Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2014 **N°**

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Matthieu BAILLY
né le 28 janvier 1987 à Boulogne Sur Mer (62)

Présentée et soutenue publiquement le 4 AVRIL 2014

TITRE

INTERET ET VALEUR PRONOSTIQUE DE LA TEP-TDM AU ^{18}F-FDG DANS LE BILAN PRE-TRANSPLANTATION HEPATIQUE DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE : REVUE DE LA LITTERATURE ET ETUDE LOCALE AU CHRU DE TOURS

Jury

Président de Jury : **Monsieur le Professeur Jean-Louis BAULIEU**
Membres du jury : **Monsieur le Professeur Ephrem SALAME**
Madame le Professeur Maria Joao SANTIAGO-RIBEIRO
Monsieur le Docteur Yann VENEL
Madame le Docteur Isabelle ORAIN

RÉSUMÉ

Objectifs : Evaluer l'intérêt et la valeur pronostique de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG réalisée dans le cadre du bilan pré-transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire (CHC).

Matériels et méthodes : Etude rétrospective sur 74 examens TEP. Une analyse visuelle et quantitative (mesure du SUVmax tumoral, normalisé par rapport au SUVmax hépatique) a été réalisée. 34 patients issus de cette population ont bénéficié d'une chirurgie pour transplantation. Les caractéristiques TEP-TDM au ^{18}F-FDG ont été confrontées à l'examen anatomopathologique de l'explant hépatique (degré de différenciation du CHC, invasion vasculaire). Ces patients ont ensuite été suivis pendant une durée moyenne de 11 mois.

Résultats : Les patients ont été répartis en deux groupes selon la présence d'un hypermétabolisme tumoral du CHC : groupe TEP+ (22 patients dont 10 transplantés) et groupe TEP- (52 patients dont 24 transplantés). Il existait une association significative entre la positivité de l'examen TEP et l'existence d'emboles vasculaires ($p<0,05$). De même, l'intensité de fixation du ^{18}F-FDG était corrélée au degré de différenciation tumoral ($p<0,05$). Une récidive tumorale a été observée, 4 mois après la greffe, dans le groupe TEP+, avec un SUVmax tumoral/SUVmax hépatique à 1,64.

Conclusion : La positivité de l'examen TEP-TDM au ^{18}F-FDG est prédictive de l'invasion vasculaire et du degré de différenciation du CHC. Cet examen apporte un intérêt pronostique sur la survenue de récidives post-greffe.

Mots clés : TEP-TDM au ^{18}F-FDG ; carcinome hépatocellulaire ; greffe hépatique ; pronostic ; degré de différenciation ; invasion vasculaire

ABSTRACT

ROLE AND PROGNOSTIC VALUE OF ^{18}F-FDG PET-CT IN THE EVALUATION OF LIVER TRANSPLANTATION CANDIDATES AMONG HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS : REVIEW AND LOCAL STUDY AT CHRU TOURS

Objective : Evaluate the role and the prognostic value of ^{18}F-FDG PET-CT in the pretransplant evaluation of patients with hepatocellular carcinoma (HCC).

Patients and methods : ^{18}F-FDG PET-CT of 74 patients with HCC were reviewed retrospectively. Visual and quatitative analysis (tumor standardized uptake values normalized to the background activity of the liver : TSUVmax/LSUVmax) was done. 34 patients underwent liver transplantation. ^{18}F-FDG PET-CT tumor characteristics were compared to the histological analysis (differentiation and microvascular invasion). All patients were followed up for less than a year (mean 11 months).

Results : 22 patients, including 10 who underwent transplantation, showed tumoral uptake greater than background activity (PET +). The histopathological findings of the patients who underwent liver transplantation demonstrated that a higher-grade tumor was more common in the ^{18}F-FDG-avid tumor group (p<0,05). PET + also showed more microvascular invasion at explant pathology (p<0,05). Only 1 patient developed HCC early recurrence (4 months), and was PET+, with a TSUVmax/LSUVmax of 1.64.

Conclusion : ^{18}F-FDG uptake on PET is predictive for microvascular invasion and tumor differentiation. This exam has a prognostic value regarding tumor recurrence after liver transplantation for HCC.

Key Words : ^{18}F-FDG PET-CT ; hepatocellular carcinoma ; liver transplantation ; prognosis ; tumor differentiation ; vascular invasion

Septembre 2013

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESSEURS

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 Etienne LEMARIE
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. MORAINE - 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
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & Cytologie pathologiques
	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
	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	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)
	HANKARD Regis	Pédiatrie
	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
	LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel	Dermatologie
	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	Ophtalmologie
	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-Vénéréologie
	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

Mme	ANGOULVANT Theodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M.	BAKHOS David	O.R.L.
Mme	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
Mme	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Nephrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	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
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
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
	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
M.	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 la sémiologie

Mme	CRINIERE Lise	Praticien Hospitalier
MM.	BOULIN Thierry	Praticien Hospitalier
	GAROT Denis	Praticien Hospitalier
Mmes	MAGNAN Julie	Praticien Hospitalier
	MERCIER Emmanuelle	Praticien Hospitalier

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

A ma directrice de thèse, Madame le Professeur Maria Joao Santiago Ribeiro,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail, avec autant de gentillesse.
Merci pour vos qualités humaines, pour la rigueur et la richesse de vos enseignements et pour la confiance que vous m'avez accordée.
Soyez assurée de ma gratitude et de ma profonde estime.

A mon président de jury, Monsieur le Professeur Jean Louis Baulieu,

Pour m'avoir accueilli au sein de l'équipe tourangelle de Médecine Nucléaire,
Merci pour le savoir que vous m'avez dispensé, mais également pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse.
Veuillez recevoir, par cette thèse, l'expression de mon plus grand respect.

A mes juges,

A Monsieur le Professeur Ephrem Salamé,

Merci beaucoup d'avoir accepté de siéger dans ce jury.
Soyez assuré de ma véritable reconnaissance et de ma sincère considération à votre égard.

A Madame le Docteur Isabelle Orain,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.
Je tiens également à vous remercier pour votre gentillesse, et votre précieuse aide.
J'espère que ce travail sera un premier pas vers une collaboration entre nos spécialités.

A Monsieur le Docteur Yann Venel,

Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury.
Tout au long de mon internat, j'ai pu apprécier vos compétences, votre disponibilité et vos conseils avisés, empreints de votre riche expérience en médecine nucléaire.
J'ai été également sensible à votre soutien et votre bonne humeur indéfectible.
Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer ma profonde sympathie.

A toute l'équipe de Médecine Nucléaire de Tours,

- les médecins : Madame le Docteur Françoise Baulieu, Madame Danielle Casset-Senon, Monsieur le Docteur Maxime Courtehoux et Monsieur le Docteur Benoit Erra. Merci pour votre bonne humeur et le partage de vos connaissances.
- les manipulateurs en électroradiologie :
    - de Trousseau : Nadine Pouyade, Veronique Secchi, Lise Rouzier, Caroline Geoffroy, Cécile Hervouet, Marc Lacampagne,
    - de Bretonneau : Alexandra Zinsius, Catherine Rebeix, Valérie Jacob, Annie Fermé Joucquand, Annie Di Mouro, Jean Rémi Chartier,
- les infirmières : Catherine, Sophie,
- les préparateurs en radiopharmacie : Carole Rosier et Sylvain Dupuis,
- les secrétaires :
    - de Bretonneau : Roxanne, Dominique,
    - de Trousseau : Sophie, Marie-Christine, Catherine, Florence, Stéphanie
- les aides soignantes :
    - de Trousseau : Manuela,
    - de Bretonneau : Jeannette, Manuela, Dominique, Marie Christine, Marie Claude, Pascale.

Merci pour ces semestres passés à vos côtés

Merci également à l'équipe de Médecine Nucléaire in vitro, et à l'équipe de radiopharmacie,

A l'équipe de Médecine Nucléaire d'Orléans :

- Madame le Docteur Sabine Gauvain,
- Madame le Docteur Hélène Besse,
- Monsieur le Docteur Gilles Métrard,
- Les manipulateurs, secrétaires et aides soignantes.

Un grand merci pour ces six mois passés avec vous, où j'ai grandement appris, toujours dans la bonne humeur. Et tout particulièrement, un grand merci à toi Hélène, pour ta gentillesse ; en souvenir de notre virée à l'APRAMEN.

Merci également aux différentes équipes qui m'ont formées et influencées :

- au service d'imagerie médicale du centre hospitalier de Bourges : Monsieur le Docteur Arnaud Coatrieux, Monsieur le Docteur Jean-Gabriel Mozziconnaci, Monsieur le Docteur Akuete Ayivi, aux manipulateurs en électroradiologie, aux secrétaires ; merci pour cette belle année passée à vos côtés.
- aux équipes de radiologie et de neuro-radiologie du CHR d'Orléans : Mesdames les Docteurs Advenier, Tafani-Meloux, Ferquel, Cazeneuve, Messieurs les Docteurs Khadre, Richard, Magni, Agnard, Debillon et toute l'équipe de manipulateurs radio, en souvenir des nombreuses gardes de radiologie,
- au CMRR de Tours : Madame le Professeur Caroline Hommet, merci pour vos enseignements, vos qualités humaines et votre disponibilité, Monsieur le Docteur Karl Mondon, merci pour votre bonne humeur et la richesse de vos consultations, Madame le Docteur Emilie Beaufils, toute l'équipe de neuropsychologues, d'orthophonistes, le secrétariat du CMRR.

A ma Famille,

A ma Mère, A mon Père,

Merci pour votre éternel souci de mon bien être,

la rigueur et l'éducation que vous m'avez fournie,

A mon Frère,

Merci pour ton soutien, les beaux voyages que nous avons partagé

et l'exemple que tu as été pour moi

A mes grands Parents,

A mes oncles et tantes,

Et particulièrement à Jean Luc et Sylvie,

En souvenir de nos fameuses escapades...

A Sophie,

Merci pour ton accueil lors de mes «virées parisiennes»

En souvenir de nos fous rires

A mes Amis :

A Alexandra,

En souvenir de notre soutien mutuel à Hippocrate,
Merci pour ta présence et pour cette belle amitié,

A Vincent,

Au «Docteur F» , à notre belle entente,
Et en souvenir du périple américain

A Caroline,

Merci pour ta présence et ton soutien

A Valentin,

Merci pour tous ces bons moments passés, et à venir,
En souvenir de ce rire communicatif... Ne change rien

A Maud et Mada, A François,

A cette belle rencontre orléanaise,
Merci pour votre bonne humeur, pour nos fous rires,
et pour tout ce que vous m'avez apporté et m'apporterez encore

A Grégoire,

Et à tous ceux que je n'ai pas cité ici, mais qui se reconnaîtront,

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES **17**

LISTE DES TABLEAUX **18**

LISTE DES ABRÉVIATIONS **19**

INTRODUCTION **20**

1. Epidémiologie du carcinome hépatocellulaire 20
2. Facteurs de risque 21
3. Physiopathologie, clinique et classifications 22
4. Imagerie diagnostique du CHC 24
   - 4.1. Techniques d'imagerie utilisées 24
   - 4.2. Critères diagnostiques 26
5. Stratégies thérapeutiques 27
   - 5.1. Traitement curatif 27
   - 5.2. Traitement palliatif 30

TEP-TDM AU ^{18}F-FDG DANS LE CHC : REVUE DE LA LITTÉRATURE **31**

1. La TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans le diagnostic du CHC 31
2. La TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans le bilan d'extension et la réponse thérapeutique du CHC 34
3. La TEP-TDM au ^{18}F-FDG comme facteur pronostique et son intérêt en pré-transplantation hépatique 35
4. La TEP-TDM avec d'autres radiopharmaceutiques 35

RÔLE PRONOSTIQUE DE LA TEP-TDM AU ^{18}F-FDG DANS LE CHC : NOTRE ÉTUDE AU CHRU DE TOURS **38**

1. Patients et méthode 38
   - 1.1. Patients 38
   - 1.2 Méthodologie d'acquisitions TEP-TDM au ^{18}F-FDG 40
   - 1.3. Analyse des résultats 41
   - 1.4. Analyse statistique 41

2. Résultats 42
2.1. Résultats de l'exploration TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans la population globale 42
2.2. Résultats de l'exploration TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans la population transplantée 45
2.3. Confrontation anatomopathologique des résultats de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans la population transplantée 46
2.4. Survie globale et survie sans récidive chez les patients transplantés 51
3. Discussion 52

CONCLUSION 55

BIBLIOGRAPHIE 56

ANNEXE 1. CLASSIFICATIONS DIAGNOSTIQUES ET PRONOSTIQUES DU CHC ET DE LA CIRRHOSE. 62

ANNEXE 2. CLASSIFICATION DU CHC HISTOLOGIQUE SELON LES CRITÈRES OMS. 64

ANNEXE 3. LA QUANTIFICATION EN TEP PAR LE SUV. 65

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Epidémiologie du CHC : prévalence mondiale 20

Figure 2. TDM 4 phases chez un patient présentant un CHC. 25

Figure 3. IRM hépatique d'un patient porteur de CHC. 26

Figure 4. Algorithme diagnostic du CHC en 2012 selon l'EASL et l'EORTC. 27

Figure 5. Indications thérapeutiques du CHC sur cirrhose selon le Thésaurus national de cancérologie digestive 29

Figure 6. Voie métabolique du ^{18}F-FDG. 32

Figure 7. TEP-TDM au ^{18}F-FDG d'un CHC hypermétabolique 33

Figure 8. TEP-TDM à la ^{18}F-choline d'un CHC 37

Figure 9. Diagramme de flux des patients de notre étude locale au CHRU de Tours. 39

Figure 10. Exemple d'examen TEP négatif. 43

Figure 11. Exemple d'examen TEP positif. 44

Figure 12. SUVmax hépatique sur foie sain et sur foie cirrhotique 45

Figure 13. Vue macroscopique d'un nodule de CHC moyennement différencié, encaspulé, polychrome, sur foie cirrhotique (cirrhose macro et micro-nodulaire) 47

Figure 14. Vue microscopique d'un CHC bien différencié. 48

Figure 15. Vue microscopique d'un CHC moyennement différencié. 49

Figure 16. Répartition des caractéristiques anatomopathologiques - degré de différenciation 49

Figure 17. Vue microscopique d'un CHC peu différencié. 50

Figure 18. Répartition des caractéristiques anatomopathologiques - emboles vasculaires 50

Figure 19. Vue microscopique d'un embole vasculaire. 51

Figure 20. Courbe de survie sans récidive après transplantation hépatique selon le statut TEP 52

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population ayant bénéficié d'un examen TEP-TDM au 18F-FDG pour bilan pré-transplantation hépatique. 39

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques de la population ayant bénéficié d'une transplantation hépatique. 40

Tableau 3. Résultats de l'examen TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans la population globale. 42

Tableau 4. Résultats de l'examen TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans la population transplantée. 46

Tableau 5. Corrélations anatomopathologiques des caractéristiques TEP des lésions de CHC 47

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer Group

CHC : carcinome hépatocellulaire

CHU : centre hospitalier universitaire

CLIP: Cancer of the Liver Italian Program

DS : déviation standard

EASL : European Association for the Study of the Liver

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

^{18}F : fluor 18

FDG : fluorodesoxyglucose

IC95% : intervalle de confiance à 95%

IMC : indice de masse corporelle

IRM : imagerie par résonance magnétique

MELD : Model of End Stage Liver Disease

MIP : Maximum Intensity Projection

OMS : organisation mondiale de la santé

TEP : tomographie par émission de positons

TDM : tomodensitométrie

TNM : Tumor Nodes Metastasis

SUV : standard uptake value

SUVmax T/F : ratio entre SUVmax de la tumeur et le SUVmax du foie non tumoral

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

INTRODUCTION

1. Epidémiologie du carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cancer primitif du foie le plus fréquent (91,5%). [1] Il se situe au 6e rang mondial des cancers en terme d'incidence et au 3e rang en terme de mortalité derrière les néoplasies pulmonaires et gastriques. [2] Au niveau mondial, il existe de grandes disparités avec des zones de forte endémie (> 20/100 000 habitants) comme en Asie du Sud-Est ou en Afrique subsaharienne, liées à une forte prévalence d'hépatite virale B et l'exposition à des carcinogènes comme l'aflatoxine B1. L'Europe et l'Amérique du Nord semblent moins touchées, le développement du carcinome hépatocellulaire se faisant essentiellement dans les suites d'une infection par le virus de l'hépatite C (VHC), d'une intoxication éthylique chronique ou d'une stéatose métabolique.

