



Traitement par chimioembolisation intra artérielle hépatique des métastases hépatiques de mélanomes uvéaux : étude rétrospective de 34 patients consécutifs

Xavier Carle

► To cite this version:

Xavier Carle. Traitement par chimioembolisation intra artérielle hépatique des métastases hépatiques de mélanomes uvéaux : étude rétrospective de 34 patients consécutifs. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01977469

HAL Id: dumas-01977469

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01977469>

Submitted on 10 Jan 2019

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

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

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE
NICE

Le Jeudi 5 juillet 2018

Par

Xavier CARLE

Né le 15 octobre 1988 à CANNES (06)

D.E.S Radiodiagnostic et Imagerie Médicale

**TRAITEMENT PAR CHIMIOEMBOLISATION INTRA
ARTERIELLE HEPATIQUE DES METASTASES HEPATQUES DE
MELANOMES UVEAUX : ETUDE RETROSPECTIVE DE 34
PATIENTS CONSÉCUTIFS**

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur Bernard PADOVANI

Président du Jury

Monsieur le Docteur Jean-Pierre CAUJOLLE

Assesseur

Monsieur le Docteur Lauris GASTAUD

Assesseur

Monsieur le Professeur Antoine THYSS

Assesseur

Monsieur le Professeur Patrick CHEVALLIER

Directeur de thèse

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

M. BAQUÉ Patrick

Vice-Doyen

M. BOILEAU Pascal

Assesseurs

M. ESNAULT Vincent
M. DELLAMONICA Jean
Mme BREUIL Véronique
M. MARTY Pierre

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M. ALBERTINI Marc
M. BALAS Daniel
M. BATT Michel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CANIVET Bertrand
M. CASSUTO Jill-patrice
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
Mme CRENESSE Dominique
M. DAR COURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DESNUELLE Claude
M. DOLISI Claude
M. . FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves

M. GRELLIER Patrick
M. GRIMAUD Dominique
M. HARTE Michel
M. INGLES AKIS Jean-André
M. JOURDAN Jacques
M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE FICHOUX Yves
Mme LEBRETON Elisabeth
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. ORTONE Jean-Paul
M. PRINGUEY Dominique
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. ZIEGLER Gérard

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Physiologie- médecine vasculaire
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHELIS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54.02)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	HURST Samia	Thérapeutique (48.04)
M.	PAPA Michel	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale (53.03)
Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS :

Aux membres du Jury :

A Monsieur le Président du jury, le Professeur Bernard PADOVANI,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.
J'ai eu le plaisir de débiter la radiologie à vos côtés et je tenais à vous exprimer toute ma gratitude pour votre accueil, vos enseignements et votre bienveillance lors de mes passages dans votre service. Votre expertise et votre professionnalisme suscitent mon admiration.
Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Directeur de Thèse, Monsieur le Professeur Patrick CHEVALLIER,

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en me proposant ce travail et espère en avoir été à la hauteur. Je vous remercie également pour cette année passée dans votre service où j'ai énormément appris et vraiment pris goût à la Radiologie Interventionnelle.
Être à vos côtés aura été un enseignement pour moi à tous les niveaux, de la radiologie diagnostique, à la technique en radiologie interventionnelle, incluant l'humanité envers les patients et le professionnalisme envers nos confrères. Vous resterez pour moi le modèle d'un Radiologue diagnosticien, interventionnel et clinicien.
Soyez assuré de mon admiration et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Antoine THYSS,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.
Je mesure tout l'honneur qui m'est fait de pouvoir bénéficier de votre attention, de votre expérience et de votre enseignement.
Que ce travail soit l'occasion de vous témoigner de ma profonde considération.

A Monsieur le Docteur Lauris GASTAUD,

Toujours disponible et sympathique, je te remercie pour ton soutien et pour le partage de ton expertise tout au long de ce travail. Ton dynamisme et ton humanisme sont connus de tous.
Je suis très honoré que tu fasses partie de mon jury.
Sois assuré de ma reconnaissance et de mon sincère respect.

A Monsieur le Docteur Jean-Pierre CAUJOLLE,

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury de thèse qui n'aurait pas été complet sans votre présence. Merci d'avoir accepté d'en faire partie.
Soyez assuré de ma reconnaissance.

Aux autres personnes ayant participé à ce travail :

A Madame le Professeur Juliette THARIAT,

Merci pour ta disponibilité, ton dynamisme et tes conseils grâce auxquels j'ai pu réaliser ce travail.

Sois assurée de ma profonde reconnaissance.

Au Docteur Julia SALLERON,

Statisticienne hors pair, très réactive et très efficace. Ton aide aura été précieuse.

Un grand merci.

A mes Maîtres d'internat :

Au Docteur Lydiane MONDOT : le temps passé à tes côtés fut bien trop court pour profiter de tes immenses connaissances, apprendre de ta rigueur et de ton professionnalisme mais cela restera d'excellents souvenirs ! Il me reste encore 4 mois pour en profiter autant que possible, bien que je sois « du côté obscur » ! (D'ailleurs, j'ai encore plein d'IRM à te demander..☺ et t'inquiète, même à distance je continuerais à te faire part des imageries intéressantes !) Merci pour ton soutien. Les apéros déglings du mardi vont me manquer.
Merci beaucoup.

Au Docteur Eric BONNARD : Dans les maîtres d'internat ? Dans les amis ? Ou voire même comme un grand frère ! Merci pour ce semestre en ta compagnie où tu n'as cessé de me faire partager tes connaissances dans une ambiance chaque jour plus sympathique. Tu resteras mon premier maître de Radiologie Interventionnelle. Je me rappellerai encore de nos débuts difficiles à Pasteur II où nous étions seuls en salle, sans matos, sans manip à lutter pour réussir à organiser ne serait-ce qu'un picc line.. mais qu'est-ce qu'on rigolait ! Merci encore.

Au Docteur Guillaume BAUDIN : C'est à tes côtés que j'ai énormément appris en Radiologie Interventionnelle et je t'en remercie. Merci également pour ta confiance et tes enseignements quotidiens. Ta capacité à nous responsabiliser tout en veillant sur nous n'a d'égal. Tu es pour moi un vrai modèle (et pas seulement de barbe ! ☺).
Merci pour tout.

PS : Quand tu veux pour un autre pti Basket !

Au Docteur Madleen CHASSANG : Merci pour tout ce que tu m'as appris, pas seulement en imagerie pelvienne mais également sur ta vision de la Radiologie en général et ton implication au quotidien. Je ne suis pas peu fier d'avoir eu droit à mes images de personnage « Monsieur ... » (enfin ça dépend lesquels...)
Promis, si on rejoue au ping-pong, je te laisserai gagner ☺.
Merci.

Au Docteur Marie-Eve AMORETTI : Tu es celle qui, en D4, m'a donné envie de faire de la Radiologie (un de plus ☺) et je t'en remercie. Depuis Saint Roch tu n'as pas changé, toujours de bonne humeur, disponible, passionnée, prête à rendre service. C'était et ça reste un vrai plaisir d'apprendre à tes côtes.

A Bitoune, le Docteur Olivier ANDREANI : J'ai eu la chance de t'avoir comme co-interne et comme chef et ce fut toujours de supers moments. Merci pour ton investissement auprès des internes et ton partage de connaissance. Tu m'as inspiré au cours de mon internat, tu m'as encouragé à effectuer mon semestre en Chirurgie Viscérale, à me lancer dans la Neuro Radiologie Interventionnelle et je t'en remercie.

Au Docteur Sorin ARHIP : Mon Joker d'ostéo-articulaire, toujours à essayer de m'apprendre le maximum dans cette spécialité, je t'en remercie. Je me rappelle encore de nos débuts, toi en tant que nouveau chef, moi nouvel interne, en vacation d'écho à Pasteur I où je faisais appel à toi sur presque chaque examen... Merci pour ton soutien tout au long de mon internat.

Au Docteur Jean BAQUE : Un modèle de vie, Radiologue diagnosticien et interventionnel, Kitesurfer, Musicien et j'en passe... Tu en fais rêver plus d'un et moi le premier !

Au Docteur Hugo RIO TINTO : Malheureusement pour nous tu es retourné trop rapidement au Portugal. Merci beaucoup pour ces semestres à l'Archet où tu auras, en toute circonstance, toujours essayé de m'apprendre quelque chose et dans la bonne humeur.

Au Docteur Julien HAVET : Je n'ai pas eu la chance de t'avoir comme chef en dehors des gardes mais je connaissais déjà ta grande valeur aussi bien humaine que radiologique. Toujours très impliqué, passionné, d'un grand sérieux et à vouloir le mieux pour chacun des patients, j'ai beaucoup appris à tes côtés.

Aux Docteurs Jacques SEDAT, Yves CHAUD et Marina SACHET : C'est en vous observant à mon deuxième semestre à Saint Roch que j'ai découvert la Radiologie Interventionnelle et qu'il m'est venu l'envie d'exercer cette discipline. Quelques années après je suis venu en salle à vos côtés, en essayant d'intégrer cette même rigueur et cette finesse dont vous faites preuve au quotidien.
Soyez assurés de mon sincère respect.

Au Docteur Claire CHAPPELLIER : Notre Maman du CAL ! Merci pour ton enthousiasme et ton désir de nous transmettre ton savoir.

Bisous à Muk  et continues à t'entraîner au Baby-foot 😊
PS : Je suis qu'un jour tu réussiras à tous les amener en rando !

Au Docteur Charles RAFFAELLI : J'admire votre polyvalence qui témoigne de vos immenses connaissances en Radiologie. Vous maîtrisez toutes les facettes de notre spécialité et cela impose le respect. Soyez assuré de ma très grande considération.

Au Docteur Nicolas AMORETTI : Merci pour ton dynamisme et la ferveur dont tu fais preuve à l'égard de chacun de nous. Ces quelques mois en Ostéo-Articulaire auront été riches d'enseignement. Sois assuré de mon profond respect.

Au Docteur Christine TRAN : Merci pour ces bons moments passés à l'Archet et tous ces bons gâteaux ! Sans ça je n'aurais pu y survivre !
PS : je n'oublie pas que tu me dois toujours un Brookie 😊

Au Docteur Stéphane CHANALET : Merci pour tes enseignements en Neuroradiologie (et ces parties de Baby-foot ! 😊). Tes connaissances dans cette discipline imposent le respect.

Aux Filles des Urgences : Les Docteurs Virginie BEN AMOR, Elodie CERVANTES, Alexandra BENARROUS (et encore Marie-Eve AMORETTI) :
Merci pour votre disponibilité, vos enseignements et votre actuel soutien quotidien ! Je crois qu'après ces 6 mois de Neurologie vous n'en pourrez plus de moi !
Les débriefings du matin avec vous étaient le meilleur moment des gardes 😊

Au Docteur Amandine CAUDAL : Merci pour le partage de tes connaissances (mais aussi des destinations de voyage et spots de Kite 😊).

Au Docteur Dorothée DUCREUX : Merci pour tes enseignements en imagerie Cardio-Thoracique.

Aux Filles du CAL : Les Docteurs Laura ELKIND, Amélie PELLEGRIN, Céline GHEZ, Julie SANGLIER

Merci pour ce dernier semestre de Radiologie à vos côtés, plein de bons moments. Vous faites une très belle équipe ! Continuez à prendre soin du Dr BAUDIN ☺

PS : Vous n'échapperez pas à cette randonnée !

Au Docteur Antoine IANESSI : Merci pour tes enseignements en Radiologie Interventionnelle Ostéo-articulaire et Onconlogique.

Aux Filles des anciennes Urgences Saint-Rochoises : les Docteurs Nawel MESKINE et Olfa BEN ABDALLAH : Merci pour votre soutien et vos enseignements.

Aux Docteurs Lucia COCO et Laurène AVRIL : Ce fut un plaisir d'apprendre à vos côtés. Merci.

Au Docteur Marie BAQUE : même si le temps passé en ta compagnie fut très court, j'en garde un excellent souvenir. Merci pour tes enseignements.

Aux Jeunes Chefs et ex Co-internes :

A Manue ! Qui m'a supporté durant ma première année mais qui est surtout rapidement devenue une vraie amie ! Une vraie passionnée de Radiologie que je ne pouvais qu'admirer. Te voir vivre et épanouie aux côtés de l'un de mes meilleurs amis me fait toujours énormément plaisir.

A Alix ! Même si on se connaissait ce n'est qu'en fin d'internat que je t'ai vraiment découverte. D'une immense gentillesse et d'un très grand sens de l'humour, j'ai vraiment passé de supers moments avec toi.

PS : j'espère qu'on ne t'aura pas trop embêté à tes débuts de chef ☺

A Yann ! Notre Bordelais ! D'un talent et d'une classe qui ne sont plus à présenter, je regrette de ne pas avoir pu partager de semestre avec toi, je suis persuadé que nous aurions bien déliré !

A Rani et Federico : Nouveaux piliers de Pasteur II.

A mes Co-internes de Radiologie :

A Alex : Mon dernier compagnon d'internat, un vrai passionné et futur grand Radiologue, je vous le dis ! Merci pour ce dernier semestre de Radio où l'on aura bien rigolé !

PS : Promis, avant la fin, je vais dire à Lila de repasser tes chemises ! ☺

PS bis : Continue à peaufiner ta spéciale « reprise – pissette sur engagement » qui fait ta renommée sur l'Internat de Pasteur !

A Margaux : Un vrai rayon de soleil, toujours souriante, de bonne humeur, prête à délirer et rire aux éclats ! Ne change pas ! Bisou à Romain !

A Violaine : D'une gentillesse à la hauteur de ses connaissances. Promis je ne t'enverrais plus de BMR au Scan en garde ☺

A Chloé : Jeune Maman a qui tout réussi ! Félicitation pour ton parcours et cette belle petite famille !

A Laurence : Ta gentillesse, ton attention et ton sérieux sont de grandes forces !

A Eve : Neuroradiologue en herbe, la relève est assurée !

Aux plus Jeunes : Léa, Chloé, Alexandra, Perrine, Marine, Quentin, Jean, Albert, vous êtes le futur de la Radiologie Niçoise !

Aux disparus de la spécialité : César, un sacré personnage ! Elisabeth, j'espère que tu as trouvé ta voie.

A la Chirurgie Digestive :

Ma pratique future s'est finalement éloignée de votre discipline mais sachez que je garde une grande admiration et un profond respect pour votre spécialité. L'imagerie digestive gardera pour moi une place à part.

A Monsieur le Professeur Patrick BAQUE :

Un grand merci pour m'avoir accepté et accueilli à l'UCSU Chirurgicale de Saint Roch. Chaque instant à vos côtés était une leçon de vie, de sagesse et d'humanité que je m'efforce d'appliquer au quotidien. Soyez assuré de mon profond respect.

Au Docteur Damien MASSALOU :

Damieeeeeeeen ! A l'aiaiaiaide ! Merci à toi pour ta disponibilité, ton soutien, tes enseignements, ta bonne humeur et ton sens de l'humour. Jeune chef à l'époque mais déjà grand Chirurgien, tu resteras pour moi un Médecin modèle.

Au Docteur Daniela MARIAGE :

Docteur Mariage ! Tu m'as épaulé au quotidien, dans les meilleurs et les pires moments de la chirurgie digestive.. Et toujours avec le sourire, ce fut un plaisir de partager ce semestre avec toi ! Merci pour tout.

Aux autres chirurgiens viscéraux et internes qui m'ont intégré dans leur spécialité.

A la Neurologie :

Merci pour votre accueil en cette fin d'internat où toute forme de clinique me semble si loin ! C'est pour moi une grande chance que d'approcher votre spécialité.

Au Docteur Marie-Hélène MAHAGNE :

Merci de m'accepter au sein de votre Unité Neuro Vasculaire où chaque jour est plus instructif que le précédent. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur Laurent SUISSA :

Désolé, en cette période difficile, tu te retrouves avec un vieil interne de Radiologie..! Merci pour ton accueil aux soins intensifs, pour tes innombrables enseignements et ces discussions si enrichissantes pour moi où tu me fais part de ton immense expérience. Cela restera gravé en moi et j'en suis persuadé, me sera fort utile dans ma pratique future. Un grand merci.

Au Docteur Chiara BRUNO :

Gwendo m'avait beaucoup parlé de toi, et je comprends pourquoi.. ! Merci pour ta gentillesse, ta spontanéité et ta disponibilité. Le semestre n'est pas terminé, on aura encore l'occasion de bien s'amuser ! (Et de t'apprendre de supers expressions ☺)

A Hélène, ma co-interne :

Super co-interne je devrais dire, si gentille, d'une efficacité redoutable et surtout grande survivante du 4^{ème} ! Ravi d'avoir fait ta connaissance !

Aux autres Neurologues qui doivent, en garde, gérer les urgences de Pasteur II et moi-même... Merci pour votre sympathie, votre disponibilité, vos conseils et enseignements.

Aux Internes de Neurologie : Lila, Jonathan, Nicolas, Emilie, Jeanne, Adrien, Clément, Anais, merci pour votre accueil.

A la Radiologie Marseillaise :

Merci pour ce semestre en votre compagnie, très formateur et dans une ambiance très chaleureuse.

A Madame le Professeur Nadine GIRARD :

Ce semestre dans votre service fut extrêmement enrichissant pour moi et en tout point. Il m'a conforté dans mon souhait d'exercer la Neuroradiologie Diagnostique et Interventionnelle et je vous en remercie. Merci également de m'avoir fait part de votre immense savoir. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur Hervé BRUNEL :

Tu m'as fait confiance, m'a appris énormément et je t'en remercie sincèrement. Avec toi tout paraît simple. Ce fut un réel plaisir d'apprendre à tes côtés. Sois assuré de ma profonde reconnaissance.

Aux Docteurs Pierre LEHMANN, Philippe DORY-LAUTREC et Anthony REYRE, merci pour votre confiance, vos multiples conseils et votre bonne humeur.

A mes co-internes, tous plus géniaux les uns que les autres : Basile (le surfer !), Robin (je t'attends toujours sur les pistes !), Laure (Titounette !), Paul K (notre star de la grimpe !), Paul H (la machine à descendre les scans en retard !)
Petite mention spéciale à Baz et Jeff, incroyables compagnons de DIU grâce à qui chaque session est toujours plus drôle !

A tous les autres Chefs et Internes en Radiologie du BMT : merci pour votre accueil !

A mes Amis :

A ma deuxième famille, la Peskett Team : une sacrée bande de rigolos devenue une grande famille !

-A Mr Pescetto, figure emblématique de cette troupe, doté d'un sens de l'humour et d'une répartie inégalables, les fous rires à tes côtés ne se comptent plus ! Toujours partant pour toute aventure (même en étant à la limite du sepsis sévère..) et même celle d'être mon Témoin, je t'en remercie. Petit Poisson a grandi, s'est épanoui, a trouvé sa Dulcinée et fondé son nid ☺ C'est toujours un immense plaisir de passer du temps avec vous !

-A Mr Chassery, dit « Max la Bricole » ou encore « Bricoleur », grande star des Skyblog mais surtout un grand compagnon à toute épreuve, toujours présent, même à 7159km pour témoigner en direct de ma demande et nous trouver une bouteille de champagne dans un mini village perdu ! J'attends déjà avec impatience le retour de ta future année antillaise ! PS : je ferais appel à tes talents le jour où il faudra installer notre porte papier toilette !

-A Mr Bessadier, dit « Lulu le Toon's » mon ancien coloc' de Smolett ! L'enfant de la communauté ! Une vraie boule d'énergie qui se donne toujours à fond dans ce qu'elle entreprend (même sur la piste de danse !). Tu es surtout un grand ami, précieux, tu nous manques, rentres vite avec ta Femme ! PS : A quand un pain au lait / nutella devant les Simpson ?

-A Mr Benzekri, l'homme à tout faire, avec brio et humilité ! Tout paraît simple avec toi ! Tu as trouvé une compagne formidable. Etre « l'ophtalmo des îles » te va si bien.. ! Mais ça suffit, il est temps que tu rentres ! On a plein de choses à faire entre mer et montagne ☺

-A Mr Leray, ou encore « Coto Lolo », un surnom presque injustifié.. d'une efficacité incomparable dans tout ce qu'il fait (à part à ses débuts dans le passage de serpillère où l'appart finissait inondé..), l'esprit taquin, vif et incisif, le double L restera un ami des plus fidèle ! Tu as trouvé en la belle Sabou ta compagne idéale, vivement que l'on se revoie un peu plus !

-A Mr Jordan, marathonien inébranlable, humoriste sans limite, au grand cœur, tu es surtout un ami généreux. Merci pour tous ces bons moments passés à la coloc (ainsi qu'au lac de serre-ponçon qui t'auront valu les titres insolites de « Wake-Breaker » et Porsche-Br... oups !). Tu mérites ta Zelda ☺

-A Mr Layet, un homme, un vrai, comme on en fait peu ! Et d'ailleurs le premier Papa du groupe ! Encore toutes mes félicitations. Franc, droit, serviable, respectueux et admirable (je pourrais continuer encore longtemps..), autant de valeurs qu'il te faudra transmettre au petit Aurèle ☺

-A Mr Riccini, « oh Kiki ! » Que de bons moments passés à tes côtés.. Une âme généreuse, d'une bonté sans limite et aux multiples talents cachés (Dj, danseur à la patte folle, cinéphile en tout genre...). Tu es retournée dans ta maison mère et c'était la meilleure chose pour toi, mais sache que tu es beaucoup trop loin, tu nous manques !

-A Mr Saccheri, « You are Soul », ce t-shirt ramené de l'escapade sud-africaine te va à merveille. D'une grandeur d'esprit, d'âme et d'une intelligence sans limite tu es une personne admirable. Eternel rival de Kite, j'ai hâte que nous naviguions à nouveau ensemble !

-A Mr Sioniac, dit « Gicien » ou « la Baguette », le préparateur de potions, diffuseur de bonne ambiance, d'une imagination et d'un humour débordant à chaque instant, on ne s'ennuie jamais en ta présence ! La seule formule ratée fut celle qui t'entraîna dans les lointaines contrées bordelaises. Toi aussi, tu es bien trop loin !

-A Mr Bernelin, « Berni ! » L'homme à la doudoune rose et aux jambes de cuir, notre rugbyman au cœur tendre.. J'ai tant d'images de toi reflétant l'incroyable personnage que tu es, gentil, généreux, drôle... Ne change pas !
Mon seul regret, celui que tu aies goûté à la potion de l'exile.

-A Mr Crabos, plus connu sous le nom de « Pedro », notre sage rayonnant. D'une ouverture d'esprit, d'une sérénité, d'une générosité et d'une humanité sans égal, tu as aussi un sens inné de la soirée. Nomade du monde, tu es loin, trop loin, mais que dire, cela te va si bien !

