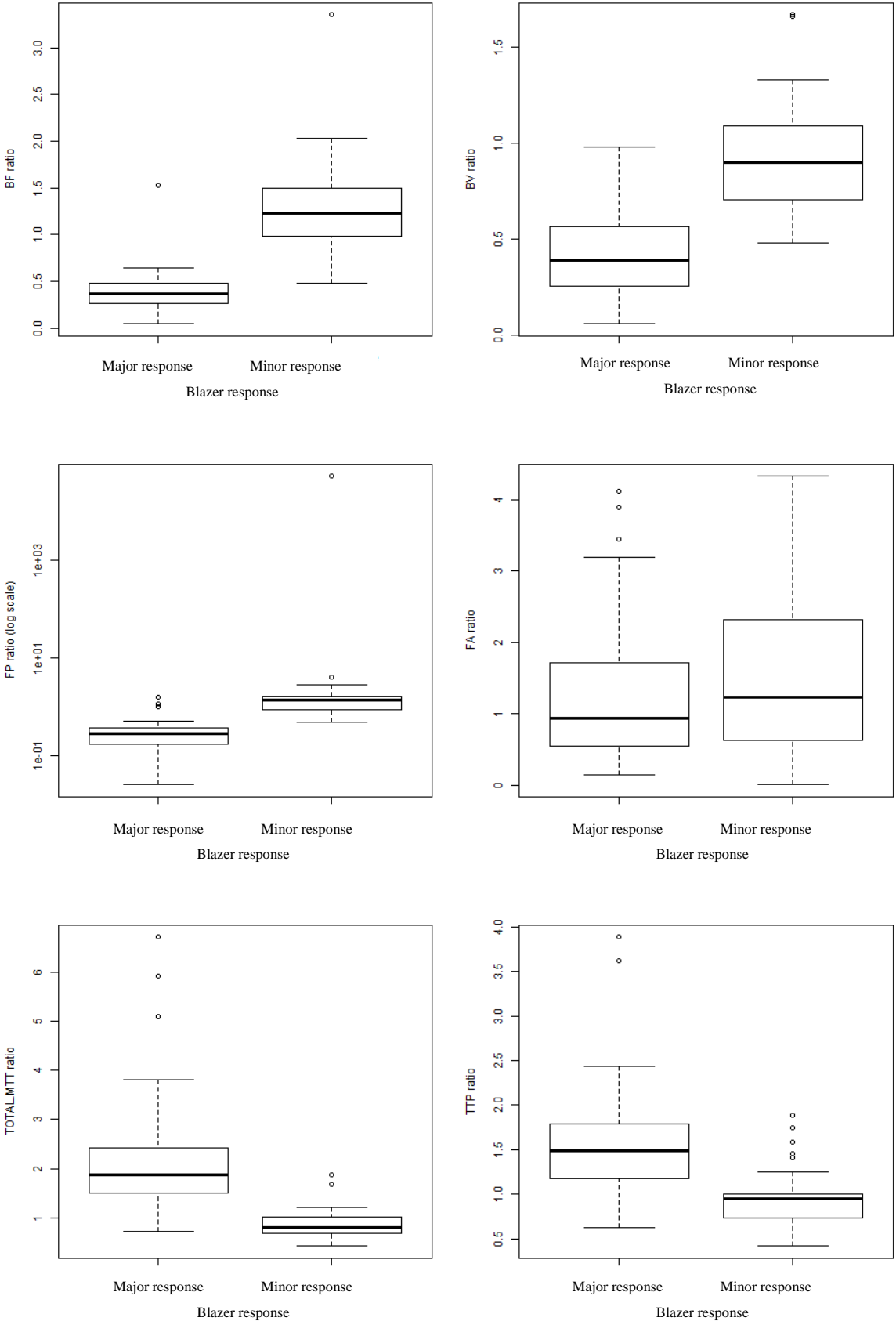


- a. BF liver perfusion map
- b. BV liver perfusion map
- c. HABF liver perfusion map
- d. HPBF liver perfusion map
- e. Total MTT liver perfusion map
- f. TTP liver perfusion map
- g. Perfusion CT section centered on the lesion