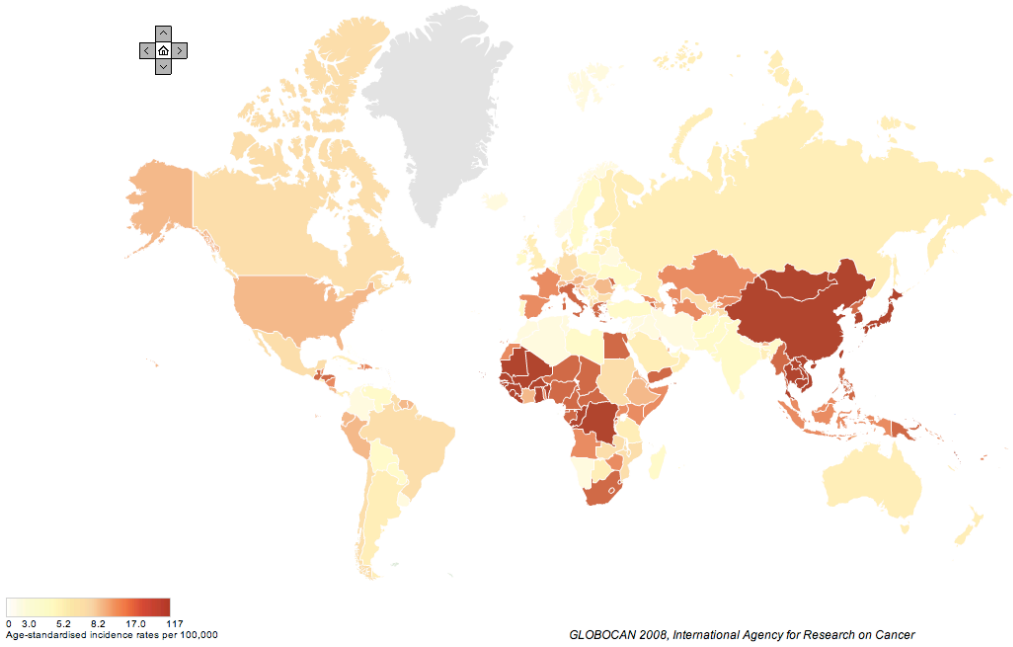


Figure 1. Epidémiologie du CHC : prévalence mondiale
Les zones de forte prévalence (Asie et Asie du Sud-Est, Afrique subsaharienne) sont représentées en bordeaux. La France fait partie des pays à forte prévalence.

En France, la prévalence du CHC est en progression constante depuis 20 ans. Son incidence en 2008 était de 10/100 000 habitants chez les hommes et 2/100 000 habitants chez les femmes, avec un sex-ratio homme/femme à 6. Il s'agit du 8e cancer en terme d'incidence et du 4e en terme de mortalité chez les hommes. Chez les femmes, il se place au 19e rang des cancers en terme d'incidence et 7e en terme de mortalité. Le CHC est donc

devenu la première cause de mortalité chez ces patients cirrhotiques, en raison des progrès de prise en charge de leur hépatopathie sous-jacente. [3]

2. Facteurs de risque

Différents facteurs de risque sont rapportés dans la littérature :

- **l'existence d'une cirrhose** : principal facteur de risque : 90% des CHC surviennent sur foie cirrhotique. [4] 30 à 40% des cirrhoses se compliquent d'un CHC, avec un risque maximal pour les cirrhoses d'origine virale. Ce risque diminue avec un traitement efficace de la cause de la cirrhose mais persiste toujours. [5, 6]

- **l'intoxication éthylique** : première cause de cirrhose menant au CHC en France (73% des cas dans une étude longitudinale française) [7]. L'alcool exerce également un effet carcinogène direct et synergique avec les autres causes d'hépatopathie. [8]

- **l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB)** : principal facteur de risque en Asie et en Afrique avec 350 millions de sujets porteurs chroniques dans le monde. Le risque de CHC ne dépend pas de l'existence d'une cirrhose : il augmente avec l'atteinte hépatique (0,5% par an en cas d'hépatite chronique et jusque 5% par an en cas de cirrhose) [5], et il s'associe à la charge virale [9]. Le VHB est à l'origine du CHC de façon directe, par ses capacités oncogéniques propres en s'intégrant au génome de la cellule ; mais également indirecte, par le développement d'une cirrhose (liée à l'hépatite chronique).

- **l'infection par le VHC** : le mécanisme de carcinogénèse est indirect via l'inflammation chronique et la cirrhose induite. Ce facteur de risque est majoré par la durée de l'infection et l'association à d'autres facteurs de risque (alcool, co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine et syndrome métabolique).[10, 11]

- **les stéatopathies métaboliques** : outre la stéatose hépatique et la séatohépatite non alcoolique, l'obésité (notamment un Indice de Masse Corporelle (IMC) > 35, [12]) et le diabète de type II augmentent le risque de CHC. [13] Il existe même un effet carcinogène direct de la stéaotohépatite non alcoolique via une inflammation chronique. [14] Ces manifestations en lien avec le syndrome métabolique deviennent

de plus en plus fréquentes dans les pays développés et constituent la deuxième cause de CHC sur cirrhose en France.

- **l'hémochromatose héréditaire**.

- **le tabac**. [15]

De même, d'autres causes de cirrhose comme les hépatites auto-immunes, le déficit en alpha-antitrypsine ou encore la maladie de Wilson peuvent se compliquer d'un CHC. De façon plus anecdotique, certains adénomes peuvent dégénérer en CHC par mutation d'un proto-oncogène, la béta-caténine. [16]

3. Physiopathologie, clinique et classifications

Le développement du CHC au sein d'un foie cirrhotique peut se faire sur des lésions pré-néoplasiques telles que les dysplasies à grandes et petites cellules. Il débute généralement sur un nodule unique, qui se développe (temps de doublement de 1 à 19 mois) et dissémine via les vaisseaux du système porte et cave. Différentes altérations génétiques ont été décrites dans la littérature, comme la mutation du gène suppresseur de tumeur p53, du gène de la béta-caténine, CTNNB1 et certaines amplifications chromosomiques. [2]

Le foie a pour particularité d'avoir une double vascularisation : artérielle et majoritairement portale. Le CHC est caractérisé par une vascularisation uniquement artérielle, contrairement au foie non tumoral. [17, 18]

Cliniquement, l'âge moyen au diagnostic du CHC est de 66 ans. Il s'agit majoritairement d'un homme, d'origine caucasienne, en surpoids et présentant dans 30% des cas un diabète de type II. Outre une altération de l'état général, le patient peut rapporter des douleurs abdominales ou un syndrome de masse de l'hypochondre droit. Dans le cadre d'une cirrhose, le CHC pourra être découvert sur une décompensation de cette dernière : rupture de varice oesophagienne, décompensation oedémato-ascitique ou encéphalopathie hépatique. Le diagnostic n'est fait dans le cadre du dépistage systématique que dans 20% des cas. Ce dépistage systématique repose sur une échographie hépatique semestrielle (le

dosage de l'alfafoetoprotéine ayant été retiré des recommandations internationales du fait de son manque de sensibilité et de spécificité). [19] Il doit être réalisé chez les patients atteints de cirrhose, mais se discute également chez les patients infectés par le VHB et le VHC en raison du risque de CHC sans cirrhose préalable.

Le CHC est le seul cancer pour lequel la classification Tumor Nodes Metastasis (TNM) ne s'applique pas. En effet, le pronostic de la maladie est à la fois fonction de la tumeur, mais également de la maladie hépatique (cirrhose) sous-jacente (classification de Child-Pugh, présentée en annexe 1).

La première classification tenant compte de ces deux éléments fut celle d'Okuda en 1985 (Annexe 1). Cependant, de nombreuses études ont montré que cette classification n'était pas si performante et devait être abandonnée. [20] D'autres classifications ont ainsi été proposées : celle du Barcelona Clinic Liver Cancer Group (BCLC) et celle du Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) (Annexe 1). [21]

Cependant, les performances globales de ces classifications restant très modestes, le Thésaurus national de cancérologie digestive ne recommande pas leur utilisation en pratique clinique courante, et propose de se baser sur les critères suivants : l'extension tumorale, le score de Child-Pugh et l'indice de performance. [22] Ce dernier indice, définit par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), évalue sur une échelle de 0 à 4, l'autonomie et le niveau d'activité du patient.

L'OMS propose également une classification histologique du degré de différenciation tumorale, présentée en annexe 2, importante d'un point de vue pronostique.

La survie médiane au stade précoce sans traitement est de 36 mois. Elle passe à plus de 50 mois grâce aux traitements curatifs spécifiques. Cependant, ces traitements ne sont proposés qu'à environ un quart des patients. [7] La majorité des patients sont diagnostiqués à un stade plus tardif et ne peuvent alors bénéficier que d'un traitement palliatif ou symptomatique. La survie globale à 1 an en France n'est ainsi que de 40% tous stades confondus. [23]

4. Imagerie diagnostique du CHC

A l'inverse de beaucoup de cancers, le CHC peut être diagnostiqué selon des critères non invasifs et sans anatomopathologie, sur un terrain de cirrhose.

4.1. Techniques d'imagerie utilisées

➤ Echographie : c'est l'examen de choix, non irradiant et non invasif, utilisé dans le dépistage des patients cirrhotiques. Sa sensibilité diagnostique est d'environ 70%. [24] Cependant, sa spécificité reste faible, justifiant un complément d'exploration en cas de positivité, voire une biopsie. Les performances de l'examen peuvent être améliorées grâce à l'injection d'agents de contraste ultrasonores.

➤ Tomodensitométrie (TDM) multiphase : 4 phases sont nécessaires : contraste spontané (sans injection), temps artériel, portal et tardif après injection de produit de contraste iodé. L'aspect typique du CHC est une hypervascularisation du nodule au temps artériel et un lavage aux temps portal et tardif, ou wash-out. [19] Ces critères caractéristiques de vascularisation, en lien avec la vascularisation artérielle du CHC décrite, ont l'avantage d'être très spécifiques, mais restent peu sensibles (85 à 90%). [25]

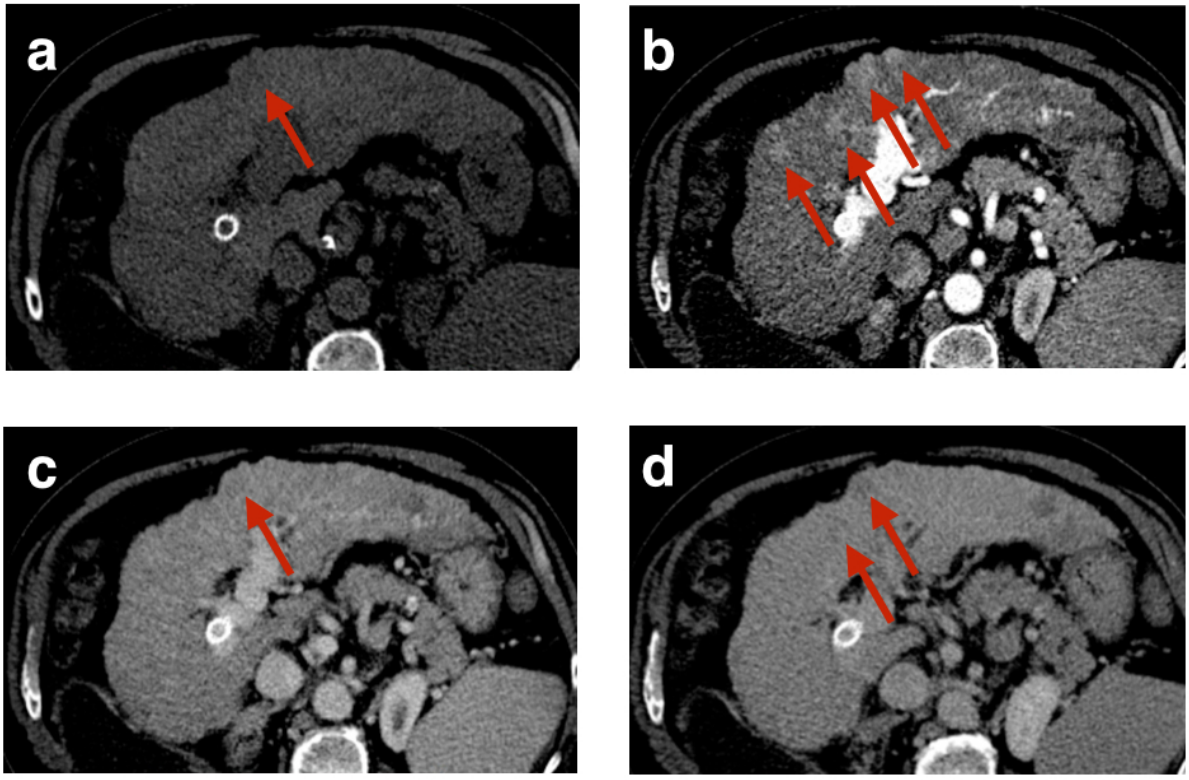


Figure 2. TDM 4 phases chez un patient présentant un CHC.
a : sans injection, foie dysmorphique, à contours bosselés, nodule hypodense du segment IV (flèche).
b : temps artériel : prise de contraste de multiples nodules, intense.
c et d : temps portal et tardif : wash-out des nodules suspects de CHC (flèche)
(Images CHU Tours)

➤ Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) hépatique : c'est la technique de référence. Les séquences fondamentales sont : une pondération T2, T1 «in» et «out» phase et T1 sans et avec injection de chélates de gadolinium. Les caractéristiques lésionnelles suivent la même cinétique que celle décrite précédemment. De même, il est possible d'observer un hypersignal de diffusion. (Figure 3) L'IRM, outre son caractère non irradiant, bénéficie d'une excellente résolution en termes de contraste. [26] Cependant, même avec une très bonne sensibilité, il n'est pas rare de découvrir des microsites de CHC intra-hépatiques à l'examen anatomopathologique, passés inaperçus à l'imagerie.

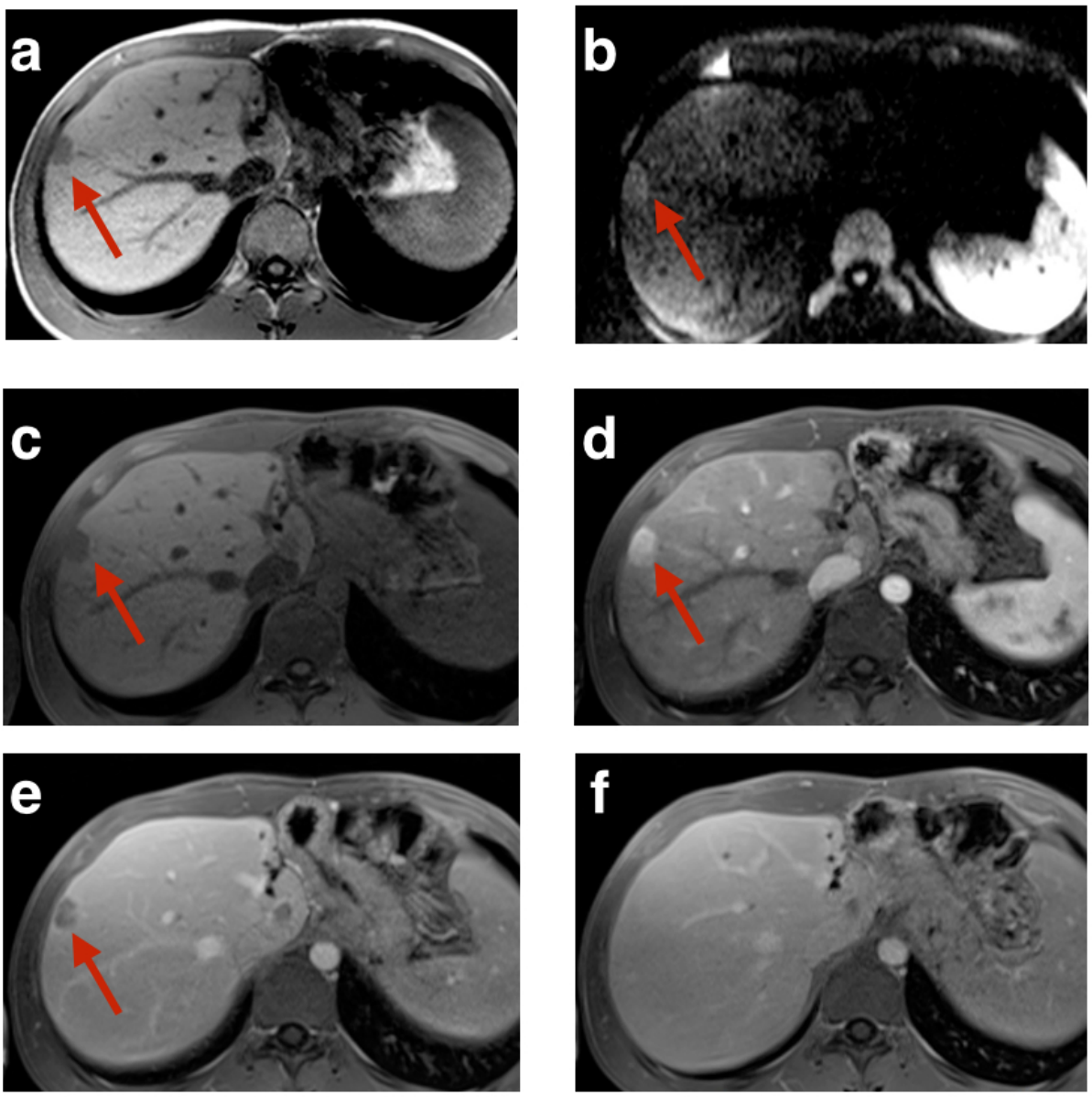


Figure 3. IRM hépatique d'un patient porteur de CHC.
a : séquence «in» phase - «out» phase : aspect hypo T1 de la lésion (flèche).
b : séquence de diffusion : hypersignal du nodule.
c, d, e et f : séquences dynamiques sans injection, temps artériel, portal et tardif respectivement : aspect hypo T1, prise de contraste précoce et intense avec wash-out rapide.
(Images CHU Tours)

4.2. Critères diagnostiques

Des critères ont été proposés dès 2001 par l'European Association for the Study of the Liver (EASL), par l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ou encore l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Les plus récents ont été publiés en 2012 et sont présentés en figure 4. [19, 27]

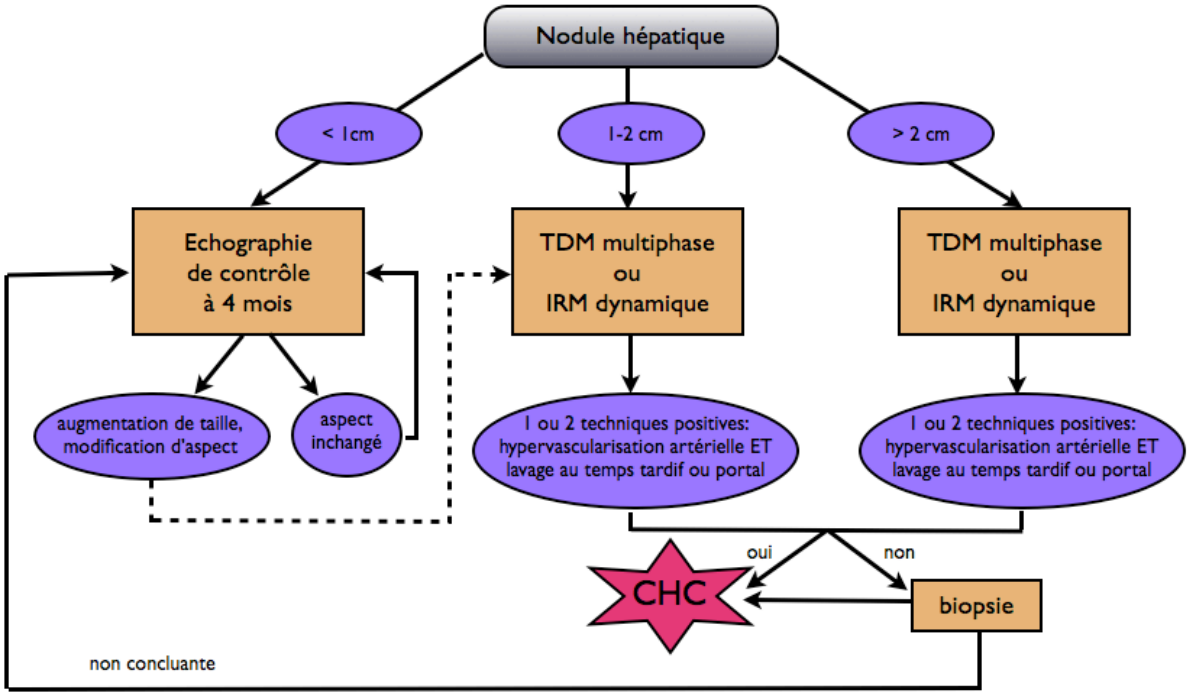


Figure 4. Algorithme diagnostic du CHC en 2012 selon l'EASL et l'EORTC.

