



HAL
open science

Chimioembolisation des métastases hépatiques des tumeurs neuroendocrines

Chloé Desmaison

► **To cite this version:**

Chloé Desmaison. Chimioembolisation des métastases hépatiques des tumeurs neuroendocrines. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02405111

HAL Id: dumas-02405111

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02405111v1>

Submitted on 11 Dec 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.



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**
Aix-Marseille Université

Chimioembolisation des métastases hépatiques des tumeurs neuroendocrines

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 31 Octobre 2019

Par Madame Chloé DESMAISON

Née le 14 février 1990 à Niort (79)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de RADIODIAGNOSTIC ET IMAGERIE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BARTOLI Jean-Michel	Président
Monsieur le Professeur MOULIN Guy	Assesseur
Monsieur le Professeur VIDAL Vincent	Assesseur
Monsieur le Docteur IZAARYENE Jean-Jalal	Assesseur
Madame le Professeur NICCOLI Patricia	Assesseur



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**
Aix-Marseille Université

Chimioembolisation des métastases hépatiques des tumeurs neuroendocrines

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 31 Octobre 2019

Par Madame Chloé DESMAISON

Née le 14 février 1990 à Niort (79)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de RADIODIAGNOSTIC ET IMAGERIE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BARTOLI Jean-Michel	Président
Monsieur le Professeur MOULIN Guy	Assesseur
Monsieur le Professeur VIDAL Vincent	Assesseur
Monsieur le Docteur IZAARYENE Jean-Jalal	Assesseur
Madame le Professeur NICCOLI Patricia	Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Doyen Georges LEONETTI

Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales : Patrick DESSI
Vice-doyen aux Sciences Paramédicales : Philippe BERBIS

Direction d'école :

- **Ecole de Médecine** : Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique** : Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation** : Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières** : Sébastien COLSON

Assesseurs :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERTGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSON François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
 AGHABABIAN Valérie
 BELIN Pascal
 CHABANNON Christian
 CHABRIERE Eric
 FERON François
 LE COZ Pierre
 LEVASSEUR Anthony
 RANJEVA Jean-Philippe
 SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>)	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
 BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
 FELICIAN Olivier (PU-PH)
 PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury,

A Monsieur le Professeur Jean-Michel Bartoli, merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse, de m'avoir aidée au cours de mon internat. Je vous remercie de m'avoir fait partager votre passion pour la radiologie interventionnelle et diagnostique dès mon premier semestre.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Guy Moulin, merci pour la qualité de vos enseignements radiologiques dont j'ai pu bénéficier particulièrement sur vos vacations d'ORL à l'Hôpital de la Timone puis à l'Hôpital de la Conception. J'ai été extrêmement sensible à votre disponibilité et à votre bienveillance.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Vincent Vidal, vous me faites l'honneur de siéger dans mon jury de thèse et j'en suis touchée.

Vos compétences dans le domaine de la radiologie en particulier interventionnelle suscitent mon admiration et mon respect.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Professeur Patricia Niccoli, merci de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse, votre expertise oncologique en particulier dans les tumeurs neuro-endocrines est une référence.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de ma considération.

A Monsieur le Docteur Jalal Jean Izaaryene, merci de la confiance que tu m'as accordée en me confiant cette étude. Merci de m'avoir guidée dans ce travail, de ton investissement pour m'aider, de ta bienveillance et de ta gentillesse. Travailler avec quelqu'un d'aussi passionné et brillant que toi m'a beaucoup appris.

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon immense respect.

A l'équipe de l'IPC qui m'a permis de réaliser ce travail et en particulier :

A Monsieur le Dr Gilles Piana, merci de m'avoir fait partager ta passion pour la radiologie interventionnelle, pour ta pédagogie et ton soutien dans ce travail de thèse. Merci pour la bienveillance que tu apportes chaque semestre aux internes.

A Madame le Dr Nassima Daidj, merci de m'avoir tant appris pendant ce semestre passé avec toi, de m'avoir fait partager tes compétences dans le domaine de la radiologie interventionnelle, merci pour ta bienveillance et ta gentillesse qui suscitent chez moi une profonde admiration.

A l'ensemble des Professeurs qui m'ont guidée au cours de mon internat.

A Monsieur le Professeur Christophe Chagnaud, merci de vous être toujours montré investi et compréhensif au cours de mon internat. Merci pour la qualité de vos enseignements radiologiques et pour ce que vous apportez au sein des internes.

A Monsieur le Professeur Arthur Varoquaux, merci de m'avoir transmis ta passion pour la radiologie, ton excellente pédagogie et ta bienveillance. C'est avec plaisir que je partage aussi avec toi mes activités extrahospitalières.

A Monsieur le Professeur Alexis Jacquier, merci de m'avoir fait partager votre passion et votre expertise dans le domaine de la radiologie interventionnelle et de l'imagerie cardio-vasculaire.

A Madame le Professeur Nadine Girard, merci pour votre investissement auprès des internes et de m'avoir transmis votre passion pour la neuroradiologie. Je garde un excellent souvenir de mon semestre dans votre service.

A Monsieur le Professeur Guillaume Gorincour, merci pour ton dévouement, ta bienveillance et ta proximité auprès des internes ainsi que pour tes qualités pédagogiques.

A Madame le Professeur Kathia Chaumoître, merci pour la qualité de vos enseignements radiologiques et votre implication au sein des internes.

A Monsieur le Professeur Michel Panuel, merci de nous transmettre au quotidien votre passion et votre expertise dans le domaine de la radiologie pédiatrique.

A Monsieur le Professeur Jean-Yves Gaubert, merci pour votre pédagogie en particulier dans le domaine de l'imagerie thoracique interventionnelle et diagnostique.

A Monsieur le Professeur Philippe Petit, merci pour la qualité de vos enseignements radiologiques dans le domaine de la radiologie pédiatrique.

A Monsieur le Professeur Pierre Champsaur, merci pour votre pédagogie dans le domaine de l'imagerie ostéo-articulaire.

A Monsieur le Professeur Thomas Le Corroller, merci de nous transmettre vos compétences et votre expertise dans le domaine de l'imagerie ostéo-articulaire, pour votre compréhension et proximité auprès des internes.

A l'ensemble des Praticiens Hospitaliers, Chefs de Clinique et Assistants spécialisés qui m'ont formée au fil des semestres. Merci pour votre soutien, la qualité de votre formation et votre bienveillance. Un remerciement tout particulier à ceux avec qui je me suis liée d'amitié. Merci au **Dr Julien Vaccaro**, au **Dr Gilles Brun**, au **Dr Eva Beschmout**, au **Dr Ugo Scemama**, au **Dr Alexia Dabadie**, au **Dr Rémi Fernandez**.

A ma famille.

Papa, Maman, Caroline, Guillaume, Charlie et Claire, merci d'avoir toujours été là pour moi. Je vous dois tout, en particulier un soutien et un amour inébranlable que je vous porte tout autant et qui j'espère est à la hauteur de ce que vous m'apportez. C'est grâce à vous si j'en suis arrivée là et ma gratitude à votre égard est éternelle.

A Annaïck, ma cousine jumelle, tu es celle qui m'a le plus donné envie de faire médecine. Merci pour ton soutien au fil de ces années et pour ces moments passés ensemble depuis notre petite enfance.

A ma marraine, **Cathy**, merci pour ton soutien et ton affection que tu me portes depuis ma naissance, pour tout ce que tu m'as apporté et que tu continues de m'apporter.

A mes grands-parents, oncles, tantes, cousins et cousines, merci pour votre soutien que vous m'avez toujours porté et que vous continuez de me porter. Je suis infiniment reconnaissante et fière de faire partie d'une famille aussi unie.

A mes amis.

A mon inséparable Justine, merci d'avoir été et de continuer à être mon pilier dans ma vie. Tu as été une rencontre fantastique, toujours présente dans les moments heureux et un peu moins heureux que la vie m'a donné. Tu es et restera très importante à mes yeux.

A Camille, merci pour ta présence, ton écoute, ta disponibilité, ton soutien inconditionnel, pour ces excellents moments passés avec toi et tout ce qu'on partage (# kite <3). Tu es une très belle personne et notre rencontre a été le début d'une amitié qui m'est chère.

A Clémentine, merci pour ton aide dans mes débuts en radiologie et pour ton soutien dans les moments difficiles. Merci pour ces excellents moments passé avec toi (petite pensée pour le Brésil). Je ressens beaucoup de gratitude pour cet internat à Marseille qui nous a permis de nous rencontrer et de débiter une belle amitié. Je sais que je peux toujours compter sur toi et sache que tu pourras toujours en faire de même pour moi.

A Laure Doisy, merci pour ces moments privilégiés avec toi entre autre voyages sessions de kite, weekends ski...C'est toujours un vrai bonheur de te retrouver ainsi que ton énergie débordante qui m'a toujours beaucoup plu. Au-delà de ces moments de sensations fortes, j'ai toujours pu compter sur toi et je t'en suis profondément reconnaissante.

A Hélène, la vie nous a rapprochées subtilement depuis nos débuts à la fanfare. Merci pour ton écoute, ta disponibilité et ta générosité hors du commun. J'ai adoré partagé toutes ses sessions et weekends à Beauduc avec toi. Je te serai éternellement reconnaissante d'avoir été là lors d'un des évènements les plus marquants de ma vie (je sais que tu comprends :). Tu comptes beaucoup pour moi.

A Léa, tu es peut-être une des personnes que je connais le mieux et qui me connais le mieux. Tu m'as accompagnée pendant les moments difficiles à Paris et nous avons partagé ensemble des moments forts et inoubliables. Tu m'as permis de me construire et tu feras toujours partie de moi, quoi qu'il se passe dans nos vies.

A Justin et Cécile, vous avez été une formidable rencontre et m'apportez beaucoup. Vous êtes les heureux élus de ceux avec qui je partage le plus de sessions de kite pour le meilleur et pour le pire et repense toujours avec le sourire aux très bons moments qu'on passe ensemble.

Cécile, merci pour ton soutien, ton attention, ta bienveillance, ta bonne humeur, tes conseils. Tu te montres toujours compréhensive et je t'en suis reconnaissante. **Justin**, merci pour ton humour, ta légèreté et ta bienveillance qui me remontent toujours le moral dans les coups durs. Vous comptez beaucoup pour moi et sachez que vous pourrez toujours compter sur moi.

A Laure Martin, merci d'avoir toujours été une oreille attentive et pleines de bons conseils. Je remercie cet internat d'avoir permis à nos chemins de se croiser.

A mes amis de longue date que j'ai rencontrés à la faculté de médecine à Paris et qui pour la plupart sont descendus à Marseille : **Alice, Aullène, Ayla, Julia, Macak, Fanny, Kenny, Olivier, Rature, Manu, Paul, Duplo, Sarah**, merci pour votre soutien et les moments inoubliables que l'on a passés ensemble. Vous êtes très importants pour moi. Je ne peux oublier de citer la fanfare de Médecine des Plaies Mobiles qui a été ma seconde famille pendant six ans et qui m'a permis de faire des rencontres formidables et de passer des moments fantastiques que je n'oublierai jamais.

Aux Glisseurs, **Alex, Dara, Pierre, Robin, les deux François, Charlotte, Axel, Lisa, Julian**, merci pour ces bons moments passés avec vous, nos rigolades et confidences et pour votre expertise avérée dans le domaine de la glisse.

Aux Grands Glisseurs avec qui j'ai toujours autant de plaisir à rider et à boire des coups : **Aymeric, Oli, Rico et Claire, Bruno, Tom, Damien, Sylvain, Rémi...** vous êtes ma bouffée d'oxygène. Merci pour ces sessions et soirées passées avec vous et à venir.

A l'ensemble des internes de radiologie que j'ai un réel plaisir à côtoyer au quotidien et en particulier ceux qui ont été mes cointernes : **Benoît, Basile K, Antoine L, Firdaous, Capucine, Lilia, Maxime C, Maxime D, Assmaa, Cécile D, Estelle, Mathieu Dibi, Laurent, l'équipe Brico.**

A mes amies d'enfance **Laura V., Léa B., Lucile P.**, vous avez fait partie de ma vie, m'avez vue grandir et resterez toujours ancrées dans un coin de ma tête (et de mon cœur).

A mes anciennes collocs, **Mathilde et Camille**, merci de m'avoir soutenue pendant cette année avec vous et dans une période sentimentale difficile de ma vie. Je vous voue une très grande estime.

