

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOURS

Année 2013

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Discipline : Radiodiagnostic et Imagerie médicale

Par

Kathleen GAILLOT

Née à Paris XV le 29 Décembre 1985

Présentée et soutenue publiquement le 10 Octobre 2013

TITRE

**Détection et caractérisation préopératoires des métastases
hépatiques de cancer colorectal par IRM, après chimiothérapie
néo-adjuvante : étude rétrospective de corrélation radio-
histologique à propos de 51 patients.**

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Daniel ALISON
Membres du jury : Monsieur le Professeur Ephrem SALAME
Monsieur le Professeur Laurent BRUNEREAU
Madame le Docteur Anne DE MURET
Monsieur le Docteur Zine BENCHELLAL
Madame le Docteur Béatrice SCOTTO
Madame le Docteur Marie BESSON

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Daniel ALISON, Moyens
Professeur Christian ANDRES, Recherche
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J.
LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H.
METMAN – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph.
RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D.
SAUVAGE - M.J. THARANNE – J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM. HUAS Dominique Médecine Générale
LEBEAU Jean-Pierre Médecine Générale
MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mmes ANGOULVANT Theodora Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
BAULIEU Françoise Biophysique et Médecine nucléaire
M. BERTRAND Philippe Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme BLANCHARD Emmanuelle Biologie cellulaire
BLASCO Hélène Biochimie et biologie moléculaire
MM. BOISSINOT Eric Physiologie
DESOUBEAUX Guillaume Parasitologie et mycologie
Mme DUFOUR Diane Biophysique et Médecine nucléaire
M. EHRMANN Stephan Réanimation médicale
Mmes FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et Cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie Immunologie
MM. GUERIF Fabrice Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
GYAN Emmanuel Hématologie, transfusion
HOARAU Cyrille Immunologie
HOURIOUX Christophe Biologie cellulaire
Mmes LARTIGUE Marie-Frédérique Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière

	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
	MARUANI Annabel	Dermatologie
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
MM.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

M.	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury,

À Monsieur le Professeur Daniel Alison,

Vous me faites le grand honneur de présider le jury de ma thèse et je vous en remercie. Je vous remercie également pour l'enseignement que vous m'avez dispensé dans votre service.

Voyez dans cette thèse la marque de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Béatrice Scotto,

Je vous remercie tout d'abord d'avoir accepté de diriger cette thèse. Je vous remercie également pour votre implication dans ce travail et pour votre très grande disponibilité et votre écoute, du début jusqu'à la fin. Enfin, je vous remercie pour votre enseignement et votre rigueur diagnostique, dont j'ai pu bénéficier dans votre service, et tout au long de ce travail. Voyez dans cette thèse la marque de ma gratitude et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Ephrem Salamé,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail sur un sujet qui vous tient à cœur, ainsi que pour la pertinence de vos conseils et remarques concernant la préparation de celui-ci.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Laurent Brunereau,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Je vous remercie également de la confiance que vous m'avez accordée pour le post-internat et pour la qualité de l'enseignement que vous m'avez dispensé pendant mon internat.

Voyez dans cette thèse la marque de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Anne De Muret,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse.

Je vous remercie également pour votre grande disponibilité (en chair et en os et téléphonique) dans la préparation de ce travail, particulièrement concernant la préparation de l'iconographie, et pour vos réponses précises à mes questions.

Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur Zine Benchellal,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail sur un sujet dans lequel vous êtes spécialisé.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Marie Besson,

Je te remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Je te remercie également pour ta gentillesse et la qualité de ton enseignement clair, précis et efficace pendant ces semestres passés à Trousseau.

Sois assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Anne Le Louarn et à Jean Capsec, pour votre aide méthodologique et pour l'analyse statistique.

À tous mes chefs et co-internes, et particulièrement :

Les docteurs **Xavier Cazals**, **Florence Domengie**, **Marie-Agnès Lauvin**, et **Anne Gwenn Le Bayon** pour votre gentillesse et votre soutien logistique et moral pendant la réalisation de ce travail.

Les docteurs **Arnaud Martin** et **Julien Pucheux**, pour votre gentillesse et vos encouragements.

À toute l'équipe de radiologie du CHR Orléans qui m'a donné l'envie de faire de la radiologie ma spécialité.

Aux équipes de gynécologie-obstétrique de Blois et d'Orléans qui m'ont permis de réaliser qu'il fallait que je saute le pas vers la radiologie.

À tous les radiologues, manipulateurs et aides-manipulateurs des services de Bretonneau, Trousseau et Clocheville, qui ont contribué à ma formation.

À tous mes amis et particulièrement :

Aymeric et Reiko, Céline et Romain, Anne-Laure et Jacques, Florent, Gilles, Antoine et Louise, le crew de Mandrevillars.

À ma maman, merci pour ton soutien constant pendant toutes mes études, tes conseils, et aussi pour la relecture minutieuse de ma thèse. Tu dis que tu as de la chance de ne jamais avoir eu de problèmes avec tes filles, mais tu y es pour beaucoup.

À mon papa, merci pour ton soutien constant de près comme de loin, pour tes conseils, toujours judicieux, et pour ta confiance. Tout cela, c'est aussi grâce à toi.

À ma sœur Marjory, merci d'être là aujourd'hui.

À mes sœurs Solène et Cyrielle, à Séverine.

À Daniel, merci pour tes conseils judicieux et ta relecture de mon manuscrit.

À mes grand-mères.

À mes oncles et tantes, merci d'être là aujourd'hui.

À ma belle famille, merci à **Monique** la spécialiste internationale en grammaire, orthographe et muffins, et à **Gilles**.

À Benoît, pour tout ce que tu as fait pour la préparation de cette thèse, mais aussi pour tout le reste, pour ton soutien constant quotidien et toutes tes attentions de tous les jours, avec tes multiples casquettes. Merci pour tout.

Détection et caractérisation préopératoires des métastases hépatiques de cancer colorectal par IRM après chimiothérapie néo-adjuvante : étude rétrospective de corrélation radio-histologique à propos de 51 patients.

RÉSUMÉ

Objectifs – Évaluer l'efficacité diagnostique de l'imagerie par Résonance Magnétique (IRM) pour la détection et la caractérisation des métastases hépatiques de cancer colorectal (MHCCR) après chimiothérapie néo-adjuvante, dans les conditions de pratique française, et étudier l'aspect à l'IRM des MHCCR après traitement par chimiothérapie néo-adjuvante.

Patients et méthodes – Nous avons analysé rétrospectivement les IRM hépatiques préopératoires de 51 patients opérés de MHCCR ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante. Nous avons recueilli les caractéristiques de morphologie et de signal de toutes les lésions visualisées et établi un diagnostic radiologique pour chaque lésion en nous basant sur les critères diagnostiques décrits dans la littérature.

Nous avons confronté les diagnostics IRM des lésions au standard de référence histologique, par une analyse lésion par lésion, et déterminé la sensibilité (Se) et la spécificité (Sp) de l'IRM pour la détection et la caractérisation des MHCCR.

Nous avons ensuite comparé l'aspect IRM des MHCCR et des lésions bénignes pour déterminer les signes statistiquement liés aux MHCCR après chimiothérapie néo-adjuvante.

Résultats – La sensibilité de l'IRM pour la détection et la caractérisation des MHCCR, après chimiothérapie néo-adjuvante, était de 84 % et la spécificité de 48 %, en utilisant les critères diagnostiques décrits dans la littérature.

Les signes les plus sensibles significativement liés aux MHCCR après chimiothérapie néo-adjuvante étaient l'hypersignal de diffusion en pondération de diffusion faible (Se 97,5 %, Sp 16 %, $p = 0,003$) et élevée (Se 91 %, Sp 29 %, $p = 0,01$) et la prise de contraste (Se 96 %, Sp 25 %, $p < 0,001$), particulièrement sa visibilité aux temps artériel (Se 74 %, Sp 58 %, $p = 0,002$) et portal (Se 93 %, Sp 33 %, $p < 0,001$). Le signe le plus spécifique de MHCCR était l'aspect en cible sur les séquences T2 et/ou de diffusion (Se 42,5 %, Sp 91 %, $p = 0,005$). L'aspect des contours et la morphologie de la prise de contraste n'étaient pas statistiquement liés aux MHCCR.

Conclusion – L'IRM reste sensible pour la détection et la caractérisation des MHCCR après chimiothérapie néo-adjuvante dans les conditions de pratique françaises. Après chimiothérapie néo-adjuvante, l'aspect des MHCCR est proche de leur aspect décrit en l'absence de chimiothérapie, moyennant la disparition de certains critères diagnostiques, ce qui diminue la spécificité de l'IRM.

MOTS CLÉS

Métastases hépatiques de cancer colorectal, Imagerie par Résonance Magnétique, chimiothérapie néo-adjuvante, corrélation radio-pathologique.

Accuracy of MRI for preoperative assessment of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy : a retrospective radiologic-pathologic study in 51 patients.

ABSTRACT

Purpose – To assess diagnostic accuracy of preoperative Magnetic Resonance Imaging (MRI) to detect and characterize liver metastases of colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy, in French radiological practice, and to describe MRI appearance of these colorectal liver metastases (CRLM), after neoadjuvant chemotherapy.

Patients and methods – We retrospectively analyzed previous preoperative MRI of 51 patients treated by surgery for CRLM after neoadjuvant chemotherapy. We collected the characteristics of signal and morphology of detected lesions and established a radiological diagnosis for each detected lesion (based on diagnosis criteria described in literature).

We compared histopathological findings (used as standard of reference) and MRI, lesion-by-lesion, to assess sensitivity (Se) and specificity (Sp) of MRI for detecting and characterizing CRLM.

We also compared MRI appearance of CRLM and benign lesions to determine statistically related signs of CRLM, after neoadjuvant chemotherapy.

Results – MRI sensitivity for detection and characterization of CRLM was 84 %, specificity was 48 % (by using diagnosis criteria described in literature).

The more sensitive signs significantly associated with CRLM after neoadjuvant chemotherapy were (1) high signal intensity on diffusion-weighted imaging (DWI) (on $b = 50 \text{ s/mm}^2$, Se 97,5 %, Sp 16 %, $p = 0,003$, and on $b = 800 \text{ s/mm}^2$, Se 91 %, Sp 29 %, $p = 0,01$) and (2) enhancement (Se 96 %, Sp 25 %, $p < 0,001$), with arterial enhancement (Se 74 %, Sp 58 %, $p = 0,002$) and portal enhancement (Se 93 %, Sp 33 %, $p < 0,001$). The more specific sign of CRLM was “rim pattern” on unenhanced T2 and DWI images (Se 42,5 %, Sp 91 %, $p = 0,005$). Border appearance and shape of the enhancement were not significantly linked to CRLM.

Conclusion – The MRI sensitivity for detection and characterization of CRLM is preserved after neoadjuvant chemotherapy, in French practice. After neoadjuvant chemotherapy, MRI appearance of CRLM is close to their appearance without chemotherapy. However, some diagnosis criteria are modified and the MRI specificity is decreased.

KEY WORDS

Colorectal liver metastases, Magnetic Resonance Imaging, neoadjuvant chemotherapy, radiologic-pathologic correlation.

Table des matières

INTRODUCTION	14
PATIENTS ET MÉTHODES	16
A. Inclusion des patients	16
B. IRM	18
a. Protocole de réalisation	18
b. Interprétation.....	19
C. Recueil des données cliniques, chirurgicales, histologiques et confrontation aux IRM	22
a. Données cliniques	22
b. Données opératoires	22
c. Données anatomopathologiques	22
d. Confrontations radio-opératoire et radio-pathologique	23
D. Analyse des données	24
RÉSULTATS	25
A. Description de la population.....	25
B. Description histologique des lésions au sein des pièces d'exérèse : standard de référence	28
C. Efficacité de l'IRM pour la détection et la caractérisation des MHCCR après chimiothérapie néo-adjuvante	29
a. Lésions analysées	29
b. Sensibilité et spécificité de l'IRM pour la détection et la caractérisation des MHCCR	31
c. Analyse descriptive des MHCCR non détectées à l'IRM	33
d. Analyse descriptive des lésions mal caractérisées à l'IRM	35
i. Analyse des faux négatifs de MHCCR.....	35
ii. Analyse des faux positifs de MHCCR.....	43

D. Aspect IRM des MHCCR après chimiothérapie néo-adjuvante	49
a. Ensemble de l'échantillon de MHCCR.....	49
b. Selon le type de chimiothérapie reçue.....	62
c. Selon le pourcentage de régression tumorale des MHCCR	63
DISCUSSION	64
CONCLUSION	72
ANNEXE.....	73
RÉFÉRENCES	74

Table des tableaux et des figures

Tableau 1 : Caractéristiques des patients opérés de MHCCR	26
Tableau 2 : Caractéristiques des 13 MHCCR non détectées à l'IRM	33
Tableau 3 : Caractéristiques des 8 faux négatifs de MHCCR à l'IRM	35
Tableau 4 : Caractéristiques des 16 faux positifs de MHCCR à l'IRM.....	43
Tableau 5 : Aspect IRM des MHCCR et des lésions bénignes après chimiothérapie néo-adjuvante	50
Tableau 6 : Sensibilités et spécificités des signes IRM significativement liés aux MHCCR après chimiothérapie néo-adjuvante	52
Tableau 7 : Sensibilités et spécificités des associations de signes significativement liées aux MHCCR après chimiothérapie néo-adjuvante	53
Tableau 8 : Signes IRM liés aux MHCCR selon le type de chimiothérapie reçue	62
Figure 1 : Diagramme de flux.....	17
Figure 2 : Récapitulatif des lésions analysées	30
Figure 3 : Lésions décrites en anatomopathologie avec caractérisations IRM et peropératoires correspondantes	32
Figure 4 : Exemple de faux négatif de MHCCR.....	37
Figure 5 : Exemple de faux négatif de MHCCR.....	39
Figure 6 : Exemple de faux négatif de MHCCR.....	41
Figure 7 : Exemple de faux positif de MHCCR	45
Figure 8 : Exemple de faux positif de MHCCR	47
Figure 9 : Exemple de faux positif de MHCCR	48
Figure 10 : Exemple de vrai positif de MHCCR	54
Figure 11 : Exemple de vrai positif de MHCCR	56
Figure 12 : Exemples de vrais positifs de MHCCR.....	58
Figure 13 : Exemple de vrai positif de remaniements fibro-nécrotiques	60

INTRODUCTION

Le cancer colorectal est le 3^{ème} cancer le plus fréquent dans les pays occidentaux après le cancer de la prostate et le cancer du sein [1].

En France, son incidence est de 37 000 cas par an, avec une légère prédominance masculine. Il entraîne environ 17 000 décès par an, ce qui représente 12 % des décès par cancer [2,3].

Cinquante à soixante pour cent des patients atteints développeront des métastases, le foie étant leur site de localisation préférentielle [1]. En effet, environ 15 à 25 % des patients présentent des métastases hépatiques synchrones au moment du diagnostic [4,5], et 20 % développeront des métastases métachrones dans les 5 ans suivant le diagnostic [6].

Pour les patients porteurs de métastases hépatiques de cancer colorectal (MHCCR), l'exérèse chirurgicale de ces métastases est le traitement le plus efficace sur la survie [7,8]. Le taux de survie à 5 ans après chirurgie hépatique se situe actuellement entre 40 et 60 % [8-10]. Cependant, le taux de survie sans récurrence à 5 ans après résection de MHCCR est assez faible, entre 20 et 25 % [11,12].

Depuis quelques années, les chimiothérapies périopératoires ont été ajoutées à l'arsenal thérapeutique car elles augmentent la survie sans récurrence [13]. Il s'agit de chimiothérapies classiques cytotoxiques (type FOLFOX : leucovorine, 5-fluorouracile et oxaliplatine), pouvant être associées à des thérapies ciblées. Ces thérapies ciblées sont des anticorps ciblant le facteur de croissance endothélial vasculaire (anti-VEGF, anti Vascular Endothelial Growth Factor : bevacizumab, Avastin®), si la tumeur présente une mutation du gène KRAS (proto-oncogène Kirsten-Ras), ou ciblant le récepteur du facteur de croissance épidermique (anti-EGFR, anti Epidermal Growth Factor Receptor : cetuximab, Erbitux®), si le phénotype du gène KRAS est sauvage [14,15]. Ces traitements peuvent par ailleurs permettre une résection des MHCCR chez 20 à 40 % des patients pour qui la résection n'était pas envisageable initialement [16,17].

La prise en charge thérapeutique des MHCCR est donc bien standardisée et la plupart des patients bénéficient maintenant d'une chimiothérapie néo-adjuvante (en dehors de lésions très peu nombreuses et faciles d'accès, avec possibilité de résection dans le même temps que la tumeur primitive [18,19]). Ainsi, la chirurgie des MHCCR est réalisée la plupart du temps 2 à 3 mois après traitement de la tumeur primitive, avec chimiothérapie néo-adjuvante dans l'intervalle [6]. Cette chimiothérapie correspond en général au protocole FOLFOX (ou à l'une de ses variantes) [13], pouvant être associé à des thérapies ciblées en cas de MHCCR nécessitant une exérèse large, ou à la limite de la résécabilité [16,17].

L'imagerie a ainsi le rôle essentiel de détecter et de caractériser avec précision les MHCCR en préopératoire, après chimiothérapie néo-adjuvante, afin d'évaluer leur résécabilité, d'optimiser leur exérèse et de limiter au maximum la récurrence postopératoire.

Actuellement, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est considérée comme le moyen le plus fiable pour la détection et la caractérisation des MHCCR. En effet, l'amélioration des techniques a permis d'obtenir une sensibilité de l'IRM supérieure à celle du scanner et du TEP scanner (Tomographie par Émission de Positons) [20-25].

Les séquences d'IRM les plus performantes pour la détection et la caractérisation des MHCCR sont les séquences de diffusion et les séquences avec injection de produit de contraste [26,27]. Il existe deux types de produits de contraste actuellement utilisés pour l'évaluation des MHCCR : les produits non hépatospécifiques (à base de gadolinium, se répartissant dans la matrice extracellulaire) et les produits hépatospécifiques (à base de gadolinium, capté par les hépatocytes, ou à base d'oxydes de fer, captés par le système réticulo-endothélial du foie). Ces derniers sont plus sensibles et spécifiques pour la détection et la caractérisation des MHCCR [27,28], mais ne sont pas autorisés sur le marché français [29]. Les séquences de diffusion et avec injection ont des performances comparables en terme de détection et de caractérisation des MHCCR, que ce soit pour les produits de contraste hépatospécifiques ou non hépatospécifiques [22,30]. Il est prouvé que leur association est encore plus performante [24,31], avec une sensibilité pouvant se rapprocher de 100 % [31].

En conséquence, l'IRM est recommandée en complément du scanner thoraco-abdomino-pelvien dans le bilan initial des MHCCR, afin d'évaluer avec précision la charge lésionnelle, lorsqu'une exérèse est envisagée [1,6]. L'IRM est actuellement utilisée de la même manière après la chimiothérapie néo-adjuvante, pour apprécier la charge lésionnelle et planifier le geste opératoire.

Une étude récente a montré que les performances de l'IRM pour la détection des MHCCR étaient équivalentes avant et après chimiothérapie [32]. D'autres ont montré une diminution de la sensibilité de détection de l'IRM après chimiothérapie [33-35]. Cependant, ces résultats ne peuvent pas être appliqués à notre pratique radiologique car ces études utilisaient des produits de contraste hépatospécifiques.

Une seule étude, utilisant un produit de contraste non hépatospécifique disponible en France, a été réalisée après chimiothérapie néo-adjuvante sur 15 patients. Cette étude retrouvait une diminution de la sensibilité de l'IRM pour la détection et la caractérisation des MHCCR [36], mais le protocole utilisé ne comportait pas de séquence de diffusion.

L'aspect en IRM des MHCCR est bien connu en l'absence de chimiothérapie, que ce soit sur les séquences non injectées, ou sur les séquences injectées, avec produits de contraste hépatospécifiques ou non hépatospécifiques [26-28,37-45].

L'aspect en IRM des MHCCR traitées par chimiothérapie commence à être décrit : elle peuvent devenir nécrotiques et kystiques, notamment après thérapie ciblée [37,46], et il semble que leur Coefficient Apparent de Diffusion (ADC) augmente après chimiothérapie [47,48].

À notre connaissance, il n'existe pas d'étude analysant l'aspect IRM des MHCCR après chimiothérapie néo-adjuvante, sur les différentes séquences utilisées en routine clinique, et avec produit de contraste non hépatospécifique.

Notre étude rétrospective a donc cherché à évaluer l'efficacité de l'IRM hépatique, pour la détection et la caractérisation préopératoire des MHCCR, après chimiothérapie néo-adjuvante, dans les conditions de pratique françaises. Notre deuxième objectif était d'analyser l'aspect IRM des MHCCR après chimiothérapie, dans ces mêmes conditions de pratique, afin de déterminer des signes de MHCCR fiables après chimiothérapie néo-adjuvante. Nous avons utilisé comme standard de référence les données anatomopathologiques de pièces d'exérèse de MHCCR.

PATIENTS ET MÉTHODES

A. Inclusion des patients

Les cas inclus dans l'étude ont été sélectionnés rétrospectivement **parmi les patients ayant bénéficié d'une chirurgie pour exérèse de MHCCR** (synchrones ou métachrones) dans le service de Chirurgie Digestive du CHRU (Centre Hospitalier Régional Universitaire) de Tours, entre le 31 janvier 2010 et le 31 janvier 2013.

Nous avons choisi la date du 31 janvier 2010 comme début de la période d'inclusion car la séquence de diffusion a fait partie intégrante de notre protocole d'IRM hépatique à partir de cette date.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Cancer colorectal prouvé histologiquement ;
- MHCCR synchrones ou métachrones prouvées par un examen d'imagerie ;
- Traitement des MHCCR par chimiothérapie néo-adjuvante ;
- IRM hépatique préopératoire, réalisée pendant ou après la chimiothérapie néo-adjuvante (soit après la fin de la chimiothérapie, soit après un minimum de 3 cures [49]).

Cette IRM pouvait avoir été réalisée au CHRU de Tours ou dans un établissement extérieur ayant référé les patients au CHRU de Tours pour leur prise en charge chirurgicale.

Elle devait comporter des séquences dynamiques injectées et des séquences de diffusion avec pondération en diffusion suffisante : la valeur du facteur b^* le plus élevé devait être d'au moins 600 s/mm^2 .

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Absence de chimiothérapie néo-adjuvante ou moins de 3 cures réalisées avant l'IRM préopératoire ;
- IRM préopératoire indisponible ou ne comportant pas les séquences citées précédemment ;
- Absence de pièce d'exérèse ciblée lors de la chirurgie (par exemple, biopsie de foie à l'aveugle en l'absence de lésion retrouvée, ou réalisation uniquement de traitement local par radiofréquence peropératoire sans biopsie) ;
- Corrélation radio-pathologique non réalisable du fait de lésions trop nombreuses.

Un antécédent de chirurgie hépatique pour MHCCR n'était pas un critère d'exclusion, car une récurrence de MHCCR peut à nouveau être traitée par chirurgie, après chimiothérapie néo-adjuvante et évaluation par IRM préopératoire. Un antécédent de chimiothérapie pour une autre indication (traitement de la tumeur primitive colique ou autre cancer) n'était pas non plus un critère d'exclusion, si les métastases que nous évaluons n'existaient pas radiologiquement au moment de cette chimiothérapie.

Enfin, un antécédent d'autre cancer n'était pas un critère d'exclusion puisque les IRM étaient confrontées à l'anatomopathologie.

* Le facteur b traduit l'amplitude, la durée d'application et le délai entre l'application des gradients de diffusion : plus le facteur b est élevé, plus la séquence est pondérée en diffusion. L'association de plusieurs séquences avec des valeurs de b croissantes permet d'obtenir une cartographie du Coefficient Apparent de Diffusion (ADC) des molécules d'eau dans les structures étudiées.