-Aux filles de la Peskett : à Leslie toujours pleine de joie de vivre et d'énergie, à Margaux notre miss mode, à Mathilde, danseuse et cuisinière hors pair, à Johanna et nos apéros de débuts d'externat !

A Gauthier et Audrey, le joli couple, un sportif de l'extrême (qui un jour passera au kite ☺), une miss glamour. Encore toutes mes félicitations !

A Doudou, notre lillois adoré, une personne si gentille, au grand cœur, comme il en existe peu ! (Aussi excellent négociateur en location de planche à voile capverdienne ☺)

A Martin, notre pompier toujours prêt à mettre le feu en soirée !

A Rémi et Lucille, autres lillois incroyablement géniaux, si drôles et si sympas, ne changez surtout pas !

A Pierre et Cécile, un autre couple incroyablement gentil, merci pour tout ce que vous avez fait pour Gwendo.

A mes amis d'antan : Cyril, Alain, Sébastien, Nicolas, Benjamin merci pour tous ces bons moments, toutes ces aventures qui font mes souvenirs de jeunesse. En espérant que nous en partagerons encore !

A nos supers voisins : Laurie et Victor !

A ma Belle-Famille :

A Charlotte ma belle-sœur !

Une jolie petite pépite toujours pleine d'entrain, de joie de vivre et d'énergie avec un petit grain de folie. Engrais de la bonne humeur, ne change surtout pas !

PS : promis on arrivera à te faire faire du kite ☺

A Ludo et Marie-Jo,

Les meilleurs beaux-parents dont je n'aurais jamais pu rêver. Merci pour tout ce que vous avez fait et faites pour moi, j'ai énormément de chance de vous avoir. Merci pour toutes ces activités à vos côtés, votre accueil et notamment ces 6 mois où nous vous avons envahi ! Que de bons moments ! Je ne saurais jamais assez vous remercier pour vos conseils, votre soutien, votre confiance et surtout, pour la main de votre fille.

Aux autres membres des familles Romero et Bisogno, toujours si gentils avec moi.

A ma Famille :

A mes Cousins et Cousines, Oncles et Tantes qui ont toujours pris soins du « pti dernier de la famille » ainsi qu'à mes Grands Parents, chez qui j'adorais passé du temps étant enfant !

A mon grand frère, Fabien

Tu as été mon premier modèle. De mes débuts au Basket où j'essayais de marcher dans tes traces, jusqu'à ce jour, j'espérais que tu sois fier de ton petit frère. Merci pour tes encouragements durant tout ce temps.

Tu formes aujourd'hui une magnifique famille aux côtés de Lyna. J'ai hâte de rencontrer la jolie petite Calie, nouvelle venue.

A ma grande sœur, Célia

Tu as été ma première confidente, tu as toujours pris soin de moi et tu continues de le faire. Je sais que je pourrais toujours compter sur toi.

J'ai de la chance de t'avoir pour grande sœur !

A mes Parents,

Merci pour tous vos sacrifices, votre soutien sans faille et vos perpétuels encouragements. Vous avez toujours en cru en moi et avez toujours fais votre maximum pour moi. Si je me tiens ici ce jour c'est grâce à vous. Je ne pourrais jamais assez vous remercier.

A ma Mère,

Merci pour ton amour, ta gentillesse, ta bienveillance et ta présence dans les moments difficiles, depuis toujours. Toujours si attentionnée à notre égard, à te sacrifier pour ta famille, tu es un exemple de bonté. Pour moi, tu es la meilleure Maman.

A mon Père,

Que j'admire dès mon plus jeune âge. Tu m'as transmis ta passion de la Montagne et du Secourisme, ainsi que les valeurs qui y sont liées. Tu m'as toujours poussé pour que je donne le maximum, m'a appris à croire en moi et je t'en remercie. Je suis fier de t'avoir pour Père.

Merci pour tout, je vous aime.

A Gwendoline,

Chaque jour je remercie le destin de t'avoir fait venir sur Nice. Une personne si magnifique, que je ne cesse d'admirer.

T'avoir rencontré et pouvoir vivre à tes côtés est la meilleure chose qui me soit arrivée.
D'une douceur et d'une grande tendresse, chaque jour en ta compagnie me rend meilleur.
Même dans les moments difficiles, tu sais trouver les mots justes et rendre les choses simples.

J'aime cette imagination, toutes ces idées et ces projets que tu as pour nous. Je n'ai qu'une hâte, celle de réussir à les réaliser.

Tu es mon soleil, mon petit ange, ma joie de vivre, ma meilleure amie et mon amour.
Merci d'être celle que tu es.

Je t'aime.

***TRAITEMENT PAR CHIMIOEMBOLISATION INTRA ARTERIELLE
HEPATIQUE DES METASTASES HEPATIQUES DE MELANOMES
UVEAUX : ETUDE RETROSPECTIVE DE 34 PATIENTS
CONSÉCUTIFS***

Table des matières

<i>RESUME</i>	22
<i>INTRODUCTION</i>	23
<i>MATERIEL ET METHODE</i>	25
Patients	25
Protocole thérapeutique	25
Analyses clinique, biologique et radiologique	27
Critères de jugement et analyses statistiques	28
<i>RESULTATS</i>	29
Caractéristiques de la population	29
Résultats cliniques	32
Facteurs pronostics de la survie globale	36
Facteurs pronostics de la survie sans progression	36
Toxicité	38
<i>DISCUSSION</i>	40
<i>CONCLUSION</i>	46
<i>REFERENCES</i>	47
<i>ANNEXES</i>	50
<i>ARTICLE EN ANGLAIS</i>	64
<i>SERMENT D'HIPPOCRATE</i>	93

RESUME

Objectif

Première description de l'efficacité et tolérance de la chimio embolisation intra artérielle hépatique (TACE) associant Melphalan et microparticules dans le traitement des patients présentant des métastases hépatiques de mélanomes uvéaux.

Matériel et Méthode

Réalisation d'une étude mono centrique rétrospective de 2004 à 2016 incluant 34 patients consécutifs porteurs de métastases hépatiques de mélanomes oculaires traités par TACE au Melphalan et microparticules calibrées de 250 µm. La réponse radiologique était évaluée selon les critères RECIST 1.1, mRECIST et EASL par scanner ou IRM injectés. Le critère de jugement principal était la survie globale (OS). Les critères de jugement secondaires comprenaient l'évaluation de la réponse des métastases hépatiques (LMR), de la survie sans progression (PFS) hépatique, extra hépatique et globale, des complications en utilisant le « common terminology criteria for adverse events version 4.0 » (CTCAE 4.0) ainsi que l'étude des facteurs pronostiques.

Résultats

Cent trente-huit TACE (4 ; 4.1 sessions, intervalle 1-9) ont été réalisées chez 34 patients permettant d'obtenir une OS médiane de 16.5 mois et une moyenne de 21.6 mois. La LMR associant les réponses partielles et complètes était de 42.4%, 97%, 97% selon RECIST 1.1, mRECIST et EASL respectivement. Cinquante-huit complications sévères (CTCAE ≥ 3) sont survenues chez 28 patients, dont un décès sur choc septique.

Conclusion

La TACE au Melphalan apporte de bons résultats sur l'OS comparativement aux études ultérieures, un bon contrôle de la LMR avec un taux de complication acceptable chez les patients présentant des métastases hépatiques de mélanomes uvéaux.

Ce traitement semble déplacer le pronostic de ces patients sur la dissémination extra hépatique.

INTRODUCTION

Le mélanome est une tumeur relativement rare provenant des mélanocytes de différentes localisations anatomiques telles que la peau, les muqueuses (nasale, oro-pharyngée, pulmonaire, gastro-intestinale, ano-rectale, vaginale, tractus urinaire), la région oculaire (uvéa, conjonctive, paupière, orbite) et rarement d'origine primitive inconnue [1]. Parmi les mélanomes oculaires, 83% proviennent de l'uvéa, 5% de la conjonctive et 10% d'autres sites. Concernant les mélanomes uvéaux, l'origine la plus fréquente est la choroïde [1].

Au sein de l'hémisphère Nord, l'incidence la plus élevée est en Europe avec 6.1 à 8.6 cas par million alors qu'aux Etats-Unis elle se situe aux environs de 5 cas par million [2]

La survie globale à 5 ans des patients atteints de cette pathologie est estimée entre 50 et 70% [3].

Le mélanome oculaire a un pronostic et un profil évolutif métastatique très différents du mélanome cutané. Contrairement à la maladie cutanée qui atteint des sites variés incluant les ganglions régionaux, le mélanome uvéal (UM) dissémine majoritairement au foie [4] chez près de 50% des patients, dans les 2 à 5 ans suivant le diagnostic initial [5]. Au total, 95% des patients avec une maladie métastatique développeront des lésions hépatiques. Cette atteinte hépatique est le principal facteur diminuant l'espérance de vie. En effet, la présence d'une dissémination hépatique diminue le taux de survie à un an de 95% à 13%. En l'absence de traitement, la médiane de survie globale diminue à moins de 6 mois [5].

En raison de l'efficacité limitée des traitements systémiques, différents traitements locorégionaux des métastases hépatiques des UM ont été étudiés. Les traitements chirurgicaux sont rarement indiqués en raison de la fréquence des miliaries hépatiques, des rechutes hépatiques et de la dissémination à distance [3]. Plusieurs techniques de radiologie interventionnelle existent, avec des résultats variables. La radio-embolisation, l'immuno-

embolisation trans-artérielle et la perfusion hépatique au Melphalan ont permis d'obtenir respectivement des survies globales de 10 à 12 mois, 20 mois et jusqu'à 24 mois [2].

La chimio-embolisation intra artérielle conventionnelle (cTACE) représente une autre option thérapeutique mini invasive. Elle a été pratiquée pendant plus de 20 ans, avec des résultats sur la survie globale variant de 5 à 21 mois [2]. L'avantage théorique de cette technique repose sur l'effet ischémique de l'embolisation artérielle tumorale et l'obtention de concentrations intra tumorale élevées de la chimiothérapie, tout en ayant une toxicité systémique limitée.

La recherche de cet effet ischémique s'explique par le fait que les tumeurs hépatiques macroscopiques sont majoritairement vascularisées par l'artère hépatique.

Concernant la concentration intra tumorale de la chimiothérapie, il a été rapporté des concentrations 10 à 25 fois supérieure à celles obtenues par perfusion périphérique, avec une durée d'efficacité nettement prolongée. La toxicité systémique est quant à elle réduite car 85% du traitement est directement métabolisé dans le foie [3].

Dans la chimio-embolisation, différentes chimiothérapies et agents emboliques ont été utilisés [6]. Ils sont toujours en cours de développement et il n'existe à ce jour aucun consensus pour le type et le timing d'administration de ces agents [2].

Le Melphalan est un agent alkylant utilisé pour le mélanome uvéal et ses métastases hépatiques. C'est également une molécule efficace utilisée en perfusion hépatique isolée [5].

L'aspect technique à proprement parlé de la chimio-embolisation intra artérielle hépatique est décrit dans le chapitre « Matériel et Méthode ».

La prise en charge de ces patients étant un challenge majeur, l'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la chimio-embolisation intra artérielle hépatique associant le melphalan à des microparticules calibrées chez les patients présentant des métastases hépatiques de mélanome uvéal. A notre connaissance, cette association est décrite pour la première fois.

MATERIEL ET METHODE

Patients

Nous avons réalisé une étude mono-centrique de mai 2004 à décembre 2016. Les données concernant les patients traités consécutivement dans notre centre hospitalier par TACE au Melphalan et micro particules calibrées ont été recueillies rétrospectivement depuis les dossiers médicaux.

Etaient inclus, les patients atteints de métastases hépatiques de mélanome uvéal non éligibles à un traitement chirurgical ou à une ablation percutanée, avec une indication de TACE retenue par la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Les patients présentant un performas status (PS) supérieur ou égal à 2 (patient incapable de travailler, alité moins de 50% du temps) et / ou une atteinte métastatique systémique sans possibilité de traitement local étaient exclus. Pour chaque patient, un consentement éclairé était recueilli par écrit avant traitement par TACE.

Protocole thérapeutique

La dose de Melphalan administrée était adaptée au poids du patient (1.0 mg/kg).

La procédure était réalisée sous contrôle scopique. Elle débutait par une ponction artérielle fémorale avec la mise en place d'un introducteur de 4 French (annexe 1). L'artère mésentérique supérieure ainsi que le tronc coeliaque étaient cathétérisés successivement à l'aide d'une sonde de 4 French type Cobra 2 (Glidecath®, Terumo Interventional Systems) ou Simmons 2 si besoin (annexe 2). Des séries angiographiques y étaient réalisées afin de vérifier la perméabilité du tronc porte via le retour veineux et d'apprécier l'anatomie du réseau artériel hépatique (annexe 3). Un micro cathéter de 2.7 French (Progreat®, Terumo

Interventional Systems) (annexe 4) était utilisé lorsqu'il était nécessaire de réaliser un traitement sélectif ou super sélectif lobaire, segmentaire ou lésionnel.

Dans un premier temps, la dose complète de Melphalan était directement et lentement injectée dans la branche artérielle hépatique vascularisant les lésions ciblées. En cas d'éventuelle complication hématologique survenue lors d'une séance ultérieure et selon sa sévérité, le Melphalan n'était pas injecté ou seulement à demi dose (0.5 mg/kg).

Dans un second temps, des microparticules calibrées de 250 µm (EmbozeneTM Microspheres, Boston Scientific) (annexe 5) mélangées à 5 mL de produit de contraste iodé étaient injectées sous contrôle scopique, en aval de l'artère cystique si besoin et si possible, jusqu'à l'obtention d'une stagnation du flux artériel pendant 5 battements cardiaques (Fig. 1 + annexe 6).

En cas de cholangite ischémique visualisée sur le suivi radiologique, l'embolisation par microparticules n'était pas réalisée.

Si l'atteinte tumorale était limitée à un seul lobe hépatique, la chimio-embolisation était répétée sur ce lobe. Si l'envahissement était bi lobaire, le traitement intéressait un lobe à la fois lors des deux premières TACE puis les deux lobes pouvaient être traités au cours d'une même séance selon la réponse thérapeutique radiologique.

Les séances de chimio-embolisation étaient poursuivies jusqu'à l'obtention d'une réponse complète, d'une progression extra hépatique de la maladie, d'une insuffisance hépatocellulaire ou d'un refus du patient de poursuivre le traitement.

Le nombre de séance dépendait de l'envahissement hépatique, de la réponse tumorale hépatique et de la dissémination métastatique systémique sur le suivi radiologique.

L'intervalle inter cure variait de 4 à 8 semaines.

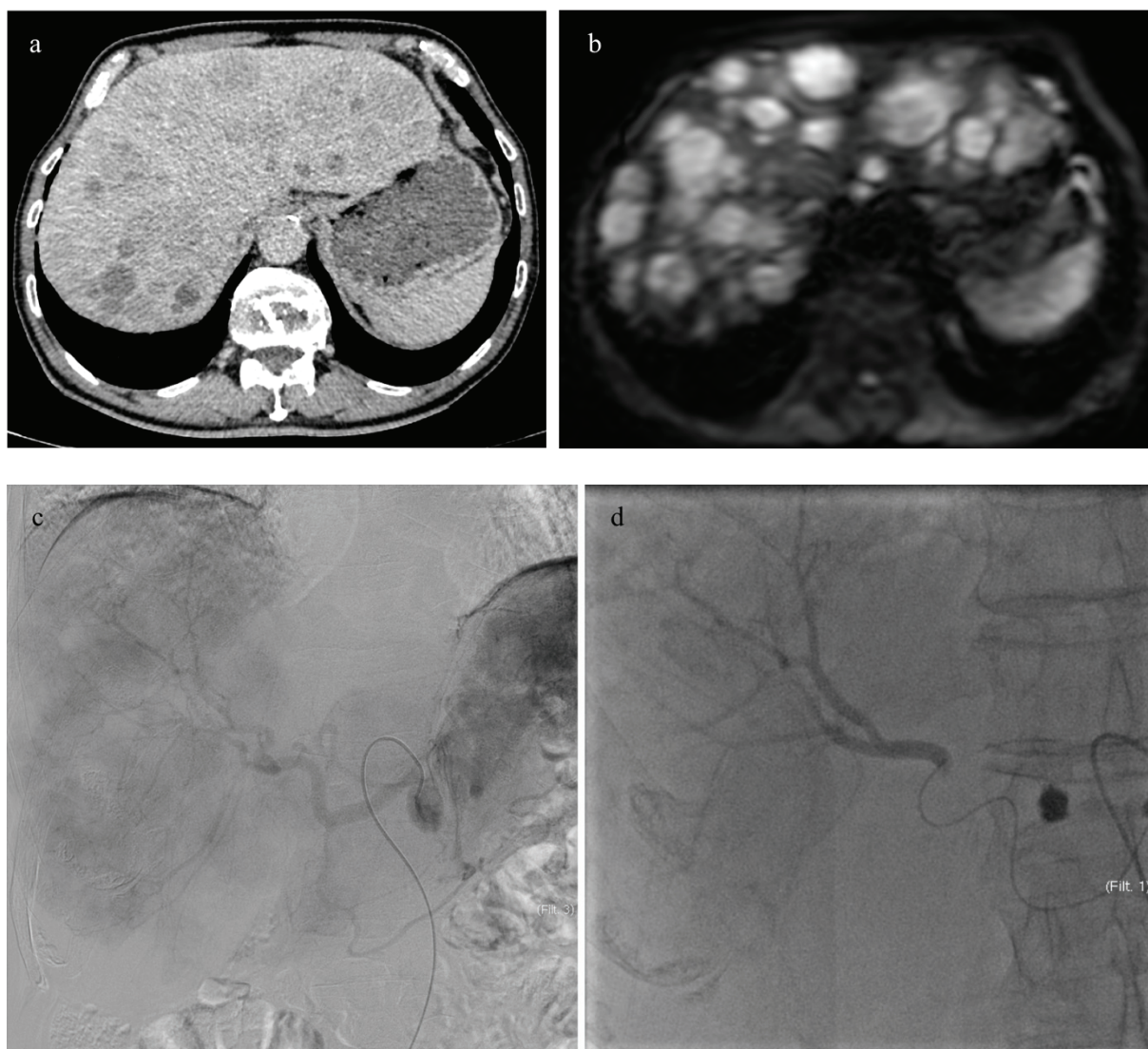


Fig. 1 Imagerie pré thérapeutique par scanner injecté (a) et IRM de diffusion (b 1000) (b) d'un patient de 76 ans présentant une maladie métastatique avancée, avec un envahissement hépatique évaluée à plus de 50%. Sa première séance de TACE avec une angiographie du tronc coeliaque (c) pré chimio-embolisation montrant une atteinte métastatique bi lobaire massive, prédominant dans le foie droit. Chimio-embolisation lobaire droite sélective (d) en raison d'un envahissement massif avec cholestase anictérique, en utilisant 75mg de Melphalan et 4cc d'Embozène 250.

Analyses clinique, biologique et radiologique

Les évaluations cliniques et biologiques étaient effectuées la veille du geste et durant l'hospitalisation. Les complications étaient relevées jusqu'à un mois après la procédure et classées selon les critères de toxicité du « Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 » (CTCAE 4.0).

Sur l'imagerie pré thérapeutique, les patients étaient répartis en trois groupes selon le pourcentage d'envahissement tumoral hépatique par deux radiologues en consensus : moins de 25%, entre 25 et 50% ou plus de 50%. (Fig. 1 + annexe 7).

L'évaluation de la réponse radiologique hépatique suivait les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Les versions utilisées étaient le RECIST 1.1 [7,8] et le RECIST Modifié (mRECIST) [8,9]. Nous avons également utilisé le score EASL (European Association of Study of Liver score), adapté du carcinome hépatocellulaire [10] (annexe 8). L'évaluation de la réponse et des complications pour chaque patient étaient effectuées par scanner ou IRM tri phasique toutes les 4 à 8 semaines.

L'évaluation clinique et le suivi radiologique par scanner ou IRM multiphasiques étaient programmés entre 4 et 8 semaines après chaque procédure.

Critères de jugement et analyses statistiques

Les paramètres numériques étaient exprimés en médianes avec écarts interquartiles. Les données qualitatives étaient présentées en fréquences et pourcentages. Le critère de jugement principal était la survie globale (OS), définie par le délai entre la date de la première TACE et le décès, toutes causes confondues. Un des critères de jugement secondaire était la survie sans progression (PFS), correspondant au délai entre la première TACE et la survenue d'une progression locale, régionale, systémique ou du décès, toutes causes incluses. L'OS et la PFS étaient décrites selon la méthode de Kaplan-Meier. Les facteurs pronostics étaient analysés en univarié selon le modèle de Cox. Les résultats étaient exprimés avec un hazard ratio et un intervalle de confiance de 95%. Les autres critères secondaires étaient la progression hépatique et extra hépatique. Ils étaient décrits en tant qu'incidence cumulée. Les analyses ont été effectuées avec le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Le niveau de significativité (p) a été fixé à 5%.

RESULTATS

Caractéristiques de la population

Cinquante-huit patients ont été traités dans notre centre pour mélanome uvéal métastatique hépatique de mai 2004 à décembre 2016. Vingt-quatre de ces patients ont reçu un traitement systémique en raison d'une atteinte disséminée et n'ont pas été inclus. Les 34 patients restants ont été inclus et traités par TACE au Melphalan avec microparticules calibrées de 250 µm. La population étudiée était composée de quinze hommes (44.1%) et 19 femmes (55.9%), d'une moyenne d'âge de 61.4 ans (intervalle 29.7-84.4). Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 1. La tumeur primitive a été traitée par énucléation chez 4 patients (11.8%) et par radiothérapie chez les 30 autres (88.2%). Quatre ont présenté une récurrence dont 2 traitées par radiothérapie et 2 par énucléation. La médiane d'apparition des métastases hépatiques depuis le diagnostic de la tumeur primitive était de 28 mois (moyenne 49, intervalle 11-231). Chez 4 patients (11%), une imagerie avait été réalisée pour hépatalgie et avait permis de découvrir des lésions secondaires hépatiques. Trente-deux (94.1%) patients présentaient une atteinte métastatique hépatique isolée et seulement 2 (5.9%) avaient une atteinte extra-hépatique associée. Le volume d'envahissement tumoral hépatique était de moins de 25% chez 24 patients (70.6%), entre 25 et 50% chez 5 patients (14.7%), plus de 50% chez 2 patients (5.9%) et 3 (8.8%) présentaient une miliaire tumorale hépatique. Le diagnostic a été confirmé histologiquement chez 23 patients (67.6%).