**Figure 2. Flow chart.**

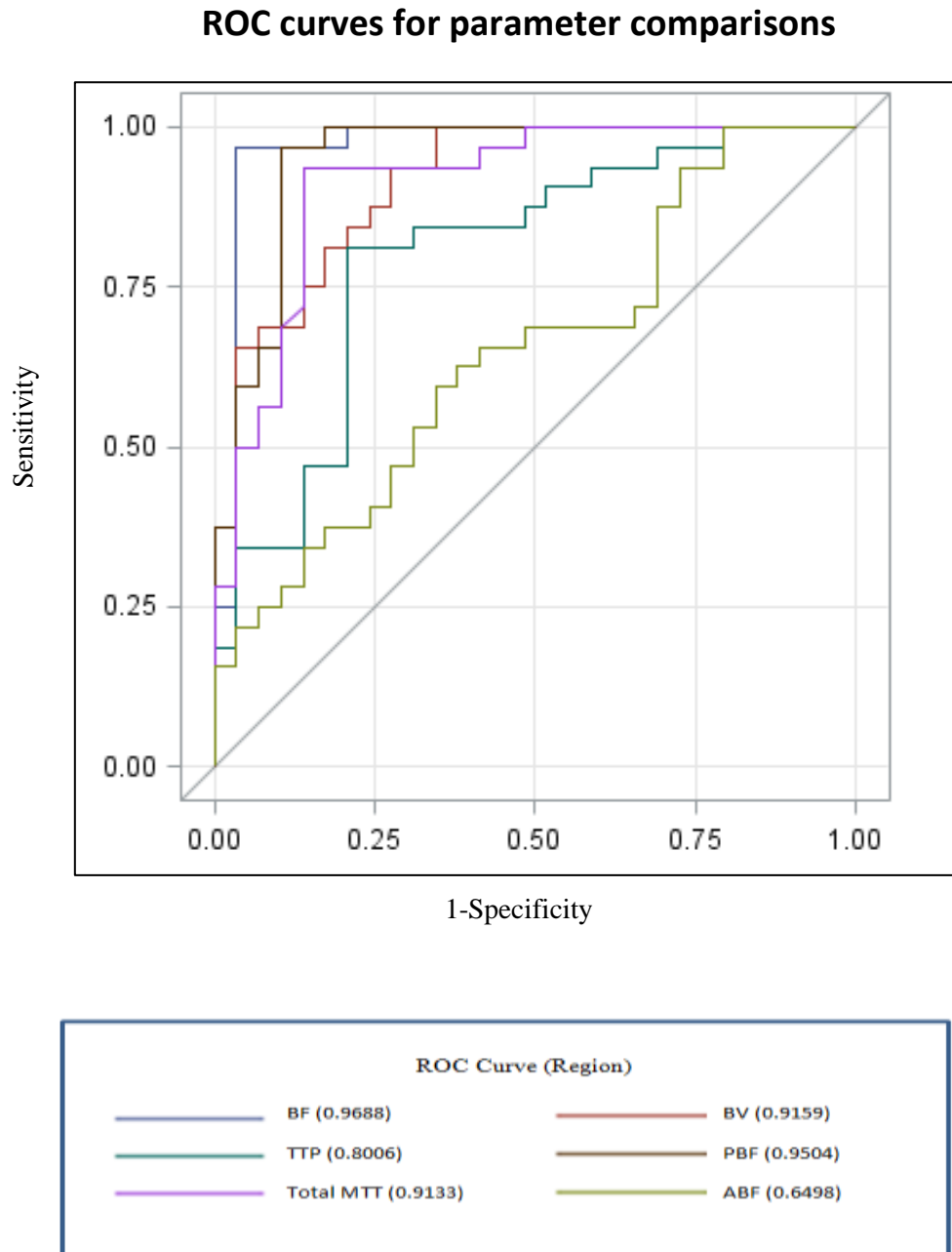


**Figure 3. Box Plot depicting lesion / healthy liver ratios of perfusion criteria according to major or minor tumor response.**





**Figure 4. Comparison of perfusion criteria ROC curves for evaluation of treatment response.**



**Figure 5. Tumor Regression Grade (TRG) scoring system.**

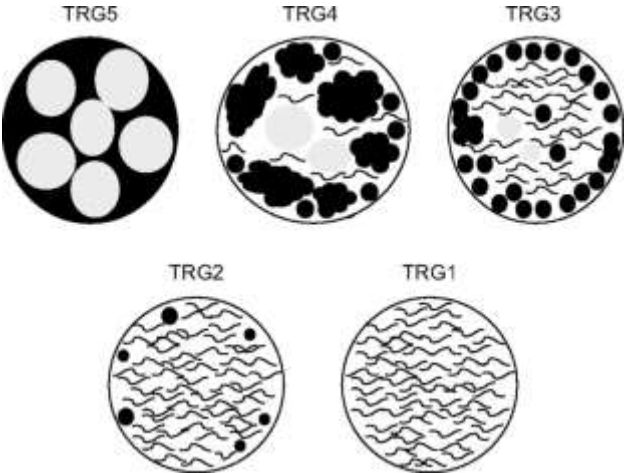
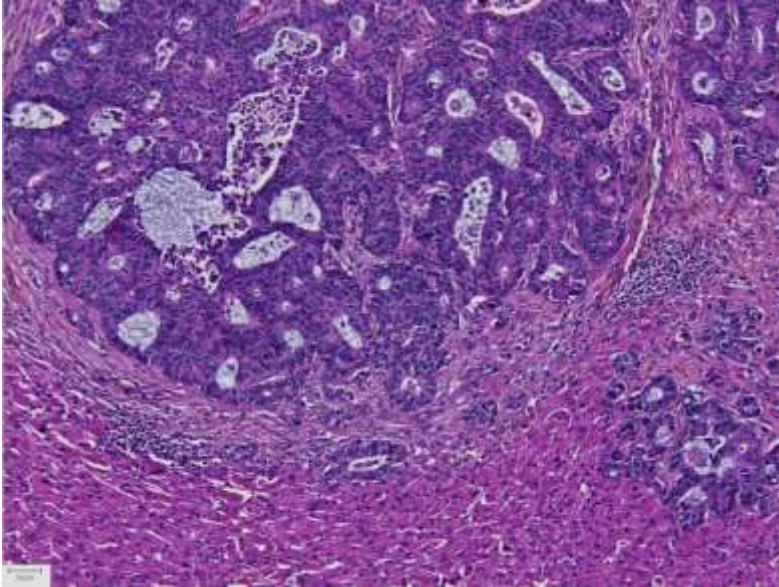


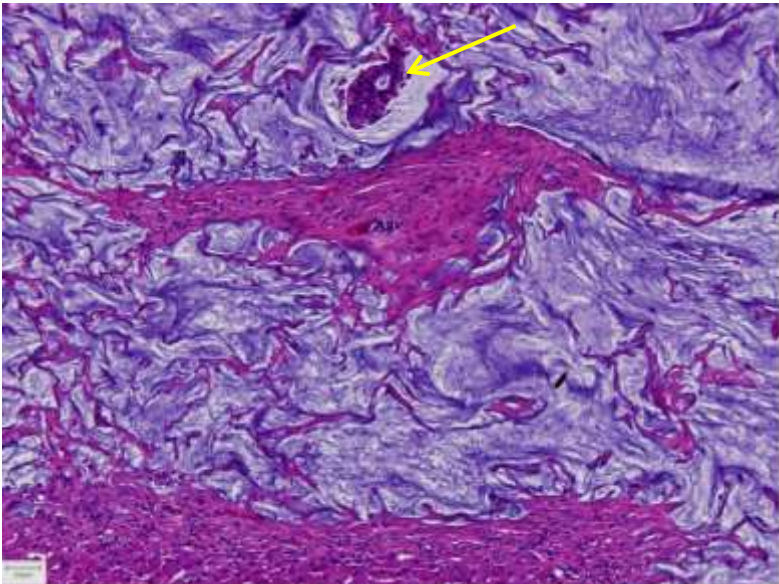
Diagram reproduced from Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* févr 2007;18(2):299-304.