A tous ceux que l'internat à Marseille m'a permis de rencontrer et que j'ai toujours autant de plaisir à voir, **Claire G. , Hugo F., Estelle, Valentina, Margaux, Tanina, Mat et Guy, Marie M., Marie B.**

A tous ceux que j'aurais pu oublier, bien plus par étourderie que par désintérêt, ce serait involontaire et je vous prie de me pardonner.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	- 2 -
RESUME	- 3 -
1. INTRODUCTION.....	- 4 -
2. MATERIEL ET METHODES	- 5 -
• Population.....	- 5 -
• Procédure de chimioembolisation	- 5 -
• Protocole d'imagerie	- 6 -
• Évaluation de l'efficacité de la chimioembolisation.....	- 7 -
• Évaluation des effets secondaires de la CE	- 8 -
• Evaluation des facteurs prédictifs	- 9 -
• Analyse statistique	- 9 -
3. RESULTATS.....	- 10 -
• Données démographiques	- 10 -
• Efficacité oncologique et clinique de la CE	- 12 -
• Effets secondaires.....	- 13 -
• Facteurs prédictifs.....	- 15 -
○ <i>Facteurs clinico-biologiques prédictifs de réponse/ non progression</i>	- 15 -
○ <i>Biomarqueurs d'imagerie prédictifs de réponse/ non progression : volume tumoral, homogénéité du rehaussement, VOI, profil de rehaussement</i>	- 17 -
○ <i>Facteurs prédictifs de bénéfice sur les symptômes sécrétoires :</i>	- 18 -
4. DISCUSSION	- 19 -
5. CONCLUSION	- 22 -

VERSION ORIGINALE

ABSTRACT.....	- 25 -
INTRODUCTION	- 26 -
MATERIAL AND METHODS.....	- 27 -
• Patient population.....	- 27 -
• TACE procedure.....	- 27 -
• Imaging protocol.....	- 28 -
• Evaluation of the effectiveness of TACE	- 28 -
• Evaluation of side effects	- 29 -
• Evaluation of predictors of response	- 30 -
• Statistical Analysis	- 30 -

RESULTS	- 31 -
• Démographic data	- 31 -
• Oncological and clinical efficacy of TACE	- 31 -
• Side effects	- 32 -
• Predictors of response	- 32 -
o Clinical and biological predictors of response/ non progression :.....	- 32 -
o Predictive imaging biomarkers of response/ non progression : tumor volume, enhancement homogeneity, VOI, enhancement profile	- 32 -
o Predictors of benefit on secretory symptoms	- 33 -
 DISCUSSION	 - 34 -
 CONCLUSION	 - 36 -
 FIGURES AND DATA	 - 37 -
 6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	 - 44 -

ABREVIATIONS

CE :	Chimioembolisation
CHC :	Carcinome Hépatocellulaire
CR :	Complete Response
CTCAE :	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EASLD :	European Association for the Study of Liver Disease
ET :	Ecart-Type
INCa :	Institut National du Cancer
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
mRECIST :	modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PAL :	Phosphatases Alcalines
PD :	Progression Disease
PR :	Partiel Response
RCP :	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RECIST :	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RENATEN :	Réseau National de Référence pour la prise en charge des Tumeurs Neuro-Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires
ROI :	Région d'Intérêt
SD :	Stable Disease
SSP :	Survie Sans Progression
TEP-TDM :	Tomographie par Émission de Positons – Tomodensitométrie
TNE :	Tumeurs Neuroendocrines
TP :	Temps de Progression
VOI :	Volume d'Intérêt
WHO :	World Health Organization
5HIA :	Acide 5 Hydroxy Indol Acétique

RESUME

Objectif :

Évaluer l'efficacité globale de la chimioembolisation (CE) sur les métastases hépatiques de tumeurs neuroendocrines (TNE) en terme de réponse tumorale et de bénéfice clinique sur les symptômes sécrétoires. Secondairement, évaluer les facteurs prédictifs de réponse et de survie et notamment l'intérêt du rehaussement volumétrique.

Matériel et méthodes :

Cette étude rétrospective mono centrique a inclus tous les patients présentant une TNE avec métastases hépatiques bi-lobaires non opérables avec indication de chimioembolisation décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) entre 2009 et 2018. L'efficacité de la CE était évaluée selon les critères RECIST modifiés (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) et par une appréciation multidisciplinaire validée en RCP. L'évaluation des facteurs prédictifs reposait sur les critères clinico-biologiques et les biomarqueurs volumétriques à l'imagerie par résonance magnétique.

Résultats :

48 patients ont été inclus dans l'étude pour un total de 87 CE. Le taux de réponse était de 63% (54 CE). Le taux de contrôle de la maladie (non progression) était de 89% (76 CE). La survie moyenne était de 18.9 mois (ET : 15, 3-37). Des symptômes sécrétoires étaient présents avant 49 CE (56%) et 65% des CE ont entraîné un bénéfice clinique. La localisation de la TNE primitive ($p=0,04$) et le Ki67 ($p=0,01$) étaient des facteurs pronostiques de réponse mRECIST statistiquement significatifs en analyse univariée. Le rehaussement volumétrique lésionnel au temps artériel était un facteur prédictif de réponse en analyse univariée ($p=0,01$) et avait un impact sur la survie pour un seuil fixé à 500 ($p=0,03$).

Conclusion :

La CE apparaît efficace pour le traitement des métastases hépatiques de TNE et sur les symptômes sécrétoires. Le rehaussement volumétrique artériel est prédictif de la réponse à la CE et semble être corrélé à la survie après CE.

1. INTRODUCTION

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) appartiennent à une famille rare de tumeurs mais dont l'incidence est en nette augmentation depuis ces 50 dernières années [1,2]. La particularité des TNE demeure dans leur propension à métastaser au foie. L'incidence des métastases hépatiques dans ces pathologies est située entre 67% et 90% selon les études avec une influence sur la survie globale [3]. Seulement 10% à 20% des patients sont éligibles à une prise en charge chirurgicale de leurs métastases hépatiques [4,5]. Pour les patients avec des métastases hépatiques de TNE multifocales, la chimioembolisation (CE) est considérée comme le traitement de référence. Le but de ce traitement est de contrôler les symptômes et/ou d'améliorer le pronostic [6, 7, 8, 9]. En effet, les patients présentent souvent des symptômes invalidants liés à la charge tumorale hépatique et à une production excessive de sérotonine induisant un syndrome carcinoïde, typiquement caractérisé par de la diarrhée, des bouffées de chaleur épisodiques, tachycardie et bronchospasme. Les facteurs prédictifs de réponse à la CE sont variables d'une étude à l'autre. Globalement les principaux facteurs prédictifs de réponse et de survie reconnus sont la nature de la tumeur primitive et le degré d'envahissement tumoral hépatique. A. Roche et al ont démontré qu'un envahissement de moins de 30% du foie total était corrélé à une meilleure réponse morphologique à la CE [10]. Du fait de leur origine neuro endocrine, l'évolution des métastases est lente, une diminution de taille après traitement est rarement observée et n'est pas corrélée à une amélioration de la survie [11]. L'évaluation de l'efficacité thérapeutique constitue un challenge et demeure le sujet de plusieurs études. Le mode d'évaluation le plus fréquemment utilisé est le RECIST modifié (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [12]. Ce système mesure la variation unidimensionnelle de la portion rehaussée de la tumeur. Bien qu'il ait été mis au point pour le carcinome hépatocellulaire (CHC), ce système d'évaluation a été appliqué à des métastases hépatiques hyper vasculaires telles que les métastases hépatiques neuroendocrines [13]. Ce critère suppose que les tumeurs subissent des modifications symétriques et sphériques après traitement, alors que les tumeurs présentent en réalité des remaniements hétérogènes. Des études récentes ont démontré que le suivi basé sur le rehaussement volumétrique de l'ensemble du foie tumoral était plus pertinent que le mRECIST. La variation de rehaussement volumétrique de l'ensemble du foie tumoral avant et après CE serait significativement liée à la survie des patients à l'inverse des réponses mRECIST, EASLD (European Association for the Study of the Liver Disease), RECIST et WHO (World Health Organization) [14]. Les études portant sur le rehaussement volumétrique comme facteur prédictif se sont intéressées aux variations de ce paramètre avant et après CE. Aucune étude antérieure n'a permis de déterminer si le rehaussement volumétrique mesuré avant la séance de CE pouvait être un facteur prédictif de réponse ou de survie. Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité globale de la CE sur les métastases hépatiques de TNE en termes de réponse tumorale, de bénéfice clinique sur les symptômes sécrétoires et dans un deuxième temps d'évaluer les facteurs prédictifs de réponse et de survie.

2. MATERIEL ET METHODES

Cette étude rétrospective mono centrique a été approuvée par le comité institutionnel de recherche et le comité d'éthique. Le comité d'examen institutionnel a renoncé à l'exigence de consentement éclairé du patient pour cette étude rétrospective approuvée, conforme à la loi sur la portabilité et la responsabilité en matière d'assurance maladie. Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

- **Population**

Tous les patients présentant une TNE avec métastases hépatiques bi lobaires non opérables avec indication de chimioembolisation décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) régionale spécialisée dans le cadre du réseau national RENATEN (Réseau National de Référence pour la prise en charge des Tumeurs Neuro-Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires), labellisé par l'INCa (Institut National du Cancer) ont été inclus dans l'étude entre Octobre 2009 et Décembre 2018. Tous les patients avaient une preuve anatomopathologique de l'origine neuroendocrine des tumeurs. Les données cliniques suivantes ont été recueillies prospectivement, relatives au patient (sexe, âge, date du diagnostic de TNE, quantification des marqueurs tumoraux et des phosphatases alcalines [PAL]), à sa symptomatologie (hépatalgie au diagnostic, symptômes en lien avec le syndrome tumoral), relatives aux tumeurs (localisation de la TNE, degré de différenciation, Ki67), relatives au traitement (administration d'une première ligne de traitement, temps de progression après la première ligne de traitement, prise en charge chirurgicale du primitif) et relatives aux données d'imagerie (positivité des métastases hépatiques au TEP-TDM). Le degré de différenciation de la TNE et le Ki67 était retrouvés sur le compte rendu anatomopathologique soit d'une lésion hépatique biopsiée ou réséquée si disponible soit du primitif à défaut. Les valeurs des marqueurs tumoraux (chromogranine A, 5HIA urinaires des 24 heures, gastrinémie pour les TNE d'origine pancréatiques) et des PAL pris en compte était ceux du dernier résultat biologique avant la première séance de CE. Tous les patients étaient sous analogue de la somatostatine soit en traitement de fond soit dans le cadre d'une administration périopératoire.

- **Procédure de chimioembolisation**

Les interventions étaient pratiquées de manière standardisée selon les recommandations expertes [15]. Les indications de CE étaient décidées en RCP pour des patients non résecables soit à visée symptomatique soit sur des lésions progressives. La CE était effectuée après hydratation par voie intraveineuse 4 heures avant le geste et prémédication par antibiotique. Tous les patients bénéficiaient d'une CE à base de Lipiodol comme décrit historiquement dans le traitement des CHC [16]. Après artériographie par cathétérisme sélectif de l'artère hépatique propre avec un cathéter 4 French ou 5 French (Cobra ou Simmons, Boston Scientific, Natick, MA ou Terumo, Tokyo,

Japon) puis de l'artère hépatique droite et gauche avec un micro cathéter (Progreat, Terumo, Tokyo, Japon), une émulsion lipiodolée (Lipiodol; Laboratoire André Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France) et de doxorubicine hydrochloride (Adriamycin RDF; Ildong, Seoul, Corée) étaient mélangés avec agent d'embolisation additionnel à base de particules spongieuses de gélatine absorbable (Gelfoam; Upjohn, Kalamazoo, Michigan, États-Unis). Lorsqu'une colonne de produit de contraste stagnait dans l'artère concernée pendant 3 à 5 battements l'intervention était arrêtée. Une occlusion complète était exclue afin d'éviter une souffrance ischémique du foie trop importante. Le lobe hépatique atteint en majorité par la maladie métastatique était traité en premier. Le radiologue interventionnel qui réalisait la CE traitait le lobe hépatique moins atteint secondairement de façon à restreindre la dose totale de doxorubicine à moins de 50mg par séance. Dans certains cas, certaines lésions étaient traitées sélectivement en fonction du volume tumoral et de leur progression. Les séances de CE étaient répétées tant que l'état général du patient le permettait et avec son accord. Si la réponse des lésions cibles était complète, aucune autre séance de CE n'était réalisée jusqu'à ce que l'apparition de signes de récurrence ou de nouvelles lésions soit identifiée pendant le suivi à l'imagerie. Tous les patients étaient monitorés par un anesthésiste dédié pendant l'intervention puis étaient gardés en surveillance en salle de réveil pendant au moins une heure après la séance de CE. Les analyses biologiques sanguines incluant les enzymes hépatiques étaient réalisées le lendemain puis entre 1 à 3 jours d'intervalle jusqu'à leur normalisation.