Selon ces critères, qui s'appliquent uniquement sur foie cirrhotique, une seule technique d'imagerie (IRM ou TDM) montrant les critères de réhaussement caractéristiques du CHC suffit pour le diagnostic des lésions supra-centimétriques. L'élévation du taux d'alphafoetoprotéine a disparu de ces recommandation.

Enfin lorsque le diagnostic reste incertain, la biopsie constitue une aide diagnostique, la première biopsie permettant de confirmer le carcinome dans 70% des cas. Cependant, rappelons qu'une biopsie négative n'élimine pas le diagnostic et nécessitera donc de maintenir une surveillance.

5. Stratégies thérapeutiques

5.1. Traitement curatif

➤ Transplantation hépatique : le CHC représente en France 30% des indications de transplantation hépatique. C'est le traitement de choix du CHC sur cirrhose car elle permet le traitement des deux pathologies. Elle est indiquée dans les CHC de bon pronostic, selon les critères de Milan : une lésion de taille ≤ 5 cm de diamètre, ou 3 lésions ≤ 3 cm de diamètre chacune, sans envahissement vasculaire macroscopique. [28] Le pronostic est alors excellent avec une survie à 5 ans de 75%. Cependant de nombreuses équipes tendent à

élargir ces indications avec de bons résultats. [29, 30] La survie est conditionnée par le risque de récidive tumorale, survenant le plus souvent dans l'année suivant la transplantation, et conduisant majoritairement au décès dans les 6 mois. [31] Parmi les autres facteurs pronostiques prouvés, on notera la différenciation cellulaire tumorale, l'existence d'un micro-envahissement vasculaire, le taux d'alphafoetoprotéine et la cause de l'hépatopathie sous-jacente.

Devant la faible disponibilité des greffons, des recommandations sont édictées par l'Agence de la biomédecine avec notamment le calcul de la sévérité de la maladie hépatique (score MELD, cf. Annexe 1), un contrôle de l'infection virale par le VHB ou le VHC, ou encore un sevrage effectif d'une intoxication éthylique.

Pour éviter la progression tumorale durant l'attente de greffe, différents traitements d'attente sont souvent proposés (résection, chimioembolisation...).

➤ Résection chirurgicale : en l'absence de contre-indications chirurgicales et d'atteinte extra-hépatique du CHC, une exérèse anatomique avec marge péri-tumorale (idéalement de 2cm) peut être réalisée, pouvant aller jusqu'à la réalisation d'hépatectomies étendues.

Cette technique est la référence de traitement du CHC sur foie sain, avec des survies à 5 ans de l'ordre de 60%. [32, 33]. En cas de cirrhose, les possibilités de résection sont plus limitées, en raison d'un défaut de réserve fonctionnelle hépatique. Elle est alors réservée aux cirrhotiques ayant une fonction hépatique préservée (Child A), sans hypertension portale sévère, chez qui la greffe hépatique n'est pas retenue ou différée, avec une lésion unique mesurant plus de 5 cm, mais restant accessible, ou avec une petite lésion inaccessible aux traitements percutanés. La survie globale à 5 ans varie alors de 30 à 65% selon les études [34, 35]. Les récidives sont fréquentes ; en effet, le foie cirrhotique, siège de dysplasies voire de carcinomes débutants, est laissé en place. [33]

➤ Traitements percutanés : destruction du CHC par injection intra-tumorale d'agents chimiques toxiques (acide acétique, alcool pur) ou thermoablation par radiofréquence, par micro-ondes ou par laser interstitiel. [36] Le traitement le plus fréquemment employé est la radiofréquence, entrainant une agitation ionique et une nécrose tumorale par la chaleur. Les complications sont rares (hémorragie, infection ou lésion des voies biliaires). Son efficacité est recherchée sur une imagerie injectée à 1 mois, avec disparition de l'hypervascularisation artérielle.

Le traitement par radiofréquence est indiqué chez les patients atteints de cirrhose Child A ou B, sans ascite, ayant un CHC de petite taille et en nombre limité (≤ 3 cm de diamètre, 3

lésions maximum). Ses contre-indications sont la non-accessibilité de la lésion, l'ascite, les troubles majeurs de l'hémostase, le CHC sous capsulaire ou la proximité de gros vaisseaux. C'est une alternative à la résection, à discuter au cas par cas, selon l'état général du patient, le nombre, la taille et la localisation des nodules tumoraux.
Cette technique est efficace en termes de contrôle local de la maladie, de survie sans récidive et de survie globale, avec des performances nettement meilleures pour les carcinomes de 3 cm ou moins. [37, 38]. Cependant le risque de survenue d'une nouvelle tumeur reste élevé. [39]

L'intégration de ces différents traitements curatifs peut être résumée dans l'algorithme présenté en figure 5.

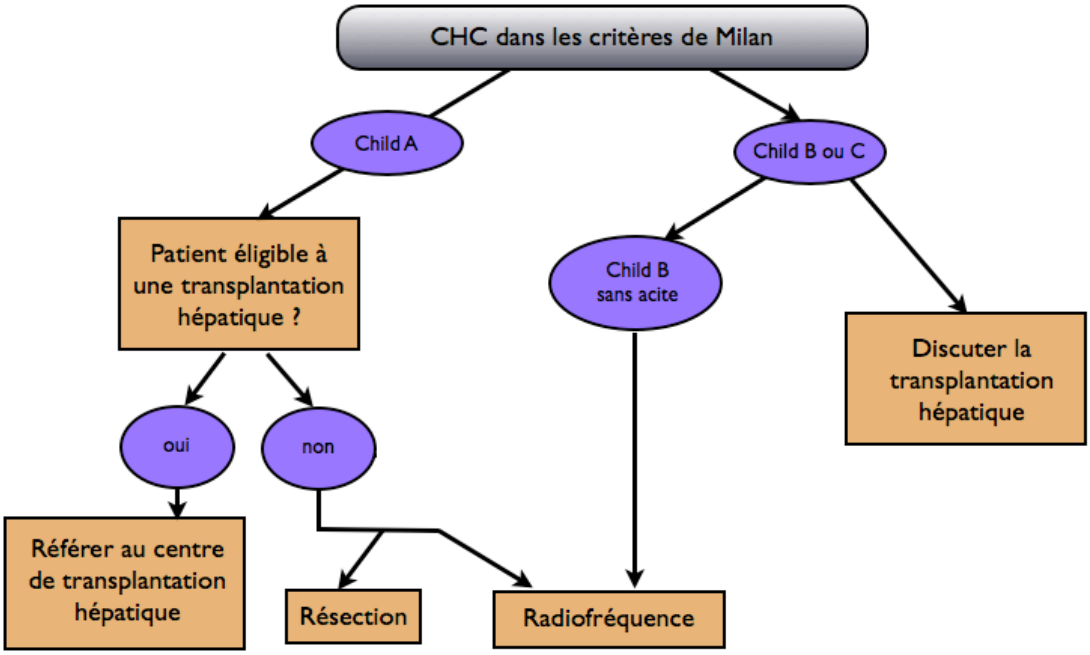


Figure 5. Indications thérapeutiques du CHC sur cirrhose selon le Thésaurus national de cancérologie digestive (http://www.tncd.org)

5.2. Traitement palliatif

Dans plus de 50% des cas, notamment dans les stades B et C de la classification de Barcelone (BCLC, Annexe 1), seul un traitement palliatif peut être proposé.

Le traitement de référence est la chimioembolisation dans les stades intermédiaires (patient en excellent état général, avec une tumeur de plus de 5 cm ou plusieurs tumeurs de plus de 3 cm, sur une cirrhose Child A ou B). Elle associe, lors d'une artériographie, l'injection dans l'artère hépatique vascularisant la tumeur d'un agent de chimiothérapie couplé à du lipiodol, suivie d'une embolisation artérielle transitoire provoquant une ischémie tumorale. [40] Cette technique est possible grâce à la vascularisation artérielle du CHC. Le gain en survie est net, avec passage d'une survie médiane de 16 mois sans traitement à 20-24 mois après chimioembolisation. [41]

La radioembolisation consiste elle à injecter dans l'artère hépatique des microsphères de faible diamètre (25 à 35 μm), couplées à l'Yttrium 90, émetteur béta moins. Cette technique est de plus en plus utilisée, grâce à ses bons résultats.

Chez les patients de stade intermédiaire ayant des facteurs de mauvais pronostic ou ayant évolué après chimioembolisation, ou chez les patients au stade avancé (thrombose porte ou atteinte extra-hépatique), le traitement de choix est le sorafénib. Il s'agit d'un inhibiteur des tyrosines kinases avec effet antiangiogénique et antiprolifératif. Ce traitement a montré, dans l'essai SHARP (comparaison du sorafenib à un placebo), un gain en survie globale significatif, sans diminution de la taille tumorale, mais avec une diminution de sa partie hypervascularisée. [42, 43] La tolérance est généralement acceptable, mais avec tout de même une toxicité cutanée (syndrome main-pied), digestive (diarrhée, anorexie) et une altération de l'état général (asthénie, amaigrissement...).

TEP-TDM AU ^{18}F-FDG DANS LE CHC : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Comme nous l'avons rappelé dans l'introduction, beaucoup de travaux sur l'étude morphologique du CHC ont été menées à l'aide de la TDM et/ou de l'IRM. La tomographie par émission de positons (TEP), désormais couplée au TDM (TEP-TDM), est de plus en plus utilisée en cancérologie, particulièrement grâce à l'étude du métabolisme glucidique avec le ^{18}F-Fluorodeoxyglucose (^{18}F-FDG), pour le diagnostic, la stadification, l'évaluation pronostique et la surveillance des cancers. La quantification de la fixation du ^{18}F-FDG est déterminée par le SUV (*Standardized Uptake Value*) (annexe 3).

Nous avons souhaité revoir l'intérêt de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans le carcinome hépatocellulaire, et plus particulièrement son intérêt dans le bilan pré-transplantation hépatique.

1. La TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans le diagnostic du CHC

La sensibilité de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans la détection du CHC est controversée. Elle est estimée entre 50 et 70% dans différentes études utilisant des systèmes TEP non hybrides [44-47]. Dans l'étude de Park et al., il est intéressant de noter que la sensibilité de détection varie selon la taille et le degré de différenciation tumorale (de 27,2% à 92,8% pour les plus volumineuses lésions et les plus indifférenciées). [47]

Le problème de la taille tumorale est de moins en moins vrai en raison de la nette amélioration de la résolution spatiale des derniers tomographes. Cependant, il restera toujours une résolution spatiale limite liée, entre autres, à l'effet de volume partiel ou aux mouvements respiratoires et digestifs.

La fixation du ^{18}F-FDG est variable suivant le degré de différenciation tumorale. Ceci peut être lié à plusieurs facteurs, dont le niveau d'expression de la glucose-6-phosphatase dans les hépatocytes. Cette enzyme sert à convertir le ^{18}F-FDG-6-Phosphate en ^{18}F-FDG, composé qui peut franchir les membranes cellulaires via le transporteur actif GLUT. Dans les cellules tumorales, la diminution de la glucose-6-phosphatase a pour conséquence une accumulation intracellulaire de ^{18}F-FDG-6-Phosphate, composé qui se retrouve en impasse métabolique. Les cellules tumorales présentent également une augmentation de l'expression

du transporteur membranaire GLUT, favorisant l'entrée du ^{18}F-FDG dans le cytoplasme. Il s'y associe souvent une surexpression de l'hexokinase. (Figure 6)

Pour ces différentes raisons, les CHC peu différenciés, grâce notamment à leur faible niveau d'expression de la glucose-6-phosphatase, vont pouvoir être détectés en TEP-TDM au ^{18}F-FDG. [48, 49]

De même, l'intensité de l'hypermétabolisme glucidique est corrélée au niveau d'alpha-foetoprotéine. [50]

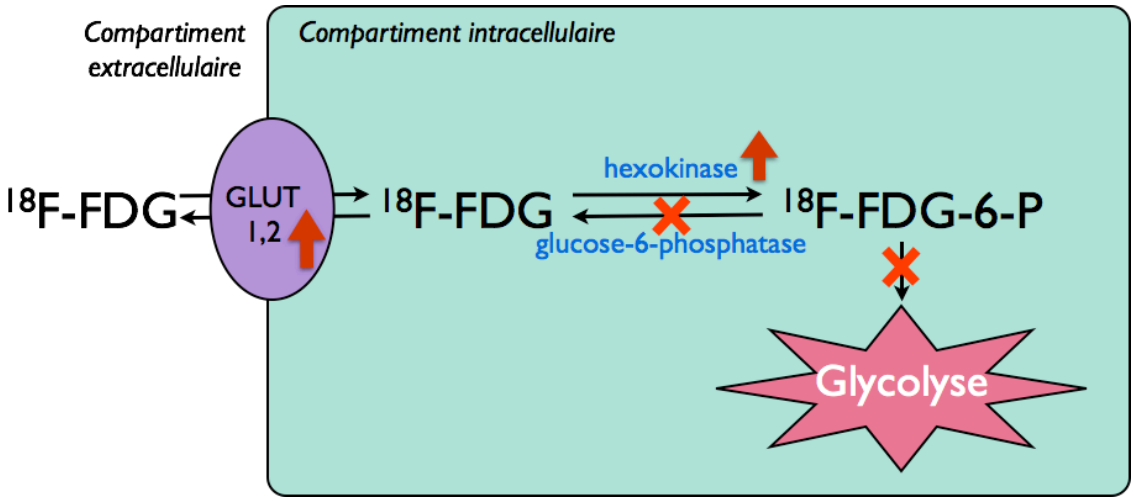


Figure 6. Voie métabolique du ^{18}F-FDG.
Les cellules tumorales présentent une diminution de l'expression de la glucose-6-phosphatase (croix rouges), ainsi qu'une augmentation de l'expression de l'hexokinase et du transporteur membranaire (flèches rouges), avec pour conséquence une accumulation intracellulaire de ^{18}F-FDG-6-Phosphate

