



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Détection du carcinome hépatocellulaire en scanner : faisabilité et intérêt de la cartographie d'iode par méthode itérative de recalage non rigide

Présentée et soutenue publiquement le 24/06/2021 à 16h
au Pôle Recherche
par **Pierre DUMORTIER**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Olivier ERNST

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO

Monsieur le Docteur Paul LEBERT

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Mathilde VERMERSCH

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

RESUME	11
INTRODUCTION	12
Epidémiologie et diagnostic du carcinome-hépatocellulaire.....	12
Soustraction iodée en tomодensitométrie	13
Principe de la soustraction iodée en tomодensitométrie	13
Logiciel de correction de mouvement : méthode itérative de recalage non rigide.....	14
Cartographie couleur d'iode	15
Comparaison de la soustraction iodée et du scanner double énergie	15
La soustraction iodée dans la littérature	15
Objectifs de l'étude	18
MATERIELS ET METHODES	19
Population	19
Données cliniques et biologiques.....	21
Protocole d'imagerie	21
Analyse des séquences	22
Analyse subjective de la qualité de la soustraction iodée	22
Classification LI-RADS des nodules hépatiques.....	23
Objectif principal : comparaison des rapports contraste sur bruit et signal sur bruit des nodules hépatiques entre la phase artérielle et la cartographie iodée.....	23
Analyses statistiques	24
RESULTATS.....	25
Caractéristiques de la population.....	25
Analyse subjective de la qualité de la soustraction iodée.....	26
Rapports contraste sur bruit et signal sur bruit des nodules hépatiques	27
Différence de détection des nodules hépatiques sans et avec la cartographie iodée.....	30
DISCUSSION	36
CONCLUSION	40
BIBLIOGRAPHIE.....	41
ANNEXE	43

Résumé

Introduction

La détection précoce de l'hypervascularisation du carcinome hépato-cellulaire (CHC) sur la phase artérielle en scanner, essentielle au diagnostic, pourrait être facilitée par la soustraction iodée, améliorée par l'avènement récent du recalage non-rigide. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'amélioration de la détectabilité des CHC entre la phase artérielle et la cartographie iodée, par méthode objective (rapports contraste sur bruit (CNR) et signal sur bruit (SNR)) et par méthode subjective (visualisation).

Méthode

84 patients ayant passé un scanner abdomino-pelvien avec soustraction iodée dans notre institution, ayant au moins un CHC, ont été inclus rétrospectivement. L'évaluation de la qualité de la cartographie iodée a été réalisée par 2 lecteurs expérimentés à l'aide d'une échelle subjective de 4 points. Les SNR et CNR sur la phase artérielle (SNR_{art} et CNR_{art}) et sur la cartographie iodée (SNR_{SCT} et CNR_{SCT}) ont été calculés pour 160 nodules hépatiques. Le premier lecteur a relu deux fois les 84 scanners avec et sans la soustraction et classé les lésions selon le Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS®). Pour les nodules pour lesquels il existait une différence d'interprétation, les deux lecteurs sont parvenus à un consensus et un suivi de 18 mois été réalisé.

Résultats

La qualité de la cartographie artérielle iodée a été évaluée comme bonne ou excellente, pour 85,8% et 92,9% des examens. Le CNR_{SCT} moyen était de 9 (SD, 4,6) significativement plus élevé que le CNR_{art} (7,4, SD 4,3 ; $p < 0,01$). Le SNR_{SCT} moyen était de 11,8 (SD, 14,4), comparable au SNR_{art} (11,1, SD 6,3 ; $p = 0,58$). Les différences de CNR ($CNR_{SCT} - CNR_{art}$) les plus élevées étaient observées pour les valeurs de CNR_{art} les plus basses. Plus de nodules hépatiques ont été détectés avec la soustraction (192 contre 187). Des différences dans la détection des nodules ou dans la classification LI-RADS ont été trouvées pour 7 nodules hépatiques chez 6 patients parmi les 84 (7.1%). Le suivi à 18 mois a montré qu'il y avait 4 CHC parmi ces lésions.

Conclusion

La qualité de la soustraction par recalage non rigide est bonne à excellente et augmente significativement le CNR des CHC, en particulier pour les lésions faiblement hypervasculaires.

INTRODUCTION

Epidémiologie et diagnostic du carcinome hépato-cellulaire

Le cancer hépatique est le septième cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans le monde et la troisième cause de décès par cancer (8,3 %) après le cancer du poumon et le cancer colorectal (1). Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente environ 90 % des tumeurs malignes primitives hépatiques et constitue un problème de santé publique mondial majeur. Les hépatites virales chroniques B et C et la cirrhose en sont les principaux facteurs de risque (2,3). Selon l'European Association for the Study of the Liver (EASL), le diagnostic du CHC peut être posé sur des critères non invasifs en cas de cirrhose connue ou d'infection par le virus de l'hépatite C (VHC): nodule(s) ≥ 1 cm, avec une hypervascularisation sur la phase artérielle et un lavage sur la phase portale et/ou tardive en tomodensitométrie (TDM) ou en imagerie par résonance magnétique (IRM) (3). La détection et le traitement précoces du CHC sont importants pour la prise en charge et le pronostic des patients, une taille lésionnelle supérieure à 2 cm étant souvent associée à une invasion vasculaire microscopique et à la présence de lésions satellites, engendrant plus d'échecs thérapeutiques et de récurrences, que la lésion soit réséquée ou non (4–6). Ainsi, la visualisation d'une hypervascularisation sur la phase artérielle est essentielle pour le diagnostic de CHC mais peut cependant se révéler difficile pour les lésions de petite taille et en cas de faible hypervascularisation. La soustraction iodée en TDM pourrait alors être utile dans la détection précoce de ces lésions.

Soustraction iodée en tomodensitométrie

Le principe de la soustraction iodée en tomodensitométrie

La soustraction en TDM consiste à soustraire l'image de la phase sans injection de produit de contraste iodé de la phase après injection (artérielle, portale ou tardive) afin d'obtenir des informations sur la distribution de l'iode au sein des organes (7). Cette technique s'est récemment développée grâce à l'amélioration d'algorithmes précis de recalage d'images permettant une correction fiable des mouvements entre des images acquises de manière séquentielle. Les applications cliniques sont en plein essor.

Logiciel de correction de mouvement : méthode itérative de recalage non rigide

Le foie est un organe sous-phrénique qui est de ce fait déformé par la respiration, les battements cardiaques ou le péristaltisme intestinal. Le dôme hépatique est particulièrement impacté par la respiration, tandis que le foie gauche est soumis aux mouvements liés à la respiration et aux battements cardiaques. Entre les différentes acquisitions, il existe donc un déplacement non linéaire de l'image, c'est-à-dire un déplacement complexe dans les 3 plans de l'espace. Or, pour utiliser la soustraction iodée en TDM, le mouvement entre l'image sans injection et l'image après injection doit être absent ou compensé pour préserver uniquement la distribution de l'iode. Par conséquent, la correction adéquate du mouvement est probablement la plus grande difficulté technique. Aujourd'hui, les logiciels de correction de mouvement utilisés en pratique clinique utilisent une méthode itérative de recalage non rigide afin de recalculer l'image sans injection sur les images après contraste. Cela signifie que les déplacements, à la fois linéaires et non linéaires, des voxels peuvent être recalés (8). Le logiciel peut alors compenser les mouvements

qu'ils soient respiratoires, cardiaques ou liés aux mouvements du patient. Une étude récente a démontré la faisabilité d'une correction précise du mouvement sur des fantômes numériques dynamiques. Plus précisément, avec une différence de position du diaphragme crânio-caudale de 20 mm entre les images sans injection et post-contraste, le 75e percentile de la distance d'erreur résiduelle entre voxels était de 1,6 mm, et l'erreur résiduelle médiane était inférieure à 1 mm, inférieure à la taille du voxel (9). Par conséquent, avec l'augmentation des performances et de la vitesse des algorithmes de recalage, une correction adéquate du mouvement apparaît désormais possible.

Cartographie couleur d'iode

Une cartographie iodée peut être générée à partir de l'image de soustraction iodée native. Cette carte montre la concentration locale d'iode provenant du produit de contraste iodé et apparaît alors comme un reflet de la perfusion locale. Elle peut être utile pour la caractérisation d'une tumeur, le suivi et l'évaluation de la réponse à un traitement oncologique. Pour chaque scanner multiphasique, des cartographies de soustraction iodée axiale et coronale codées en couleur peuvent être générées en utilisant le recalage non-rigide. Elle est générée automatiquement à l'aide de l'algorithme de soustraction en moins d'une minute. Une échelle de couleur spectrale (s'étendant du bleu au jaune) est fusionnée avec l'image artérielle native pour obtenir de meilleurs repères anatomiques.

Comparaison de la soustraction iodée et du scanner double énergie

D'autres techniques comme l'acquisition en double énergie peuvent être utilisées afin d'améliorer la visibilité d'une prise de contraste. La soustraction iodée présente cependant certains avantages par rapport au scanner double énergie. Tout d'abord, il s'agit d'une technique qui ne repose que sur l'installation d'un logiciel et qui peut alors être réalisée sur des images provenant de n'importe quel scanner, ce qui n'est pas le cas de la double énergie. Deuxièmement, la soustraction réduit la dose-efficace par rapport au scanner double énergie et présente un rapport contraste sur bruit (CNR : contrast-to-noise ratio) plus élevé et des seuils de discrimination d'iode réduits par rapport à la double énergie pour des détails infracentimétriques sur fantôme. En effet, avec le scanner double énergie, la concentration d'iode provient de la différence de signal entre les images à basse et haute énergie réduisant ainsi le signal par rapport à la soustraction iodée, où le signal d'iode est pleinement exploité (10).