**Figure 6.**

**a.**



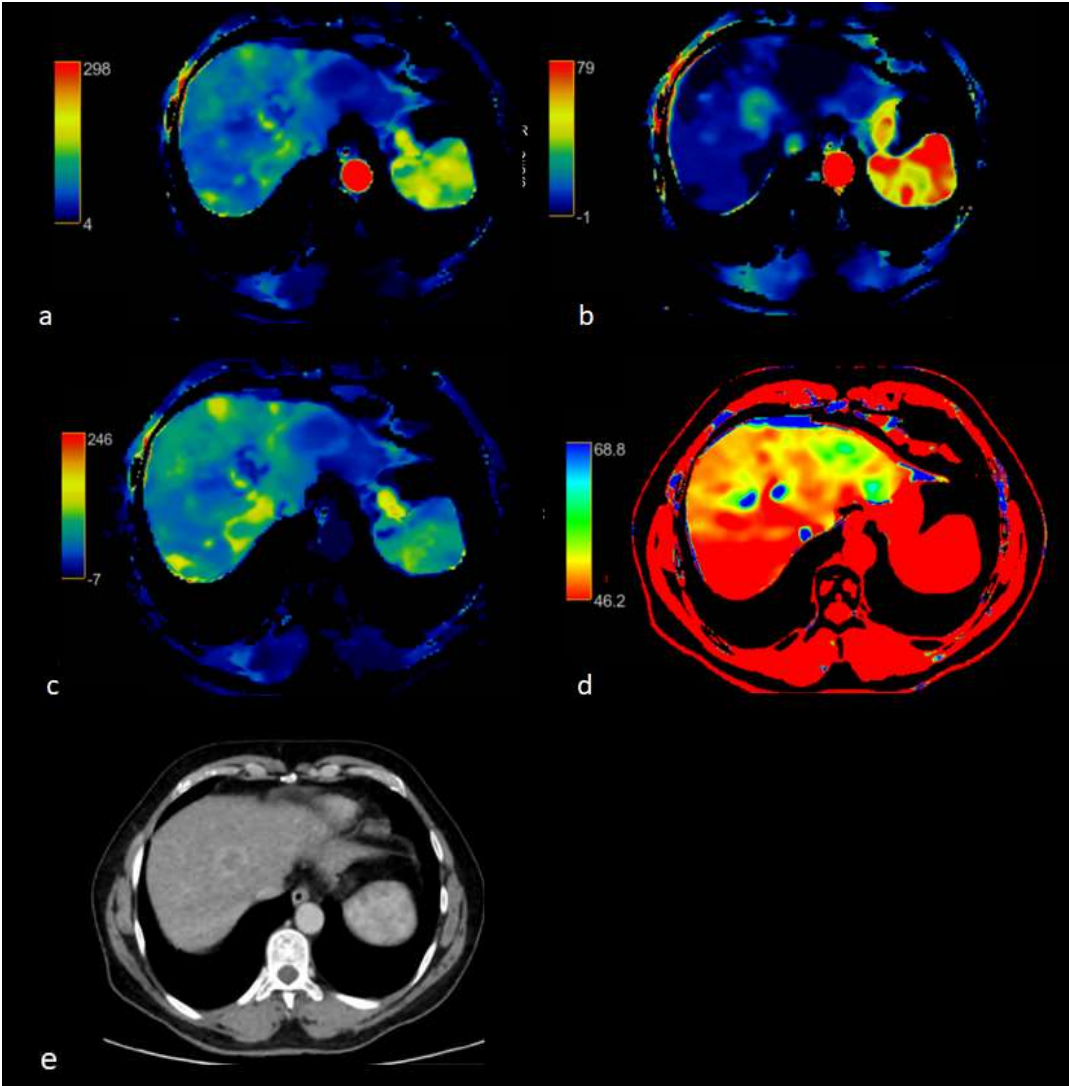
**b.**



Department of Pathological Anatomy and Cytology - CHRU NANCY (France). Microscopic photographs.

- a.* Minor tumor response (TRG 4): numerous viable residual tumor cells, predominating over the fibrosis.
- b.* Major tumor response (TRG2): rare viable residual tumor cells.

**Figure 7. Example of a visible tumor halo on liver perfusion maps of a CLM with minor response.**



Peripheral halo visible on the various perfusion maps and native images of the perfusion scans.

- h. BF: increased perfusion values within this halo relative to the « healthy » parenchyma.
- i. HABF: increased perfusion values within this halo relative to the « healthy » parenchyma.
- j. HPBF: increased perfusion values within this halo relative to the « healthy » parenchyma.
- k. TTP: decreased perfusion values within this halo relative to the « healthy » parenchyma.
- l. Perfusion CT section centered on the lesion, showing the peripheral enhancement.

### 3. SYNTHÈSE

---

L'émergence des nouveaux traitements en oncologie a révélé les limites des critères RECIST dans le suivi thérapeutique des MH CCR en raison du peu d'effets induits par ces traitements sur la taille des lésions tumorales [31].

Le scanner de perfusion hépatique a fait l'objet de nombreuses études et peut potentiellement être utilisé en routine dans le domaine de l'oncologie [47,62].

Il permet d'apprécier la modification des paramètres perfusionnels induits par un traitement, témoin de son efficacité thérapeutique, indépendamment de la modification de la taille de la lésion [89].

Une des principales limites des premières études de scanner de perfusion réalisées pour le foie était la couverture limitée.

Nous avons cherché à déterminer si les critères de perfusion hépatique scanographique, avec une couverture de 160 mm, étaient représentatifs de la réponse histologique des MH CCR après chimiothérapie, en comparant ces données aux critères RECIST 1.1.

L'utilisation d'une couverture de 160 mm a montré son intérêt pour évaluer la réponse du carcinome hépatocellulaire (HCC) multifocal après chimio-embolisation [90], mais n'a pas été mobilisée pour les MH CCR.

Les modifications des paramètres de perfusion induites par le traitement sur les métastases hépatiques ont déjà été confrontées à l'évaluation morphologique standard des critères RECIST [91,92] mais pas aux données histologiques.

Cette étude est donc la première, à notre connaissance, à évaluer à la fois les critères RECIST et le scanner perfusion des MH CCR après chimiothérapie, avec une couverture de 160 mm en comparaison avec les données anatomopathologiques selon les grades de Blazer et le TRG.

L'histologie est la référence actuelle pour évaluer la viabilité tumorale résiduelle. Ce sont les critères histologiques qui sont corrélés à la survie.

La régression histologique tumorale après chimiothérapie correspond à une prolifération de fibrose et non à une augmentation de la nécrose [37].

Parmi plusieurs, deux scores principaux ont été conservés pour évaluer la réponse histologique des MH CCR: le système de classification par régression (TRG) selon Rubbia-Brandt [37] et la réponse selon Blazer [38].

En anatomopathologie, les cellules viables résiduelles après régression tumorale incomplète sont importantes, préférentiellement situées à la périphérie de la métastase, produisant un "dangereux halo ", qui souligne la nécessité de disposer d'une marge chirurgicale suffisante [41].

La mesure de l'épaisseur de ce dangereux halo après la chimiothérapie est également associée à une survie sans maladie [42].

Dans notre étude, comme dans la littérature, en cas de réponse mineure, les cellules tumorales résiduelles se trouvaient le plus souvent en périphérie [37].

En imagerie, avant traitement, les MH CCR se présentent donc classiquement avec un signe du halo de rehaussement périphérique en rapport avec la tumeur viable et de la nécrose centrale [43,44,46].