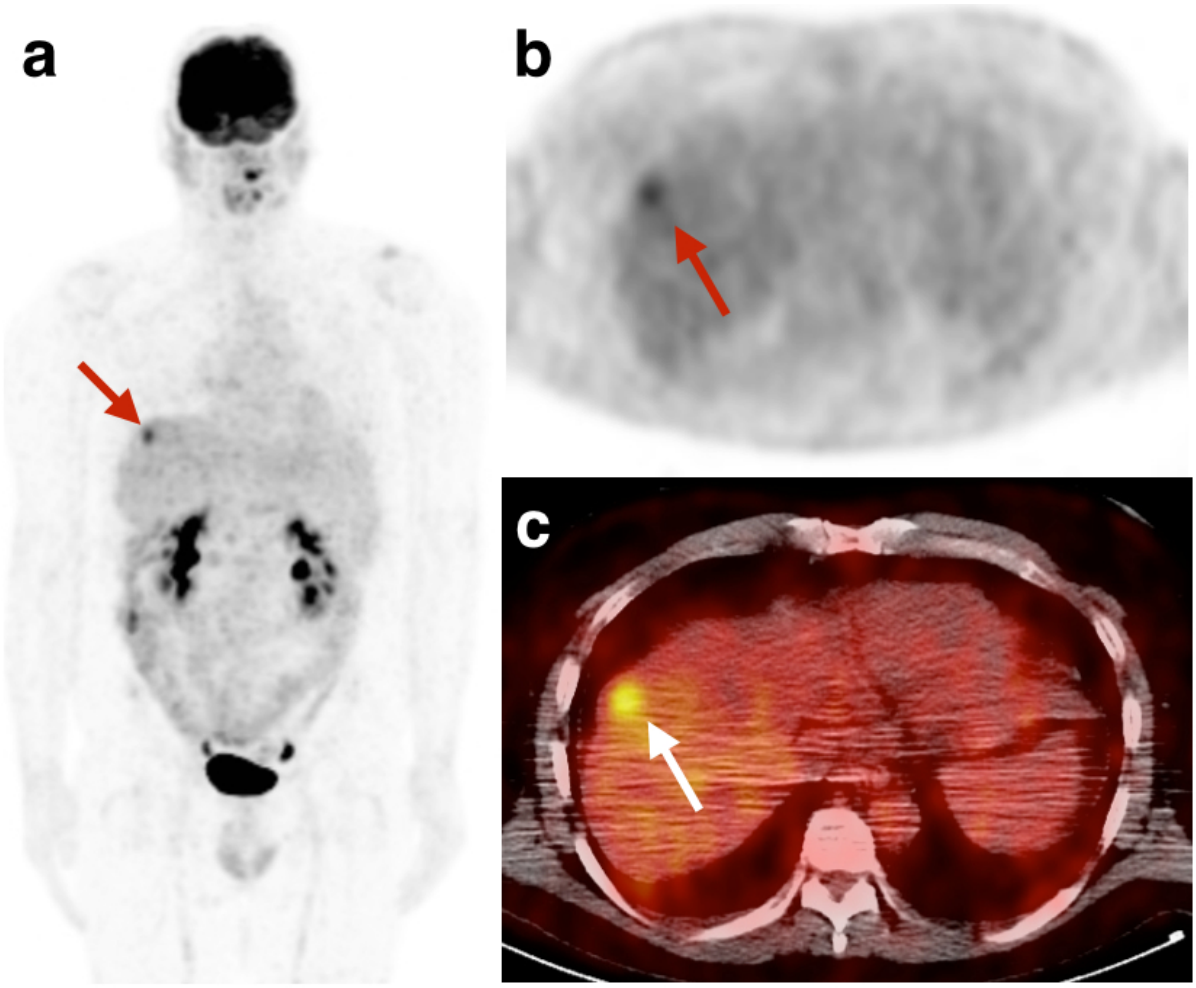


Figure 7. TEP-TDM au ^{18}F-FDG d'un CHC hypermétabolique
a : Maximum Intensity Projection (MIP) en vue antérieure,
b : TEP en coupe axiale ;
c : TEP fusionnée au TDM sans injection en coupe axiale : foyer hypermétabolique hépatique correspondant à un CHC peu différencié.
(Images CHU Tours)

Cependant seuls 50 à 70% des CHC vont apparaître comme une lésion hypermétabolique sur une exploration TEP-TDM au ^{18}F-FDG classique, une heure après l'injection du radiopharmaceutique. [45, 51] Plusieurs auteurs ont démontré l'intérêt d'une acquisition précoce dynamique TEP-TDM, centrée sur le foie. Bernstine et al. ont ainsi proposé un protocole d'étude du foie s'appuyant sur les caractéristiques hypervasculaires du CHC. [52] Schierz a récemment proposé une simplification de ce protocole, s'appuyant sur une acquisition en mode liste de 240 s, débutée en même temps que l'injection de ^{18}F-FDG, reconstruite en 4 frames de 15 s et 3 frames de 60 s. [53] La sémiologie du CHC est semblable à celle décrite en IRM ou en TDM, mais offre alors l'avantage de s'affranchir des contre-indications de ces techniques, et de réaliser dans le même temps d'examen les bilans d'extension et pré-thérapeutique. Cette technique a cependant des limites : le problème de la synchronisation respiratoire, la résolution spatiale des TEP-TDM qui reste inférieure à l'IRM

et au TDM, l'exploration des hépatomégalies avec des lésions périphériques sortant du champ d'acquisition TEP...

2. La TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans le bilan d'extension et dans l'évaluation de la réponse thérapeutique du CHC

Un des principaux intérêts de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG est la réalisation en un temps d'un bilan d'extension corps entier, pouvant ainsi détecter des localisations extra-hépatiques du CHC. Il faut rappeler que ces localisations secondaires ne sont pas rares. Leur incidence a été rapportée à 37% [54-57]. De nombreuses études [44-46, 58-60] ont montré l'efficacité du ^{18}F-FDG dans la détection de ces métastases, notamment osseuses ostéolytiques (avec des valeurs de sensibilité de 89,6% dans l'étude de Nagaoka et al. utilisant la TEP seule, sans TDM). [59] Une revue de littérature récente démontre l'intérêt de la TEP au ^{18}F-FDG dans la détection de métastases extra-hépatiques de CHC. [61]

Une étude récente publiée en 2013 rappelle également l'intérêt du ^{18}F-FDG dans la recherche de néoplasies synchrones du CHC (dont la fréquence augmente en lien avec l'intoxication éthylique). [62]

Plusieurs études ont évalué l'intérêt de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans la recherche de récidive post-chimioembolisation [63] ou post radiofréquence [64]. Dans tous les cas, les performances de la TEP étaient supérieures à celles du TDM seul. Une étude comparant le ^{18}F-FDG à l'échographie de contraste dans la recherche de récidive de CHC après hépatectomie ou radiofréquence a montré une supériorité de la TEP (sensibilité de 96,7% vs 56,7% pour l'échographie de contraste). [65]

Kim et al. ont analysé la performance du ^{18}F-FDG dans la détection des récidives post-transplantation hépatique. Ces auteurs mettent en évidence une faible sensibilité pour la détection d'une récidive intra-hépatique (25%), mais une excellente détection des récidives extra-hépatiques (92,9% pour des métastases supra-centimétriques). [66]

3. La TEP-TDM au ^{18}F-FDG comme facteur pronostique et son intérêt en pré-transplantation hépatique

Outre une corrélation entre l'intensité de la fixation du ^{18}F-FDG et la différenciation tumorale [67], l'association significative entre la négativité de l'examen et la survie sans récidive après greffe fait de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG un outil majeur de sélection des patients candidats à la transplantation hépatique. [68] Ces auteurs ont ainsi montré une survie sans récidive de 3 ans chez 94% des patients répondant aux critères de Milan, 80% des patients ne répondant plus à ces critères mais avec un examen TEP négatif, alors que cette même survie sans récidive n'était que de 35% en cas d'examen TEP positif.

Plusieurs études concernant le ^{18}F-FDG dans le bilan pré-transplantation des CHC ont été réalisées. [68-73] Parmi les candidats à la greffe, environ un tiers des patients de ces études présentaient une hyperfixation du radiopharmaceutique (entre 28,8% dans l'étude de Lee [69] et 38,5% dans l'étude de Kornberg [72]). Différents paramètres TEP ont été étudiés : analyse visuelle, Standard Uptake Value (SUV) maximal de la tumeur, ratio de fixation entre la tumeur et l'activité du parenchyme hépatique non tumoral. Dans tous les cas, il existait une association significative entre la positivité de l'examen au ^{18}F-FDG et la survenue de récidive après transplantation (odds ratio : 23,9 IC95% (2,14-268,58) dans l'étude de Kornberg [71]). Lee et al. proposent d'utiliser un seuil pour le ratio entre SUVmax de la tumeur et le SUVmax du foie non tumoral (SUVmax T/F) à 1,15. Les auteurs démontrent ainsi la valeur pronostique indépendante majeure du ^{18}F-FDG. [70] Ces études rapportaient également une association significative entre la fixation du ^{18}F-FDG et le taux d'alpha-foetoprotéine [69, 70, 73], le degré de différenciation tumorale [68, 69, 71], l'invasion microvasculaire [68-70, 73]. De même, dans l'étude de Kornberg, la positivité de l'examen TEP était associée à un retrait de liste de greffe plus important (notamment pour cause de progression tumorale) (risque relatif 5,7 IC95% (1,5-22,2)). [72] L'invasion vasculaire, et surtout micro vasculaire, est corrélée à la fixation du ^{18}F-FDG, et constitue un excellent facteur pronostique. [68, 74-76]

4. La TEP-TDM avec d'autres radiopharmaceutiques

Devant les performances diagnostiques limitées de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG, d'autres radiopharmaceutiques ont été étudiés dans le CHC. L'acétate, marqué au carbone 11, un

radioélément de demi-vie plus courte (20 minutes), intervient dans le cycle de Krebs comme un substrat pour l'oxydation des acides gras et la synthèse du cholestérol. Ho et al. ont été les premiers à étudier le métabolisme du ^{11}C-acétate dans le CHC, couplé à une imagerie au ^{18}F-FDG. La sensibilité du ^{11}C-acétate est satisfaisante (87,3%), mais surtout les auteurs mettent en évidence une corrélation histopathologique. En effet, les CHC bien différenciés fixent le ^{11}C-acétate, ceux indifférenciés le ^{18}F-FDG. [77] D'autres études ont confirmé l'intérêt de l'utilisation combinée du ^{11}C-acétate et du ^{18}F-FDG dans le CHC. [78] Une étude coréenne a également montré une corrélation croisée (une sorte de «flip flop»), à savoir quand un CHC capte le ^{11}C-acétate, il ne capte pas le ^{18}F-FDG, et inversement. [79] Cette équipe a par contre montré la supériorité de la TEP au ^{18}F-FDG dans la détection des lésions extra-hépatiques. [80] Les auteurs proposent d'utiliser l'association des deux radiopharmaceutiques pour améliorer les performances. [47, 80]

La choline est un autre traceur, incorporé dans la membrane cellulaire lors de la synthèse des phospholipides. Sa captation est augmentée dans les tumeurs avec synthèse membranaire accrue comme le CHC. Ceci a été démontré par spectroscopie par résonance magnétique. [81, 82] La sensibilité de la ^{18}F-choline apparait meilleure dans la détection du CHC par rapport au ^{18}F-FDG, surtout pour les tumeurs moyennement à bien différenciées. [83] Dans cette même étude, Talbot et al. montrent une sensibilité de 94% dans la détection des CHC bien différenciés (contre 59% pour la TEP-TDM au ^{18}F-FDG). Ils ne mettent pas en évidence de différence significative entre les deux radiopharmaceutiques pour les lésions moyennement ou peu différenciées (sensibilité de 83% pour la ^{18}F-choline vs 78% pour le ^{18}F-FDG). Une étude récente a également montré l'intérêt de la TEP à la la ^{18}F-choline dans la détection des lésion intra-hépatiques de CHC (sensibilité de 88%, spécificité de 100%), dans la détection des lésions extra-hépatiques (concordance diagnostique avec les autres techniques d'imagerie de 100%) et également dans la surveillance de l'efficacité thérapeutique. [84]

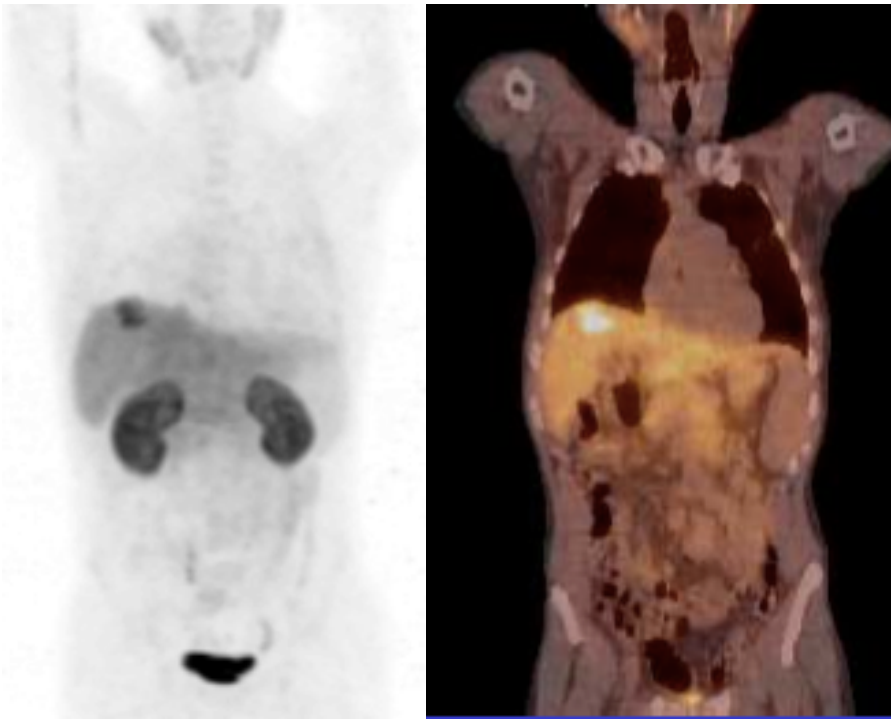


Figure 8. TEP-TDM à la ^{18}F-choline d'un CHC
Foyer d'hyperfixation hépatique correspondant à un CHC bien différencié ; MIP en vue antérieure et TDM fusionné au TEP en coupe coronale
(Images JN Talbot, Hopital Tenon, AP-HP)

Enfin d'autres radiopharmaceutiques, comme la methionine marquée au carbone 11, un autre acide aminé, peuvent s'avèrer intéressants pour l'étude du CHC, mais restent d'un intérêt clinique limité, notamment en raison du marquage carboné limitant leur distribution. [85]

RÔLE PRONOSTIQUE DE LA TEP-TDM AU ^{18}F-FDG DANS LE CHC : NOTRE ÉTUDE AU CHRU DE TOURS.

L'objet de cette étude est d'évaluer le caractère prédictif de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG en terme de survie sans récidive chez des patients atteints de CHC et ayant bénéficié d'une transplantation hépatique.

Les objectifs secondaires de l'étude sont l'évaluation du ^{18}F-FDG dans le bilan pré-transplantation hépatique d'un point de vue descriptif, ainsi que la corrélation des données obtenues aux caractéristiques anatomo-pathologiques de la tumeur à l'examen de l'explant.

1. Patients et méthode

1.1. Patients

Cette étude est rétrospective. Au cours de la période d'octobre 2010 à juin 2013, 74 examens TEP-TDM utilisant le ^{18}F-FDG ont été réalisés dans notre service dans l'indication «bilan pré-transplantation hépatique d'un carcinome hépatocellulaire» (56 hommes, 18 femmes). L'âge moyen (± déviation standard (DS)) de ces patients était de 58 ± 7 ans (allant de 23 à 67 ans). 70 patients étaient porteurs d'une maladie chronique du foie (29 cirrhoses éthyliques, 23 cirrhoses mixtes, 12 cirrhoses virales C et 2 virales B ainsi que 4 cirrhoses d'origine métabolique).

Sur les 74 bilans pré-greffe réalisés, 34 interventions chirurgicales pour transplantation hépatique, toutes à partir de donneurs décédés, ont été effectuées. Le délai moyen (± DS) entre l'examen TEP et la greffe était de 360 jours ± 186 jours. 8 patients ont été exclus de la liste de greffe entre leur examen TEP et le recueil de données (2 décès, 4 localisations secondaires, 1 thrombus néoplasique portal et 1 cas d'obésité morbide).

Ces patients ont été répartis en sous groupes selon l'existence et le type de traitement d'attente de transplantation : 11 patients n'ont pas eu de traitement d'attente ; pour les autres, la majorité ont bénéficié d'une chimioembolisation, sélective ou non (17 patients), 2 ont eu une résection chirurgicale d'attente et 4 ont bénéficié d'une combinaison de traitements. (Tableau 2)

Deux patients sont décédés dans les suites opératoires proches (hématome cérébral en post-opératoire immédiat, insuffisance respiratoire majeure). 32 patients ont donc été suivis pendant une durée moyenne de 11 mois (médiane de suivie : 11 mois).

La Figure 9 représente le diagramme de flux de ces patients, et les Tableaux 1 et 2 présentent les caractéristiques démographiques de la population.

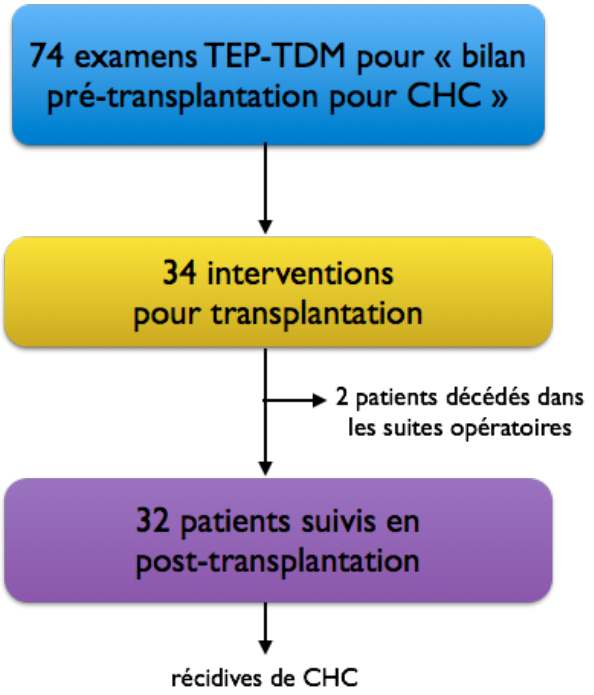


Figure 9. Diagramme de flux des patients de notre étude locale au CHRU de Tours.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population ayant bénéficié d'un examen TEP-TDM au ^{18}F-FDG pour bilan pré-transplantation hépatique.

Critères		Valeur
n		74
Sexe (hommes/femmes)		56/18
Age moyen (± DS) (années)		58 ± 7
Parenchyme hépatique sous jacent	Foie sain	4
	Cirrhose éthylique	29
	Cirrhose virale B	2
	Cirrhose virale C	12
	Cirrhose métabolique	4
	Cirrhose mixte	23

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques de la population ayant bénéficié d'une transplantation hépatique.