Au total, 138 TACE (moyenne 4.1 procédures / patient ; médiane 4 ; intervalle 1-9) ont été réalisées. Le délai médian entre le diagnostic des lésions hépatiques et la première TACE était de 1.5 mois (intervalle 0.5-50.5). Au cours de 20 (14.4%) procédures concernant 11 patients, le Melphalan n'a pas été administré en raison de complications hématologiques (9), d'insuffisances médullaires due à des traitements anti-cancéreux ultérieurs (4), d'un âge trop

élevé (1 patient de 87 ans) et pour divers autres motifs (5). Au cours de 6 TACE concernant 5 patients, les microparticules n'ont pas été injectées car il existait une artérite avec cholangite sur l'angioscanner.

Les motifs d'interruption des séances de chimio-embolisation étaient la progression extra hépatique (N=20), le refus du patient de poursuivre le traitement (N=1), le décès (N=3), l'infection (N=1), la réponse complète (N=2), une autre raison (lymphome, accident vasculaire cérébral ischémique, carcinome épidermoïde de l'œsophage) ou pour un motif inconnu (N=2). Deux patients étaient encore en cours de traitement à la fin du recueil de données. La médiane d'hospitalisation était de 3.5 jours / patient / TACE (moyenne 4.1 ; intervalle 1-15) avec un total de 15 jours (intervalle 3-32) pour l'ensemble des séances.

En post TACE, 3 patients ont reçu un traitement complémentaire par thermodestruction, 3 par chirurgie, 1 par radiothérapie et 14 par chimiothérapie.

Le suivi médian depuis la découverte des métastases hépatiques était de 18 mois (intervalle 3-63).

Lors de la dernière évaluation, 9 patients (26.5%) étaient toujours en vie, 21 (61.8%) étaient décédés en raison d'une dissémination métastatique systémique, 1 (2.9%) était décédé d'une complication post thérapeutique et 3 (8.8%) d'autres causes (accident vasculaire cérébral ischémique, détresse respiratoire aiguë, infection).

CARACTERISTIQUES		
Sexe		
Homme		15 (44.1%)
Femme		19 (55.9%)
Age		60 ;61 (29-84)
Performans Status		
0		29 (85.3%)
1		5 (14.7%)
Epaisseur de la tumeur primitive (mm)		8.1 ;7.8 (2.2-19)
Diamètre de la tumeur primitive (mm)		12.8 ;13.3 (7- 18)
Traitement de la tumeur primitive		
Proton Thérapie		31 (91.2%)
Enucléation ^a		6 (17.6%)
Récidive oculaire		4 (11.8%)
Grade de la tumeur primitive		
1		1 (3.2%)
2		6 (19.4%)
3		21 (67.7%)
4		3 (9.7%)
Découverte des métastases sur hépatalgie		5 (14.3%)
Envahissement tumoral hépatique		
<25%		24 (70.6%)
25-50%		5 (14.7%)
>50% et miliaire		5 (14.7%)
Données biologiques initiales		
LDH ^b		958; 541.5 (362- 3874)
GGT ^c (CTCAE 4.0) ^c		
0-2		28 (84.9%)
3-4		5 (15.1%)
PAL ^d (CTCAE 4.0) ^c		
0		22 (66.7%)
1-2		11 (33.3%)

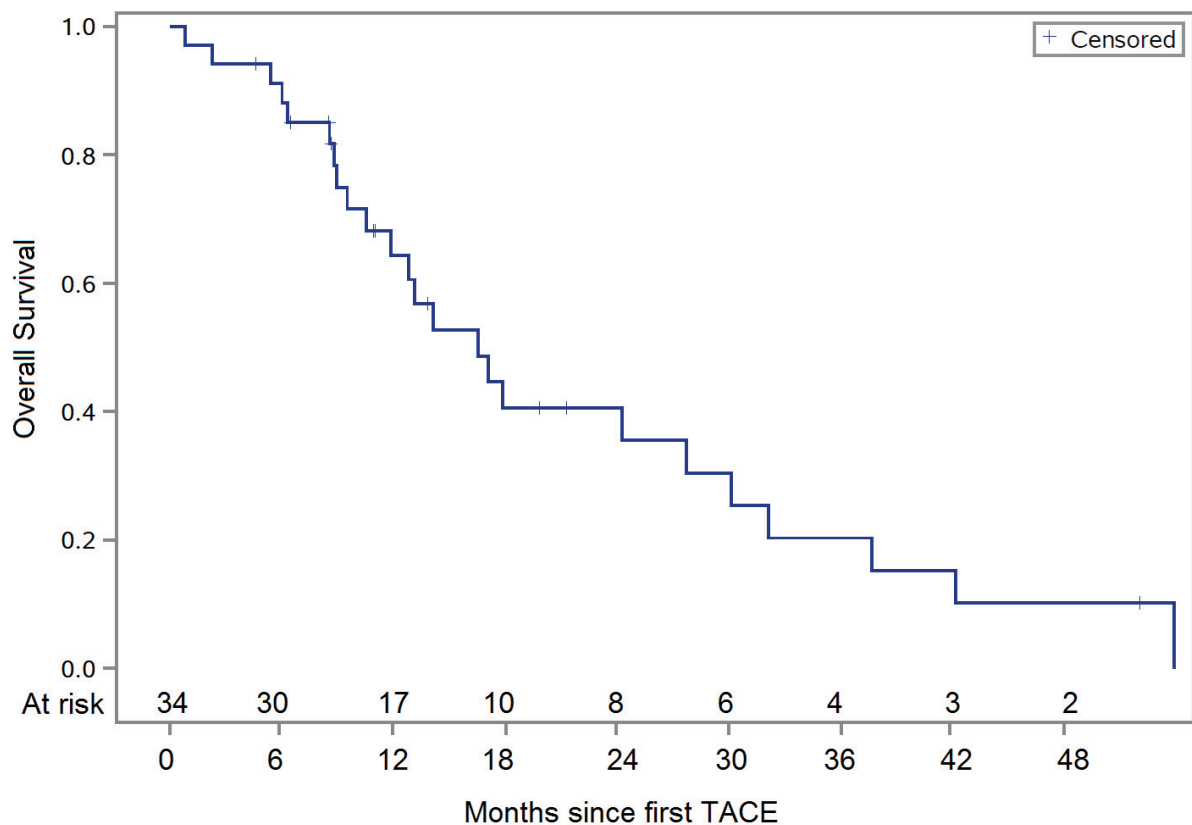
Les paramètres qualitatifs sont présentés en fréquences (pourcentage) et les paramètres quantitatifs en moyenne, médiane (intervalle). ^aEnucléation de la lésion primitive ou des récidives, ^bLactate déshydrogenase, ^cgamma-glutamyltransferase, ^d phosphatase alcaline, ^e common terminology criteria for adverse events version 4.0

Tableau 1 Caractéristiques initiales de la population

Résultats cliniques

La survie globale médiane était de 64 mois depuis le diagnostic de la tumeur primitive, 28 mois depuis la découverte des métastases hépatiques et 16.5 mois depuis la première TACE, avec une moyenne de 21.6 mois. La survie globale était de 64.3% [44.6% ;78.6%] à 12 mois après la première TACE et de 40.5% [22.8%;58.1%] à 24 mois (Fig 2a).

La médiane de la survie sans progression depuis la première TACE était de 8 mois. La survie sans progression depuis la première TACE était de 58.8% [40.6%;73.2%] à 6 mois et de 26.7% [12.9%;42.7%] à 12 mois (Fig 2b).



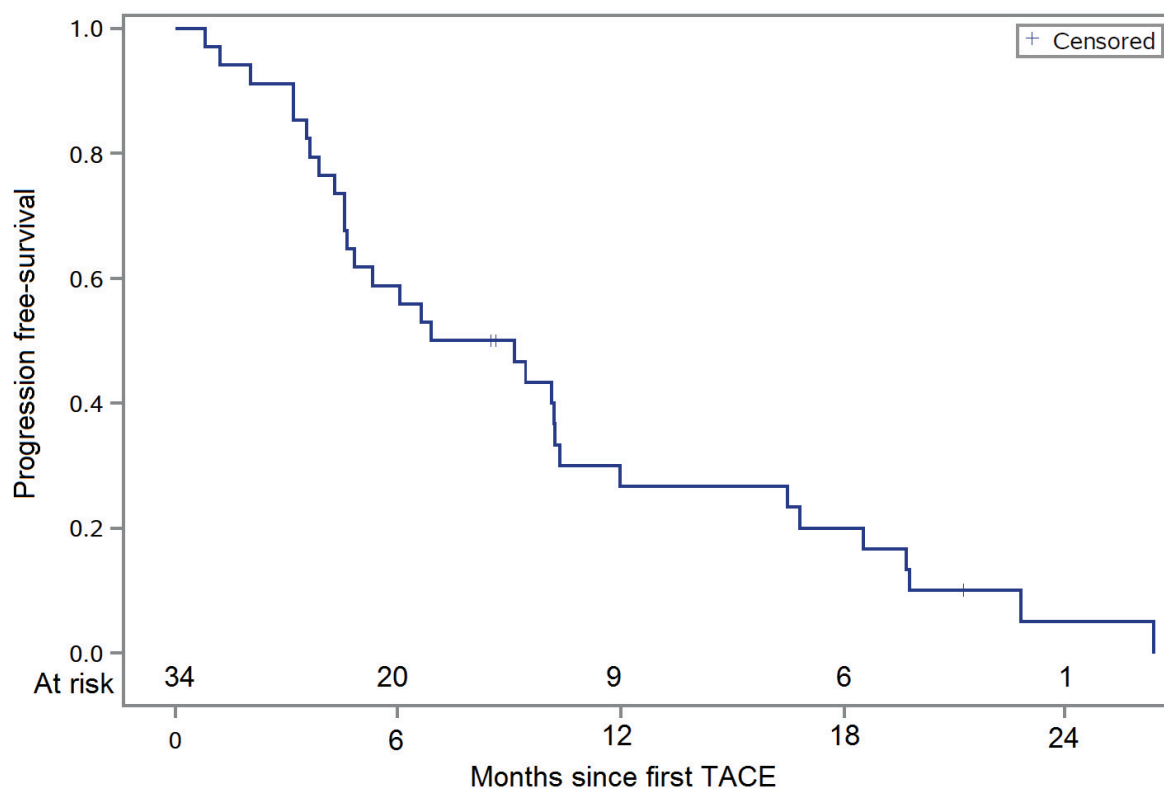


Fig. 2 Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie globale (a) et la survie sans progression (b) depuis la première TACE

Le taux de réponse objective était de 42.4% (3% de réponse complète (CR), 39.4% de réponse partielle (PR)) selon RECIST 1.1, 97% (45.5% CR, 51.5% PR) selon mRECIST et EASL (Tableau 2a).

a :

n (%)	CR ^a	PR ^b	SD ^c	PD ^d
RECIST 1.1	1 (3)	13 (39.4)	15 (45.5)	4 (12.1)
mRECIST	15 (45.5)	17 (51.5)	0	1 (3)
EASL	15 (45.5)	17 (51.5)	0	1 (3)

b :

mRECIST - CR ^a	PR ^b	SD ^c	PD ^d	Total, n (%)	
T/LV ^e (%)					
0-25%	13 (39.4)	10 (30.3)	0	1 (3)	24 (72.7)
25-50%	2 (6.1)	3 (9.1)	0	0	5 (15,2)
>50%	0	2 (6.1)	0	0	2 (6,1)
Miliaire	0	2 (6.1)	0	0	2 (6.1)
Total n (%)	15 (45.5)	17 (51.6)	0	1 (3)	33 (100)

^aRéponse complète, ^bRéponse partielle, ^cMaladie stable, ^dMaladie progressive, ^ePourcentage de volume hépatique envahi par la tumeur

Tableau 2 Evaluation de la réponse radiologique du traitement des métastases hépatiques selon RECIST 1.1, mRECIST, EASL (a), des métastases hépatiques corrélées au volume tumoral hépatique selon mRECIST pour les 33 patients évaluable (b)

La réponse radiologique corrélée au pourcentage d'envahissement hépatique pré thérapeutique est présentée dans le Tableau 2b. Un patient n'a pas été pris en compte dans cette analyse car il présentait une miliaire tumorale hépatique suivie en IRM pour laquelle les lésions étaient visibles en hypersignal T1 spontané. Les séquences soustraites n'étaient pas disponibles et de ce fait les scores mRECIST et EASL n'ont pu être utilisés.

Sur la première évaluation radiologique selon RECIST 1.1, il n'y avait pas de réponse complète et seulement 4 (12%) réponses partielles alors que les scores mRECIST et EASL

retrouvaient les mêmes résultats, avec 1 (3%) réponse complète et 27 (79%) de réponses partielles. La meilleure réponse radiologique était obtenue après une médiane de 2 TACE (1-7).

L'incidence cumulée de la progression hépatique à 6, 12 et 24 mois était de 26,1% [9.9%;39.4%], 50,5% [30.1%;64.9%] et 65.1% [43.1%;78.6%] (Fig 3). L'incidence cumulée de la progression extra hépatique était de 23.0% [7.7%;35.8%], 48,9% [28.1%;63.6%] et 71,9% [48.9%;54.6%] à 6, 12 et 24 mois (Fig 3).

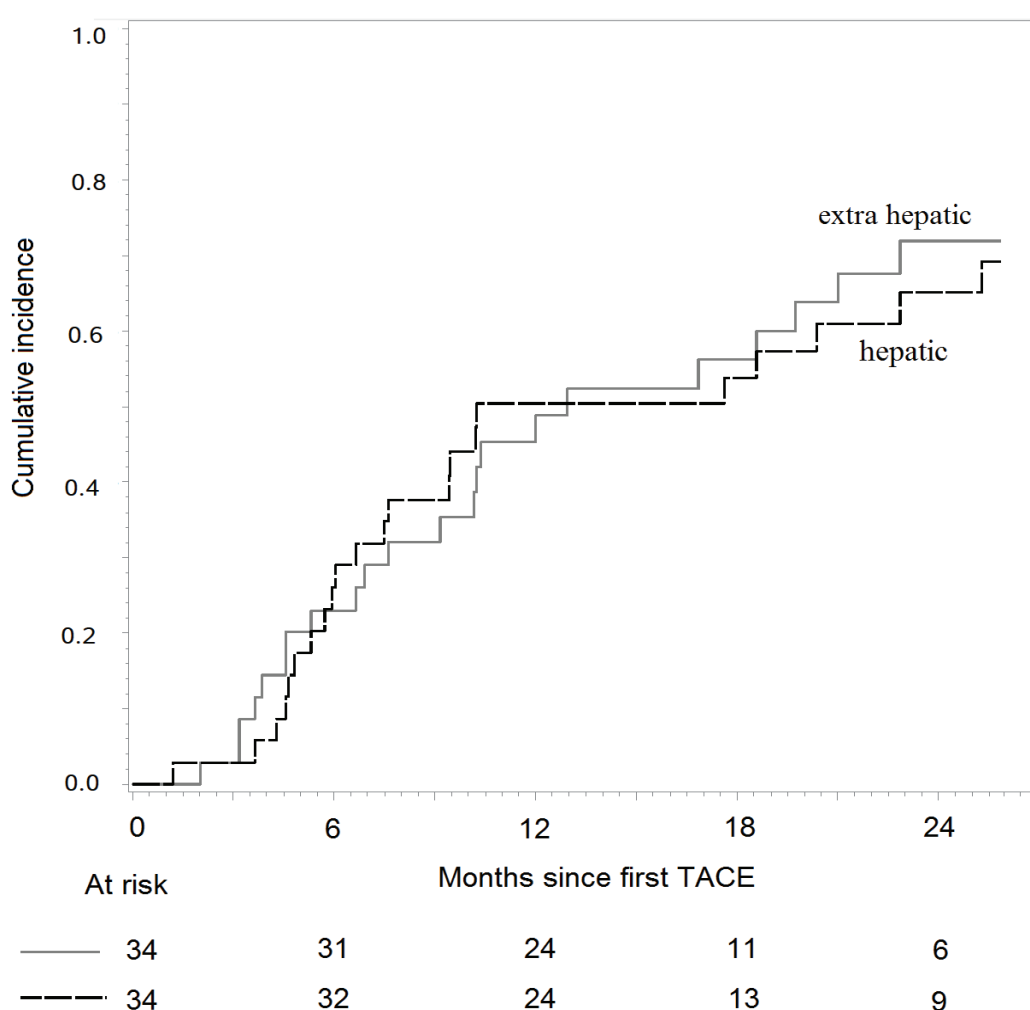


Fig. 3 Incidence cumulée de la progression hépatique et extra hépatique depuis la première TACE

Facteurs pronostics de la survie globale

En analyse univariée (Tableau 3), les facteurs de pronostic significatifs d'une diminution de la survie étaient la découverte des métastases hépatiques sur hépatalgie (HR = 2.879 [1.028; 8.060]) comparativement à la découverte lors d'un bilan systématique, l'élévation de la phosphatase alcaline (PAL) (HR 4.374 [1.708; 11.201]), l'élévation de la gamma-glutamyltransferase (GGT) (grade 2 + 3 + 4: HR = 3.474 [1.340 ; 9.007]), une réponse partielle ou une progression de la maladie selon mRECIST et EASL comparativement à une réponse complète (HR = 4.592 [1.745 ; 12.079]).

Le PS initial, l'hypersignal T1 spontané des métastases hépatiques, l'albuminémie et la bilirubinémie n'ont pu être analysés en raison d'un nombre de patient insuffisant dans chaque sous-groupe.

La réponse hépatique selon les critères RECIST 1.1 était significativement corrélée au taux de survie globale à 12 mois : 76% pour les patients CR + PR et 60% pour les patients SD + PD.

En utilisant le mRECIST et l'EASL, la survie globale à 12 mois était de 84% en cas de CR et seulement de 49% en cas de PR + PD.

En analyse multivariée, deux facteurs restaient significatifs : avoir une PR ou PD en mRECIST (HR=4.00[1.51;10.62], p=0.005) et une élévation des GGT de grade 2, 3 et 4 confondus (HR=2.82 [1.06;7.53], p=0.038).

Facteurs pronostics de la survie sans progression

L'analyse univariée (Tableau 3) a montré une association significative en ce qui concerne : la découverte sur hépatalgie, (HR = 2.154 [0.808; 8.060]), le taux de LDH > 2 N (HR = 2.778 [1.064 ; 7.251]) et l'élévation de la PAL (grade 1+2) (HR = 2.244 [1.040 ; 4.845]).

Tous les autres facteurs étudiés n'étaient pas significativement corrélés à la PFS. En multivariée, seule l'élévation de la PAL restait statistiquement significative.

	OS		PFS	
	HR [95%CI]	p	HR [95%CI]	p
Age	1.022 [0.987 ; 1.058]	0.2125	0.987 [0.956 ; 1.019]	0.4182
Sexe	1.440 [0.632 ; 3.281]	0.3853	1.271 [0.613 ; 2.634]	0.5196
Délai diagnostic – métastase hépatique	0.996 [0.988 ; 1.003]	0.2303	0.998 [0.992 ; 5.742]	0.1252
Hépatalgie	2.879 [1.028 ; 8.060]	0.0441	2.154 [0.808 ; 8.060]	0.0441
T ^a				
1 + 2	1	-	1	-
3 + 4	0.510 [0.194 ; 1.339]	0.1716	0.520 [0.206 ; 1.313]	0.1665
Epaisseur de la tumeur primitive	0.967 [0.837 ; 1.118]	0.6493	0.942 [0.830 ; 1.069]	0.3546
Diamètre de la tumeur primitive	0.997 [0.848 ; 1.171]	0.9694	0.947 [0.819 ; 1.096]	0.4659
Envahissement tumoral hépatique				
<25%	1	-	1	-
≥25%	2.083 [0.869 ; 4.994]	0.1000	1.369 [0.635 ; 2.950]	0.4229
Meilleure réponse hépatique en RECIST				
1.1				
CR ^a + PR ^c	1	-	1	-
SD ^d + PD ^e	1.849 [0.781 ; 4.377]	0.1621	1.740 [0.780 ; 3.883]	0.1762
Meilleure réponse hépatique en mRECIST et EASL				
CR ^a	1	-	1	-
PR ^c + PD ^e	4.592 [1.745 ; 12.079]	0.0020	1.611 [0.763 ; 3.404]	0.2114
LDH ^f				
< 2 N	1	-	1	-
> 2 N	2.444 [0.927 ; 6.443]	0.0707	2.778 [1.064 ; 7.251]	0.0369
PAL ^g (CTCAE)				
Normale	1	-	1	-
> 1-2	4.374 [1.708 ; 11.201]	0.0021	2.244 [1.040 ; 4.845]	0.0395
GGT ^h (CTCAE)				
0 + 1	1	-	1	-
2 + 3 + 4	3.474 [1.340 ; 9.007]	0.0104	1.564 [0.736 ; 3.324]	0.2448

^a Tumeur primitive, ^b Réponse complète, ^c Réponse partielle, ^d Maladie stable, ^e Progression de la maladie, ^f Lactate déshydrogenase, ^g Gamma- glutamyltransférase, ^h Phosphatase alcaline

Tableau 3 Facteurs de pronostic de survie globale et survie sans progression en analyse univariée

Toxicité

Cinquante-huit effets indésirables sévères (grade CTCAE 4.0 $\geq$ III) liés aux 138 procédures sont présentés dans le Tableau 4. Ces complications ont concerné 28 patients (82.4%). Il y a eu 17 syndromes post embolisation (douleurs, nausées, vomissements), 3 complications hépato-bilio-pancréatiques (abcès hépatique, cholécystite ischémique, pancréatite ischémique) et 1 décès sur choc septique survenus au cours de l'hospitalisation programmée. Dans le mois suivant la procédure ont été constatés 2 altérations de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement), 19 cytopénies (anémie, thrombopénie, neutropénie, lymphopénie) et 16 élévations des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PAL, GGT). Ces complications subaiguës ont nécessité seulement 12 ré hospitalisations d'une durée moyenne de 4.3 jours (médiane 3, intervalle 1-10).

Les effets secondaires clinico-biologiques les plus fréquents tous grades confondus étaient la douleur (94.1% des patients), la lymphopénie et élévation des GGT (79.4% des patients).

GRADE CTCAE ^a TOXICITE (n patient(s))	3	4	5	TOTAL (%)	n
Syndrome embolisation post	13	4		17 (50)	
Altération de l'état général	2			2 (5.9)	
Hépto-bilio-pancreatique	2	1		3 (8.8)	
Choc septique			1	1 (2.9)	
Cytopénie	9	10	(1 idem choc septique)	19 (55.9)	
Perturbation du bilan hépatique	13	3		16 (47.1)	
TOTAL	39	18	1	58	

^a Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0

Tableau 4 Effets indésirables sévères selon le CTCAE 4.0

DISCUSSION

Dans cette étude nous rapportons notre expérience sur les treize dernières années en décrivant, pour la première fois, une TACE associant du Melphalan à des microparticules calibrées de 250 µm pour la prise en charge des métastases hépatiques de mélanomes uvéaux. Les résultats d'autres traitements locorégionaux issus de la littérature sont présentés dans le Tableau 5.

