



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2013

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Comparaison de protocoles d'acquisition monophasique et multiphasique en scanner
dans la détection des métastases hépatiques de cancers colo-rectaux avec
confrontation aux données anatomopathologiques.**

Présentée et soutenue publiquement le 16 Mai 2013 à 10 heures
Au Pôle Recherche

Par Olivier Fisch

Jury

Président : Monsieur le Professeur François-René Pruvot

Assesseurs : Monsieur le Professeur Olivier Ernst
Monsieur le Professeur Mohamed Hebbar

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Christophe Leroy

Travail du Service d'imagerie médicale du Professeur Ernst
Hôpital Claude Huriez

SOMMAIRE

RESUME	2
ABREVIATIONS	4
INTRODUCTION	5
1. Rappels sur le cancer colo-rectal :	5
2. Place de l'imagerie :	5
MATERIEL ET METHODE	8
1. Critères d'inclusion :	8
2. Critères d'exclusion :	8
3. Prise en charge chirurgicale et analyse anatomopathologique :	8
4. Protocole d'acquisition :	9
5. Protocole de relecture des examens :	10
6. Analyse statistique :	10
RESULTATS	12
1. Population étudiée :	12
2. Résultats radiologiques et anatomopathologiques :	12
2.1 Données radiologiques	12
2.2 Données anatomopathologiques :	13
3. Comparaison des résultats obtenus par les 2 lecteurs :	14
4. Corrélation anatomo-radiologique.	15
DISCUSSION	19
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	24
BIBLIOGRAPHIE	26

RESUME

Contexte : En France, le cancer colo-rectal représente le second cancer en terme de mortalité et le troisième en terme d'incidence. Le développement des techniques d'hépatectomie partielle a permis une nette amélioration du pronostic de la maladie au stade métastatique. L'imagerie, et particulièrement le scanner joue un rôle clé dans la surveillance des patients, permettant le diagnostic précoce des localisations secondaires hépatiques, à un stade où celles-ci sont encore accessibles à un traitement chirurgical. L'objet de ce travail est d'évaluer la performance de deux protocoles de scanner dans la détection de ces lésions hépatiques secondaires : le scanner multiphasique, protocole de référence, et un protocole monophasique au temps portal.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique dans laquelle nous avons inclus des patients opérés au CHRU de Lille de métastases hépatiques de cancers colo rectaux entre février 2005 et Avril 2010. Les critères d'inclusion étaient la réalisation d'un scanner multiphasique quatre phases dans le mois précédant la chirurgie et la disponibilité d'une preuve anatomopathologique des lésions secondaires hépatiques. Au total, 52 patients ont été inclus dans notre étude. Les imageries ont été réinterprétées par deux radiologues du service, indépendamment et en aveugle, avec analyse dans un premier temps du temps portal puis secondairement du protocole multiphasique. Les résultats de ces deux relectures ont été comparés aux données des compte rendus anatomopathologiques des pièces opératoires.

Résultats : Au total, les données histologiques rapportent l'existence de 97 métastases hépatiques et 87,6% d'entre elles ont été mises en évidence par les 2 protocoles de scanner. La sensibilité des 2 protocoles étudiés est identique pour la détection des MHCCR. La sensibilité est proche de 100% pour les lésions supra centimétriques et de 55% pour les lésions de 10 mm ou moins. La concordance des résultats intra et inter-

observateur est considérée comme bonne (Kappa >0,8). Les résultats des tests de corrélation intra-classe montrent une bonne reproductibilité inter-observateurs et inter-protocoles. La spécificité du protocole multiphasique est supérieure à celle du protocole monophasique au temps portal, respectivement 79,5% vs 71,1% (p=0,02). Cependant dans le cadre d'un suivi oncologique, le manque de spécificité du protocole monophasique peut être compensé par la comparaison aux imageries antérieures.

Conclusion : Au cours du suivi des patients, le scanner monophasique au temps portal peut suffire au diagnostic de MHCCR si un scanner multiphasique antérieur est disponible au moment de l'examen.

ABREVIATIONS

4P : Protocole 4 Phases.

CCR : Cancer Colo-rectal

EPO : Echographie Per Opérateur

HAS : Haute Autorité de Santé

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MHCCR : Métastases Hépatiques de Cancer Colo-rectal.

Pdc : Produit de contraste

ROI : Region Of Interest

TAP : Thoraco Abdomino Pelvien

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par Emission de Positron

TP : Temps Portal

UH : Unités Hounsfield

INTRODUCTION

1. Rappels sur le cancer colo-rectal :

Le cancer colo-rectal (CCR) est une tumeur fréquente. Avec 40500 nouveaux cas et 17000 décès par an, il représentait le troisième cancer en incidence et la seconde cause de décès par cancer en France en 2011 [1].

Au cours des vingt dernières années, des nombreux progrès ont été réalisés dans la prise en charge médicale et chirurgicale des patients atteints de CCR, notamment au stade métastatique de la maladie [2-6].

La prise en charge chirurgicale [7-8] des patients présentant des localisations secondaires hépatiques et pulmonaires résécables a permis une nette amélioration de la survie des patients au stade métastatique. Des études ont montré une survie globale à 5 ans de l'ordre de 30 à 40% chez les patients ayant bénéficié de résection chirurgicale de métastases hépatiques contre moins de 5% pour les patients non opérés, avec une survie médiane de 3,6 ans dans une méta-analyse publiée en 2012 [9-10].

Les facteurs pronostics sont une résection chirurgicale complète du primitif colique, le nombre et la taille des métastases, la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante et le statut ganglionnaire de la tumeur primitive (N+).

2. Place de l'imagerie :

Cette prise en charge chirurgicale peut être proposée pour les lésions dites résécables.

Cette décision dépend de plusieurs critères :

- l'état général du patient,
- la possibilité de contrôler la tumeur primitive,
- le caractère extirpable de la ou des métastases hépatiques,
- l'absence de métastases extra hépatiques (à l'exception des métastases pulmonaires contrôlables),

-une fonction hépatique post opératoire suffisante. [11-12]

Dans ce contexte, l'imagerie constitue un excellent outil diagnostique et pronostic, permettant une détection précoce des métastases hépatiques à un stade où le nombre et la taille des lésions permettent encore de proposer un traitement chirurgical [13].

L'imagerie permet également de compléter le bilan pré opératoire, en précisant l'aspect du foie sain sous jacent, et l'existence d'éventuelles variantes anatomiques, notamment vasculaires. Elle permet par ailleurs d'estimer la masse hépatique résiduelle post-opératoire (volumétrie hépatique) et de rechercher des extensions à distance pouvant contre indiquer le geste chirurgical ou modifier la conduite thérapeutique.

A l'heure actuelle, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande, à la découverte de la maladie, la réalisation d'un bilan d'extension initial par un scanner thoraco abdomino pelvien (TAP), puis une surveillance régulière des patients aux antécédents de CCR. Celle-ci associe tous les 6 mois : réalisation d'un scanner TAP, surveillance clinique, dosages de l'ACE et coloscopie, permettant ainsi de dépister précocement une récurrence de la maladie, locale ou à distance.