- Protocole d'imagerie

Un scanner ou une IRM hépatique était réalisé un mois avant et entre 1 à 2 mois après le traitement. L'évaluation diagnostique et le suivi était réalisé sur une IRM 1.5T SIGNA Artist (GE Healthcare, Milwaukee, WI, États-Unis) avec un protocole prédéfini d'IRM hépatique avec injection de produit de contraste gadolinés : séquence pondérée en T2 axiale écho de spin avec saturation de graisse en gating respiratoire (épaisseur de 5 mm / 1 mm), séquence de diffusion axiale (b400-b800) en gating respiratoire (épaisseur de 5 mm / 1 mm), séquence pondérée en T1 axiale écho de gradient en phase et en opposition de phase en apnée sans injection (épaisseur 5 mm jointif), séquence rapide pondérée en T2 axiale écho de spin en apnée (épaisseur de 6,5 mm / 2 mm), séquence pondérée en T1 tridimensionnelle écho de gradient multiartériel (à 7, 15 et 22 secondes), puis injecté au temps portal (1minute) et tardif (3minutes) en apnée (épaisseur 5 mm jointif) avec une injection moyenne de 16 cc par patient.

Si l'IRM n'était pas accessible, était utilisé un scanner Somatom Definition AS (Siemens, Munich, Bayern, Allemagne) avec une acquisition protocolée en épaisseur de coupe de 0,6 mm. Les reconstructions durant la phase non injectée (épaisseur de coupe 1,5 mm, pitch 0,6), la phase artérielle (épaisseur de coupe 1,5 mm, pitch 0,8) et la phase portale (épaisseur de coupe 1,5 mm, pitch 0,6) et tardif (épaisseur de coupe 1,5 mm, pitch 0,6) étaient réalisées respectivement avec un délai de 30 secondes, 75 secondes et 4 minutes après injection intraveineuse d'un bolus de 100-120 cc d'un produit de contraste iodé de faible osmolarité à un débit moyen de 3cc/s.

- Évaluation de l'efficacité de la chimioembolisation

L'efficacité oncologique était évaluée morphologiquement, sur la survie globale et sur le temps de progression après CE. La réponse radiologique était déterminée prospectivement préférentiellement sur une IRM ou à défaut un scanner entre 1 à 2 mois après la séance de CE en utilisant les critères mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [mRECIST]) sur les lésions ciblées [17]. Le plus grand diamètre de la portion rehaussée de la lésion était pris en compte pour évaluer la réponse (**figure 1**). La réponse complète (Complete Response [CR]) était définie par une absence totale de rehaussement sur les lésions ciblées par la CE. La réponse partielle (Partiel Response [PR]) était définie par une diminution du diamètre égale ou supérieure à 30% de la portion rehaussée de la ou des lésions cibles. La progression (Progression Disease [PD]) était définie par une majoration du diamètre supérieur ou égal à 20% de la portion rehaussée de la ou des lésions cibles et la stabilité (Stable Disease [SD]) si la variation du diamètre était strictement supérieur à - 20% ou strictement inférieur à 30%. Une double lecture était réalisée par deux radiologues différents (un radiologue interventionnel et un radiologue junior), en aveugle, avec analyse de variabilité inter-observateur. Le statut du patient selon les critères mRECIST était déterminé après chaque séance de CE. Une réponse globale était déterminée après chaque séance intégrant l'évaluation clinique, l'évolution des marqueurs biologiques, la réponse à l'imagerie et était fixée en concertation entre les oncologues, les chirurgiens et les radiologues interventionnels. Cette réponse faisait référence et était utilisée afin d'orienter la suite de la prise en charge du patient. Afin d'étudier la pertinence des critères mRECIST dans la prise en charge des patients, la variabilité entre cette réponse et la réponse à l'imagerie était évaluée.

La survie était définie comme le temps entre la date de CE et la date de décès ou la date de dernière nouvelle (31/12/2018). Le temps de progression (TP) était défini entre la date de la séance de CE et la date d'apparition d'une récurrence locale ou la date de dernière nouvelle.

L'efficacité de la CE sur les signes cliniques était déterminée de manière coordonnée au cours des consultations oncologiques et de radiologie interventionnelle 1 mois après l'intervention.

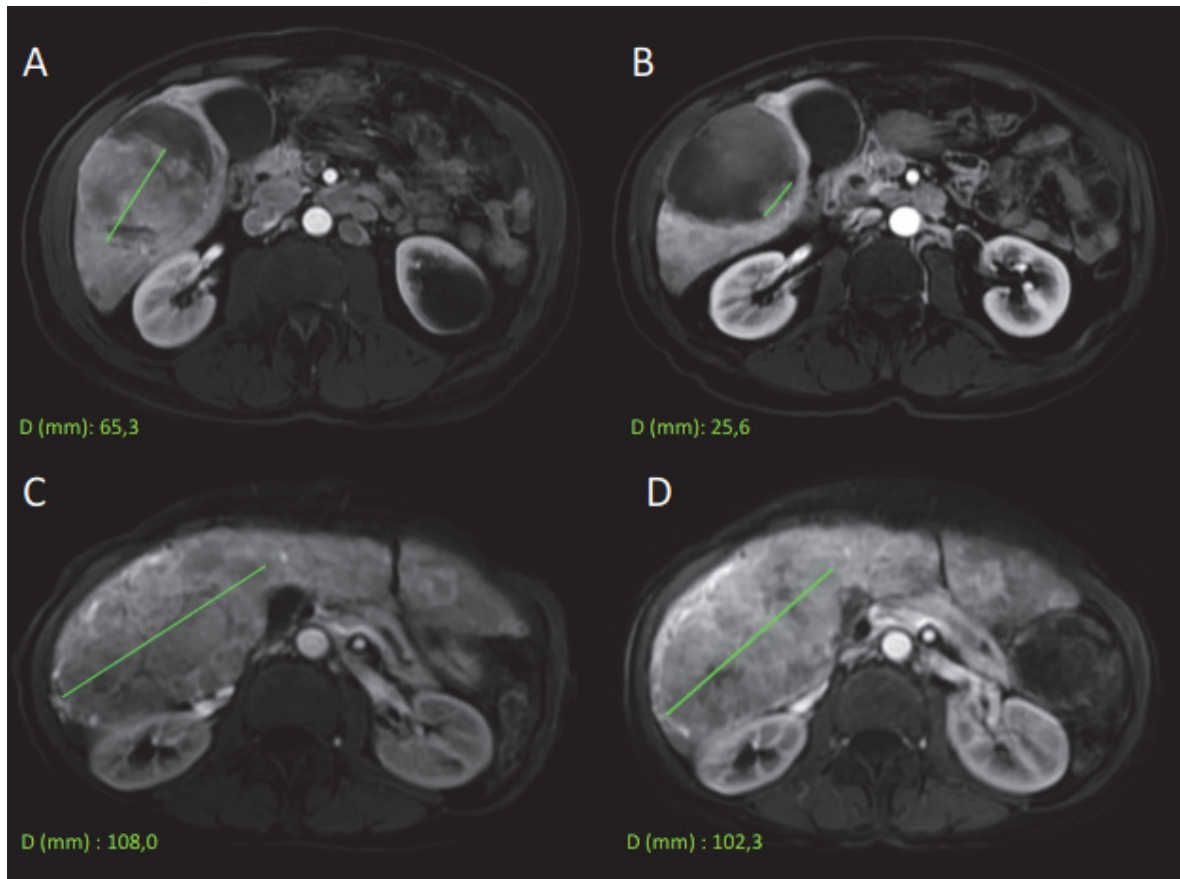


Figure 1 : Évaluation de la réponse tumorale selon les critères mRECIST sur la séquence injectée T1 echo de gradient à la phase artérielle à l'IRM avant et après CE. **A et B :** Patient de 62 avant (A) et après (B) CE avec mesure du plus grand diamètre de la portion rehaussée selon les critères mRECIST montrant une réponse partielle sur la lésion cible avec une diminution supérieure à 30%. **C et D :** Patient de 72 ans avant (C) et après (D) CE avec mesure du plus grand diamètre de la portion rehaussée selon les critères mRECIST montrant une maladie stable sur la lésion cible avec une diminution inférieure à 30% et supérieure à -20%. On remarque un début de nécrose centrale.

- Évaluation des effets secondaires de la CE

L'ensemble des effets indésirables du traitement et du bénéfice clinique étaient recueillis à partir des comptes rendus d'hospitalisation succédant la séance de CE et de la première consultation de suivi du radiologue et du clinicien oncologue à 1 et 3 mois. Était évalué les événements indésirables liés à la chimiothérapie (fièvre, alopecie, asthénie, signes fonctionnels digestifs) et à l'embolisation (douleur, grade de la cytolysé hépatique, insuffisance hépatocellulaire).

Les grades de la cytolysé hépatique étaient :

- grade 1 : inférieur à 2,5 fois la normale
- grade 2 : entre 2,5 et 5 fois la normale
- grade 3 : entre 5 fois et 10 fois la normale
- grade 4 : supérieur à 10 fois la normale

L'évaluation des événements indésirables a été étudiée selon la terminologie commune des critères des événements indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]) [18].

- **Evaluation des facteurs prédictifs**

L'évaluation des facteurs prédictifs reposait sur les critères clinico-biologiques et sur les biomarqueurs d'imagerie à travers la réponse morphologique mRECIST. Les biomarqueurs d'imagerie analysés étaient le volume tumoral total, l'homogénéité du rehaussement, le VOI (Volume of Interest) sur la lésion principale au temps artériel sur la séquence soustraite et le profil de rehaussement. Le volume tumoral était mesuré en utilisant un logiciel de reconstruction (AW VolumeShare 7, GE Medical System, Buc, Yvelines, France) avec une mesure manuelle du volume par méthode de seuillage. L'homogénéité visuelle du rehaussement était déterminée de manière subjective. La quantification du rehaussement des lésions hépatiques était évaluée par un volume d'intérêt (VOI) déterminée de manière semi-automatique sur l'IRM précédent la séance de CE sur la séquence de soustraction entre la séquence T1 axiale echo de gradient non injectée et la séquence T1 axiale echo de gradient injectée au temps artériel. Une double lecture en aveugle a été utilisée avec mesure de la variabilité interindividuelle. Afin de prendre en compte la dynamique de rehaussement tumoral, des ROI (Region of Interest) étaient mesurés sur la lésion principale et sur le foie sain aux différents temps d'injection. Nous avons étudié le rapport ROI lésion sur ROI foie sain et déterminé le caractère iso (rapport compris entre 0.8 et 1.2), hypo (rapport inférieur à 0.8) ou hyper intense (rapport supérieur à 1.2) des lésions. Ceci a permis de déterminer des courbes de rehaussement caractéristiques correspondant à différents profils tumoraux. Le profil A correspondait à un pic hyper vasculaire au temps artériel, le profil B à un pic hypervasculaire au temps portal, le profil C à un pic hypervasculaire au temps tardif et le profil D aux lésions iso ou hypo intenses à tous les temps.

Pour les biomarqueurs d'imagerie significatifs lors de l'analyse univariée, nous avons étudié leur lien avec la survie et le temps à la progression.

- **Analyse statistique**

Les statistiques descriptives quantitatives étaient présentées sous forme de moyennes et écart types et comparées entre elles grâce au test de Mann Whitney. Les variables qualitatives sous forme de pourcentage et comparées entre elles par les tests de Student et du Chi2. Lorsqu'un facteur prédictif quantitatif était mis en évidence en analyse univariée, une courbe de ROC et un tableau de sensibilité/spécificité était réalisés pour déterminer le seuil optimal. Les courbes de Kaplan-Meier ont été tracées et des tests de log-rank ont été effectués pour déterminer les différences de survie grâce aux seuils précédemment obtenus. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide d'un logiciel en ligne Biostatgv.

3. RESULTATS

- Données démographiques

48 patients ont été inclus dans l'étude pour un total de 87 CE. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le **tableau 1**. L'âge médian était de 65,9 ans (ET 9,6 ; 51-80) et 21 patients étaient des hommes (44,6%). La localisation de la TNE était au niveau du grêle chez 20 patients (42,5%), du pancréas chez 12 patients (25,5%), du poumon chez 7 patients (14,9%), du colon chez deux patients (4,3%), de l'estomac chez deux patients (4,3%) et inconnu chez 4 patients (8,5%). Au total, 87 séances de CE ont été effectuées, une patiente a été exclue de l'analyse pour échec de CE, 4 séances de CE n'ayant pas d'imagerie de suivi accessible permettant d'établir le statut mRECIST ont été exclues pour les analyses. 24 patients ont bénéficié d'une seule séance de CE (51%), 15 patients de deux séances de CE (31,9%), 5 patients de trois séances de CE (10,6%), un patient de 4 séances de CE (2,1%), un patient de 6 séances de CE (2,1%) et un patient de 7 séances de CE (2,1%). Le nombre moyen de séance était de 1,8 (ET : 1,3, 1-7). Le temps moyen entre le diagnostic de métastases hépatiques et la première séance de CE était de 30,1 mois (ET : 28,3, 3-144).