Auteur / Année de publication	Traitement	Chimiothérapie / Matériel d'embolisation	Nombre de patients	OS médiane (mois)	OS moyenne (mois)	ORR ^a (RECIST 1.1)	Complications majeures (n/patient)
Carling and Al. [3] / 2015	TACE ^c	Irinotecan / DEB ^b 100-300	14	14,8	-	-	0,9 (SIR)
Huppert and Al. [11] / 2010	TACE ^c	Cisplatine / PVA ^d 150-255	14	11,5	-	57 %	-
Valpione and Al. [12] / 2015	TACE ^c	Irinotecan / DEB ^b 100-300	58	15,5	-	27,5 %	0,3 - 1st TACE
Edelhauser and Al. [13] / 2012	TACE ^c	Fotemustine / PVA ^d 300-500, 500-700	21	-	28,7 ^e	14 %	no D / A / B
Vogl and Al. [14] / 2006	TACE ^c	Mitomycin C / 200-450 resorbable	12	21	19,5	25 %	no D / A / B
Shibayama and Al. [15]	TACE ^c	Cisplatine / Eponge de gélatine	29	23	-	21 %	0,9
Valsecchi and Al. [16] / 2015	TAIE ^d	GMCSF / Eponge de gélatine	53	21,5	-	20 %	0,1 (CTCAE 3.0)
Heusner and Al. [17] / 2011	TACP ^e	Melphalan	61	10	-	-	-

Ben-Shabat and Al. [18] / 2015	IHP ^a	Melphalan	68	22,4	-	67 %	0,2 (Clavien-Dindo)
Olofsson et Al. [19] / 2014	IHP ^a	Melphalan	34	24	-	68%	0,1 (Clavien-Dindo)
Van Etten and Al. [20] / 2008	IHHP ^a	Melphalan	8	11	-	37 %	0,5 (WHO)
Hughes and Al. [21] / 2015	PHP ^a	Melphalan	93	10,6	-	27 %	1,4
Present study / 2017	TACE ^c	Melphalan / 250 calibrated microspheres	34	16,5	21,6	42,4 %	1,7

^a Survie globale, ^b Taux de réponse global, ^c Chimio-embolisation intra artérielle, ^d Immuno-embolisation intra artérielle, ^e Chimio-perfusion intra artérielle ^f Perfusion hépatique isolée, ^g Perfusion hépatique hypoxémique isolée, ^h Perfusion hépatique percutanée, ⁱ Drug Eluting Beads (billes chargées), ^j Polyvinyl Alcohol, ^k depuis le diagnostic des métastases hépatiques

Tableau 5 Revue de la littérature des traitements locorégionaux des métastases hépatiques de mélanomes uvéaux

Nos résultats sont arrivés à maturité au bout de 5 ans. Ils paraissaient intéressants comparativement aux autres techniques et ont donc conduit à une utilisation plus systématique de la chimio-embolisation au Melphalan chez ces patients.

Comparativement aux données de la littérature, nous rapportons une médiane de survie globale parmi les résultats de la moitié supérieure.

Ce bon résultat pourrait s'expliquer par le nombre (moyenne de 4 TACE / patient) et la fréquence (toutes les 4 à 8 semaines) élevés des sessions. Les chimio-embolisations ont été majoritairement réalisées par le même opérateur expérimenté et ont pu être répétées grâce à la bonne tolérance du traitement, jusqu'à l'obtention des critères prédéfinis.

Les autres explications pourraient être la grande proportion de patient en bon état général avec 85.3% de PS = 0, sans ou avec une dissémination métastatique extra hépatique limité.

Seulement 14% des lésions hépatiques ont été découvertes sur hépatalgie et 5.7% de lésions extra hépatiques lors du bilan initial en raison d'un suivi radiologique rapproché. Cette surveillance diffère entre l'Europe et l'Amérique du Nord où elle repose majoritairement sur le bilan biologique [22]. Un suivi radiologique rapproché permet d'éviter la découverte des métastases hépatiques sur la douleur, la perturbation du bilan hépatique et notamment l'élévation des PAL et GGT qui sont des facteurs significativement corrélés à la survie globale et la survie sans progression.

Des résultats similaires ont été observés avec différentes chimiothérapies telles que le Cisplatine, la Fotemustine, la Mytomycine C. Les agents emboliques utilisés dans ces études étaient également différents (PVA, microsphères, gélatine). Comme l'a mentionné Shibayama [15], l'évaluation de la meilleure association est difficile en raison de toutes ces différences. Le Melphalan seul a été utilisé dans d'autres techniques telles que la PHP [5], la TACP [17], l'IHP [18], l'IHHP [20] avec une moyenne de survie globale de 10 à 12 mois. Seul Ben-Shabat et Olofsson ont obtenu 22.4 [18] et 24 [19] mois, en utilisant une dose similaire à celle de notre étude (1mg/kg). En dehors du type de technique, la principale différence est la durée d'injection du Melphalan qui consistait en une perfusion de 60 minutes contre une injection directe en 2 minutes dans notre étude. Cela pourrait être un facteur à explorer.

Nous avons obtenu un taux de réponse objective de 42% selon le RECIST 1.1, ce qui est cohérent avec les données de la littérature montrant des taux variant de 14 à 100% [3].

L'évaluation en mRECIST et EASL retrouvait un meilleur taux de réponse objective (90%). Valpione [12] a observé des résultats comparables : ORR à 27.5% en RECIST 1.1 et 94.1% en mRECIST. Il a également constaté une tendance à l'amélioration de la survie globale chez les patients présentant une meilleure réponse en mRECIST. La médiane de survie pour les SD, PR, CR de 3.8, 20.2, et 23.0 mois, respectivement ($p = 0.087$) alors qu'il n'y avait aucune corrélation avec le RECIST 1.1. Dans notre étude, la réponse radiologique en mRECIST et

EASL était significativement corrélée à la survie en analyse multivariée. Cela suggère qu'il y aurait un intérêt à utiliser et à évaluer ces scores dans le suivi radiologique de ces patients.

Ce traitement permet d'obtenir un bon contrôle de la maladie hépatique : 17% des patients avaient une PFS d'au moins 18 mois (Fig 2b). De ce fait, il est parfois possible d'augmenter l'intervalle inter-cure. Pour exemple, 5 patients (14.7%) ont pu bénéficier d'une pause thérapeutique d'au moins 6 mois. En revanche, à partir de 12 mois de suivi, nous avons constaté que la maladie progressait au niveau extra-hépatique chez une majorité des patients (Fig 3) suggérant ainsi que ce traitement déplace le pronostic sur la maladie extra hépatique.

Quatre-vingt-deux pourcents des patients ont présenté au moins une complication majeure. Ce taux est difficile à comparer à la littérature en raison des multiples méthodes et des différentes échelles d'évaluations utilisées.

La majorité des complications précoces telles que le syndrome post embolisation étaient facilement gérées durant une courte hospitalisation dont la durée médiane était de 3.5 jours / TACE. La plupart des autres complications survenaient plus tardivement. Elles étaient principalement d'origine biologique, sans véritable retentissement clinique et ont seulement nécessité 12 ré hospitalisations.

Un patient est décédé d'un choc septique après la quatrième séance, avec des complications hépatiques sévères (ASAT 4, ALAT 4, PAL 3, GGT 4). Ce patient présentait une progression de la maladie avec le taux de LDH le plus élevé de notre étude à 39693 UI/L sur le dernier contrôle. Cette unique complication de grade 5 est survenue dans notre service lors des débuts de la pratique de cette technique.

La découverte des métastases hépatiques sur hépatalgie ($p = 0.0441$), une PR en mRECIST et EASL, une élévation du taux de PAL (0.0021) et GGT (grades 2+3+4 : $p = 0.0104$) sur le bilan initial étaient des facteurs significativement corrélés à la survie. Le seul facteur de bon pronostic statistiquement significatif en analyse multivariée était l'obtention d'une réponse complète en mRECIST et EASL. Cette corrélation entre la réponse des métastases hépatiques au traitement et la survie globale de ces patients a déjà été démontrée [23]. L'élévation du taux de GGT est également restée significative en analyse multivariée. Ce résultat est aussi concordant avec la littérature.

Concernant la survie sans progression, les facteurs statistiquement significatifs étaient la découverte des lésions sur hépatalgie ($p = 0.0441$) et l'élévation du taux de PAL ($p = 0.0395$). Il n'existait pas de corrélation avec la réponse radiologique. Un taux initial de LDH supérieur à 2 fois la normale était significativement associé à la PFS ($p = 0.0369$) alors qu'il existait seulement une tendance ($p = 0.0707$) pour l'OS. Cette élévation à 2 fois la normale du taux de LDH est cependant significativement corrélée avec la médiane de survie dans l'étude de Schuster (11 mois contre 5, $p = 0.008$) [24].

Notre étude présente certaines limites telles que son caractère mono centrique et rétrospectif ainsi que son faible nombre de patients. D'autre part, la confirmation histologique par biopsie des métastases hépatiques n'était pas disponible pour 11 patients mais le caractère secondaire des lésions a été confirmé par l'évolution et le suivi radiologique.

Les traitements locorégionaux et notamment la chimio embolisation intra artérielle hépatique jouent un rôle majeur dans la prise en charge des patients atteints de métastases hépatiques de

mélanomes uvéaux mais il n'existe à ce jour aucun protocole standardisé. De futures essais thérapeutiques randomisés pourraient comparer une chimiothérapie à une autre.

CONCLUSION

Notre étude rapporte de bons résultats sur la survie globale et le taux de réponse objective comparativement aux autres traitements locorégionaux disponibles. Elle montre également un taux de complications non négligeable qui doit être connu et prévenu autant que possible.

La chimio embolisation intra artérielle hépatique au Melphalan et aux micro particules calibrées entraîne une augmentation de la survie globale mais aussi des modifications de l'histoire naturelle de la maladie.

Cette étude permet de confirmer le rôle majeur des traitements hépatiques ciblés en première ligne de la prise en charge des mélanomes uvéaux métastatiques hépatiques.

REFERENCES

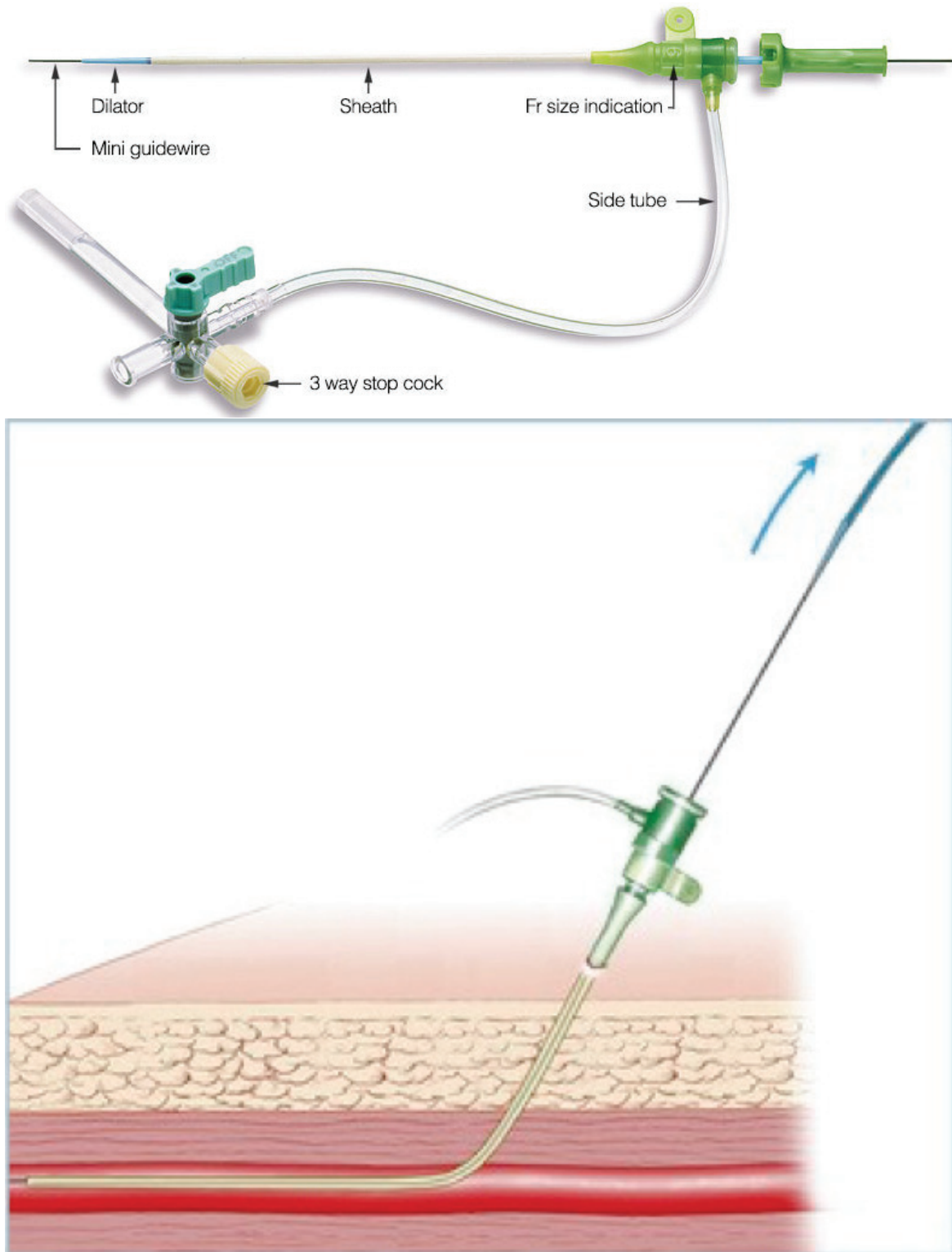
1. Kaliki, S. & Shields, C. L. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye Lond. Engl.* (2016). doi:10.1038/eye.2016.275
2. Carling, U. *et al.* Transarterial Chemoembolization of Liver Metastases from Uveal Melanoma Using Irinotecan-Loaded Beads: Treatment Response and Complications. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* **38**, 1532–1541 (2015).
3. Fiorentini, G. *et al.* Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. *Vivo Athens Greece* **23**, 131–137 (2009).
4. Sato, T. Locoregional management of hepatic metastasis from primary uveal melanoma. *Semin. Oncol.* **37**, 127–138 (2010).
5. Vogl, T. J. *et al.* Percutaneous Isolated Hepatic Perfusion as a Treatment for Isolated Hepatic Metastases of Uveal Melanoma: Patient Outcome and Safety in a Multi-centre Study. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* **40**, 864–872 (2017).
6. Eschelman, D., Gonsalves, C. & Sato, T. Transhepatic Therapies for Metastatic Uveal Melanoma. *Semin. Interv. Radiol.* **30**, 039–048 (2013).
7. Eisenhauer, E. A. *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* **45**, 228–247 (2009).
8. Fournier, L., Ammari, S., Thiam, R. & Cuénod, C.-A. Imaging criteria for assessing tumour response: RECIST, mRECIST, Cheson. *Diagn. Interv. Imaging* **95**, 689–703 (2014).
9. Lencioni, R. & Llovet, J. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Semin. Liver Dis.* **30**, 052–060 (2010).

10. Bruix, J. *et al.* Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.* **35**, 421–430 (2001).
11. Huppert, P. E. *et al.* Transarterial chemoembolization of liver metastases in patients with uveal melanoma. *Eur. J. Radiol.* **74**, e38-44 (2010).
12. Valpione, S. *et al.* A retrospective analysis of 141 patients with liver metastases from uveal melanoma: a two-cohort study comparing transarterial chemoembolization with CPT-11 charged microbeads and historical treatments. *Melanoma Res.* **25**, 164–168 (2015).
13. Edelhauser, G. *et al.* Fotemustine chemoembolization of hepatic metastases from uveal melanoma: a retrospective single-center analysis. *AJR Am. J. Roentgenol.* **199**, 1387–1392 (2012).
14. Vogl, T. *et al.* Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **133**, 177–184 (2007).
15. Shibayama, Y. *et al.* Efficacy and toxicity of transarterial chemoembolization therapy using cisplatin and gelatin sponge in patients with liver metastases from uveal melanoma in an Asian population. *Int. J. Clin. Oncol.* **22**, 577–584 (2017).
16. Valsecchi, M. E. *et al.* Double-blinded, randomized phase II study using embolization with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in uveal melanoma with hepatic metastases. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* **26**, 523-532.e2 (2015).
17. Heusner, T.-A. *et al.* Transarterial hepatic chemoperfusion of uveal melanoma metastases: survival and response to treatment. *ROFO. Fortschr. Geb. Rontgenstr. Nuklearmed.* **183**, 1151–1160 (2011).

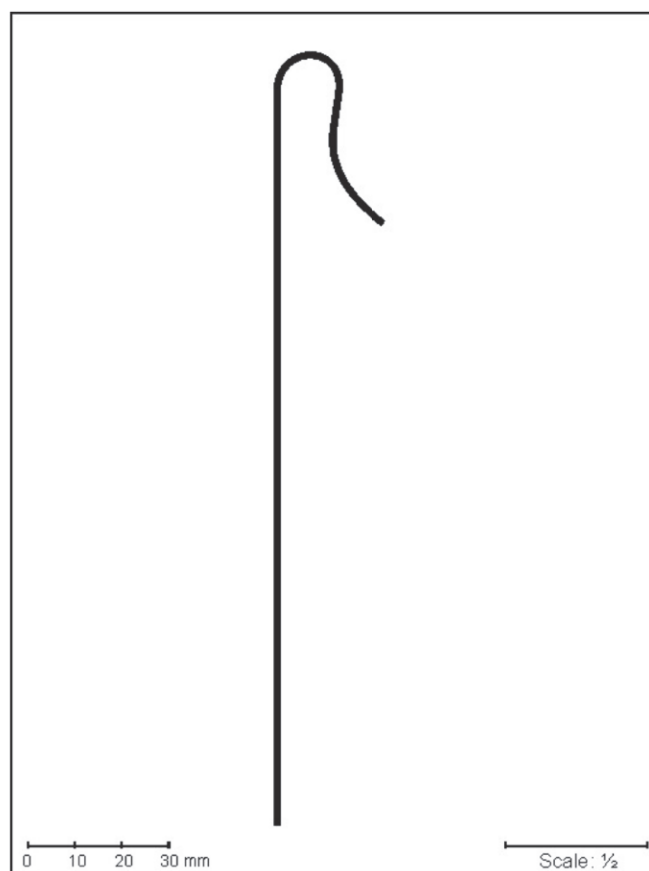
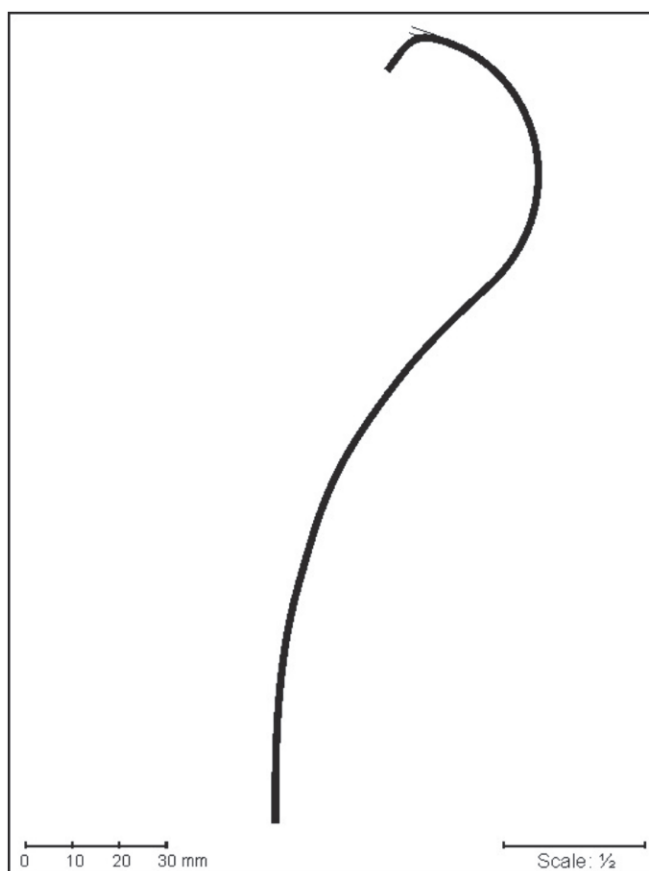
18. Ben-Shabat, I. *et al.* Long-Term Follow-Up Evaluation of 68 Patients with Uveal Melanoma Liver Metastases Treated with Isolated Hepatic Perfusion. *Ann. Surg. Oncol.* **23**, 1327–1334 (2016).
19. Olofsson, R. *et al.* Isolated Hepatic Perfusion for Ocular Melanoma Metastasis: Registry Data Suggests a Survival Benefit. *Ann. Surg. Oncol.* **21**, 466–472 (2014).
20. van Etten, B., de Wilt, J. H. W., Brunstein, F., Eggermont, A. M. M. & Verhoef, C. Isolated hypoxic hepatic perfusion with melphalan in patients with irresectable ocular melanoma metastases. *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO* **35**, 539–545 (2009).
21. Hughes, M. S. *et al.* Results of a Randomized Controlled Multicenter Phase III Trial of Percutaneous Hepatic Perfusion Compared with Best Available Care for Patients with Melanoma Liver Metastases. *Ann. Surg. Oncol.* **23**, 1309–1319 (2016).
22. Gombos, D. S., Van Quill, K. R., Uusitalo, M. & O'Brien, J. M. Geographic disparities in diagnostic screening for metastatic uveal melanoma. *Ophthalmology* **111**, 2254–2258 (2004).
23. Patel, K. *et al.* Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: results of a phase II study. *Melanoma Res.* **15**, 297–304 (2005).
24. Schuster, R. *et al.* Transarterial chemoembolization of liver metastases from uveal melanoma after failure of systemic therapy: toxicity and outcome: *Melanoma Res.* 1 (2010). doi:10.1097/CMR.0b013e328334c36e