Ainsi, que ce soit au moment du diagnostic initial ou au cours du suivi, l'apport de l'imagerie est majeur dans la prise en charge de ces patients.

S'il a été montré que le TEP-scan et l'IRM sont plus sensibles et plus spécifiques dans la détection des métastases hépatiques de cancers colorectaux (MHCCR) [17-24], le scanner conserve une place de choix dans le suivi des patients compte tenu de sa plus grande disponibilité, son moindre coût et sa meilleure résolution spatiale [25-26].

De nombreuses études ont montré que la phase portale était la séquence de scanner la plus sensible pour la détection des MHCCR [14-16].

A notre connaissance, une seule autre étude a comparé l'efficacité des protocoles de scanner multiphasique (comprenant des phases artérielle, veineuse et tardive) et monophasique [27]. Néanmoins, il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations

quant au protocole de scanner à réaliser au cours du suivi. Par défaut, les équipes proposent un protocole complet, comprenant des spirales sans injection puis après injection aux temps artériel, portal et tardif si nécessaire.

Ce protocole complet engendre une importante irradiation pour le patient et ce d'autant plus que les examens sont amenés à être répétés régulièrement. De plus, la durée d'examen et le temps d'interprétation pour le radiologue sont plus longs.

Nous nous sommes interrogés sur la possibilité de réduction du nombre d'acquisitions tout en conservant une qualité d'examen similaire dans la détection des MHCCR.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du protocole monophasique au temps portal comparé à un protocole scannographique multiphasique classique dans le cadre de la détection des MHCCR lors du suivi des patients.

MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique, incluant des patients atteints de CCR et présentant des MHCCR.

1. Critères d'inclusion :

Les patients ont été sélectionnés parmi une cohorte de 238 patients opérés de MHCCR, entre Février 2005 et Avril 2010 au sein du service du Professeur Pruvot, Hôpital Claude Huriez, CHRU de Lille.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- présence de métastases hépatiques synchrones ou métachrones d'un cancer colo-rectal.
- réalisation d'une ou plusieurs métastasectomie hépatique,
- disponibilité du compte rendu anatomopathologique des pièces chirurgicales,
- présence d'un scanner abdomino-pelvien 4 phases réalisé au cours du mois précédant la chirurgie.

2. Critères d'exclusion :

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- absence de scanner datant de moins d'un mois avant la chirurgie,
- scanner ne comprenant pas quatre phases d'acquisition,
- compte rendus anatomopathologiques non disponibles ou non détaillés.

3. Prise en charge chirurgicale et analyse anatomopathologique :

En per opératoire, le geste de résection est guidé par les données du bilan d'imagerie pré opératoire. Un examen direct et une palpation systématique de l'ensemble du parenchyme hépatique sont pratiqués, associés dans certains cas à une échographie per opératoire (EPO) réalisée par un chirurgien expérimenté. Les lésions suspectes en imagerie, à l'examen clinique ou en EPO sont réséquées et transmises au Service

d'Anatomopathologie pour analyse. Les résultats ont été collectés auprès du Centre de Biologie et de Pathologie du CHRU de Lille (Service du Pr Copin).

Ces résultats n'ont pas été consultés avant la double lecture des examens scannographiques qui a donc été faite en aveugle. Par la suite, ils ont servi à confirmer le caractère métastatique des lésions suspectes décrites en imagerie par les 2 relecteurs.

L'analyse de ces comptes-rendus anatomopathologiques confirme que la majorité des pièces anatomiques sont orientées par le chirurgien, avec indication du segment hépatique et des rapports avec la capsule hépatique. Ces données ont permis de corréler de manière fiable les résultats d'imagerie à l'histologie.

4. Protocole d'acquisition :

Cette étude étant monocentrique, l'ensemble des examens ont été réalisés sur un scanner Philips Brilliance® 40 barrettes (*Philips Healthcare®*, *Eindhoven*).

Le protocole d'acquisition a consisté en une spirale centrée sur le foie sans injection, suivie d'une injection de produit de contraste iodé concentré à 350 milligrammes d'iode par millilitre. La quantité de produit de contraste injectée est adaptée au poids du patient, à raison de 2 cc/kg.

Après injection, trois spirales successives, aux temps artériel, portal et tardif sont réalisées. Pour la spirale abdominale artérielle, une région d'intérêt (ROI *Region Of Interest*) est placée dans l'aorte abdominale, avec un seuil fixé à 150 UH. La spirale démarre lorsque ce seuil est franchi. L'acquisition abdomino pelvienne au temps portal démarre 90 secondes après le début d'injection. La spirale tardive est réalisée à sept minutes.

5. Protocole de relecture des examens :

L'ensemble des examens ont été dans un premier temps anonymisés.

Les examens d'imagerie antérieurs, les comptes-rendus opératoires et les résultats anatomopathologiques, disponibles pour tous les patients, n'étaient pas consultés avant la relecture des examens tomodensitométriques.

Chaque scanner a été réinterprété indépendamment par deux radiologues de notre service, un interne (Lecteur 1) et un praticien hospitalier expérimenté (Lecteur 2).

Les séries ont été visionnées sur les consoles de scanner du service, avec des épaisseurs de coupe de 3 millimètres.

Deux relectures ont été réalisées, concernant uniquement le parenchyme hépatique :

- Une première relecture de l'examen multiphasique.
- Une seconde relecture, réalisée au minimum 6 semaines après la première, uniquement sur l'acquisition au temps portal.

Les résultats ont été reportés dans des grilles de lecture. Il y est consigné le nombre de lésions malignes et leur siège dans le parenchyme hépatique. Les lésions suspectes mais pour lesquelles il n'était pas possible de conclure sur les données de l'imagerie seules ont été considérées comme malignes.

La segmentation hépatique a été volontairement simplifiée, le foie étant scindé en 4 régions anatomiques et fonctionnelles: le segment I, le lobe gauche, le segment IV, et le foie droit (segments V à VIII).

Les résultats obtenus par ces deux doubles relectures en aveugle ont ensuite été confrontés aux données anatomopathologiques.

6. Analyse statistique :

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne et d'écart type pour les variables quantitatives et sous forme de fréquence et de pourcentage pour les variables qualitatives.

Un coefficient de Kappa a permis de mesurer la concordance entre les deux lecteurs ou les deux protocoles lorsque le résultat est binaire (présence/absence). Un coefficient >0.8 est considéré comme refléter une bonne concordance. Un coefficient >0.9 reflète une très bonne concordance.

La reproductibilité inter lecteurs ou inter protocoles sur le nombre de métastases détectées a été étudiée par le coefficient de corrélation intra-classe, selon la méthode de Fleiss.

Lorsque la valeur de ce coefficient est supérieure ou égale à 0.80 , la reproductibilité est considérée comme bonne. Un test de Wilcoxon apparié a permis de tester l'erreur de mesure systématique entre les 2 protocoles pour les mesures discordantes.

Un test de non infériorité n'a pas pu être réalisé car il s'agit d'un test paramétrique ne pouvant être appliqué à notre type population.

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS software version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC 25513). Un $p < 0,05$ a été considéré comme significatif.