Durant la période du 31 janvier 2010 au 31 janvier 2013, 155 patients consécutifs ont été pris en charge au CHRU de Tours pour une chirurgie de MHCCR.

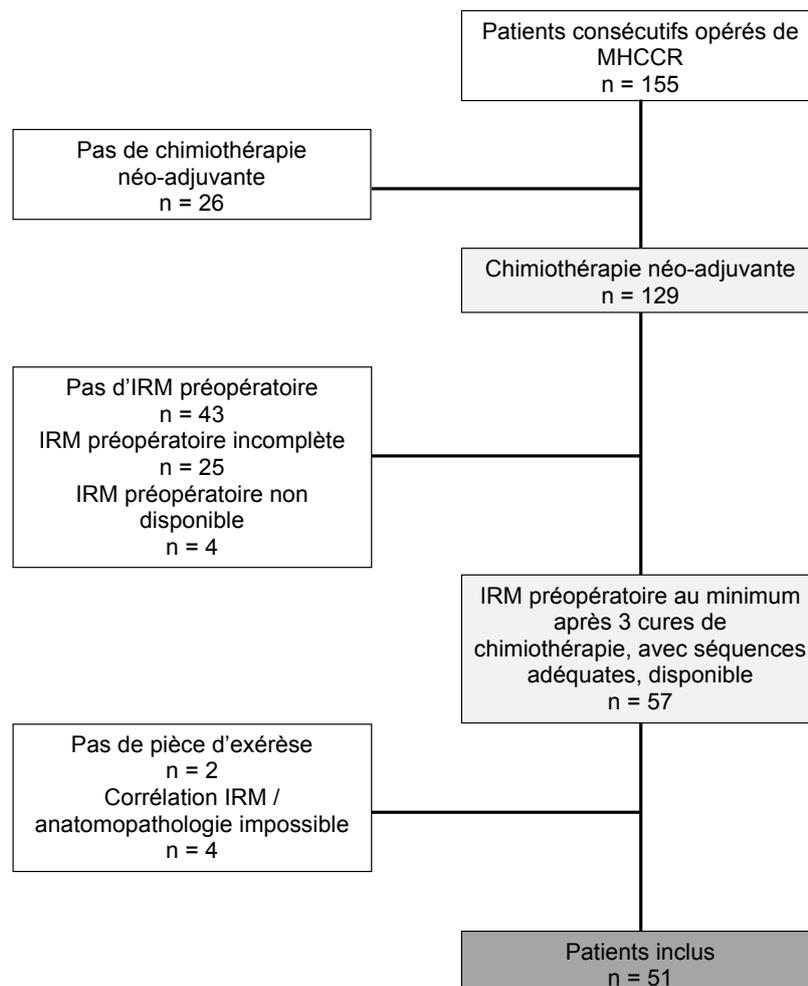
Les chirurgies en deux temps (par exemple métastasesectomies du foie gauche puis hépatectomie droite en deux interventions distinctes) ont été considérées comme une prise en charge unique, car planifiées sur les données d'une seule IRM préopératoire.

Sur ces 155 patients, 129 avaient été traités par chimiothérapie néo-adjuvante. Parmi ces derniers, 57 avaient bénéficié d'une IRM préopératoire comportant les séquences adéquates, réalisée au minimum après 3 cures de chimiothérapie et disponible. Quatre patients ont été exclus car leur IRM préopératoire n'était pas disponible, 2 autres car il n'avait pas été réalisé d'exérèse hépatique ciblée au cours de la chirurgie, et 4 autres car la corrélation radio-pathologique n'était pas réalisable du fait de lésions trop nombreuses.

Nous avons donc confronté les IRM préopératoires de 51 patients à leurs comptes-rendus de chirurgie et d'anatomopathologie.

Les étapes d'inclusion des patients sont résumées dans la **figure 1**.

Figure 1 : Diagramme de flux



B. IRM

a. Protocoles de réalisation

Trente-neuf IRM sur les 51 analysées avaient été réalisées dans le service de Radiologie Adultes du CHRU de Tours (Hôpital Trousseau), sur une machine 1,5 Tesla Magnetom Avanto (Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne), avec une antenne corps à 32 éléments.

Les séquences réalisées étaient les suivantes :

- Séquences en pondération T1, en phase et en opposition de phase, en apnée ;
- Séquences en pondération T2 BLADE avec technique PACE (Prospective Acquisition CorrEction), à temps d'écho court et long, en respiration libre ;
- Séquence en pondération T2 BLADE avec techniques PACE et SPAIR (Spectral Adiabatic Inversion Recovery) ou séquence en pondération T2 SPACE avec saturation de la graisse et technique PACE, en respiration libre ;
- Séquence en pondération T2 TruFISP (Fast Imaging with Steady State in Precession), en apnée ;
- Séquences pondérées en diffusion en écho planar avec technique PACE, en respiration libre (3 valeurs de facteur b : 50, 400 et 800 s/mm²) ;
- Séquences dynamiques VIBE (Volumetric Interpolated Breath-hold Examination) en pondération T1 avec saturation de la graisse, avec acquisitions sans injection, puis au cours de l'injection de gadolinium : au temps artériel (déclenchée lors de la visualisation de l'arrivée du produit de contraste dans le ventricule gauche), au temps portal (1 min 30 s après injection) et au temps tardif (3 min après injection), en apnée.

Les séquences étaient toutes réalisées dans le plan axial, sauf la séquence TruFISP qui était réalisée dans le plan coronal.

Le produit de contraste utilisé était le gadoterate meglumine (Dotarem®, Guerbet, Roissy, France) à la dose de 0,1 mmol/kg, injecté à l'aide d'un injecteur Spectris Solaris (Medrad, Rungis, France).

Les 12 autres IRM avaient été réalisées dans des établissements extérieurs de la région Centre.

Six IRM avaient été réalisées sur une machine 1,5 Tesla Magnetom Avanto et une sur une machine 1,5 Tesla Magnetom Essenza (Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne), avec des séquences en pondération T1, en phase et en opposition de phase, en pondération T2 avec saturation de la graisse, des séquences de diffusion et des séquences dynamiques VIBE.

Deux IRM avaient été réalisées sur une machine 1,5 Tesla Intera (Philips Healthcare, Best, Pays Bas), avec des séquences en pondération T1 en phase et en opposition de phase, en pondération T2 single shot, des séquences de diffusion et des séquences dynamiques THRIVE (T1 Weighted High Resolution Isotropic Volume).

Deux IRM avaient été réalisées sur une machine 1,5 Tesla Signa (General Electric, Fairfield, CT, États-Unis), avec des séquences en pondération T1 en phase et en

opposition de phase, en pondération T2 avec saturation de la graisse, des séquences de diffusion et des séquences dynamiques LAVA (Liver Acquisition with Volume Acceleration).

Une IRM avait été réalisée sur une machine 1,5 Tesla Optima (General Electric, Fairfield, CT, États-Unis), avec des séquences en pondération T1 en phase et en opposition de phase, en pondération T2 sans et avec saturation de la graisse, des séquences de diffusion et des séquences dynamiques.

Les détails des paramètres de l'ensemble des séquences réalisées sur les différentes machines sont développés en annexe.

b. Interprétation

Deux lecteurs (un radiologue senior et un radiologue junior) ont interprété rétrospectivement les IRM de manière indépendante avec relecture consensuelle.

Ces lecteurs n'avaient accès ni au dossier médical des patients, ni aux examens d'imagerie antérieurs, ni aux comptes-rendus des chirurgies ou de l'analyse anatomopathologique au moment de l'interprétation des IRM. En revanche, les lecteurs étaient informés d'un éventuel antécédent d'intervention chirurgicale hépatique.

Nous avons interprété toutes les IRM à l'aide du PACS (Picture Archiving and Communication System) du CHRU de Tours (Horizon Medical Imaging, Mc Kesson, Paris, France), après importation préalable des IRM réalisées à l'extérieur sur notre réseau informatique.

Pour chaque IRM, nous avons analysé l'ensemble des séquences dans le même temps, comme en pratique radiologique courante. Pour chaque type de séquence, nous avons relevé la présence éventuelle d'artéfacts.

Nous avons relevé toutes les lésions hépatiques visualisées (détectées), qu'elles soient d'allure bénigne ou maligne.

Nous avons relevé leur localisation en fonction du segment selon la méthode de segmentation hépatique de Couinaud [50], avec précision des localisations pouvant gêner l'interprétation (sous-capsulaire, paravésiculaire, dôme hépatique, proximité d'une structure vasculaire [51]). Nous avons mesuré leur taille en millimètres.

Nous avons également recueilli les caractéristiques de morphologie et de signal suivantes pour chaque lésion :

- L'aspect des contours : réguliers, irréguliers, lobulés, flous, ou indéterminés en cas de petite taille de la lésion ;
- La présence ou l'absence d'un aspect en « cible » de la lésion (hypersignal annulaire périphérique et hyposignal central) sur les séquences T2 et/ou de diffusion ;
- Le signal sur les séquences en pondération T1 sans injection : hypersignal, hyposignal ou isosignal ;
- La présence ou l'absence d'une chute de signal sur la séquence T1 en opposition de phase, la présence de ce signe traduisant un contenu graisseux de la lésion ;
- Le signal sur les séquences en pondération T2 : hypersignal, hyposignal ou isosignal ;

- En cas d'hypersignal T2, sa persistance ou non sur la séquence en pondération T2 à temps d'écho long, la présence de ce signe traduisant un contenu liquidien de la lésion ;
- La présence ou l'absence d'un hypersignal sur la séquence de diffusion à valeur de b faible ($b = 50 \text{ s/mm}^2$), et en cas d'hypersignal, sa persistance sur les séquences à valeurs de b intermédiaire ($b = 400 \text{ à } 600 \text{ s/mm}^2$) et élevée ($b = 800 \text{ s/mm}^2$) ;
- La présence ou l'absence d'une prise de contraste après injection et, en cas de prise de contraste, les caractéristiques de celle-ci : la cinétique (prise de contraste d'intensité progressive ou prise de contraste d'intensité maximale d'emblée) ; la présence ou non d'un caractère centripète de la prise de contraste ; la morphologie de la prise de contraste (complète, hétérogène, en « mottes » ou périphérique).

Nous avons relevé l'ADC (en mm^2/s) des lésions de taille $\geq 20 \text{ mm}$ [52] en plaçant une zone d'intérêt au sein de celles-ci sur les cartographies obtenues à l'aide des séquences de diffusion.

Nous avons également relevé le caractère stéatosique ou non du parenchyme hépatique. En effet, la stéatose permet de mieux détecter les lésions tissulaires sur la séquence T1 en opposition de phase, du fait de la diminution du signal du parenchyme hépatique [44].

Nous avons ensuite caractérisé chaque lésion, en utilisant les critères décrits dans la littérature permettant de différencier les MHCCR des lésions hépatiques bénignes (essentiellement décrits en l'absence de chimiothérapie). Nous avons classé les lésions dans la catégorie « MHCCR » ou dans la catégorie « lésions bénignes » (kyste biliaire, angiome, lésion hépatocytaire bénigne, séquelle de résection chirurgicale ...). Les lésions indéterminées étaient considérées comme suspectes et classées dans la catégorie des MHCCR.

Nous avons établi le diagnostic de MHCCR selon les critères suivants : ce sont des lésions en hyposignal T1 et hypersignal T2 [37-39], aux contours irréguliers lorsqu'elles mesurent plus d'1 cm [38]. Elles sont hypovasculaires avec une prise de contraste périphérique en anneau [27,37,38], discrète au temps artériel, progressant de façon centripète sur les phases portale et tardive [40]. Elles peuvent devenir nécrotiques après chimiothérapie [37,46]. Elles sont en hypersignal sur les séquences de diffusion à b faible, cet hypersignal persiste à b élevé [26,39], ce qui traduit une restriction de la diffusion. Leur ADC est donc bas en l'absence de chimiothérapie (environ $1,05 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) [30,53] et peut augmenter après chimiothérapie (environ $1,27 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) [47,48]. En diffusion, elles peuvent prendre un aspect en cible [41].

Le diagnostic de kyste biliaire a été posé pour des lésions de forme arrondie ou lobulée, en hyposignal T1 et hypersignal T2 franc persistant à temps d'écho long. Les kystes biliaires peuvent être en hypersignal sur les séquences de diffusion à b faible (du fait d'un effet de rémanence $T2^\dagger$ [26]) avec chute du signal à b élevé. Leur ADC est élevé (environ $3 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) [53]. Ils ne prennent pas le contraste après injection [54].

† Les séquences de diffusion sont à la fois pondérées en T2 et en diffusion. Ainsi, une lésion en hypersignal T2 peut être visible en hypersignal de diffusion à b faible, persistant à b intermédiaire, voire à b élevé, alors qu'il n'existe pas de restriction de la diffusion au sein de la lésion.

Les angiomes sont des lésions de forme arrondie ou lobulée, en hyposignal T1 et hypersignal T2 franc persistant à temps d'écho long. Ils sont en hypersignal de diffusion à b faible, pouvant persister à b élevé du fait d'un effet de rémanence T2 ou parfois d'une hypercellularité, entraînant une restriction de la diffusion [54]. Leur ADC est en général élevé (environ $1,9 \cdot 10^{-3}$ mm²/s) [53]. Leur prise de contraste est intense au temps artériel avec un aspect en « mottes », progressant de façon centripète, avec un remplissage complet au temps tardif [54].

Nous avons posé le diagnostic de lésions hépatocytaires bénignes pour des lésions en isosignal par rapport au parenchyme hépatique en T1 et T2, se rehaussant au temps artériel, avec un isosignal au reste du parenchyme ou une prise de contraste persistante sur les séquences portale et tardive [54].

Nous avons défini les MHCCR « stérilisées » selon notre expérience, comme des lésions en hypersignal T2, en hypersignal de diffusion à b faible, disparaissant à b élevé, présentant éventuellement une prise de contraste, plutôt tardive.

Enfin, nous avons établi le diagnostic de séquelles de résection hépatique selon notre expérience, pour des images aux contours nets, correspondant à une localisation déjà opérée, avec un centre liquidien en hypersignal T2, et pouvant présenter une fine prise de contraste périphérique.

C. Recueil des données cliniques, chirurgicales, histologiques et confrontation aux IRM

Après l'interprétation des IRM hépatiques préopératoires, un lecteur a recueilli rétrospectivement les données cliniques, peropératoires et anatomopathologiques de chaque patient à l'aide du Dossier Patient Partagé informatisé et des dossiers « papier » du service de Chirurgie Digestive du CHRU de Tours.

a. Données cliniques

Pour chaque patient, nous avons recueilli le sexe, l'âge au moment de l'IRM, le type histologique du cancer colorectal, le type de chimiothérapie néo-adjuvante reçue (chimiothérapie cytotoxique ou association chimiothérapie cytotoxique et thérapie ciblée) et le nombre de cures réalisées avant l'IRM préopératoire.

Nous avons également recueilli les antécédents susceptibles d'interférer dans l'interprétation, à savoir les antécédents de chirurgie hépatique et/ou de radiofréquence avant l'IRM.

De plus, nous avons calculé le délai entre la réalisation de l'IRM hépatique et la chirurgie des MHCCR (avec deux délais pour les chirurgies en deux temps).

b. Données opératoires

Les patients avaient tous été opérés par des chirurgiens seniors, informés des résultats des IRM préopératoires.

Nous avons relevé le type de chirurgie réalisée (métastasectomie(s) et/ou segmentectomie(s) et/ou résection(s) atypique(s) et/ou lobectomie(s) et/ou hépatectomie(s)).

Nous avons noté la localisation et l'aspect des lésions à l'observation et à la palpation, ainsi que les données d'une éventuelle échographie peropératoire (échographe BK Médical, Peabody, MA, États-Unis, sonde superficielle 5 à 10 MHz). Nous avons également relevé une éventuelle réalisation de radiofréquence peropératoire (générateur Rita, électrodes Starbust, Angiodynamics, Latham, NY, États-Unis).

c. Données anatomopathologiques

Les pièces opératoires avaient toutes été prises en charge selon le protocole en vigueur dans le service d'Anatomie et Cytologie pathologiques du CHRU de Tours.

Les pièces opératoires étaient examinées macroscopiquement à l'état frais, en coupes épaisses de 0,5 à 1 cm, puis fixées dans le formol neutre.

Ces coupes épaisses fixées étaient ensuite sectionnées plus finement en coupes de 3 mm d'épaisseur.

Les lésions tumorales visualisées par les anatomopathologistes au sein de ces coupes étaient prélevées et incluses en blocs de paraffine. Les blocs étaient ensuite

coupés en sections de 5 µm et les sections étaient colorées à l'HES (Hématéine Éosine Safran). Des colorations complémentaires étaient réalisées si nécessaire.

Nous avons relevé la taille et la localisation des lésions situées au sein des pièces opératoires (données macroscopiques), ainsi que leur diagnostic histologique.

Pour chaque lésion métastatique, nous avons relevé le pourcentage de « régression tumorale » déterminé par les anatomopathologistes. La régression tumorale correspond aux remaniements fibreux et nécrotiques induits par la chimiothérapie au sein de la lésion. Son pourcentage est déterminé selon une méthode d'évaluation semi-quantitative de la surface occupée par ces remaniements fibro-nécrotiques au sein de la lésion [55].

Concernant le foie adjacent non tumoral, nous avons relevé la présence éventuelle de lésions chimio-induites, à savoir une stéatose (induite par le 5-fluorouracile) et/ou un syndrome d'obstruction sinusoidale (induit par l'oxaliplatine) [46].

d. Confrontations radio-opératoire et radio-pathologique

Les comptes-rendus opératoires et d'anatomopathologie nous permettaient ainsi de corréler les lésions visualisées à l'IRM aux lésions décrites en peropératoire et en anatomopathologie.

Nous avons accès aux examens d'imagerie de suivi pour localiser avec précision les zones réséquées et/ou traitées par radiofréquence : cela nous permettait d'associer avec certitude les lésions visualisées à l'IRM aux lésions analysées en anatomopathologie.

Plusieurs situations étaient donc possibles :

- Images détectées en IRM avec lésions correspondantes décrites en anatomopathologie : nous avons pu analyser les caractéristiques radiologiques de ces lésions et leurs associations avec les diagnostics histologiques. Cette situation comprenait les lésions traitées par radiofréquence après avoir été biopsiées ;
- Lésions décrites en anatomopathologie mais non détectées à l'IRM (pas d'images IRM correspondantes visualisées par les lecteurs) : ces lésions étaient donc « manquées » par l'IRM ;
- Images visualisées à l'IRM et faisant partie des pièces réséquées, sans lésions correspondantes décrites en chirurgie et en anatomopathologie : nous n'avons pas pu analyser ces images du fait de l'absence de standard de référence histologique ;
- Images visualisées en IRM mais non réséquées par les chirurgiens : nous n'avons pas pu analyser ces images du fait de l'absence de standard de référence histologique. Cette situation comprenait les lésions traitées par radiofréquence sans biopsie préalable.

D. Analyse des données

Pour toutes nos analyses statistiques, nous avons utilisé le logiciel SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, Etats-Unis), et une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Dans un premier temps, nous avons évalué la sensibilité (Se) et la spécificité (Sp) de l'IRM pour la détection et la caractérisation des MHCCR (en utilisant les critères diagnostiques décrits dans la littérature), en confrontant nos diagnostics radiologiques aux diagnostics anatomopathologiques, avec une analyse lésion par lésion. Nous avons ensuite analysé de manière descriptive les caractéristiques des lésions décrites en anatomopathologie mais non détectées (non vues) à l'IRM, ainsi que des lésions que nous avons mal caractérisées.

Dans un second temps, nous avons comparé les fréquences des signes IRM des MHCCR et des lésions bénignes, à l'aide du test du Khi deux de Pearson et du test exact de Fisher. Nous avons calculé la sensibilité et la spécificité des signes IRM pour lesquels des liaisons significatives avec les MHCCR étaient retrouvées.

Nous avons ensuite comparé l'aspect IRM des MHCCR et des lésions bénignes en séparant les lésions en sous-groupes selon le type de chimiothérapie reçue (cytotoxique seule ou association chimiothérapie cytotoxique et thérapie ciblée), à l'aide d'une analyse par strates.

Nous avons également comparé l'aspect IRM des MHCCR selon leur pourcentage de régression tumorale ($\leq 50\%$ ou $> 50\%$ [55]), par un test du Khi deux de Pearson.

RÉSULTATS

A. Description de la population

Notre étude a donc inclus 51 patients. Les caractéristiques de notre population sont résumées dans le **tableau 1**.

Tous les cancers colorectaux primitifs étaient des adénocarcinomes lieberkühniens. Un cas s'intégrait dans une forme familiale de cancer (HNPCC : Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer) et 5 cas comportaient un contingent colloïde inférieur à 50 %.

Un antécédent d'exérèse chirurgicale de MHCCR était retrouvé chez 14 patients (27 %), 2 de ces patients avaient en plus un antécédent de traitement par radiofréquence.

Les patients avaient été traités par chimiothérapie cytotoxique dans 57 % des cas et par une association de chimiothérapie cytotoxique et de thérapie ciblée dans 43 % des cas. Le nombre de cures reçues avant l'IRM était en moyenne de 5,6 pour les 41 patients pour lesquels cette information était précisée dans les dossiers ; pour 10 patients le nombre de cures reçues n'était pas précisé mais il était mentionné que la chimiothérapie néo-adjuvante avait été menée à terme avant la réalisation de l'IRM préopératoire.

Concernant la qualité des examens IRM, les séquences T1 et T2 sans injection étaient artéfactées pour 27 % des patients, les séquences de diffusion pour 33 % des patients, et les séquences dynamiques injectées pour 65 % des patients.

Une stéatose hépatique était visualisée à l'IRM chez 33 % des patients.

La chirurgie des MHCCR avait été réalisée en 1 temps pour 44 patients et en 2 temps pour 7 patients.

Le délai entre l'IRM et la chirurgie était en moyenne de 45 jours (2 à 216 jours, médiane 20 jours) pour les chirurgies en 1 temps et pour la première étape des chirurgies en 2 temps. Ce délai passait en moyenne à 204 jours (52 à 503 jours, médiane 192 jours) pour la deuxième étape des 7 chirurgies en 2 temps.

La chimiothérapie avait été poursuivie pendant le délai entre l'IRM et le premier temps chirurgical dans 9 cas sur 51 et pendant le délai entre l'IRM et le deuxième temps chirurgical dans 3 cas sur 7.

Un traitement par radiofréquence sans biopsie préalable avait été réalisé chez 5 patients (7 lésions, non incluses dans l'analyse du fait de l'absence de standard de référence histologique). Un traitement par radiofréquence après biopsie avait été réalisé pour une lésion chez un patient.

En anatomopathologie, une stéatose était présente chez 33 % des patients (mêmes patients que ceux présentant une stéatose à l'IRM) et un syndrome d'obstruction sinusoidale était retrouvé pour 4 % des patients.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients opérés de MHCCR

Variables	Moyenne	(Min-Max)
Âge (années)	62,9	(44 - 80)
	Nombre de patients	(%)
Sexe		
Hommes	31	(61)
Femmes	20	(39)
Antécédent de chirurgie de MHCCR	14 (dont 2 avec radiofréquence)	(27)
Type de chimiothérapie néo-adjuvante		
Cytotoxique seule	29	(57)
Association cytotoxique-thérapie ciblée	22	(43)
	Moyenne	(Min-Max)
Nombre de cures de chimiothérapie avant l'IRM <i>précisé pour 41 patients</i>	5,6	(3 - 12)
	Nombre de patients	(%)
Artéfacts (IRM)		
Séquences T1/T2 sans injection	14	(27)
Séquences de diffusion	17	(33)
Séquences injectées	33	(65)
Stéatose hépatique (IRM)	17	(33)
Chirurgie		
En 1 temps	44	(86,5)
Métastasectomie simple	10	(19,5)
Métastasectomies multiples	6	(12)
Segmentectomie simple	2	(4)
Segmentectomie(s) +/- métastasectomie(s)	6	(12)
Hépatectomie / Lobectomie	9	(17,5)
Complexe bilatérale*	10	(19,5)
Radiofréquence avec biopsie	1	(2)
En 2 temps	7	(13,5)
Complexe bilatérale*	7	(13,5)
Radiofréquence sans biopsie	5	(10)

Note : * Complexe bilatérale : hépatectomie/lobectomie + métastasectomie(s)/segmentectomie(s) controlatérale(s)

..../...