La soustraction iodée dans la littérature

La soustraction iodée en scanner a été étudiée pour la première fois en imagerie thoracique : Sreaton en 2003 et Wildberger en 2005 ont montré la visualisation de défauts de perfusion pulmonaire chez des animaux anesthésiés, avec pratiquement aucun mouvement entre les deux scanners (11,12). Par la suite, la soustraction a été introduite dans la pratique clinique et Grob a montré qu'elle était réalisable pour l'imagerie de perfusion pulmonaire avec une dose de rayonnement acceptable (7). Plusieurs études ont ensuite travaillé sur les performances diagnostiques de cette soustraction iodée dans la maladie thrombo-embolique veineuse. La spécificité de la soustraction était meilleure que l'angioscanner dans la détection de l'embolie pulmonaire et avait une performance diagnostique comparable

à celle du scanner double énergie (13). La soustraction s'est avérée utile pour la détection des défauts de perfusion dans le parenchyme pulmonaire, avec des performances diagnostiques similaires à celles du scanner double énergie : la qualité d'image des cartographies pulmonaires d'iode, était quant à elle plus élevée avec la soustraction qu'avec le scanner double énergie, avec une différence de rapport signal sur bruit (SNR : sound-to-noise ratio) similaire ou supérieure (14). Plus récemment, les performances diagnostiques de la soustraction pour la détection des défauts segmentaires de perfusion chez les patients souffrant d'embolie pulmonaire aiguë ont donné des résultats intéressants avec une sensibilité de 81,3 % et une spécificité de 78,9 % en utilisant la tomographie par émission monophotonique (TEMP) comme référence (15). Dans un autre domaine de l'imagerie thoracique, la soustraction a permis de mieux traduire le rehaussement iodé des nodules pulmonaires (>4 mm) que le scanner double énergie, avec un rehaussement moyen et une visualisation des nodules significativement plus élevés (16).

En ce qui concerne l'imagerie abdominale, plusieurs études ayant utilisé des logiciels prototypes ont montré des résultats intéressants pour la détection du CHC sur les cartographies-couleur quantitatives de fraction de rehaussement artériel (AEF : arterial enhancement fraction), représentant le rapport de l'augmentation de l'atténuation pendant la phase artérielle sur l'augmentation de l'atténuation pendant la phase portale. En 2006, Okumura et al. ont constaté que 21 des 22 nodules hépatique hypervasculaires étaient visualisés sur les images de soustraction, et ils ont observé une augmentation du contraste tumeur/foie de 150 % avec la soustraction (17). En 2008, dans une étude prospective menée par Nakaura et al. chez 40 patients avec 22 CHC, un meilleur contraste tumeur/foie et une meilleure performance diagnostique ont été constatés pour la soustraction par huit radiologues

(18). En 2009, Grand et al. ont comparé le CNR des lésions hépatiques entre la soustraction iodée produite par recalage rigide et le scanner multiphasique pour 64 lésions (42 lésions hypervasculaires et 22 lésions hypovasculaires) chez 50 patients : un meilleur CNR était observé pour la soustraction iodée pour les lésions hypervasculaires mais pas pour les lésions hypovasculaires (19). En 2013, Lee et al. ont étudié l'apport de la soustraction iodée dans la détection de la récurrence de CHC traité par chimio-embolisation artérielle (TACE : Transcatheter Arterial Chemoembolization) à base de lipiodol. La soustraction a été réalisée à l'aide d'un logiciel prototype (HepaCare, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Allemagne) et des cartographies couleur quantitatives d'AEF ont été générées. La qualité des images de soustraction était bonne à parfaite. La sensibilité moyenne pour la détection de CHC résiduel ou de récurrence tumorale était significativement meilleure avec la soustraction sans compromettre la spécificité (20). Dans d'autres applications cliniques de l'imagerie abdominale, une autre étude sur la détection des métastases hépatiques de cancer colorectal a montré que les radiologues trouvaient un nombre supplémentaire de lésions avec la soustraction par recalage rigide, mais aucune de ces lésions ne s'est avérée être une véritable métastase (21). La soustraction a également été étudiée dans l'estimation de la fibrose hépatique avec la fraction de volume extracellulaire obtenue à partir du scanner de routine. La corrélation avec la rigidité du foie ($R^2=0,66$) et les grades de fibrose ($R^2=0,71$) était intéressante (22).

Objectifs de l'étude

La littérature à propos des cartographies de soustraction est profuse. Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a été menée sur l'amélioration de la détectabilité du CHC en utilisant la soustraction iodée produite par méthode itérative de recalage non-rigide en scanner, alors que celle-ci a considérablement réduit les artefacts de mouvement. Par conséquent, après une évaluation subjective de la qualité de la cartographie artérielle d'iode, l'objectif principal de l'étude a été de comparer le SNR et le CNR des CHC entre la phase artérielle et la cartographie artérielle d'iode. En objectif secondaire de l'étude, nous avons étudié l'apport de la cartographie artérielle d'iode dans la détection du CHC par rapport au scanner multiphasique.

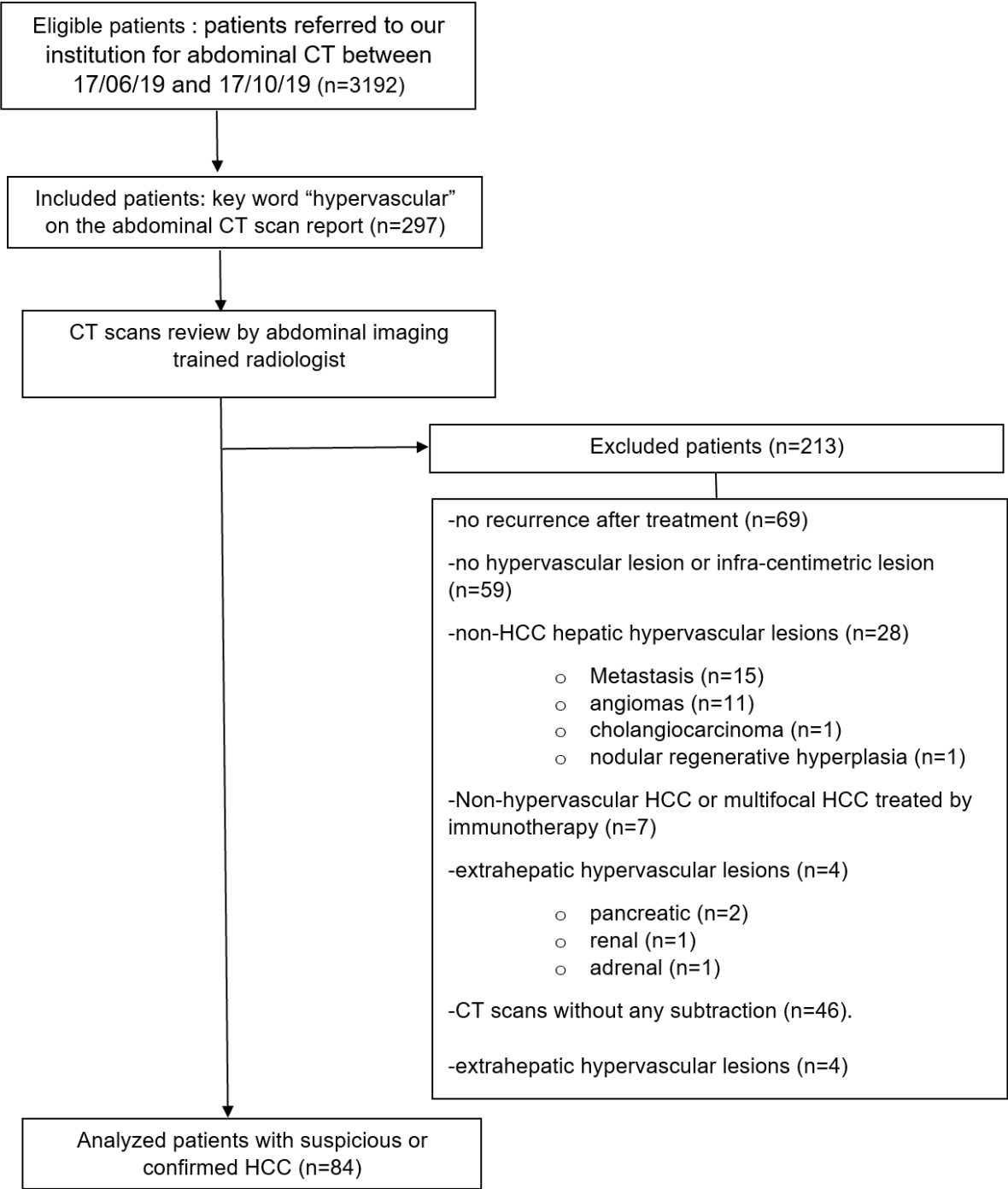
Materials and Methods

Population

All patients 18 years or older referred to our institution for abdominal CT scan between 17/06/19 and 17/10/19, were eligible for this study. A total of 3192 patients were retrospectively screened for inclusion. Patients were included if the key word “hypervascular” was found in the radiology report by the database research software *Illuminate*.

A total of 297 patients were subsequently included. Then, the CTs and radiology reports were reviewed by one radiologist with 4 years of experience in abdominal imaging to select patients with one or multiple supra-centimetric hepatic hypervascular lesion(s) with washout on the portal or delayed phase, compatible with suspicious or confirmed HCC. 213 patients were excluded from analysis because of the absence of recurrence after treatment (thermal ablation or chemo-embolization or surgery) (n=69), the absence of hypervascular lesion or infra-centimetric hypervascular lesion (n=59), the presence of non HCC lesions (n=28 among which 15 patients with metastasis, 11 with angiomas, 1 with cholangiocarcinoma, 1 with nodular regenerative hyperplasia), extrahepatic hypervascular lesions (n=4 among which 2 pancreatic, 1 renal, 1 adrenal lesion(s)), non hypervascular HCC or multifocal HCC treated by immunotherapy (n=7), or because of CT scans without any subtraction (n=46). Patient with immunotherapy were excluded because these therapies modify the HCC hypervascularization. As a result, the final study population consisted of 84 patients. Flowchart of the study population is shown in Figure 1.