RESULTATS

1. Population étudiée :

Cinquante deux patients ont été inclus dans la période de l'étude. Le sex-ratio est de 1,6 (32 hommes et 20 femmes) et l'âge moyen de la population est de $62,4 \pm 10,1$ ans.

Les lésions primitives se répartissent en 40 lésions coliques et 12 lésions rectales.

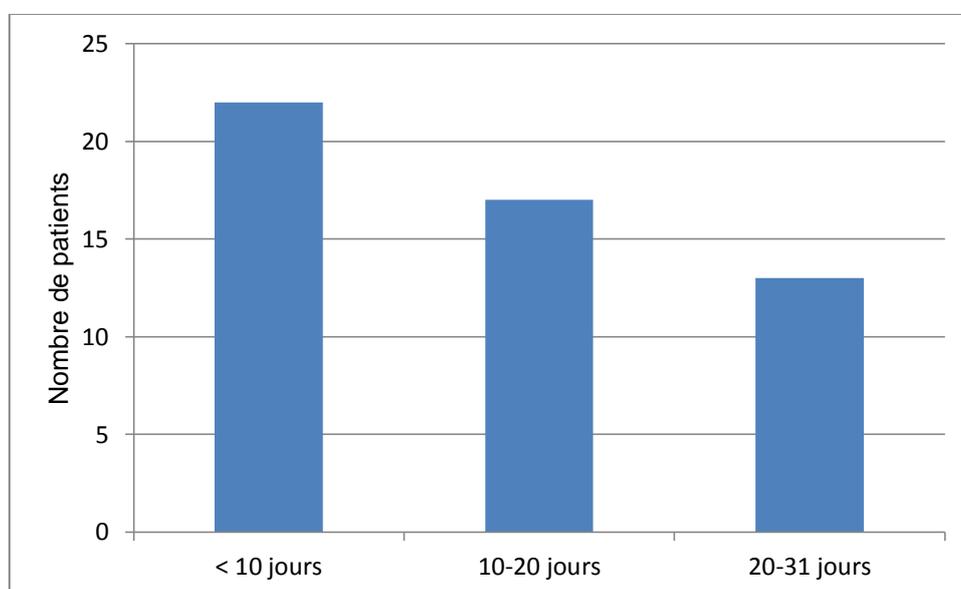
Trente-sept patients avaient bénéficié d'une chimiothérapie et 2 patients d'une embolisation portale en pré opératoire.

2. Résultats radiologiques et anatomopathologiques :

2.1 Données radiologiques

Les scanners pré opératoires ont été réalisés en moyenne 12,7 jours avant l'intervention chirurgicale (intervalle : 1 à 31 jours).

Figure 1 : Répartition des patients en fonction du délai entre la réalisation du scanner et la prise en charge chirurgicale.



2.2 Données anatomopathologiques :

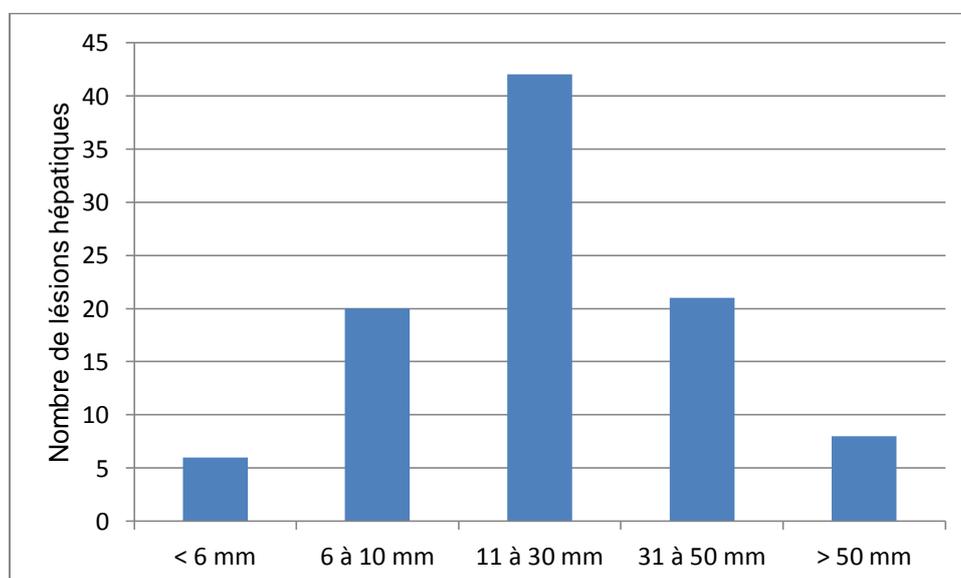
Cinquante deux compte rendus anatomopathologiques ont été analysés, dénombant un total de 97 métastases hépatiques, soit en moyenne $1,87 \pm 1,35$ lésions par patients. Au maximum, on a dénombré 6 lésions hépatiques secondaires chez un patient, et 28 patients (54%) présentent une métastase unique.

Pour trois patients, il n'a pas été retrouvé de lésion d'adénocarcinome sur les pièces de résection hépatiques :

- Pour 2 d'entre eux, les lésions décrites en imagerie correspondent à de la nécrose. Il est à noter qu'un de ces 2 patients avait bénéficié de chimiothérapie pré opératoire.
- Pour le 3eme patient, l'étude anatomopathologique conclue à un hémangiome. Celui-ci présentait des caractéristiques atypiques en scanner.

Concernant la taille des lésions secondaires hépatiques, le diamètre moyen est de $26 \pm 22,1$ mm (intervalle : 2 à 170 mm). La répartition des lésions par taille est présentée dans la **Figure 2**.

Figure 2 : Répartition de la taille des lésions secondaires hépatiques.



On observe que 27% des lésions (26 métastases hépatiques) ont un diamètre inférieur ou égal à 10 mm.

3. Comparaison des résultats obtenus par les 2 lecteurs :

Nous rappelons que chaque lecteur a réinterprété en aveugle les 2 protocoles de scanner, avec un intervalle de temps entre les 2 lectures de six semaines au moins. Nous nous sommes intéressés à la concordance existant entre ces différentes interprétations (**Tableau 1**).

La concordance entre les deux lecteurs est bonne avec un coefficient Kappa supérieur à 0,8 pour l'analyse des deux protocoles.

De même, la concordance est également satisfaisante pour chaque lecteur pris indépendamment entre les résultats obtenus avec le protocole multiphasique et ceux obtenus avec le protocole monophasique au temps portal.

Tableau 1 : Concordance intra et inter observateur sous la forme de coefficient de corrélation Kappa. Un coefficient $>0,8$ est considéré comme une corrélation satisfaisante, et la corrélation est considérée comme excellente si Kappa est $>0,9$.

Versus	Concordance Inter-observateurs		Concordance Intra-observateurs		L1 + 2 TP
	L1 TP	L2 4P	L1 4P	L2 TP	
L1 TP			0.90		
L1 4P		0,81			
L2 TP	0.95				
L2 4P				0,86	
L1 + 2 4P					0.83

L1 : Lecteur 1 ; L2 : lecteur 2 ; 4P : protocole 4 phases ; TP : temps portal seul

L'analyse de la reproductibilité des résultats obtenus grâce aux deux protocoles d'imagerie a été faite par le calcul d'un coefficient de corrélation intra classe, selon la méthode de Fleiss.