Tableau 1 (suite) : Caractéristiques des patients opérés de MHCCR

Variables	Moyenne	(Min-Max)
Délai IRM-chirurgie (jours)		
1 ^{er} temps	45	(2 - 216)
2 ^{ème} temps	204	(52 - 503)
	Nombre de patients	(%)
Délai IRM-chirurgie 1^{er} temps (51 patients)		
≤ 60 jours	38	(74,5)
> 60 jours	13	(25,5)
Délai IRM-chirurgie 2^{ème} temps (7 patients)		
≤ 60 jours	1	(14)
> 60 jours	6	(86)
Stéatose hépatique (histologie)	17	(33)
Syndrome d'obstruction sinusoidale (histologie)	2	(4)

B. Description histologique des lésions au sein des pièces d'exérèse : standard de référence

Les anatomopathologistes avaient décelé 174 lésions au sein des pièces d'exérèse : 138 MHCCR et 36 lésions bénignes.

Le nombre de MHCCR par patient était en moyenne de 2,7 (1 à 10 MHCCR par patient).

Ces métastases mesuraient en moyenne 23,5 mm de diamètre (1 à 220 mm, médiane 18 mm), et étaient situées dans le lobe droit dans 106 cas (77 %) et dans le lobe gauche dans 32 cas (23 %).

Leur pourcentage de régression était $> 50\%$ dans 37 cas (27 %) et $\leq 50\%$ dans 75 cas (54 %), il n'était pas précisé dans 26 cas (19 %). Il y avait significativement plus de MHCCR avec régression supérieure à 50 % pour les lésions traitées avec thérapie ciblée que pour les lésions traitées par chimiothérapie cytotoxique seule ($p = 0,04$, test du Khi deux).

Les lésions bénignes comprenaient 17 plages de remaniements fibro-nécrotiques sans cellule tumorale visible, 8 kystes biliaires, 5 nodulations dues à des septa fibro-inflammatoires, 4 angiomes, 1 hyperplasie nodulaire focale, 1 nodule fibreux.

Aucune lésion maligne en rapport avec un primitif autre que colique n'avait été retrouvée par les anatomopathologistes.

C. Efficacité de l'IRM pour la détection et la caractérisation des MHCCR après chimiothérapie néo-adjuvante

a. Lésions analysées

Les caractérisations histologiques des 174 lésions détectées par les anatomopathologistes, avec leur statut IRM correspondant, sont récapitulées dans la **figure 2**. Le terme « statut IRM » correspond ici à la présence ou à l'absence d'une image correspondante à la lésion histologique, sans prise en compte de la caractérisation de cette image comme bénigne ou maligne par les lecteurs.

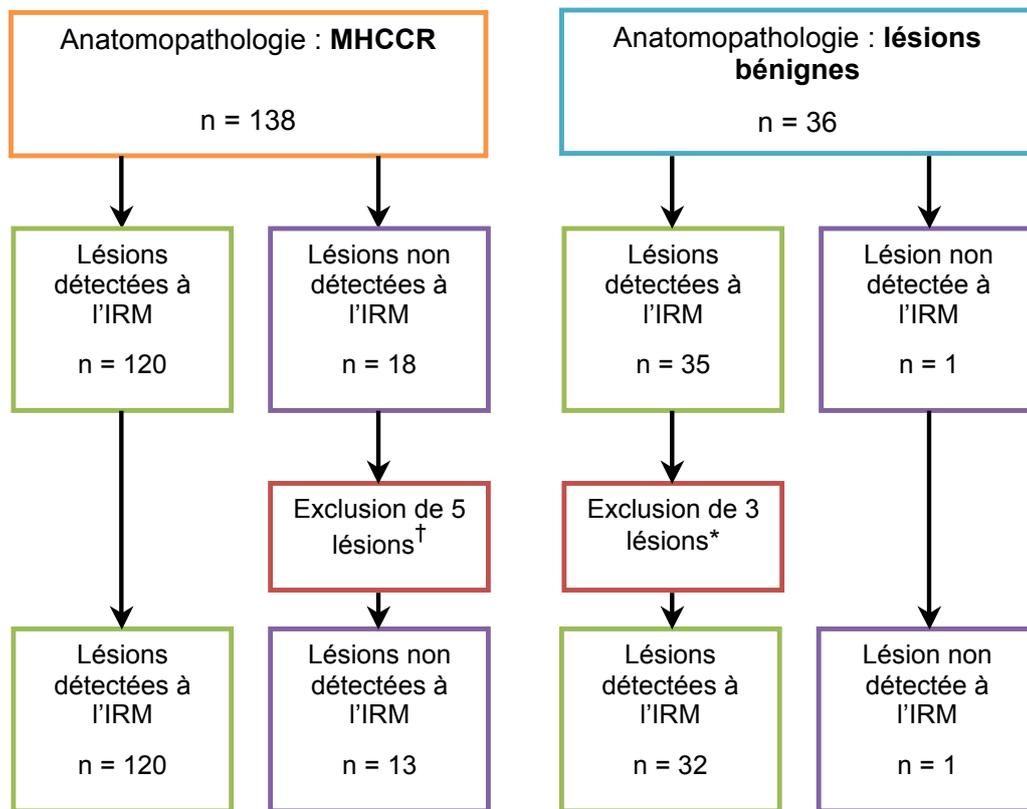
Nous avons exclu 3 lésions bénignes dont l'histologie correspondait à des remaniements fibro-nécrotiques sans cellule tumorale, pour lesquelles la chimiothérapie avait été poursuivie durant l'intervalle entre l'IRM et la chirurgie. Ces lésions avaient en effet pu se « stériliser » sous l'effet de la chimiothérapie, alors qu'elles étaient peut être métastatiques lors de l'IRM.

Sur les 18 MHCCR non détectées par l'IRM (pas d'image visualisée par les lecteurs), nous en avons exclu 5 pour lesquelles le délai entre l'IRM et la chirurgie était supérieur à 60 jours (76 à 207 jours) car il était possible qu'elles soient apparues pendant cet intervalle.

Nous avons donc analysé 133 MHCCR et 33 lésions bénignes (166 lésions, récapitulatif des lésions analysées en **figure 2**).

Par ailleurs, 53 images vues à l'IRM et faisant partie des pièces d'exérèse (13 suspectes de MHCCR et 40 suspectes de lésions bénignes) n'avaient pas de lésion correspondante dans les comptes-rendus anatomopathologiques. Ces images mesuraient en moyenne 6 mm de diamètre (2 à 30 mm, médiane 4 mm). Enfin, 224 images vues à l'IRM étaient situées au sein du foie non réséqué (67 suspectes de MHCCR dont 7 traitées par radiofréquence sans biopsie préalable, et 157 suspectes de lésions bénignes). Comme indiqué précédemment, ces images n'ont pas été analysées du fait de l'absence de standard de référence histologique (cf paragraphe « **d. Confrontations radio-opératoire et radio-pathologique** », page 23).

Figure 2 : Récapitulatif des lésions analysées



Notes

† 5 MHCCR non détectées exclues car délai > 60 jours entre l'IRM et la chirurgie (possible apparition durant l'intervalle).

* 3 lésions bénignes avec diagnostic histologique de remaniements fibro-nécrotiques sans cellules tumorales exclues car poursuite de la chimiothérapie durant l'intervalle entre l'IRM et la chirurgie (possible passage d'histologie métastatique à non métastatique durant l'intervalle entre l'IRM et la chirurgie).

b. Sensibilité et spécificité de l'IRM pour la détection et la caractérisation des MHCCR

Concernant la détection des lésions (figure 2) :

Cent-vingt MHCCR et 32 lésions bénignes décrites par les anatomopathologistes avaient une image correspondante à l'IRM (sans prise en compte de la caractérisation de cette image par les lecteurs). La sensibilité de l'IRM pour la détection de l'ensemble des lésions (indépendamment de leur caractérisation) était donc de 92 % (152 / 166).

La sensibilité de l'IRM pour la détection des MHCCR (indépendamment de leur caractérisation) était de 90 % (120 / 133).

Concernant la caractérisation des lésions :

Les caractérisations histologiques des lésions décrites en anatomopathologie, et les caractérisations IRM et peropératoires correspondantes (lésions bénignes ou MHCCR) sont détaillées dans la **figure 3**.

En utilisant les signes IRM de MHCCR décrits dans la littérature, nous avons correctement caractérisé 112 MHCCR et 16 lésions bénignes.

Nous avons mal évalué 8 métastases que nous avons considérées comme bénignes et 16 lésions bénignes que nous avons considérées comme des métastases.

La sensibilité de l'IRM pour la caractérisation des MHCCR était donc de 93 % (112 / 120) et sa spécificité de 50 % (16 / 32).

La sensibilité globale de l'IRM pour la détection et la caractérisation des MHCCR était ainsi de 84 % (112 / 133), et sa spécificité de 48 % (16 / 33).

En peropératoire, les chirurgiens avaient détecté et bien caractérisé 96 MHCCR sur 133 et 2 lésions bénignes sur 33 (par l'observation, la palpation et l'échographie). Trois MHCCR n'avaient pas été détectées par les chirurgiens mais avaient été réséquées tout de même (une sur les données de l'IRM préopératoire et 2 car elles étaient incluses dans une pièce de segmentectomie pour une autre lésion).

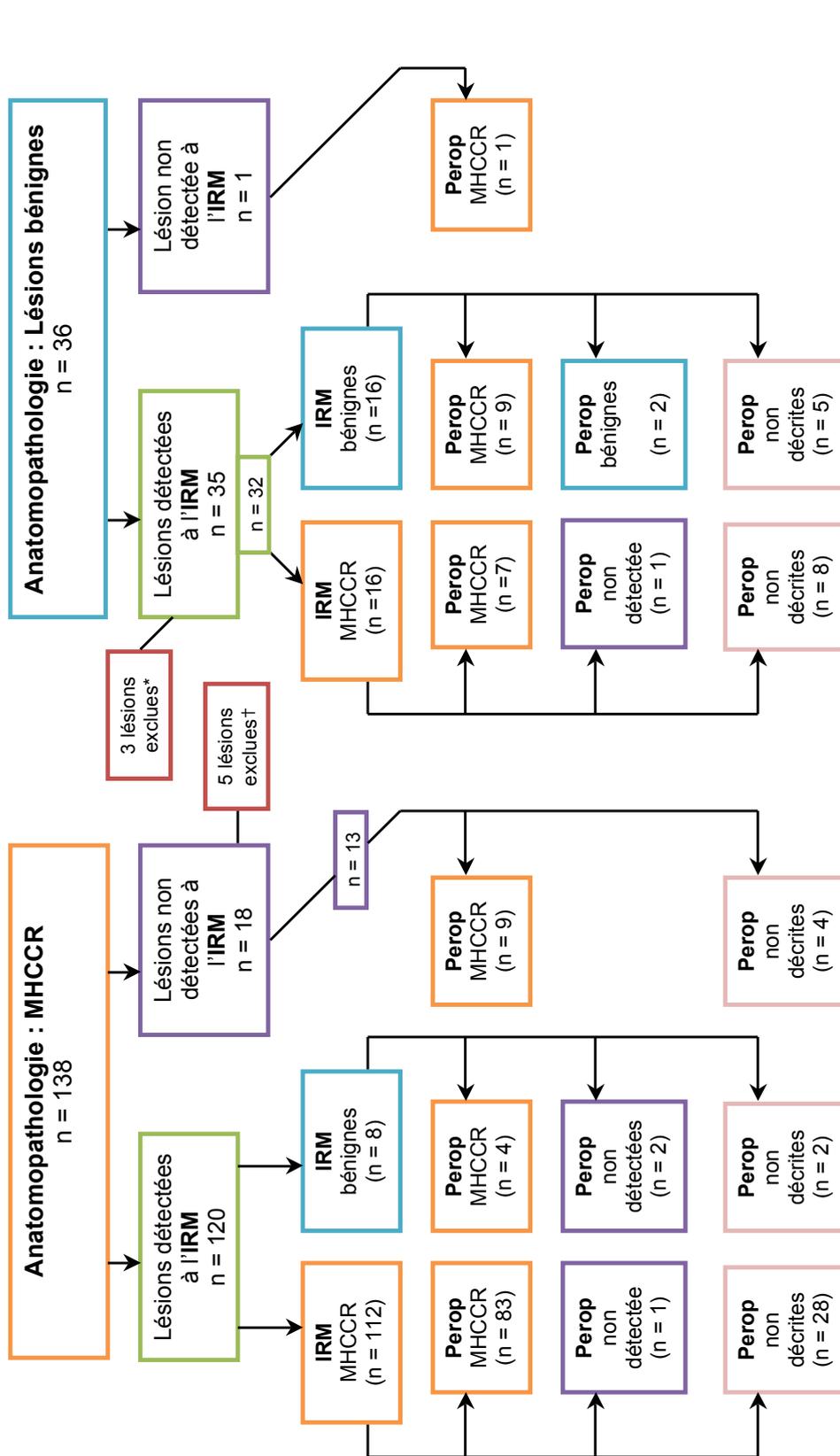
Dix-sept lésions bénignes avaient été caractérisées comme des MHCCR en peropératoire et réséquées de ce fait.

Deux lésions bénignes, caractérisées comme telles par l'IRM et l'échographie peropératoire, avaient été réséquées car elles étaient incluses dans une pièce d'hépatectomie.

Enfin, une lésion bénigne caractérisée comme MHCCR par l'IRM préopératoire n'était pas visualisée par l'échographie peropératoire, mais avait été réséquée sur les données de l'IRM préopératoire.

On note que 47 lésions n'étaient pas décrites dans les comptes-rendus opératoires, il n'est donc pas possible de savoir si elles avaient été détectées ou non par les chirurgiens. Concernant ces lésions non décrites, la chirurgie réalisée était une hépatectomie ou une lobectomie dans la majorité des cas (42 cas). Les cinq autres lésions avaient été réséquées dans un contexte de métastasectomies multiples : on peut donc supposer qu'elles avaient été détectées par les chirurgiens, mais leur caractérisation n'était pas précisée.

Figure 3 : Lésions décrites en anatomopathologie avec caractérisations IRM et peropératoires correspondantes



Notes - Perop : peropératoire

* 3 lésions bénignes exclues car poursuite de la chimiothérapie durant l'intervalle entre l'IRM et la chirurgie avec possible passage d'histologie métastatique à non métastatique durant cet intervalle.

† 5 MHCCr non détectées exclues car délai > 60 jours entre l'IRM et la chirurgie (possible apparition durant l'intervalle).

c. Analyse descriptive des MHCCR non détectées à l'IRM

Pour les 13 MHCCR non détectées par l'IRM, le délai moyen entre la réalisation de l'IRM et la chirurgie était de 22 jours (4 à 52 jours, médiane 12 jours).

Ces MHCCR avaient été détectées en peropératoire dans 9 cas (69 %), pour les 4 autres cas, cette information n'était pas précisée dans le compte-rendu opératoire (**figure 3**).

Ces MHCCR avaient été retrouvées chez 10 patients (3 lésions chez un patient, 2 lésions chez un patient, et 1 lésion chez 8 patients).

Les caractéristiques de ces 13 lésions sont présentées dans le **tableau 2**.

Tableau 2 : Caractéristiques des 13 MHCCR non détectées à l'IRM

Variables	Nombre de lésions	(%)
Chimiothérapie		
Cytotoxique seule <i>nombre moyen de cures = 4,7</i>	7	(54)
Association cytotoxique-thérapie ciblée <i>nombre moyen de cures = 7,5</i>	6	(46)
Antécédent de chirurgie de MHCCR	5	(38)
Stéatose hépatique (IRM)	2	(15)
IRM artéfactée	11	(85)
Localisation (histologie)		
Lobe gauche	7	(54)
Lobe droit	6	(46)
Sous-capsulaire	4	(31)
Taille (histologie)		
≤ 1 cm (8 - 10 mm)	6	(46)
> 1 cm (12 - 25 mm)	6	(46)
Non précisée	1	(8)
Pourcentage de régression tumorale (histologie)		
≤ 50 %	8	(61,5)
> 50 %	2	(15)
Non précisé	3	(23)
Stéatose hépatique (histologie)	2	(15)
Syndrome d'obstruction sinusoidale (histologie)	0	(0)
Lésions détectées en peropératoire	9	(69)

Les facteurs ayant pu favoriser l'absence de détection des MHCCR étaient :

- La présence d'artéfacts sur au moins une séquence de l'IRM dans 11 cas sur 13 (85 %). Ces artéfacts étaient observés sur la séquence T2 seule dans 1 cas, sur la séquence de diffusion seule dans 2 cas, sur les séquences injectées et de diffusion dans 5 cas et sur l'ensemble des séquences dans 3 cas ;
- L'absence de stéatose dans 85 % des cas.

Le type de chimiothérapie reçue, la taille des lésions non détectées, leur localisation ou leur pourcentage de régression tumorale ne semblaient pas en cause.

On note que, pour les 6 lésions non détectées de taille > 1 cm (mesurant de 12 à 25 mm), les séquences de diffusion et injectées étaient artéfactées.

d. Analyse descriptive des lésions mal caractérisées à l'IRM

i. Analyse des faux négatifs de MHCCR

Lors de notre interprétation des IRM préopératoires nous avons mal diagnostiqué 8 MHCCR que nous avons considérées comme des lésions bénignes (**figure 3**).

Le délai moyen entre la réalisation de l'IRM et la chirurgie était de 22 jours pour ces 8 lésions (9 à 42 jours, médiane 12 jours).

Les caractéristiques de ces MHCCR sont détaillées dans le **tableau 3**.

Les facteurs d'erreur retrouvés chez la majorité des patients étaient la petite taille des MHCCR à l'IRM (≤ 1 cm) dans 7 cas sur 8 (87,5 %), une localisation sous-capsulaire ou paravésiculaire gênante pour l'interprétation dans 75 % des cas, et la présence d'artéfacts sur au moins une séquence de l'IRM dans tous les cas. Ces artéfacts étaient observés sur les séquences injectées dans 3 cas, les séquences injectées et de diffusion dans 2 cas, et l'ensemble des séquences dans 3 cas.

On note que 75 % de ces MHCCR mal caractérisées étaient situées dans le lobe droit.

Tableau 3 : Caractéristiques des 8 faux négatifs de MHCCR à l'IRM

Variables	Nombre de lésions	(%)
Chimiothérapie		
Cytotoxique seule <i>nombre moyen de cures = 4</i>	5	(62,5)
Association cytotoxique-thérapie ciblée <i>nombre moyen de cures = 6</i>	3	(37,5)
Antécédent de chirurgie de MHCCR	3	(37,5)
Stéatose hépatique (IRM)	2	(25)
IRM artéfactée	8	(100)
Localisation		
Lobe gauche	2	(25)
Lobe droit	6	(75)
Sous-capsulaire	5	(62,5)
Paravésiculaire	1	(12,5)
Taille (IRM)		
≤ 1 cm (5 - 9 mm)	7	(87,5)
> 1 cm (22 mm)	1	(12,5)
Pourcentage de régression tumorale (histologie)		
≤ 50 %	4	(50)
> 50 %	0	(0)
Non précisé	4	(50)
Stéatose hépatique (histologie)	2	(25)
Syndrome d'obstruction sinusoidale (histologie)	0	(0)

Nous avons considéré 3 de ces lésions comme bénignes car elles étaient en isosignal sur la séquence de diffusion à valeur de b faible, ne présentaient pas d'aspect en cible, et présentaient une prise de contraste complète.

Les 5 autres lésions avaient été considérées comme bénignes sur la présence des signes suivants :

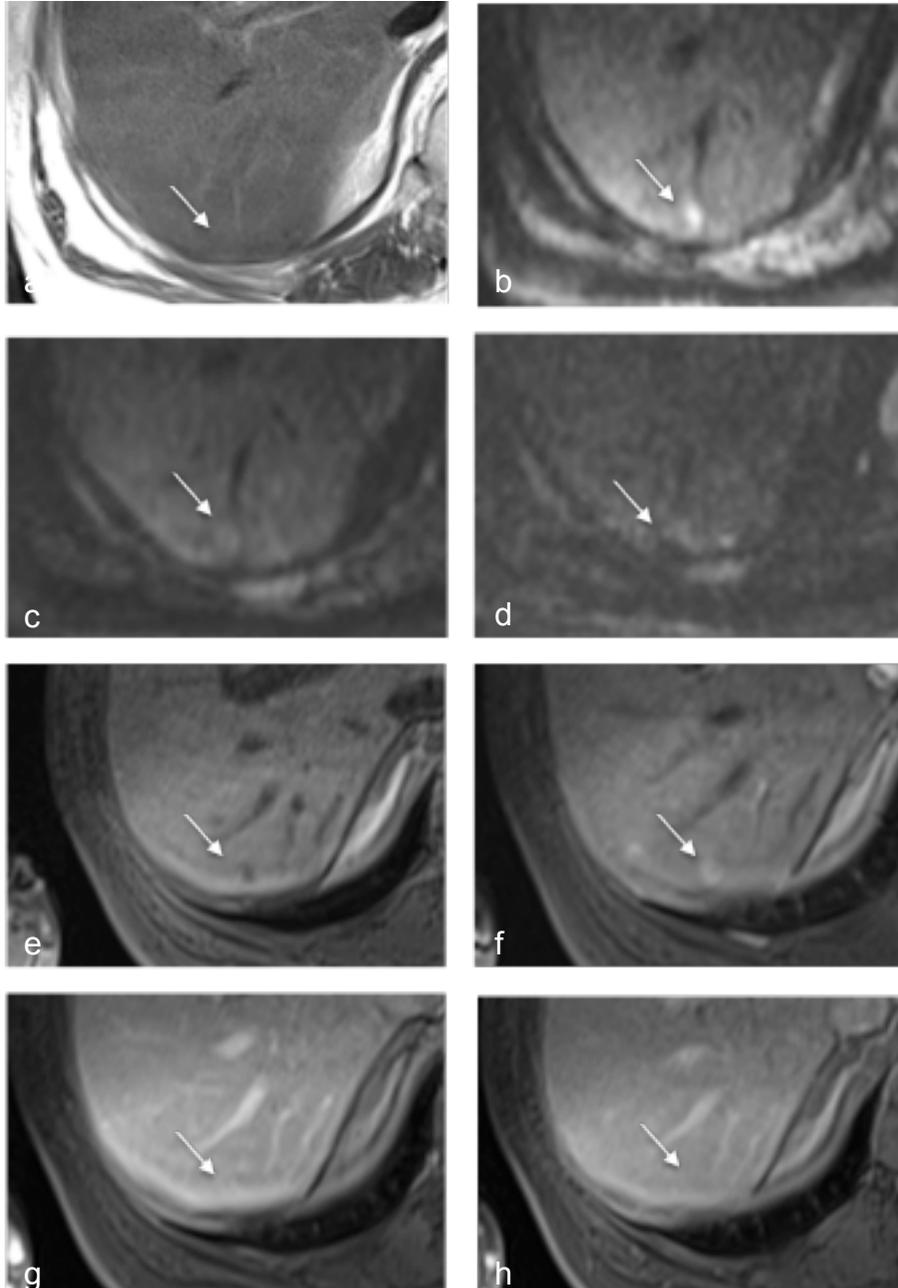
- Contours réguliers et/ou lobulés pour une lésion ;
- Prise de contraste progressive et complète pour une lésion ;
- Prise de contraste artérielle puis isosignal aux temps portal et tardif pour une lésion (**figure 4**) ;
- Contours réguliers et prise de contraste tardive pour une lésion (**figure 5**) ;
- Contours lobulés et prise de contraste progressive « en mottes » pour une lésion (**figure 6**) ;

Une de ces lésions était secondaire d'un adénocarcinome colique à composante colloïde. Son caractère bénin n'avait pas été établi sur un aspect kystique, mais sur une prise de contraste tardive et des contours réguliers. Cette lésion présentait un aspect en cible (**figure 5**).