Critères		Valeur
n		34
Sexe (hommes/femmes)		26/8
Age moyen (± DS) (années)		58 ± 8
Parenchyme hépatique sous jacent	Foie sain	3
	Cirrhose éthylique	12
	Cirrhose virale B	1
	Cirrhose virale C	3
	Cirrhose métabolique	2
	Cirrhose mixte	13
Traitement d'attente entre l'examen TEP-TDM au ^{18}F-FDG et la transplantation hépatique	Pas de traitement d'attente	11
	Chimioembolisation d'attente	17
	Chirurgie d'attente	2
	Chirurgie et chimioembolisation d'attente	3
	Chimioembolisation et radiofréquence d'attente	1

La population de l'étude apparaît globalement homogène, en dehors d'une nette prédominance masculine et pour l'hépatopathie sous-jacente, la prédominance d'une cirrhose éthylique ou mixte.

1.2 Méthodologie d'acquisitions TEP-TDM au ^{18}F-FDG

Les acquisitions TEP ont été réalisées sous une glycémie moyenne de 1,04 g/L, une activité moyenne de ^{18}F-FDG injectée de 4,3 MBq/kg, un délai moyen entre l'heure d'injection et l'heure d'acquisition de 65 minutes.

Les acquisitions TDM ont été réalisées sans injection de produit de contraste, en coupes de 5 mm, avec des charges allant de 80 à 120 mAs et des voltages de 120 à 140 kV, selon la morphologie du patient et le médecin responsable de l'examen.

Le champ d'exploration fut toujours au moins compris entre la base du crâne et le tiers supérieur des cuisses.

Tous les examens TEP-TDM ont été réalisés sur une machine Philips® Gemini Dual Slice, combinant les technologies Philips® Brilliance CT Imaging System et Philips® Allegro PET System. Cet appareil a été installé en octobre 2003. Les données acquises ont toutes été reconstruites selon le protocole Body 3D ctac-nac (algorithme itératif RAMLA 3D, correction d'atténuation par une cartographie de densité obtenue par la TDM, pas de correction de l'effet Compton, pas de correction des coïncidences fortuites). Les données TEP-TDM utilisées dans cette étude sont celles obtenues à partir de la relecture de chaque examen.

1.3. Analyse des résultats

Les examens TEP-TDM au ^{18}F-FDG ont été revus, à la recherche de lésions extra-hépatiques suspectes de localisations secondaires ou de néoplasie synchrone.

L'étude du parenchyme hépatique a été comparée à un examen morphologique avec injection d'un agent de contraste, réalisée au cours du bilan pré-greffe (à ± 2 jours de l'examen TEP-TDM). La positivité de l'examen au ^{18}F-FDG était basée sur l'existence d'un hypermétabolisme d'au moins une des lésions morphologiques, ressortant de l'activité hépatique environnante (présentant les critères de CHC avec wash-out tardif). Dans ce cas, le ratio d'intensité de fixation SUVmax T/F était mesuré. Les patients étaient ainsi classés TEP+ ou TEP- selon le résultat de leur examen. Nous avons ainsi pu déterminer les performances diagnostiques de notre examen.

Nous avons mesuré le SUVmax hépatique de chaque patient, afin de comparer cette valeur sur foie cirrhotique et sur foie sain.

Pour les 34 patients ayant bénéficié d'une transplantation, les résultats de l'examen TEP ont été comparés aux données de l'examen anatomopathologique, en tenant compte de leur traitement d'attente. Les patients ont également été classés selon le respect des critères de Milan en fonction des résultats de l'analyse histologique.

1.4. Analyse statistique

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel XlStat®. En raison du faible effectif et de l'existence de sous groupes, la plupart des données ont été analysées de façon descriptive. Les données de l'examen anatomopathologique ont été corrélées aux résultats de l'examen TEP grâce au test du chi2 pour la présence ou non d'emboles vasculaires, et grâce au test de Cochrane Armitage pour le degré de différenciation tumorale. Une analyse de survie de type Kaplan Meier a été réalisée pour étudier la survenue d'une récidive tumorale post greffe. Les résultats ont été considérés comme significatifs si $p<0,05$.

2. Résultats

2.1. Résultats de l'exploration TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans la population globale

Les résultats des 74 examens TEP-TDM au ^{18}F-FDG sont repris dans le tableau 3.

Tableau 3. Résultats de l'examen TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans la population globale.

Critères	Valeur	%
Examens TEP-TDM positif : TEP+	22	30 %
Sans lésion suspecte au TDM ou en IRM	1	5 %
Avec lésions suspectes au TDM ou en IRM (wash-out)	21	95 %
SUVmax hépatique (valeur moyenne ± DS)	2,76 ± 0,66	
SUVmax T/F (valeur moyenne ± DS)	1,28 ± 0,26	
Nombre de cas avec SUVmax T/F > 1,15	12	
Examens TEP-TDM négatif : TEP-	52	70 %
Sans lésion suspecte au TDM ou en IRM	17	33 %
Avec lésions suspectes au TDM ou en IRM (wash-out)	35	67 %
SUVmax hépatique (valeur moyenne ± DS)	2,57 ± 0,47	

La majorité des examens sont négatifs (52 examens sans anomalie hypermétabolique hépatique, dont 35 avaient des lésions actives de CHC sur l'examen morphologique (TDM ou IRM avec injection) réalisé dans le même temps). (Figure 10) La sensibilité calculée de l'examen est donc de l'ordre de 39%. Il n'y avait pas de différence significative de SUVmax hépatique entre les groupes TEP positif et négatif.

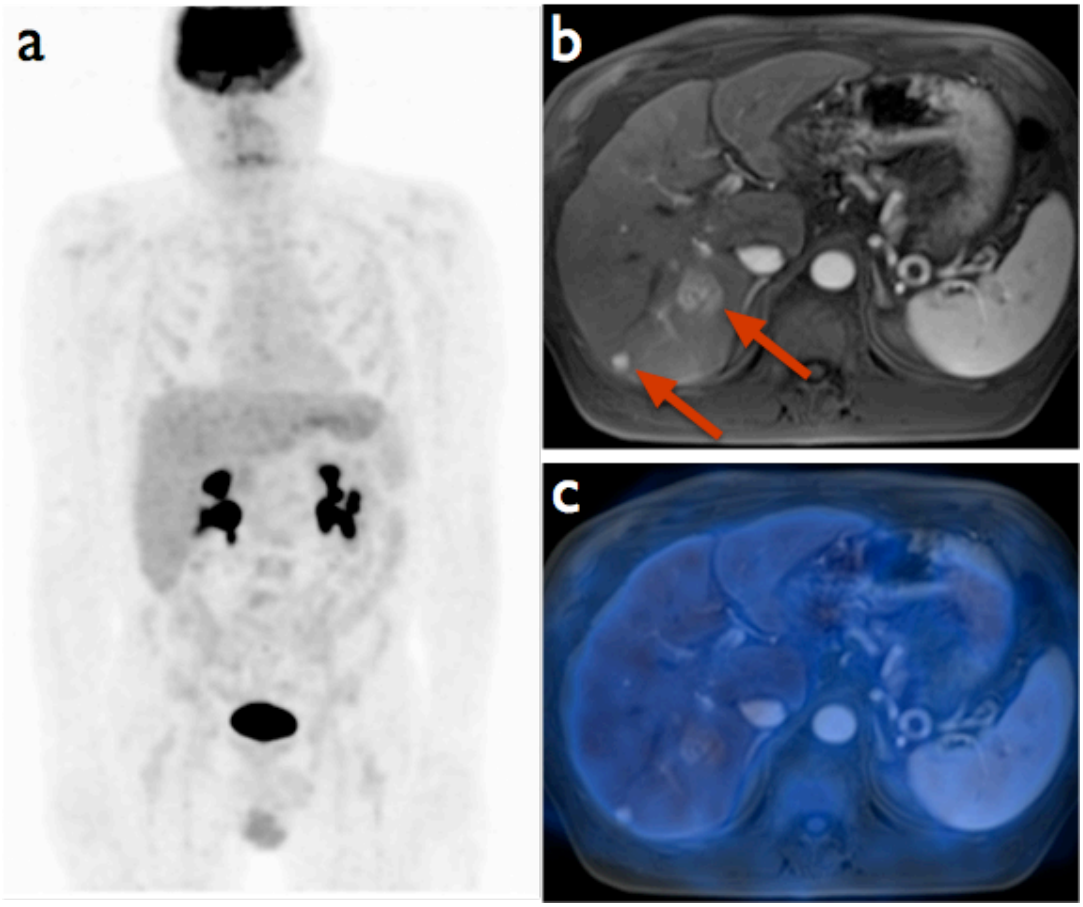


Figure 10. Exemple d'examen TEP négatif.
Homme de 51 ans, présentant au moins 6 lésions IRM avec wash-out tardif en faveur d'un CHC, sur foie cirrhotique (cirrhose mixte éthylique et virale B et C).
a. TEP-TDM au ^{18}F-FDG : vue antérieure du MIP. Le parenchyme hépatique est globalement homogène. Absence de fixation d'allure pathologique.
b. IRM hépatique en coupe axiale, en séquence T1, phase artérielle après injection de contraste gadoliné. Présence de deux lésions nodulaires au niveau des segments VI-VII et VII (flèches rouges) dont les caractéristiques IRM sont en faveur d'un CHC.
c. TEP-TDM au ^{18}F-FDG fusionnée sur la même coupe axiale d'IRM. Absence d'anomalie hypermétabolique en regard des lésions décrites à l'IRM.
(Images CHU Tours)

La plupart des lésions de CHC ayant une traduction sur notre examen n'avaient qu'un discret hypermétabolisme par rapport à l'activité hépatique voisine : 12 examens avaient un rapport SUVmax T/F supérieur à 1,15, seuil pronostique utilisé dans l'étude de Lee et al. [70]. (Figure 11)

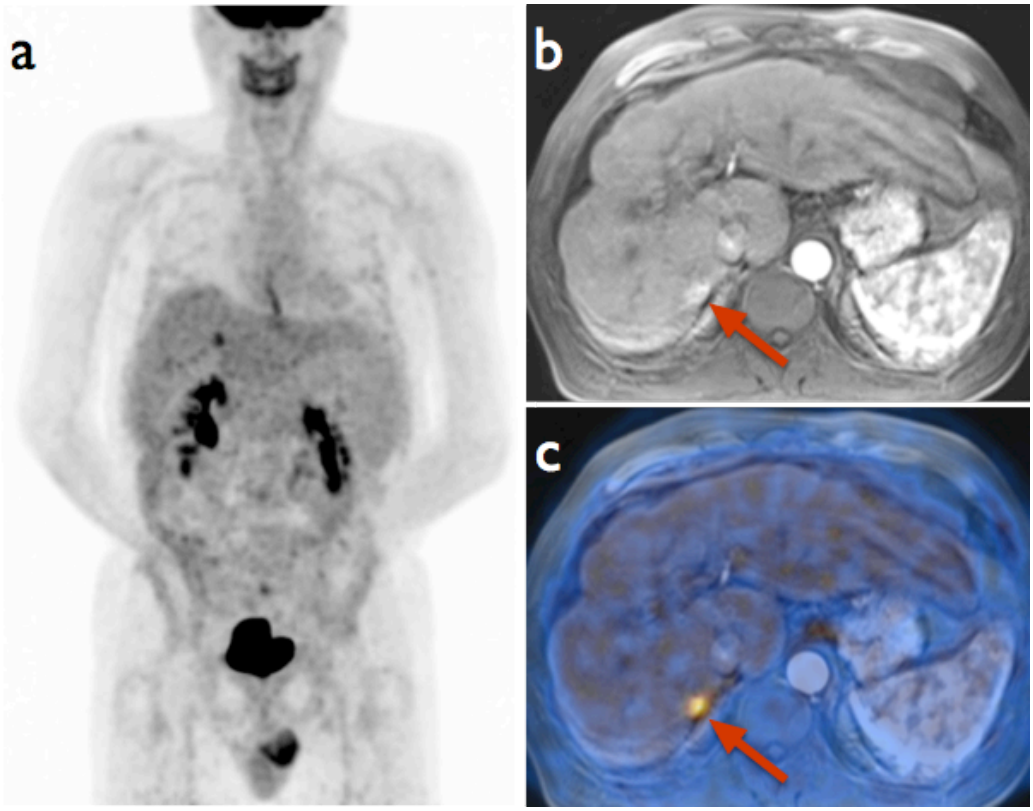


Figure 11. Exemple d'examen TEP positif.
Homme de 61 ans, présentant une lésion IRM du segment VII avec wash-out tardif en faveur d'un CHC, sur foie cirrhotique (cirrhose éthylique).
a. TEP-TDM au ^{18}F-FDG : vue antérieure du MIP. Le parenchyme hépatique est hétérogène avec un foyer d'hyperfixation au niveau hépatique.
b. IRM hépatique en coupe axiale, en séquence T1, phase artérielle après injection de contraste gadoliné. Présence d'une prise de contraste nodulaire au niveau du segment VII (flèche rouge) avec wash-out tardif.
c. TEP-TDM au ^{18}F-FDG fusionnée sur la même coupe axiale d'IRM. Franc foyer hypermétabolique en regard de la lésion décrite à l'IRM.
(Images CHU Tours)

L'exploration corps entier a permis de mettre en évidence également des foyers hypermétaboliques en périphérie de lésions de CHC précedemment traitées par chimioembolisation ou radiofréquence. Dans deux cas, des adénopathies portes ou coelio-mésentériques hypermétaboliques ont été visualisées. Un examen a mis en évidence une métastase surrénalienne. Une dernière exploration a découvert des foyers pleuraux suspects, dans un contexte d'exposition à l'amiante.

Le SUVmax hépatique était plus élevé sur foie sain (SUVmax 2,85 ± déviation standard 0,58) par rapport à celui mesuré en cas de cirrhose (SUVmax 2,62 ± déviation standard 0,54). (Figure 12) Cependant cette différence n'était pas statistiquement significative (p=0,36).

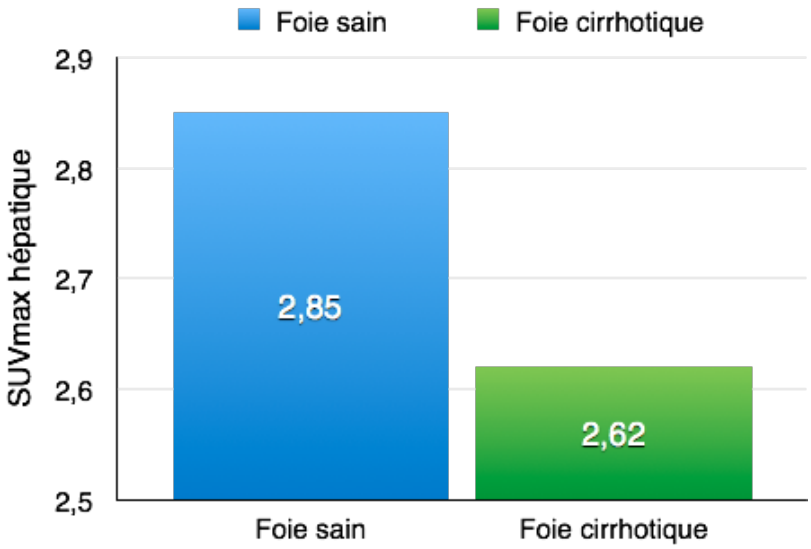


Figure 12. SUVmax hépatique sur foie sain et sur foie cirrhotique
Vert : SUVmax hépatique sur foie cirrhotique ; bleu : SUVmax hépatique sur foie sain
Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes. (p=0,36)

2.2. Résultats de l'exploration TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans la population transplantée

Parmi les 34 patients transplantés, 10 avaient un examen au ^{18}F-FDG positif. Le ratio SUVmax T/F était en moyenne (± DS) de 1,34 ± 0,27. Parmi les 10 patients du groupe TEP positif, 6 patients avaient un ratio SUVmax T/F supérieur à 1,15.

Chez un des patients, l'examen anatomopathologique de l'explant a mis en évidence un faux-positif de l'IRM et de la TEP (nodule de régénération).

Tableau 4. Résultats de l'examen TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans la population transplantée.

Critères	Valeur	%
Examens TEP-TDM positif : TEP+	10	29 %
Sans lésion suspecte au TDM ou en IRM	0	0 %
Avec lésions suspectes au TDM ou en IRM (wash-out)	10	100 %
SUVmax hépatique (valeur moyenne ± DS)	2,27 ± 0,43	
SUVmax T/F (valeur moyenne ± DS)	1,34 ± 0,27	
Nombre de cas avec SUVmax T/F > 1,15	6	
Examens TEP-TDM négatif : TEP-	24	71 %
Sans lésion suspecte au TDM ou en IRM	9	37 %
Avec lésions suspectes au TDM ou en IRM (wash-out)	15	63 %
SUVmax hépatique (valeur moyenne ± DS)	2,42 ± 0,49	

Les caractéristiques de la sous-population transplantée sont globalement superposables à celle de la population initiale adressée pour bilan pré-transplantation hépatique (n=74).

2.3. Confrontation anatomopathologique des résultats de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans la population transplantée

Nous avons souhaité évaluer la corrélation entre la positivité de l'examen TEP et les paramètres issus de l'examen anatomopathologique, notamment le degré de différenciation tumorale et la présence d'emboles néoplasiques (quand il existait une lésion tumorale résiduelle sur l'explant hépatique). Sur les 34 explants hépatiques, 27 ont montré des lésions de CHC à l'examen anatomopathologique (Figure 13). L'analyse descriptive des caractéristiques anatomopathologiques, en fonction de la positivité de l'examen TEP, est présentée dans le Tableau 5.