Figure 1: Population flow chart (HCC: hepatocellular carcinoma).



Clinical and biological data

The following patients' characteristics were collected retrospectively from the electronic medical records: gender, age, underlying liver disease and its etiology, and presence of cirrhosis (Table 1).

Table 1: Patients and tumor features including clinical and biological data. (HBV: Hepatitis B virus; HCV: Hepatitis C Virus; NASH: nonalcoholic steato-hepatitis).

Clinical and Biological Data	Subgroups	<i>n (%) / median [range]</i>
Gender	<i>Men</i>	69/84 (82.1)
Age		63 [35 ; 86]
Hepatopathy		79/84 (94.0)
	<i>HBV</i>	13/84 (15.4)
	<i>HCV</i>	8/84 (9.5)
	<i>HBV+HCV</i>	1/84 (1.2)
	<i>Excessive alcohol consumption</i>	21/84 (25)
	<i>NASH</i>	13/84 (15.5)
	<i>Excessive alcohol consumption+NASH</i>	20/84 (23.8)
	<i>Budd Chiari</i>	2/84 (2.4)
<i>Auto immune</i>	1/84 (1.2)	
Cirrhosis		70/84 (83)

Imaging protocol

Patients underwent CT on an area-detector CT (Aquilion PRIME Edition, Canon Medical Systems, Tokyo, Japan), and scanning parameters were as follows: 1 mm x 40 row, three-dimensional auto-exposure control (Volume EC: SD12@5 mm), 0.5 s/rotation, 0.825 beam pitch, 512 x 512 matrix, 300–350 mm field-of-view, 120 kVp, and 2 mm reconstruction. Noise reduction was achieved by a hybrid iterative reconstruction (Adaptive Iterative Dose Reduction or AIDR 3D Weak). After obtaining unenhanced images, 2 mL/kg of 350 mgI/kg iodine contrast medium (Omnipaque 350, General Electric Healthcare) was injected, and arterial phase images were

obtained using bolus tracking method, followed by portal phase at 80 s, and equilibrium phase images at 300s after the beginning of injection.

Canon Medical's iodine mapping subtraction CT is created using an iterative non-rigid registration algorithm for motion correction artifacts, ensuring highly accurate iodine signal extraction, and avoiding artifacts especially for subphrenic areas. This iodine extraction is generated by subtracting the non-contrast-enhanced image from the contrast-enhanced image. Registration is automatically applied before the subtraction to ensure accurate alignment and precise iodine extraction. The extracted iodine image depicted in color is fused with the contrast-enhanced image, producing a full iodine color map. In this study, we focused on the arterial iodine map for HCC detection.

Image analysis

Subjective quality analysis

A 4-point scale was established for the subtraction quality subjective evaluation with 1 point in case of absence of artifact due to subtraction in the following areas: i) hepatic dome ii) right liver apex iii) left liver iv) hepatic hilum. Quality was considered as excellent (4 points), good (3 points) moderate (2 points), poor (1 point) and not diagnosis (0 point). Two radiologists, one radiologist with 4 years of experience in abdominal imaging (reader A) and one with 8 years of experience (reader B) reviewed the 84 patients.

Hepatic nodules LI-RADS classification

Reader A reviewed the 84 CT scans twice, with and without subtraction arterial iodine map with a 4-week washout period to reduce recall bias. The 2018 version of Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS® v2018) was used to classify hepatic nodules (Supplemental material). A maximum of 5 nodules LR-3, LR-4, or LR-5 per patient was reported by the radiologist. For hepatic nodules for which a difference existed between the two readings, reader A and B reviewed the CT scans and reached a consensus, and a follow-up was realized (pathological report after surgical resection or liver transplant if available or following CT or MRI until 04/21).

Main outcome: comparison between hepatic nodules CNR and SNR for native arterial phase and subtraction CT (SCT) arterial iodine map

The main outcome was to compare the SNR and the CNR of hepatic nodules on the arterial phase (SNR_{art} and CNR_{art}) and on SCT arterial iodine map (SNR_{SCT} and CNR_{SCT}). SNR and CNR were calculated as follows:

- $SNR = \frac{Signal_{nodule}}{SD_{nodule}}$
- $CNR = \frac{Signal_{nodule} - Signal_{liver}}{\sqrt{SD_{nodule} + SD_{liver}}}$

For each patient, a maximum of 3 supra-centimetric LI-RADS 3-4-5 nodules per patient were analyzed. If they were more than 3 lesions with those criteria, the nodules with the highest LI-RADS score were chosen, and if they were more than 3 lesions with the same LI-RADS score, the smallest lesions were chosen for analysis. Spherical region-of-interests (ROI) were manually placed by the radiologist in the nodule(s) and in the adjacent liver, both on the arterial phase and on the arterial iodine mapping subtraction. The largest area including the hypervascular portion of the nodule was taken in the ROI, and the exact same area was copied in the

adjacent liver, on the same slice. As additional data, nodule size and hepatic segment location were recorded.

Statistical analyses

For subtraction quality subjective evaluation, intraclass correlation coefficient F was calculated. SNR and CNR for arterial phase and SCT were compared using a paired sample Student t-test and Bland-Altman graphs.

All statistical analyses were performed using SPSS version 23 (International Business Machines Corporation), a p -value <0.05 was considered as significant.

Results

Population characteristics

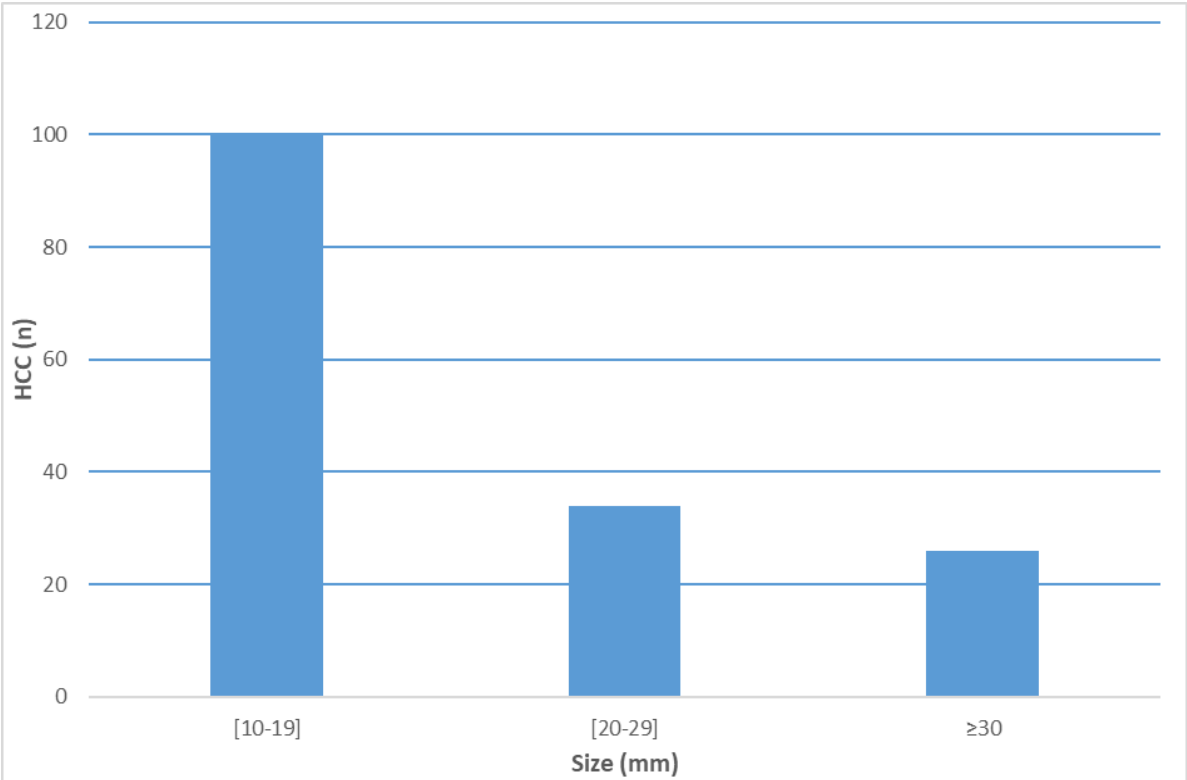
Sixty-nine men and fifteen women with a median age of 63 years (range, 35-86 years) were included. Seventy-nine patients (79/84; 94%) had chronic hepatopathy (70/84 at cirrhotic stage; 83%). Major part of liver disease was linked to a viral etiology (22/84, 26%), excessive alcoholic consumption (21/84, 25%), nonalcoholic steato-hepatitis (13/84, 15.5%) or mixed excessive alcoholic consumption and NASH (20/84, 23.8%). SNR and CNR were assessed for a total of 160 supra-centimetric hepatic nodules, among which they were 118 LR-5 nodules, 20 LR-4 nodules, and 3 LR-TIV. Among them, 14 were chemoembolization-treated HCC recurrences and 5 were percutaneous radiofrequency ablation-treated HCC recurrences. The mean size was 22.8 mm (SD, 22 mm) while the median size was 16 mm (range, 10-180 mm). Among all nodules, 100 had a size inferior to 20 mm. Patients and hepatic nodules characteristics are detailed in table 2.