Quatre de ces MHCCR avaient été caractérisées comme telles en peropératoire et réséquées de ce fait, 2 n'avaient pas été détectées mais étaient incluses dans une segmentectomie (réalisée pour une autre MHCCR visualisée par le chirurgien), enfin l'information n'était pas précisée dans le compte-rendu opératoire pour 2 lésions.

Figure 4 : Exemple de faux négatif de MHCCR

MHCCR sous-capsulaire du segment 7 de petite taille (flèches), images artéfactées. Lésion considérée à tort comme bénigne du fait d'une disparition de l'hypersignal de diffusion à b élevé et d'une prise de contraste visible uniquement au temps artériel.

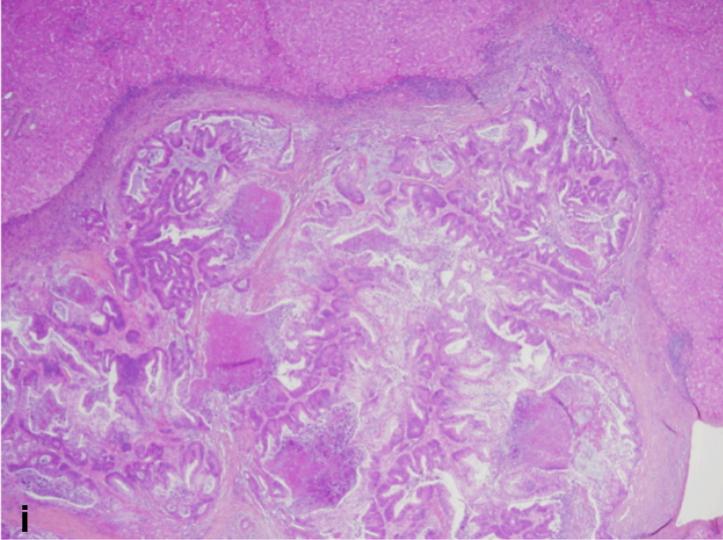


a : Séquence pondérée en T2 sans suppression de la graisse : pas de lésion évidente visible, artéfacts.

b, c, d : Séquences pondérées en diffusion $b = 50 \text{ s/mm}^2$ (**b**), $b = 400 \text{ s/mm}^2$ (**c**), $b = 800 \text{ s/mm}^2$ (**d**). Lésion en hypersignal franc à $b = 50$, atténué à $b = 400$, doute sur un hypersignal à $b = 800$, mais présence d'artéfacts sous-capsulaires.

e, f, g, h : Séquences dynamiques sans injection (**e**), après injection aux temps artériel (**f**), portal (**g**) et tardif (**h**). Lésion en hyposignal T1 en contraste spontané, prise de contraste artérielle bien visible, en anneau. Au temps portal : doute sur une prise de contraste mais artéfacts sous-capsulaires. Au temps tardif : la lésion est en isosignal par rapport au parenchyme hépatique.

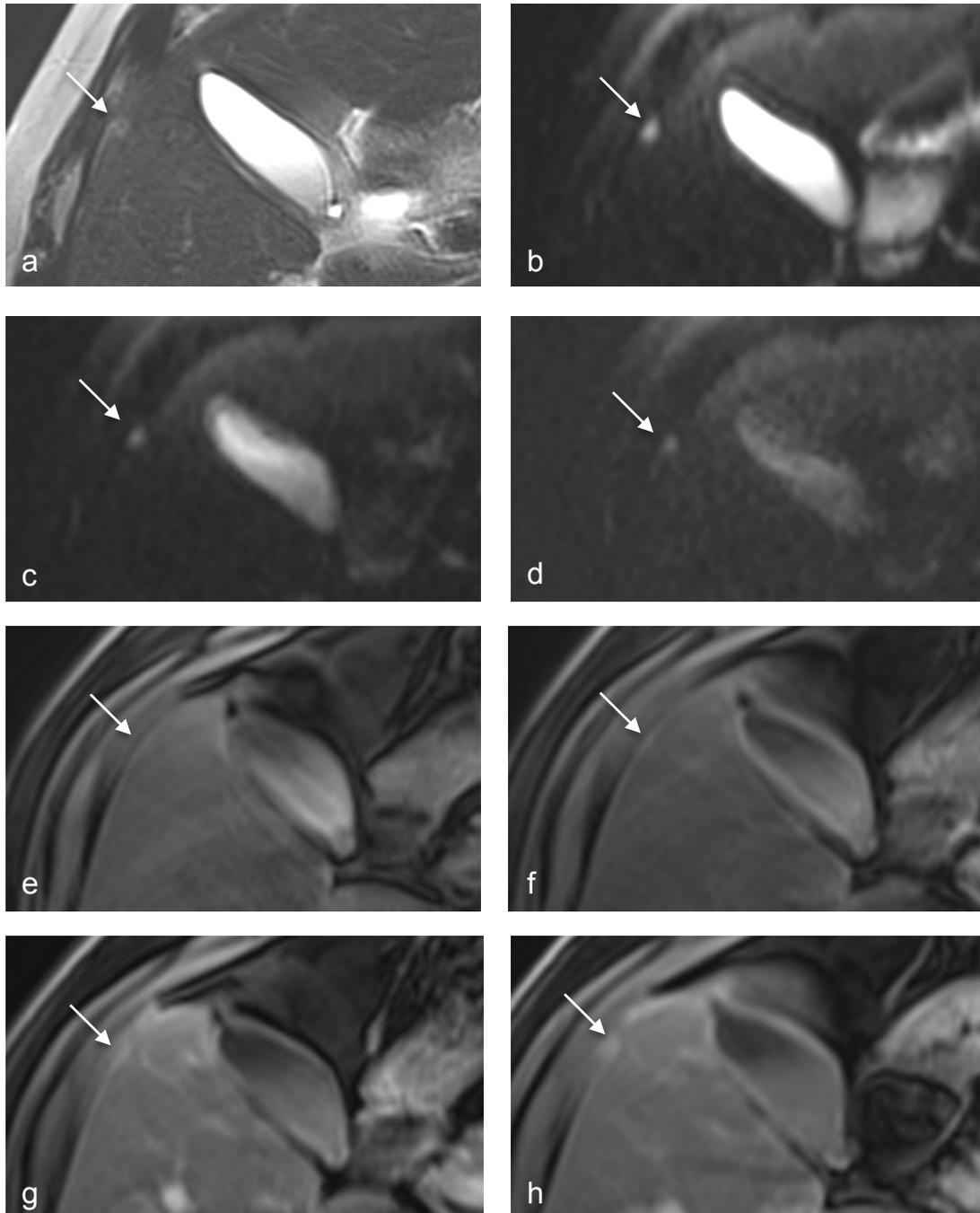
Figure 4 (suite) : Exemple de faux négatif de MHCCR



i : Coupe histologique, coloration HES, grossissement x 20. MHCCR floride. Foie sain en périphérie.

Figure 5 : Exemple de faux négatif de MHCCR

MHCCR sous-capsulaire du segment 5 (flèches), considérée à tort comme bénigne du fait de contours réguliers et d'une prise de contraste tardive et complète.

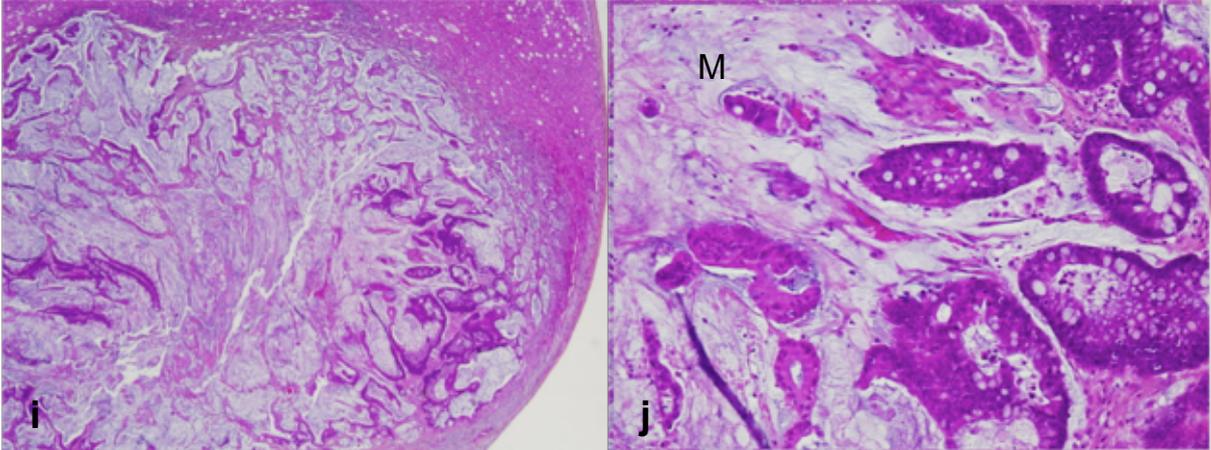


a : Séquence pondérée en T2 sans suppression de la graisse : aspect en cible de la lésion avec hypersignal périphérique et hyposignal central, contours réguliers.

b, c, d : Séquences pondérées en diffusion $b = 50 \text{ s/mm}^2$ (**b**), $b = 400 \text{ s/mm}^2$ (**c**), $b = 800 \text{ s/mm}^2$ (**d**). Lésion en hypersignal franc à $b 50$, persistant à $b 400$ et $b 800$.

e, f, g, h : Séquences dynamiques sans injection (**e**), après injection aux temps artériel (**f**), portal (**g**) et tardif (**h**). Lésion non visible en T1 en contraste spontané, doute sur une prise de contraste artérielle et portale sous-capsulaire. Prise de contraste tardive visible au sein des artéfacts.

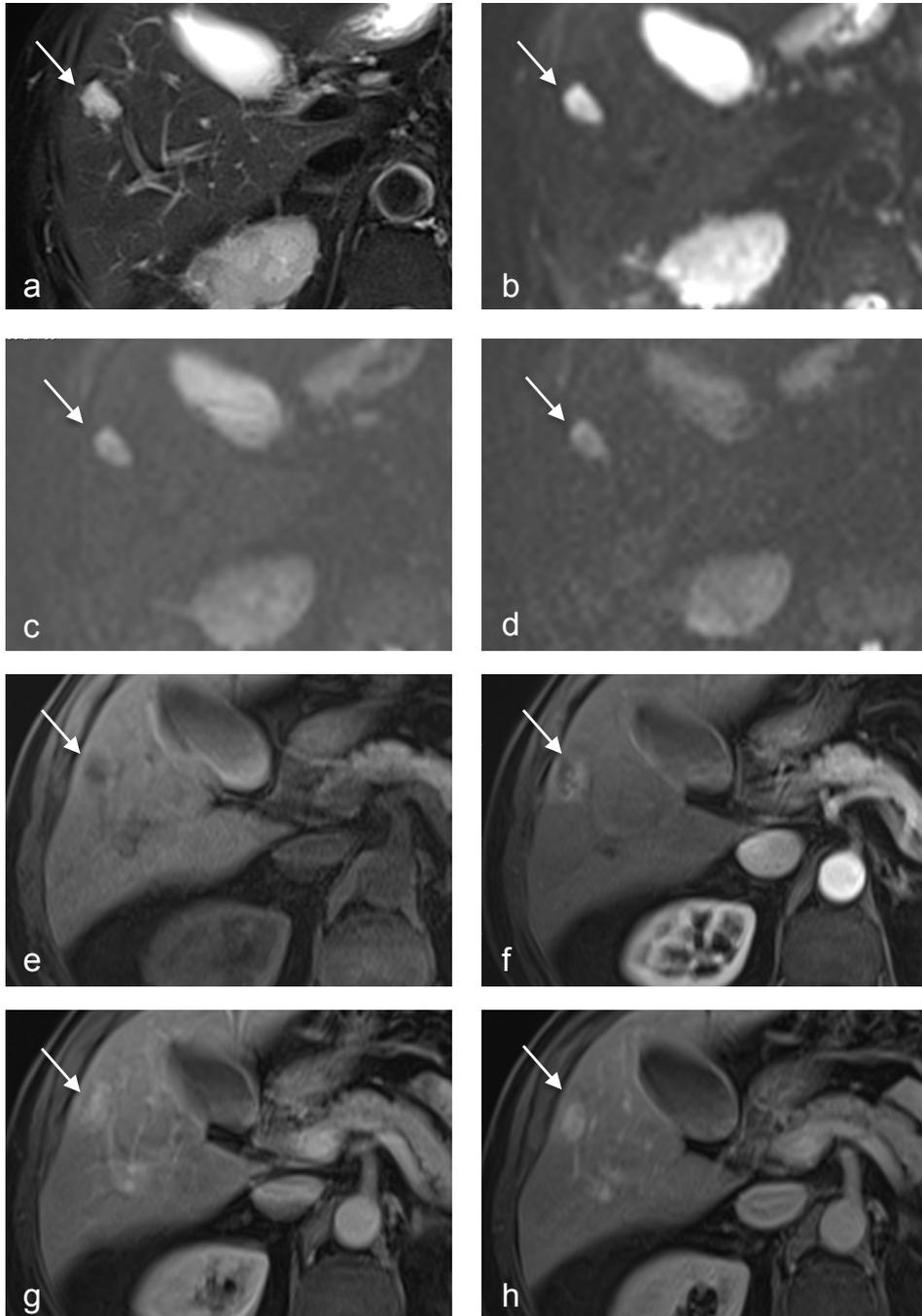
Figure 5 (suite) : Exemple de faux négatif de MHCCR



i, j : Coupes histologiques, coloration HES, grossissement x 20 (i) et x 100 (j) : MHCCR sous-capsulaire avec composante colloïde (Mucus : M).

Figure 6 : Exemple de faux négatif de MHCCR

MHCCR sous-capsulaire du segment 5 (flèches) considérée à tort comme un angiome du fait de contours lobulés, d'un hypersignal T2 marqué et d'une prise de contraste progressive « en mottes ».

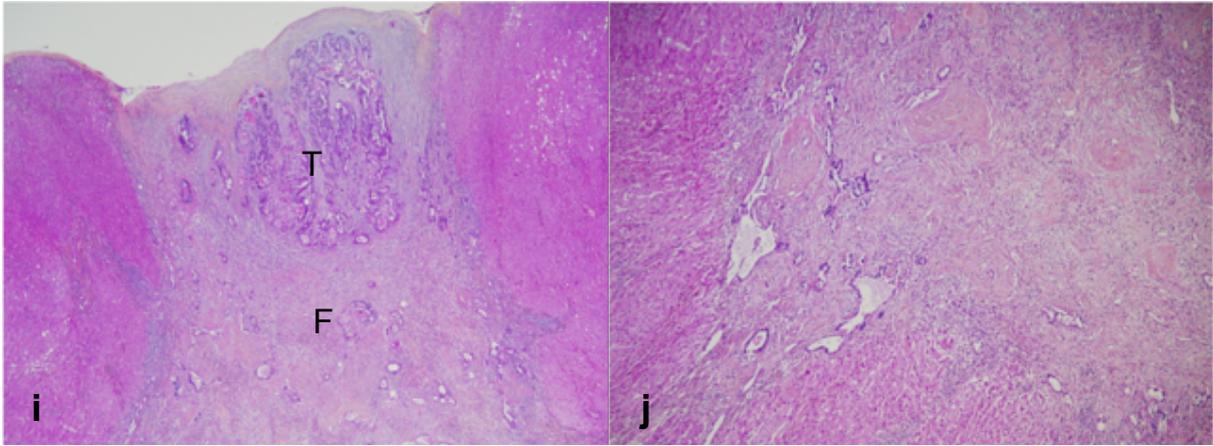


a : Séquence pondérée en T2 avec suppression de la graisse : contours lobulés et hypersignal T2 franc de la lésion.

b, c, d : Séquences pondérées en diffusion $b = 50 \text{ s/mm}^2$ (**b**), $b = 400 \text{ s/mm}^2$ (**c**), $b = 800 \text{ s/mm}^2$ (**d**). Lésion en hypersignal franc à $b 50$, persistant à $b 400$ et $b 800$.

e, f, g, h : Séquences dynamiques sans injection (**e**), après injection aux temps artériel (**f**), portal (**g**) et tardif (**h**). Lésion en hyposignal T1 en contraste spontané, prise de contraste progressive et centripète, avec aspect « en mottes » au temps artériel et remplissage complet au temps tardif. Lésion au contact de la capsule hépatique.

Figure 6 (suite) : Exemple de faux négatif de MHCCR



i : Coupe histologique, coloration HES, grossissement x 20. MHCCR sous capsulaire (Tumeur : T), entourée de fibrose inflammatoire (Fibrose : F).
j : Coupe histologique, coloration HES, grossissement x 100. Détail de la fibrose inflammatoire.

ii. Analyse des faux positifs de MHCCR

En utilisant les critères de MHCCR connus de la littérature, nous avons mal évalué 16 lésions bénignes que nous avons considérées comme des métastases (**figure 3**).

Le délai moyen entre la réalisation de l'IRM et la chirurgie était de 16 jours (3 à 36 jours, médiane 9 jours).

Les caractéristiques de ces 16 lésions bénignes sont détaillées dans le **tableau 4**.

On ne retrouvait pas de facteur évident ayant favorisé leur mauvaise caractérisation.

Tableau 4 : Caractéristiques des 16 faux positifs de MHCCR à l'IRM

Variables	Nombre de lésions	(%)
Chimiothérapie		
Cytotoxique seule <i>nombre moyen de cures = 5,9</i>	7	(44)
Association cytotoxique-thérapie ciblée <i>nombre moyen de cures = 6</i>	9	(56)
Antécédent de chirurgie de MHCCR	6	(37,5)
Stéatose hépatique (IRM)	6	(37,5)
IRM artéfactée	8	(50)
Localisation		
Lobe gauche	7	(44)
Lobe droit	9	(56)
Sous-capsulaire	2	(12,5)
Paravésiculaire	1	(6)
Dôme	1	(6)
Taille (IRM)		
≤ 1 cm (5 - 10 mm)	7	(44)
> 1 cm (12 - 32 mm)	9	(56)
Stéatose (histologie)	6	(37,5)
Syndrome d'obstruction sinusoïdale (histologie)	4	(25)

Ces lésions bénignes correspondaient en anatomopathologie à 6 plages de remaniements fibro-nécrotiques sans cellule tumorale, 5 nodulations du parenchyme dues à des septa inflammatoires, 3 kystes biliaires remaniés et 2 angiomes.

Elles avaient été considérées comme des MHCCR du fait de la présence des signes suivants :

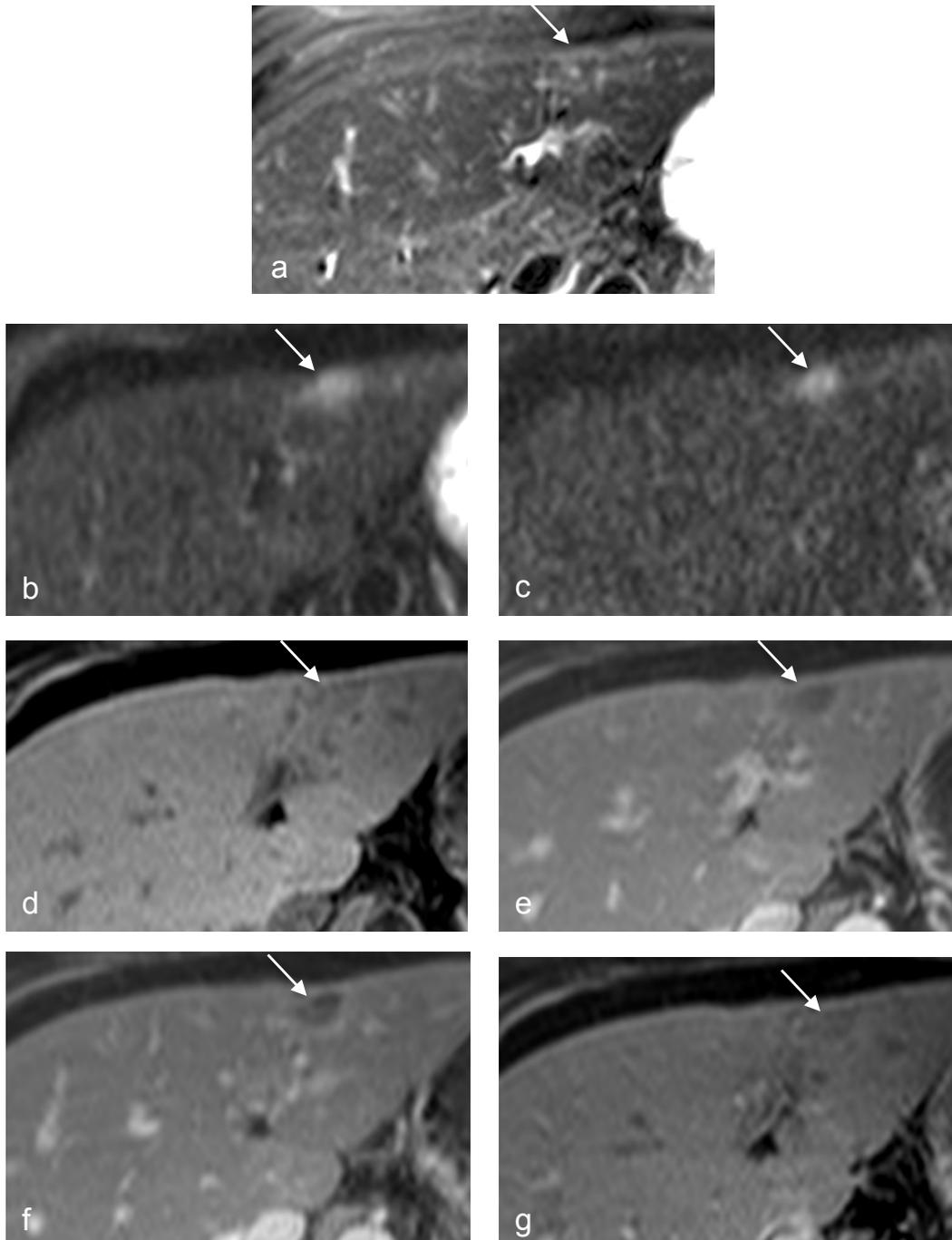
- Association de contours flous et/ou irréguliers, d'hypersignal de diffusion persistant à b élevé et de prise de contraste périphérique pour 10 lésions (6 plages de remaniements fibro-nécrotiques, 3 nodulations dues à des septa inflammatoires et 1 angiome);
- Contours flous et prise de contraste périphérique au temps portal pour 2 nodulations dues à des septa inflammatoires ;
- Hypersignal de diffusion persistant à b élevé et prise de contraste périphérique pour 4 lésions (1 angiome et 3 kystes remaniés).

Parmi ces lésions, 7 avaient été caractérisées comme des MHCCR en peropératoire et donc réséquées de ce fait, 1 n'avait pas été détectée en peropératoire mais avait été réséquée sur les données de l'IRM préopératoire, et pour 8 lésions, l'information n'était pas précisée dans le compte-rendu opératoire.