Age médian (année)	65,9 [9,6]
Sexe masculin	21 (44,6%)
Localisation :	
○ Grêle	20 (42,5%)
○ Pancréas	12 (25,5%)
○ Poumon	7 (14,9%)
○ Colon	2 (4,3%)
○ Estomac	2 (4,3%)
○ Inconnu	4 (8,5%)
Différentiation :	
○ Bien différencié	46 (97,9%)
○ Peu différencié	1 (2,1%)
Ki67 (%)	8,8 [0,1]
Traitement de première ligne	
○ Analogues de la somatostatine	37 (78,7%)
○ Chimiothérapie	7 (14,9%)
○ Radio-chimiothérapie	1 (2,1%)
○ Aucun	2 (4,3%)
Chirurgie du primitif	22 (46,8%)
Hépatalgies	15 (31,9%)
Symptômes avant CE	30 (63,8%)
TEP-TDM :	
○ Positif avant CE	15 (31,9%)
○ Positif après CE	8 (17%)
○ Négatif	7 (14,9%)
○ Aucun	17 (36,2%)
Chromogranine A (mg/L) :	1792 [4191]
○ Normale (<100 mg/L)	7 (14,9%)
○ Entre 1 et 10N	28 (59,6%)
○ > 10N	11 (23,4%)
○ NC	1 (2,1%)
5HIA urinaires (µmol/24h) :	250 [335]
○ Normaux (<40 µmol/24h)	3 (6,4%)
○ Augmentés (>40 µmol/24h)	32 (68%)
○ NC	12 (25,5%)
Gastrinémie (n=12)	
○ Normale (<160 pg/mL)	6 (50%)
○ Augmentée (>160 pg/mL)	1 (8,3%)
○ NC	5 (41,7%)
Phosphatases alcalines (UI/L)	125 [72]
○ Normale (<130 UI/L)	25 (53,2%)
○ Augmentée (>130 UI/L)	11 (23,4%)
○ NC	11 (23,4%)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population (n=47)

- Efficacité oncologique et clinique de la CE

La classification des résultats par séance de CE en fonction des critères mRECIST est résumée dans le **tableau 2**. Après la première séance de CE, 30 patients étaient en réponse partielle (65,2%), 14 patients en maladie stable (30,4%) et 2 patients en progression de la maladie (4,3%). Au total, le taux de réponse (CR+PR) était de 65,9% (54 CE) versus 34% de non-réponse (PD+SD). Le taux de contrôle de la maladie (non-progression : CR+PR+SD) était de 92,7% (76 CE) versus 7,3% (6 CE) de progressseurs (PD). La reproductibilité inter observateur était considérée comme très bonne (kappa=0.80, IC95% : 0.66 à 0.94, kappa pondéré=0.84). La reproductibilité entre l'évaluation mRECIST et l'évaluation globale établie en RCP était elle aussi considérée comme très bonne (kappa=0.85, IC95% : 0.73 à 0.98, kappa pondéré=0.88).

	1 ^{ère} (46 CE)	2 ^{ème} (23 CE)	3 ^{ème} (7 CE)	4 ^{ème} (1 CE)	5 ^{ème} (2 CE)	6 ^{ème} (2 CE)	7 ^{ème} (1 CE)	TOTAL (82 CE)
CR	0	0	0	0	0	0	0	0
PR	30 (65%)	16 (70%)	6 (86%)	1 (100%)	1 (50%)	0	0	54 (66%)
SD	14 (30%)	6 (27%)	0	0	1 (50%)	1 (50%)	0	22 (27%)
PD	2 (4%)	1 (4%)	1 (14%)	0	0	1 (50%)	1 (100%)	6 (7%)

Tableau 2 : Classification selon les critères mRECIST en fonction du nombre de séance de CE.

La durée moyenne de suivi était de 19.7 mois (ET : 17, 1-65). Au moment de l'analyse finale, 13 patients étaient décédés (27,1%) et 7 perdus de vue (14,6%). La survie moyenne était de 18.9 mois (ET : 15, 3-37). La survie globale à un an et deux ans était respectivement de 87% et de 66%. Il n'existait pas de différence significative de survie entre les patients répondeurs (CR+PR) et les patients non répondeurs (SD+PD) selon les critères cliniques et mRECIST classiques (p=0.4). Par contre il existait bien une différence significative de survie entre les patients classés progressseurs (PD) versus les patients classés non progressseurs (SD, PR et CR) (p=0.01) (**Figure 2**). Le temps moyen de progression était de 11.7 mois (ET : 11.75, 1-70) (**Figure 2**). Le temps moyen de progression était significativement plus court (11,04, p=0.01) chez les patients non répondeurs (PD+SD) (ET : 17.7, 1-70) que chez les patients répondeurs (CR+RP).

95% des données étaient disponibles pour évaluer la réponse clinique. Des symptômes sécrétoires étaient présents avant 49 CE (56%) et 32 CE ont induit un bénéfice clinique partiel ou total (65%).

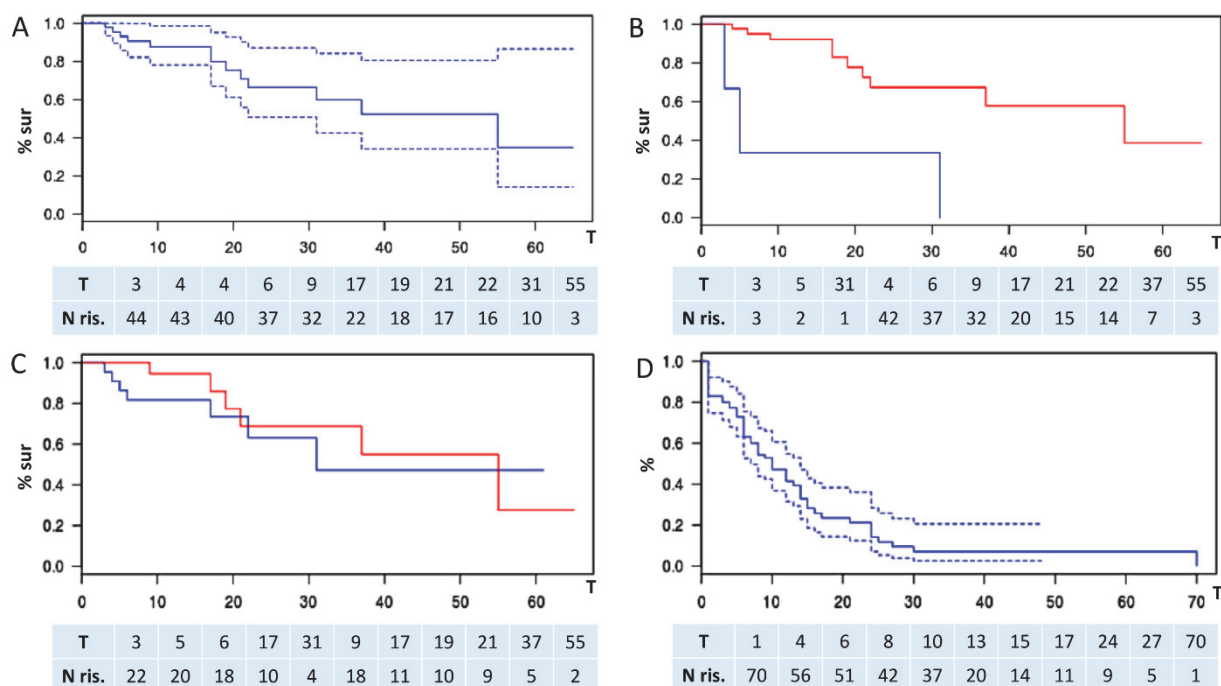


Figure 2 : Courbes de survie : **A :** Courbe de survie globale exprimée en pourcentage de survie (% sur) en fonction du temps (T), **B :** Courbes comparatives des patients progresseurs (PD) versus non progresseurs (SD+PR+CR) avec une différence significative ($p=0.001$) exprimées en pourcentage de survie (% sur) en fonction du temps (T), **C :** Courbes comparatives des patients non répondeurs (PD+SD) versus répondeurs (PR+CR) avec une différence non significative ($p=0.4$) exprimées en pourcentage de survie (% sur) en fonction du temps (T), **D :** Temps de progression mesuré entre la date de la CE et la date de progression à l'imagerie exprimé en pourcentage de non récidivant en fonction du temps (T).

- Effets secondaires

Sur les 87 procédures de CE, une a été arrêtée précocement sur dissection de l'artère hépatique propre per-procédure (**figure 3**). Les effets secondaires et leur classification CTCAE sont résumés dans le **tableau 3**. Aucun décès secondaire à la CE n'a été rapporté. Un des patients inclus a présenté un abcès hépatique en post-procédure (**figure 4**). Un patient a présenté un infarctus de la ligne blanche liée à une embolisation de l'artère falciforme. Les effets secondaires les plus fréquents étaient la cytolyse hépatique tout grade confondu (72%), l'asthénie (41,9%) et les douleurs (33,7%). 9 patients ont présenté une insuffisance hépatocellulaire aiguë (10,4%).

Douleur	29 (33,7%)
Fièvre	25 (29,1%)
Asthénie	36 (41,9%)
Signes fonctionnels digestifs	23 (26,7%)
Alopécie	24 (27,9%)
Cytolyse hépatique :	
○ Aucune	24 (27,9%)
○ Grade 1	10 (11,6%)
○ Grade 2	15 (17,2%)
○ Grade 3	13 (15,1%)
○ Grade 4	24 (27,9%)
Insuffisance hépatocellulaire	9 (10,4%)
Classification CTCAE	
○ Grade 1	4 (4,7%)
○ Grade 2	61 (70,1%)
○ Grade 3	9 (10,5%)
○ Grade 4	1 (1,2%)
○ Grade 5	0 (0%)

Tableau 3 : effets secondaires après CE (n=86).

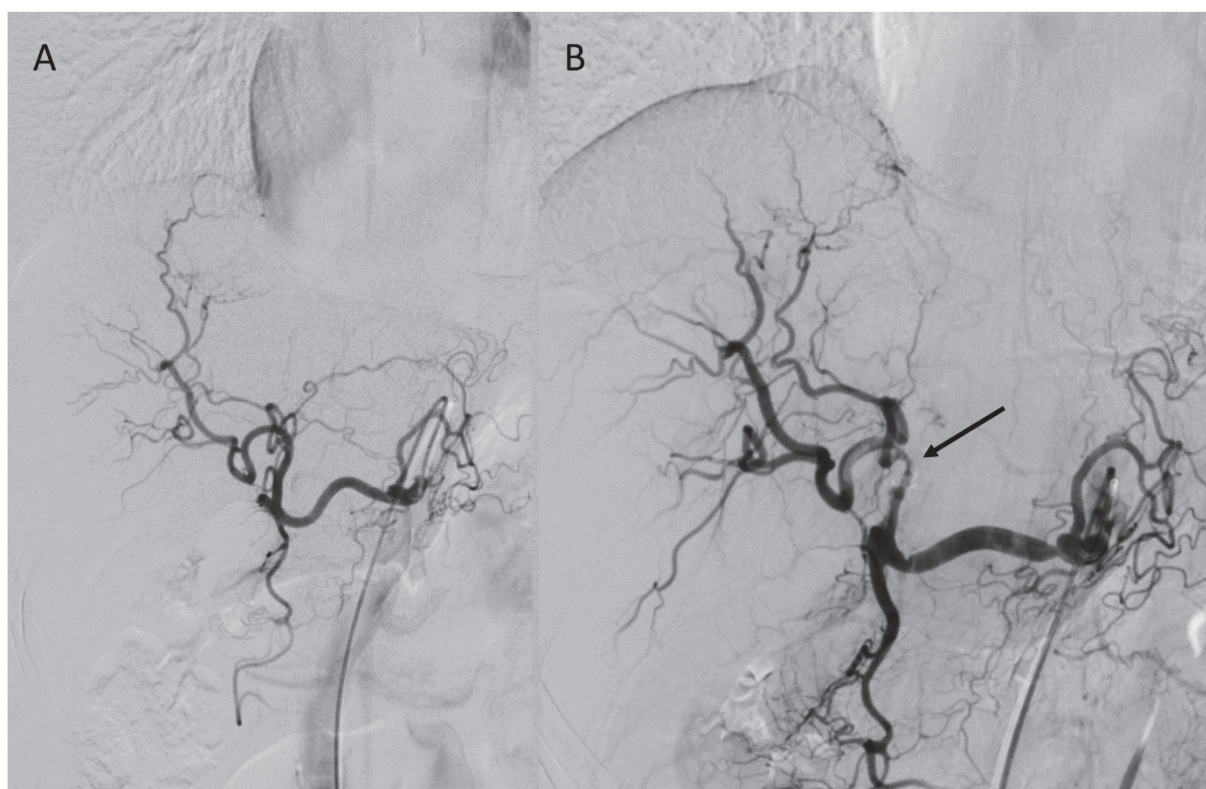


Figure 3 : dissection de l'artère hépatique propre pendant la CE. **A** : artériographie hépatique avant dissection. **B** : artériographie après dissection. Flèche : amincissement de la lumière de l'artère témoignant de la dissection.