Table 2: Hepatic nodules characteristics. (LR: Liver Imaging Reporting And Data System; TIV: Tumor in vein; HCC: hepatocellular carcinoma; RFA: Radiofrequency ablation; TACE: Transarterial chemoembolization)

Hepatic nodules (n=160)	<i>n (%) / median [range]</i>
<i>Median size</i>	16 [10 ;180]
<i>Size < 20 mm</i>	102 (63.7)
<i>LR-4</i>	20 (12.5)
<i>LR-5</i>	118 (73.8)
<i>LR-TIV</i>	3 (1.9)
<i>HCC Recurrence after RFA (LR-TR viable)</i>	5 (3.1)
<i>HCC Recurrence after TACE (LR-TR viable)</i>	14 (8.8)

Distribution of HCCs according to their size is detailed in Figure 2.

Figure 2: Distribution of the number of hepatocellular carcinomas according to the size of the nodule



Subjective evaluation of subtraction quality

According to the subjective evaluation 4 point-scale, Reader A and reader B respectively considered the subtraction quality as excellent for 52 and 53 patients (62% and 63.1%), good for 20 and 25 patients (23.8% and 29.8%), moderate for 11 and 5 patients (13.1% et 6%) and poor for 1 and 1 patient (1.2%). Intraclass correlation coefficient was moderate (0.74 [0.63-0.82]).

Among the 45 and 38 artifacts respectively found by radiologists, 20 and 19 were found in the left liver (44,4% and 50%), 14 and 11 were found in the hepatic dome (31.1% and 28.9%), 11 and 8 were found in the right liver apex (24,4% and 21,1%) while no artifact was found in the hepatic hilum. Main results of the subtraction quality subjective evaluation are detailed in table 3.

Table 3: Subtraction subjective evaluation with a 4-point scale (with 1 point if absence of artifact in the zone)

Reader	A	B
Quality scale	N (%)	N (%)
Excellent (4 points)	52 (61.9)	53 (63.1)
Good (3 points)	20 (23.8)	25 (29.8)
Moderate (2 points)	11 (13.1)	5 (6)
Poor (1 point)	1 (1.2)	1 (1.2)
Not diagnosis (0 point)	0	0
Number of artifacts detected	45	38
Artifact location	N (%)	N (%)
Hepatic dome	14 (31.1)	11 (28.9)
Right liver apex	11 (24.4)	8 (21.1)
Hepatic artery	0	0
Left liver	20 (44.4)	19 (50)
Intraclass correlation coefficient F [95% CI]	0.74 [0.63-0.82]	

Hepatic nodules CNR and SNR

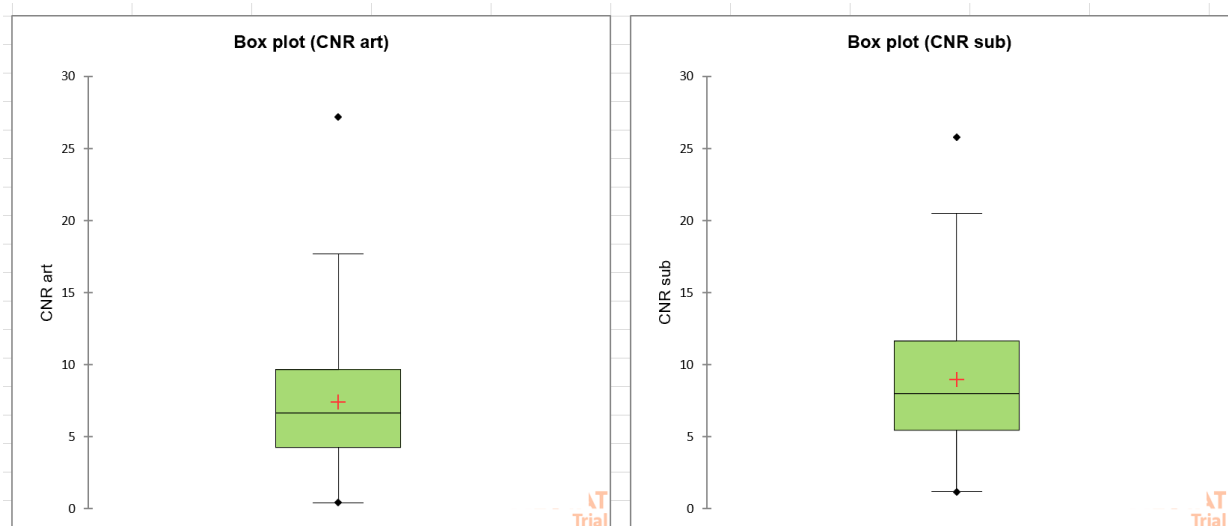
SNR and CNR on arterial image and SCT arterial iodine map were calculated for the 160 hepatic nodules. The average SNR_{SCT} was 11.8 (SD,14.4), higher than SNR_{art} without significant difference (11.1, SD 6.3; $p=0.58$). The average CNR_{SCT} was 9 (SD, 4.6), significantly higher than CNR_{art} (7.4, SD 4.3; $p<0.01$). Box plots of SNR and CNR values for native arterial image and SCT are available in Figure 3.

Bland-Altman plots of SNR difference ($SNR_{SCT}-SNR_{art}$) and CNR difference ($CNR_{SCT}-CNR_{art}$) are represented in Figure 4. The highest

values of CNR difference are observed for the lowest CNR_{art} while this tendency is not observed for the SNR difference.

Figure 3: Box plot of SNR and CNR for the 160 hepatic lesions for native arterial phase and subtraction CT. (SNR: signal to noise ratio, CNR: contrast to noise ratio).

Within each box, horizontal middle lines denote median values; boxes extend from the 25th to the 75th percentile of each group's distribution of values; vertical extending lines denote adjacent values (i.e., the most extreme values within 1.5 interquartile range of the 25th and 75th percentile of each group); dots denote observations outside the range of adjacent values.



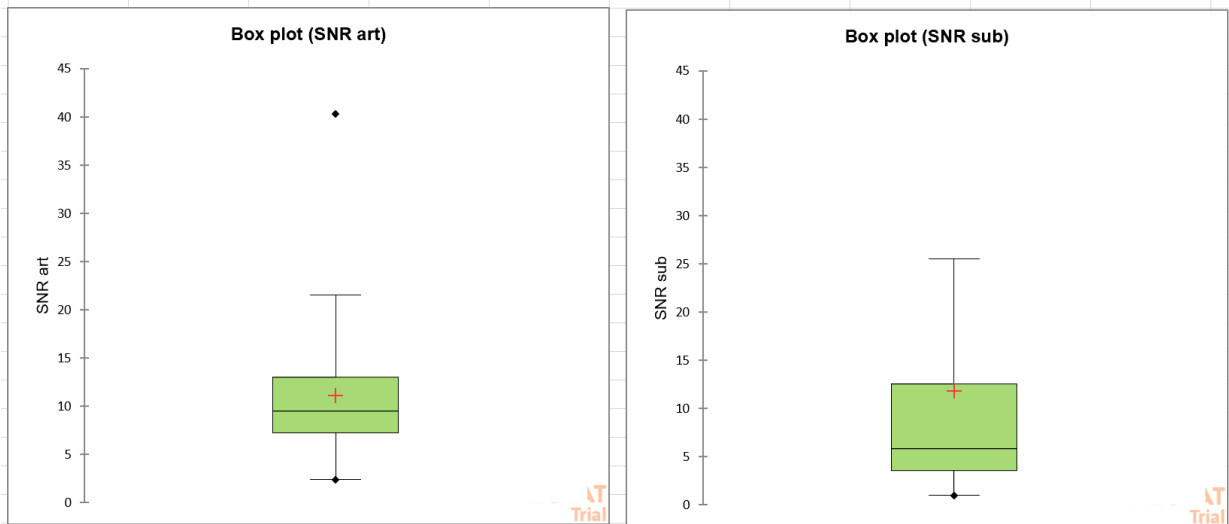
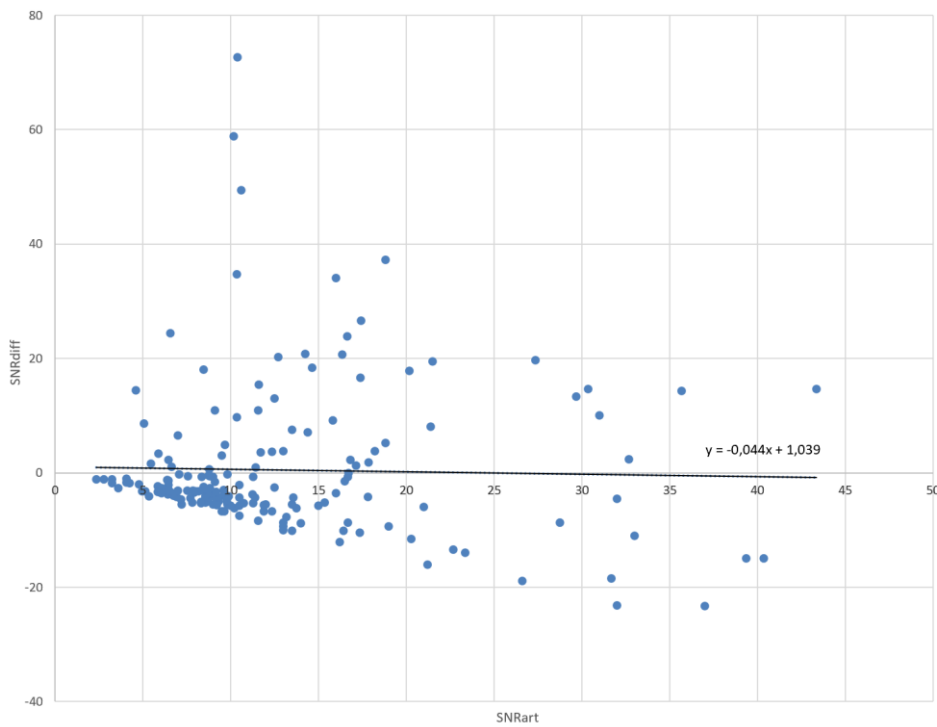
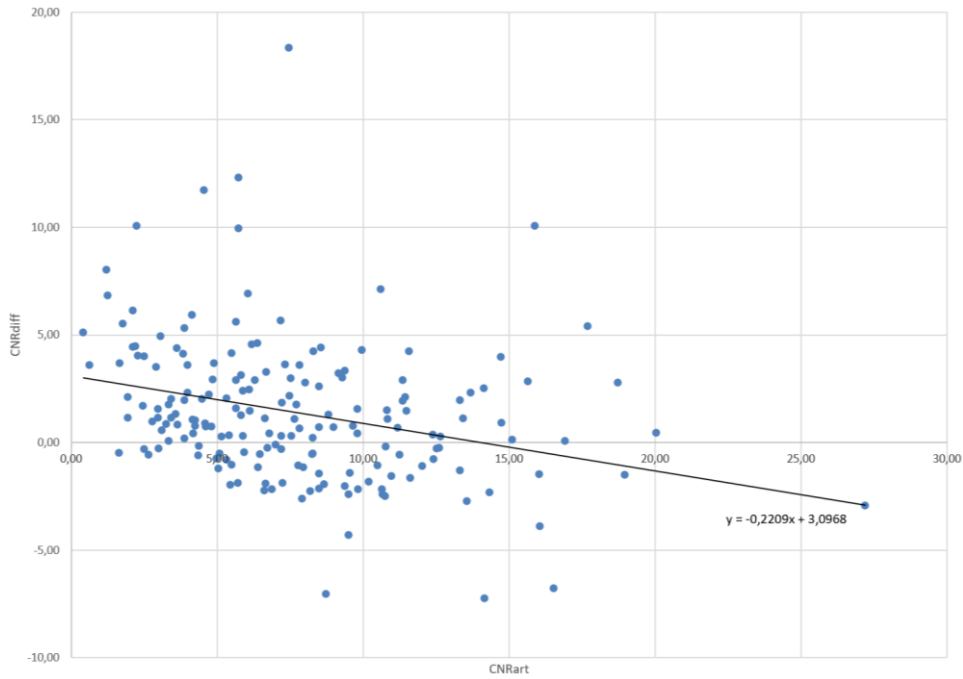