Les nouveaux traitements n'entraînent souvent pas de modification de la taille tumorale, mais néanmoins une diminution de la perfusion qui traduit une baisse de la viabilité tumorale et une meilleure survie sans progression des patients, sans affecter les critères dimensionnels de réponse RECIST [32].

Compte tenu des limites des critères RECIST 1.1 pour prédire la réponse tumorale après chimiothérapie, d'autres critères ont été analysés.

Les critères de Chun ont été proposés pour l'évaluation des MH CCR sous bevacizumab (Avastin®)[33]. Ce sont des critères morphologiques qualitatifs fondés sur la TDM et caractérisés par l'atténuation globale, l'interface tumeur-foie, et le halo périphérique de rehaussement.

Chung et al. [94] et CHOI et al. [95] ont montré que l'évaluation de la réponse à l'aide des changements de la taille et de la densité de la tumeur en tomодensitométrie est meilleure qu'à l'aide unique des modifications de la taille chez les patients avec MH CCR traitées par une chimiothérapie contenant du bevacizumab ou une chimiothérapie seule.

Cependant, leurs critères morphologiques sont difficiles à généraliser car ils ne sont pas objectifs ou quantitatifs.

Dans notre étude, nous avons montré une très bonne corrélation entre certains critères de perfusion et les résultats anatomopathologiques.

Nos résultats étaient en accord avec ceux de Meijerink et al. qui retrouvaient une modification des paramètres de perfusion du tissu bordant la tumeur [43], s'expliquant par des shunt artério-portes anormaux entourant la tumeur [96].

Les critères de perfusions retenus étaient le BF, BV, HPBF, HABF, Total MTT et TTP. Le BF était le critère prédictif le plus performant avec un seuil optimal de 0.68.

Sur les 29 MH CCR en réponse majeure, BF était très diminué (plus de 50%) pour 28 lésions par rapport au parenchyme non tumoral. Toutes les lésions en réponses majeures avaient un BV diminué par rapport au foie non tumoral.

26 avaient un HPBF très diminué, 27 avaient un Total MTT allongé et 23 un TTP allongé.

La diminution de BF, BV et HPBF et l'allongement du Total MTT et du TTP s'expliquent par la diminution de l'angiogénèse tumorale et notamment de l'artérialisation de la lésion en réponse à la chimiothérapie.

Nos résultats concordent avec ceux de Wei-Fu Lv et al. [102] retrouvés après chimio-embolisation artérielle de MH CCR, et suggèrent que l'apport sanguin de la tumeur est significativement réduit et que la durée du flux sanguin traversant les capillaires tumoraux est allongée.

Au sein des lésions en réponse mineure avec nombreuses cellules tumorales viables, nous avons mis en évidence une augmentation significative de BF, BV, HPBF et HABF et une diminution significative du TTP et total MTT par rapport au parenchyme hépatique « sain ».

Sur les 32 MH CCR en réponse mineure, 31 lésions avaient un rapport BF lésion / foie sain supérieur au seuil optimal de 0.68.

Le TTP est diminué pour 24 lésions et le Total MTT pour 21 lésions.

Ces résultats corroborent l'ensemble des données de la littérature qui mettent en évidence, pour les métastases, toutes pathologies confondues, une augmentation significative de BF par rapport au parenchyme « sain » adjacent [83,85].

La diminution du Total MTT et du TTP s'explique par la persistance de l'angiogénèse tumorale et donc du flux rapide péri tumoral.

Paradoxalement, une diminution du flux portal a été retrouvée chez certaines lésions non répondantes volumineuses, qui peut être expliquée par la compression d'une branche veineuse portale par la tumeur, et par la marginalisation des globules blancs dans les vaisseaux portaux, comme dans l'étude de Wei-Fu Lv et al. [102].

Dans notre étude, il n'y avait pas de réponse complète, ce qui corrobore les faibles taux de réponse pathologique complète après la chimiothérapie systémique décrits dans les études[98].

Nous avons montré que les critères de perfusion ont une meilleure corrélation avec la réponse anatomopathologique que les critères dimensionnels RECIST 1.1.

Les critères de perfusion, notamment le critère BF, étaient meilleurs pour prédire la réponse tumorale, en particulier si elle était bonne.

Pour les critères RECIST 1.1, la sensibilité était de 59%, la VPP de 79%. Pour le critère de perfusion BF (avec seuil optimal de 0.68), la sensibilité et la VPP étaient de 96,5%.

Les critères RECIST 1.1 sous évaluaient la réponse tumorale.

Parmi 25 lésions en réponse majeure en anatomopathologie, seulement 11 lésions étaient considérées en bonne réponse selon RECIST 1.1.

14 lésions (sur les 25 lésions en réponse majeure) étaient donc considérées comme non répondeuses selon RECIST 1.1, alors que les critères de perfusions et les résultats anatomopathologiques montraient une réponse majeure des lésions à la chimiothérapie.

La perte du halo tumoral vasculaire est donc un critère plus important que la diminution de la taille tumorale qui ne préjuge pas du caractère agressif d'une lésion.

Des patients considérés comme non répondeurs selon les critères RECIST 1.1 seraient considérés comme répondeurs grâce aux critères de perfusion et pourraient être opérables même en cas de localisation tumorale à risque, notamment à proximité d'une structure vasculaire.

L'analyse perfusionnelle des MH CCR permettrait de rendre des patients opérables, alors qu'ils ne l'étaient pas selon les critères RECIST 1.1, et d'augmenter leur survie.

Le scanner de perfusion hépatique pourrait être utilisé en routine clinique pour les lésions considérées comme stables selon RECIST 1.1 *a priori* non opérables du fait de leur localisation à risque.

Le second apport de notre étude est la possibilité d'analyser les réponses de toutes les lésions de MH CCR chez un patient, grâce à une couverture exhaustive de 160 mm.

La réponse à la chimiothérapie peut être dissociée chez un même patient [99], d'où l'importance d'avoir une couverture large pour analyser chaque lésion.

Dans notre étude, sur 32 patients, 4 avaient des réponses tumorales dissociées à la chimiothérapie.

Ces différences histologiques de réponse chez un même patient ont déjà été relevées dans d'autres études, et sont probablement davantage liées au microenvironnement et à l'hétérogénéité génétique des lésions qu'à la chimio-sensibilité des cellules tumorales et n'auraient pas d'incidence sur la survie globale [99].

Notre étude comportait quelques limites comme la difficulté d'analyse des lésions de petites tailles, de moins de 1,5 cm et le caractère irradiant du scanner de perfusion, toutefois réduit grâce aux progrès des machines, notamment à l'ASIR-V.