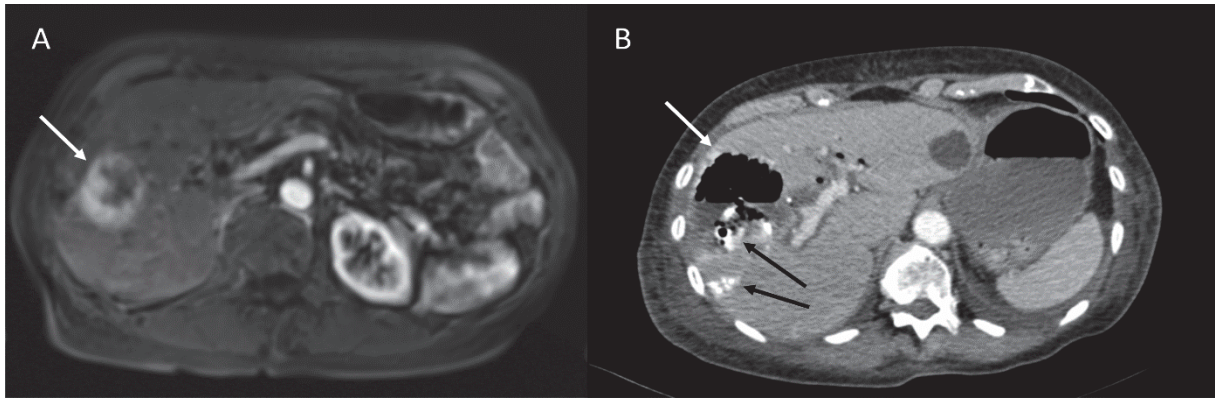


Figure 4 : *Patiente de 77 ans aux antécédents de duodéno-pancréatectomie céphalique pour TNE d'origine pancréatique ayant bénéficié d'une CE compliquée d'un abcès 2 semaines après. Après échec des drainages itératifs, elle a finalement bénéficié d'une hépatectomie droite 6 mois après. Elle est depuis en réponse complète. A : IRM injectée au temps artériel montrant la lésion ciblée par la CE avant la séance (flèche blanche). B : Scanner injecté au temps artériel montrant la collection aérée (flèche blanche) et l'empreinte de Lipiodol hyperdense témoignant de l'antécédent de CE (flèches noires).*

- Facteurs prédictifs

- **Facteurs clinico-biologiques prédictifs de réponse/ non progression**

L'identification de facteurs prédictifs de réponse a été réalisée en étudiant les variables associée à la réponse tumorale mRECIST en prenant en compte dans un premier temps les patients « répondeurs (CR+RP) versus les patients non répondeurs (PD+SD) » et dans un deuxième temps les patients « progressseurs (PD) versus les patients non progressseurs (SD+RP+CR) » (**tableau 4**).

Sur l'analyse univariée, la localisation de la TNE primitive et le Ki67 étaient des facteurs pronostiques statistiquement significatifs uniquement dans la comparaison du groupe « progressseur versus non progressseur ».

L'étude de corrélation entre la survie et le Ki67 n'avait pas mis en évidence de lien significatif ($r : -0.35$, IC 95% : -0.69 à 0.11 , $p=0.13$). La comparaison des courbes de survie en fonction d'un seuil de Ki67 à 3%, habituellement admis comme valeur pronostique seuil n'était pas significative ($p=0.25$). L'étude de corrélation entre la survie et la localisation de la TNE primitive n'avait mis en évidence aucun lien significatif ($p=0.9$).

Les facteurs prédictifs significatifs en lien avec le temps de progression après CE étaient le Ki67, le temps de progression après la 1^{er} ligne de traitement et les phosphatases alcalines mais avec une corrélation faible (**Tableau 5**).

	CR+PR (n=54)	PD+SD (n=28)	Valeur de p	PD (n=6)	SD+RP+ CR (n=76)	Valeur de p
Age médian	64,4 [8,2]	64,5 [9,93]	0,66	60,8 [6,7]	64,6 [8,9]	0.3
Sexe masculin	24 (44%)	12 (43%)	1	3 (50%)	33 (43%)	0.4
Localisation :						
○ Grêle	24 (44%)	11 (39%)	0,16	2 (33%)	33 (43%)	0.04
○ Pancréas	13 (24%)	93 (2%)		4 (67%)	18 (24%)	
○ Poumon	13 (24%)	2 (7%)		0 (0%)	15 (20%)	
○ Colon	2 (4%)	1 (4%)		0 (0%)	3 (4%)	
○ Estomac	0 (0%)	2 (7%)		0 (0%)	2 (3%)	
○ Inconnu	2 (4%)	3 (11%)		0 (0%)	5 (7%)	
Ki67 (%)	7 [7]	9 [1]	0,8	15 [10]	7 [8]	0.01
Chirurgie du primitif	28 (52%)	14 (50%)	0,7	3 (50%)	39 (51%)	0.7
TEP-TDM :						
○ Positif	29 (54%)	15 (54%)	0,4	5 (83%)	39 (51%)	0.06
○ Négatif	8 (15%)	3 (11%)		1 (17%)	11 (15%)	
○ Aucun	17 (31%)	10 (36%)		0	27 (36%)	
Chromogranine A (mg/L) :	2771 [5565]	1735 [4261]	0,6	3747 [8732]	1930 [4218]	0.3
Phosphatases alcalines (UI/L)	95 [48]	127 [91]	0,3	146 [91]	105 [66]	0.2
Durée entre diagnostique de TNE et première CE (mois)	27,6 [27]	23,3 [16,04]	0,9	21,5 [11,8]	26,8 [24,3]	0.6

Tableau 4 : Analyse univariée des facteurs en fonction de la réponse tumorale selon les critères mRECIST pour chaque CE (n=82).

	R	valeur de p	IC 95%
Age	0,19	0,12	-0,052 à 0,403
Sexe	-0,17	0,17	-0,387 à 0,071
Localisation de la TNE primitive	-0,19	0,12	-0,405 à 0,049
Ki67	-0,29	0,02	-0,499 à 0,042
TP par rapport à la 1^{ère} ligne de traitement	0,27	0,03	0,022 à 0,490
Chirurgie de la tumeur primitive	0,00	1,00	-0,236 à 0,234
Chromogranine A	0,01	0,92	-0,224 à 0,246
5HIA urinaires	-0,07	0,66	-0,350 à 0,228
PAL	-0,54	<0,001	-0,728 à 0,274
Temps entre diagnostique des lésions et CE (mois)	0,11	0,36	-0,128 à 0,339

Tableau 5 : Tableau de corrélation entre les différents facteurs et le temps à la progression. Les facteurs prédictifs significatifs étaient le Ki67, le temps de progression après la 1^{er} ligne de traitement, les phosphatases alcalines mais avec une corrélation faible.

- **Biomarqueurs d'imagerie prédictifs de réponse/ non progression : volume tumoral, homogénéité du rehaussement, VOI, profil de rehaussement**

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour le volume tumoral ($p=0.15$) et l'homogénéité du rehaussement des lésions ($p=0.5$). Sur 47 patients, 9 n'avaient pas d'IRM avant la première séance de CE et ont été exclus de cette analyse. Les résultats des biomarqueurs d'imagerie en analyse univariée sont résumés dans le **tableau 6** en fonction du statut de patient selon les critères mRECIST. Le rehaussement volumétrique lésionnel au temps artériel sur la séquence soustraite était le seul facteur prédictif de réponse pour les 2 analyses univariées, « répondeurs versus non répondeurs » ($p=0.01$) et « progresseurs versus non progresseurs » ($p=0.006$). Les lésions avec un rehaussement élevé au temps artériel avaient une probabilité de réponse plus faible. Les comparaisons des courbes de survies à l'aide de la méthode du log Rank permettaient de dégager un seuil significatif plutôt aux alentours de 500. Les patients avec un rehaussement artériel supérieur à 500 avaient une survie globale moins bonne que les patients avec un rehaussement artériel plus faible ($p=0.03$) (**Figure 5**). Il n'existait pas de lien significatif entre rehaussement artériel et temps de progression ($p=0.8$).

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour les différents profils de rehaussement ($p=0.6$). La variabilité inter observateur était très bonne ($\kappa=0.82$, IC95% : 0.61 à 0.92).

	PR	SD	PD	Valeur de p
Volume tumoral (cm3)	248 (29-583)	381 (21-1042)	519 (176-1141)	0.15
Rehaussement homogène	10 (50%)	9 (69%)	2 (50%)	0.5
VOI phase artérielle	448 (36-1246)	402 (10-1239)	1234 (812-1925)	0.01
Profil de rehaussement	6 profils A 1 profil B 3 profils C 4 profils D	11 profils A 2 profils B 1 profil C 7 profils D	3 profils A 0 profil B 0 profil C 1 profil D	0.8

Tableau 6 : analyse univariée des biomarqueurs d'imagerie à l'IRM en fonction du statut mRECIST des patients ($n = 38$).

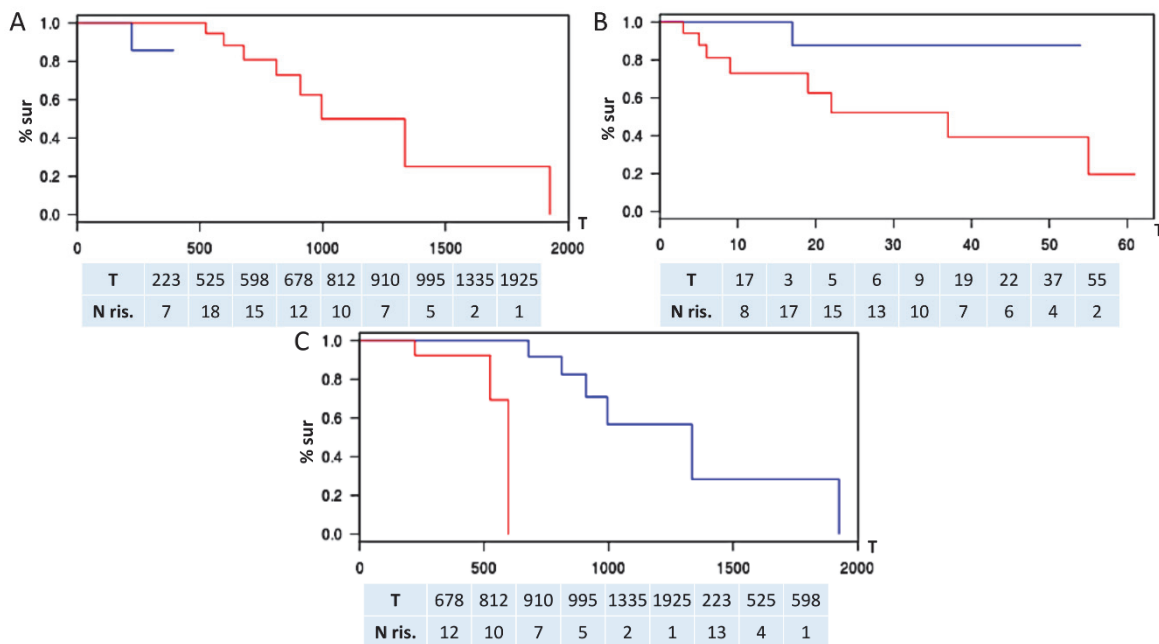


Figure 5 : Comparaison des courbes de survie en fonction des seuils de rehausséments artériels de 400 (A) ($p=0.9$), 500 (B) ($p=0.03$) et 600 (C) ($p=0.001$).