ANNEXES

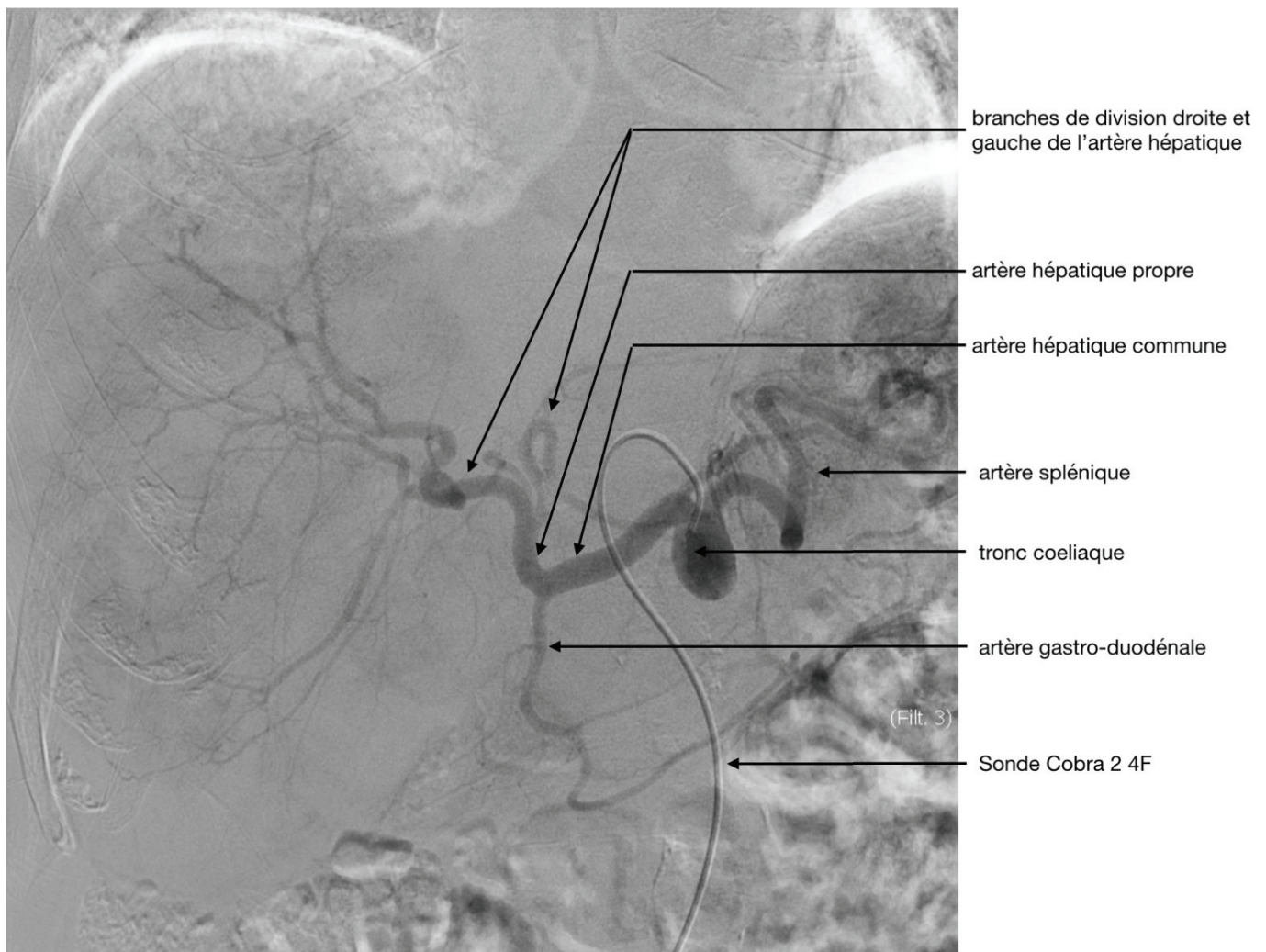
Annexe 1 : Introducteur 4 french servant à l'abord artériel fémorale superficielle :

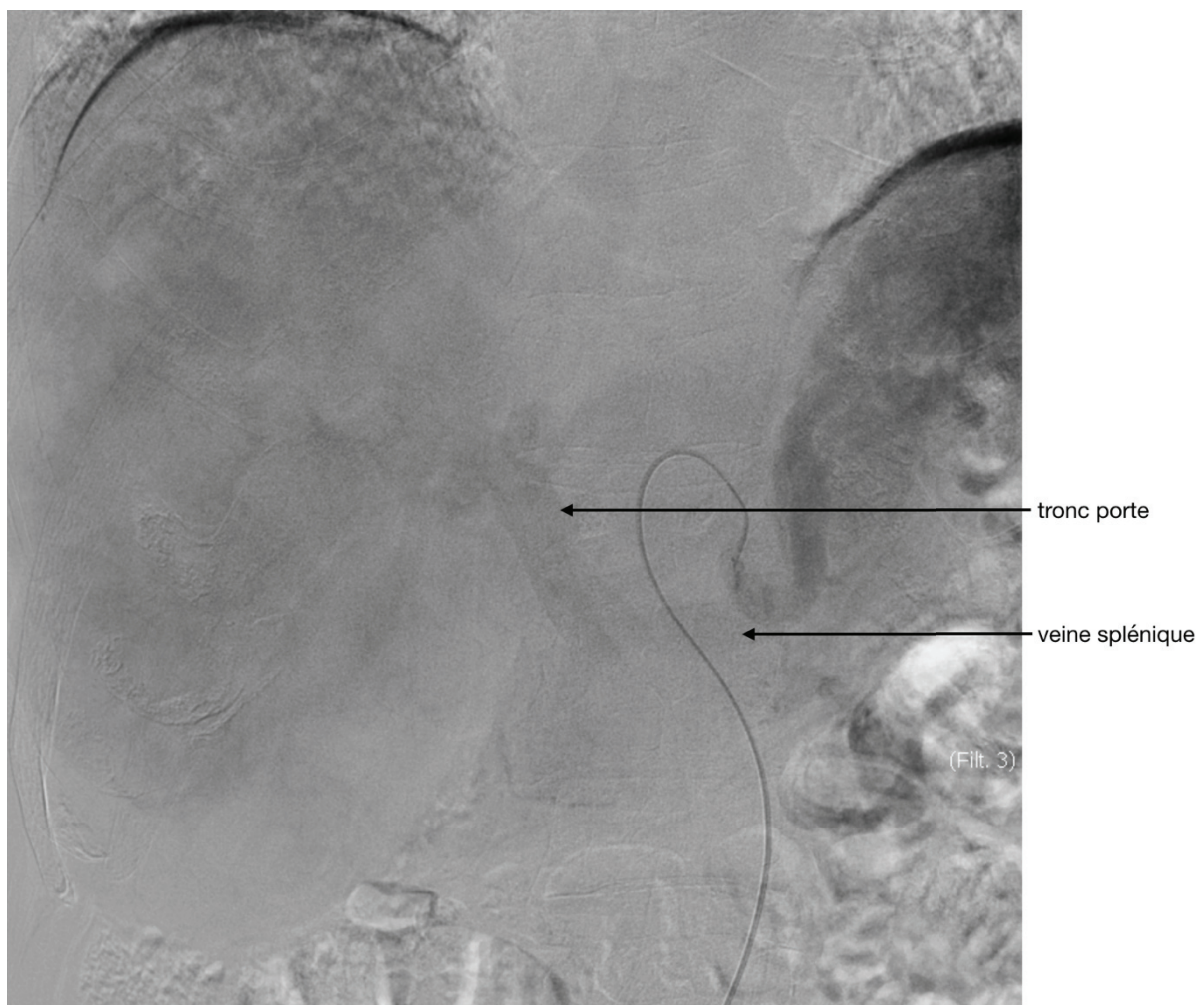


Annexe 2 : Cathéters d'angiographie de type Cobra 2 et Simmons 2 4F :



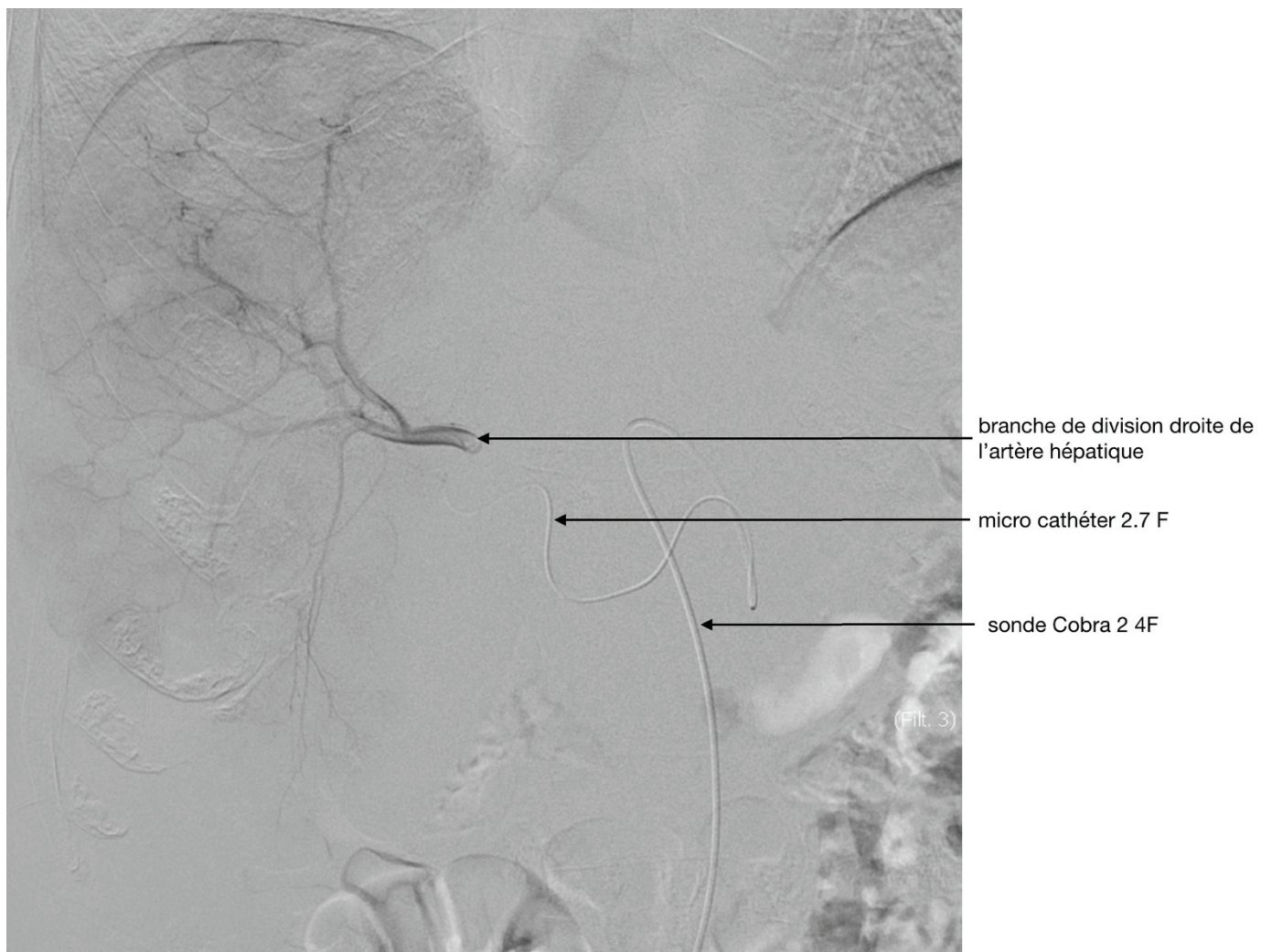
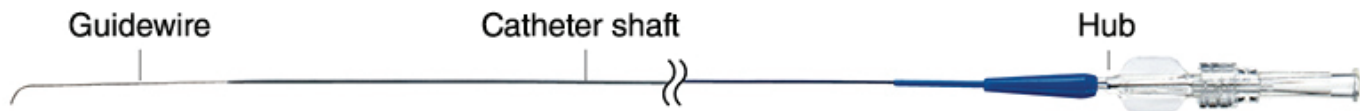
Annexe 3 : Artériographie hépatique par opacification du tronc coeliaque et retour veineux porte :





Annexe 4 : Microcathéter d'accès distal 2.7F permettant des traitements sélectifs ou super sélectifs :

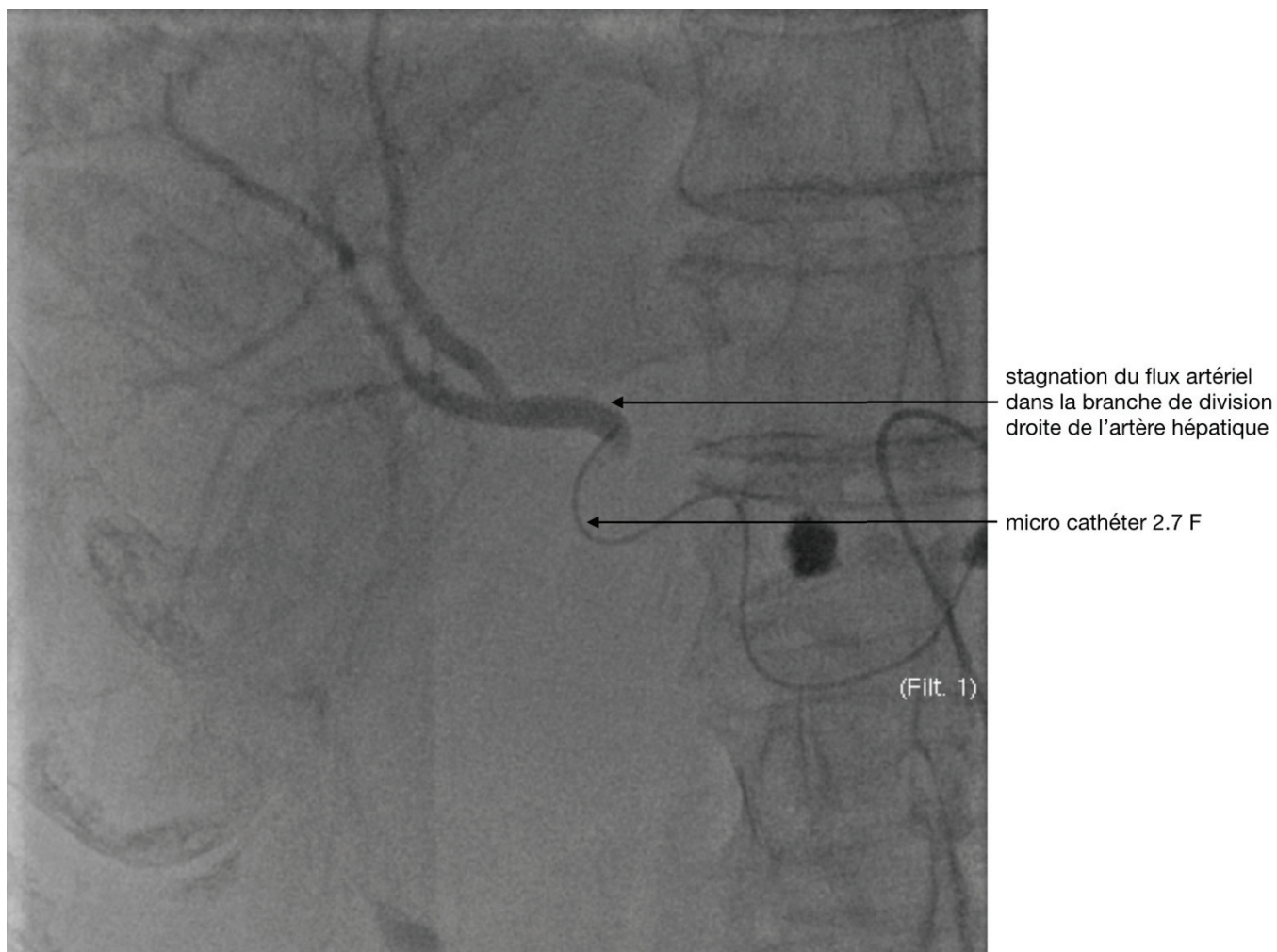
**Progreat 2.7 Fr / 2.8 Fr microcatheter system
(coaxial type with catheter and guidewire)**



Annexe 5 : Microparticules calibrées 250 μm :

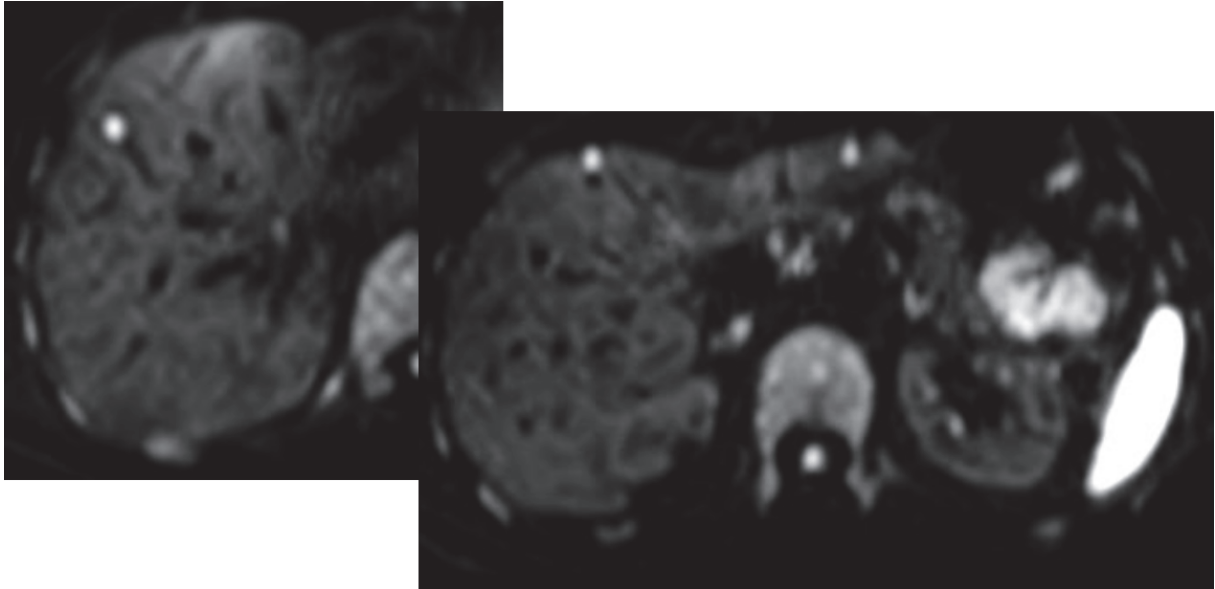


Annexe 6 : Embolisation sélective de la branche de division droite de l'artère hépatique par micro particules mélangées au produit de contraste iodé jusqu'à obtention d'une stagnation du flux artériel :

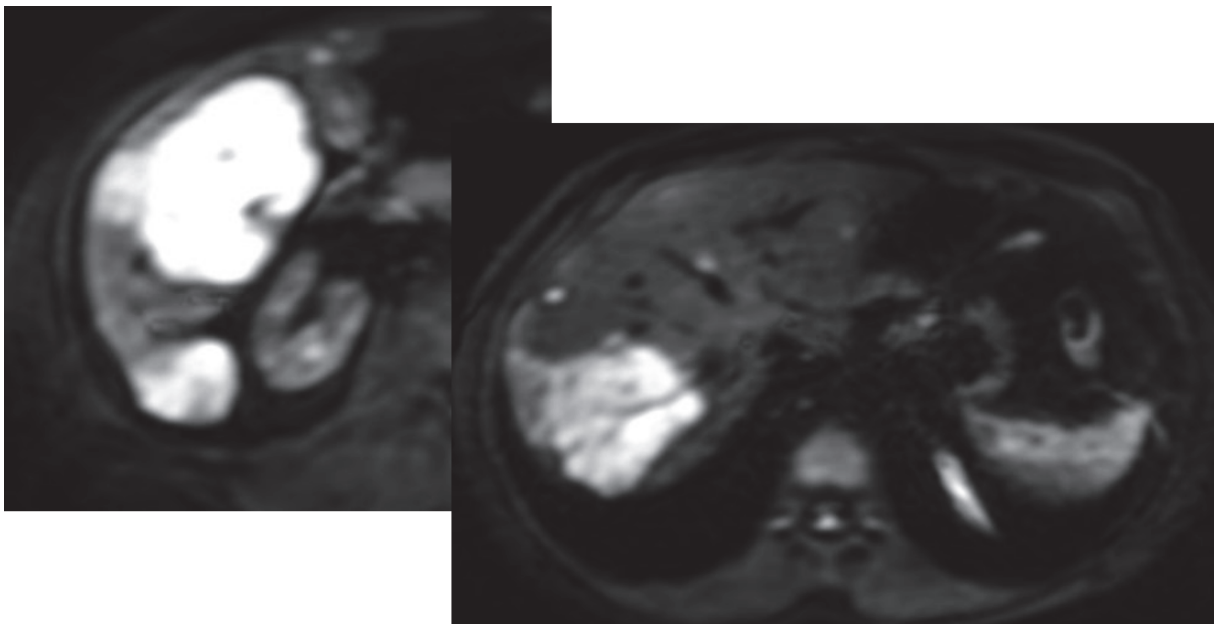


Annexe 7 : Classification radiologique de l'envahissement tumoral hépatique par IRM en séquence pondérée en diffusion b1000 :

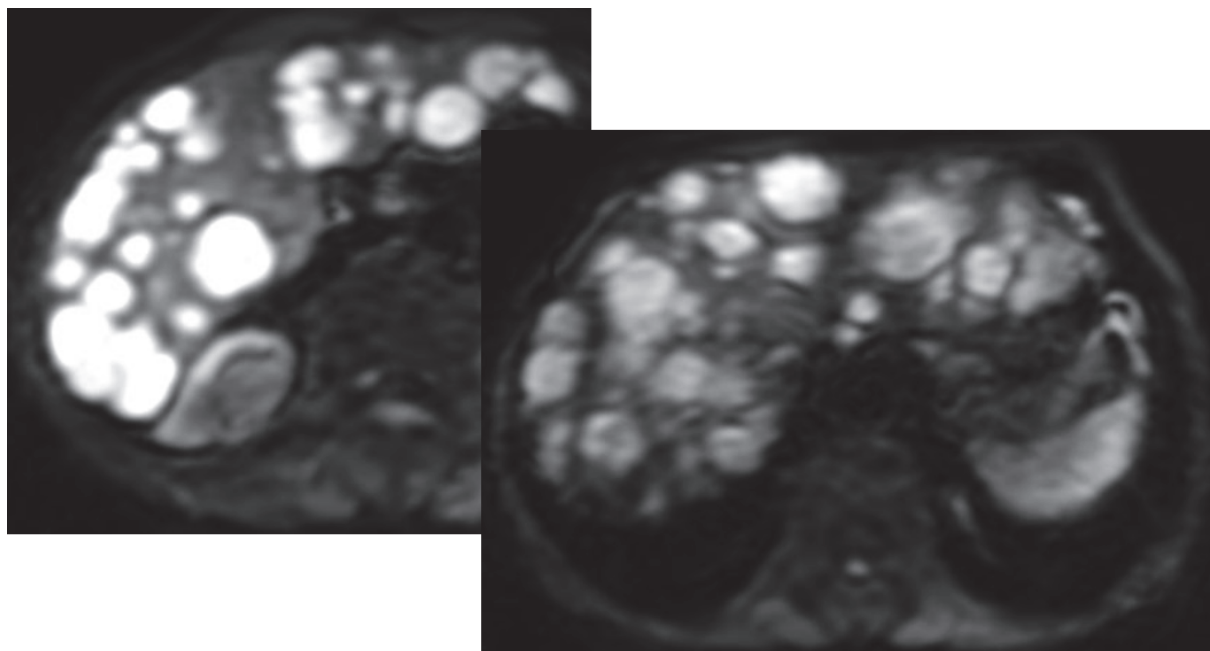
-Envahissement tumoral hépatique entre 0-25% :