Les **figures 7 et 8** montrent des exemples de plages de remaniements fibro-nécrotiques considérées à tort comme des MHCCR. La **figure 9** montre un exemple d'image suspecte de MHCCR correspondant en anatomopathologie à un aspect de nodulation du parenchyme avec septa fibreux et inflammatoires reliant les espaces portes et centro-lobulaires (lésions possiblement chimio-induites).

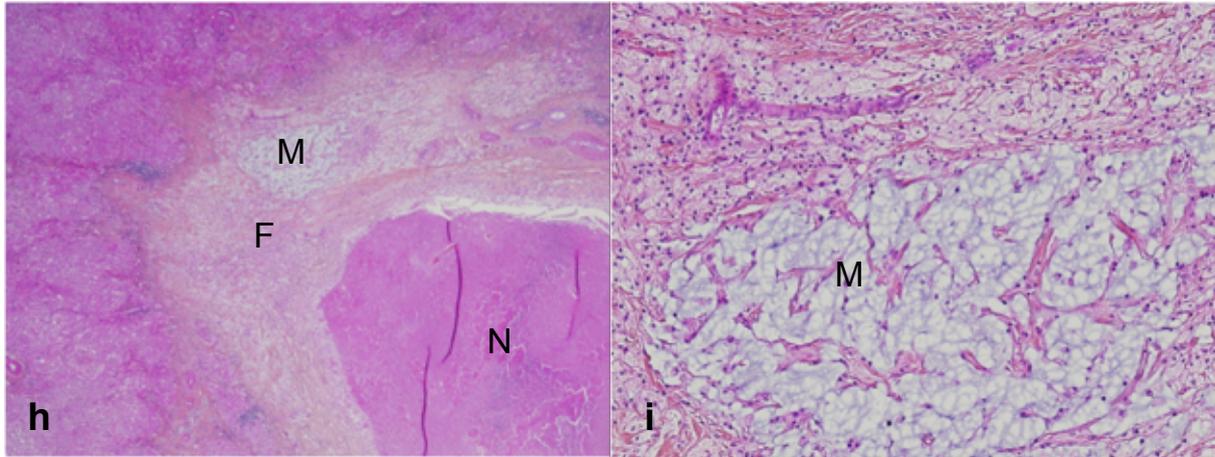
Figure 7 : Exemple de faux positif de MHCCR

Lésion sous-capsulaire de la jonction des segments 2 et 4 (flèches) correspondant à des remaniements fibro-nécrotiques sans cellule tumorale visible, considérée à tort comme une MHCCR du fait de contours irréguliers, d'un hypersignal de diffusion persistant à b élevé et d'une prise de contraste périphérique.



a : Séquence pondérée en T2 avec saturation de la graisse : lésion en discret hypersignal T2.
b, c : Séquences pondérées en diffusion $b = 50 \text{ s/mm}^2$ (**b**) et $b = 800 \text{ s/mm}^2$ (**c**). Lésion aux contours irréguliers et en hypersignal à $b 50$, persistant à $b 800$.
d, e, f, g : Séquences dynamiques sans injection (**d**), après injection aux temps artériel (**e**), portal (**f**) et tardif (**g**). Lésion en hyposignal T1 en contraste spontané, avec prise de contraste périphérique bien visible aux temps artériel et portal, discrète au temps tardif.

Figure 7 (suite) : Exemple de faux positif de MHCCR

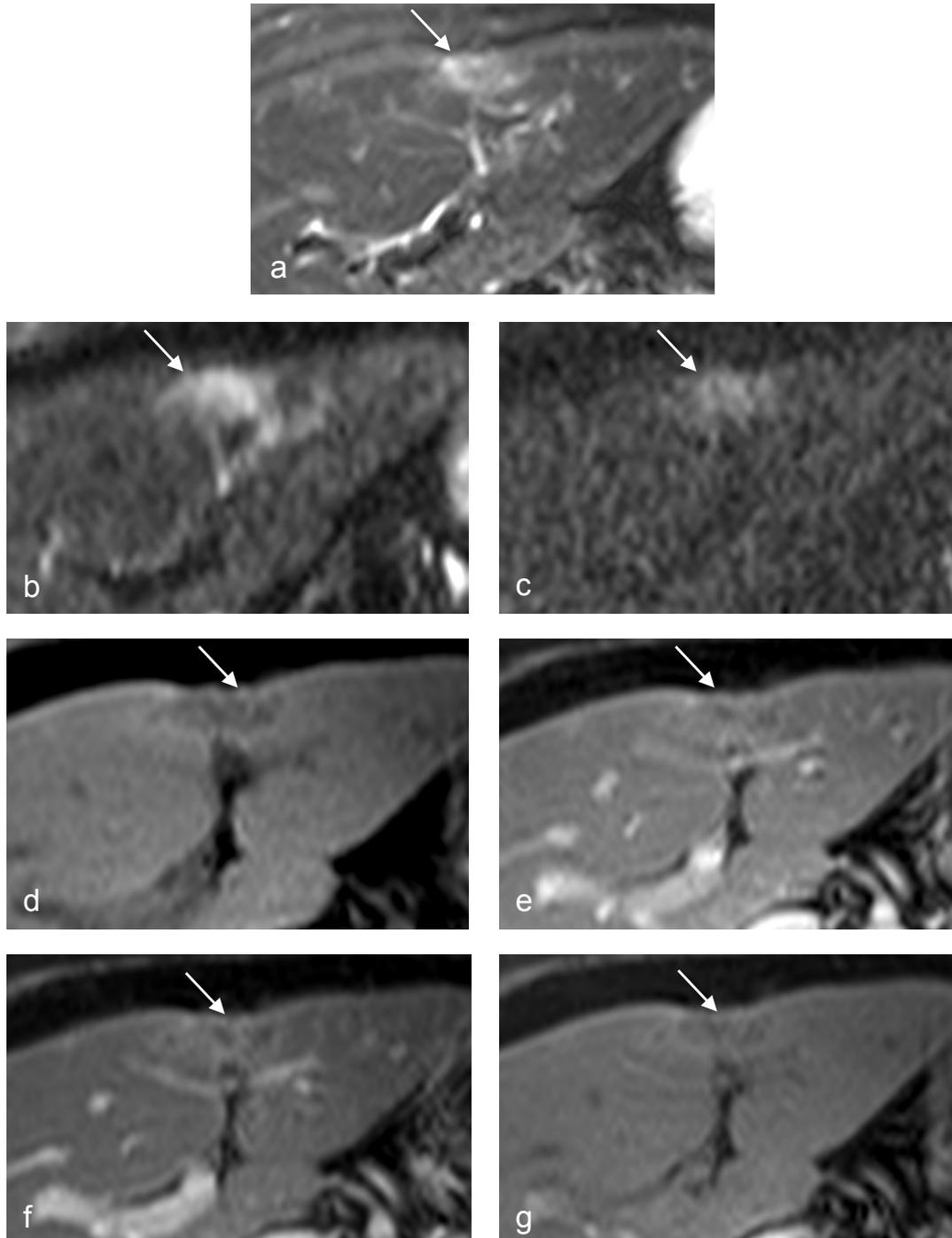


h : Coupe histologique, coloration HES, grossissement x 20. Lésion totalement nécrosée (Nécrose : N), cernée par une gangue de fibrose dense et inflammatoire (F).

i : Coupe histologique, coloration HES, grossissement x 100. Détail de la gangue fibreuse, contenant des flaques de mucus (M), sans aucune cellule tumorale. Nombreux amas de macrophages témoignant de l'inflammation.

Figure 8 : Exemple de faux positif de MHCCR

Lésion sous-capsulaire des segments 3 et 4 (flèches) correspondant à des remaniements fibro-nécrotiques sans cellule tumorale visible, considérée à tort comme une MHCCR du fait de contours irréguliers, d'un hypersignal de diffusion persistant à b élevé et d'une prise de contraste hétérogène.



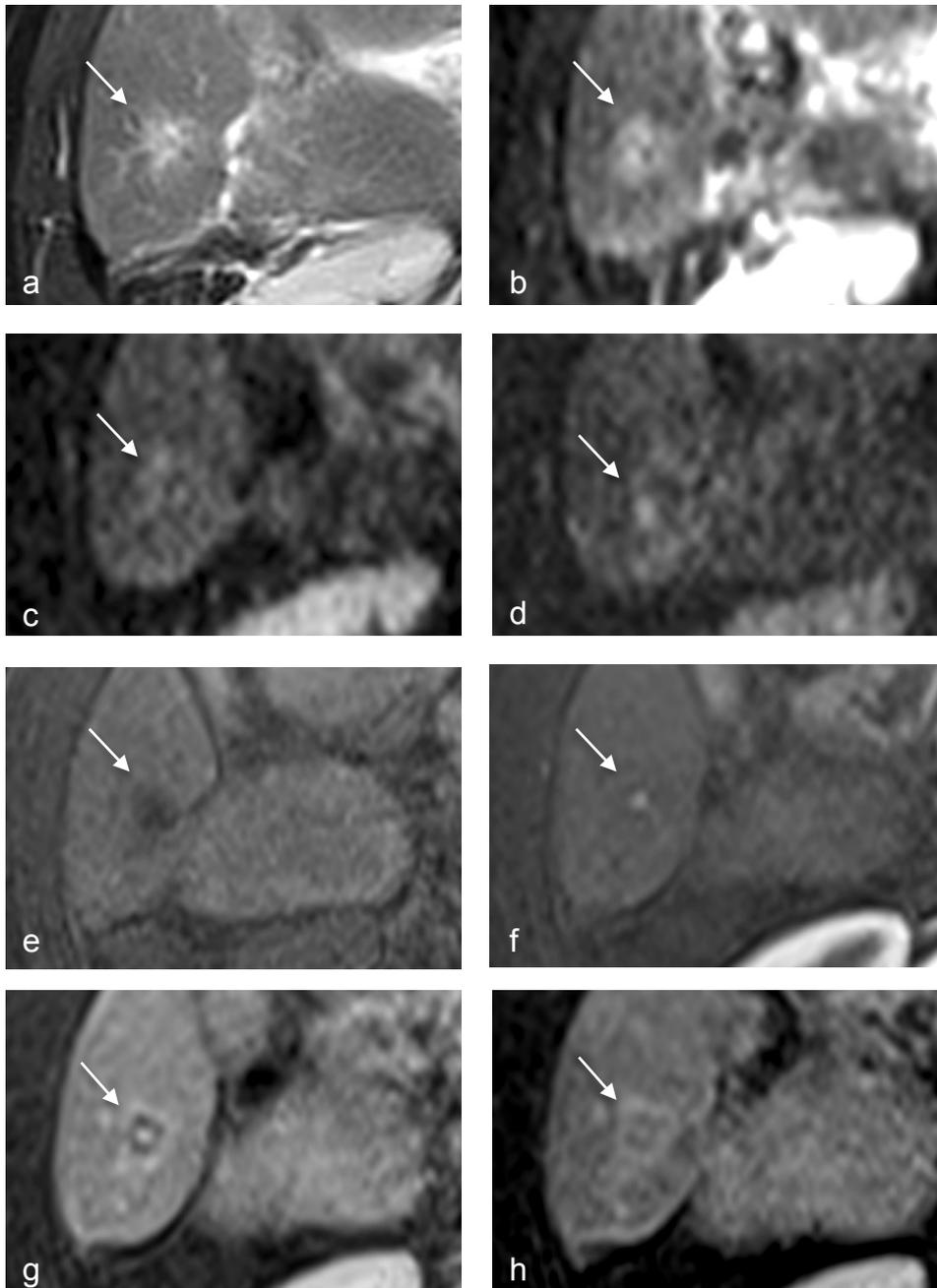
a : Séquence pondérée en T2 avec saturation de la graisse : lésion aux contours irréguliers et en hypersignal T2.

b, c : Séquences pondérées en diffusion $b = 50 \text{ s/mm}^2$ (**b**) et $b = 800 \text{ s/mm}^2$ (**c**). Lésion en hypersignal à b 50, persistant à b 800.

d, e, f, g : Séquences dynamiques sans injection (**d**), après injection aux temps artériel (**e**), portal (**f**) et tardif (**g**). Lésion en hyposignal T1 en contraste spontané, avec prise de contraste périphérique et hétérogène aux temps artériel, portal et tardif.

Figure 9 : Exemple de faux positif de MHCCR

Patient aux antécédents d'exérèse du segment 6 pour MHCCR. Lésion du segment 5, probablement située à proximité d'une zone déjà traitée par radiofréquence (antécédent de radiofréquence du segment 5), mais considérée comme suspecte du fait d'un hypersignal de diffusion persistant à b élevé avec prise de contraste périphérique portale.



a : Séquence pondérée en T2 avec suppression de la graisse : lésion aux contours flous, spiculés, en hypersignal T2.

b, c, d : Séquences pondérées en diffusion $b = 50 \text{ s/mm}^2$ (**b**), $b = 400 \text{ s/mm}^2$ (**c**), $b = 800 \text{ s/mm}^2$ (**d**). Lésion en hypersignal à $b = 50$, persistant à $b = 400$ et $b = 800$. Doute sur un aspect en cible.

e, f, g, h : Séquences dynamiques sans injection (**e**), après injection aux temps artériel (**f**), portal (**g**) et tardif (**h**). Lésion en hyposignal T1 en contraste spontané, avec prise de contraste centrale au temps artériel, puis périphérique aux temps portal et tardif.

En anatomopathologie, ces images correspondaient à des nodulations du parenchyme dues à des septa inflammatoires, reliant les espaces portes et centro-lobulaires.

D. Aspect IRM des MHCCR après chimiothérapie néo-adjuvante

a. Ensemble de l'échantillon de MHCCR

Nous avons donc analysé l'aspect à l'IRM de 120 MHCCR et de 32 lésions bénignes prouvées par l'anatomopathologie, avec image correspondante détectée en IRM (**figure 2**).

Les différents signes relevés et leurs fréquences sont exposés dans le **tableau 5**.

En comparaison aux lésions bénignes, il existait une proportion significativement plus importante de MHCCR présentant les signes suivants :

- Un aspect en cible sur les séquences T2 et/ou de diffusion ($p = 0,005$) ;
- Un hypersignal sur la séquence de diffusion à valeur de b faible ($p = 0,003$) et, en cas d'hypersignal de diffusion à valeur de b faible, sa persistance à valeur de b élevée ($p = 0,01$) ;
- Une prise de contraste (indépendamment du temps d'acquisition où elle était observée) ($p < 0,001$), et lorsqu'il existait une prise de contraste, le fait qu'elle soit visible au temps artériel ($p = 0,002$) ou au temps portal ($p < 0,001$).

Les sensibilités et spécificités de ces signes pour la caractérisation des MHCCR sont détaillées dans le **tableau 6**.

En revanche, l'aspect des contours, le signal en T1 et en T2, la chute de signal sur la séquence T1 en opposition de phase, et la persistance d'un hypersignal de diffusion sur la séquence à valeur de b intermédiaire n'étaient pas significativement liés aux diagnostics histologiques. En cas de prise de contraste, la cinétique de celle-ci (intensité maximale d'emblée ou progressive), son caractère centripète ou non, sa morphologie (périphérique ou autre), et son caractère tardif, n'étaient pas significativement liés aux diagnostics histologiques.

Les MHCCR mesuraient en moyenne 20,6 mm à l'IRM (4 - 130 mm, médiane 16 mm) : on notait 32,5 % de MHCCR de taille ≤ 1 cm.

L'ADC moyen des 37 MHCCR de taille ≥ 2 cm, avec cartographie de diffusion disponible était de $1,35 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($0,5 \cdot 10^{-3} - 2,4 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).

Pour les 4 lésions bénignes de taille ≥ 2 cm, avec cartographie de diffusion disponible, l'ADC moyen était de $1,48 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($1 \cdot 10^{-3} - 2 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Ces lésions bénignes comportaient un kyste (ADC = $2 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), un angiome (ADC = $1,8 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) et 2 plages de remaniements fibro-nécrotiques (ADC = $1 \cdot 10^{-3}$ et $1,1 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).

Tableau 5 : Aspect IRM des MHCCR et des lésions bénignes après chimiothérapie néo-adjuvante

Signes IRM *	MHCCR n = 120	Lésions bénignes n = 32	Valeur de p†
Caractéristiques morphologiques			
Contours (toutes séquences)			
Flous et/ou irréguliers	91 (75,8)	19 (59,4)	0,06
Réguliers et/ou lobulés	27 (22,5)	12 (37,5)	
Indéterminés (lésions de petite taille)	2 (1,7)	1 (3,1)	
Aspect en cible (séquences T2 et/ou de diffusion)			
Cible	51 (42,5)	3 (9,4)	0,005
Absence d'aspect en cible	69 (57,5)	29 (90,6)	
Pondération T1			
Signal en T1			
Hypersignal	1 (0,8)	0 (0)	0,24
Hyposignal	115 (95,8)	32 (100)	
Isosignal	4 (3,3)	0 (0)	
Chute de signal sur la séquence T1 en opposition de phase			
Non	112 (97,4)	29 (90,6)	0,09
Oui	3 (2,6)	3 (9,4)	
<i>Absence de séquence T1 en opposition de phase réalisée</i>	5	1	
Pondération T2			
Signal en T2			
Hypersignal	110 (91,7)	27 (84,4)	0,22
Hyposignal	1 (0,8)	1 (3,1)	
Isosignal	9 (7,5)	4 (12,5)	
Persistance d'un hypersignal T2 à temps d'écho long			
Oui	40 (42,6)	11 (61,1)	0,15
Non	54 (57,4)	7 (38,9)	
<i>Absence d'hypersignal T2</i>	10	5	
<i>Absence de séquence T2 à temps d'écho long réalisée</i>	16	9	
Diffusion			
Hypersignal en diffusion à b faible			
Oui	117 (97,5)	27 (84,4)	0,003
Non	3 (2,5)	5 (15,6)	
Persistance d'un hypersignal en diffusion à b intermédiaire			
Oui	112 (96,6)	20 (87,0)	0,06
Non	4 (3,4)	3 (13,0)	
<i>Absence d'hypersignal à b faible</i>	3	5	
<i>Absence de séquence à b intermédiaire réalisée</i>	1	4	
Persistance d'un hypersignal en diffusion à b élevé			
Oui	99 (90,8)	15 (71,4)	0,01
Non	10 (9,2)	6 (28,6)	
<i>Absence d'hypersignal à b faible</i>	3	5	
<i>Absence de séquence à b élevé réalisée</i>	8	6	

.../...

Tableau 5 (suite) : Aspect IRM des MHCCR et des lésions bénignes après chimiothérapie néo-adjuvante

Signes IRM *	MHCCR n = 120	Lésions bénignes n = 32	Valeur de p [†]
Séquences dynamiques injectées			
Prise de contraste			
Oui	115 (95,8)	24 (75,0)	< 0,001
Non	5 (4,2)	8 (25,0)	
Prise de contraste visible au temps artériel			0,002
Oui	85 (73,9)	10 (41,7)	
Non	30 (26,1)	14 (58,3)	
<i>Absence de prise de contraste</i>	5	8	
Prise de contraste visible au temps portal			< 0,001
Oui	107 (93,0)	16 (66,7)	
Non	8 (7,0)	8 (33,3)	
<i>Absence de prise de contraste</i>	5	8	
Prise de contraste visible au temps tardif			0,39
Oui	99 (86,1)	19 (79,2)	
Non	16 (13,9)	5 (20,8)	
<i>Absence de prise de contraste</i>	5	8	
Morphologie de la prise de contraste			0,08
Complète	5 (4,3)	3 (12,5)	
En mottes	1 (0,9)	1 (4,2)	
Hétérogène	1 (0,9)	0 (0)	
Périphérique	108 (93,9)	20 (83,3)	
<i>Absence de prise de contraste</i>	5	8	
Cinétique de la prise de contraste			0,17
D'emblée	112 (97,4)	22 (91,7)	
Progressive	3 (2,6)	2 (8,3)	
<i>Absence de prise de contraste</i>	5	8	
Centripète	12 (10,4)	3 (12,5)	0,77
Non centripète	103 (89,6)	21 (87,5)	
<i>Absence de prise de contraste</i>	5	8	

Notes

Les données sont des nombres de lésions avec pourcentages correspondants entre parenthèses

* Facteur b : importance de la pondération en diffusion

† Test du Khi deux ou test exact de Fisher

Tableau 6 : Sensibilités et spécificités des signes IRM significativement liés aux MHCCR après chimiothérapie néo-adjuvante

Signes IRM	Valeur de p*	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Ensemble des lésions			
Aspect en cible	0,005	42,5	91
Hypersignal en diffusion à b faible	0,003	97,5	16
Prise de contraste (temps indifférent)	< 0,001	96	25
En cas d'hypersignal de diffusion à b faible			
Persistance d'un hypersignal en diffusion à b élevé	0,01	91	29
En cas de prise de contraste			
Prise de contraste visible au temps artériel	0,002	74	58
Prise de contraste visible au temps portal	< 0,001	93	33

Note : * Test du Khi deux ou test exact de Fisher

On note que pour les 2,5 % de MHCCR ne présentant pas d'hypersignal de diffusion à valeur de b faible, les séquences de diffusion présentaient des artéfacts, et que pour les 4 % de MHCCR ne prenant pas le contraste, les séquences injectées présentaient également des artéfacts. Pour les 9 % de MHCCR sans persistance d'hypersignal de diffusion à valeur de b élevée, on retrouvait des artéfacts sur les séquences de diffusion dans 50 % des cas.

L'aspect en cible était plus fréquemment observé pour des MHCCR de taille > 1 cm (92 % des cas d'aspect en cible) que pour des MHCCR de taille ≤ 1 cm (8 % des cas) (p < 0,001, test du Khi deux).

Pour les 18 MHCCR dont la lésion primitive comportait un contingent colloïde, on observe que 9 (50 %) présentaient un hypersignal en pondération T2 à temps d'écho long et que 6 ne présentaient pas ce signe. Cette séquence n'avait pas été réalisée pour les 3 autres MHCCR à contingent colloïde. Un hypersignal T2 à temps d'écho long était également observé pour 31 MHCCR sans contingent colloïde (30 % des MHCCR sans contingent colloïde pour lesquelles une séquence T2 à temps d'écho long avait été réalisée) et pour 11 lésions bénignes (61 % des lésions bénignes pour lesquelles une séquence T2 à temps d'écho long avait été réalisée).

Lorsque l'on associait entre eux les signes significativement liés aux MHCCR, cela permettait de caractériser les MHCCR avec une meilleure spécificité que la plupart des signes utilisés seuls, au prix d'une diminution parfois importante de la sensibilité.

Les sensibilités et spécificités des différentes associations de signes testées et liées aux MHCCR sont détaillées dans le **tableau 7**.

Différents aspects de MHCCR et de lésions bénignes sont illustrés par les figures **4 à 13**.