Tableau 5. Corrélations anatomopathologiques des caractéristiques TEP des lésions de CHC

Caractéristiques TEP des lésions de CHC		TEP négatif	TEP positif, ratio SUVmax T/F <1,15	TEP positif, ratio SUVmax T/F >1,15
Nombre d'examens avec lésions de CHC à l'examen anatomopathologique		**18**	**3**	**6**
Degré de différenciation	**Bien à très bien différencié**	11	1	0
	Moyennement différencié	7	2	5
	Peu différencié	0	0	1
Emboles vasculaires	**Présence**	2	2	4
	Absence	16	1	2
Critères de Milan	**Milan +**	13	1	2
	Milan -	5	2	3

Groupe Milan + : ≤ 3 tumeurs ≤ 3cm OU tumeur unique ≤ 5cm OU envahissement macro-vasculaire
Groupe Milan - : Tumeurs dépassant les critères de Milan ci dessus

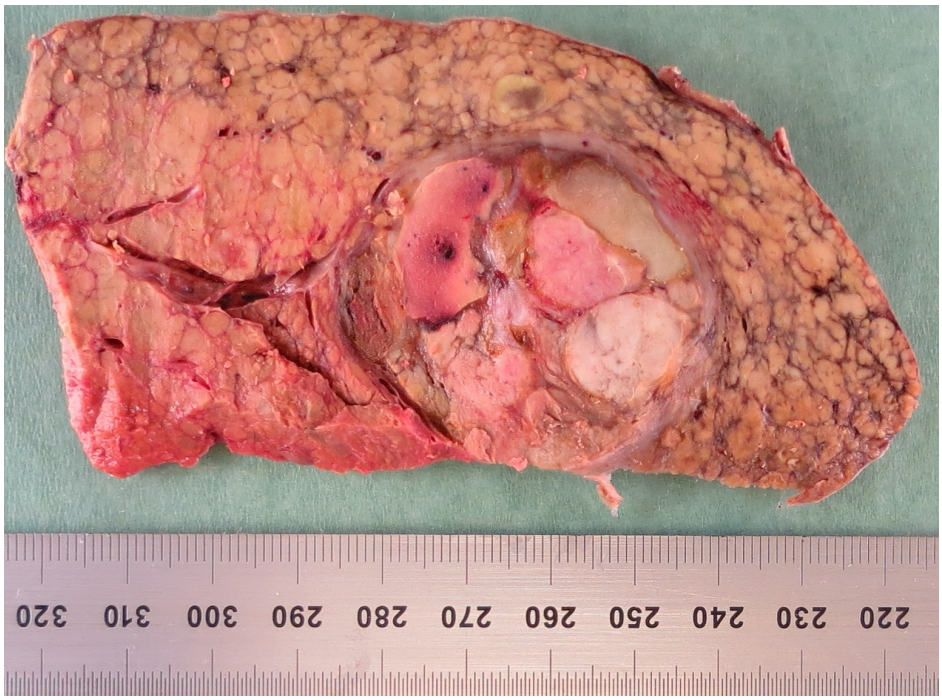


Figure 13. Vue macroscopique d'un nodule de CHC moyennement différencié, encaspulé, polychrome, sur foie cirrhotique (cirrhose macro et micro-nodulaire)
Service d'Anatomie et Cytologie pathologiques, CHU Trousseau, Dr I Orain

Parmi les examens TEP négatifs, 61% des lésions de CHC étaient de type bien à très bien différencié. Il n'y avait aucune forme peu différenciée. (Figure 14)

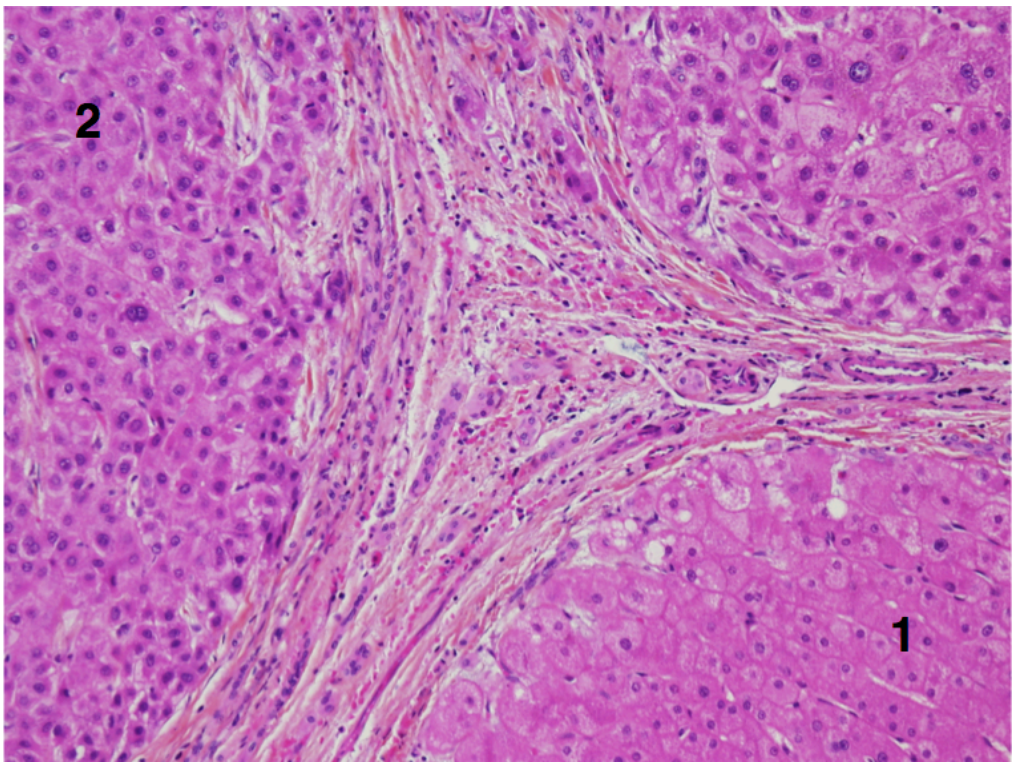


Figure 14. Vue microscopique d'un CHC bien différencié.
Coloration HES. Service d'Anatomie et Cytologie pathologiques, CHU Trousseau, Dr I Orain
1 : Foie sain.
2 : Nodule de CHC bien différencié avec organisation en travées hépatoïdes épaisses. Atypies cellulaires légères.

En considérant les examens TEP positifs, la majorité de ceux dont le rapport SUVmax T/F était inférieur à 1,15 correspondait à un phénotype tumoral moyennement différencié (67%) (Figure 15). Ce pourcentage s'élevait même à 83% dans le groupe TEP positif avec rapport SUVmax T/F supérieur à 1,15. (Figure 16) Dans ce dernier groupe, il n'existait plus de phénotype tumoral bien différencié ; en revanche, un patient (17%) avait un phénotype tumoral peu différencié. (Figure 17) Ce patient était un cas complexe, ayant bénéficié d'un traitement d'attente par chimioembolisation. L'analyse de l'explant hépatique a mis en évidence des foyers de nécrose tumorale, avec un phénotype de CHC peu différencié d'un des foyers tumoraux. Il existait également un nodule tumoral de cholangiocarcinome.

Une autre forme histologique particulière a été retrouvée dans le groupe TEP+ : il s'agissait d'un carcinome fibrolamellaire, forme rare de CHC bien différencié, survenant chez l'adulte jeune.

La majorité des patients TEP- répondaient aux critères de Milan à l'examen anatomopathologique (une lésion de taille ≤ 5 cm de diamètre, ou 3 lésions ≤ 3 cm de diamètre chacune, sans envahissement vasculaire macroscopique).

L'analyse statistique montre une relation significative entre la positivité de l'examen TEP, et notamment l'intensité de fixation tumorale, et le phénotype tumoral retrouvé à l'examen anatomo-pathologique (p<0,05).

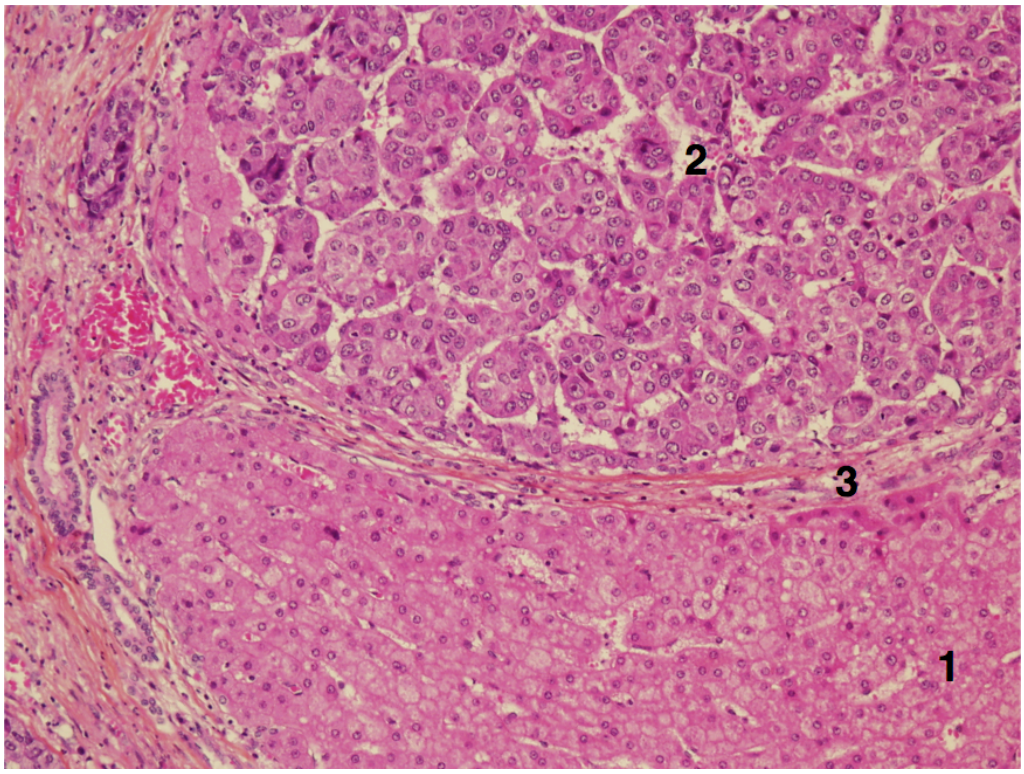


Figure 15. Vue microscopique d'un CHC moyennement différencié.
Coloration HES. Service d'Anatomie et Cytologie pathologiques, CHU Trousseau, Dr I Orain
1 : Foie sain.
2 : Nodule de CHC moyennement différencié sans travées visibles, limité par une pseudo-capsule (**3**). Organisation pseudoglandulaire. Atypies cellulaires plus marquées.

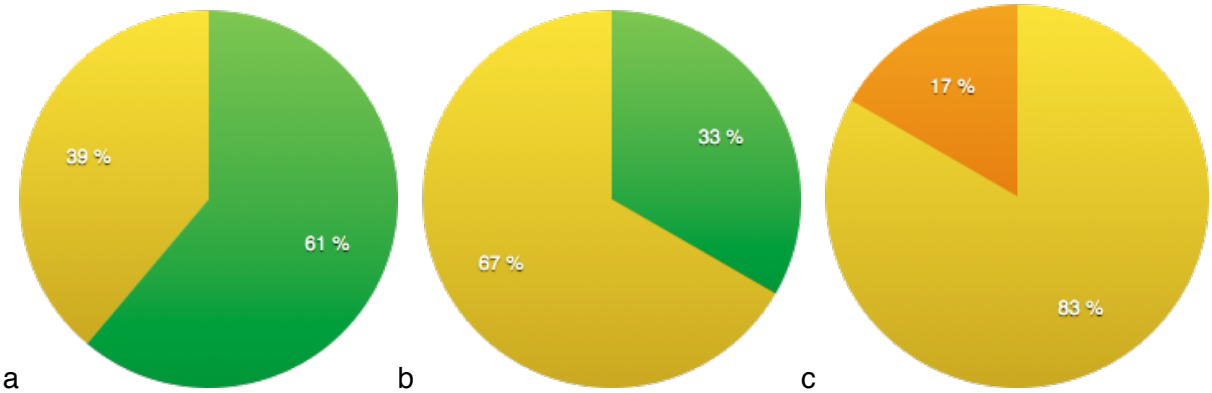


Figure 16. Répartition des caractéristiques anatomopathologiques - degré de différenciation
Vert : tumeur bien à très bien différenciée ; jaune : tumeur moyennement différenciée ; orange : tumeur peu différenciée
a. Patients ayant un examen ^{18}F-FDG négatif : 61% étaient des tumeurs de type bien différenciée
b. Patients ayant un examen ^{18}F-FDG positif, avec ratio SUVmax T/F < 1,15 : 67% étaient des tumeurs moyennement différenciées
c. Patients ayant un examen ^{18}F-FDG positif, avec ratio SUVmax T/F > 1,15 : 83% étaient des tumeurs moyennement différenciées et 17% des tumeurs étaient indifférenciées

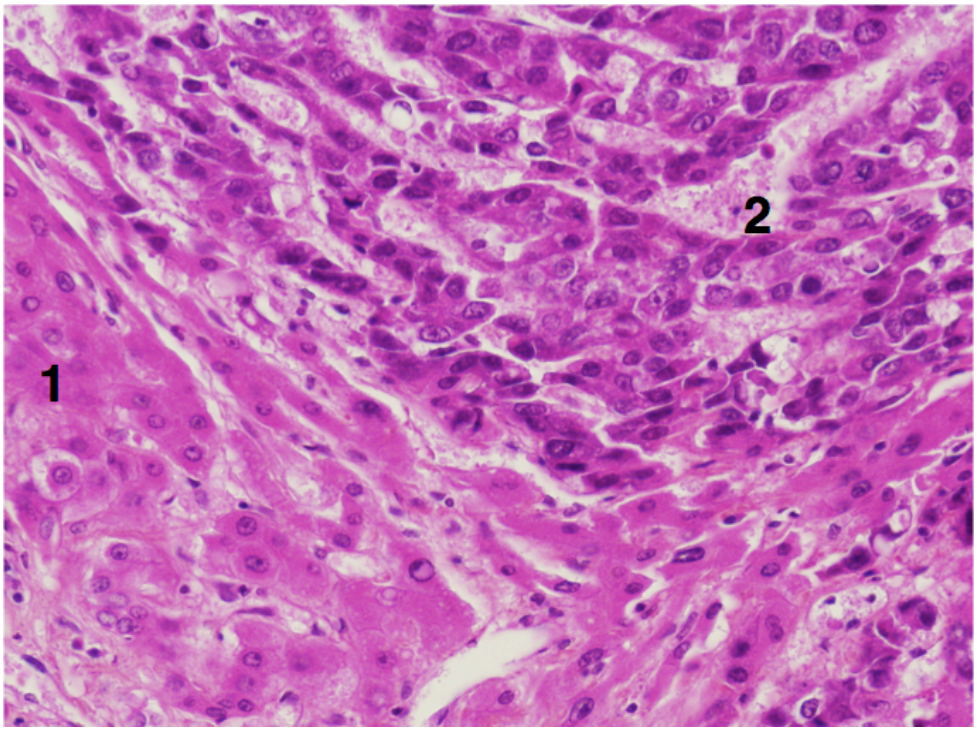
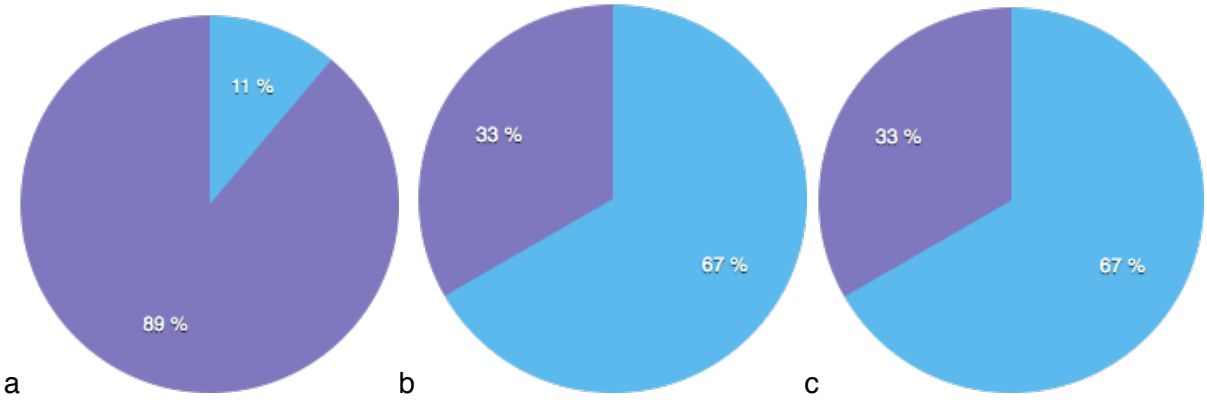


Figure 17. Vue microscopique d'un CHC peu différencié.
Coloration HES. Service d'Anatomie et Cytologie pathologiques, CHU Trousseau, Dr I Orain
1 : Foie sain.
2 : Nodule de CHC peu différencié avec amas de cellules très atypiques.