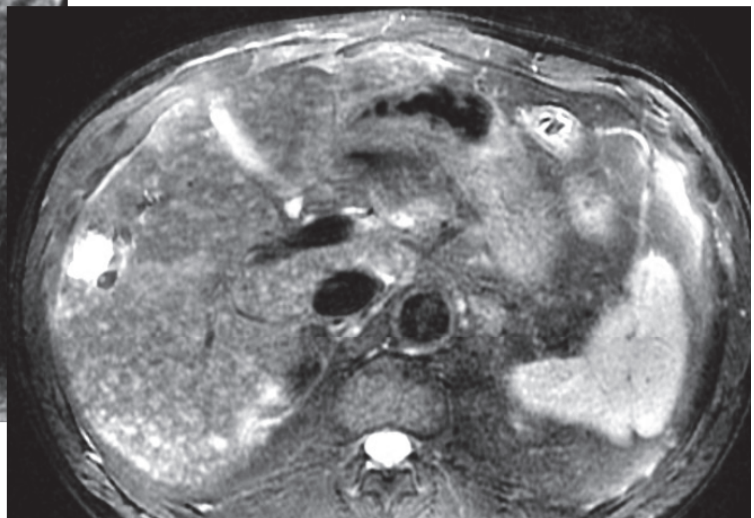
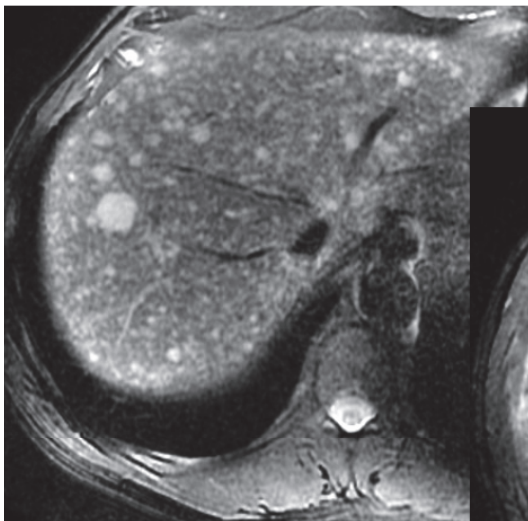
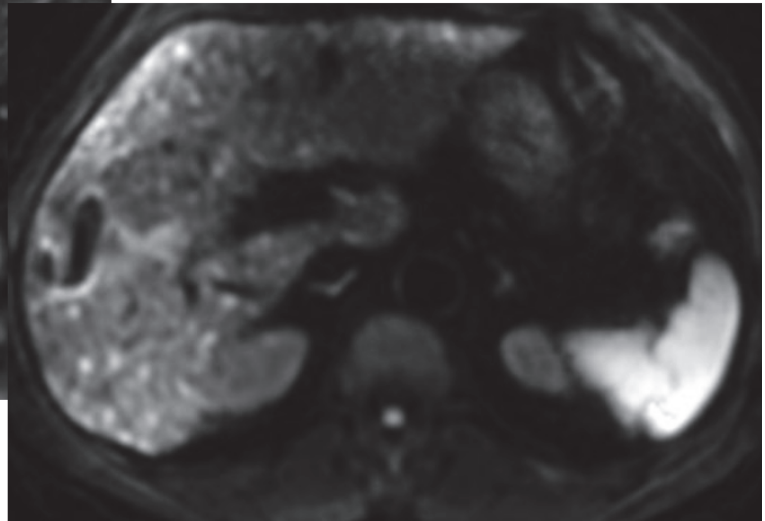
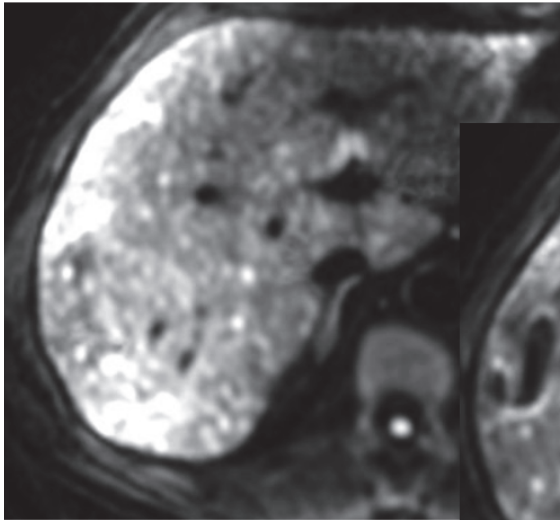
-Envahissement tumoral hépatique entre 25-50% :



-Envahissement tumoral hépatique > 50% :



-Miliaire tumorale hépatique en séquences pondérées en diffusion, en T2 avec saturation du signal de la graisse :



Annexe 8 : Critères d'évaluation de la réponse radiologique en RECIST 1.1 [7, 8], mRECIST [8, 9] et EASL [10], selon C. Aubé :

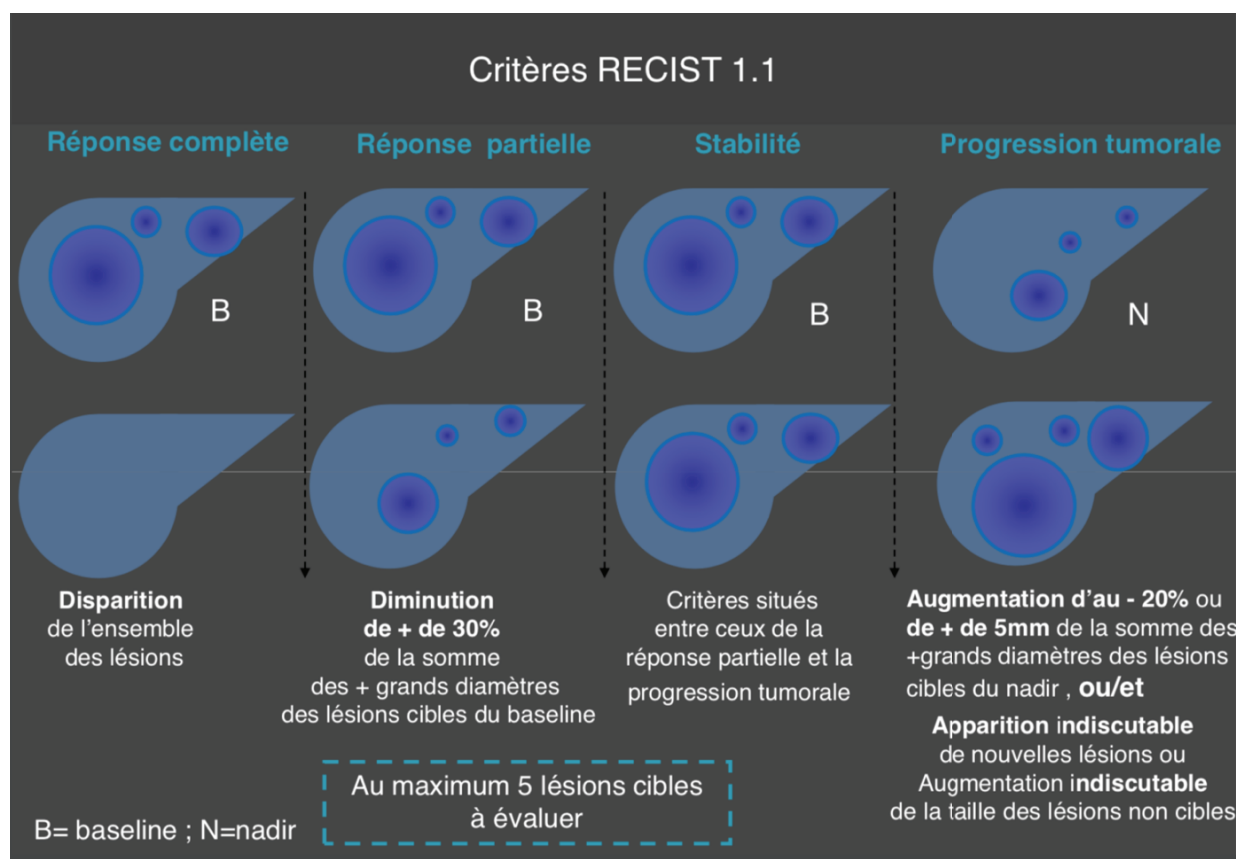


Tableau 1 Définitions et catégories de réponse pour chaque type de lésion selon RECIST 1.1.

	Lésions cibles	Lésions non cibles	Nouvelles lésions
Définition	Lésions dont le plus grand diamètre est ≥ 10 mm et dont les limites sont suffisamment bien définies pour que leur mesure soit considérée comme fiable Ganglions : mesure du petit axe, lésion cible si son petit axe mesure ≥ 15 mm RECIST 1.1 : nombre maximum de lésions cibles choisies 5/patient et 2/organe	Lésions trop petites (< 10 mm) Lésions dont la mesure est considérée comme non fiable car leurs limites sont difficiles à définir (lésions osseuses, leptoméningées, ascite, épanchement pleural ou péricardique, lymphangite carcinomateuse...) Lésions mesurables mais non incluses dans les lésions cibles Ganglions : mesure du petit axe, lésion non cible si $10 \leq$ petit axe < 15 mm Marqueurs tumoraux $>$ normale (si pertinent et prédéfini)	
Réponse complète (CR)	Disparition de toutes les lésions cibles et tous les ganglions < 10 mm de petit axe	Disparition de toutes les lésions non cibles et normalisation des marqueurs tumoraux	Non (pas de nouvelle lésion)
Réponse partielle (PR)	$\geq 30\%$ de la somme des lésions cibles par rapport à la somme prétraitement	Pas de progression	Non (pas de nouvelle lésion)
Maladie stable (SD)	Ni réponse, ni progression	Persistance d'une ou de plusieurs lésions non cibles et/ou dosages de marqueur tumoraux $>$ normale	Non (pas de nouvelle lésion)
Maladie en progression (PD)	$\geq 20\%$ de la somme des lésions cibles par rapport à la plus petite somme mesurée au cours du suivi (nadir) et ≥ 5 mm en valeur absolue	Progression « non équivoque » (appréciée qualitativement) en taille des lésions (une seule lésion augmentant de taille ne suffit pas)	Oui (apparition de nouvelle[s] lésion[s] dont la nature secondaire est certaine)
La somme des lésions cibles est définie comme la somme des plus grands diamètres pour les lésions non ganglionnaires et du petit axe pour les ganglions.			

Tableau 2 Définition de la réponse globale selon la réponse de chaque catégorie de lésion.

Lésions cibles	Lésions non cibles	Nouvelles lésions	Réponse globale
CR	CR	Non	CR
CR	SD	Non	PR
PR	Non PD	Non	PR
SD	Non PD	Non	SD
PD	—	—	PD
—	PD	—	PD
—	—	Oui	PD
CR : réponse complète ; PR : réponse partielle ; SD : maladie stable ; PD : maladie en progression.			

Critères mRECIST

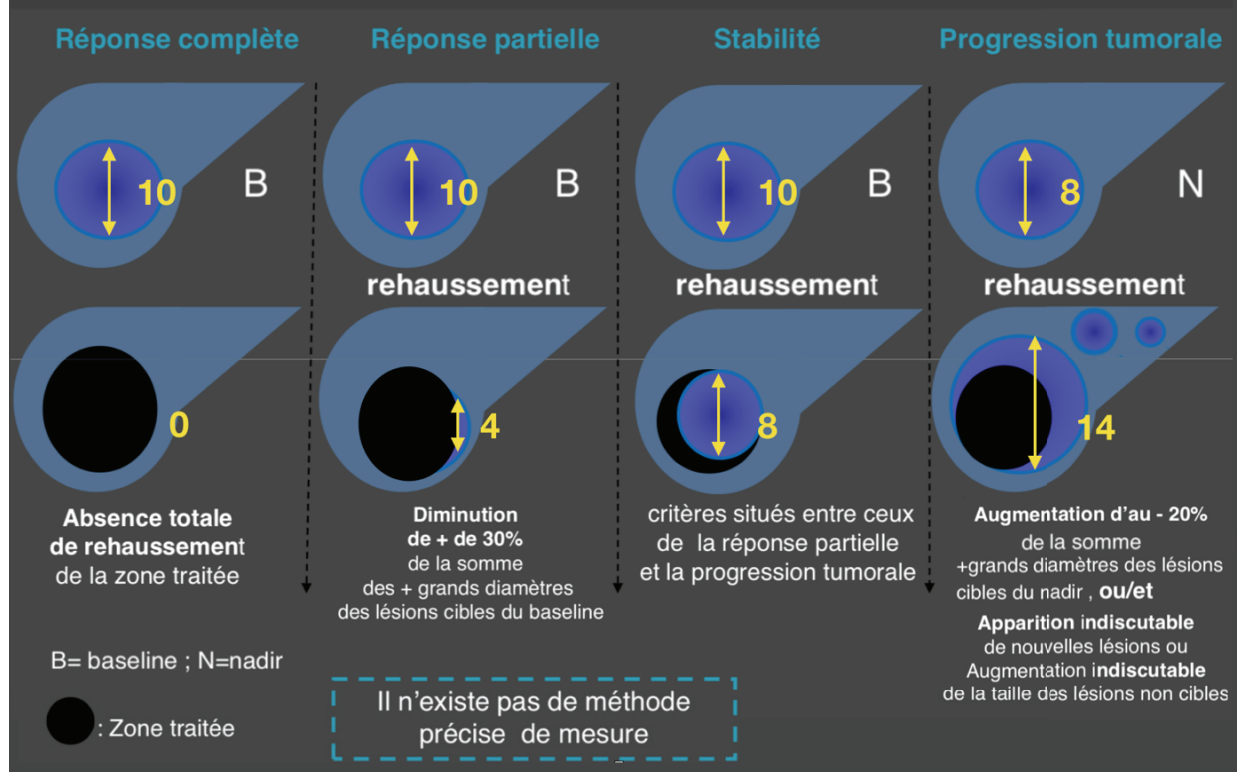


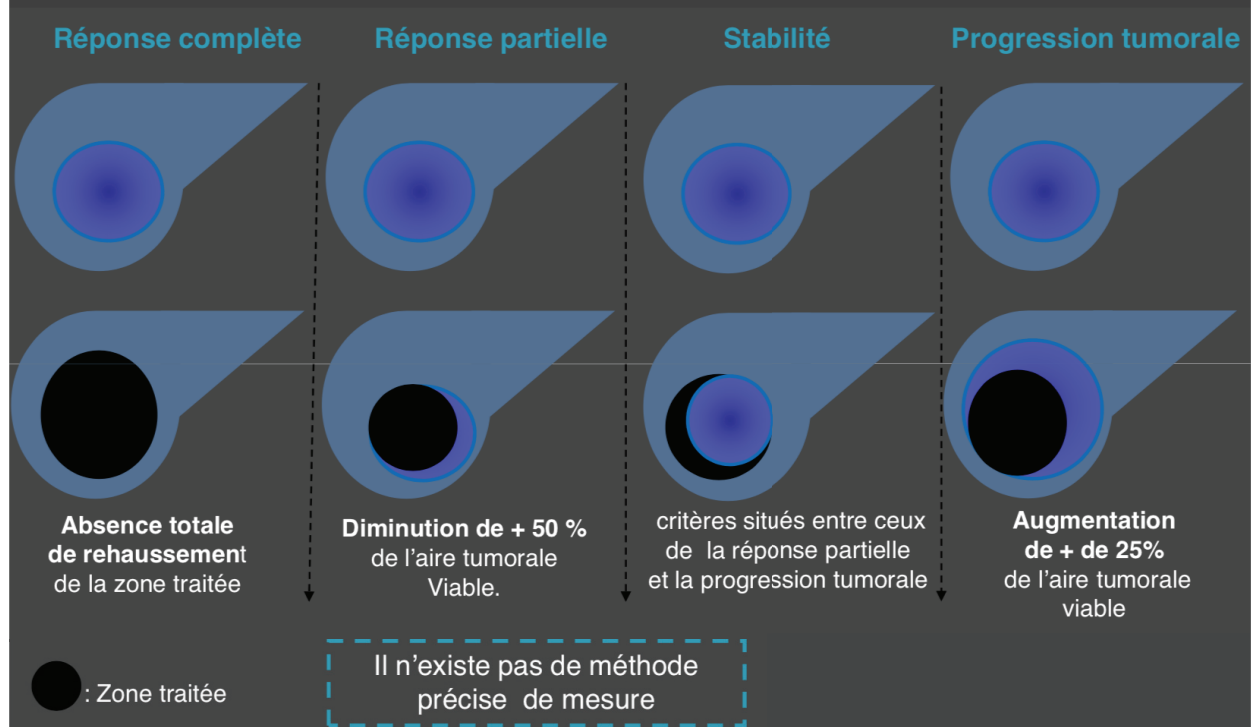
Tableau 3 Définitions et catégories de réponse pour les lésions de carcinome hépatocellulaire selon mRECIST.

	Lésions cibles	Lésions non cibles	Nouvelles lésions
Définition	CHC Plus grand diamètre ≥ 10 mm Nodulaire (bien limité, non infiltrant) Rehaussement au temps artériel sur TDM ou IRM Pour autres localisation : id. RECIST	CHC : lésion trop petite (< 10 mm), infiltrante, ou de rehaussement atypique (non artériel) Pour autres localisations : id. RECIST	
Réponse complète (CR)	Disparition de tout rehaussement artériel intra-tumoral dans toutes les lésions cibles	Id. RECIST	Non (pas de nouvelle lésion)
Réponse partielle (PR)	$\geq 30\%$ de la somme des diamètres des portions viables (rehaussement à la phase artérielle) des lésions cibles par rapport à la somme prétraitement	Id. RECIST	Non (pas de nouvelle lésion)
Maladie stable (SD)	Ni réponse, ni progression	Id. RECIST	Non (pas de nouvelle lésion)
Maladie en progression (PD)	$\geq 20\%$ de la somme des diamètres des portions viables (se rehaussant) des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres des portions viables des lésions cibles depuis le début du traitement (nadir)	Id. RECIST	Oui (apparition de nouvelle[s] lésion[s] pour laquelle[lesquelles] le diagnostic de CHC est certain ^a) Oui (apparition de nouvelle[s] lésion[s] pour laquelle[lesquelles] le diagnostic de lésion secondaire est certain)

CHC : carcinome hépatocellulaire.

^a Un nodule hépatique nouvellement apparu sera classé comme CHC – et sera donc déclaré comme une progression – lorsque son plus grand diamètre est ≥ 10 mm et qu’il présente le rehaussement typique du CHC sur l’imagerie dynamique, c’est-à-dire une prise de contraste à la phase artérielle avec lavage au temps portal ou tardif. Les lésions ≥ 10 mm qui ne présentent pas une dynamique de rehaussement typique peuvent être diagnostiquées comme CHC si elles augmentent de taille de ≥ 10 mm sur les examens ultérieurs. Dans ce dernier cas, la date de progression retenue a posteriori sera la première date d’apparition de la lésion.

Critères de l' EASL



ARTICLE EN ANGLAIS

*Soumis à CardioVascular
and Interventional Radiology*

TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION OF LIVER METASTASIS FROM UVEAL MELANOMA USING MELPHALAN AND CALIBRATED MICROSPHERES : FIRST DESCRIPTION OF PATIENT OUTCOME AND SAFETY

**Authors : Xavier Carle¹ • Lauris Gastaud² • Julia Salleron³ • Magalie Tardy² • Jean Pierre
Caujolle⁴ • Antoine Thyss² • Juliette Thariat⁵ • Patrick Chevallier¹**

Xavier Carle - Resident - Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Archet 2, 151 Route de Saint-Antoine, 06200 Nice, France

Lauris Gastaud – Doctor - Department of Oncology, Antoine-Lacassagne Centre, Cancer Research Center, 133 avenue de Valombrose, 06189 Nice, France

Julia Salleron – Doctor - Department of Biostatistics, Lorraine Institute of Oncology, 6 avenue de Bourgogne, 54519 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Magalie Tardy – Resident - Department of Oncology, Antoine-Lacassagne Centre, Cancer Research Center, 133 avenue de Valombrose, 06189 Nice, France

Jean Pierre Caujolle – Doctor - Department of Ophtalmology, University Hospital Pasteur 2, 30 voie Romaine, 06001 Nice, France

Antoine Thyss – Professor - Department of Oncology, Antoine-Lacassagne Centre, Cancer Research Center, 133 avenue de Valombrose, 06189 Nice, France

Juliette Thariat – Professor - Department of Oncology, Francois-Baclesse Centre, Cancer Research Center, 3 avenue du Général Harris, 14000 Caen, France

Patrick Chevallier – Professor - Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Univeristy Hospital Archet 2, 151 Route de Saint-Antoine, 06200 Nice, France

✉ Patrick Chevallier
chevallier.p@chu-nice.fr

Xavier Carle
xav.carle@gmail.com

Lauris Gastaud
lauris.gastaud@nice.unicancer.fr

Julia Salleron
j.salleron@nancy.unicancer.fr

Magalie Tardy
magalie.tardy@gmail.com

Jean Pierre Caujolle
caujolle.jp@chu-nice.fr

Antoine Thyss
Antoine.thyss@nice.unicancer.fr

Juliette Thariat
jthariat@gmail.com

¹ Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Archet 2,
151 Route de Saint-Antoine, 06200 Nice, France

² Department of Oncology, Antoine-Lacassagne Centre, Cancer Research Center, 133
avenue de Valombrose, 06189 Nice, France

³ Department of Biostatistics, Lorraine Institute of Oncology, 6 avenue de Bourgogne,
54519 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

⁴ Department of Ophtalmology, University Hospital Pasteur 2, 30 voie Romaine, 06001
Nice, France

⁵ Department of Oncology, Francois-Baclesse Centre, Cancer Research Center, 3 avenue
du Général Harris, 14000 Caen, France

Abstract

Purpose First description of the efficacy and safety of hepatic transarterial chemoembolization (TACE) using melphalan and microspheres in patients with liver metastasis from uveal melanoma (UM).

Materials and methods Monocentric retrospective study from 2004 to 2016 including 34 consecutive patients with liver metastasis from ocular melanoma treated by TACE using melphalan and 250µm calibrated microspheres. Radiological response was assessed according to RECIST 1.1, mRECIST and EASL on contrast-enhanced computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI). The primary endpoint was the overall survival (OS). Liver metastasis response (LMR), hepatic, extrahepatic and global progression free survival (PFS), complications evaluated with the common terminology criteria for adverse events version 4.0 (CTCAE 4.0) and survival factors were secondary endpoints.