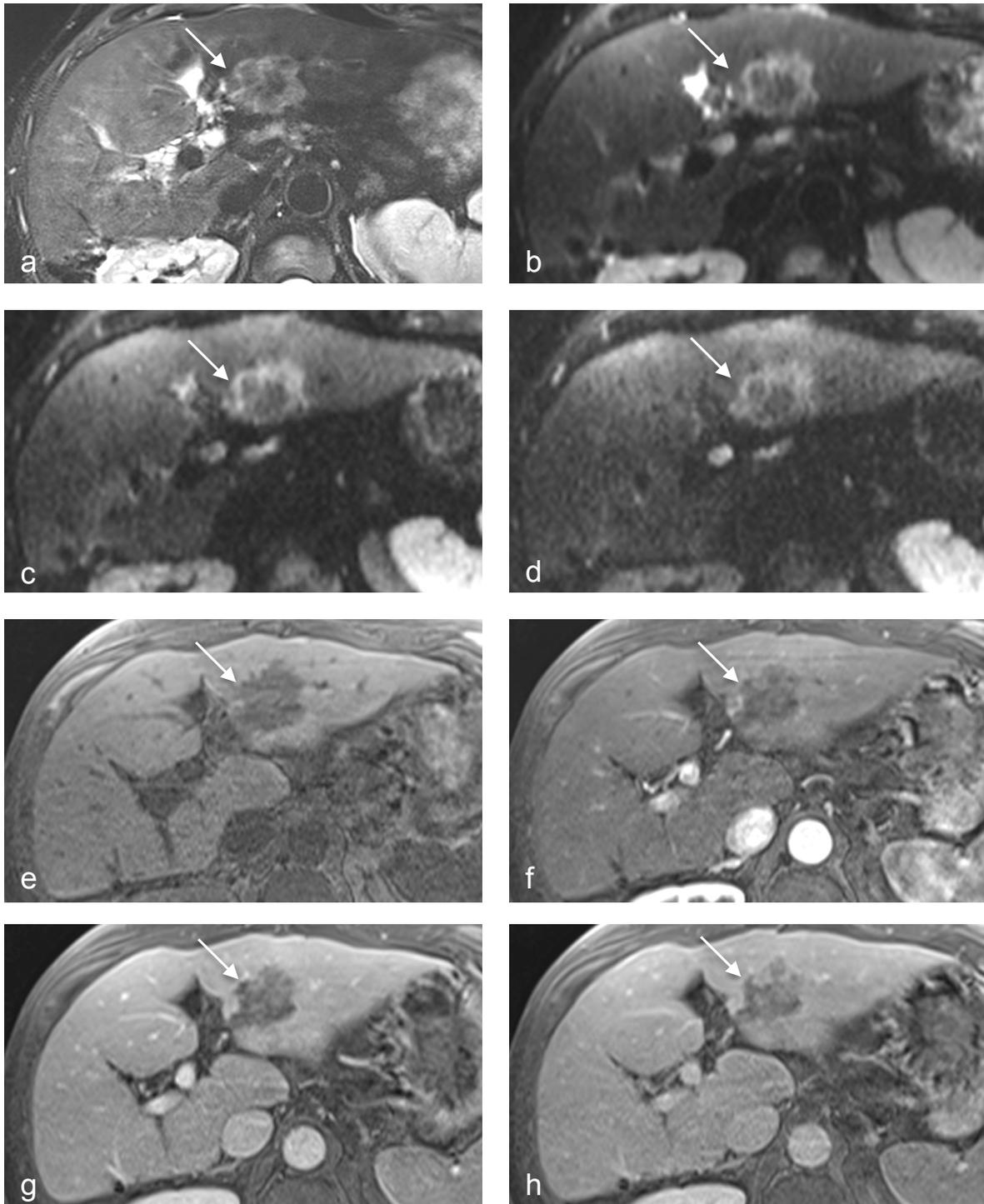
Tableau 7 : Sensibilités et spécificités des associations de signes significativement liées aux MHCCR après chimiothérapie néo-adjuvante

Associations de signes	Valeur de p*	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Ensemble des lésions			
Hypersignal de diffusion à b faible + Prise de contraste (temps indifférent)	< 0,001	93	31
Hypersignal de diffusion à b faible + Aspect en cible	< 0,001	42,5	94
Aspect en cible + Prise de contraste (temps indifférent)	< 0,001	42,5	91
En cas d'hypersignal de diffusion à b faible			
Persistance d'un hypersignal de diffusion à b élevé + Prise de contraste (temps indifférent)	0,03	89	29
Persistance d'un hypersignal de diffusion à b élevé + Aspect en cible	0,007	40	91
En cas de prise de contraste			
Prise de contraste artérielle + Prise de contraste portale + Hypersignal de diffusion à b faible	0,004	69	63
Prise de contraste artérielle + Prise de contraste portale + Aspect en cible	0,02	36	100
En cas d'hypersignal de diffusion à b faible et de prise de contraste			
Persistance d'un hypersignal de diffusion à b élevé + Prise de contraste artérielle + Prise de contraste portale	0,03	65	60
Persistance d'un hypersignal de diffusion à b élevé + Prise de contraste artérielle + Prise de contraste portale + Aspect en cible	0,04	35	100

Note : * Test du Khi deux

Figure 10 : Exemple de vrai positif de MHCCR

Volumineuse MHCCR du segment 3 (flèches), correctement caractérisée à l'IRM.

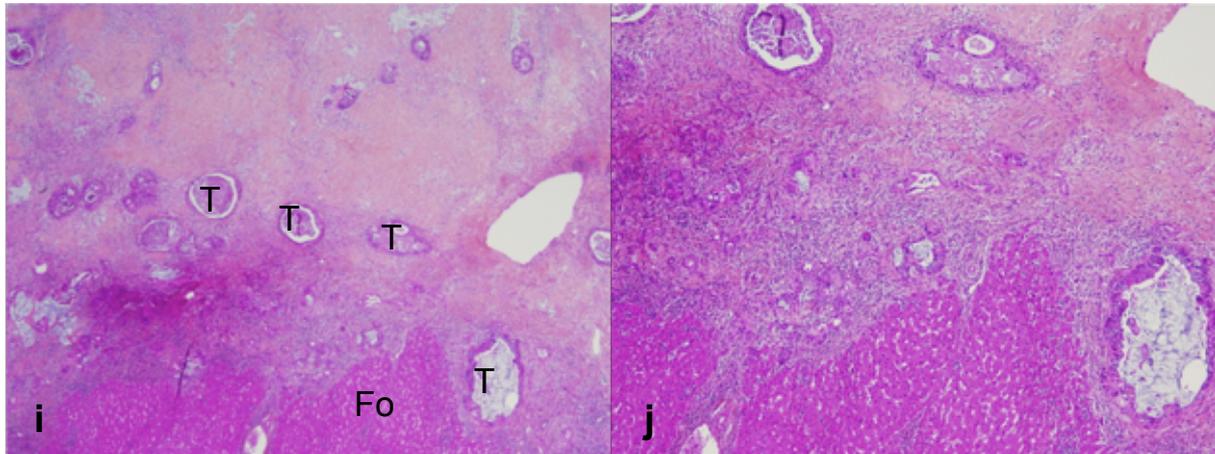


a : Séquence pondérée en T2 avec suppression de la graisse : lésion aux contours irréguliers avec aspect en cible (hypersignal périphérique et hyposignal central).

b, c, d : Séquences pondérées en diffusion $b = 50 \text{ s/mm}^2$ (**b**), $b = 400 \text{ s/mm}^2$ (**c**), $b = 800 \text{ s/mm}^2$ (**d**). Lésion avec aspect en cible : hypersignal périphérique à $b 50$, persistant à $b 400$ et $b 800$.

e, f, g, h : Séquences dynamiques sans injection (**e**), après injection aux temps artériel (**f**), portal (**g**) et tardif (**h**). Lésion en hyposignal T1 en contraste spontané, avec prise de contraste hétérogène et périphérique visible dès le temps artériel.

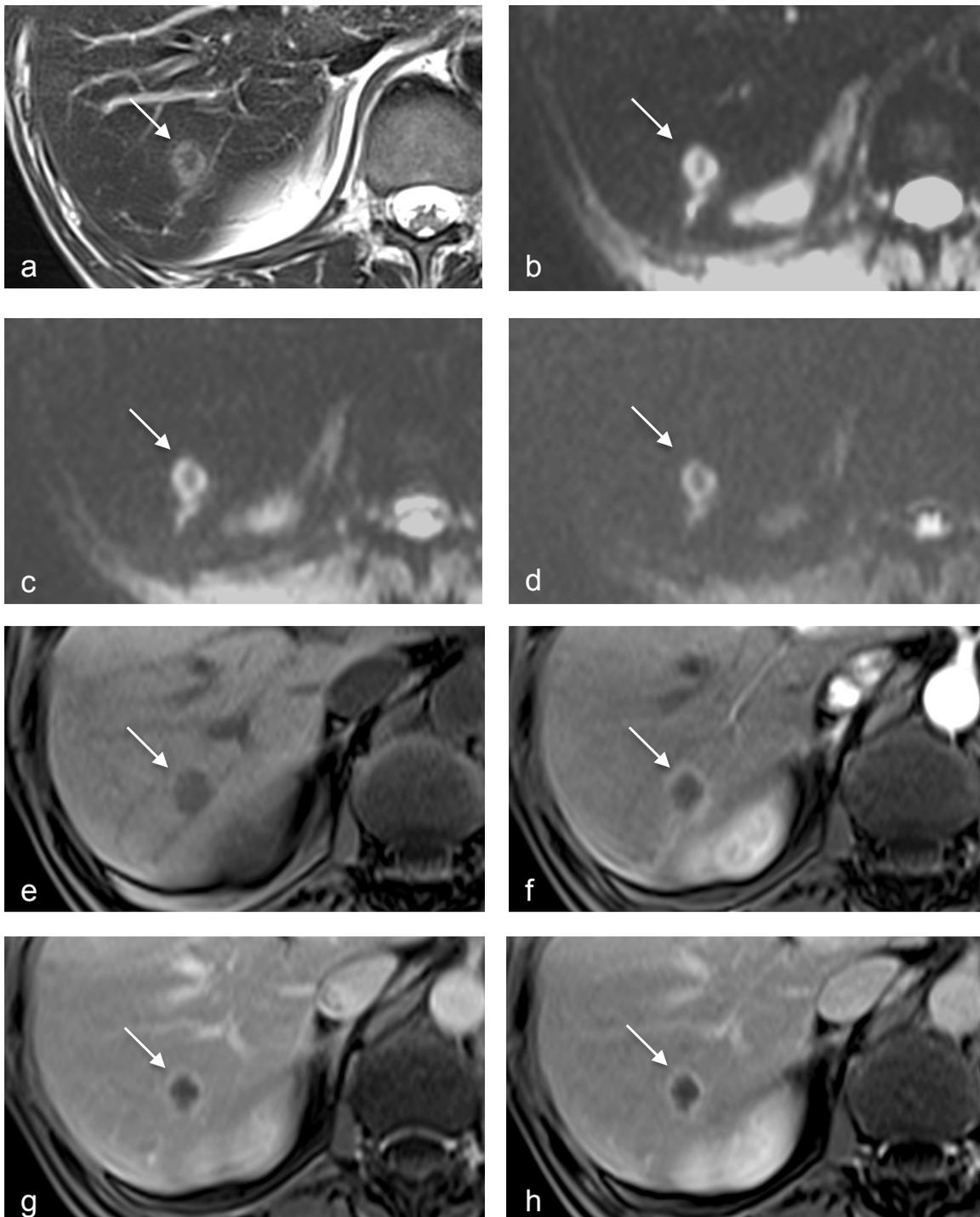
Figure 10 (suite) : Exemple de vrai positif de MHCCR



i : Coupe histologique, coloration HES, grossissement x 20. MHCCR avec régression tumorale > 50 %. Reliquats tumoraux (T), foie sain en périphérie (Foie : Fo).
j : Coupe histologique coloration HES, grossissement x 100. Détail des reliquats tumoraux, contenant du mucus (adénocarcinome).

Figure 11 : Exemple de vrai positif de MHCCR

MHCCR du segment 6 (flèches), correctement caractérisée à l'IRM.

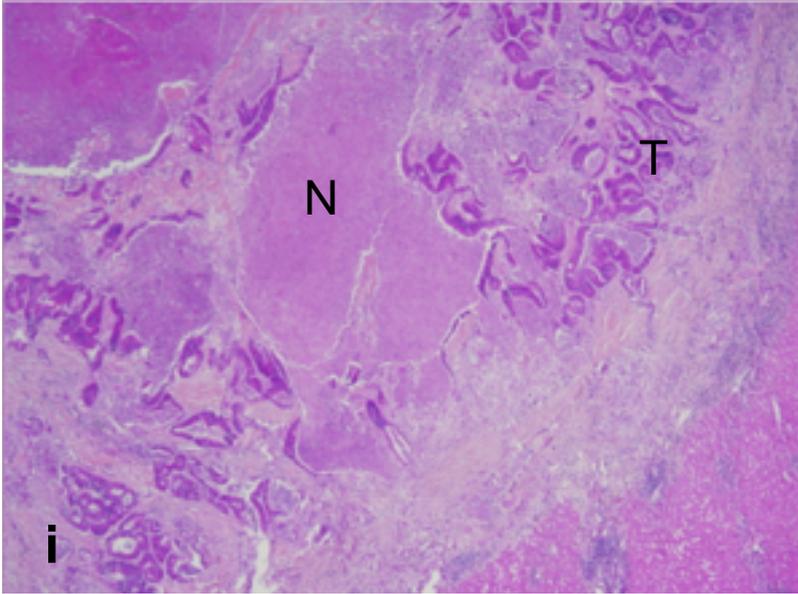


a : Séquence pondérée en T2 sans suppression de la graisse : lésion aux contours flous avec aspect en cible (hypersignal périphérique et hyposignal central).

b, c, d : Séquences pondérées en diffusion $b = 50 \text{ s/mm}^2$ (**b**), $b = 400 \text{ s/mm}^2$ (**c**), $b = 800 \text{ s/mm}^2$ (**d**). Lésion avec aspect en cible : hypersignal périphérique à $b 50$, persistant à $b 400$ et $b 800$.

e, f, g, h : Séquences dynamiques sans injection (**e**), après injection aux temps artériel (**f**), portal (**g**) et tardif (**h**). Lésion en hyposignal T1 en contraste spontané, avec prise de contraste périphérique visible aux temps artériel, portal et tardif.

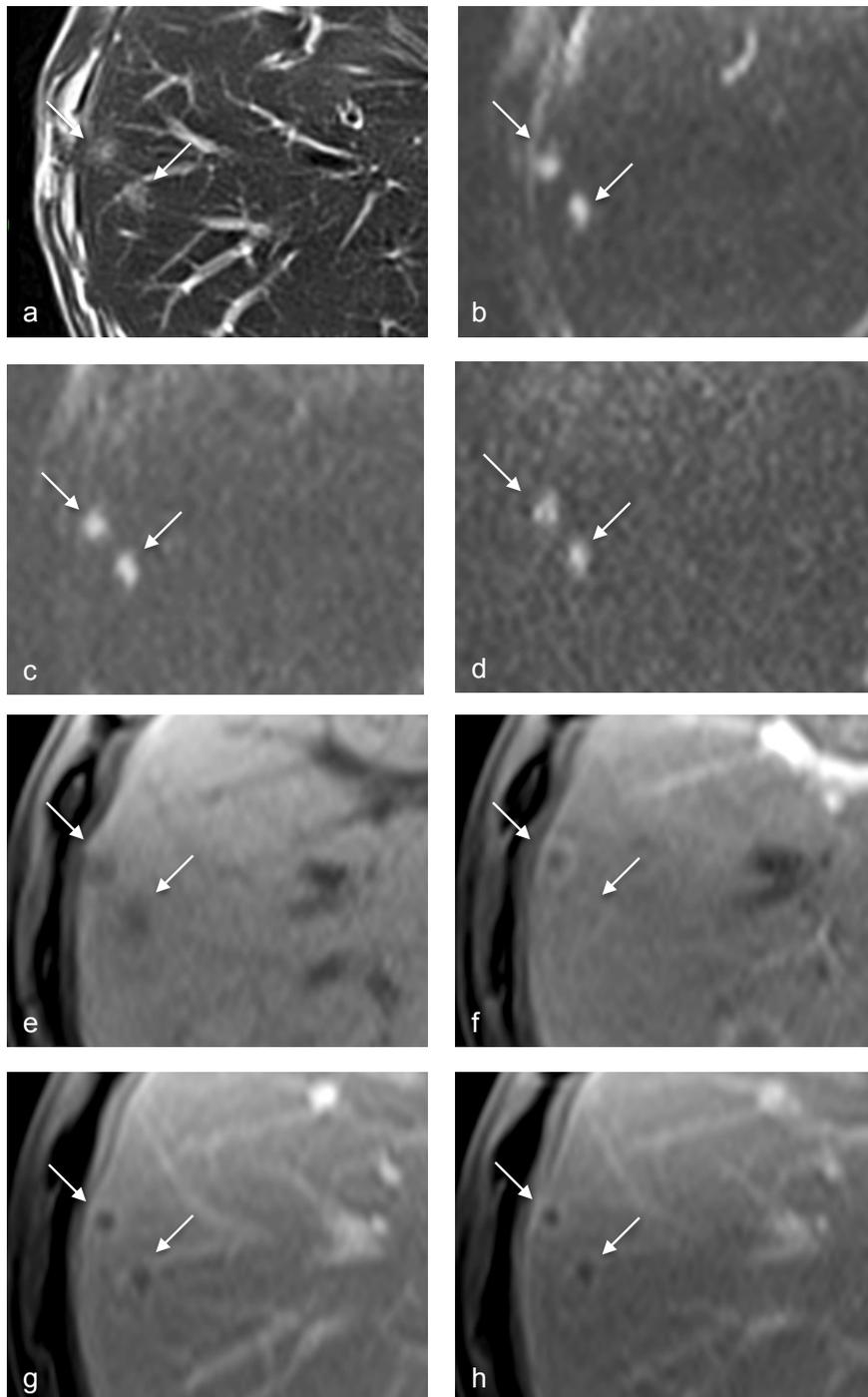
Figure 11 (suite) : Exemple de vrai positif de MHCCR



i : Coupe histologique, coloration HES, grossissement x 20. MHCCR avec régression tumorale > 50 %. Cellules tumorales (T) dissociées par des plages de nécrose (N).

Figure 12 : Exemples de vrais positifs de MHCCR

Deux MHCCR de la jonction des segments 7 et 8 (flèches), correctement caractérisées à l'IRM.

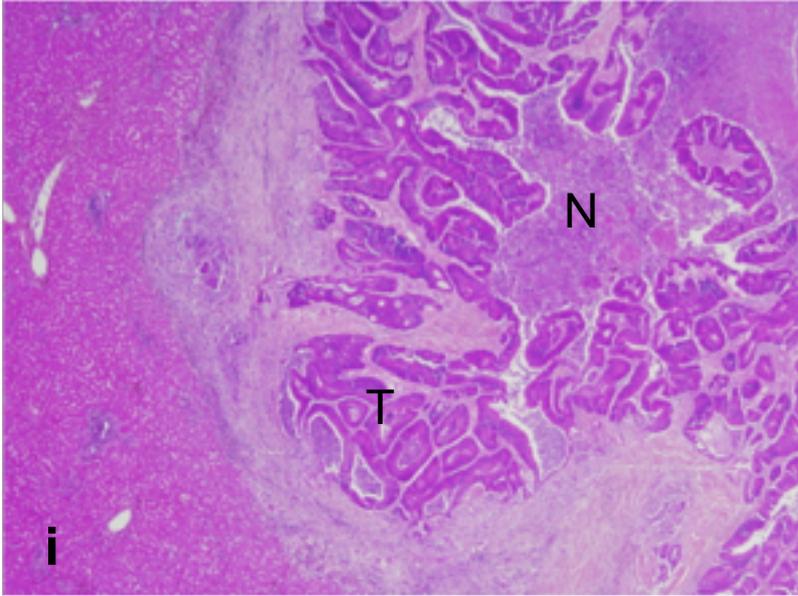


a : Séquence pondérée en T2 sans suppression de la graisse : lésions infracentimétriques aux contours flous, en hypersignal.

b, c, d : Séquences pondérées en diffusion $b = 50 \text{ s/mm}^2$ (**b**), $b = 400 \text{ s/mm}^2$ (**c**), $b = 800 \text{ s/mm}^2$ (**d**). Lésions en hypersignal à $b 50$, persistant à $b 400$ et $b 800$.

e, f, g, h : Séquences dynamiques sans injection (**e**), après injection aux temps artériel (**f**), portal (**g**) et tardif (**h**). Lésions en hyposignal T1 en contraste spontané, avec prise de contraste périphérique visible aux temps artériel, portal et tardif (prise de contraste artérielle mieux visible pour la lésion la plus antérieure).

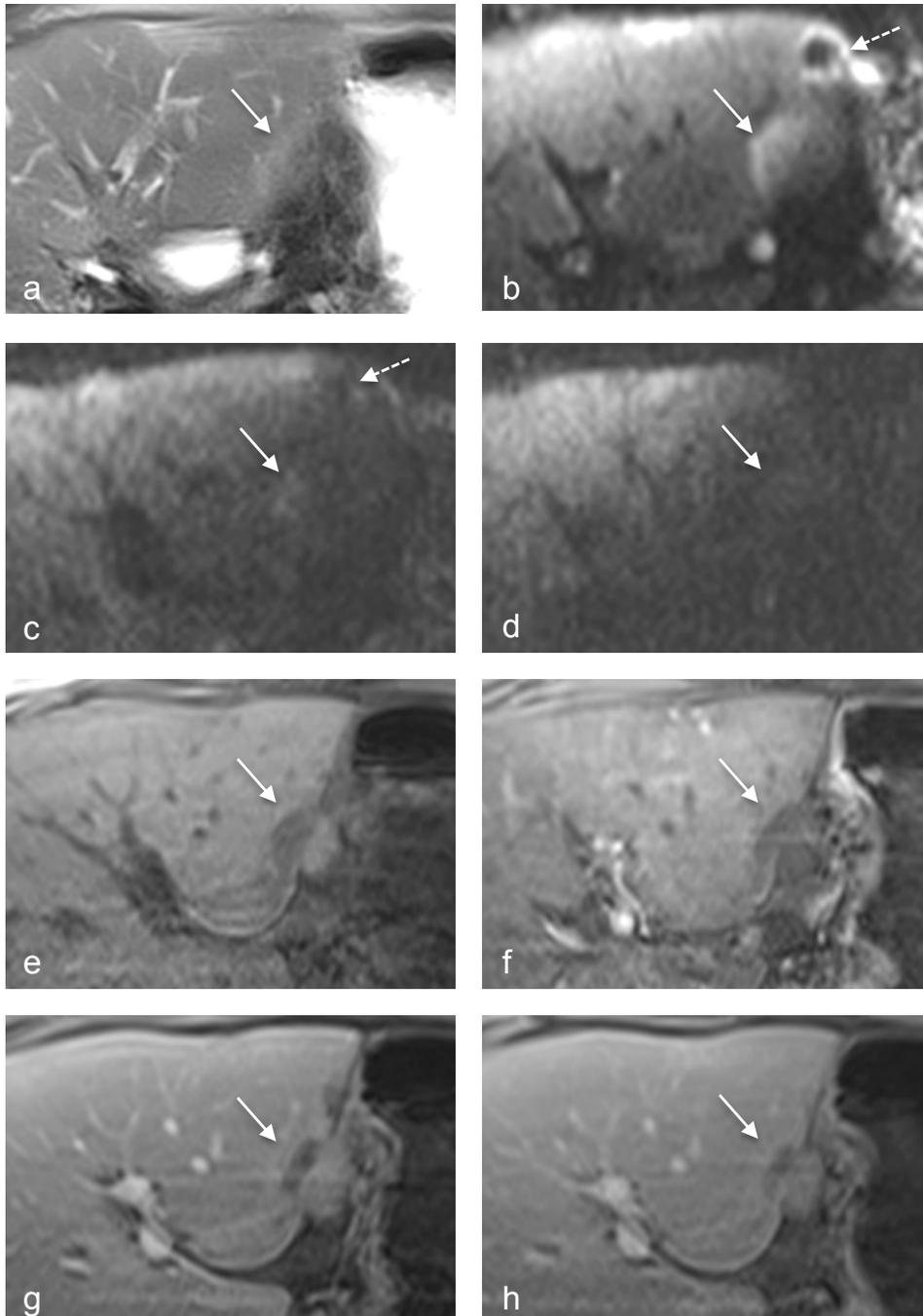
Figure 12 (suite) : Exemples de vrais positifs de MHCCR



i : Coupe histologique, coloration HES, grossissement x 20. MHCCR floride avec régression tumorale < 50 %. Cellules tumorales (T) et nécrose centrale (N).

Figure 13 : Exemple de vrai positif de remaniements fibro-nécrotiques

Plage sous-capsulaire de remaniements fibro-nécrotiques de la jonction des segments 2 et 3 (flèches continues), correctement caractérisée à l'IRM.