Figure 4: Bland-Altman plots and trend lines of SNR difference ($SNR_{art} - SNR_{sub}$) values as function of the arterial phase SNR values and CNR difference ($CNR_{art} - CNR_{sub}$) values as a function of the arterial phase CNR values. (CNR: contrast to noise ratio; SNR: sound to noise ratio). Interesting fact is that the highest CNR difference values are observed for the lowest arterial phase CNR values. This tendency is not observed for the SNR difference.



Hepatic nodules detection with or without subtraction iodine mapping

For the first reading without SCT arterial iodine map, the radiologist found 187 LR-3/4/5 hepatic nodules: 146 LR-5 nodules (78.1%), 17 LR-4 nodules (9.2%), and 24 LR-3 nodules (12.8%). For the second reading with SCT arterial iodine map, the radiologist found 192 LR-3/4/5 hepatic

nodules: 148 LR-5 nodules (77.1%), 18 LR-4 nodules (9.4%), and 26 LR-3 nodules (13.5%).

Differences in nodule detection and LI-RADS classification were found for 7 hepatic lesions in 6 patients among the 84 (7.1%). The average size for those 7 nodules was 8.7 mm (SD; 1.5 mm) and 6 of them were infra-centimetric (85%).

There were LI-RADS classification differences for 2 hepatic lesions (nodules were detected on both readings):

- One lesion ranked LR-4 with native images (11 mm considered as non-hypervascular with washout and capsule) was ranked LR-5 due to better visualization of hypervascularization with subtraction. Pathology report after liver transplantation confirmed HCC (Figure 5).
- In the same patient, one LR-3 lesion (9 mm considered as non-hypervascular with washout) was ranked LR-4 due to better visualization of hypervascularization. No HCC was found after liver transplantation (Figure 5).

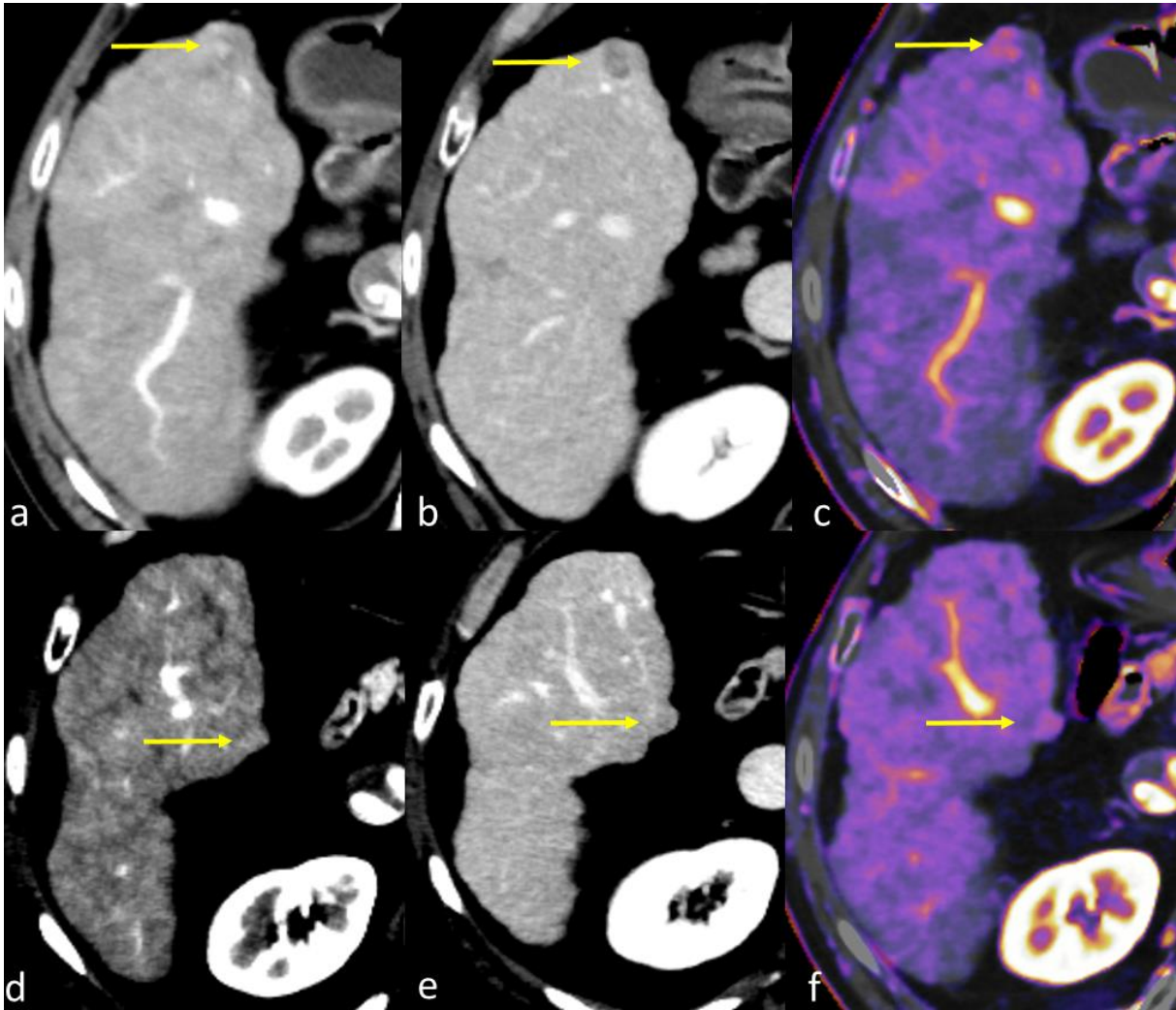


Figure 5: A 68-year-old man with an 11 mm hypervascular lesion in segment IV with washout, and a second 8 mm hypervascular lesion in segment V, on arterial phase (a,d), delayed phase (b,e), SCT arterial iodine map (c,f). Pathology report after liver transplantation confirmed HCC in segment IV, but no tumor in segment V.

Five hepatic lesions were only detected on the second reading. Subtraction showed better contrast and better conspicuity of these subtle hypervascular lesions, difficult to see on native arterial phase. Among these lesions, there were:

- One LR-4 lesion (8 mm, hypervascular with washout) that remained a LR-4 lesion until liver transplant. Pathology report confirmed HCC (Figure 6).