Il existe par ailleurs une variabilité des données brutes dans la littérature, pour le foie sain et les MH CCR, variabilité qui peut s'expliquer par des différences de protocoles, des machines différentes avec algorithmes de calcul différents [54,56,57,100], la variabilité interindividuelle et les facteurs individuels tels que les mouvements du patient, réduits avec la respiration douce et peu ample.

Cette variabilité peut également s'expliquer par les altérations de perfusion du parenchyme hépatique non tumoral secondaires aux chimiothérapies potentiellement inductrices de stéatohépatite, de fibrose ou de syndrome obstructif sinusoidal [101].

Une lésion présentait par ailleurs des valeurs aberrantes pour les cartes de perfusion HAF et HPBF, probablement en rapport avec les altérations de perfusion du parenchyme hépatique chez un patient traité par association de la partition hépatique et ligature portale pour l'hépatectomie en deux temps (ALPPS).

Cependant, en appliquant une standardisation des protocoles, il est possible de réaliser le suivi, et d'apprécier l'efficacité thérapeutique d'un patient donné.

Notre étude démontre la faisabilité du scanner de perfusion hépatique en routine avec des acquisitions rapides, reproductibles, et des données fiables lorsque l'on respecte les conditions d'acquisition et d'analyse des résultats.

Il serait également utile de réaliser ces acquisitions avant et après chimiothérapie afin de pouvoir comparer cela par rapport au foie adjacent mais entre les deux acquisitions.

## **CONCLUSION**

En conclusion, il existe une très bonne corrélation entre les critères de perfusion hépatique et les résultats anatomopathologiques pour la réponse tumorale des MH CCR après chimiothérapie.

Les critères de perfusion hépatique sont meilleurs que les critères dimensionnels RECIST 1.1 pour prédire la réponse tumorale.

Le critère de perfusion le plus performant est le BF qui est très diminué en comparaison au foie non lésionnel adjacent en cas de réponse tumorale majeure.

Le scanner de perfusion hépatique peut être utilisé en routine clinique pour guider la prise en charge chirurgicale des lésions considérées comme stables selon RECIST 1.1.



## 4. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- [1] 10\_8\_9-Colorectum-fact-sheet.pdf n.d.
- [2] Dernières données mondiales sur le cancer : le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer en 2018 2018:3.
- [3] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-386. doi:10.1002/ijc.29210.
- [4] Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 / 2018 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil n.d. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2018/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2017> (accessed April 2, 2019).
- [5] Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L. Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: Solid tumors. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique* 2014;62:95–108. doi:10.1016/j.respe.2013.11.073.
- [6] Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 n.d. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2016/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-1989-2013-Partie-1-tumeurs-solides> (accessed June 22, 2018).
- [7] 4. Cancer colorectal métastatique | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive n.d. <https://www.snfge.org/content/4-cancer-colorectal-metastatique> (accessed March 5, 2019).
- [8] Anon. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 n.d. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx) (accessed June 22, 2018).
- [9] Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1674–80.
- [10] Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas - 2nd Edition n.d. <https://www.elsevier.com/books/surgical-pathology-of-the-gi-tract-liver-biliary-tract-and-pancreas/9781416040590> (accessed May 19, 2019).

- [11] Terry MB, Neugut AI, Bostick RM, Sandler RS, Haile RW, Jacobson JS, et al. Risk factors for advanced colorectal adenomas: a pooled analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2002;11:622–9.
- [12] Williams AR, Balasooriya BA, Day DW. Polyps and cancer of the large bowel: a necropsy study in Liverpool. *Gut* 1982;23:835–42. doi:10.1136/gut.23.10.835.
- [13] Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67:93–9. doi:10.3322/caac.21388.
- [14] Geoghegan JG, Scheele J. Treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1999;86:158–69. doi:10.1046/j.1365-2168.1999.01013.x.
- [15] ACHBT, SFCD. *Cancerologie Digestive : Pratiques Chirurgicales. Recommandations de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD) et de l’Association de Chirurgie Hépatobiliaire et de Transplantation Hépatique (ACHBT)*. 2008; [http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc\\_download/1705-090423recochirdigestivesfcldlongpdf](http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/1705-090423recochirdigestivesfcldlongpdf) n.d.
- [16] [tncd\\_chap-03-cancer-colon-non-metastatique\\_2019-01-21.pdf](#) n.d.
- [17] Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey J-N, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1271–80. doi:10.1245/s10434-006-9045-5.
- [18] Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, Curley SA, Vauthey J-N. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg Chic Ill 1960* 2002;137:675–80; discussion 680-681.
- [19] Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241:715–22, discussion 722-724.
- [20] Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-Year Survival After Resection of Hepatic Metastases From Colorectal Cancer in Patients Screened by Positron Emission Tomography With F-18 Fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004;240:438–50. doi:10.1097/01.sla.0000138076.72547.b1.
- [21] Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759–66.

- [22] Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644–57; discussion 657-658.
- [23] Delaunoit T, Alberts SR, Sargent DJ, Green E, Goldberg RM, Krook J, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2005;16:425–9. doi:10.1093/annonc/mdi092.
- [24] Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005;23:9243–9. doi:10.1200/JCO.2005.07.740.
- [25] Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 2006;93:872–8. doi:10.1002/bjs.5346.
- [26] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207–14.
- [27] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205–16.
- [28] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2009;45:228–47. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [29] Delumeau S, Lebigot J, Ridereau-Zins C, Bouvier A, Boursier J, Aubé C. Aspects et évaluation post-thérapeutiques des lésions du foie après traitement non chirurgical. *Datarevues02210363v92i7-8S0221036311002964* 2011.
- [30] Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature* 1993;362:841–4. doi:10.1038/362841a0.
- [31] Boonsirikamchai P, Asran MA, Maru DM, Vauthey J-N, Kaur H, Kopetz S, et al. CT findings of response and recurrence, independent of change in tumor size, in colorectal liver metastasis treated with bevacizumab. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:W1060-1066. doi:10.2214/AJR.11.6459.