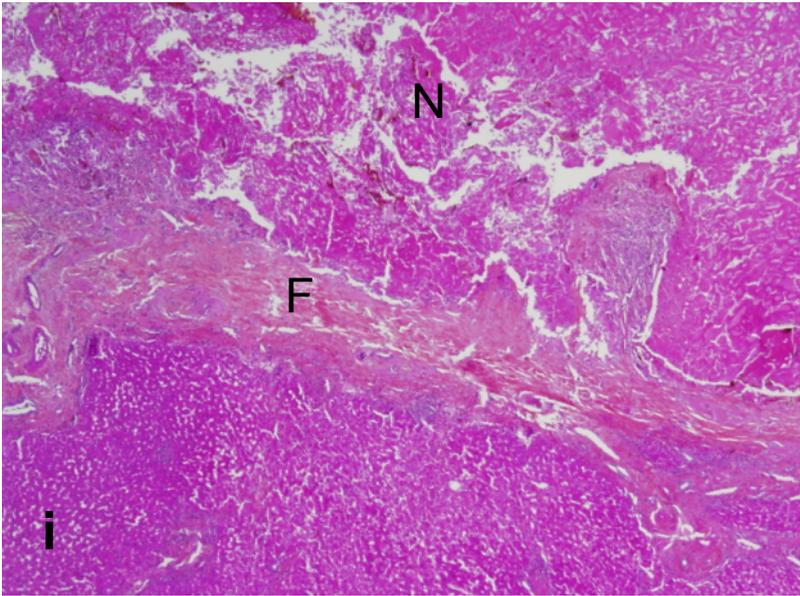


a : Séquence pondérée en T2 avec suppression de la graisse : lésion difficilement visible (doute sur un hypersignal T2) du fait des artéfacts.

b, c, d : Séquences pondérées en diffusion $b = 50 \text{ s/mm}^2$ (**b**), $b = 400 \text{ s/mm}^2$ (**c**), $b = 800 \text{ s/mm}^2$ (**d**). Lésion en hypersignal à $b 50$, très discrètement visible à $b 400$ et disparaissant à $b 800$. On note une image en cible de la pointe du foie, visible à $b 50$ et disparaissant à $b 400$ et $b 800$ (flèches pointillées) : il s'agit d'une séquelle de métastasectomie.

e, f, g, h : Séquences dynamiques sans injection (**e**), après injection aux temps artériel (**f**), portal (**g**) et tardif (**h**). Lésion en hyposignal T1 en contraste spontané avec rétraction capsulaire, discrète prise de contraste périphérique visible surtout aux temps portal et tardif.

Figure 13 (suite) : Exemple de vrai positif de remaniements fibro-nécrotiques



i : Coupe histologique, coloration HES, grossissement x 20. Lésion complètement nécrosée (N) cerclée de fibrose (F).

b. Selon le type de chimiothérapie reçue

Lorsque l'on analysait les signes significativement liés aux MHCCR en séparant les lésions selon le type de chimiothérapie reçue, on observait que les liaisons avec les MHCCR persistaient seulement pour certains signes.

Le seul signe restant lié aux MHCCR pour les deux types de chimiothérapie était la présence d'une prise de contraste (sans prise en compte du temps d'acquisition où elle était observée, Odds ratio = 6,2 et 13,9 (**tableau 8**)).

La persistance d'un hypersignal de diffusion à valeur de b élevée restait associée uniquement aux MHCCR traitées par thérapie ciblée.

Le caractère artériel ou portale de la prise de contraste restait associé aux MHCCR traitées par chimiothérapie cytotoxique seule, mais pas aux MHCCR traitées par thérapie ciblée.

Tableau 8 : Signes IRM liés aux MHCCR selon le type de chimiothérapie reçue

Types de chimiothérapie	Odds Ratio	Intervalle de confiance 95 %	Se (%)	Sp (%)
Chimiothérapie indifférente				
Aspect en cible	7,1	2,1 - 24,8	42,5	91
Hypersignal diffusion b faible	5,4	1,4 - 21,5	97,5	16
Persistance hypersignal diffusion b élevé	4	1,3 - 12,5	91	29
Prise de contraste (temps indifférent)	7,7	2,3 - 25,5	96	25
Prise de contraste artérielle	4	1,6 - 9,9	74	58
Prise de contraste portale	6,7	2,2 - 20,3	93	33
Cytotoxique seule				
Aspect en cible	2,6	0,7 - 9,7	NC*	NC*
Hypersignal diffusion b faible	6,6	1 - 43	NC*	NC*
Persistance hypersignal diffusion b élevé	2,24	0,4 - 13	NC*	NC*
Prise de contraste (temps indifférent)	6,2	1,5 - 26,1	94	28
Prise de contraste artérielle	47	5,6 - 395	80	92
Prise de contraste portale	12,9	2,9 - 56,9	94	54
Cytotoxique + thérapie ciblée				
Aspect en cible	NC [†]	NC [†]	NC [†]	NC [†]
Hypersignal diffusion b faible	8,5	0,7 - 101,7	NC*	NC*
Persistance hypersignal diffusion b élevé	7,3	1,4 - 39,2	94	50
Prise de contraste (temps indifférent)	13,9	1,3 - 146,6	98	25
Prise de contraste artérielle	0,44	0,1 - 2,3	NC*	NC*
Prise de contraste portale	1,2	0,1 - 11,7	NC*	NC*

Notes

Se : Sensibilité, Sp : Spécificité

Liaison significative d'un signe avec les MHCCR quand l'intervalle de confiance de l'Odds ratio ne contient pas 1.

Les lignes en gras correspondent aux signes liés aux MHCCR selon le type de chimiothérapie reçue.

Les sensibilités et spécificités correspondantes des signes pour la détection des MHCCR sont calculées lorsque le signe est significativement lié aux MHCCR.

* NC : Non calculées car pas de liaison significative du signe avec les MHCCR.

† NC : Non calculable car effectif de 0 pour les lésions bénignes.

c. Selon le pourcentage de régression tumorale des MHCCR

Nous avons comparé l'aspect IRM des MHCCR selon leur pourcentage de régression tumorale. Pour cela nous avons sélectionné les MHCCR présentant l'ensemble des caractéristiques suivantes (68 MHCCR) :

- Pourcentage de régression tumorale précisé dans le compte-rendu anatomopathologique ;
- Absence de poursuite de la chimiothérapie entre l'IRM et la chirurgie (pour éviter une modification du pourcentage de régression tumorale entre l'IRM et la chirurgie).
- Délai entre l'IRM et la chirurgie inférieur à 60 jours (pour éviter une modification du pourcentage de régression tumorale entre l'IRM et la chirurgie) ;

Les fréquences des signes liés aux MHCCR n'étaient pas significativement différentes entre les MHCCR avec régression ≤ 50 % et régression > 50 % ($p > 0,05$ pour tous les signes).

DISCUSSION

Efficacité diagnostique de l'IRM après chimiothérapie néo-adjuvante

La première partie de notre étude a donc permis de déterminer la sensibilité de détection et de caractérisation des MHCCR après chimiothérapie néo-adjuvante, dans les conditions de la pratique française, c'est à dire avec produit de contraste non hépatospécifique, en utilisant les critères de MHCCR décrits dans la littérature.

Après chimiothérapie néo-adjuvante, la sensibilité globale de détection et de caractérisation des MHCCR restait forte dans notre étude (84 %).

Cette valeur de sensibilité est supérieure à celle retrouvée par van Kessel et al, après chimiothérapie néo-adjuvante et avec produit de contraste non hépatospécifique (72 %) [36]. Cela peut s'expliquer par le fait que leur protocole d'IRM ne comportait pas de séquence de diffusion, alors qu'il est prouvé que cette séquence apporte une valeur supplémentaire aux séquences injectées pour la détection et la caractérisation des MHCCR [24,31].

Notre valeur de sensibilité est proche des meilleures valeurs observées avec produits de contraste hépatospécifiques après chimiothérapie (sensibilités de 49 à 92 % selon les différentes études [32-35]). Ces produits de contraste sont pourtant décrits comme plus sensibles pour la détection des MHCCR [27,28].

Enfin, notre sensibilité est assez proche des valeurs déterminées avant chimiothérapie, avec produits de contraste non hépatospécifiques (entre 73 et 87 % [30,56]).

En revanche, notre valeur de spécificité (48 %) est nettement plus faible que les valeurs retrouvées dans la littérature, en l'absence de chimiothérapie (entre 90 et 98 % [30,56]). L'étude de van Kessel et al réalisée après chimiothérapie [36] n'indiquait pas de valeur de spécificité à laquelle nous puissions nous comparer.

Concernant la détection des MHCCR, le facteur principal ayant pu diminuer la sensibilité de détection de l'IRM dans notre étude était la présence d'artéfacts. Au contraire, une petite taille, une localisation dans le lobe gauche ou sous capsulaire, ou un pourcentage de régression tumorale > 50 % ne semblaient pas plus fréquents pour les MHCCR non détectées.

Par ailleurs, la présence d'un syndrome d'obstruction sinusoidale n'était pas non plus retrouvée comme facteur évident de diminution de la sensibilité de détection des MHCCR dans notre étude, alors que ce syndrome chimio-induit est pressenti comme diminuant la sensibilité de détection de l'IRM pour les produits de contraste hépatospécifiques [33]. Cela peut être expliqué par la faible prévalence de ce syndrome dans notre étude (4 % des patients). C'est peut-être pour cette raison que notre valeur de sensibilité est proche des meilleures valeurs observées avec produits de contraste hépatospécifiques après chimiothérapie (49 à 92 % [32-35]).

Il est possible que les lésions non détectées par l'IRM n'aient plus été visibles après chimiothérapie, ce qui a été démontré au scanner par Benoist et al et Auer et al [57,58]. Il n'était pas possible de confirmer cette supposition dans notre étude puisque nous n'avons pas analysé les examens antérieurs à l'IRM préopératoire.

A l'inverse, il est également possible que les lésions non détectées à l'IRM soient apparues dans l'intervalle de temps entre l'IRM et la chirurgie, même si nous avons exclu de notre analyse les lésions non détectées avec délai entre l'IRM et la chirurgie supérieur à 60 jours.

Concernant la caractérisation des MHCCR, les facteurs communs retrouvés dans notre étude pour les faux négatifs de MHCCR étaient la présence d'artéfacts, la petite taille des lésions (≤ 1 cm), et la localisation sous-capsulaire ou paravésiculaire. Ces localisations sont en effet décrites comme gênantes pour l'interprétation [51]. En revanche, la majorité de ces faux négatifs de MHCCR était située dans le lobe droit, alors que la localisation dans le lobe gauche semble plus favoriser les erreurs, du fait des artéfacts liés aux battements cardiaques [51]. Ces facteurs n'étaient pas retrouvés pour les faux positifs de MHCCR (en dehors des artéfacts), on peut donc s'interroger sur leur effet réel sur la caractérisation des MHCCR et des lésions bénignes.

Le maintien d'une bonne valeur de sensibilité de caractérisation des MHCCR après chimiothérapie s'explique par le fait que l'aspect des MHCCR après chimiothérapie est assez proche de leur aspect avant chimiothérapie. La diminution de la spécificité de caractérisation peut être expliquée par l'aspect de certaines lésions bénignes, particulièrement des plages de remaniements fibro-nécrotiques sans cellules tumorales (MHCCR « stérilisées »), qui peut être proche de celui des MHCCR.

Aspect IRM des MHCCR après chimiothérapie néo-adjuvante

Signes significativement liés aux MHCCR

Dans la deuxième partie de notre étude, nous avons en effet déterminé que les signes significativement évocateurs de MHCCR, après chimiothérapie, étaient les suivants : l'hypersignal de diffusion à valeur de b faible persistant sur la séquence à valeur de b élevée, l'aspect en cible sur les séquences T2 et/ou de diffusion, et la prise de contraste (particulièrement aux temps artériel et portal). On retrouve ici les séquences de diffusion et injectées, décrites comme les plus efficaces pour la caractérisation des MHCCR en l'absence de chimiothérapie [26,27].

La présence d'un hypersignal de diffusion persistant sur les séquences à valeur de b élevée, est décrite dans la littérature comme un signe de MHCCR, en l'absence de chimiothérapie. Ce signe est dû à l'hypercellularité des MHCCR, avec restriction de la diffusion en leur sein [26,59]. Cet hypersignal de diffusion peut prendre un aspect en cible lorsque les MHCCR présentent une nécrose centrale [41].

La persistance de ce signe après chimiothérapie paraît cohérente puisqu'il persiste des plages de cellules tumorales au sein des MHCCR, entraînant toujours une restriction de la diffusion.

Cependant, la diffusivité globale des MHCCR était tout de même augmentée dans notre étude (ADC moyen de nos MHCCR ≥ 2 cm de $1,35 \cdot 10^{-3}$ mm²/s contre $1,05 \cdot 10^{-3}$ mm²/s dans la littérature avant chimiothérapie [30,53]). Elle se rapprochait de celle des lésions bénignes (ADC moyen des lésions bénignes de $1,48 \cdot 10^{-3}$ mm²/s dans notre étude). Cette constatation concorde avec les données d'études récentes qui

retrouvaient une augmentation de l'ADC des MHCCR après chimiothérapie du fait d'une augmentation des remaniements nécrotiques [47,48].

Cet hypersignal de diffusion à valeur de b élevée pourrait donc également s'expliquer, pour les MHCCR très nécrotiques, par un effet de rémanence T2, lié à l'hypersignal T2 de la nécrose tumorale [46].

La sensibilité de l'hypersignal de diffusion à b élevé déterminée par notre étude, pour la caractérisation des MHCCR, est comprise dans les valeurs rapportées dans la littérature en l'absence de chimiothérapie (91 % dans notre étude contre 75 à 97,5 % dans la littérature [56,60]). En revanche, la spécificité de ce signe est nettement plus faible dans notre étude que dans la littérature (29 % dans notre étude contre 90 % dans la littérature [56,60]).

Cela est peut-être dû à la présence d'un hypersignal de diffusion à valeur de b élevée pour plusieurs plages de remaniements fibro-nécrotiques sans cellules tumorales. Ces hypersignaux étaient probablement en rapport avec un effet de rémanence T2 [46] mais pouvaient aussi être dus au fait que ces plages de remaniements contiennent de la fibrose [55] et que la diffusion peut y être restreinte.

Parmi les 4 lésions bénignes pour lesquelles nous avons pu mesurer l'ADC, on retrouvait en effet 2 plages de remaniements fibro-nécrotiques avec un ADC mesuré à 1.10^{-3} et $1,1.10^{-3}$ mm^2/s (diffusion restreinte).

Un aspect en cible était retrouvé en diffusion pour 65 % des MHCCR en l'absence de chimiothérapie par Scurr et al, cet aspect étant surtout observé pour des lésions de taille supérieure à 1 cm [41]. La sensibilité de l'aspect en cible des MHCCR dans notre étude était moindre (42,5 %), probablement car les MHCCR retrouvées dans notre étude étaient de plus petite taille (32,5 % de MHCCR de taille \leq à 1 cm dans notre étude contre 17 % dans l'étude de Scurr et al [41]). Nous avons également retrouvé une plus forte fréquence de l'aspect en cible pour les MHCCR de taille supérieure à 1 cm.

Nous avons décrit une forte spécificité de cet aspect en cible (91 %, ce signe étant le plus spécifique des MHCCR dans notre étude), que nous ne pouvons comparer à l'étude de Scurr et al qui n'avaient pas analysé les lésions bénignes.

L'hyposignal central des MHCCR prenant un aspect en cible est expliqué par la présence d'une nécrose centrale, décrite dans la littérature en l'absence de chimiothérapie [61], ou après chimiothérapie [46,55]. En effet, du fait de la nécrose, la diffusivité est augmentée au centre des MHCCR ce qui explique l'hyposignal de diffusion. Cependant, cette nécrose n'est probablement pas totalement liquidienne, ce qui peut expliquer son aspect en hyposignal T2. Dans notre étude, l'aspect en cible n'était pas plus fréquent pour les MHCCR avec régression tumorale $>$ à 50 % que pour celles avec régression \leq à 50 %.

L'hypersignal en anneau périphérique peut, quant à lui, s'expliquer par la présence d'un halo de cellules tumorales persistant en périphérie, avec restriction de la diffusion [62,63].

L'absence de liaison significative avec les MHCCR pour **l'hypersignal de diffusion à valeur de b intermédiaire** paraît quant à elle cohérente. En effet, cet hypersignal est visible pour beaucoup de lésions bénignes, du fait de leur caractère tissulaire ou d'un effet de rémanence T2 [26].

La prise de contraste des MHCCR aux temps artériel et portal est également bien décrite dans la littérature en l'absence de chimiothérapie, pour les produits de contraste non hépatospécifiques. Danet et al décrivaient une sensibilité de la prise de contraste artérielle et portale de 91 % [40], Quillin et al retrouvaient une sensibilité de la prise de contraste portale de 72 % avec une spécificité de 77 % [43].

Nos valeurs de sensibilités (74 % pour la prise de contraste artérielle et 93 % pour la prise de contraste portale) sont proches de ces valeurs, en revanche nos valeurs de spécificités sont plus faibles (58 % pour la prise de contraste artérielle et 33 % pour la prise de contraste portale).

Cela peut être dû au fait que les trois quarts de nos lésions bénignes se rehaussaient après injection, avec des prises de contraste artérielles et portales observées au sein des plages de remaniements fibro-nécrotiques sans cellules tumorales, et des nodulations inflammatoires. Il a récemment été rapporté que la fibrose jeune pouvait se rehausser au temps artériel dans le foie cirrhotique [64], il est possible que le même phénomène survienne pour les remaniements fibro-nécrotiques inflammatoires en post-chimiothérapie.

Le caractère tardif et la cinétique de la prise de contraste (prise de contraste d'intensité progressive ou d'emblée maximale) ne sont pas significativement liés aux MHCCR dans notre étude, ce qui est concordant avec les résultats de la littérature, en l'absence de chimiothérapie. En effet, de nombreuses lésions bénignes se rehaussent au temps tardif, et les MHCCR et les lésions bénignes peuvent se rehausser de façon progressive [40,54,64].

Nos résultats sont discordants avec les données de la littérature, concernant **la morphologie de la prise de contraste**. En effet, il est décrit dans de multiples études que les MHCCR sont caractérisées par leur prise de contraste périphérique, que ce soit avec un produit de contraste non hépatospécifique [28,40,45] ou hépatospécifique [38]. Valls et al estiment même que ce signe est le plus spécifique des MHCCR [37]. Dans notre étude, l'absence de liaison significative du caractère périphérique de la prise de contraste aux MHCCR est probablement due aux plages de remaniements fibro-nécrotiques prenant le contraste en périphérie (du fait d'une inflammation).

L'absence de liaison de **l'aspect des contours** avec les MHCCR est due aux plages de remaniements fibro-nécrotiques « stérilisées » présentant des contours irréguliers, du fait de la rétraction liée à la fibrose [65]. A l'inverse nous avons retrouvé 23 % de MHCCR avec des contours réguliers. La forme des contours ne permet donc plus de différencier les MHCCR des lésions bénignes après chimiothérapie, même s'il existe une tendance vers la supériorité du nombre de MHCCR avec contours irréguliers par rapport aux lésions bénignes.

L'absence de liaison significative du **signal en pondération T1 et T2** avec les MHCCR s'explique par le fait que la plupart des lésions tissulaires sont en hyposignal en T1 et en hypersignal en T2, qu'elles soient bénignes ou malignes [37,54].

Enfin, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les MHCCR et les lésions bénignes concernant **la persistance d'un hypersignal T2 à temps d'écho long**. On note tout de même une proportion importante de MHCCR

présentant ce signe (43 %), ce qui rejoint les descriptions de la littérature après chimiothérapie [46]. Nous n'avons pas retrouvé d'association de ce signe au pourcentage de nécrose des MHCCR.

Signes de MHCCR selon le type de chimiothérapie

Concernant le type de chimiothérapie administrée, nous avons montré que le seul signe restant lié aux MHCCR pour les deux types de chimiothérapie (cytotoxique seule et association cytotoxique et thérapie ciblée) était la présence d'une prise de contraste, indépendamment du temps d'acquisition où elle était observée.

Le fait que le caractère artériel ou portal de la prise de contraste ne soit plus lié aux MHCCR après thérapie ciblée peut s'expliquer par les mécanismes d'action de ces thérapies, qui diminuent la croissance des tumeurs en diminuant leur néovascularisation [66].

En revanche, la présence d'un hypersignal de diffusion à valeur de b élevée pour les MHCCR traitées par thérapie ciblée, et non pour les MHCCR traitées par chimiothérapie cytotoxique, est plus surprenante. En effet, les thérapies ciblées augmentent le pourcentage de nécrose au sein des MHCCR [67], ce que nous avons vérifié dans notre étude, où nous avons retrouvé un pourcentage de remaniements fibro-nécrotiques plus élevé au sein des MHCCR traitées par thérapie ciblée. On peut à nouveau formuler l'hypothèse que ces remaniements fibro-nécrotiques entraînent une restriction de la diffusion du fait de leur caractère fibreux [55].

Associations de signes

Les signes IRM pour lesquels nous avons déterminé une liaison significative aux MHCCR sont donc très sensibles mais peu spécifiques lorsqu'ils sont utilisés seuls, principalement du fait des plages de remaniements fibro-nécrotiques pouvant présenter des hypersignaux de diffusion à b élevé et des prises de contraste artérielles et portales. C'est pourquoi nous avons testé des associations de signes, afin de pouvoir augmenter notre spécificité pour la caractérisation des MHCCR.

Nous remarquons ainsi que toutes les associations contenant le signe « aspect en cible » sont très spécifiques des MHCCR (entre 91 et 100 %) car ce signe est le plus spécifique de tous (Sp : 91 %). En revanche, elles sont peu sensibles.

Les associations de signes présentant à la fois une sensibilité et une spécificité correctes sont l'association « hypersignal de diffusion à b faible » + « prise de contraste artérielle » + « prise de contraste portale » et l'association « hypersignal de diffusion persistant à b élevé » + « prise de contraste artérielle » + « prise de contraste portale ».

Les faibles valeurs de spécificité des signes IRM, observées dans notre étude, sont cependant à nuancer. En effet, nous n'avons pas analysé les lésions hépatiques, essentiellement d'allure bénigne, non retirées par les chirurgiens (du fait d'une absence de standard de référence histologique et d'exams de suivi hétérogènes), ni les images sans lésions correspondantes dans les comptes-rendus

d'anatomopathologie, pour lesquelles nous n'avions pas de standard de référence histologique. Ces valeurs de spécificité sont donc peut-être plus élevées en réalité.

Les signes IRM de MHCCR après chimiothérapie néo-adjuvante déterminés par notre étude sont donc similaires à certains des signes déjà décrits en l'absence de chimiothérapie.

Nous n'avons pas déterminé de nouveau signe évocateur de MHCCR. Notamment, l'aspect kystique évoqué par Robinson et al après chimiothérapie [46] n'est pas significativement associé aux MHCCR dans notre étude.

En revanche, notre étude suggère que certains signes, tels les contours de la lésion et la morphologie de la prise de contraste, doivent être interprétés avec circonspection car ils ne sont pas significativement associés aux MHCCR.

La connaissance des particularités d'aspect des MHCCR en post-chimiothérapie, déterminées par notre étude, aurait peut-être permis de mieux caractériser les faux positifs et faux négatifs de MHCCR, lors de notre analyse initiale.

En effet, si nous n'avions pas pris en compte les contours réguliers et/ou la prise de contraste progressive de 5 des faux négatifs de MHCCR, nous les aurions peut être caractérisés comme suspects. Ces lésions présentaient en effet toutes un hypersignal sur la séquence de diffusion à b faible, persistant à valeur de b élevée. Une lésion présentait un aspect en cible. Pour 3 lésions, la prise de contraste était visible aux temps artériel et portal.