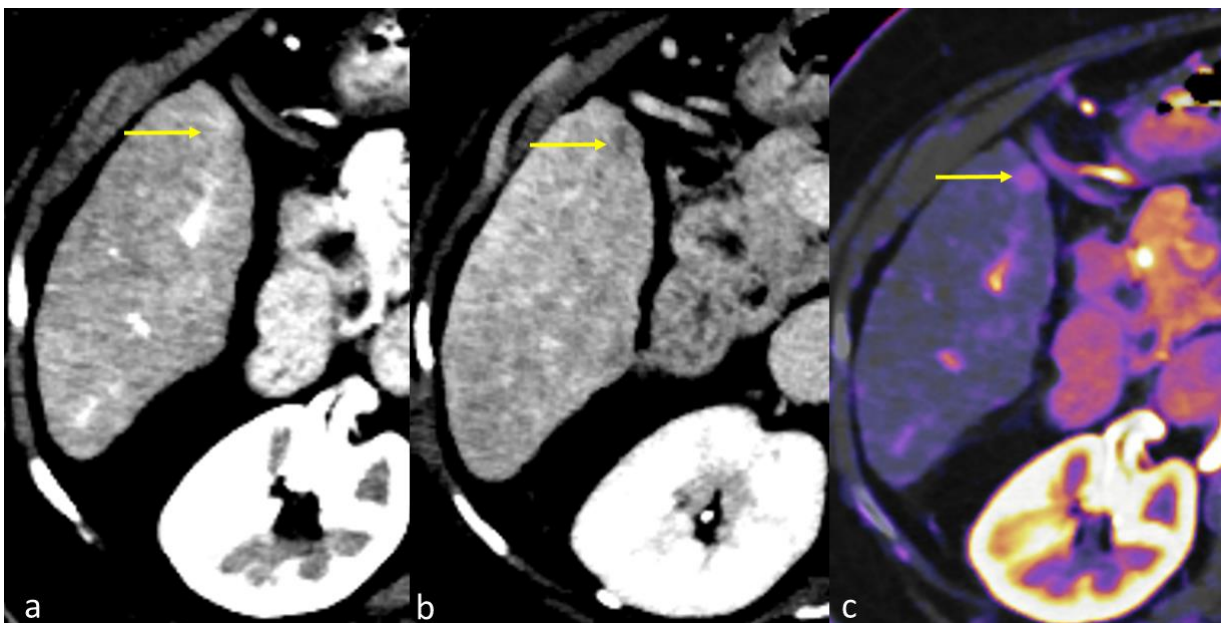


Figure 6: A 67-year-old woman with an 8 mm hypervascular lesion with washout in segment V on arterial phase (a), delayed phase (b), and SCT arterial iodine map (c). Pathology report after liver transplantantation confirmed HCC in segment IV.

- One LR-3 lesion (6 mm, hypervascular without washout or capsule) that became a LR-5 lesion (12 mm with appearance of subtle washout) 4 months later (Figure 7).

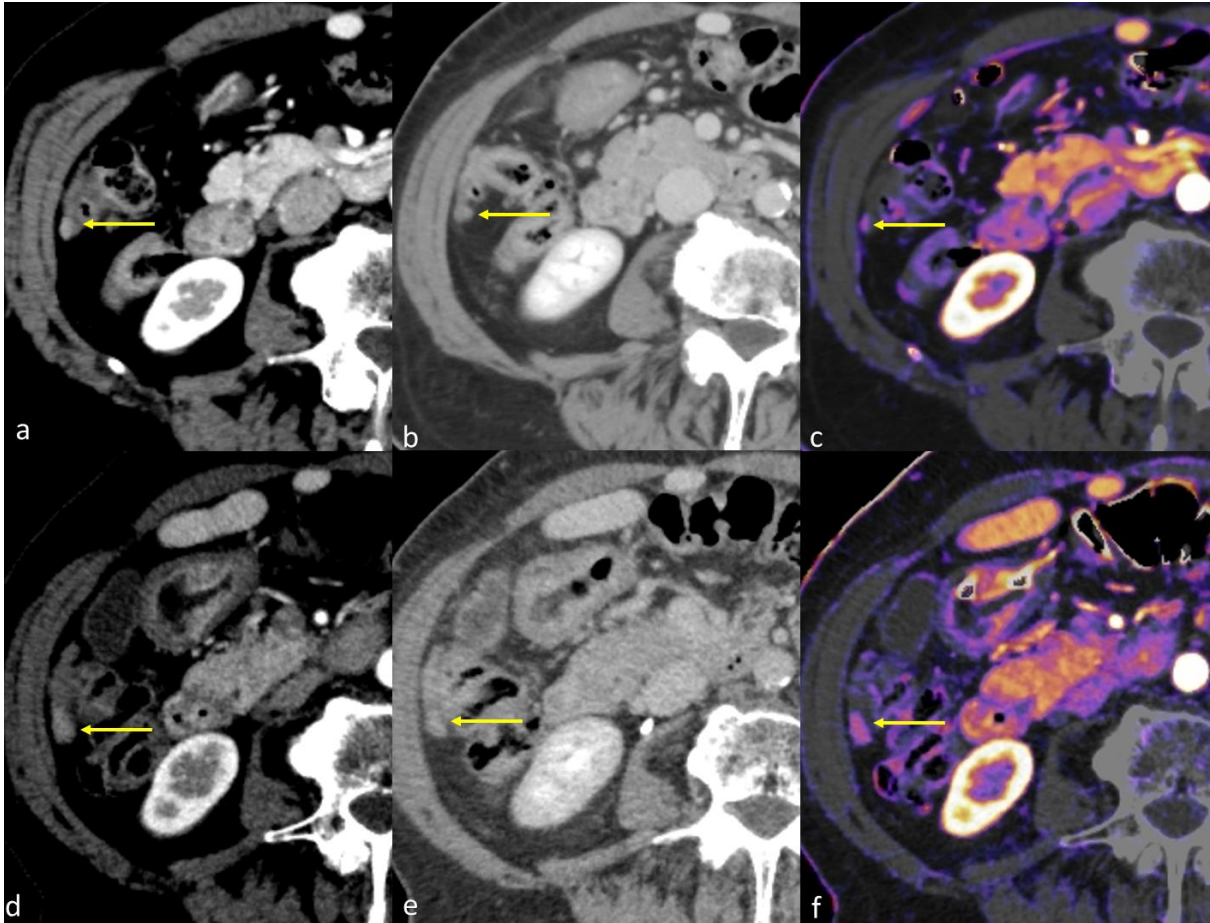


Figure 7: A 77-year-old woman with a 6 mm hypervascular lesion in segment VI on arterial phase (a), delayed phase (b) and SCT arterial iodine map (c). Follow up at 4 months shows that the nodule has doubled in size (arterial phase (d), and delayed phase (e) and SCT arterial iodine map (f)).

- One LR-3 lesion (9 mm, hypervascular without washout or capsule) which remained LR-3 during all the follow-up (Figure 8).

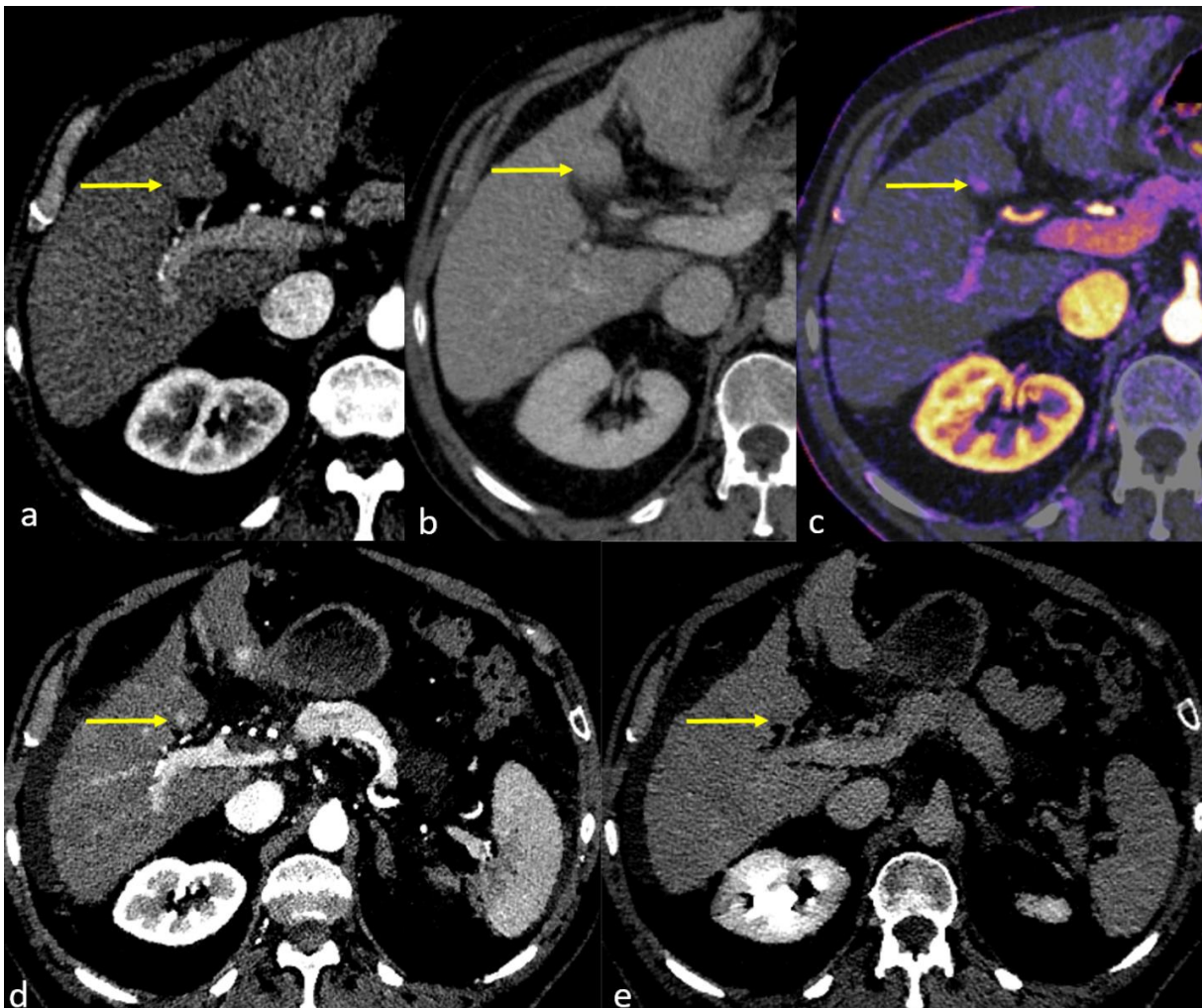


Figure 8: A 72-year-old man with a 9 mm hypervascular lesion in segment IV on arterial phase (a), delayed phase (b), and SCT arterial iodine map (c). Follow-up at 16 months shows the persistence of an 11 mm hypervascular lesion (arterial phase (d), and delayed phase (e)).