Ce test a permis de démontrer une bonne reproductibilité des résultats inter observateurs et une très bonne reproductibilité entre les résultats obtenus avec les deux protocoles. Les valeurs de Kappa obtenues sont supérieures à 0,8. Les résultats figurent dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 : Coefficients de corrélation intra classe, en fonction des valeurs de Kappa.

	Lecteur 1 TP vs Lecteur 2 TP	Lecteur 1 4P vs Lecteur 2 4P	TP vs 4P
Reproductibilité : Kappa	0,80	0,87	0,93

4P : protocole 4 phases ; TP : temps portal seul

4. Corrélation anatomo-radiologique.

Au temps portal, les lecteurs 1 et 2 décrivent respectivement 120 et 126 lésions suspectes. Parmi ces lésions décrites, 85 correspondent à des lésions malignes en anatomopathologie soit 87,6%.

Lors de la relecture des examens 4 phases, le lecteur 1 décrit 111 lésions suspectes et le lecteur 2 en décrit 109. Elles correspondent respectivement à 86 (88,7%) et 84 (86,6%) lésions malignes en anatomopathologie.

Les données de sensibilité et de spécificité pour chaque examen et chaque lecteur sont résumées dans le **Tableau 3**.

La sensibilité globale (lecteur 1 + lecteur 2) est identique pour le temps portal et pour le protocole 4 phases, estimée à 87,6%.

Tableau 3: Données de sensibilité et de spécificité dans la détection des lésions métastatiques pour les 2 protocoles pour chaque lecteur et globale (lecteur 1 + 2)

	Lecteur 1		Lecteur 2		Lecteurs 1 et 2	
	TP	4P	TP	4P	TP	4P
Sensibilité globale	87,6	88,7	87,6	86,6	87,6	87,6
Sensibilité lésions ≤ 10 mm	53,8	57,7	53,8	53,8	53,8	55,8
Sensibilité lésions > 10 mm	100	100	100	98,9	100	99,3
Spécificité	72,5	79,3	69,8	79,8	71,1	79,5

4P : protocole 4 phases ; TP : temps portal seul

Nous avons réalisé une analyse de sous groupe en fonction de la dimension des lésions, afin de corrélérer le taux de détection à la taille. Le seuil a été placé à 10 mm. Ce seuil correspond en effet dans la littérature à la valeur en dessous de laquelle la sensibilité du scanner pour la détection des lésions chute.

Pour les lésions supra centimétriques, le taux de détection est de 100% sur le temps portal seul et de 99,3% pour le protocole 4 phases (une lésion de 11 mm a été manquée par l'un des lecteurs). La différence n'est pas significative.

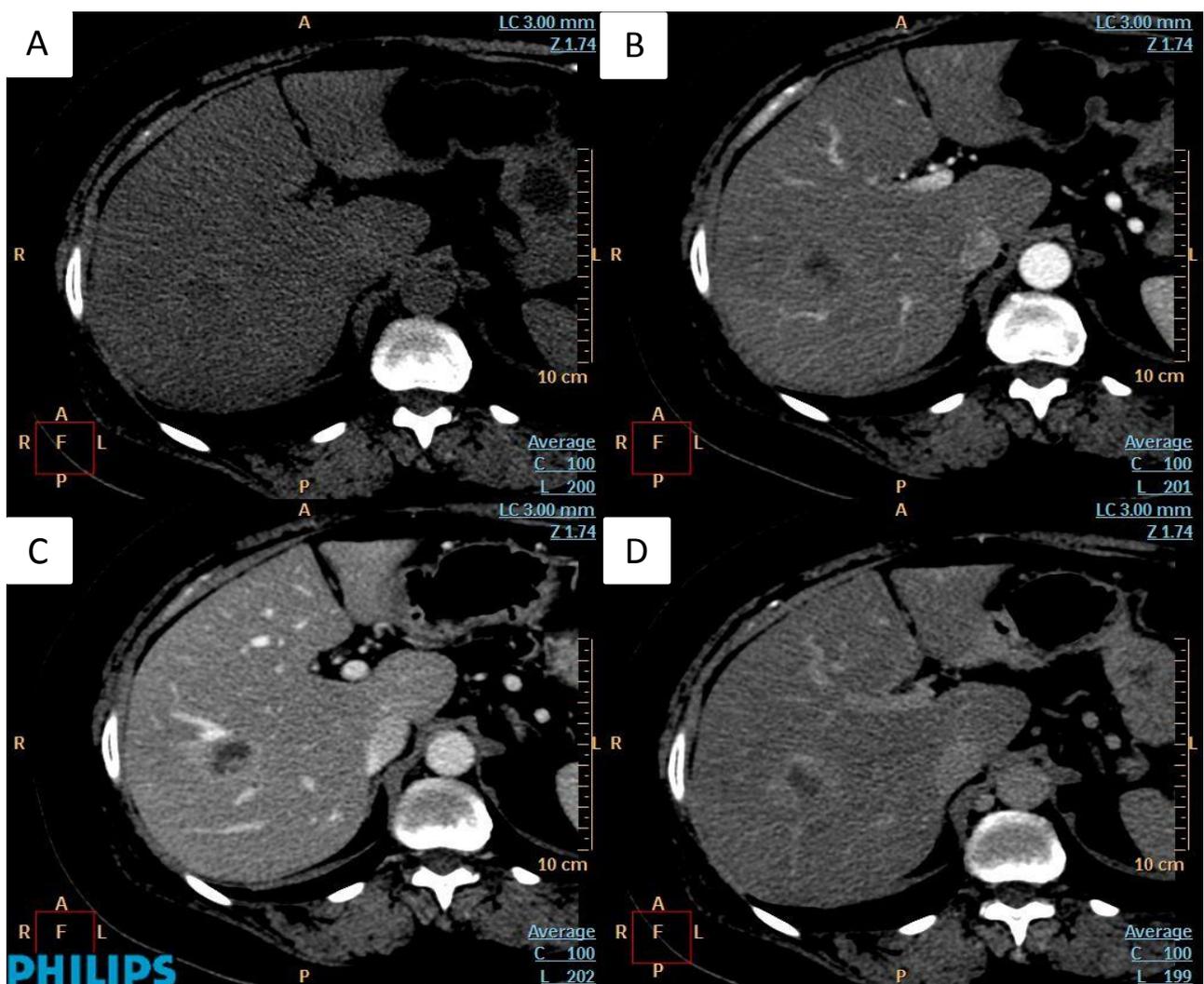
Concernant le taux de détection des lésions infra-centimétriques, la performance est comparable avec le protocole multiphasique ou le protocole monophasique au temps portal (respectivement 55,8% vs 53,8%, NS).

Il n'y a donc pas de différence significative de sensibilité entre les deux protocoles pour la détection des métastases hépatiques, quelle que soit leur taille, chez les deux lecteurs.

En revanche, la spécificité diffère de manière significative ($p=0.02$) entre les deux protocoles puisque la spécificité est de 71,1% pour le protocole portal seul contre 79,5% pour le protocole 4 phases.