De plus, si nous n'avions pas pris en compte les contours irréguliers et/ou la prise de contraste périphériques des 16 faux positifs, nous les aurions peut-être considérés comme non suspects.

D'autres études sont nécessaires sur une nouvelle population pour déterminer si nos constatations permettent d'améliorer la caractérisation des MHCCR à l'IRM.

Limites de l'étude

Notre étude présente un certain nombre de limites, principalement en rapport avec son caractère rétrospectif.

Tout d'abord, notre groupe de patients inclus n'était pas homogène car les patients n'avaient pas tous reçu le même nombre de cures de chimiothérapie avant l'IRM. Cette situation est due aux différences de prise en charge entre les centres hospitaliers. Ainsi, plusieurs patients avaient été adressés par des établissements extérieurs après avoir déjà réalisé un certain nombre de cures de chimiothérapie. A l'inverse, certains patients évalués en cours de chimiothérapie néo-adjuvante et présentant une réponse tumorale importante ont été opérés plus tôt que prévu, afin d'éviter la disparition complète des MHCCR, et ainsi des difficultés d'exérèse.

Un autre exemple de biais lié au caractère rétrospectif de l'étude réside dans l'exclusion des patients pour lesquels il n'était pas possible d'établir une correspondance fiable entre le compte-rendu d'anatomopathologie et l'IRM préopératoire, du fait de lésions trop nombreuses. En effet, les comptes-rendus

étaient destinés à la pratique clinique et leur but était de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de MHCCR et non pas de réaliser une cartographie précise des lésions. Même pour les patients inclus, lorsque nous étions certains de la bonne correspondance entre l'IRM préopératoire et le compte-rendu, une part d'erreur reste possible.

Un biais supplémentaire réside dans le fait que 53 images vues à l'IRM et faisant partie des pièces d'exérèse n'avaient pas de lésion correspondante dans les comptes-rendus anatomopathologiques. Il n'est donc pas possible de savoir si ces images étaient des faux positifs de l'IRM ou des lésions existantes non décrites par les anatomopathologistes. En effet, certaines lésions bénignes banales comme des microkystes ou de petits hamartomes biliaires (complexes de von Meyenburg) ne sont pas systématiquement mentionnées dans les comptes-rendus. D'autre part, certaines lésions qui nous apparaissaient circonscrites à l'IRM n'étaient peut-être pas circonscrites en histologie. Elles correspondaient peut-être à des plages d'inflammation mal limitées ou à des aspects pseudonodulaires du parenchyme hépatique, non considérées comme des lésions circonscrites par les anatomopathologistes.

De plus, le pourcentage de régression tumorale des MHCCR n'était pas précisé dans les comptes-rendus d'anatomopathologie dans 19 % des cas. Cela a peut-être empêché de mettre en évidence une différence d'aspect entre les MHCCR avec signes de régression ≤ 50 % et les MHCCR avec signes de régression > 50 %.

Une étude prospective avec confrontation systématique de toutes les images visualisées en l'IRM à l'histologie modifierait peut-être les valeurs de sensibilité et de spécificité des signes IRM des MHCCR déterminés par notre étude. Notamment, les faibles valeurs de spécificité déterminées par notre étude pourraient être augmentées. Cela permettrait également de comprendre les images observées à l'IRM sans traduction dans les comptes-rendus anatomopathologiques. Une étude prospective avec analyse du pourcentage et de la localisation des remaniements fibro-nécrotiques au sein des MHCCR pourrait également permettre d'affiner la caractérisation des MHCCR et de mieux comprendre les mécanismes d'action des différentes chimiothérapies.

Enfin, nous n'avons pas pu étudier la concordance entre l'IRM préopératoire et l'évaluation peropératoire pour la détection et la caractérisation des MHCCR. En effet, 47 lésions n'avaient pas été décrites par les chirurgiens, car elles étaient incluses dans une pièce d'hépatectomie dans la majorité des cas.

Il serait ainsi utile, pour de futures études prospectives, de coordonner les comptes-rendus des radiologues, des chirurgiens et des anatomopathologistes (avec notamment réalisation de cartographies des lésions malignes et bénignes), afin de pouvoir réaliser des études de concordance radio-opératoires et radio-pathologiques plus précises et fiables.

Concernant l'interprétation des IRM, l'absence de double aveugle n'a pas permis d'évaluer la reproductibilité de nos observations et a peut-être augmenté notre sensibilité de détection et de caractérisation.

A l'inverse, comme indiqué précédemment, nous n'avons pas étudié les examens antérieurs, ce qui a probablement diminué notre sensibilité de détection et de caractérisation. Nous avons choisi délibérément cette optique car de nombreux patients sont adressés par des établissements extérieurs, leurs examens antérieurs

peuvent donc être indisponibles ou avoir été réalisés selon des modalités différentes de l'IRM post-chimiothérapie, rendant la comparaison difficile.

Une étude du suivi à l'imagerie des lésions non retirées par les chirurgiens pourrait également modifier nos résultats. Nous n'avons pas pu réaliser une telle étude du fait d'examens de suivi hétérogènes, pas toujours comparables à l'IRM (scanners et TEP scanners).

Il serait ainsi utile de standardiser les bilans d'imagerie pré et postopératoires (avec réalisation systématique d'une IRM avant et après chimiothérapie néo-adjuvante, et suivi postopératoire par IRM).

Concernant la technique de l'imagerie, les examens IRM n'étaient pas tous réalisés sur les mêmes machines et ne comportaient pas tous les mêmes paramètres de séquences. Cependant, cela nous mettait dans la situation de la pratique courante régulière, avec des examens d'origines variées à interpréter.

Nos conclusions ne sont applicables qu'aux examens comportant des séquences de diffusion et des séquences dynamiques injectées avec produit de contraste non hépatospécifique, or ces séquences font maintenant partie du protocole recommandé pour la détection des MHCCR [6,27].

Perspectives

Nous déplorons, dans notre étude, un nombre important d'exclusions de patients dont l'IRM préopératoire ne comportait pas les séquences adéquates (25 patients) ou n'ayant pas bénéficié d'une IRM préopératoire (43 patients). Cette recommandation ayant été actualisée en 2013 [6], une amélioration des pratiques sera certainement observée lors de futures études.

Actuellement, de nouvelles méthodes d'évaluation des MHCCR après chimiothérapie sont à l'étude, notamment l'imagerie quantitative (étude du temps de relaxation T2 [68]), l'IRM de perfusion hépatique [69] ou encore l'IRM fonctionnelle hépatique [70]. Ces techniques ne sont pas encore utilisées en routine clinique et visent à évaluer la réponse tumorale à la chimiothérapie. En attendant leur validation, les séquences classiques de diffusion et dynamiques avec produit de contraste non hépatospécifique semblent suffisamment fiables pour détecter et caractériser les MHCCR en préopératoire, notamment lorsque l'on ne dispose pas des examens antérieurs (patients adressés par des établissements extérieurs).

CONCLUSION

Après chimiothérapie néo-adjuvante, l'IRM reste sensible pour la détection des MHCCR, dans les conditions de pratique française.

L'aspect à l'IRM des MHCCR après chimiothérapie néo-adjuvante est proche de leur aspect connu en l'absence de chimiothérapie. Les signes évocateurs de MHCCR à retenir sont les suivants : l'hypersignal de diffusion persistant à b élevé et la prise de contraste, particulièrement aux temps artériel et portal (très sensibles mais peu spécifiques) et l'aspect en cible (très spécifique mais peu sensible). L'association de ces différents signes permet d'augmenter la spécificité de caractérisation des MHCCR au détriment de la sensibilité.

Certains critères diagnostiques, comme l'aspect des contours des lésions et la morphologie des prises de contraste, ne sont en revanche plus discriminants pour caractériser les MHCCR après chimiothérapie néo-adjuvante. Les MHCCR « stérilisées » peuvent par ailleurs prendre un aspect proche des MHCCR encore actives.

D'autres études prospectives, avec corrélation radio-opératoire et radio-pathologique pour toutes les images visibles à l'IRM, et confrontation avec le suivi, seront nécessaires sur une nouvelle population, pour déterminer si nos constatations permettent d'améliorer l'efficacité diagnostique de l'IRM pour la caractérisation des MHCCR après chimiothérapie néo-adjuvante.

Enfin, des différences d'aspect des MHCCR ont été observées dans notre étude, selon le type de chimiothérapie reçue. Elles nécessitent d'être étudiées avec un plus grand nombre de patients et une corrélation radio-pathologique prospective, afin de mieux comprendre les mécanismes d'action de ces chimiothérapies et leur influence sur l'aspect des MHCCR.

ANNEXE

Détails des séquences IRM réalisées au CHRU de Tours et dans les établissements extérieurs

	TR	TE	Angle de bascule	NEX	Matrice	Épaisseur de coupe	Facteur b
Magnetom Avanto Siemens CHRU Tours (n = 39)							
T1 in et out phase	160 ms	2 ms	70°	1	224 x 256 x 16	5 mm	
T2 BLADE	3700 à 10000 ms	75 et 306 ms	140°	1	384 x 384 x 16	6,5 mm	
T2 SPACE	4000 ms	330 ms	120°	2	288 x 384 x 16	4 mm	
T2 TruFISP	376 ms	2 ms	90°	1	384 x 384 x 16	4 mm	
Diffusion	4000 à 5000 ms	70 ms	90°	1	194 x 192 x 16	6,5 mm	50, 400 et 800 s/mm ²
Dynamique VIBE	4 à 5 ms	1,5 à 2,5 ms	15°	1	230 x 320 x 16	2 à 4,5 mm	
Magnetom Avanto et Essenza Siemens établissement extérieur (n = 7)							
T1 in et out phase	90 à 120 ms	2 à 5 ms	70°	1	260 x 320 x 16 ou 480 x 512 x 16	6 à 7 mm	
T2 Fat Sat	2800 à 4100 ms	100 ms	150 à 180°	1	320 x 320 x 16 ou 480 x 512 x 16	6 mm	
Diffusion	2000 à 6400 ms	80 ms	90°	2 à 4	144 x 192 x 16	6 mm	50, 400 et 800 s/mm ²
Dynamique VIBE	5,5 à 340 ms	2 à 5 ms	75°	1	240 x 320 x 16	3 à 6 mm	
Intera Philips établissement extérieur (n = 2)							
T1 in et out phase	180 ms	2 à 5 ms	80°	1	512 x 512 x 16	7 mm	
T2 single shot	400 à 800 ms	80 et 325 ms	90°	1 à 2	256 x 256 x 16	7 mm	
Diffusion	2800 ms	60 ms	90°	8	256 x 256 x 16	5 mm	50 et 600 s/mm ²
Dynamique THRIVE	4 ms	2 ms	10°	1	256 x 256 x 16	4 mm	
Signa General Electric établissement extérieur (n = 2)							
T1 in et out phase	6 à 175 ms	2 à 4 ms	15 à 80°	1	512 x 512 x 16	4 à 5 mm	
T2 Fat Sat	2200 à 8600 ms	90 et 150 ms	90°	1 à 2	512 x 512 x 16	5 à 6 mm	
Diffusion	5000 à 5800 ms	60 à 80 ms	90°	2 à 10	256 x 256 x 16	5 à 7 mm	0, 50 et 600 s/mm ²
Dynamique LAVA	3 ms	1,5 ms	12°	1	512 x 512 x 16	3 à 4 mm	
Optima General Electric établissement extérieur (n = 1)							
T1 in et out phase	6 ms	2 à 4 ms	12°	1	512 x 512 x 16	4 mm	
T2 sans et avec Fat Sat	2200 à 6700 ms	90 et 130 ms	90°	1 à 4	512 x 512 x 16	5 mm	
Diffusion	13300 ms	70 ms	90°	3	256 x 256 x 16	6 mm	50 et 800 s/mm ²
Dynamique	4 ms	1,5 ms	12°	1	512 x 512 x 16	4 mm	

Notes

TR : Temps de Répétition, TE : Temps d'Echo

NEX : Nombre d'Excitations

Matrice en pixels

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

RÉFÉRENCES

1. Prise en Charge des patients atteints de métastases hépatiques synchrones du cancer colorectal, collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'Inca, Boulogne-Billancourt, mars 2011.
2. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008;56:159-75.
3. Numéro thématique - Dépistage organisé du cancer colorectal en France [Internet]. BEH. 2009.
Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2009/02_03/index.htm.
4. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier A-M. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006;244:254-9.
5. Shah A, Alberts S, Adam R. Accomplishments in 2007 in the Management of Curable Metastatic Colorectal Cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2008;2:S13-S8.
6. FFCD, FNCLCC, GERCOR, SFCD, SFRO, SNFGE. Cancer du côlon métastatique [Internet]. Thésaurus National de Cancérologie Digestive 2013.
Disponible sur:
<http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-4.pdf>
7. Fusai G, Davidson BR. Management of colorectal liver metastases. *Colorectal Dis* 2003;5:2-23.
8. Abdalla EK, Vauthey J-N, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818-25.
9. Jones RP, Jackson R, Dunne DFJ, Malik HZ, Fenwick SW, Poston GJ, et al. Systematic review and meta-analysis of follow-up after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2012;99:477-86.
10. Wicherts DA, de Haas RJ, Salloum C, Andreani P, Pascal G, Sotirov D, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. *Br J Surg* 2013;100:808-18.
11. Mavros MN, de Jong M, Dogeas E, Hyder O, Pawlik TM. Impact of complications on long-term survival after resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2013;100:711-8.
12. Viganò L, Russolillo N, Ferrero A, Langella S, Sperti E, Capussotti L. Evolution of long-term outcome of liver resection for colorectal metastases: analysis of actual 5-year survival rates over two decades. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2035-44.

13. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-16.
14. Lin AY, Buckley NS, Lu A-TT, Kouzminova NB, Salpeter SR. Effect of KRAS mutational status in advanced colorectal cancer on the outcomes of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2011;10:63-9.
15. Stremitzer S, Stift J, Gruenberger B, Tamandl D, Aschacher T, Wolf B, et al. KRAS status and outcome of liver resection after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab. *Br J Surg* 2012;99:1575-82.
16. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab H-R, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:38-47.
17. Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, Saffery C, Valle J, Hickish T, et al. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol* 2011;22:2042-8.
18. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Assumpcao L, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3481-91.
19. Hillingsø JG, Wille-Jørgensen P. Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer-a systematic review. *Colorectal Dis* 2009;11:3-10.
20. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EFI, Pijl MEJ, Bossuyt PMM, Zwinderman AH, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis. *Radiology* 2005;237:123-31.
21. Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:19-31.
22. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010;257:674-84.
23. Eiber M, Fingerle AA, Brügel M, Gaa J, Rummeny EJ, Holzapfel K. Detection and classification of focal liver lesions in patients with colorectal cancer: retrospective comparison of diffusion-weighted MR imaging and multi-slice CT. *Eur J Radiol* 2012;81:683-91.

24. Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, Sou H, Nakajima H, Sano K, et al. Diagnosis of colorectal hepatic metastases: Contrast-enhanced ultrasonography versus contrast-enhanced computed tomography versus superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010;32:1132-40.
25. 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 colorectal liver metastases. *Eur Radiol* 2009;19:370-9.
26. Taouli B, Koh D-M. Diffusion-weighted MR imaging of the liver. *Radiology* 2010;254:47-66.
27. Frankel TL, Gian RK, Jarnagin WR. Preoperative imaging for hepatic resection of colorectal cancer metastasis. *J Gastrointest Oncol* 2012;3:11-8.
28. Semelka RC, Helmberger TK. Contrast agents for MR imaging of the liver. *Radiology* 2001;218:27-38.
29. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [Internet]. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>
30. Hardie AD, Naik M, Hecht EM, Chandarana H, Mannelli L, Babb JS, et al. Diagnosis of liver metastases: value of diffusion-weighted MRI compared with gadolinium-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2010;20:1431-41.
31. Koh D-M, Collins DJ, Wallace T, Chau I, Riddell AM. Combining diffusion-weighted MRI with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI improves the detection of colorectal liver metastases. *Br J Radiol* 2012;85:980-9.
32. Van Kessel CS, Buckens CFM, van den Bosch MAAJ, van Leeuwen MS, van Hillegersberg R, Verkooijen HM. Preoperative imaging of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2805-13.
33. Smith JT, Ward J, Guthrie JA, Sheridan MB, Boyes S, Wilson D, et al. Detection of colorectal metastases in patients being treated with chemotherapy utilising SPIO-MRI: a radiological-pathological study. *Magn Reson Imaging* 2012;30:1446-53.
34. Macera A, Lario C, Petracchini M, Gallo T, Regge D, Floriani I, et al. Staging of colorectal liver metastases after preoperative chemotherapy. Diffusion-weighted imaging in combination with Gd-EOB-DTPA MRI sequences increases sensitivity and diagnostic accuracy. *Eur Radiol* 2013;23:739-47.
35. Jeong HT, Kim M-J, Park M-S, Choi J-Y, Choi JS, Kim KS, et al. Detection of liver metastases using gadoteric-enhanced dynamic and 10- and 20-minute delayed phase MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:635-43.

36. Van Kessel CS, van Leeuwen MS, van den Bosch MAAJ, Borel Rinkes IHM, Mali WPTM, Westers P, et al. Accuracy of multislice liver CT and MRI for preoperative assessment of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy. *Dig Surg* 2011;28:36-43.
37. Valls C, Martinez L, Ruiz S. Tumeurs malignes du foie. In: Vilgrain V, Régent D. *Imagerie de l'abdomen*. Paris, Médecine Sciences Publication, Lavoisier; 2010. p. 43-75.
38. Koh D-M, Brown G, Meer Z, Norman AR, Husband JE. Diagnostic accuracy of rim and segmental MRI enhancement of colorectal hepatic metastasis after administration of mangafodipir trisodium. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:154-61.
39. Coenegrachts K. Magnetic resonance imaging of the liver: New imaging strategies for evaluating focal liver lesions. *World J Radiol* 2009;1:72-85.
40. Danet I-M, Semelka RC, Leonardou P, Braga L, Vaidean G, Woosley JT, et al. Spectrum of MRI appearances of untreated metastases of the liver. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:809-17.
41. Scurr ED, Collins DJ, Temple L, Karanjia N, Leach MO, Koh D-M. Appearances of colorectal hepatic metastases at diffusion-weighted MRI compared with histopathology: initial observations. *Br J Radiol* 2012;85:225-30.
42. Xu L-H, Cai S-J, Cai G-X, Peng W-J. Imaging diagnosis of colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol* nov 2011;17:4654-9.
43. Quillin SP, Atilla S, Brown JJ, Borrello JA, Yu CY, Pilgram TK. Characterization of focal hepatic masses by dynamic contrast-enhanced MR imaging: findings in 311 lesions. *Magn Reson Imaging* 1997;15:275-85.
44. Ward J. New MR techniques for the detection of liver metastases. *Cancer Imaging* 2006;6:33-42.
45. Koh D-M, Berry J. Critical questions in the imaging of colorectal hepatic metastases. *Cancer Imaging* 2008;8:69-78.
46. Robinson PJA. The effects of cancer chemotherapy on liver imaging. *Eur Radiol* 2009;19:1752-62.
47. Cui Y, Zhang X-P, Sun Y-S, Tang L, Shen L. Apparent diffusion coefficient: potential imaging biomarker for prediction and early detection of response to chemotherapy in hepatic metastases. *Radiology* 2008;248:894-900.
48. Heijmen L, Ter Voert EEGW, Nagtegaal ID, Span P, Bussink J, Punt CJA, et al. Diffusion-weighted MR imaging in liver metastases of colorectal cancer: reproducibility and biological validation. *Eur Radiol* 2013;23:748-56.
49. White RR, Schwartz LH, Munoz JA, Raggio G, Jarnagin WR, Fong Y, et al. Assessing the optimal duration of chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2008;97:601-4.

50. Couinaud C. Le foie : études anatomiques et chirurgicales. Paris, Masson; 1957.
51. Shimada K, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shibata T, Togashi K. Comparison of gadolinium-EOB-DTPA-enhanced and diffusion-weighted liver MRI for detection of small hepatic metastases. *Eur Radiol* 2010;20:2690-8.
52. Vilgrain V, Daire J-L, Sinkus R, Van Beers B. Imagerie de diffusion hépatique. *J Radiol* 2010;91:381-93.
53. Bruegel M, Holzapfel K, Gaa J, Woertler K, Waldt S, Kiefer B, et al. Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using a respiratory triggered diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging technique. *Eur Radiol* 2008;18:477-85.
54. Vilgrain V. Tumeurs bénignes du foie. In: Vilgrain V, Régent D. Imagerie de l'abdomen. Paris, Médecine Sciences Publication, Lavoisier; 2010. p. 12-42.
55. Blazer D 3rd, Kishi Y, Maru D. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008;26:5344-51.
56. Kenis C, Deckers F, De Foer B, Van Mieghem F, Van Laere S, Pouillon M. Diagnosis of liver metastases: can diffusion-weighted imaging (DWI) be used as a stand alone sequence? *Eur J Radiol* 2012;81:1016-23.
57. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol*. 2006;24:3939-45.
58. Auer RC, White RR, Kemeny NE, Schwartz LH, Shia J, Blumgart LH, et al. Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy. *Cancer* 2010;116:1502-9.
59. Koh D-M, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1622-35.
60. Wu L-M, Hu J, Gu H-Y, Hua J, Xu J-R. Can diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) alone be used as a reliable sequence for the preoperative detection and characterisation of hepatic metastases? A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49:572-84.
61. Outwater E, Tomaszewski JE, Daly JM, Kressel HY. Hepatic colorectal metastases: correlation of MR imaging and pathologic appearance. *Radiology* 1991;180:327-32.
62. Maru DM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Agarwal A, Chun YS, Wang H, et al. Tumor thickness at the tumor-normal interface: a novel pathologic indicator of chemotherapy response in hepatic colorectal metastases. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1287-94.

63. Bibeau F, Rivière B, Boissière F, Jourdan M-F, Bodin X, Perrault V, et al. Management of colorectal liver metastases after induction treatment. The pathologist's role in 2011. *Ann Pathol* 2011;31:427-32.
64. Parente DB, Perez RM, Eiras-Araujo A, Oliveira Neto JA, Marchiori E, Constantino CP, et al. MR imaging of hypervascular lesions in the cirrhotic liver: a diagnostic dilemma. *Radiographics* 2012;32:767-87.
65. Fennessy FM, Mortelet KJ, Kluckert T, Gogate A, Ondategui-Parra S, Ros P, et al. Hepatic capsular retraction in metastatic carcinoma of the breast occurring with increase or decrease in size of subjacent metastasis. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:651-5.
66. Koutras AK, Starakis I, Kyriakopoulou U, Katsaounis P, Nikolakopoulos A, Kalofonos HP. Targeted therapy in colorectal cancer: current status and future challenges. *Curr Med Chem* 2011;18:1599-1612.
67. Klinger M, Tamandl D, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Kaczirek K, et al. Bevacizumab improves pathological response of colorectal cancer liver metastases treated with XELOX/FOLFOX. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2059-65.
68. Raza SA, Funicelli L, Sohaib SA, Collins DJ, Scurr E, Leach MO, et al. Assessment of colorectal hepatic metastases by quantitative T2 relaxation time. *Eur J Radiol* 2012;81:536-40.
69. Rao S-X, Chen C-Z, Liu H, Zeng M-S, Qu X-D. Three-dimensional whole-liver perfusion magnetic resonance imaging in patients with hepatocellular carcinomas and colorectal hepatic metastases. *BMC Gastroenterol* 2013;13:53.
70. Edrei Y, Gross E, Corchia N, Abramovitch R. Improved efficacy of a novel anti-angiogenic drug combination (TL-118) against colorectal-cancer liver metastases; MRI monitoring in mice. *Br J Cancer* 2012;107:658-66.