○ **Facteurs prédictifs de bénéfice sur les symptômes sécrétoires :**

L'analyse univariée effectuée pour les 49 CE de patient présentant des signes carcinoïdes avant traitement avait retrouvé comme seul facteur prédictif de bénéfice clinique de la CE le taux de 5 HIA urinaires dosé avant CE. Ce taux était en moyenne de 110 $\mu\text{mol} / 24$ heures (ET : 113 ; 41-403) chez les patients sans bénéfice clinique et 367 $\mu\text{mol}/24$ heures (ET : 462 ; 41-1651) chez les patients avec bénéfices cliniques ($p=0.01$). L'étude de la courbe de ROC (**Figure 6**) et du tableau de sensibilité / spécificité avaient permis de retrouver un seuil optimal autour de 120 $\mu\text{mol} / 24$ heures avec une sensibilité de 79% (IC 95% : 59 à 90) et une spécificité de 80% (IC 95% : 49 à 96) de manière significative (AUC 0.7, SD 0.09, IC 95 : 0.59 à 0.9, $p=0.01$). Les autres facteurs tels que le genre ($p=0.5$) et l'âge ($p=0.2$) n'étaient pas significatifs. Le délai entre le diagnostic et la 1^{er} CE était à la limite de la significativité (37.3 versus 22, $p=0.06$).

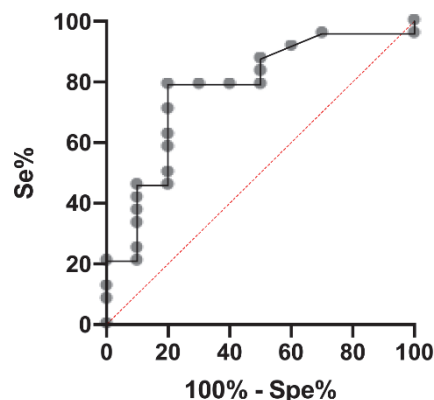


Figure 6 : Courbe de ROC concernant la pertinence du dosage du 5 HIA urinaires pour la prédiction du bénéfice clinique de la CE sur les symptômes sécrétoires. (AUC 0.7, SD 0.09, IC 95% : 0.59 à 0.9, $p=0.01$).

4. DISCUSSION

Notre étude a confirmé que la CE pour le traitement des métastases hépatiques des patients atteints de TNE est efficace. Le taux de réponse (CR+PR) était de 63%. Ce taux se rapproche des taux retrouvés dans la littérature en dépit d'une grande variabilité dans les indicateurs de réponse tumorale utilisés (WHO, RECIST 1.0, EASLD, mRECIST) [4,10,20-24]. La survie globale moyenne des patients de notre étude après CE était de 18.9 mois (ET : 15, 3-37). La survie globale à un an et deux ans était respectivement de 87% et de 66%. Ces taux se trouvent dans les valeurs plutôt basses de celles indiquées dans certaines études similaires [20]. Cette différence est due à la très grande hétérogénéité des populations, des attitudes thérapeutiques adoptées et des moyens de suivi. Ces problèmes d'hétérogénéités sont décrits dans la quasi-totalité des études concernant les TNE. Malgré tout, notre survie globale moyenne pour l'ensemble des patients est comparable à celles rapportées dans des études antérieures comprenant plus de 40 patients (moyennes et médianes allant de 25,5 à 56 mois) [4,10,20-24]. Le temps moyen de progression était aussi conforme à la littérature [25]. Nous avons montré comme Halappa et al. [26] que la réponse mRECIST n'était pas corrélée à la survie mais qu'il s'agissait d'une méthode reproductible corrélée à l'avis global multidisciplinaire et aux données clinico-biologique du patient pour évaluer l'efficacité du traitement. La diminution de la taille tumorale est un phénomène rare après traitement par les thérapies ciblées endovasculaires et n'est pas corrélé au bénéfice clinique [26].

L'imagerie joue un rôle crucial dans le diagnostic et dans l'orientation du traitement des métastases hépatiques des TNE car ce sont des tumeurs richement vascularisées. Même si celle-ci sont hyper vasculaires, il existe plusieurs profils de rehaussement. Gulpinar et al. ont montré récemment qu'il existait une différence statistiquement significative de rehaussement des métastases hépatiques au scanner en fonction du type histologique de la TNE primitive [27]. Les métastases de TNE d'origine pancréatique montraient un profil de rehaussement hyperdense au temps artériel, isodense aux temps portal et tardif. Celles de TNE d'origine digestive non pancréatique un profil de rehaussement hyperdense au temps artériel, hypodense aux temps portal et tardifs et celles de TNE d'origine pulmonaire un profil de rehaussement hypodense à tous les temps d'injection. L'IRM injectée au produit de contraste est un moyen précis d'évaluation de la vascularisation tumorale. Elle permet de caractériser de manière non invasive l'augmentation de la vascularisation tumorale, car elle peut aider à distinguer la tumeur viable de la nécrose en exploitant les différences de cinétique des produits de contraste avec des produits de contraste extracellulaires [28]. Marrache et al dans une étude rétrospective ont aussi montré que le caractère hyper vasculaire au temps artériel sur l'acquisition scanner des métastases était un facteur prédictif statistiquement significatif de réponse à la CE [21]. Dans cette étude, aucune mesure de la densité n'a été effectuée, il n'était pas réalisé de mesure quantitative du rehaussement artériel mais juste une évaluation subjective. Le rehaussement a également été étudié afin d'évaluer la réponse tumorale avec notamment des biomarqueurs fonctionnels volumétriques à l'IRM. Trois études se sont intéressées à l'analyse de

biomarqueurs d'imagerie fonctionnels volumétriques à l'IRM pour les métastases hépatiques de TNE pour évaluer la réponse après CE [14,26,29]. Ces études ont démontré que le rehaussement volumétrique était plus efficace pour prédire la réponse au traitement et était lié à la survie. Aucune étude n'a envisagé d'analyser le rôle du rehaussement tumoral volumétrique à l'IRM comme facteur prédictif avant CE.

Un des points importants de notre étude est la prise en compte des symptômes sécrétoires, ceux-ci étaient présents dans 56% des cas et soulagés partiellement ou totalement dans 65% des cas. Un taux de 50% était aussi retrouvé dans la littérature [30]. L'originalité demeure dans le fait que nous avons pu prouver que le 5HIA urinaire était un facteur pouvant prédire une bonne réponse de la CE sur les symptômes sécrétoires avec un seuil aux alentours de 120 $\mu\text{mol}/24$ heures. L'acide 5-HIAA (5-hydroxy-indol-acétique) est un produit de dégradation de la sérotonine. Un taux élevé est habituellement le premier marqueur biochimique vérifié chez les patients présentant des symptômes de syndrome carcinoïde. Le dosage des 5-HIAA urinaires après un régime pauvre en tryptophane est corrélé à la réponse au traitement médicamenteux systémique, ce qui permet d'expliquer son rôle prédictif avant CE [31]. Les effets secondaires retrouvés dans notre étude étaient conformes à ceux décrits dans la littérature. Sofocleous et al. ont démontré que le sexe masculin, une embolisation de l'artère hépatique en urgence étaient à fort risque de morbidité peropératoire et de mortalité à 30 jours [32]. Dans leur étude Hur et al. [20] ont démontré qu'une anastomose bilio digestive, une atteinte hépatique étendue et la présence de métastases extra hépatiques constituaient des facteurs de risques. Ces résultats se rapproche plus de notre expérience, en effet le seul patient ayant eu une complication infectieuse était porteur d'une anastomose bilio-digestive.

Les facteurs pronostiques non radiologiques statistiquement significatifs en analyse univariée dans notre étude étaient le Ki67 et la localisation de la TNE primitive. Ceci peut apparaitre logique car la classification des TNE mise en place par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2010 puis reprise en 2017 pour les TNE d'origine pancréatique étendue à l'ensemble des TNE différencie 3 groupes de patients de pronostiques différents. Cette distinction est faite en partie sur le Ki67 qui est reconnu comme facteur pronostic global. Le groupe 1 (G1) avec moins de 2 mitoses par champ et un Ki67 < 3%, le groupe 2 (G2) avec moins de 20 mitoses par champ et un Ki67 < 20% et le groupe 3 (G3) incluant désormais des TNE bien différenciées et les carcinomes présentant plus de 20 mitoses par champs et un Ki67 > 20% [33,34]. Il a été montré que le Ki67 prédisait le comportement biologique, la réponse à la chimiothérapie et la survie des patients atteints de différents types de tumeurs, y compris les TNE [35]. Ahmed et al. ont montré qu'une augmentation des taux de chromogranine A plasmatique, un score de Ki67 élevé, un volume tumoral élevé et un traitement par chimiothérapie étaient associés à une issue défavorable. En outre, le niveau du Ki67 et la résection de la lésion primitive agissaient comme des éléments prédictifs indépendants sur la survie [36]. L'origine de la TNE était considérée comme un facteur pronostique statistiquement

significatif. Des études rétrospectives ont rapporté que les TNE d'origine non pancréatique ont des résultats significativement meilleurs après CE avec un taux de réponse de 66,7% et une survie sans progression (SSP) de 22,7 mois, contre un taux de réponse de 35,2% et une SSP de 16,1 mois pour les TNE d'origine pancréatique [37], ainsi qu'un taux plus élevé de contrôle des symptômes [10] et une amélioration de la survie médiane (80 mois contre 20 mois) [38]. L'homogénéité de rehaussement n'a pas été démontrée comme facteur statistiquement significatif et aucune étude, à notre connaissance, ne l'avait évalué comme potentiel facteur pronostique. Hur et al. avaient montré que le volume tumoral était un facteur pronostique significatif sur la diminution de la survie globale, ce que nous n'avons pas mis en évidence probablement dû au fait que nous avons mesuré le volume tumoral seul tandis qu'ils mesuraient le volume tumoral par rapport au volume hépatique [20].

Dans notre étude, le temps moyen entre le diagnostic de métastases hépatiques et la première séance de CE était de 30,4 mois (ET 28,1 ; 3-144). Une étude mono centrique rétrospective de 320 patients présentant des métastases hépatiques de TNE traitées par embolisation dont 47 réalisées en urgence a montré que la rapidité de réalisation de l'embolisation était un facteur prédictif fort et indépendant de diminution de la survie globale [32], laissant entrevoir l'absence d'urgence à réaliser un traitement local par voie endovasculaire au moment du diagnostic de métastase hépatique.

Notre étude a cependant plusieurs limites. Il s'agit d'une étude rétrospective et d'une maladie rare, il était impossible d'appliquer un protocole uniforme pour la modalité d'imagerie, la gestion médicale et la stratégie de chimioembolisation chez les patients. Certains patients n'avaient donc pas eu d'IRM avant ou après la CE et ont dû être exclus des analyses. De même toutes les données n'étaient pas accessibles chez tous les patients. Ensuite, l'utilisation des critères mRECIST dans l'évaluation de la réponse tumorale a dans certains cas été difficile, lié notamment au nombre de lésions. Toutes les lésions ne répondaient pas uniformément à la CE en fonction des patients ce qui rendait parfois le classement délicat. Pour les patients ayant eu un scanner après la CE, l'évaluation de la réponse tumorale par le rehaussement des lésions était limitée, lié au Lipiodol apparaissant hyperdense sur le scanner. Il serait judicieux d'utiliser des critères de classification de réponse tumorale plus objectifs et reproductibles comme les biomarqueurs d'imagerie proposé par certaines études à l'aide d'un logiciel dédié [14,26,29]. Compte tenu du nombre de patients peu élevé pourtant comparables aux études antérieures, et lié notamment à la rareté de la maladie, une étude clinique prospective multicentrique bien conçue avec un critère de jugement plus reproductible pourrait être pertinent.

5. CONCLUSION

Notre étude a confirmé que la CE est une méthode efficace pour le traitement des métastases hépatiques de TNE, au niveau oncologique et sur les symptômes sécrétoires. Comme retrouvé dans d'autres études, l'origine de la tumeur primitive et le Ki67 sont des facteurs prédictifs de réponse à la CE. Le rehaussement volumétrique artériel mesuré sur la séquence de soustraction est prédictif de la réponse à la CE et semble être corrélé à la survie après CE.

VERSION ORIGINALE

ARTICLE SCIENTIFIQUE

Transarterial chemoembolization of neuroendocrine liver metastasis

Desmaison C¹, Piana G¹, Daidj N¹, Niccoli P², Izaaryene JJ¹

1. Department of Medical Imaging, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France

2. Department of Oncology, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France

Keyword:

Interventional Radiology, transarterial chemoembolization, Liver metastasis, neuro endocrine tumor, volumetric enhancement.