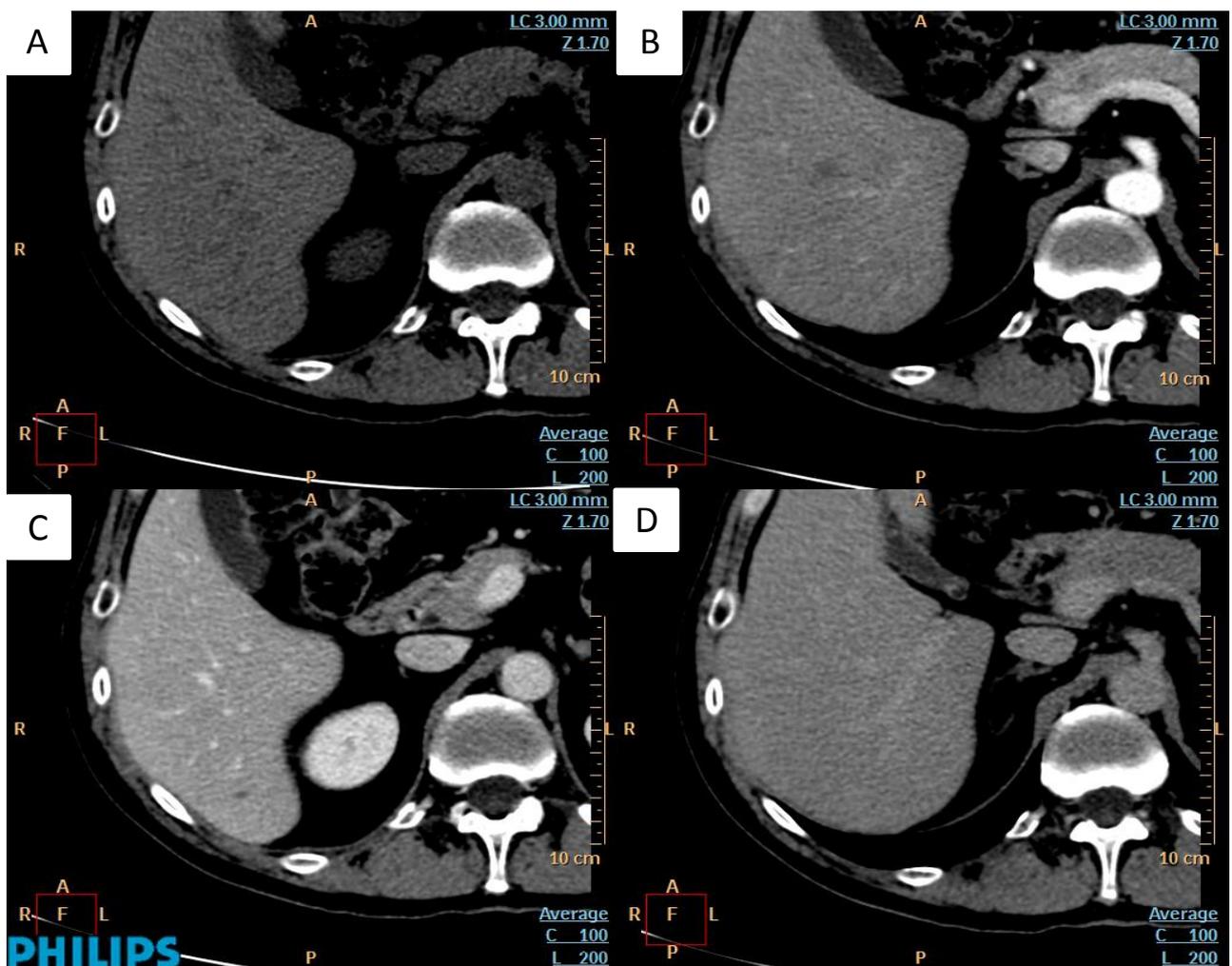
La **figure 3** montre l'aspect typique d'une métastase hépatique de cancer colo-rectal.

Figure 3 : Métastase hépatique de cancer colo-rectal, sans injection (A) et aux temps artériel (B), portal (C) et tardif (D). Le contraste parenchyme hépatique/lésion est le meilleur au temps portal. A noter la couronne de rehaussement péri-lésionnelle, inconstant mais typique, visible aux temps artériel, portal et tardif.



L'une des métastases hépatiques infracentimétrique visualisée est présentée dans la figure 4.

Figure 4 : lésion hépatique infracentimétrique dans le segment 6. Séquences sans injection (A) et aux temps artériel (B), portal (C) et tardif (D). La lésion n'est visible qu'au temps portal.



DISCUSSION

La sensibilité du scanner dans la détection des MHCCR a été étudiée dans de nombreux travaux et les résultats observés restent hétérogènes.

Le **Tableau 4** présente les valeurs de sensibilité du scanner dans la détection des MHCCR dans les principales études :

Tableau 1: Valeurs de sensibilité du scanner dans la détection des MHCCR

	Sensibilité Globale	Sensibilité petites lésions	Sensibilité grandes lésions
Wicherts <i>et al</i> [27]	60 à 77	NR	NR
Ramos <i>et al.</i> [23]	82.9	96	51
Soyer <i>et al.</i> [15]	91.5	33.3 < 5 mm 94.1 6 à 10 mm	100
Kuszyk <i>et al.</i> [16]	81	56	91

Les données sont représentées sous la forme de pourcentage.

Wicherts *et al* a comparé la sensibilité et la spécificité des protocoles de scanner au temps portal seul et un protocole triphasique aux temps artériel, portal et tardif chez 53 patients.

L'étude de Ramos *et al* a porté sur 67 patients. Un protocole scanner multiphasique unique incluant des phases artérielle, veineuse et tardive a été utilisé, et les résultats tomodensitométriques ont été comparés à ceux obtenus au PET scan. Pour ces 2 études, le gold standard était l'EPO et les résultats d'imagerie étaient corrélés à l'anatomopathologie.

Soyer *et al* a étudié la sensibilité respective des phases sans injection, artérielle et portale chez 32 patients. La valeur de sensibilité reportée dans le tableau est la plus haute

obtenue, pour le temps portal. Le gold standard est également représenté par l'association de l'examen per opératoire du foie, l'EPO et l'analyse histologique.

Le travail de Kuszyk *et al*, publié en 1995 dans lequel 21 patients ont été inclus comporte une spirale unique au temps portal. La palpation hépatique per opératoire et l'histologie ont été pris comme gold standard. L'usage de l'échographie per opératoire n'est pas clairement précisé.

A notre connaissance, seule l'étude de Wicherts *et al*. a comparé les protocoles de scanner monophasique au temps portal et de scanner multiphasique (incluant le temps artériel, portal et tardif) [27]. Celle-ci retrouve des sensibilités variables de 67 à 75% pour le temps portal, et 65 à 77% pour le scanner multiphasique.

Dans notre étude comme dans celle de Wicherts *et al.*, il n'existe pas de différence significative entre les deux protocoles pour deux des relecteurs. En revanche, une différence significative existe chez le troisième relecteur de l'étude Néerlandaise, mais avec une variation de sensibilité faible estimée à 3% (70% pour le temps portal seul contre 73% pour le protocole multiphasique, $p < 0.05$) pour la détection des MHCCR.