- [32] Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013–9. doi:10.1200/JCO.2007.14.9930.
- [33] Chun YS, Vauthey J-N, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M, et al. Association of Computed Tomography Morphologic Criteria With Pathologic Response and Survival in Patients Treated With Bevacizumab for Colorectal Liver Metastases. *JAMA* 2009;302:2338–44. doi:10.1001/jama.2009.1755.
- [34] Delumeau S, Lebigot J, Ridereau-Zins C, Bouvier A, Boursier J, Aubé C. Aspects et évaluation post-thérapeutiques des lésions du foie après traitement non chirurgical. *Datarevues02210363v92i7-8S0221036311002964* 2011.
- [35] Schott AF, Roubidoux MA, Helvie MA, Hayes DF, Kleer CG, Newman LA, et al. Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005;92:231–8. doi:10.1007/s10549-005-2510-1.
- [36] Bertheau P, Lerebours F, Mounier N, de Roquancourt A, Espié M, Clot P, et al. Prognostic significance of a combined clinicopathologic score for response to primary systemic therapy in locally advanced breast cancer. *Oncol Rep* 2005;14:513–20.
- [37] Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2007;18:299–304. doi:10.1093/annonc/mdl386.
- [38] Blazer DG, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26:5344–51. doi:10.1200/JCO.2008.17.5299.
- [39] Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994;73:2680–6.
- [40] Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004;240:1052–61; discussion 1061-1064.
- [41] Mentha G, Terraz S, Morel P, Andres A, Giostra E, Roth A, et al. Dangerous halo after neoadjuvant chemotherapy and two-step hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2009;96:95–103. doi:10.1002/bjs.6436.

- [42] Brouquet A, Zimmitti G, Kopetz S, Stift J, Julié C, Lemaistre A-I, et al. Multicenter validation study of pathologic response and tumor thickness at the tumor-normal liver interface as independent predictors of disease-free survival after preoperative chemotherapy and surgery for colorectal liver metastases. *Cancer* 2013;119:2778–88. doi:10.1002/cncr.28097.
- [43] Meijerink MR, van Waesberghe JHTM, van der Weide L, van den Tol P, Meijer S, van Kuijk C. Total-liver-volume perfusion CT using 3-D image fusion to improve detection and characterization of liver metastases. *Eur Radiol* 2008;18:2345. doi:10.1007/s00330-008-0996-8.
- [44] Cuenod CA, Leconte I, Siauve N, Resten A, Dromain C, Poulet B, et al. Early Changes in Liver Perfusion Caused by Occult Metastases in Rats: Detection with Quantitative CT. *Radiology* 2001;218:556–61. doi:10.1148/radiology.218.2.r01fe10556.
- [45] Dromain C. Contribution de l'imagerie à la compréhension de la maladie angiogénique : apport de la tomодensitométrie 2009:4.
- [46] Van Camp L, Deak P, Haspeslagh M, Coenegrachts K. A prospective clinical study using a dynamic contrast-enhanced CT-protocol for detection of colorectal liver metastases. *Eur J Radiol* 2018;107:143–8. doi:10.1016/j.ejrad.2018.08.022.
- [47] Kim SH, Kamaya A, Willmann JK. CT Perfusion of the Liver: Principles and Applications in Oncology. *Radiology* 2014;272:322–44. doi:10.1148/radiol.14130091.
- [48] Halpin SFS. Brain imaging using multislice CT: a personal perspective. *Br J Radiol* 2004;77 Spec No 1:S20-26. doi:10.1259/bjr/29004097.
- [49] Henderson E, Milosevic MF, Haider MA, Yeung IWT. Functional CT imaging of prostate cancer. *Phys Med Biol* 2003;48:3085–100.
- [50] Miles KA, Lee T-Y, Goh V, Klotz E, Cuenod C, Bisdas S, et al. Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Eur Radiol* 2012;22:1430–41. doi:10.1007/s00330-012-2379-4.
- [51] Kim KW, Lee JM, Kim JH, Klotz E, Kim H-C, Han JK, et al. CT Color Mapping of the Arterial Enhancement Fraction of VX2 Carcinoma Implanted in Rabbit Liver: Comparison With Perfusion CT. *Am J Roentgenol* 2011;196:102–8. doi:10.2214/AJR.09.3971.
- [52] Ng CS, Chandler AG, Wei W, Herron DH, Anderson EF, Kurzrock R, et al. Reproducibility of CT Perfusion Parameters in Liver Tumors and Normal Liver. *Radiology* 2011;260:762–70. doi:10.1148/radiol.11110331.

- [53] Ng CS, Raunig DL, Jackson EF, Ashton EA, Kelcz F, Kim KB, et al. Reproducibility of perfusion parameters in dynamic contrast-enhanced MRI of lung and liver tumors: effect on estimates of patient sample size in clinical trials and on individual patient responses. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:W134-140. doi:10.2214/AJR.09.3116.
- [54] Chandler A, Wei W, Anderson EF, Herron DH, Ye Z, Ng CS. Validation of motion correction techniques for liver CT perfusion studies. *Br J Radiol* 2012;85:e514–22. doi:10.1259/bjr/31999821.
- [55] Delmon V. Recalage déformable de projections de scanner X à faisceau conique n.d.:117.
- [56] Ng CS, Chandler AG, Wei W, Anderson EF, Herron DH, Kurzrock R, et al. Effect of dual vascular input functions on CT perfusion parameter values and reproducibility in Liver Tumors and Normal liver. *J Comput Assist Tomogr* 2012;36:388–93. doi:10.1097/RCT.0b013e318256b1e2.
- [57] Kanda T, Yoshikawa T, Ohno Y, Kanata N, Koyama H, Takenaka D, et al. CT hepatic perfusion measurement: Comparison of three analytic methods. *Eur J Radiol* 2012;81:2075–9. doi:10.1016/j.ejrad.2011.07.003.
- [58] Pandharipande PV, Krinsky GA, Rusinek H, Lee VS. Perfusion Imaging of the Liver: Current Challenges and Future Goals. *Radiology* 2005;234:661–73. doi:10.1148/radiol.2343031362.
- [59] Kim SH, Kamaya A, Willmann JK. CT Perfusion of the Liver: Principles and Applications in Oncology. *Radiology* 2014;272:322–44. doi:10.1148/radiol.14130091.
- [60] Sourbron S. Technical aspects of MR perfusion. *Eur J Radiol* 2010;76:304–13. doi:10.1016/j.ejrad.2010.02.017.
- [61] Assessment of tissue perfusion by contrast-enhanced ultrasound | SpringerLink n.d.
- [62] Ronot M, Lambert S, Daire J-L, Lagadec M, Doblaz S, Garteiser P, et al. Can we justify not doing liver perfusion imaging in 2013? *Diagn Interv Imaging* 2013;94:1323–36. doi:10.1016/j.diii.2013.06.005.
- [63] Parkin A, Robinson P, Baxter P, Leveson S, Wiggins P, Giles G. LIVER PERFUSION SCINTIGRAPHY - METHOD, NORMAL RANGE AND LAPAROTOMY CORRELATION IN 100 PATIENTS. *Nucl Med Commun* 1983;4:395–402.
- [64] Kudomi N, Slimani L, Järvisalo MJ, Kiss J, Lautamäki R, Naum GA, et al. Non-invasive estimation of hepatic blood perfusion from H2 15O PET images using tissue-derived arterial and portal input functions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1899–911. doi:10.1007/s00259-008-0796-z.