En ce qui concerne la présence d'emboles vasculaires, quand l'examen TEP était négatif, la majorité des analyses anatomopathologiques ne mettaient pas en évidence d'emboles vasculaires tumoraux (89% des cas). En revanche, dès qu'il existait un hypermétabolisme glucidique tumoral, l'examen de l'explant retrouvait des emboles vasculaires dans 67% des cas. (Figures 18 et 19) Cette association est statistiquement significative (p<0,05).



a b c

Figure 18. Répartition des caractéristiques anatomopathologiques - emboles vasculaires
Violet : absence d'embole vasculaire néoplasique ; bleu : présence d'emboles vasculaires
a. Patients ayant un examen ^{18}F-FDG négatif : 89% n'avaient pas d'embole vasculaire
b. Patients ayant un examen ^{18}F-FDG positif, avec ratio SUVmax T/F < 1,15 : 67% avaient des emboles vasculaires
c. Patients ayant un examen ^{18}F-FDG positif, avec ratio SUVmax T/F > 1,15 : 67% avaient des emboles vasculaires

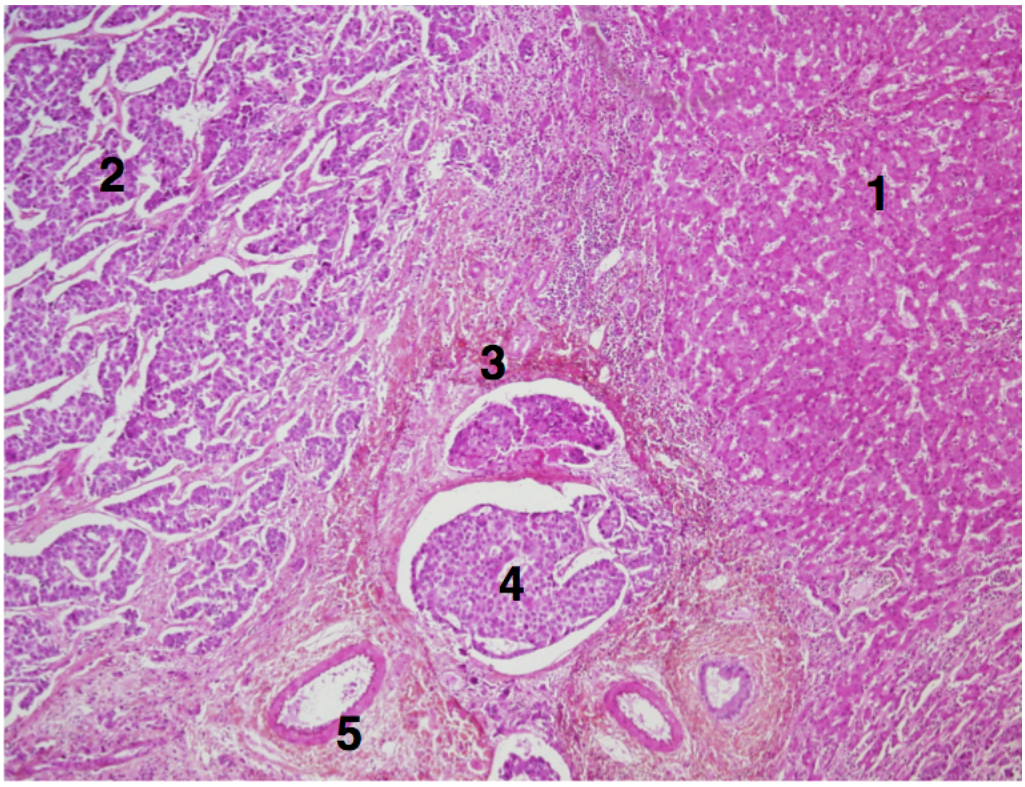


Figure 19. Vue microscopique d'un embole vasculaire.
Service d'Anatomie et Cytologie pathologiques, CHU Trousseau, Dr I Orain
Coloration Orcéine.
1 : Foie sain.
2 : Nodule de CHC moyennement différencié.
3 : Paroi veineuse (dont les fibres élastiques prennent la coloration à l'Orcéine) au sein du tissu conjonctif.
4 : Embole tumoral au sein de la veine
5 : Artériole au sein du tissu conjonctif

2.4. Survie globale et survie sans récidive chez les patients transplantés

La survie globale a été analysée de façon descriptive. Parmi les 34 patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique, 2 sont décédés au décours du geste opératoire (hématome cérébral en post-opératoire immédiat, insuffisance respiratoire majeure). Parmi les 32 patients transplantés suivis, un patient est décédé, sept mois après la greffe, des suites d'abcès cérébraux dans un contexte de réactivation virale C. Ce patient faisait partie du groupe TEP négatif.

Concernant la survenue de récidives, nous avons réalisé une analyse de type Kaplan Meier (Figure 20). Une seule récidive, précoce (4 mois), a été diagnostiquée, chez une patiente du groupe TEP positif. Précisons que le ratio d'intensité de fixation SUVmax T/F était chez cette patiente mesuré à 1,64. De même, cette patiente dépassait les critères de Milan histologiques (tumeur multifocale).

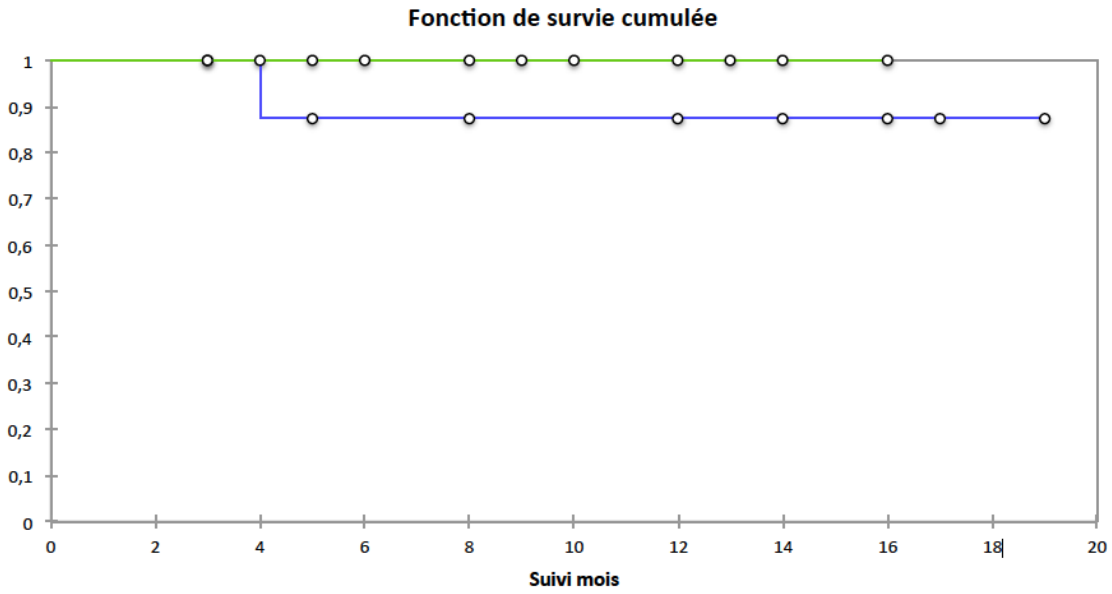


Figure 20. Courbe de survie sans récidive après transplantation hépatique selon le statut TEP
Vert : groupe TEP négatif ; bleu : groupe TEP positif

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en terme de survenue de récidives entre les deux groupes (p=0,097).

3.Discussion

L'objectif principal de l'étude était d'analyser la survie sans récidive après transplantation hépatique, selon la positivité de l'examen au ^{18}F-FDG. En effet, la tendance actuelle est à l'extension des indications de transplantation hépatique pour CHC, au delà des critères de Milan. Il est donc utile de développer des outils pronostiques, permettant d'identifier les patients avec une tumeur agressive à haut risque de récidive. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en terme de survie entre les deux groupes. Cependant, une seule récidive précoce a été observée, et correspondait à un examen TEP positif avec un ratio SUVmax T/F supérieur à 1,15. Ces résultats sont en accord avec les quelques études déjà publiées, où l'hypermétabolisme pré-transplantation du CHC était associé à un risque accru de récidive [69-73]. La plupart des analyses étaient visuelles. Il est difficile d'établir un seuil, de part la variabilité de l'activité hépatique (influencée également par une hépatopathie sous jacente), mais également en raison des différentes caractéristiques techniques des machines.

Nous avons mis en évidence une association statistiquement significative entre les caractéristiques TEP et anatomopathologiques des tumeurs : les examens TEP positifs

correspondaient davantage à des CHC de phénotype moyennement ou peu différenciés, plus souvent associés à la présence d'emboles vasculaires. Nos données sont concordantes avec la littérature : Lee et al. [69], Kornberg et al. [68, 71] and Pant et al. [86] montrent une association entre la positivité de la TEP au ^{18}F-FDG et le degré de différenciation du CHC. De même, il a déjà été démontré une association significative entre la TEP et l'invasion vasculaire [68-70, 73, 87], avec un hazard ratio à 13,4 dans l'étude de Kornberg et al. [68].

En effet, la récurrence après transplantation semble due à la dispersion de cellules cancéreuses dans la circulation systémique, notamment au cours de l'explantation du foie [88, 89]. L'invasion vasculaire est ainsi considérée comme le facteur pronostique le plus important. [68, 74-76, 90] Outre l'invasion macro-vasculaire, visible sur les examens morphologiques, l'invasion micro-vasculaire est tout aussi importante, mais n'est visible qu'à l'examen anatomopathologique [75]. Notre étude vient confirmer la valeur prédictive de l'invasion microvasculaire de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans le bilan pré-transplantation hépatique, et donc sa valeur pronostique.

Le degré de différenciation est parfois difficile à établir de façon valable à l'examen anatomopathologique, en raison de la nécrose tumorale liée aux traitements d'attente. Nous avons également eu un cas où l'examen histologique des nodules tumoraux a montré un nodule de cholangiocarcinome, en plus des autres nodules de CHC. Le cholangiocarcinome est connu pour être hypermétabolique en ^{18}F-FDG [91]. A côté des hépatocarcinomes, l'examen histologique peut parfois mettre en évidence des nodules tumoraux qui s'avèrent être une tumeur mixte (hépatocholangiocarcinome). Le comportement métabolique en TEP-TDM au ^{18}F-FDG ou à la ^{18}F-Choline pourrait apporter des informations supplémentaires dans l'exploration de ces tumeurs.

Parmi tous les examens au ^{18}F-FDG demandés pour bilan pré-transplantation hépatique (n=74), 30% étaient positifs. Ce chiffre est en accord avec les données précédemment publiées sur l'intérêt de la TEP dans cette indication : de 28,8% (soit 55 examens positifs sur 191) dans l'étude de Lee et al. [69], jusqu'à 38,5% (soit 35 examens positifs sur 91) dans l'étude de Kornberg et al. [72].

La sensibilité de détection du CHC a été calculée dans notre étude à 39% (en prenant pour gold standard l'IRM hépatique réalisée dans le même temps). Ce chiffre reste faible, notamment par rapport aux données rapportées dans la littérature (de 50 à 70%, [44-46]). Park et al. notent que la sensibilité de détection varie selon la taille et le degré de différenciation tumorale (de 27,2% à 92,8% pour les plus volumineuses lésions et les plus indifférenciées) [47]. En effet, la faible sensibilité globale de détection du CHC est à rapprocher, entre autres, du niveau d'expression de la glucose-6-phosphatase. Ainsi les

CHC bien différenciés expriment comme le tissu hépatique normal cet enzyme, à la différence des CHC peu différenciés, où l'expression de la glucose-6-phosphatase est faible, et donc l'accumulation du ^{18}F-FDG importante.

Notre faible sensibilité peut s'expliquer de plusieurs façons : tout d'abord, pour une raison technique ; nous avons repris les examens TEP réalisés sur une même caméra, de type Gemini Dual Philips®, installée en 2003. Les caractéristiques techniques ont été nettement améliorées sur les nouveaux systèmes d'imagerie TEP, et il serait intéressant de confronter ces mesures aux données obtenues sur un tomographe de dernière génération. Par ailleurs, il existe également un biais de recrutement. En effet, les patients référés et inclus dans notre analyse sont des candidats potentiels à la transplantation. Ainsi, on peut imaginer que les CHC agressifs et peu différenciés (et donc avides en ^{18}F-FDG) ont moins bénéficié du bilan pré transplantation.

Nous avons également profité de notre base de données d'examens pour s'intéresser à la captation hépatique du ^{18}F-FDG du foie cirrhotique par rapport au foie sain. Nous avons montré un SUVmax hépatique plus bas chez les sujets cirrhotiques. La différence n'était pas significative, en partie en raison du faible nombre de sujets avec foie sain dans notre étude. Ce résultat est en accord avec une étude récente qui a montré un SUVmoyen et une glycolyse hépatique globale abaissés en cas de cirrhose, pouvant s'expliquer par la fibrose et une diminution de l'activité métabolique hépatique [92].

Les principales limites de notre étude viennent de son caractère rétrospectif, de la taille limitée des sous-groupes, et enfin de la durée moyenne de suivie. De plus, nous n'avons pas répété les examens TEP pendant la durée d'attente de transplantation. En moyenne, l'intervalle entre le bilan pré-transplantation et la greffe était de 360 jours (± 186 jours DS). D'autre part, comme nous l'avons signalé, les examens TEP ont été réalisés sur un tomographe d'ancienne génération. Il pourrait être intéressant de comparer ces résultats aux performances d'un système d'imagerie TEP de dernière génération (tel que l'Ingenuity Time of Flight de Philips®), sans et avec injection de produit de contraste iodé. De même, comme nous l'avons rappelé dans notre revue de littérature, la TEP-TDM avec d'autres radiopharmaceutiques, tel que la ^{18}F-Choline pourrait être intéressante, notamment pour l'étude des CHC de type bien différencié. Une collaboration étroite avec les anatomopathologistes pourrait permettre de confronter les phénotypes tumoraux aux résultats des deux explorations TEP. Enfin, il paraît intéressant de poursuivre la surveillance de ce groupe de patients, notamment pour mettre en évidence la survenue de récidives plus tardives.

CONCLUSION

Les données analysées dans cette étude rétrospective, en accord avec celles issues de la littérature, suggèrent que l'hypermétabolisme glucidique du CHC est un indicateur fiable du degré de différenciation tumorale et de l'invasion microvasculaire. Nous avons observé une association entre l'hypermétabolisme glucidique et le risque de récurrence après transplantation hépatique.

Outre l'identification de localisations secondaires extra-hépatiques du CHC ou la recherche d'une autre néoplasie, la TEP-TDM au ^{18}F-FDG, réalisée dans le bilan pré-transplantation hépatique, apporte une valeur pronostique nette chez ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Borie, F., et al., *Primitive liver cancers: epidemiology and geographical study in France.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2009. **21**(9): p. 984-9.
2. Forner, A., J.M. Llovet, and J. Bruix, *Hepatocellular carcinoma.* Lancet, 2012. **379**(9822): p. 1245-55.
3. Belot A, G.P., Bossard N et al, *Cancer Incidence and mortality in France over the period 1980-2005.* Rev Epidemiol Santé Publique, 2008. **56**: p. 159-75.
4. Sherman, M., *Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis.* Semin Liver Dis, 2010. **30**(1): p. 3-16.
5. Fattovich, G., et al., *Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors.* Gastroenterology, 2004. **127**(5 Suppl 1): p. S35-50.
6. Bruno, S., et al., *Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study.* Hepatology, 2007. **45**(3): p. 579-87.
7. Rosa, I.D., J.; Renard, P. et al, *Etude longitudinale descriptive de la prise en charge des CHC en France : CHANGH. Résultats préliminaires*, in *JFHOD*. 2010.
8. Donato, F., et al., *Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women.* Am J Epidemiol, 2002. **155**(4): p. 323-31.
9. Chen, C.J., et al., *Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level.* JAMA, 2006. **295**(1): p. 65-73.
10. Kasahara, A., et al., *Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. Osaka Liver Disease Study Group.* Hepatology, 1998. **27**(5): p. 1394-402.
11. Hutchinson, S.J., S.M. Bird, and D.J. Goldberg, *Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2005. **3**(11): p. 1150-9.
12. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults.* N Engl J Med, 2003. **348**(17): p. 1625-38.
13. Baffy, G., E.M. Brunt, and S.H. Caldwell, *Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace.* J Hepatol, 2012. **56**(6): p. 1384-91.
14. Ertle, J., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis.* Int J Cancer, 2011. **128**(10): p. 2436-43.
15. Chuang, S.C., et al., *Interaction between cigarette smoking and hepatitis B and C virus infection on the risk of liver cancer: a meta-analysis.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010. **19**(5): p. 1261-8.
16. Zucman-Rossi, J., et al., *Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC.* Hepatology, 2006. **43**(3): p. 515-24.
17. Tajima, T., et al., *Sequential hemodynamic change in hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: CT angiography and pathologic correlation.* AJR Am J Roentgenol, 2002. **178**(4): p. 885-97.