Le protocole multiphasique que nous avons utilisé dans notre étude diffère de celui proposé par Wicherts *et al*. En effet, nous avons intégré une spirale sans injection au début de l'examen. L'ajout de cette séquence ne semble pas avoir d'apport notable dans la sensibilité du protocole multiphasique pour dépister les localisations secondaires hépatiques.

Les résultats que nous avons obtenus dans notre travail en terme de sensibilité de détection des MHCCR sont supérieurs à ceux des études précédemment citées dont celle de Wicherts.*et al* Plusieurs explications sont envisageables : Tout d'abord, il existe un biais dans notre étude pouvant influencer la performance des radiologues et donc la détection des lésions hépatiques. En effet, ceux ci étant informés du contexte clinique, la

relecture s'est concentrée sur l'analyse fine du parenchyme hépatique uniquement et a « sensibilisé » la détection des MHCCR par rapport à une situation clinique plus classique. Une autre explication potentielle de nos résultats tient à l'un des points forts de ce travail : le délai réduit entre le bilan d'imagerie et la prise en charge chirurgicale. Notre étude étant rétrospective, nous avons choisi d'inclure uniquement des patients ayant eu un scanner dans le mois précédant la chirurgie. Ce point constituait d'ailleurs une critique faite au travail de Wicherts *et al*, dans lequel le délai moyen imagerie pré opératoire/chirurgie était de 35 jours (intervalle : 3 à 87). Le délai moyen assez court (12,7 jours ; 1 à 31) que nous avons obtenu permet d'obtenir une corrélation entre imagerie et anatomopathologie plus fidèle et peut contribuer à la meilleure sensibilité obtenue dans cette étude, limitant l'apparition de lésions d'intervalle.

Par ailleurs, la taille des lésions semble aussi influencer les performances de détection des examens. En effet, dans une méta-analyse publiée en 2002, Van Erkel *et al*. ont constaté la grande variabilité d'une étude à l'autre des résultats de sensibilité pour le scanner dans la détection des MHCCR et ont tenté de déterminer les facteurs expliquant ces variations. Cette étude a montré que ces variations étaient directement corrélées à la proportion de lésions infracentimétriques incluses dans l'étude [28]. Cela semble logique dans la mesure où ces lésions sont les plus difficiles à dépister.

Van Erkel *et al* ont montré que le ratio de petites lésions est plus élevé lorsque le gold standard utilisé est l'échographie per opératoire (EPO). Ils montrent donc que la sensibilité du scanner dans la détection des MHCCR est inversement proportionnelle au ratio de petites métastases et donc à l'usage systématique de l'EPO comme gold standard.

Ainsi, il rapporte l'étude de Lencioni *et al* [29], dans laquelle la sensibilité rapportée est de 94% (34/36), mais avec un ratio de petites lésions de 25% (9/36), et l'EPO n'était pas réalisée systématiquement. A l'inverse, dans les études où l'EPO a été systématique, le ratio de petites métastases est supérieur à 30% (jusqu'à 45% (61/135) dans l'étude de Pijl

et al publiée en 1998[30]), et la sensibilité globale chute (55% (74/135) dans l'étude sus-citée).

Notre population inclut 26 métastases de taille inférieure ou égale à 10 mm, soit 26,8% de l'ensemble des lésions. Cette valeur est dans les normes de la littérature. Ne disposant des données opératoires pour l'ensemble des patients, nous n'avons pas pu détailler dans quelle proportion l'EPO a pu être réalisée dans notre série.

Cependant, l'ensemble de ces données peuvent expliquer en partie pourquoi nos résultats de sensibilité du scanner sont plus élevés que certaines données de la littérature, en particulier des travaux dans lesquels l'EPO a servi de référence.

Concernant la spécificité des protocoles, les résultats que nous avons obtenus sont confortés par ceux de l'étude de Wicherts *et al*. En effet, une nette différence de spécificité existe entre les deux protocoles, la meilleure spécificité étant obtenue par l'acquisition 4 phases. Ces résultats restent concordant avec la littérature : en effet, comme l'a démontré l'étude de Soyer *et al* [15], la séquence portale est la plus sensible, mais les séquences complémentaires réalisées aident à la caractérisation lésionnelle.

Ainsi la séquence artérielle apporte des informations sur le caractère hyper (carcinome hépatocellulaire, angiome, hyperplasie nodulaire focale) ou hypovasculaire (kyste, métastase) d'une lésion, et sa cinétique de rehaussement.

La séquence tardive permet elle de distinguer les lésions secondaires prenant le contraste tardivement de certaines lésions bénignes, notamment des kystes, et ainsi d'améliorer la caractérisation des lésions de petite taille.

Cet inconvénient représenté par la faible spécificité d'un scanner monophasique au TP ne remet pas pour autant en cause notre hypothèse de départ, mais nous amène à poser des conditions à la substitution d'un scanner multiphasique par un scanner monophasique au TP. En effet, dans notre étude, chaque scanner a été consulté isolément sans recourir aux imageries antérieures. Dans le cadre du suivi des patients en oncologie, l'interprétation

d'un examen ne s'envisage pas sans une confrontation aux imageries antérieures, afin de juger de l'évolutivité de la maladie ou de la réponse thérapeutique.

Compte tenu de ces résultats, nous estimons donc que dans le cadre du suivi oncologique d'un patient atteint de CCR, si des imageries antérieures de bonne qualité ont été réalisées, un scanner monophasique au TP peut être proposé afin de dépister des lésions secondaires hépatiques. Un scanner multiphasique, comprenant au minimum trois phases (sans injection, artériel et portal) doit donc être disponible, permettant de caractériser l'ensemble des éventuelles lésions hépatiques pré existantes (kystes, angiomes, etc.).

Ainsi, lors du bilan d'imagerie initial réalisé à la découverte de la maladie, un scanner multiphasique trois ou quatre phases est nécessaire. Par la suite, un protocole monophasique pourra être entrepris pour chaque examen de suivi, interprété comparativement au scanner complet initial. En cas d'apparition de lésions suspectes ou douteuses, le radiologue pourra demander la réalisation d'une spirale complémentaire au temps tardif. En cas d'indisponibilité des imageries antérieures (suivi antérieur dans un autre centre, perte des données), la réalisation d'un nouveau scanner multiphasique sera nécessaire et pourra servir de base pour le suivi.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Bien que la sensibilité des 2 protocoles dans la détection des MHCCR soit élevée, la question de l'amélioration de la détection des lésions hépatiques par l'imagerie reste ouverte. En scanner, l'acquisition pendant une artériographie est depuis longtemps connue pour avoir une très bonne sensibilité [31,32], voire la plus haute sensibilité, supérieure à celle obtenue en IRM [33]. Cependant, sa mise en œuvre difficile (cathétérisme per cutanée de l'artère mésentérique supérieure), son caractère invasif et un taux élevé de faux positifs limitent fortement le développement de cette technique.