Abbreviations:

CR : Complete Response

CT : Computerized Tomography

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

EASLD : European Association for the Study of Liver Disease

HCC : Hepatocellular Carcinoma

mRECIST : modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

MRI : Magnetic Resonance Imaging

MTB : multidisciplinary tumor board

NELM : Neuroendocrine Liver Metastasis

NET : Neuroendocrine tumor

OS : Overall Survival

PD : Progression disease

PET : Positron Emission Tomography

PR : Partial response

RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

ROI : Region Of Interest

SD : Stable disease

TACE : Transarterial chemoembolization

TTP : Time To Progression

VOI : Volume Of Interest

WHO : World Health Organization

5HIA : 5-hydroxy-indol-acetic acid

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval : All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

For this type of study formal consent is not required.

ABSTRACT

Purpose:

To evaluate the overall efficacy of transarterial chemoembolization (TACE) on neuroendocrine liver metastasis (NELM) in terms of tumor response and clinical benefit on secretory symptoms. Second objective was to evaluate predictive factors of response and survival including the role of volumetric enhancement.

Materials and methods:

This retrospective single-institution study included all patients with non-surgical bilobar NELM with indication of TACE decided at a multidisciplinary tumor board (MTB) between 2009 and 2018. TACE efficiency was evaluated according to the modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) criteria and by a multidisciplinary assessment. The evaluation of predictive factors was based on clinical and biological criteria and volumetric biomarkers on Magnetic Resonance Imaging.

Results:

A total of 87 TACE procedures were performed in 48 patients. The response rate was 63% (54 TACE). The disease control rate (no progression) was 89% (76 TACE). Median overall survival (OS) was 18.9 months (ET: 15, 3-37). Secretory symptoms were present before 49 TACE (56%) and 65% of TACE resulted in clinical benefit. In univariate analyses, predictors of tumor response were location of primary tumor ($p=0.04$) and Ki67 score ($p=0.01$). Volumetric lesion enhancement during arterial phase was significant predictor of response in univariate analysis ($p=0.01$) and significant prognostic factor for poor OS over a threshold set at 500 ($p=0.03$).

Conclusion:

TACE appears to be effective in the treatment of NELM and secretory symptoms. Arterial volumetric enhancement is predictive of response after TACE and appears to be significant for poor survival outcome.

INTRODUCTION

Neuroendocrine tumors (NET) belong to a rare family of tumors whose incidence has increased significantly over the past 50 years [1,2]. The particularity of NET remains in their propensity to metastasize to the liver. The incidence of liver metastases in these diseases is between 67% and 90% according to studies with an influence on overall survival (OS) [3]. Only 10% to 20% of patients are eligible for surgical management of their liver metastases [4,5]. For patients with multifocal neuroendocrine liver metastases (NELM), transarterial chemoembolization (TACE) is the standard of care. The purpose of this treatment is to control symptoms and/or improve prognosis [6, 7, 8, 9]. Indeed, patients often present disabling symptoms related to liver tumor burden and excessive serotonin production leading to a carcinoid syndrome, typically characterized by diarrhea, episodic hot flashes, tachycardia and bronchospasm. Predictors of response to TACE vary from one study to another. Overall, the main known predictor of response and survival are location of primary tumor and hepatic tumor burden. A. Roche et al showed that an invasion of less than 30% of the whole liver was correlated with a better morphological response to TACE [10]. Due to their neuroendocrine origin, metastases evolution is slow and size shrinking after treatment is rarely observed and doesn't affect survival [11]. The evaluation of therapeutic efficacy is a challenge and remains the main purpose of several studies. The most frequently used evaluation method is the modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) [12]. This system measures the one-dimensional tumor enhancement. Although developed for hepatocellular carcinoma (HCC), this evaluation system has been applied to hypervascular liver metastases such as NELM [13]. These criteria assume that tumors undergo symmetrical and spherical changes after treatment when instead tumors exhibit heterogeneous alterations in enhancement. Recent studies have shown that follow-up based on volumetric enhancement of the entire tumor liver was more relevant than mRECIST. The volumetric enhancement variation of the entire tumor liver before and after TACE would be significantly related to patient survival in contrast to mRECIST, European Association for the Study of the Liver (EASLD), RECIST and World Health Organization (WHO) responses [14]. Studies on volumetric enhancement as a predictive factor have focused on variations in this parameter before and after TACE. No previous study has determined whether volumetric enhancement measured before TACE could be a predictor of response or survival. The purpose of this study was to evaluate the overall efficacy of TACE on NELM in terms of tumor response, clinical benefit on secretory symptoms and in a second step to evaluate predictors of response and survival.

MATERIAL AND METHODS

This retrospective, single-institution study was conducted in compliance with the Health Insurance Portability and Accountability Act and approved by the institutional review board. The requirement to obtain informed consent was waived. Authors who were not funded by sponsors had full control of the data and their analysis during the study.

- **Patient population**

All patients with non-surgical bilobar NELM with indication of TACE decided at a specialized regional multidisciplinary tumor board (MTB) as part of the national network for NET accredited by the National Cancer Institute were included in the study between October 2009 and December 2018. All patients had anatomopathological evidence of the neuroendocrine origin of tumors. The following clinical data were collected prospectively on patients (gender, age, date of diagnosis of NET, quantification of tumor markers and alkaline phosphatases), symptomatology (hepatalgia at diagnosis, symptoms related to tumor syndrome), tumors (location of primary tumor, degree of differentiation, Ki67), treatment related (first line of treatment, time to progression after the first line of treatment, surgical resection of the primary tumor) and imaging data (positivity of hepatic metastases on PET/CT). Degree of differentiation and Ki67 score was found on the anatomopathological report either of a biopsied or resected hepatic lesion if available or of the primitive one if not available. Tumor markers (chromogranin A, 24-hour urinary 5HIA, gastrin for pancreatic NETs) and alkaline phosphatases rates taken into account were those of the last biological result before the first TACE procedure. All patients were on somatostatin analogue either as background therapy or as part of perioperative administration.

- **TACE procedure**

Interventions were performed in a standardized way according to expert recommendations [15]. TACE indications were decided in MTB for non-surgical patients either for symptomatic purposes or for progressive lesions. TACE procedure was performed after intravenous hydration 4 hours before the procedure and premedication with antibiotics. All patients underwent the iodized oil-based TACE procedure as previously described for the treatment of HCC [16]. After selective angiography of the proper hepatic artery with a 4 French or 5 French catheter (Cobra or Simmons, Boston Scientific, Natick, MA or Terumo, Tokyo, Japan) then of the right and left hepatic artery with a microcatheter (Progreat, Terumo, Tokyo, Japan), an emulsion of iodized oil (Lipiodol; Laboratoire André Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France) and doxorubicin hydrochloride (Adriamycin RDF; Ildong, Seoul, Korea) was infused with additional embolization with absorbable gelatin sponge particles (Gelfoam; Upjohn, Kalamazoo, Michigan, USA). When a column of contrast material stagnated in the artery concerned for 3 to 5 beats, the procedure was stopped. A complete occlusion was excluded in order to avoid excessive ischemic liver pain. The disease-dominant lobe

of the liver was treated first. The interventional radiologist performing the embolization procedure treated the less affected hepatic lobe secondarily so as to restrict the total dose of doxorubicin to no more than 50mg in a session. In some cases, some lesions were treated selectively according to tumor volume and progression. TACE procedures were repeated as long as the patient's general condition allowed and with his agreement. If patient showed complete response, no further chemoembolization was performed until signs of recurrence or new lesions were identified on follow-up imaging. All patients were closely monitored by a dedicated anesthesiologist during the procedure and then kept in the recovery room for at least one hour after the procedure. Blood tests including liver enzymes were performed the next day and then between 1 to 3 days apart until normalization.

- **Imaging protocol**

CT or MRI was performed one month before and between 1 to 2 months after treatment. Diagnostic evaluation and follow-up was performed on a General Electric MRI 1.5T SIGNA Artist (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) with a predefined liver MRI protocol with gadoline-based contrast injection: axial T2-weighted fat-suppressed spin-echo in respiratory gating imaging (section thickness 5mm/1mm), axial DW echo-planar in respiratory gating imaging (b400-b800, section thickness 5mm/1mm), axial T1-weighted breath-hold gradient-echo in and out phase imaging (section thickness 5mm), axial T2-weighted fast breath-hold spin-echo imaging (section thickness 6.5mm/2mm), axial unenhanced and dynamic contrast-enhanced T1-weighted three-dimensional fat-suppressed spoiled breath-hold gradient-echo imaging (section thickness 5mm) in multiarterial phase (at 7, 15 and 22 seconds), portal phase (1 minute) and delayed phase (3 minutes) with an average injection of 16 cc per patient.

If the MRI was not available, a Somatom Definition AS scanner (Siemens, Munich, Bayern, Germany) with a reported acquisition in 0.6 mm section thickness was used. Reconstructions during the unenhanced phase (section thickness 1.5mm, pitch 0.6), the arterial phase (section thickness 1.5mm, pitch 0.8) and the portal phase (section thickness 1.5mm, pitch 0.6) and delayed phase (section thickness 1.5mm, pitch 0.6) were performed respectively with a delay of 30 seconds, 75 seconds and 4 minutes after initiation of the intravenous bolus injection of 100-120 cc of low osmolality contrast material iodine at a flow rate of 3cc/s.

- **Evaluation of the effectiveness of TACE**

Oncological efficacy after TACE was assessed morphologically, on overall survival (OS) and on time to progression (TTP). The radiologic response was determined prospectively preferably on MRI or alternatively on CT scan within 1 to 2 months after TACE using the mRECIST criteria

(modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) on targeted lesions [17]. The longest enhancing diameter of the lesion was measured to evaluate the response (**Figure 1**). Complete Response (CR) was defined as a complete absence of enhancement on lesions targeted by TACE. Partial Response (PR) was defined as a decrease of enhanced diameter equal to or greater than 30% of the target lesions. Progression Disease (PD) was defined as an increase of enhanced diameter greater than or equal to 20% of the target lesions and Stable disease (SD) if the enhancing diameter variation was strictly greater than -20% or strictly less than 30%. A double blind reading was performed by two different radiologists (one interventional radiologist and one junior radiologist), with inter-observer variability analysis. The patient's status according to mRECIST criteria was determined after each TACE procedure. A global response was determined after each procedure integrating clinical evaluation, evolution of biological markers, imaging response and was determined in consultation with oncologists, surgeons and interventional radiologists. This response was referenced and used to guide further patient management. In order to study the relevance of mRECIST criteria in patient management, the variability between this response and the imaging response was evaluated.

Overall survival was calculated from the first TACE to the death or the date of last news (31/12/2018). Time to progression was defined from the first TACE to the date of the first sign of local recurrence or the date of last news.

Efficacy of TACE on clinical signs was determined coordinately during oncology and interventional radiology consultations 1 month after the intervention.

- **Evaluation of side effects**

All adverse events and clinical benefit were collected from hospitalization reports following the TACE procedure and the first follow-up consultation with the radiologist and clinician oncologist at 1 and 3 months. Adverse events related to chemotherapy (fever, alopecia, asthenia, digestive functional symptoms) and embolization (pain, grade of hepatic cytolysis, acute liver failure) were evaluated.

The grades of hepatic cytolysis were:

- grade 1: less than 2.5 times normal
- grade 2: between 2.5 and 5 times the normal
- grade 3: between 5 and 10 times the normal
- grade 4: greater than 10 times normal

The evaluation of adverse events was studied using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [18].

- **Evaluation of predictors of response**

The evaluation of predictors of response was based on clinical and biological criteria and imaging biomarkers through the mRECIST morphological response. The imaging biomarkers analyzed were the total tumor volume, the enhancement homogeneity, the VOI (Volume of Interest) on the main lesion in arterial phase on the subtracted sequence and the enhancement profile. The tumor volume was measured using reconstruction software (AW VolumeShare 7, GE Medical System, Buc, Yvelines, France) with manual volume measurement by thresholding method. The visual homogeneity of enhancement was determined subjectively. The quantification of enhancement of hepatic lesions was evaluated by a semi-automatically determined volume of interest (VOI) on the MRI prior to the TACE procedure on the subtraction sequence between the T1-weighted unenhanced imaging and the T1-weighted contrast-enhanced in arterial phase imaging. A double blind reading was used with measurement of inter-individual variability. In order to take into account the dynamics of tumor enhancement, ROI (Region of Interest) were measured on the main lesion and on the healthy liver at different injection phase. We studied the lesion-to-healthy liver ROI ratio and determined the iso (ratio between 0.8 and 1.2), hypo (ratio less than 0.8) or hyper intense (ratio greater than 1.2) character of the lesions. This made it possible to determine characteristic elevation curves corresponding to different tumor profiles. Profile A corresponded to a hypervascular peak in arterial phase, profile B to a hypervascular peak in portal phase, profile C to a hypervascular peak in delayed phase and profile D to intense iso or hypo lesions at all phases.

For the significant imaging biomarkers in univariate analysis, we investigated their relationship to survival and time to progression.