- [65] Van Beers BE, Leconte I, Materne R, Smith AM, Jamart J, Horsmans Y. Hepatic perfusion parameters in chronic liver disease: dynamic CT measurements correlated with disease severity. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:667–73. doi:10.2214/ajr.176.3.1760667.
- [66] Hashimoto K, Murakami T, Dono K, Hori M, Kim T, Kudo M, et al. Assessment of the severity of liver disease and fibrotic change: the usefulness of hepatic CT perfusion imaging. *Oncol Rep* 2006;16:677–83.
- [67] Wm T, L S, C K, K E, T H, H B, et al. Quantification of Hemodynamic Changes in Chronic Liver Disease: Correlation of Perfusion-CT Data with Histopathologic Staging of Fibrosis. *Acad Radiol* 2018. doi:10.1016/j.acra.2018.11.009.
- [68] Sahani DV, Holalkere N-S, Mueller PR, Zhu AX. Advanced hepatocellular carcinoma: CT perfusion of liver and tumor tissue--initial experience. *Radiology* 2007;243:736–43. doi:10.1148/radiol.2433052020.
- [69] Ippolito D, Sironi S, Pozzi M, Antolini L, Ratti L, Alberzoni C, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver disease: functional computed tomography with perfusion imaging in the assessment of tumor vascularization. *Acad Radiol* 2008;15:919–27. doi:10.1016/j.acra.2008.02.005.
- [70] Quantitative characterization of hepatocellular carcinoma and metastatic liver tumor by CT perfusion n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3864227/> (accessed April 12, 2019).
- [71] Paul SB, Gamanagatti S, Sreenivas V, Chandrashekhara SH, Mukund A, Gulati MS, et al. Trans-arterial chemoembolization (TACE) in patients with unresectable Hepatocellular carcinoma: Experience from a tertiary care centre in India. *Indian J Radiol Imaging* 2011;21:113–20. doi:10.4103/0971-3026.82294.
- [72] Yang HF, Du Y, Ni JX, Zhou XP, Li JD, Zhang Q, et al. Perfusion computed tomography evaluation of angiogenesis in liver cancer. *Eur Radiol* 2010;20:1424–30. doi:10.1007/s00330-009-1693-y.
- [73] Ippolito D, Capraro C, Casiraghi A, Cestari C, Sironi S. Quantitative assessment of tumour associated neovascularisation in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: role of dynamic-CT perfusion imaging. *Eur Radiol* 2012;22:803–11. doi:10.1007/s00330-011-2307-z.
- [74] Fischer MA, Kartalis N, Grigoriadis A, Loizou L, Stål P, Leidner B, et al. Perfusion computed tomography for detection of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Eur Radiol* 2015;25:3123–32. doi:10.1007/s00330-015-3732-1.

- [75] Sabir A, Schor-Bardach R, Wilcox CJ, Rahmanuddin S, Atkins MB, Kruskal JB, et al. Perfusion MDCT enables early detection of therapeutic response to antiangiogenic therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:133–9. doi:10.2214/AJR.07.2848.
- [76] De Robertis R, Tinazzi Martini P, Demozzi E, Puntel G, Ortolani S, Cingarlini S, et al. Prognostication and response assessment in liver and pancreatic tumors: The new imaging. *World J Gastroenterol* 2015;21:6794–808. doi:10.3748/wjg.v21.i22.6794.
- [77] Du F, Jiang R, Gu M, He C, Guan J. The clinical application of 320-detector row CT in transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for hepatocellular carcinoma. *Radiol Med (Torino)* 2015;120:690–4. doi:10.1007/s11547-015-0523-3.
- [78] Marquez HP, Karalli A, Haubenreisser H, Mathew RP, Alkadhi H, Brismar TB, et al. Computed tomography perfusion imaging for monitoring transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2017;91:160–7. doi:10.1016/j.ejrad.2017.03.014.
- [79] Ippolito D, Fior D, Franzesi CT, Capraro C, Casiraghi A, Leni D, et al. Tumour-related neoangiogenesis: functional dynamic perfusion computed tomography for diagnosis and treatment efficacy assessment in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2014;46:916–22. doi:10.1016/j.dld.2014.06.002.
- [80] Kaufmann S, Horger T, Oelker A, Beck S, Schulze M, Nikolaou K, et al. 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* 2015;84:2548–54. doi:10.1016/j.ejrad.2015.09.009.
- [81] Wimmer T, Steiner J, Talakic E, Stauber R, Quehenberger F, Portugaller RH, et al. Computed Tomography Perfusion Following Transarterial Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma: A Feasibility Study in the Early Period. *J Comput Assist Tomogr* 2017;41:708–12. doi:10.1097/RCT.0000000000000592.
- [82] Tamandl D, Waneck F, Sieghart W, Unterhumer S, Kölblinger C, Baltzer P, et al. Early response evaluation using CT-perfusion one day after transarterial chemoembolization for HCC predicts treatment response and long-term disease control. *Eur J Radiol* 2017;90:73–80. doi:10.1016/j.ejrad.2017.02.032.
- [83] Shi G-F, Wang Q, Li Z-G, Wang S-J, Du Y, Wang Y-N. [Blood supply of liver metastatic tumors observed by both CT arterial portography via superior mesenterica arterial and multi-slice spiral CT perfusion imaging]. *Ai Zheng Aizheng Chin J Cancer* 2007;26:1257–62.



- [84] Spira D, Schulze M, Sauter A, Brodoefel H, Brechtel K, Claussen C, et al. Volume perfusion-CT of the liver: Insights and applications. *Eur J Radiol* 2012;81:1471–8. doi:10.1016/j.ejrad.2011.04.010.
- [85] Leggett DA, Kelley BB, Bunce IH, Miles KA. Colorectal cancer: diagnostic potential of CT measurements of hepatic perfusion and implications for contrast enhancement protocols. *Radiology* 1997;205:716–20. doi:10.1148/radiology.205.3.9393526.
- [86] 4. Cancer colorectal métastatique | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépto-gastroentérologie et d'oncologie digestive n.d. <https://www.snfge.org/content/4-cancer-colorectal-metastatique> (accessed March 5, 2019).
- [87] Boonsirikamchai P, Asran MA, Maru DM, Vauthey J-N, Kaur H, Kopetz S, et al. CT findings of response and recurrence, independent of change in tumor size, in colorectal liver metastasis treated with bevacizumab. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:W1060-1066. doi:10.2214/AJR.11.6459.
- [88] Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2007;25:1753–9. doi:10.1200/JCO.2006.07.3049.
- [89] Anzidei M, Napoli A, Zaccagna F, Cartocci G, Saba L, Menichini G, et al. Liver metastases from colorectal cancer treated with conventional and antiangiogenic chemotherapy: evaluation with liver computed tomography perfusion and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2011;35:690–6. doi:10.1097/RCT.0b013e318230d905.
- [90] Bayle M, Clerc-Urmès I, Ayav A, Bronowicki J-P, Petit I, Orry X, et al. Computed tomographic perfusion with 160-mm coverage: comparative analysis of hepatocellular carcinoma treated by two transarterial chemoembolization courses relative to magnetic resonance imaging findings. *Abdom Radiol N Y* 2019;44:85–94. doi:10.1007/s00261-018-1714-x.
- [91] Vecchi CD. Intérêt du scanner de perfusion hépatique dans l'évaluation du cancer colique métastatique traité par bevacizumab n.d.:94.
- [92] Morsbach F, Pfammatter T, Reiner CS, Fischer MA, Sah B-R, Winklhofer S, et al. Computed tomographic perfusion imaging for the prediction of response and survival to transarterial radioembolization of liver metastases. *Invest Radiol* 2013;48:787–94. doi:10.1097/RLI.0b013e31829810f7.