18. Namasivayam, S., et al., *Hypervascular hepatic focal lesions: spectrum of imaging features.* Curr Probl Diagn Radiol, 2007. **36**(3): p. 107-23.
19. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma: an update.* Hepatology, 2011. **53**(3): p. 1020-2.
20. Trinchet, J.C. and M. Beaugrand, *Is there an ideal prognostic classification for hepatocellular carcinoma? The quest for the Holy Grail.* J Hepatol, 2010. **53**(1): p. 23-4.
21. Dilou, N., B. Patouillard, and J.C. Audigier, *[Staging systems in hepatocellular carcinoma].* Gastroenterol Clin Biol, 2004. **28**(4): p. 359-66.
22. ; Available from: http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-7.pdf.
23. Fares, N. and J.M. Peron, *[Epidemiology, natural history, and risk factors of hepatocellular carcinoma].* Rev Prat, 2013. **63**(2): p. 216-7, 220-2.
24. Luciani, A., et al., *[Imaging nodules within cirrhotic liver: how do I do it?].* J Radiol, 2007. **88**(7-8 Pt 2): p. 1073-90.
25. Cherblanc, V. and B. Guiu, *[Diagnosis of hepatocellular carcinoma].* Rev Prat, 2013. **63**(2): p. 226-8.
26. Hussain, S.M., C. Reinhold, and D.G. Mitchell, *Cirrhosis and lesion characterization at MR imaging.* Radiographics, 2009. **29**(6): p. 1637-52.
27. Forner, A., et al., *Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma.* Hepatology, 2008. **47**(1): p. 97-104.
28. *Consensus conference: Indications for Liver Transplantation, January 19 and 20, 2005, Lyon-Palais Des Congres: text of recommendations (long version).* Liver Transpl, 2006. **12**(6): p. 998-1011.
29. Mazzaferro, V., et al., *Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience.* Liver Transpl, 2011. **17 Suppl 2**: p. S44-57.
30. Yao, F.Y., et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging.* Am J Transplant, 2007. **7**(11): p. 2587-96.
31. Decaens, T., et al., *Role of immunosuppression and tumor differentiation in predicting recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a multicenter study of 412 patients.* World J Gastroenterol, 2006. **12**(45): p. 7319-25.
32. Lang, H., et al., *Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis.* Br J Surg, 2005. **92**(2): p. 198-202.
33. *EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma.* J Hepatol, 2012. **56**(4): p. 908-43.
34. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma.* Hepatology, 2005. **42**(5): p. 1208-36.
35. Cherqui, D., et al., *Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation.* Ann Surg, 2009. **250**(5): p. 738-46.

36. Giovannini, M., *[Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: what is the best technique?].* Gastroenterol Clin Biol, 2007. **31**(3): p. 347-53.
37. Camma, C., et al., *Treatment of hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis with radio-frequency thermal ablation (RFTA): a prospective study.* J Hepatol, 2005. **42**(4): p. 535-40.
38. Cho, Y.K., et al., *Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies.* Hepatology, 2009. **49**(2): p. 453-9.
39. Livraghi, T., et al., *Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice?* Hepatology, 2008. **47**(1): p. 82-9.
40. Bruix, J., M. Sala, and J.M. Llovet, *Chemoembolization for hepatocellular carcinoma.* Gastroenterology, 2004. **127**(5 Suppl 1): p. S179-88.
41. Llovet, J.M. and J. Bruix, *Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival.* Hepatology, 2003. **37**(2): p. 429-42.
42. Llovet, J.M., et al., *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma.* N Engl J Med, 2008. **359**(4): p. 378-90.
43. Edeline, J., et al., *Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma.* Cancer, 2012. **118**(1): p. 147-56.
44. Delbeke, D., et al., *Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography.* Arch Surg, 1998. **133**(5): p. 510-5; discussion 515-6.
45. Khan, M.A., et al., *Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma.* J Hepatol, 2000. **32**(5): p. 792-7.
46. Trojan, J., et al., *Fluorine-18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma.* Am J Gastroenterol, 1999. **94**(11): p. 3314-9.
47. Park, J.W., et al., *A prospective evaluation of 18F-FDG and 11C-acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma.* J Nucl Med, 2008. **49**(12): p. 1912-21.
48. Sharma, B., A. Martin, and I. Zerizer, *Positron emission tomography-computed tomography in liver imaging.* Semin Ultrasound CT MR, 2013. **34**(1): p. 66-80.
49. Torizuka, T., et al., *In vivo assessment of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma with FDG-PET.* J Nucl Med, 1995. **36**(10): p. 1811-7.
50. Wolfort, R.M., et al., *Role of FDG-PET in the evaluation and staging of hepatocellular carcinoma with comparison of tumor size, AFP level, and histologic grade.* Int Surg, 2010. **95**(1): p. 67-75.
51. Shiomi, S. and J. Kawabe, *Clinical applications of positron emission tomography in hepatic tumors.* Hepatol Res, 2011. **41**(7): p. 611-7.
52. Bernstine, H., et al., *FDG PET/CT early dynamic blood flow and late standardized uptake value determination in hepatocellular carcinoma.* Radiology, 2011. **260**(2): p. 503-10.
53. Schierz, J.H., et al., *Early dynamic 18F-FDG PET to detect hyperperfusion in hepatocellular carcinoma liver lesions.* J Nucl Med, 2013. **54**(6): p. 848-54.

54. Nakashima, T., et al., *Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan. 232 Consecutive cases autopsied in ten years.* Cancer, 1983. **51**(5): p. 863-77.
55. Yuki, K., et al., *Growth and spread of hepatocellular carcinoma. A review of 240 consecutive autopsy cases.* Cancer, 1990. **66**(10): p. 2174-9.
56. Fukutomi, M., et al., *Increased incidence of bone metastases in hepatocellular carcinoma.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2001. **13**(9): p. 1083-8.
57. Katyal, S., et al., *Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma.* Radiology, 2000. **216**(3): p. 698-703.
58. Sugiyama, M., et al., *18F-FDG PET in the detection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma.* J Gastroenterol, 2004. **39**(10): p. 961-8.
59. Nagaoka, S., et al., *Value of fusing PET plus CT images in hepatocellular carcinoma and combined hepatocellular and cholangiocarcinoma patients with extrahepatic metastases: preliminary findings.* Liver Int, 2006. **26**(7): p. 781-8.
60. Kawaoka, T., et al., *FDG positron emission tomography/computed tomography for the detection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma.* Hepatol Res, 2009. **39**(2): p. 134-42.
61. Lin, C.Y., et al., *18F-FDG PET or PET/CT for detecting extrahepatic metastases or recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis.* Eur J Radiol, 2012. **81**(9): p. 2417-22.
62. Hiraoka, A., et al., *Importance of screening for synchronous malignant neoplasms in patients with hepatocellular carcinoma: impact of FDG PET/CT.* Liver Int, 2013. **33**(7): p. 1085-91.
63. Torizuka, T., et al., *Value of fluorine-18-FDG-PET to monitor hepatocellular carcinoma after interventional therapy.* J Nucl Med, 1994. **35**(12): p. 1965-9.
64. Paudyal, B., et al., *Early diagnosis of recurrent hepatocellular carcinoma with 18F-FDG PET after radiofrequency ablation therapy.* Oncol Rep, 2007. **18**(6): p. 1469-73.
65. Wang, X.Y., et al., *Value of (1)(8)F-FDG-PET/CT in the detection of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy or radiofrequency ablation: a comparative study with contrast-enhanced ultrasound.* J Dig Dis, 2013. **14**(8): p. 433-8.
66. Kim, Y.K., et al., *Usefulness 18F-FDG positron emission tomography/computed tomography for detecting recurrence of hepatocellular carcinoma in posttransplant patients.* Liver Transpl, 2010. **16**(6): p. 767-72.
67. Seo, S., et al., *Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts tumor differentiation, P-glycoprotein expression, and outcome after resection in hepatocellular carcinoma.* Clin Cancer Res, 2007. **13**(2 Pt 1): p. 427-33.
68. Kornberg, A., et al., *18F-FDG-uptake of hepatocellular carcinoma on PET predicts microvascular tumor invasion in liver transplant patients.* Am J Transplant, 2009. **9**(3): p. 592-600.
69. Lee, S.D., et al., *(18)F-FDG-PET/CT predicts early tumor recurrence in living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma.* Transpl Int, 2013. **26**(1): p. 50-60.

70. Lee, J.W., et al., *Prediction of tumor recurrence by 18F-FDG PET in liver transplantation for hepatocellular carcinoma.* J Nucl Med, 2009. **50**(5): p. 682-7.
71. Kornberg, A., et al., *Increased 18F-FDG uptake of hepatocellular carcinoma on positron emission tomography independently predicts tumor recurrence in liver transplant patients.* Transplant Proc, 2009. **41**(6): p. 2561-3.
72. Kornberg, A., et al., *Patients with non-[18 F]fludeoxyglucose-avid advanced hepatocellular carcinoma on clinical staging may achieve long-term recurrence-free survival after liver transplantation.* Liver Transpl, 2012. **18**(1): p. 53-61.
73. Yang, S.H., et al., *The role of (18)F-FDG-PET imaging for the selection of liver transplantation candidates among hepatocellular carcinoma patients.* Liver Transpl, 2006. **12**(11): p. 1655-60.
74. Jonas, S., et al., *Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis.* Hepatology, 2001. **33**(5): p. 1080-6.
75. Esnaola, N.F., et al., *Predictors of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma who are candidates for orthotopic liver transplantation.* J Gastrointest Surg, 2002. **6**(2): p. 224-32; discussion 232.
76. Shah, S.A., et al., *Does microvascular invasion affect outcomes after liver transplantation for HCC? A histopathological analysis of 155 consecutive explants.* J Gastrointest Surg, 2007. **11**(4): p. 464-71.
77. Ho, C.L., S.C. Yu, and D.W. Yeung, *11C-acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses.* J Nucl Med, 2003. **44**(2): p. 213-21.
78. Larsson, P., et al., *Adding 11C-acetate to 18F-FDG at PET Examination Has an Incremental Value in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma.* Mol Imaging Radionucl Ther, 2012. **21**(1): p. 6-12.
79. Hwang, K.H., et al., *Evaluation of patients with hepatocellular carcinomas using [(11)C]acetate and [(18)F]FDG PET/CT: A preliminary study.* Appl Radiat Isot, 2009. **67**(7-8): p. 1195-8.
80. Ho, C.L., et al., *Dual-tracer PET/CT imaging in evaluation of metastatic hepatocellular carcinoma.* J Nucl Med, 2007. **48**(6): p. 902-9.
81. Kuo, Y.T., et al., *In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of large focal hepatic lesions and metabolite change of hepatocellular carcinoma before and after transcatheter arterial chemoembolization using 3.0-T MR scanner.* J Magn Reson Imaging, 2004. **19**(5): p. 598-604.
82. Gharib, A.M., D. Thomasson, and K.C. Li, *Molecular imaging of hepatocellular carcinoma.* Gastroenterology, 2004. **127**(5 Suppl 1): p. S153-8.
83. Talbot, J.N., et al., *Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: a prospective comparison of 18F-fluorocholine and 18F-FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease.* J Nucl Med, 2010. **51**(11): p. 1699-706.
84. Bieze, M., et al., *Diagnostic accuracy of 18F-methyl-choline PET/CT for intra- and extrahepatic hepatocellular carcinoma.* Hepatology, 2013.
85. Kuang, Y., et al., *Metabolism of Radiolabeled Methionine in Hepatocellular Carcinoma.* Mol Imaging Biol, 2013.

86. Pant, V., I.B. Sen, and A.S. Soin, *Role of (1)(8)F-FDG PET CT as an independent prognostic indicator in patients with hepatocellular carcinoma.* Nucl Med Commun, 2013. **34**(8): p. 749-57.
87. Ahn, S.G., et al., *A survival benefit of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma identified by preoperative [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with well-preserved hepatic function.* Eur J Surg Oncol, 2013. **39**(9): p. 964-73.
88. Kar, S. and B.I. Carr, *Detection of liver cells in peripheral blood of patients with advanced-stage hepatocellular carcinoma.* Hepatology, 1995. **21**(2): p. 403-7.
89. Kienle, P., et al., *Detection of isolated disseminated tumor cells in bone marrow and blood samples of patients with hepatocellular carcinoma.* Arch Surg, 2000. **135**(2): p. 213-8.
90. Ishizaki, Y. and S. Kawasaki, *The evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma (past, present, and future).* J Gastroenterol, 2008. **43**(1): p. 18-26.
91. Tsurusaki, M., et al., *Clinical application of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for assessment and evaluation after therapy for malignant hepatic tumor.* J Gastroenterol, 2014. **49**(1): p. 46-56.
92. Hernandez-Martinez, A., et al., *Quantitative assessment of global hepatic glycolysis in patients with cirrhosis and normal controls using (18)F-FDG-PET/CT: a pilot study.* Ann Nucl Med, 2014. **28**(1): p. 53-9.

ANNEXE 1. CLASSIFICATIONS DIAGNOSTIQUES ET PRONOSTIQUES DU CHC ET DE LA CIRRHOSE.

Score de Child-Pugh de cirrhose :

Nombre de points	1	2	3
Ascite	Absente	Modérée	Tendue
Encéphalopathie	Absente	Modérée	Invalidante
Bilirubinémie (μmol/L)	< 35	35 - 50	> 50
Albuminémie (g/L)	> 35	28 - 35	< 28
TP (%)	> 50	40 - 50	< 40

Total : Score A = 5 à 6 points ; Score B = 7 à 9 points ; Score C = 10 à 15 points

Score Model of End Stage Liver Disease (MELD) permettant de grader la sévérité de l'insuffisance hépatique :

$$MELD = 3,8 \times \log_e (\text{bilirubine totale}) + 11,2 \times \log_e (\text{INR}) + 9,6 \times \log_e (\text{créatinine}) + 6,4$$

La bilirubine totale et la créatinine sont exprimées en mg/dL.

Plus le score MELD est élevé, plus l'insuffisance hépatique est sévère et plus le risque de décès sans transplantation hépatique est élevé.

Classification d'Okuda

Score	0	1
Extension tumorale	< 50% du parenchyme hépatique	≥ 50% du parenchyme hépatique
Ascite clinique	Non	Oui
Albuminémie (g/L)	≥ 30	< 30
Bilirubinémie (μmol/L)	≤ 50	> 50

Total : Stade I : 0 point ; Stade II : 1 ou 2 points ; Stade III : > 3 points

Classification du Barcelona Clinic Liver Cancer Group (BCLC)

Stade	Performance Status	Tumeur	Stade Okuda	Fonction hépatique
A : stade précoce				
A1	0	unique, < 5cm	I	normale
A2	0	unique, < 5cm	I	HTP, mais Bi normale
A3	0	unique, < 5cm	I	HTP, Bi ↑
A4	0	3 tumeurs, < 3cm	I-II	Child-Pugh A-B
B : stade intermédiaire	0	multinodulaire	I-II	Child-Pugh A-B
C : stade évolué	1-2	invasion vasculaire métastases	I-II	Child-Pugh A-B
D : stade terminal	3-4	indifférent	III	Child-Pugh C

Stade A et B : tous les critères doivent être remplis ; Stade C et D : un critère suffit.

HTP : hypertension portale ; Bi : bilirubinémie

Classification du Cancer of the Liver Italian Program (CLIP)

	Variables	Score
Classe Child-Pugh	A (5-6 points)	0
	B (7-9 points)	1
	C (10-15 points)	2
Morphologie tumorale	uninodulaire, extension ≤ 50%	0
	multinodulaire, extension ≤ 50%	1
	diffuse ou extension > 50%	2
Alphafoetoprotéine (μg/L)	< 400	0
	≥ 400	1
Thrombose portale	non	0
	oui	1

Score total de 0 à 6

ANNEXE 2. CLASSIFICATION DU CHC HISTOLOGIQUE SELON LES CRITÈRES OMS.

La classification histologique du CHC selon l'OMS repose sur le degré de différenciation tumorale.

CHC bien différencié :

Tumeurs souvent de petite taille (souvent < 2 cm). Les cellules présentent de légères atypies, avec discrète augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique. Les cellules sont organisées en travées hépatoïdes épaisses, avec quelques structures pseudoglandulaires ou pseudoacineuses et différenciation sinusoïdale conservée.

CHC moyennement différencié :

Tumeurs souvent de taille plus grande (> 3 cm). L'organisation est trabéculaire, avec plus de trois cellules d'épaisseur. Les atypies cellulaires sont plus marquées.

CHC peu différencié :

Très rare dans les tumeurs de petite taille. L'architecture est plus solide, en large amas. Les cellules tumorales présentent de volumineux noyaux pléiomorphes, avec un rapport nucléo-cytoplasmique inversé.

CHC indifférencié :

Les cellules tumorales, très atypiques, contiennent peu de cytoplasme, s'organisent en masses solides, sans architecture nette. La nature hépatocytaire n'est plus clairement identifiable.

L'OMS rappelle que 40% des nodules de 1 à 3 cm sont constitués de différents types tissulaires avec des degrés de différenciation variables. Les composantes les plus indifférenciées étant situées au centre des lésions tumorales.

d'après «WHO Classification of Tumours of the Digestive System»
Edited by Fred T. Bosman, Fatima Carneiro, Ralph H. Hruban, Neil D. Theise

ANNEXE 3. LA QUANTIFICATION EN TEP PAR LE SUV.

La valeur de fixation normalisée (SUV en anglais, pour *Standardized Uptake Value*) est l'index le plus communément utilisé pour caractériser la fixation du fluorodéoxyglucose (FDG) en TEP.

Le SUV se calcule comme le rapport de fixation dans un tissu d'intérêt (en kBq/mL) à un instant donné à la dose injectée au patient (en kBq) rapportée à son volume (en mL), en supposant que le patient a une masse volumique de 1g/mL.

$$\text{SUV} = \frac{\text{fixation (kBq/mL)}}{\text{dose injectée (kBq) / poids du patient (g)} \quad (1\text{mL} = 1\text{g})}$$

C'est donc une quantité sans dimension. Si le traceur se répartissait uniformément dans tout l'organisme, le SUV serait identique en tout point de l'organisme, et serait égal à 1. Tout écart du SUV à 1 traduit une répartition non uniforme du radiopharmaceutique dans le volume dans lequel il s'est distribué.

Il est important de noter que le numérateur représente la concentration de FDG mesurée. Cette concentration est estimée à partir de l'intensité de fixation du radiopharmaceutique ; ceci repose sur une relation de proportionnalité entre l'intensité du signal et la concentration tissulaire. Cette hypothèse de proportionnalité implique notamment de prendre en compte l'atténuation, la diffusion des photons, le mouvement du patient ou encore les paramètres physiques du système de détection. De même, le calcul du SUV intègre également la décroissance physique de l'activité entre l'heure d'injection et d'acquisition de la TEP.

d'après Irène Buvat, http://www.guillemet.org/irene/