- One LR-3 lesion (8 mm, hypervascular without washout or capsule) that became a LR-5 lesion (11 mm with subtle washout).
- One LR-3 lesion (9 mm, hypervascular without washout or capsule) that remained LR-3 during all the follow-up.

Discussion

Depuis l'avènement du recalage itératif non-rigide dans la soustraction iodée, qui a considérablement réduit les artefacts de mouvement et donc offert de nouvelles perspectives dans la pratique clinique, il n'y a pas eu d'études sur cette technique dans l'imagerie hépatique ou la détection du CHC.

Dans notre étude, la qualité de la cartographie artérielle iodée pour l'imagerie hépatique a été évaluée comme bonne ou excellente, pour 85,8% et 92,9% des examens, avec de rares artefacts résiduels dans le foie gauche et dans le dôme hépatique, permettant l'utilisation de la soustraction en pratique clinique.

Cette étude a également montré un CNR des CHC significativement plus élevé sur la cartographie artérielle iodée par rapport à l'image artérielle native. Ces résultats sont en accord avec les études précédentes utilisant la soustraction mais sans recalage itératif non rigide : en 2008 et 2009, Okumura et al. ont trouvé une augmentation du contraste nodule-foie de 150% avec la soustraction pour 22 CHC (17), Nakaura et al. ont trouvé un contraste nodule-foie significativement meilleur et une performance diagnostique améliorée pour la soustraction pour 22 CHC (18), enfin, Grand et al. ont trouvé un meilleur CNR pour 42 lésions hypervasculaires (19). Dans ces 3 études, la soustraction était réalisée avec un logiciel prototype utilisant un recalage rigide. De plus, les mesures étaient réalisées sur des cartographies-couleur quantitatives d'AEF (le rapport entre l'augmentation de l'atténuation pendant la phase artérielle et l'augmentation de l'atténuation pendant la phase veineuse portale), à l'exception de Grand et al. Dans notre étude, nous utilisons la cartographie artérielle iodée (qui utilise uniquement la phase artérielle et la phase sans injection) générée par la soustraction avec un recalage non rigide, sur un grand

nombre de CHC (160 nodules pour 84 patients) avec diverses présentations grâce à un recrutement consécutif de patients.

Le second point intéressant est que nous avons observé les différences de CNR les plus élevées ($CNR_{SCT}-CNR_{art}$) pour les valeurs de CNR_{art} les plus faibles. Cela signifie que la soustraction pourrait s'avérer utile dans la détection précoce de lésions faiblement hypervasculaires et de foyers hypervasculaires subtils pour des lésions précédemment traitées révélant un CHC résiduel ou une récurrence tumorale (CHC traités par chimio-embolisation ou par traitement ablatif percutané). En 2013, Lee et al. ont trouvé une sensibilité accrue pour la détection de CHC résiduel ou de récurrence tumorale après chimio-embolisation avec la soustraction sans compromettre la spécificité. Dans leur étude menée sur 166 CHC, les chimio-embolisations étaient réalisées à l'aide de Lipiodol (Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France) induisant un caractère spontanément hyperdense aux lésions traitées et pouvant masquer la récurrence ou la tumeur résiduelle, ce qui peut expliquer ces bons résultats (20). Nous n'avons pas mis dans notre étude de différence d'interprétation pour les lésions traitées (récurrence ou CHC résiduel), mais la plupart des chimio-embolisations conduites dans notre centre, ont été réalisées avec des microbilles chargées en doxorubicine.

Les différences observées dans l'interprétation et la classification LIRADS pour les 84 patients étaient également intéressantes : 1 nodule LR-4 et 1 nodule LR-3 et en première lecture sans soustraction étaient respectivement classés LR-5 et LR-4 avec la soustraction, et un nombre plus élevé de nodules hépatiques a été détecté avec la soustraction (192 nodules avec la soustraction contre 187 avec l'image native seule), ce qui a entraîné des différences dans l'interprétation finale pour environ 7% des patients. Le suivi de ces lésions a montré que parmi les 5

lésions hépatiques détectées grâce à la soustraction, deux lésions sont devenues des nodules LR-5 dans le suivi et une troisième lésion LR-4 s'est avérée être un CHC après transplantation hépatique (confirmé par le compte-rendu anatomo-pathologique). De plus, le nodule classé LR-4 avec les images natives, reclassé LR-5 avec la soustraction en raison d'une hypervascularisation subtile mieux perçue avec la soustraction était finalement un CHC sur le compte-rendu anatomo-pathologique après transplantation hépatique.

Dans notre étude, la taille moyenne des 7 nodules détectés ou classés différemment grâce à la soustraction était de 8,7 mm, avec 6 lésions infracentimétriques. Les études pathologiques et radiologiques montrent que la majorité des nodules infracentimétriques détectés dans un foie cirrhotique ne sont pas des CHC et la biopsie de ces lésions est souvent de réalisation difficile. La croissance initiale de ces lésions est généralement lente et une réponse thérapeutique complète est presque toujours possible pour les lésions de moins de 2 cm (3,6,23). De plus, Choi et al. ont montré que les nodules indéterminés de moins de 2 cm ne devenaient pas des CHC incurables malgré un diagnostic retardé de 6 à 12 mois (24). Cependant, dans notre étude, le suivi a montré qu'il y avait 4 CHC parmi les 7 lésions détectées ou classées différemment grâce à la soustraction. Même si la détection précoce de ces lésions ne change pas fondamentalement le pronostic du patient, la soustraction pourrait tout de même attirer l'attention du radiologue lors des examens suivants et permettre un traitement rapide et adéquat.

L'une des limites de l'étude est sa conception rétrospective et unicentrique. De plus, l'étude a été conçue pour comparer le CNR et le SNR pour le CHC entre la soustraction et l'image artérielle native et non pour déterminer directement si la soustraction augmente vraiment la sensibilité pour la détection du CHC. Ainsi, la

conséquence d'un CNR plus élevé sur l'interprétation du radiologue et son impact sur la sensibilité et la spécificité restent à étudier. Enfin, même si le diagnostic du CHC peut reposer sur les critères diagnostiques non invasifs (pour les patients ayant une cirrhose ou une hépatite C prouvée), nous n'avons pas de rapport anatomo-pathologique disponible pour tous les nodules étudiés.

Un autre point qui doit être examiné est l'effet de la soustraction sur le temps d'interprétation. Lors de nos lectures, il nous a semblé que la détection des CHC était plus rapide avec la cartographie artérielle iodée qu'avec l'image native et que nous avions une meilleure confiance diagnostique, même si ces points n'ont pas été spécifiquement étudiés. Il pourrait également être intéressant d'évaluer la potentielle aide de la soustraction pour la détection du CHC pour les radiologues peu expérimentés ou en formation.

Conclusion

La qualité de la soustraction par méthode itérative de recalage non rigide est bonne à excellente et augmente significativement le CNR des CHC à la phase artérielle, en particulier pour les lésions faiblement hypervasculaires.

La soustraction étant une technique rapide et simple nécessitant seulement l'installation d'un logiciel et d'un algorithme, et n'ajoutant aucune irradiation supplémentaire, elle pourrait être utilisée chez les patients cirrhotiques pour le diagnostic et le suivi post-thérapeutique du CHC afin d'augmenter la détectabilité des lésions ou la confiance diagnostique.