- [93] Viganò L, Capussotti L, De Rosa G, De Saussure WO, Mentha G, Rubbia-Brandt L. Liver resection for colorectal metastases after chemotherapy: impact of chemotherapy-related liver injuries, pathological tumor response, and micrometastases on long-term survival. *Ann Surg* 2013;258:731–40; discussion 741–742. doi:10.1097/SLA.0b013e3182a6183e.
- [94] Chung W-S, Park M-S, Shin SJ, Baek S-E, Kim Y-E, Choi JY, et al. Response evaluation in patients with colorectal liver metastases: RECIST version 1.1 versus modified CT criteria. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:809–15. doi:10.2214/AJR.11.7910.
- [95] Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, Tamm EP, Benjamin RS, Johnson MM, et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1619–28. doi:10.2214/ajr.183.6.01831619.
- [96] Terayama N, Matsui O, Ueda K, Kobayashi S, Sanada J, Gabata T, et al. Peritumoral rim enhancement of liver metastasis: hemodynamics observed on single-level dynamic CT during hepatic arteriography and histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:975–80.
- [97] Lv W-F, Han J-K, Cheng D-L, Zhou C-Z, Ni M, Lu D. CT Perfusion Imaging Can Predict Patients' Survival and Early Response to Transarterial Chemo-Lipiodol Infusion for Liver Metastases from Colorectal Cancers. *Korean J Radiol* 2015;16:810–20. doi:10.3348/kjr.2015.16.4.810.
- [98] Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S, et al. Complete Response of Colorectal Liver Metastases After Chemotherapy: Does It Mean Cure? *J Clin Oncol* 2006;24:3939–45. doi:10.1200/JCO.2006.05.8727.
- [99] Sebah M, Allard M-A, Bosselut N, Dao M, Vibert E, Lewin M, et al. Evidence of intermetastatic heterogeneity for pathological response and genetic mutations within colorectal liver metastases following preoperative chemotherapy. *Oncotarget* 2016;7:21591–600. doi:10.18632/oncotarget.7809.
- [100] Bretas EAS, Torres US, Torres LR, Bekhor D, Saito Filho CF, Racy DJ, et al. Is liver perfusion CT reproducible? A study on intra- and interobserver agreement of normal hepatic haemodynamic parameters obtained with two different software packages. *Br J Radiol* 2017;90:20170214. doi:10.1259/bjr.20170214.
- [101] Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2004;15:460–6.

- [102] Lv W-F, Han J-K, Cheng D-L, Zhou C-Z, Ni M, Lu D. CT Perfusion Imaging Can Predict Patients' Survival and Early Response to Transarterial Chemo-Lipiodol Infusion for Liver Metastases from Colorectal Cancers. *Korean J Radiol* 2015;16:810–20. doi:10.3348/kjr.2015.16.4.810.

---

## RÉSUMÉ

**Objectif :** Le but de cette étude était d'évaluer la corrélation des cartes de perfusion hépatique scanographique, à l'aide d'une couverture de 160 mm, avec les résultats anatomopathologiques, pour les métastases hépatiques de cancers colorectaux (MH CCR) traitées par chimiothérapie néo-adjuvante et opérées, et de les comparer aux critères dimensionnels RECIST 1.1.

**Matériel et méthode :** 61 lésions (32 patients) de MH CCR traitées par chimiothérapie néo-adjuvante, ont été incluses entre décembre 2015 et octobre 2018.

Un scanner de perfusion hépatique avec couverture de 160 mm a été réalisé dans les 8 jours précédant la chirurgie.

Les paramètres de perfusion quantitatifs et les critères dimensionnels selon RECIST 1.1 ont été comparés à la réponse histologique des métastases à la chimiothérapie, définissant les groupes de réponse mineure ou majeure en fonction du Tumor Regression Grade (TRG).

Un seuil optimal a été calculé pour le critère de perfusion le plus performant.

**Résultats :** 29 lésions en réponse majeure et 32 lésions en réponse mineure ont été analysées.

Les BF, BV, HPBF et HABF (resp. TTP et MTT) des lésions rapportés à ceux du foie sain étaient significativement plus bas (resp. plus élevés) en cas de réponse majeure que de réponse mineure.

Le critère de perfusion le plus performant dans l'évaluation de la réponse au traitement est le flux sanguin BF avec un seuil optimal de 0.68.

Les critères de taille possèdent une sensibilité, une spécificité et des valeurs prédictives moins bonnes que les critères de perfusion hépatique, en particulier pour évaluer une bonne réponse tumorale, qu'ils sous estiment.

**Conclusion :** Il existe une très bonne corrélation entre les cartes de perfusion hépatique et les résultats anatomopathologiques pour les MH CCR.

Ces critères présentent de meilleures performances prédictives que les critères RECIST.

Le critère de perfusion le plus performant est le flux sanguin BF qui diminue fortement en cas de bonne réponse.

Une couverture de 160 mm est importante pour évaluer l'ensemble des lésions secondaires qui peuvent avoir une réponse différente au traitement.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Performance of 160mm coverage CT perfusion criteria and RECIST 1.1 criteria compared to histological data for assessment of tumor response of liver metastases following chemotherapy.

---

**THÈSE :** MÉDECINE SPECIALISÉE – RADIOLOGIE – ANNÉE 2019

---

**MOTS-CLÉS :** Liver neoplasms ; Perfusion Imaging; Colorectal neoplasms; Regional Blood Flow; Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

---

**INTITULÉ ET ADRESSE :**

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

---