Results The 34 patients underwent 138 TACE (4; 4.1 sessions; range 1-9) with a median OS of 16.5 months (mean 21.6 months). LMR combining partial and complete response was 42.4%, 97%, 97% with RECIST 1.1, mRECIST, EASL respectively. There were 58 major complications (CTCAE $\geq$ 3) in 28 patients including 1 death due to septic shock.

Conclusion For patients with liver metastases from UM, the TACE using melphalan showed good results on OS comparatively to previous reports and good results on LMR with an acceptable rate of complications. This treatment seems to shift the prognosis for most of patients on other secondary locations.

Keywords : Uveal melanoma . Liver metastasis . Transarterial chemoembolization . Melphalan . Calibrated microspheres

INTRODUCTION

Ocular melanoma has a very different prognosis and metastatic profile compared with cutaneous melanoma. Unlike cutaneous melanoma, which metastasizes to various sites including regional lymph nodes, uveal melanoma (UM) mainly metastasizes to the liver [1] in up to 50% of patients within 2 to 5 years after initial diagnosis [2]. The presence of hepatic metastasis decreases the one-year survival rate from 95% to 13%. Without therapy, hepatic metastases decreases median overall survival (OS) to less than 6 months [2]. Because of the limited efficacy of systemic regimens, several methods of locoregional treatment of liver metastases (LM) from UM have been investigated. Surgical approaches are rare due to frequent miliaries [3], liver relapses and distant spreading [4]. Various interventional radiological techniques have been used with different results. Radioembolization, transarterial immunoembolization and hepatic perfusion using melphalan yield OS of 10-12 months, 20 months and up to 24 months, respectively [5]. Another minimal invasive therapy is the conventional transarterial chemoembolization (cTACE), which has been performed for over 20 years, with OS ranging from 5 to 21 months [5]. In cTACE, different chemotherapeutic and embolic agents have been used [5, 6]. Melphalan is an alkylating agent used for UM, its hepatic metastases and is an effective drug used in isolated hepatic perfusion [2].

As the treatment of these patients remains a major clinical challenge, the objective of this study was to investigate the efficacy and safety of TACE using melphalan and calibrated microspheres in patients with liver metastasis from UM. To our knowledge, this association is reported for the first time.

MATERIALS AND METHODS

Patients

This monocentric study was conducted between May 2004 and December 2016. Consecutive patients treated by TACE using Melphalan and calibrated microspheres for liver metastatic uveal melanoma in our institution were retrieved from hospital database. Data were retrospectively collected from medical records. This study was approved by local ethics committees.

Inclusion criteria were patients with hepatic metastasis from uveal melanoma not eligible to surgical resection or percutaneous ablation, with a decision of cTACE done by a multidisciplinary board (MDB). This MDB excluded patients with a performance status greater than or equal to 2 (PS 2), or multinodular metastatic systemic disease with no possibility of local treatment. All patients provided written informed consent before performing TACE therapy.

Treatment protocol

Melphalan was prepared as a body weight adapted infusion with a dose of 1.0 mg/kg.

Concerning the procedures, an arterial femoral access with a 4F sheath was used. Catheterization of the superior mesenteric artery and the celiac trunk was done using a 4F Cobra 2 catheter (Glidecath®, Terumo Interventional Systems) or a Simmons 2 if necessary and angiographic series were performed in to verify the blood flow in the portal vein and to evaluate the hepatic artery anatomy. A microcatheter (Progreat® 2.7F, Terumo Interventional Systems) was used if necessary to achieve a selective or super selective position for lobar or segmental treatment. Full dose of Melphalan was directly and slowly injected in the hepatic arterial feeders targeted. If hematologic complications occurred on the previous TACE, no Melphalan or half a dose (0.5

mg/kg) could be injected according to the severity.

Then 250 µm calibrated microspheres (EmbozeneTM Microspheres, Boston Scientific) were mixed with 5 mL iodine contrast and injected, distally to the cystic artery if necessary and possible, until the endpoint, defined as the arterial blood flow stagnation for more than 5 heart beats (Fig. 1). Microspheres embolization was not realized in case of an ischemic vasculitis with biliary complications was observed on follow up imaging.

If the tumor was confined to a single hepatic lobe, chemoembolization was repeated to that lobe. If the invasion was bi-lobar, one lobe per TACE was treated during the two first sessions, then both lobes could be treated in a single TACE following the radiological response.

Chemoembolization was done until complete response was obtained, extra hepatic progressive disease, hepatocellular insufficiency or patient refuse occurred.

The number of cTACE sessions depended on the extension of liver and systemic metastases on imaging after treatment and the time interval between each was 4 to 8 weeks.

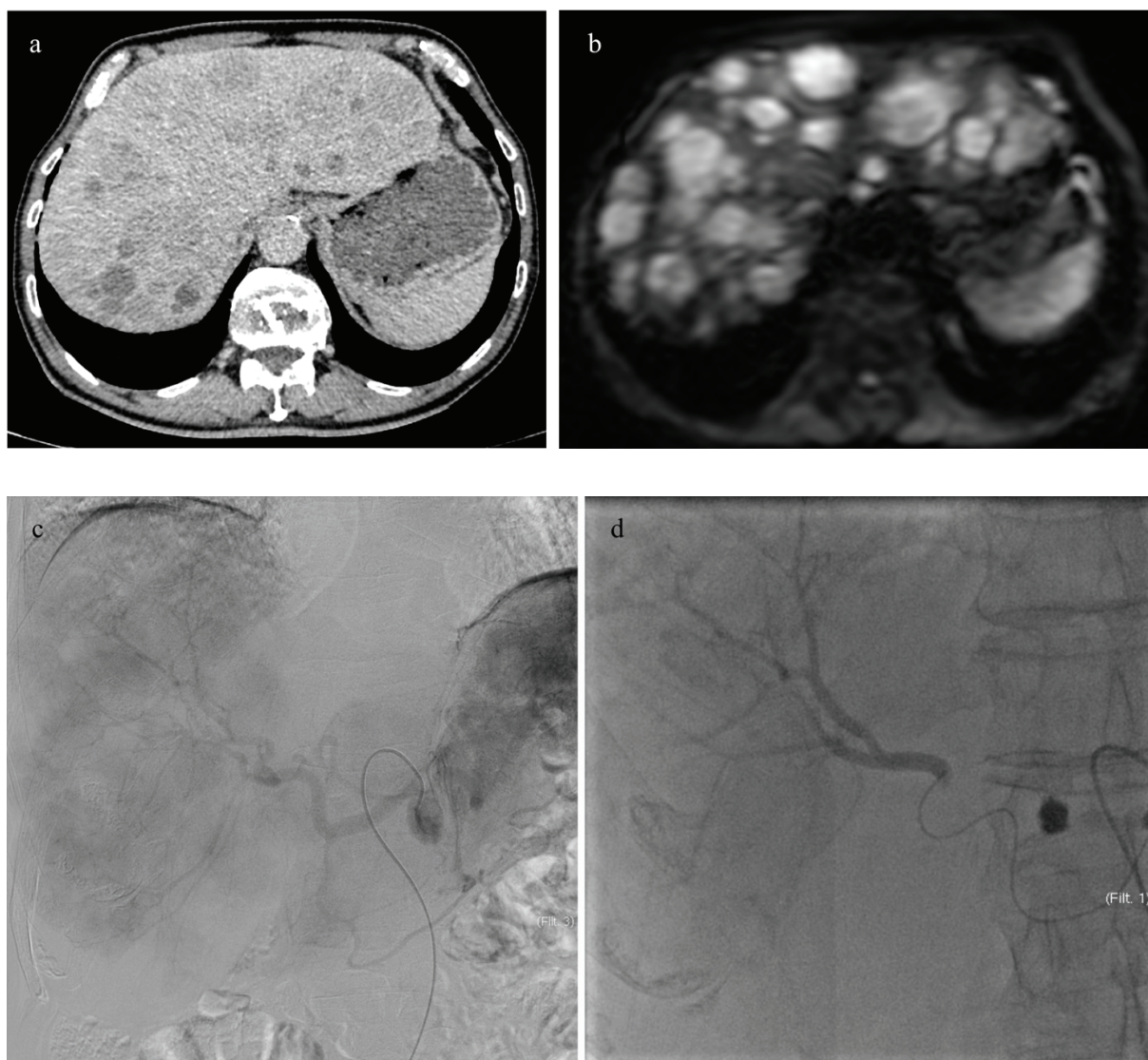


Fig. 1 Pre-TACE enhanced CT (a) and DWI (b 1000) MRI (b) on a 76 years-old male patient with advanced hepatic metastatic disease evaluated as more than 50% of liver replacement. His first TACE showing a celiac trunk angiography (c) prior to chemoembolization with a massive bilobar metastatic disease predominating in the right liver lobe. Selective right lobar chemoembolization (d) because of massive invasion and anicteric cholestasis, using 75 mg Melphalan and 4cc Embozene 250

Clinical, biological and radiological analyses

Clinical and biological evaluations were performed the day before the procedure and during the hospitalization. All complications were investigated up to one-month post-procedure and were evaluated with the common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0.

On preTACE imaging, the percentage of liver replacement was categorized into three groups by two radiologists in consensus: less than 25%, from 25% to 50% and more than 50% (Fig. 1). Hepatic radiological response was measured following the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). Versions used were RECIST 1.1 [7] and Modified RECIST (mRECSIT) [8]. We also used the European Association of Study of Liver score (EASL) adapted from the Hepatocellular Carcinoma [9]. RECIST 1.1 was applied to evaluate extra hepatic disease. Clinical evaluation and imaging follow-up using three-phases contrast-enhanced CT or MRI were scheduled between 4 to 8 weeks after each procedure.

Endpoints and Statistical Analyses

Numerical parameters were presented as medians and ranges; qualitative parameters as frequencies and percentages. The primary endpoint of the study was the overall survival (OS), defined by time interval between the date since first TACE and the death whatever the cause. One secondary endpoint was progression free survival (PFS) defined by time interval between the date of first TACE and the date of local, regional or metastatic progression or death from all causes, whichever occurred first. OS and PFS were described by the Kaplan Meier method and prognostic factors were investigated using the univariate Cox proportional hazard model. Results were explained with a hazard ratio and 95% confidence interval. Others secondary endpoints were hepatic and extrahepatic progression. Death and others progressions were considered as competing risks for these outcomes. Hepatic and extrahepatic progressions were described with cumulative incidence. Analyses were performed using SAS version 9.4 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The level of significance was set at 5%.

RESULTS

Patient characteristics

Fifty-eight patients were treated for metastatic UM between May 2004 and December 2016. Twenty-four received a systemic treatment because of a disseminated disease and were not included. The remaining 34 patients with LM were treated by TACEs using Melphalan and calibrated microspheres. Fifteen males (44.1%) and 19 females (55.9%), aged 61.4 years old (range 29.7-84.4) were analyzed. The background characteristics of the patients are shown in Table 1. Four patients (11.8%) were treated by enucleation for the primary tumor and 30 (88.2%) by radiotherapy. Four (11.8%) had presented a recurrence: 2 were treated by radiotherapy and 2 by enucleation. Three patients (8.8%) had a history of prior treatment with anticancer drugs. The median time to onset of hepatic metastasis from the diagnosis of UM was 28 months (mean 49, range 11-231). In 4 (11%) patients, imaging was done because of liver pain and metastasis were discovered. Thirty-two (94.1%) patients had the liver as the unique site of metastases and two (5.9%) had more organs involved. Twenty-four (70.6%) patients had less than 25% of tumoral liver replacement, 5 (14.7%) had between 25 and 50%, 2 (5.9%) had more than 50% and 3 (8.8%) presented liver miliary. The diagnosis was verified by biopsy for 23 patients (67.6%).

The 34 patients underwent 138 TACE (mean: 4.1 procedures ; median 4 procedures ; range 1-9). The median time between diagnosis of metastases and first TACE was 1.5 months (range 0.5-50.5). Melphalan was not injected for 20 (14.4%) TACE, because of 9 hematologic complications, 4 medullary insufficiency due to previous anticancer drug, 1 older age (87 years old) and other various reasons in five, which corresponds to 11 patients. In 6 procedures which concerned 5 patients, microspheres were not used because of arteritis observed during the angio-CT.

Causes for TACE cessation were extrahepatic progression (N=20), patient refusal to continue TACE (N=1), death (N=3), infection (N=1), complete response (N=2), others reasons (lymphoma, ischemic stroke, esophagus epidermoid carcinoma) (N=3) or unknown reason (N=2). Two patients were still treated by TACE. The median hospitalization days per patient was 3.5 (mean 4.1; 1-15) with a total of 15 days (range 3-32) per patient for the whole treatment.

After TACE, 3 patients were treated by thermal ablation, 3 by surgery , 14 by chemotherapy and 1 by radiotherapy.

The median follow-up period since LM diagnosis was 18 months (range 3-63).

At last follow-up, 9 patients (26.5%) were still alive, 21 (61.8%) had died due to systemic metastatic disease, 1 (2.9%) because of treatment complications and 3 (8.8%) from another causes (acute ischemic stroke, acute respiratory distress, infection).

CHARACTERISTICS		
Sex		
Male		15 (44.1%)
Female		19 (55.9%)
Age (y)		60 ;61 (29-84)
Performans Status		
0		29 (85.3%)
1		5 (14.7%)
Primary tumor thickness (mm)		8.1 ;7.8 (2.2-19)
Primary tumor diameter (mm)		12.8 ;13.3 (7- 18)
Therapy of the primary tumor		
Proton Therapy		31 (91.2%)
Enucleation ^a		6 (17.6%)
Ocular relapse		4 (11.8%)
Primary tumor stage		
1		1 (3.2%)
2		6 (19.4%)
3		21 (67.7%)
4		3 (9.7%)
Metastases discovered on hepatalgia		5 (14.3%)
Liver volume occupied by tumor		
<25%		24 (70.6%)
25-50%		5 (14.7%)
>50% and miliary		5 (14.7%)
Biological data at baseline		
LDH ^b		958; 541.5 (362- 3874)
GGT ^c (CTCAE 4.0) ^e		
0-2		28 (84.9%)
3-4		5 (15.1%)
ALP ^d (CTCAE 4.0) ^e		
0		22 (66.7%)
1-2		11 (33.3%)

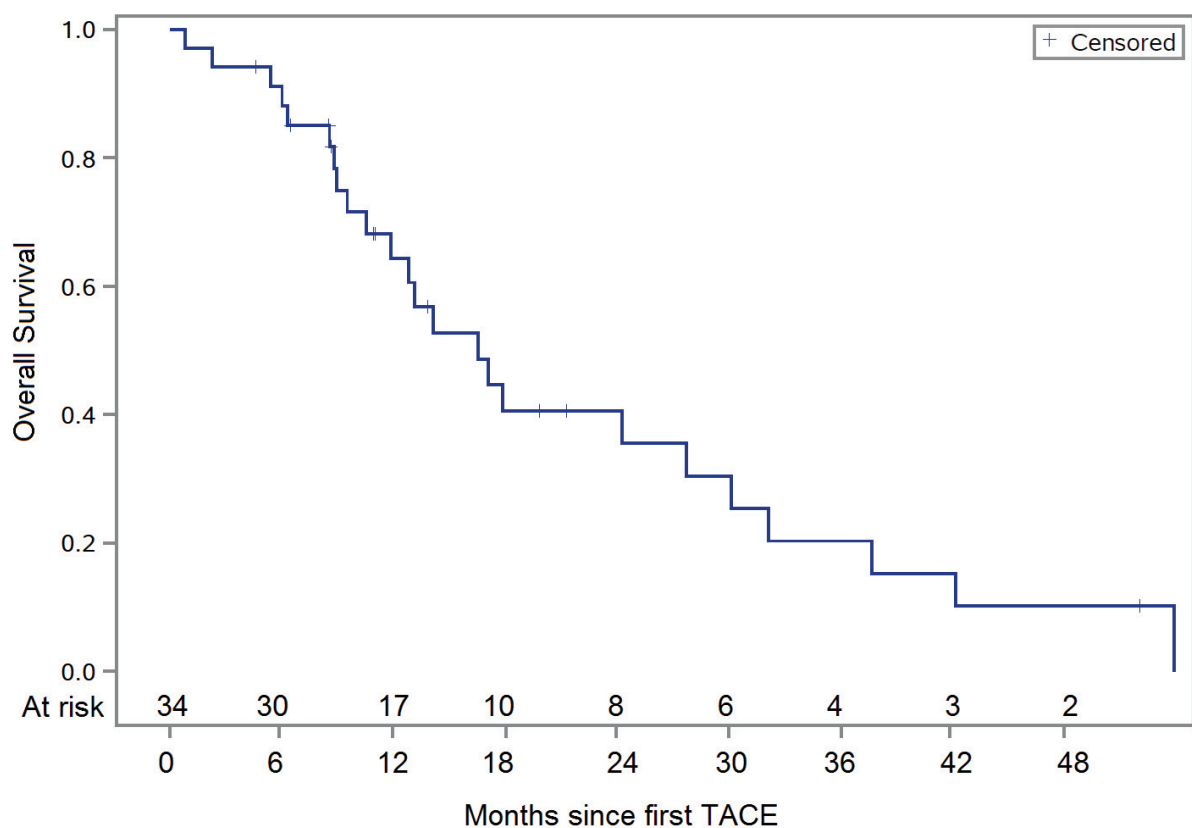
Qualitative parameters presented as frequency (percentage) and quantitative parameters as mean; median (range). ^aprimary or at ocular relapse or for complications after proton therapy. ^b Lactate dehydrogenase, ^c gamma-glutamyltransferase, ^d alkaline phosphatase, ^e common terminology criteria for adverse events version 4.0

Table 1 Patient and tumor characteristics at baseline

Clinical outcomes

The median OS time was 64 months since diagnosis of primary tumor, 28 months since LM discovery and 16.5 months since the first TACE, with a mean of 21.6 months. The OS was 64.3 % [44.6%;78.6%] at 12 months after the first TACE and 40.5% [22.8%;58.1%] at 24 months (Fig 2a).

The median PFS since first TACE was 8 months. The PFS since the first TACE was 58.8 % [40.6%;73.2%] at 6 months and 26.7% [12.9%;42.7%] at 12 months (Fig 2b).



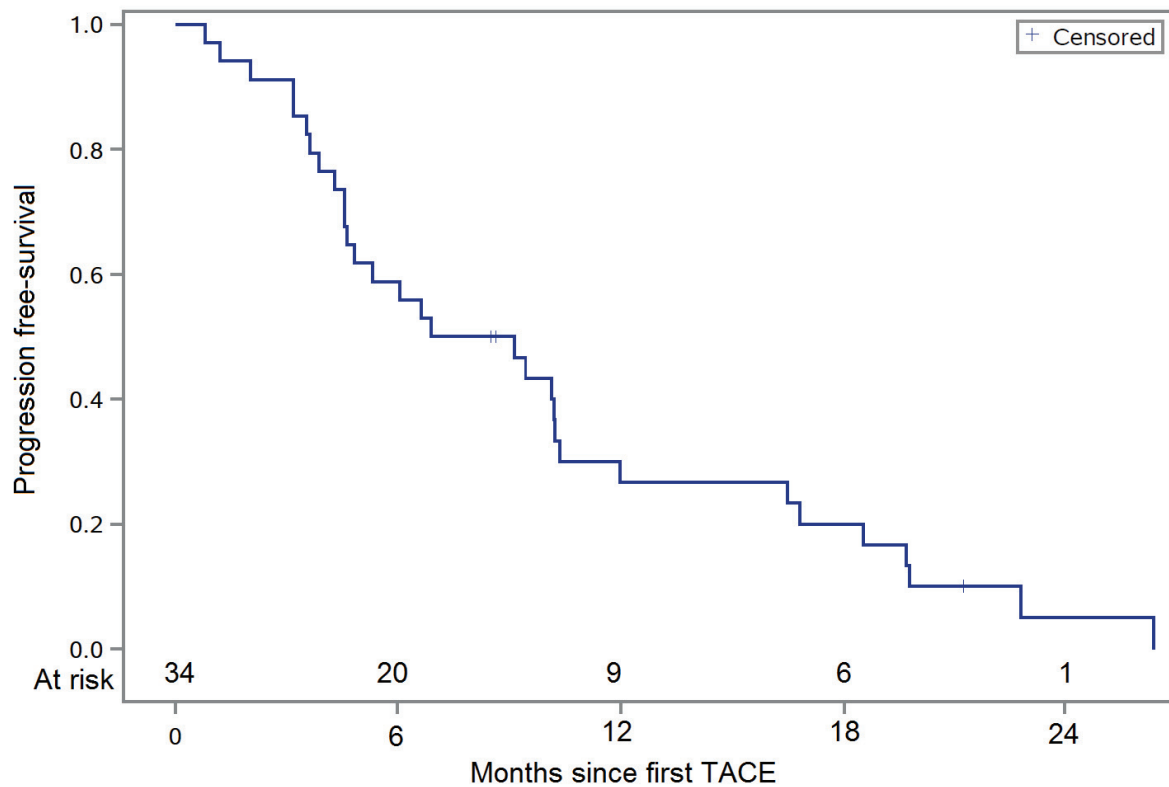


Fig. 2 Kaplan-Meier overall survival (a) and progression free survival (b) plots since first TACE

An objective response was observed for 42.4% of patients (3% complete response (CR), 39.4% partial response (PR)) with RECIST 1.1, 97% (45.5% CR, 51.5% PR) with both mRECIST and EASL (Table 2a).

Results correlated to the tumor liver replacement at baseline using mRECIST are shown in Table 2b. One patient who had MRI evaluation with liver miliary is missing. For this patient liver metastases had a spontaneous high signal on T1 weighted sequence, no subtraction analysis was available and as a result mRECIST and EASL could not be used.

a :

n (%)	CR ^a	PR ^b	SD ^c	PD ^d
RECIST 1.1	1 (3)	13 (39.4)	15 (45.5)	4 (12.1)
mRECIST	15 (45.5)	17 (51.5)	0	1 (3)
EASL	15 (45.5)	17 (51.5)	0	1 (3)

b :

mRECIST - CR ^a	PR ^b	SD ^c	PD ^d	Total, n (%)	
T/LV ^e (%)					
0-25%	13 (39.4)	10 (30.3)	0	1 (3)	24 (72.7)
25-50%	2 (6.1)	3 (9.1)	0	0	5 (15,2)
>50%	0	2 (6.1)	0	0	2 (6,1)
Miliary	0	2 (6.1)	0	0	2 (6.1)
Total n (%)	15 (45.5)	17 (51.6)	0	1 (3)	33 (100)

^aComplete Response, ^bPartial Response, ^cStable Disease, ^dProgressive Disease, ^ethe ratio of liver volume occupied by tumor

Table 2 Radiological response for liver metastasis using RECIST 1.1, mRECIST, EASL (a), for liver metastasis correlated to tumor liver replacement using mRECIST for the 33 evaluable patients (b)

On first follow up imaging, according to RECIST 1.1 there was no CR and 4 (12%) PR whereas mRECIST and EASL scores were the same, with 1 (3%) CR and 27 (79%) PR. Best response was obtained after a median number of 2 TACE (1-7).