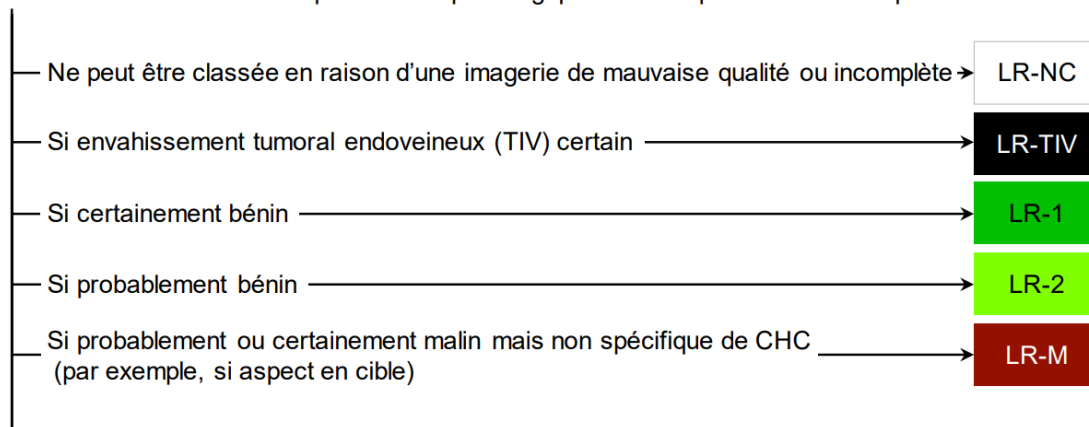
BIBLIOGRAPHIE

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*.
2. Baron RL, Peterson MS. From the RSNA refresher courses: screening the cirrhotic liver for hepatocellular carcinoma with CT and MR imaging: opportunities and pitfalls. *Radiographics*. Oct 2001;21(1):117-132.
3. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. Jul 2018;69(1):182-236.
4. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: The problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42(1):27-34.
5. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. Aug 2013;59(2):300-7.
6. Roskams T. Anatomic pathology of hepatocellular carcinoma: impact on prognosis and response to therapy. *Clin Liver Dis*. 2011 May;15(2):245-59.
7. Grob D, Oostveen LJ, Prokop M, Schaefer-Prokop CM, Sechopoulos I, Brink M. Imaging of pulmonary perfusion using subtraction CT angiography is feasible in clinical practice. *Eur Radiol*. 2019 Mar;29(3):1408-14.
8. Goatman K, Plakas C, Schuijf J, Beveridge E, Prokop M. Computed tomography lung iodine contrast mapping by image registration and subtraction. *Med Phys*. 2014 Aug;23(1):1864-68.
9. Grob D, Oostveen L, Rühaak J, Heldmann S, Mohr B, Michielsen K, et al. Accuracy of registration algorithms in subtraction CT of the lungs: A digital phantom study. *Med Phys*. 2019 May;46(5):2264-74.
10. Baerends E, Oostveen LJ, Smit CT, Das M, Sechopoulos I, Brink M, et al. Comparing dual energy CT and subtraction CT on a phantom: which one provides the best contrast in iodine maps for sub-centimetre details? *Eur Radiol*. 2018 Dec 1;28(12):5051-9.
11. Screatton NJ, Coxson HO, Kaloger SE, Baile EM, Nakano Y, Hiorns M, et al. Detection of lung perfusion abnormalities using computed tomography in a porcine model of pulmonary embolism. *J Thorac Imaging*. 2003 Jan;18(1):14-20.
12. Wildberger JE, Klotz E, Ditt H, Spüntrup E, Mahnken AH, Günther RW. Multislice computed tomography perfusion imaging for visualization of acute pulmonary embolism: animal experience. *Eur Radiol*. 2005 Jul 1;15(7):111378-86.
13. Grob D, Smit E, Prince J, Kist J, Stöger L, Geurts B, et al. Iodine Maps from Subtraction CT or Dual-Energy CT to Detect Pulmonary Emboli with CT Angiography: A Multiple-Observer Study. *Radiology*. 2019 Jul;292(1):197-205.

14. Grob D, Smit E, Oostveen LJ, Snoeren MM, Prokop M, Schaefer-Prokop CM, et al. Image Quality of Iodine Maps for Pulmonary Embolism: A Comparison of Subtraction CT and Dual-Energy CT. *American Journal of Roentgenology*. 2019 Mar 12;212(6):1253-9.
15. Dissaux B, Le Floch P-Y, Robin P, Bourhis D, Couturaud F, Salaun P-Y, et al. Pulmonary perfusion by iodine subtraction maps CT angiography in acute pulmonary embolism: comparison with pulmonary perfusion SPECT (PASEP trial). *Eur Radiol*. 2020 Sep;30(9):4857-64.
16. Grob D, Oostveen LJ, Jacobs C, Scholten E, Prokop M, Schaefer-Prokop CM, et al. Pulmonary nodule enhancement in subtraction CT and dual-energy CT: A comparison study. *European Journal of Radiology*. 2021 Jan 1;22(3):5424-29.
17. Okumura E, Sanada S, Suzuki M, Matsui O. A computer-aided temporal and dynamic subtraction technique of the liver for detection of small hepatocellular carcinomas on abdominal CT images. *Phys Med Biol*. 2006 Oct 7;51(19):4759-71.
18. Nakaura T, Awai K, Yanaga Y, Nakayama Y, Oda S, Funama Y, et al. Detection of Early Enhancement of Hypervascular Hepatocellular Carcinoma Using Single Breath-Hold 3D Pixel Shift Dynamic Subtraction MDCT. *American Journal of Roentgenology*. 2008 Jan;190(1):13-8.
19. Grand DJ, Beland M, Dupuy D, Mayo-Smith WW. Contrast-to-noise ratios of liver lesions using subtraction imaging on multiphase 64-detector row CT. *Clinical Radiology*. 2009 Nov;64(11):1075-80.
20. Lee DH, Lee JM, Klotz E, Kim SJ, Kim KW, Han JK, et al. Detection of recurrent hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver after transcatheter arterial chemoembolization: value of quantitative color mapping of the arterial enhancement fraction of the liver. *Korean J Radiol*. 2013 Feb;14(1):51-60.
21. Meijerink MR, van Waesberghe JHTM, Golding RP, van der Weide L, van den Tol P, Meijer S, et al. Subtraction-multiphase-CT unbeneficial for early detection of colorectal liver metastases. *European Journal of Radiology*. 2010 Jun 1;74(3):e132-7.
22. Shinagawa Y, Sakamoto K, Sato K, Ito E, Urakawa H, Yoshimitsu K. Usefulness of new subtraction algorithm in estimating degree of liver fibrosis by calculating extracellular volume fraction obtained from routine liver CT protocol equilibrium phase data: Preliminary experience. *European Journal of Radiology*. 2018 Jun 1;103:99-104.
23. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008 Jan;47(1):97-104.
24. Choi D, Mitchell DG, Verma SK, Bergin D, Navarro VJ, Malliah AB, et al. Hepatocellular carcinoma with indeterminate or false-negative findings at initial MR imaging: effect on eligibility for curative treatment initial observations. *Radiology*. 2007 Sep;244(3):776-83.

TDM/IRM LI-RADS® v2018 CORE

Observation non traitée et sans preuve histopathologique chez un patient à haut risque de CHC



Dans les autres cas, utiliser le tableau diagnostique TDM/IRM ci-dessous

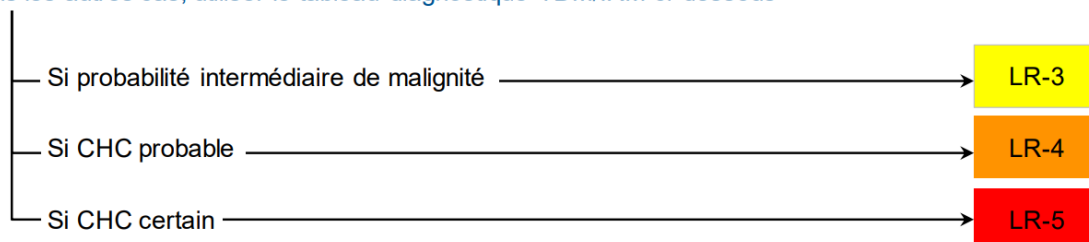


Tableau diagnostique TDM/IRM

Hypervascularisation à la phase artérielle (HVPA)		Pas de HVPA		HVPA non-périphérique		
		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Taille de l'observation (mm)						
Nombre de critères majeurs: • « Capsule » se rehaussant • « Lavage » non-périphérique • Croissance supérieure au seuil de progression	Aucun	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	Un	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4 / LR-5	LR-5
	≥ Deux	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5



Les observations dans ces cellules sont classées selon le critère majeur additionnel

- LR-4 - si « capsule » se rehaussant
- LR-5 - si « lavage » non périphérique ou croissance supérieure au seuil de progression

En cas d'incertitude sur la présence d'un critère majeur: considérer le critère comme absent

AUTEUR : DUMORTIER

Prénom : Pierre

Date de soutenance : 24/06/2021

Titre de la thèse : Détection du carcinome hépatocellulaire en scanner : faisabilité et intérêt de la cartographie d'iode par méthode itérative de recalage non rigide

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Radiologie et imagerie médicale

Mots-clés : Diagnostic ; Carcinome hépatocellulaire; Scanner; LI-RADS; Soustraction iodée.

Introduction

La détection précoce de l'hypervascularisation du carcinome hépato-cellulaire (CHC) sur la phase artérielle en scanner, essentielle au diagnostic, pourrait être facilitée par la soustraction iodée, améliorée par l'avènement récent du recalage non-rigide. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'amélioration de la détectabilité des CHC entre la phase artérielle et la cartographie iodée, par méthode objective (rapports contraste sur bruit (CNR) et signal sur bruit (SNR)) et par méthode subjective (visualisation).

Méthode

84 patients ayant passé un scanner abdomino-pelvien avec soustraction iodée dans notre institution, ayant au moins un CHC, ont été inclus rétrospectivement. L'évaluation de la qualité de la cartographie iodée a été réalisée par 2 lecteurs expérimentés à l'aide d'une échelle subjective de 4 points. Les SNR et CNR sur la phase artérielle (SNR_{art} et CNR_{art}) et sur la cartographie iodée (SNR_{SCT} et CNR_{SCT}) ont été calculés pour 160 nodules hépatiques. Le premier lecteur a relu deux fois les 84 scanners avec et sans la soustraction et classé les lésions selon le Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS®). Pour les nodules pour lesquels il existait une différence d'interprétation, les deux lecteurs sont parvenus à un consensus et un suivi de 18 mois été réalisé.

Résultats

La qualité de la cartographie artérielle iodée a été évaluée comme bonne ou excellente, pour 85,8% et 92,9% des examens. Le CNR_{SCT} moyen était de 9 (SD, 4,6) significativement plus élevé que le CNR_{art} (7,4, SD 4,3 ; $p < 0,01$). Le SNR_{SCT} moyen était de 11,8 (SD, 14,4), comparable au SNR_{art} sans différence significative (11,1, SD 6,3 ; $p = 0,58$). Les différences de CNR ($CNR_{SCT} - CNR_{art}$) les plus élevées étaient observées pour les valeurs de CNR_{art} les plus basses. Plus de nodules hépatiques ont été détectés avec la soustraction (192 contre 187). Des différences dans la détection des nodules ou dans la classification LI-RADS ont été trouvées pour 7 nodules hépatiques chez 6 patients parmi les 84 (7.1%). Le suivi à 18 mois a montré qu'il y avait 4 CHC parmi ces lésions.

Conclusion

La qualité de la soustraction par recalage non rigide est bonne à excellente et augmente significativement le CNR des CHC, en particulier pour les lésions faiblement hypervasculaires.

Composition du Jury :

Président : Professeur Olivier ERNST

Assesseurs : Professeur Jean-Pierre PRUVO

Docteur Paul LEBERT

Directrice de thèse : Docteur Mathilde VERMERSCH