Une autre possibilité est proposée par Brodoefel *et al* [34]. Celui ci propose de lancer l'acquisition au temps portal non pas à un temps fixe prédéfini (90 secondes après le début de l'injection dans notre protocole) ou selon un seuil de rehaussement dans l'aorte abdominale, mais selon un seuil placé directement dans le parenchyme hépatique. Ainsi, avant l'acquisition, un ROI est positionné dans le parenchyme hépatique. Après injection, la spirale démarre automatiquement dès que le seuil de 50 UH est atteint. Il décrit grâce à cette méthode une plus grande reproductibilité du rehaussement hépatique obtenu et une meilleure sensibilité dans la détection des lésions hypovasculaires.

D'autres innovations dans le domaine de l'imagerie laissent entrevoir une amélioration de la sensibilité et de la spécificité dans le dépistage des MHCCR: en IRM, le développement de pdc spécifiques, captés par les hépatocytes, tels que les oxydes de fer super paramagnétiques (*Super Paramagnetic Iron Oxyd* SPIO) offrent de biens meilleures sensibilité et spécificité dans la détection et la caractérisation des lésions hépatiques, notamment des lésions infracentimétriques [35-38].

En échographie, le développement des pdc a permis une nette amélioration de la sensibilité et de la spécificité de l'échographie pour la détection et la caractérisation des

lésions hépatiques. Ces pdc ont l'avantage d'avoir très peu de contre-indications et d'effets indésirables. Ils permettent également une étude dynamique du parenchyme hépatique, évaluant en particulier la cinétique de rehaussement d'un nodule en continu.

Enfin, l'échographie per opératoire [39] systématique paraît être un excellent complément aux imageries non invasives, permettant de dépister les lésions non décrites lors des bilans pré opératoires, de préciser la nature de lésions suspectes et de compléter si besoin le geste chirurgical en per opératoire.

En conclusion, il n'existe pas de différence significative entre les deux protocoles étudiés dans la détection des MHCCR. Le recours à un protocole d'imagerie simplifié, moins irradiant et moins long semble donc possible sans baisse de sensibilité, mais à condition de respecter certains pré-requis. En effet, compte tenu de la plus faible spécificité du protocole monophasique, l'utilisation de celui-ci doit être réservée aux patients pour lesquels un bilan d'imagerie antérieur exhaustif est disponible au moment de l'interprétation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Volet J, de Mestier L, Ehrhard F, Bouché O. [News in management of colo-rectal cancer at JFHOD 2012 meeting]. *Bull Cancer*. 2012 Jun;99(6):703–13.
2. Grundmann RT, Hermanek P, Merkel S, Germer C-T, Grundmann RT, Hauss J, et al. [Diagnosis and treatment of colo-rectal liver metastases - workflow]. *Zentralbl Chir*. 2008 Jun;133(3):267–84.
3. Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG, et al. Resection of the liver for colo-rectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survivors. *Dis. Colon Rectum*. 1988 Jan;31(1):1–4.
4. Sugihara K, Uetake H. Therapeutic strategies for hepatic metastasis of colo-rectal cancer: overview. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012 Sep;19(5):523–7.
5. Osada S, Imai H, Sasaki Y, Tanaka Y, Tokuyama Y, Okumura N, et al. Strategy for synchronous and multiple liver metastasis. *Hepatogastroenterology*. 2012 Feb;59(113):198–203.
6. Ruers T, Bleichrodt RP. Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results. *Eur. J. Cancer*. 2002 May;38(7):1023–33.
7. Mayo SC, Pulitano C, Marques H, Lamelas J, Wolfgang CL, de Saussure W, et al. Surgical management of patients with synchronous colo-rectal liver metastasis: a multicenter international analysis. *J. Am. Coll. Surg*. 2013 Apr;216(4):707–16.
8. Sakamoto Y, Sakaguchi Y, Oki E, Minami K, Toh Y, Okamura T. Surgical Outcomes After Resection of Both Hepatic and Pulmonary Metastases From Colo-rectal Cancer. *World journal of surgery* [Internet]. 2012 Jul 11 [cited 2012 Sep 8]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22782440>
9. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. Survival after liver resection in metastatic colo-rectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*. 2012;4:283–301.
10. Schüle S, Dittmar Y, Knösel T, Krieg P, Albrecht R, Settmacher U, et al. Long-term results and prognostic factors after resection of hepatic and pulmonary metastases of colo-rectal cancer. *Int J Colo-rectal Dis* [Internet]. 2012 Aug 11 [cited 2012 Sep 8]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22885838>
11. Marín C, Robles R, López Conesa A, Torres J, Flores DP, Parrilla P. Outcome of strict patient selection for surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colo-rectal cancer. *Dis. Colon Rectum*. 2013 Jan;56(1):43–50.

12. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colo-rectal liver metastases. *Oncologist*. 2008 Jan;13(1):51–64.
13. Martínez L, Puig I, Valls C. Colo-rectal liver metastases: Radiological diagnosis and staging. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Dec;33 Suppl 2:S5–16.
14. Abdelmoumene A, Chevallier P, Chalaron M, Schneider F, Verdun FR, Frascarolo P, et al. Detection of liver metastases under 2 cm: comparison of different acquisition protocols in four row multidetector-CT (MDCT). *Eur Radiol*. 2005 Sep;15(9):1881–7.
15. Soyer P, Pocard M, Boudiaf M, Abitbol M, Hamzi L, Panis Y, et al. Detection of hypovascular hepatic metastases at triple-phase helical CT: sensitivity of phases and comparison with surgical and histopathologic findings. *Radiology*. 2004 May;231(2):413–20.
16. Kuszyk BS, Bluemke DA, Urban BA, Choti MA, Hruban RH, Sitzmann JV, et al. Portal-phase contrast-enhanced helical CT for the detection of malignant hepatic tumors: sensitivity based on comparison with intraoperative and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1996 Jan;166(1):91–5.
17. Akiyoshi T, Oya M, Fujimoto Y, Kuroyanagi H, Ueno M, Yamaguchi T, et al. Comparison of preoperative whole-body positron emission tomography with MDCT in patients with primary colo-rectal cancer. *Colo-rectal Dis*. 2009 Jun;11(5):464–9.
18. Borson O, Frering V, Gaillard C, Pellet O, Barral FG, Valette PJ. [General review of the value of hepatic MRI in the diagnosis and preoperative staging of liver metastasis from colon and rectum cancer]. *Ann Chir*. 1999;53(5):397–405.
19. Kanematsu M, Kondo H, Goshima S, Kato H, Tsuge U, Hirose Y, et al. Imaging liver metastases: review and update. *Eur J Radiol*. 2006 May;58(2):217–28.
20. Mainenti PP, Mancini M, Mainolfi C, Camera L, Maurea S, Manchia A, et al. Detection of colo-rectal liver metastases: prospective comparison of contrast enhanced US, multidetector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticulo-endothelial cell specific contrast agents. *Abdom Imaging*. 2010 Oct;35(5):511–21.
21. Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, Sou H, Nakajima H, Sano K, et al. Diagnosis of colo-rectal hepatic metastases: comparison of contrast-enhanced CT, contrast-enhanced US, superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI, and gadoxetic acid-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2011 Aug;34(2):326–35.
22. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colo-rectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010 Dec;257(3):674–84.