The cumulative incidence of hepatic progression at 6, 12 and 24 months concerned 26,1% [9.9%;39.4%], 50,5% [30.1%;64.9%] and 65.1% [43.1%;78.6%] of the patients (Fig 3). The cumulative incidence of extra-hepatic progression was 23.0% [7.7%;35.8%], 48,9% [28.1%;63.6%] and 71,9% [48.9%;84.6%] at 6, 12 and 24 months (Fig 3).

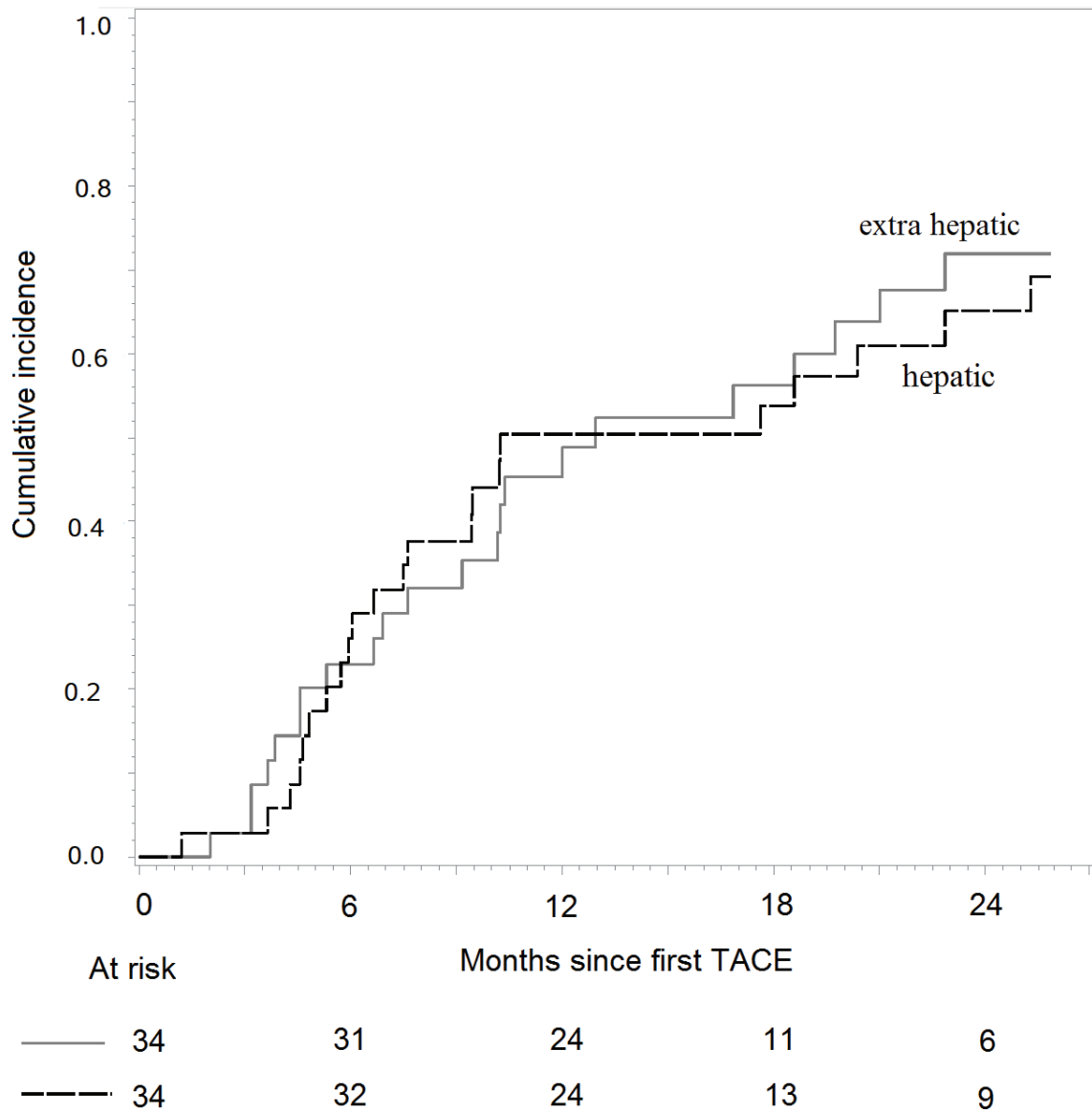


Fig. 3 : Cumulative incidence of hepatic and extra hepatic progression since the first TACE

Prognostic factors for overall survival

In univariate analysis (Table 3), significant prognosis factors for poorer survival were metastasis discovery on hepatalgia (HR = 2.879 [1.028; 8.060]) compared to discovery on systematic imaging, elevated alkaline phosphatase (ALP) levels (HR 4.374 [1.708; 11.201]), elevated gamma-glutamyltransferase (GGT) (grade 2 + 3 + 4: HR = 3.474 [1.340 ; 9.007]), having a PR or a PD on mRECIST and EASL comparatively to CR (HR = 4.592 [1.745 ; 12.079]).

Initial PS, spontaneous hyperT1 of LM, albumin and bilirubin levels could not be analyzed because of the insufficient number of patients in each subgroup.

According to HR on RECIST 1.1, survival at 12 months differed significantly as follows : OS was 76% for patients with CR + PR and 60% for SD + PD. When using mRECIST, OS at 12 months was 84% with a CR whereas it was 49% with a PR + PD.

In multivariate analysis, two factors remained significant: having PR or a PD on mRECIST (HR=4.00[1.51;10.62], p=0.005) and a grade 2 + 3 + 4 GGT (HR=2.82 [1.06;7.53], p=0.038).

Prognostic factors for progression free survival

Univariate analyses (Table 3) showed an association with discovery on hepatalgia (HR = 2.154 [0.808; 8.060]), LDH > 2 N (HR = 2.778 [1.064 ; 7.251]), elevation of ALP (grade 1+2) (HR = 2.244 [1.040 ; 4.845]). All others studied factors were not correlated with PFS. Only ALP elevation remained statistically significant.

	OS		PFS	
	HR [95%CI]	p	HR [95%CI]	p
Age	1.022 [0.987 ; 1.058]	0.2125	0.987 [0.956 ; 1.019]	0.4182
Sex	1.440 [0.632 ; 3.281]	0.3853	1.271 [0.613 ; 2.634]	0.5196
Diagnosis - Liver metastasis delay	0.996 [0.988 ; 1.003]	0.2303	0.998 [0.992 ; 5.742]	0.1252
Hepatalgia	2.879 [1.028 ; 8.060]	0.0441	2.154 [0.808 ; 8.060]	0.0441
T ^a				
1 + 2	1	-	1	-
3 + 4	0.510 [0.194 ; 1.339]	0.1716	0.520 [0.206 ; 1.313]	0.1665
Tumor thickness	0.967 [0.837 ; 1.118]	0.6493	0.942 [0.830 ; 1.069]	0.3546
Tumor diameter	0.997 [0.848 ; 1.171]	0.9694	0.947 [0.819 ; 1.096]	0.4659
Liver volume occupied by tumor				
<25%	1	-	1	-
≥25%	2.083 [0.869 ; 4.994]	0.1000	1.369 [0.635 ; 2.950]	0.4229
Best Hepatic Response on RECIST				
1.1				
CR ^b + PR ^c	1	-	1	-
SD ^d + PD ^e	1.849 [0.781 ; 4.377]	0.1621	1.740 [0.780 ; 3.883]	0.1762
Best Hepatic Response on mRECIST and EASL				
CR ^b	1	-	1	-
PR ^c + PD ^e	4.592 [1.745 ; 12.079]	0.0020	1.611 [0.763 ; 3.404]	0.2114
LDH ^f				
< 2 N	1	-	1	-
> 2 N	2.444 [0.927 ; 6.443]	0.0707	2.778 [1.064 ; 7.251]	0.0369
ALP ^g (CTCAE)				
Normal	1	-	1	-
> 1-2	4.374 [1.708 ; 11.201]	0.0021	2.244 [1.040 ; 4.845]	0.0395
GGT ^h (CTCAE)				
0 + 1	1	-	1	-
2 + 3 + 4	3.474 [1.340 ; 9.007]	0.0104	1.564 [0.736 ; 3.324]	0.2448

^aPrimary tumor, ^b Complete Response, ^c Partial Response, ^d Stable Disease, ^e Progressive Disease, ^f Lactate dehydrogenase, ^g Gamma- glutamyltransferase, ^h Alkaline phosphatase

Table 3 Univariate analysis of prognostic factors of survival and progression free survival

Toxicity

Fifty-eight severe adverse events grade III or more on CTCAE 4.0 related to the 138 TACE were grouped and are presented in table 4. They concerned 28 (82.4%) patients: 17 post embolization syndrome (pain, nausea, vomiting), 3 hepato-bilio-pancreatic (ischemic cholecystitis, ischemic pancreatitis, liver abscess) and 1 death due to aseptic shock occurred during the hospitalization; 2 alteration of the general condition (asthenia, anorexia, weight loss), 19 cytopenia (anemia, thrombocytopenia, neutropenia, lymphopenia) and 16 liver enzyme elevation (SGOT, SGPT, ALP, GGT) were observed in the month following the procedure and resulted in only 12 re-hospitalizations (mean 4.3 days, médiane 3, range 1-10). The most frequent clinico-biological adverse event any grades combined were pain (32 ;94.1%) and lymphopenia / GGT elevation (27 ;79.4%).

GRADE CTCAE ^a TOXICITY (n patient(s))	3	4	5	TOTAL n (%)
Post Embolisation Syndrome	13	4		17 (50)
Alteration of the General Condition	2			2 (5.9)
Hepato-bilio-pancreatic	2	1		3 (8.8)
Septic Shock			1	1 (2.9)
Cytopenia	9	10	(1 same as septic shock)	19 (55.9)
Liver Function Disorder	13	3		16 (47.1)
TOTAL	39	18	1	58

^a the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0

Table 4 Severe adverse events evaluated using the CTCAE version 4.0

DISCUSSION

In this study, we report our experience in the last 13 years describing for the first time a cTACE using melphalan and calibrated microspheres for the management of liver-dominant metastases from UM. Results of others loco regional treatments are presented in table 5.

Author / Year of publication	Treatment	Drug / Embolization	Patients	Median OS ^c (months)	Mean OS ^c (months)	ORR ^b (RECIST 1.1)	Major Complications (n/patient)
Carling and Al. [5] / 2015	TACE ^c	Irinotecan / DEB ^d 100-300	14	14,8	-	-	0,9 ^d
Huppert and Al. [10] / 2010	TACE ^c	Cisplatin / PVA ^d 150-255	14	11,5	-	57 %	NA ^e
Valpione and Al. [11] / 2015	TACE ^c	Irinotecan / DEB ^d 100-300	58	15,5	-	27,5 %	NA ^e
Edelhauser and Al. [12] / 2012	TACE ^c	Fotemustine / PVA ^d 300-500, 500-700	21	-	28,7 ^e	14 %	NA ^e
Vogl and Al. [13] / 2006	TACE ^c	Mitomycin C / 200-450 resorbable	12	21	19,5	25 %	NA ^e
Shibayama and Al. [14]	TACE ^c	Cisplatin / Gelatin sponge	29	23	-	21 %	0,9 ^e
Valsecchi and Al. [15] / 2015	TAIE ^d	GMCSF / gelatin sponge particles	53	21,5	-	20 %	0,1 ^e
Heusner and Al. [16] / 2011	TACP ^e	Melphalan	61	10	-	-	NA ^e
Ben-Shabat and Al. [17] / 2015	IHP ^e	Melphalan	68	22,4	-	67 %	0,2 ^e
Olofsson et Al. [18] / 2014	IHP ^e	Melphalan	34	24	-	68%	0,1 ^e

Van Etten and Al. [19] / 2008	IHHP ^a	Melphalan	8	11	-	37 %	0,5 ^q
Hughes and Al. [20] / 2015	PHP ^a	Melphalan	93	10,6	-	27 %	1,8 ^r
Present study / 2017	TACE ^c	Melphalan / 250 calibrated microspheres	34	16,5	21,6	42,4 %	1,7 ^a

^a Overall Survival, ^b Overall Response Rate, ^c Transarteriel Chemoembolization, ^d Transarterial Immunoembolization, ^e Transarterial Chemoperfusion, ^f Isolated Hepatic Perfusion, ^g Isolated Hypoxic Hepatic Perfusion, ^h Percutaneous Hepatic Perfusion, ⁱ Drug Eluting Beads, ^j Polyvinyl Alcohol, ^k after liver metastasis diagnosis, ^l SIR, ^m Not Available, ⁿ CTCAE 4.0, ^o CTCAE 3.0, ^p Clavien-Dindo, ^q WHO, ^r evaluation method not available

Table 5 Review of the literature for loco regional treatment of liver metastasis from uveal melanoma

Our results have come to maturity after five years. As they compared favorably with other techniques, this has led to a more systematic use of TACE over in our patients.

Compared to these studies, we report an overall survival in the upper mean. This could be explained by the high number (mean of 4 TACE / patient) and frequency (each 4 to 8 weeks) of the sessions. TACE were mostly done by the same experimented operator and could be repeated due to the good tolerance, until predefined criteria occurred.

Other explanations could be the high proportion of patient in good conditions with 85.3 % of grade 0 performans status, with no or limited extra hepatic metastasis. Only 14% of the patients were discovered because of hepatalgia and 5.7% had extra hepatic metastasis at baseline probably because of close radiological follow up, which is different in Europe and North America according to Gombos and al. [21]. A close follow-up could avoid discovering LM on hepatalgia or on hepatic disorders such as ALP and GGT elevations which are correlated factors with OS and PFS.

Similar results on survival time have been observed using different chemotherapy such as cisplatin, fotemustine, mytomyacin C. Also embolic agents used were different in those studies (PVA, microspheres, gelatin sponge). As mentioned by Shibayama and al. [14], all these differences make it difficult to evaluate which association is the best.

Melphalan alone has been used in other techniques such as PHP [2], TACP [16], IHP [17], IHHP [19] with a mean of 10-12 months of OS excepted for Ben-Shabat and al. and Olofsson and al. who obtained 22.4 months [17] and 24 months [18] with the same dose used in this study. Apart from the technic, a difference is the duration of the melphalan injection which consisted in a perfusion of 60 minutes compared to a direct injection of 2 minutes. This could be something to explore.

The overall response rate (ORR) obtained with RECIST 1.1 was 42%. This is consistent with the literature that shows rates of 14 to 100% [4] for TACE. We obtained a better ORR using mRECIST and EASL (90% each). Valpione and al.[11] observed the same thing : 27.5% of ORR with RECIST 1.1 and 94.1% with mRECIST. In addition, they found a trend toward longer survival for patients with better mRECIST response. The median survival of SD, PR, and CR was 3.8, 20.2, and 23.0 months, respectively ($p = 0.087$) whereas there was no correlation with survival when using RECIST 1.1. In our study, we also found a significant correlation in multivariate analysis between mRECIST and EASL response and survival in the follow up. This suggests that there would be an interest to use and evaluate these criteria in the follow-up of these patients.

This treatment provides a good control of liver disease : 17% of the patient had a PFS of at least 18 months (Fig 2b). This control made possible to increase the inter-cure interval. For example, 5 patients (14.7%) could have a therapeutic break of at least 6 months. Indeed, from 12 months the disease progresses in a larger proportion of patient at the extrahepatic level (Fig 3),

suggesting that this treatment shifts the prognosis on extrahepatic disease.

Eighty-two percent of the patients presented at least one major complication. This rate was difficult to compare to the literature because of different evaluation methods and scaling systems.

Majority of early complications such as the post embolization syndrome were easily managed with a short hospitalization. The median duration was 3.5 days / TACE. Most of other complications occurred later and were mainly biological, without clinical impact and needed only 12 re-hospitalizations.

One patient died of a septic shock after the fourth TACE, with severe liver complications (SGPT 4, SGOT 4, ALP 3, GGT 4). He was in progression and had the highest LDH level of our study with 39693 on last control. This only grade 5 complication occurred at initiation of this technique at our department.

Discovering LM on hepatalgia ($p = 0.0441$), PR on mRECIST and EASL, pretreatment elevation of ALP (0.0021) and GGT (grades 2+3+4 : $p = 0.0104$) were significantly associated with survival. The only favorable prognostic factor was CR on mRECIST and EASL, which stayed significant on multivariate analysis. This association between liver metastases response to TACE and survival has already been shown [22]. GGT elevation also stayed significant in multivariate analysis, which is coherent with the literature.

Concerning the PFS, significant factors were: hepatalgia ($p = 0.0441$), ALP ($p = 0.0395$), without correlation for the radiological response. Elevation of the LDH ($> 2 \text{ N}$) at baseline was also correlated with the PFS ($p = 0.0369$) but it was not with the OS ($p = 0.0707$). We could only show a trend with the OS but serum LDH that was twice as high as the maximum value

was significantly correlated with a shorter median survival in the Schuster et al. study : 11 versus 5 months ($p = 0.008$) [23].

Limitations of our study are the fact that it's a monocentric retrospective study with a limited number of patients. Also the histological confirmation by biopsy of LM was not available for 11 patients but the secondary character of the lesions was confirmed by evolution and radiological follow-up.

Locoregional therapies such as TACE are playing a significant role in the treatment of patient with liver metastasis from uveal melanoma but there are no standard protocols. Future clinical randomized trials should compare one specific chemotherapeutic agents over another.

,

CONCLUSION

The current series shows good results on overall survival and overall response rate compared to other locoregional treatments available. It also showed a non-negligible complication rate, which must be known and prevented as much as possible. TACE using Melphalan and calibrated microspheres induces a change in the OS and the natural history of the disease.

This study confirms the major role of targeted liver treatments in the first line of treatment of metastatic uveal melanoma.

Compliance with Ethical Standard

Funding No funding was received for this work

Conflict of Interest of interest All authors declare that they have no conflicts

REFERENCES

1. Sato, T. Locoregional management of hepatic metastasis from primary uveal melanoma. *Semin. Oncol.* **37**, 127–138 (2010).
2. Vogl, T. J. *et al.* Percutaneous Isolated Hepatic Perfusion as a Treatment for Isolated Hepatic Metastases of Uveal Melanoma: Patient Outcome and Safety in a Multi-centre Study. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* (2017). doi:10.1007/s00270-017-1588-2
3. Servois, V. *et al.* Preoperative staging of liver metastases from uveal melanoma by magnetic resonance imaging (MRI) and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET). *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO* **36**, 189–194 (2010).
4. Fiorentini, G. *et al.* Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. *Vivo Athens Greece* **23**, 131–137 (2009).
5. Carling, U. *et al.* Transarterial Chemoembolization of Liver Metastases from Uveal Melanoma Using Irinotecan-Loaded Beads: Treatment Response and Complications. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* **38**, 1532–1541 (2015).
6. Eschelman, D., Gonsalves, C. & Sato, T. Transhepatic Therapies for Metastatic Uveal Melanoma. *Semin. Interv. Radiol.* **30**, 039–048 (2013).
7. Eisenhauer, E. A. *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* **45**, 228–247 (2009).
8. Lencioni, R. & Llovet, J. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Semin. Liver Dis.* **30**, 052–060 (2010).
9. Bruix, J. *et al.* Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.* **35**, 421–430 (2001).

10. Huppert, P. E. *et al.* Transarterial chemoembolization of liver metastases in patients with uveal melanoma. *Eur. J. Radiol.* **74**, e38-44 (2010).
11. Valpione, S. *et al.* A retrospective analysis of 141 patients with liver metastases from uveal melanoma: a two-cohort study comparing transarterial chemoembolization with CPT-11 charged microbeads and historical treatments. *Melanoma Res.* **25**, 164–168 (2015).
12. Edelhauser, G. *et al.* Fotemustine chemoembolization of hepatic metastases from uveal melanoma: a retrospective single-center analysis. *AJR Am. J. Roentgenol.* **199**, 1387–1392 (2012).
13. Vogl, T. *et al.* Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **133**, 177–184 (2007).
14. Shibayama, Y. *et al.* Efficacy and toxicity of transarterial chemoembolization therapy using cisplatin and gelatin sponge in patients with liver metastases from uveal melanoma in an Asian population. *Int. J. Clin. Oncol.* **22**, 577–584 (2017).
15. Valsecchi, M. E. *et al.* Double-blinded, randomized phase II study using embolization with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in uveal melanoma with hepatic metastases. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* **26**, 523-532.e2 (2015).
16. Heusner, T.-A. *et al.* Transarterial hepatic chemoperfusion of uveal melanoma metastases: survival and response to treatment. *ROFO. Fortschr. Geb. Rontgenstr. Nuklearmed.* **183**, 1151–1160 (2011).
17. Ben-Shabat, I. *et al.* Long-Term Follow-Up Evaluation of 68 Patients with Uveal Melanoma Liver Metastases Treated with Isolated Hepatic Perfusion. *Ann. Surg. Oncol.* **23**, 1327–1334 (2016).

18. Olofsson, R. *et al.* Isolated Hepatic Perfusion for Ocular Melanoma Metastasis: Registry Data Suggests a Survival Benefit. *Ann. Surg. Oncol.* **21**, 466–472 (2014).
19. van Etten, B., de Wilt, J. H. W., Brunstein, F., Eggermont, A. M. M. & Verhoef, C. Isolated hypoxic hepatic perfusion with melphalan in patients with irresectable ocular melanoma metastases. *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO* **35**, 539–545 (2009).
20. Hughes, M. S. *et al.* Results of a Randomized Controlled Multicenter Phase III Trial of Percutaneous Hepatic Perfusion Compared with Best Available Care for Patients with Melanoma Liver Metastases. *Ann. Surg. Oncol.* **23**, 1309–1319 (2016).
21. Gombos, D. S., Van Quill, K. R., Uusitalo, M. & O’Brien, J. M. Geographic disparities in diagnostic screening for metastatic uveal melanoma. *Ophthalmology* **111**, 2254–2258 (2004).
22. Patel, K. *et al.* Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: results of a phase II study. *Melanoma Res.* **15**, 297–304 (2005).
23. Schuster, R. *et al.* Transarterial chemoembolization of liver metastases from uveal melanoma after failure of systemic therapy: toxicity and outcome: *Melanoma Res.* 1 (2010).
doi:10.1097/CMR.0b013e328334c36e

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.