23. Ramos E, Valls C, Martinez L, Lladó L, Torras J, Ruiz S, et al. Preoperative staging of patients with liver metastases of colo-rectal carcinoma. Does PET/CT really add something to multidetector CT? *Ann. Surg. Oncol.* 2011 Sep;18(9):2654–61.
24. Xu L-H, Cai S-J, Cai G-X, Peng W-J. Imaging diagnosis of colo-rectal liver metastases. *World J. Gastroenterol.* 2011 Nov 14;17(42):4654–9.
25. Frankel TL, Gian RK, Jarnagin WR. Preoperative imaging for hepatic resection of colo-rectal cancer metastasis. *J Gastrointest Oncol.* 2012 Mar;3(1):11–8.
26. Kopp AF, Heuschmid M, Claussen CD. Multidetector helical CT of the liver for tumor detection and characterization. *Eur Radiol.* 2002 Apr;12(4):745–52.
27. Wicherts DA, de Haas RJ, van Kessel CS, Bisschops RHC, Takahara T, van Hillegersberg R, et al. Incremental value of arterial and equilibrium phase compared to hepatic venous phase CT in the preoperative staging of colo-rectal liver metastases: an evaluation with different reference standards. *Eur J Radiol.* 2011 Feb;77(2):305–11.
28. Van Erkel AR, Pijl MEJ, van den Berg-Huysmans AA, Wasser MNJM, van de Velde CJH, Bloem JL. Hepatic metastases in patients with colo-rectal cancer: relationship between size of metastases, standard of reference, and detection rates. *Radiology.* 2002 Aug;224(2):404–9.
29. Lencioni R, Donati F, Cioni D, Paolicchi A, Cicorelli A, Bartolozzi C. Detection of colo-rectal liver metastases: prospective comparison of unenhanced and ferumoxides-enhanced magnetic resonance imaging at 1.5 T, dual-phase spiral CT, and spiral CT during arterial portography. *Magma New York N.* 1998 Dec;7(2):76–87.
30. Pijl ME, Wasser MN, van Persijn van Meerten EL, Gratama JW, van de Velde CJ, Hermans J, et al. Comparison of inversion-recovery gradient- and spin-echo and fast spin-echo techniques in the detection and characterization of liver lesions. *Radiology.* 1998 Nov;209(2):427–34.
31. Schwartz L, Brody L, Brown K, Covey A, Tuorto S, Mazumdar M, et al. Prospective, blinded comparison of helical CT and CT arterial portography in the assessment of hepatic metastasis from colo-rectal carcinoma. *World J Surg.* 2006 Oct;30(10):1892–1899; discussion 1900–1901.
32. Valls C, Lopez E, Gumà A, Gil M, Sanchez A, Andía E, et al. Helical CT versus CT arterial portography in the detection of hepatic metastasis of colo-rectal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 1998 May;170(5):1341–7.
33. Nomura K, Kadoya M, Ueda K, Fujinaga Y, Miwa S, Miyagawa S. Detection of hepatic metastases from colo-rectal carcinoma: comparison of histopathologic features of anatomically resected liver with results of preoperative imaging. *J. Clin. Gastroenterol.* 2007 Sep;41(8):789–95.

34. Brodoefel H, Tognolini A, Zamboni GA, Gourtsoyianni S, Claussen CD, Raptopoulos V. Standardisation of liver MDCT by tracking liver parenchyma enhancement to trigger imaging. *Eur Radiol.* 2012 Apr;22(4):812–20.
35. Coenegrachts K, De Geeter F, ter Beek L, Walgraeve N, Bipat S, Stoker J, et al. Comparison of MRI (including SS SE-EPI and SPIO-enhanced MRI) and FDG-PET/CT for the detection of colo-rectal liver metastases. *Eur Radiol.* 2009 Feb;19(2):370–9.
36. Kim YK, Ko SW, Hwang SB, Kim CS, Yu HC. Detection and characterization of liver metastases: 16-slice multidetector computed tomography versus superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2006 Jun;16(6):1337–45.
37. Rappeport ED, Loft A. Liver metastases from colo-rectal cancer: imaging with superparamagnetic iron oxide (SPIO)-enhanced MR imaging, computed tomography and positron emission tomography. *Abdom Imaging.* 2007 Oct;32(5):624–34.
38. Ward J, Robinson PJ, Guthrie JA, Downing S, Wilson D, Lodge JPA, et al. Liver metastases in candidates for hepatic resection: comparison of helical CT and gadolinium- and SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2005 Oct;237(1):170–80.
39. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology.* 2002 Sep;224(3):748–56.

AUTEUR : Fisch Olivier

Date de Soutenance : 16 Mai 2013

Titre de la Thèse :

Comparaison de protocoles d'acquisition monophasique et multiphasique en scanner dans la détection des métastases hépatiques de cancers colorectaux avec confrontation aux données anatomopathologiques.

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : DES de spécialité médicale, Imagerie médicale et Radiodiagnostic

Mots-clés : tomodensitométrie, métastases hépatiques, cancer colorectal, protocole d'acquisition.

Résumé :

Contexte : Le cancer colorectal est le troisième cancer en incidence et le deuxième en termes de mortalité par cancer. Les techniques de métastasectomie hépatique ont permis une nette amélioration du pronostic de la maladie au stade métastatique. L'imagerie joue un rôle important dans le diagnostic des localisations secondaires hépatiques à un stade précoce permettant de proposer un traitement chirurgical. L'objet de ce travail est de comparer deux protocoles de scanner, le scanner multiphasique qui est le protocole de référence, et un protocole monophasique au temps portal et de montrer leur équivalence en terme de détection des lésions hépatiques secondaires.

Matériel et méthode : nous avons inclus des patients opérés de métastases hépatiques de cancers colo rectaux au sein du CHRU de Lille. Pour être inclus, les patients devaient avoir eu un scanner multiphasique quatre phases dans le mois précédent la chirurgie, et une preuve anatomopathologique des lésions secondaires hépatiques. 52 patients ont été inclus dans notre étude. Les imageries ont été relues par deux radiologues du service, indépendamment, avec analyse du temps portal seul d'une part et du protocole multiphasique d'une autre part. Les résultats de ces deux relectures ont été comparés aux données des compte rendus anatomopathologiques des pièces opératoires.

Résultats : Il n'a pas été mis en évidence de différence significative dans la sensibilité des deux protocoles étudiés pour la détection des MHCCR. La sensibilité est proche de 100% pour les lésions supra centimétriques et de 55% pour les lésions qui mesurent 10 mm ou moins. La concordance des résultats intra et inter observateur est bonne ($Kappa > 0,8$). Les résultats des tests de corrélation intra classe montrent une bonne reproductibilité inter observateurs et inter protocoles. La spécificité du protocole multiphasique est supérieure, à 79,5% contre 71,1% pour le protocole portal. Cette différence est statistiquement significative. Cependant dans le cadre d'un suivi oncologique, cette spécificité plus faible peut être compensée par la comparaison aux imageries antérieures.

Conclusion : Dans le cadre du suivi des patients, un scanner monophasique au temps portal peut suffire si un scanner multiphasique antérieur est disponible au moment de l'examen.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur François-René Pruvot

Asseseurs : Monsieur le Professeur Olivier Ernst
Monsieur le Professeur Mohamed Hebbar

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Christophe Leroy