- **Statistical Analysis**

Quantitative descriptive statistics were presented as means and standard deviations and compared with each other using Mann Whitney's test. Qualitative variables in percentage form and compared with each other by the Student and Chi2 tests. When a quantitative predictive factor was identified in univariate analysis, the receiver operating characteristic (ROC) curve and a sensitivity/specificity table were performed to determine the optimal threshold. The Kaplan-Meier curves were plotted and log-rank tests were performed to determine the differences in survival using the previously obtained thresholds. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. The statistical analysis was performed using Biostatgv online software.

RESULTS

- **Démographic data**

A total of 87 TACE procedures were performed in 48 patients. Patient baseline characteristics are summarized in **Table 1**. The median age was 65.9 years (SD 9.6; 51-80) and 21 patients were male (44.6%). The location of the primary tumor was small intestine in 20 patients (42.5%), pancreas in 12 patients (25.5%), lung in 7 patients (14.9%), colon in two patients (4.3%), stomach in two patients (4.3%) and unknown in 4 patients (8.5%). Among the 87 TACE procedures performed, one patient was excluded due to TACE failure, 4 TACE procedures without accessible follow-up imaging to establish mRECIST status were excluded for the analyses. 24 patients underwent one TACE procedure (51%), 15 patients underwent two TACE procedures (31.9%), 5 patients underwent three TACE procedures (10.6%), one patient underwent 4 TACE procedures (2.1%), one patient underwent 6 TACE procedures (2.1%) and one patient underwent 7 TACE procedures (2.1%). The average number of procedure was 1.8 (SD: 1.3, 1-7). The mean time between the diagnosis of NELM and the first TACE procedure was 30.1 months (SD: 28.3, 3-144).

- **Oncological and clinical efficacy of TACE**

Classification of results by TACE procedure according to the mRECIST criteria is summarized in **Table 2**. After the first TACE procedure, partial response were found in 30 patients (65.2%), stable disease in 14 patients (30.4%) and progressive disease in two patients (4.3%). In total, the response rate (CR+PR) was 65.9% (54 TACE) versus 34% of non-responders (PD+SD). The disease control rate (non-progression: CR+PR+SD) was 92.7% (76 TACE) versus 7.3% (6 TACE) of progressors (PD). Inter-observer reproducibility was considered very good (kappa=0.80, CI95%: 0.66 to 0.94, weighted kappa=0.84). Reproducibility between mRECIST evaluation and overall evaluation established in MTB was also considered very good (kappa=0.85, CI95% : 0.73 to 0.98, weighted kappa=0.88).

The mean follow-up time was 19.7 months (SD: 17, 1-65). At the time of final analysis, 13 patients had died (27.1%) and 7 were lost to follow-up (14.6%). Median OS was 18.9 months (ET: 15, 3-37). OS rates at one year and two years were 87% and 66% respectively. There was no significant difference in survival between responder (CR+PR) and non-responder (SD+PD) patients according to conventional clinical and mRECIST criteria (p=0.4). However, there was a significant difference in survival between patients classified progressors (PD) versus non-progressors (SD, PR and CR) (p=0.01) (**Figure 2**). Median TTP was 11.7 months (ET: 11.75, 1-70) (**Figure 2**) and was significantly shorter (11.04, p=0.01) in non-responder patients (PD+SD) (ET: 17.7, 1-70) than in responder patients (CR+RP).

95% of the data were available to evaluate the clinical response. Secretory symptoms were present before 49 TACE (56%) and 32 TACE procedures induced partial or total clinical benefit (65%).

- **Side effects**

Among the 87 TACE procedures, one was stopped early on dissection of the proper hepatic artery per-procedure (**Figure 3**). The side effects and their CTCAE classification are summarized in **Table 3**. No death has been reported. One of the patients had a post-procedural liver abscess (**Figure 4**). One patient had a fascial linea alba infarction related to embolization of hepatic falciform artery. The most common side effects were hepatic cytolysis of any grade (72%), asthenia (41.9%) and pain (33.7%). 9 patients had acute liver failure (10.4%).

- **Predictors of response**

- ***Clinical and biological predictors of response/ non progression :***

Identification of predictors of response was performed by studying the variables associated with the mRECIST tumor response considering first "responder (CR+RP) versus non-responder (PD+SD) patients" and then "progressor (PD) versus non-progressor (SD+RP+CR) patients" (**Table 4**).

The location of the primary tumor and the Ki67 score were statistically significant prognostic factors on univariate analysis only in the comparing group "progressors versus non-progressors".

Ki67 score did not affect survival outcome (r: -0.35, CI 95% : -0.69 to 0.11, p=0.13). Comparison of survival curves with a Ki67 threshold of 3%, usually accepted as a prognostic threshold value, was not significant (p=0.25). There was no significant impact of the location of the primary tumor on survival (p=0,9).

The significant predictive factors related to TTP after TACE were the Ki67 score, the progression time after the 1st treatment line and the alkaline phosphatase rate but with a low correlation (**Table 5**).

- ***Predictive imaging biomarkers of response/ non progression : tumor volume, enhancement homogeneity, VOI, enhancement profile***

There was no significant difference between the groups for tumor volume (p=0.15) and enhancement homogeneity (p=0.5). 9 in 47 patients did not have MRI before the first TACE procedure and were excluded from this analysis. Imaging biomarkers results in univariate analysis are summarized in **Table 6** according to patient status using mRECIST criteria. The volumetric lesion enhancement in arterial phase on the subtracted sequence was the only predictor of response for the two univariate analyses, "responders versus non-responders" (p=0.01) and "progressors versus non-progressors" (p=0.006). High elevation during arterial phase had a lower probability of response. Comparisons of survival curves using the log Rank method showed a significant threshold rather around 500. Patients with arterial enhancement greater than 500 had

poorer overall survival than patients with lower arterial enhancement ($p=0.03$) (**Figure 5**). There was no significant interaction between arterial enhancement and TTP ($p=0.8$). There was no significant difference between the groups for the different enhancement profiles ($p=0.6$). Interreader agreement was good ($\kappa=0.82$, CI 95% : 0.61 to 0.92).

- ***Predictors of benefit on secretory symptoms***

The univariate analysis performed for the 49 TACE procedures of patients with carcinoid signs before treatment found the 24-hour urinary 5HIA rate before TACE as the only predictor of clinical benefit. The mean rate was $110\mu\text{mol}/24$ hours (ET: 113; 41-403) for patients with no clinical benefit and $367\mu\text{mol}/24$ hours (ET: 462; 41-1651) for patients with clinical benefit ($p=0.01$). ROC curve (**Figure 6**) and sensitivity/specificity table found an optimal significant threshold (AUC 0.7, SD 0.09, CI 95%: 0.59 to 0.9, $p=0.01$) around $120\mu\text{mol}/24$ hours with 79% of sensitivity (CI 95%: 59 to 90) and 80% of specificity (CI 95%: 49 to 96). Others factors such as gender ($p=0.5$) and age ($p=0.2$) were not significant. Time between diagnosis and TACE was almost significant (37.3 versus 22, $p=0.06$).

DISCUSSION

Our study confirmed the effectiveness of TACE on NELM. The response rate (CR+PR) was 63%. This rate is close to the rates found in previous studies despite a large variability of tumor response indicators used (WHO, RECIST 1.0, EASLD, mRECIST) [4,10,20-24]. In our study, median OS was 18.9 months (SD: 15, 3-37) and OS rate at one year and two years was 87% and 66% respectively. These rates are found in the rather low values of those reported in some similar studies [20]. This difference is due to the heterogeneity of populations, therapeutic attitudes and monitoring methods. These heterogeneity issues are described in almost all studies on NETs. Nevertheless, our median OS for all patients is comparable to those reported in previous studies involving more than 40 patients (mean and median rank from 25.5 to 56 months) [4,10,20-24]. Mean TTP was also consistent with previous studies [25]. As Halappa et al [26], we have shown that mRECIST response had no effect on survival but it was a reproducible method related to overall multidisciplinary opinion and patient's clinical-biological data to evaluate the efficacy of TACE. Tumor size reduction is rare after treatment with targeted endovascular therapies and do not affect clinical benefit [26].

Imaging has a crucial role in the diagnosis and treatment of NELM as highly vascularized tumors. Even if considered as hypervascularized, there are several enhancement profiles. Gulpinar et al. recently showed there was a statistically significant difference between enhancement profiles of liver metastases on CT according to histological type of the primary tumor [27]. Pancreatic NET metastases were mostly hyperdense on arterial images, isodense on portal and delayed images. Non-pancreatic NET metastasis were hyperdense on arterial images, hypodense on portal and delayed images and pulmonary NET metastases were hypoattenuating on all three phases. Contrast-enhanced MR imaging has been used as a valuable metric for assessing treatment response. It has ability to noninvasively characterize tumor neovascular growth because it can help distinguish viable from non-viable tumor by exploiting differences in contrast agent kinetics with extracellular contrast agents. [28]. Marrache et al also showed that arterial phase enhancement on abdominal CT was statistically significant predictor of response [21]. In this study, no density measurement or quantitative measurement of arterial enhancement was performed, but only a subjective evaluation. Enhancement was also studied to evaluate tumor response, including volumetric functional biomarkers on MRI. Three studies analyzed functional imaging biomarkers on MRI for NELM to assess response after TACE [14,26,29]. These studies demonstrated that volumetric enhancement was more effective in predicting treatment response and was related to survival. No studies have considered analyzing the role of volumetric tumor enhancement on MRI as a prognostic factor before TACE.

One of the main points of our study is the consideration of secretory symptoms, which were present in 56% of cases and partially or totally relieved in 65% of cases. A rate of 50% was also found in literature [30]. We were able to prove that urinary 5HIA was a predictor of good response to secretory symptoms with a threshold around 120 $\mu\text{mol}/24$ hours. 5-HIAA (5-hydroxy-indol-acetic acid) is a serotonin degradation product. A high level is usually the first biochemical marker to be verified in patients with symptoms of carcinoid syndrome. The determination of urinary 5-HIAA after a low tryptophan diet is correlated to response to systemic drug therapy, which explains its predictive role before TACE [31]. Side effects found in our study were consistent with those described in previous studies. Sofocleous et al. showed that male gender and emergency hepatic artery embolization, was at high risk of intraperative morbidity and 30-day mortality [32]. In their study, Hur et al [20] demonstrated that biliary digestive anastomosis, extensive liver damage and presence of extra-hepatic metastases were risk factors. These results are closer to our experience, in fact the only patient who had an infectious complication had enterobiliary communication.

The statistically significant non-radiological prognostic factors in univariate analysis in our study were the Ki67 score and the location of the primary tumor. This makes sense as classification of NETs implemented by the World Health Organization (WHO) in 2010 and then adopted in 2017 for pancreatic NETs extended to non-pancreatic NETs differentiates 3 groups of patients with different prognoses. This distinction comes from Ki67 score recognized as an overall prognostic factor. Group 1 (G1) with less than 2 mitoses per field and Ki67 < 3%, group 2 (G2) with less than 20 mitoses per field and Ki67 < 20% and group 3 (G3) now includes well differentiated NETs and carcinomas with more than 20 mitoses per field and Ki67 > 20% [33,34]. Ki67 score has been shown to predict biological behaviour, response to chemotherapy and survival in patients with different types of tumors, including NETs [35]. Ahmed et al showed that increased plasmatic chromogranin A levels, high Ki67 score, high tumor volume and chemotherapy treatment were associated with adverse outcome. In addition, Ki67 score and resection of the primary tumor acted as independent predictors of survival [36]. The site of primary tumor was considered as a statistically significant prognostic factor. Retrospective studies have reported that non-pancreatic NET have significantly better results after TACE with a response rate of 66.7% and progression-free survival (PFS) of 22.7 months, compared to a response rate of 35.2% and PFS of 16.1 months for pancreatic NETs [10], as well as a higher rate of symptom control [37] and improved median survival (80 months vs 20 months) [38]. Enhancement homogeneity has not been demonstrated as a statistically significant factor and no studies, to our knowledge, have evaluated it as a potential prognostic factor. Hur et al. had shown that hepatic tumor burden was significant factor for poor overall survival, which we did not highlight probably because we measured tumor volume alone while they measured tumor volume to liver volume ratio [20].

In our study, mean time from diagnosis of NELM to first TACE procedure was 30.4 months (ET 28.1; 3-144). A retrospective single-center study of 320 patients with NELM treated with embolization, 47 of whom were urgently treated, showed that urgent embolization was a strong and independent predictor of poor overall survival [32], suggesting that there was no urgency to provide local endovascular treatment at the time of diagnosis of liver metastasis.

However, our study has several limitations. As it is a retrospective study and a rare disease, it was impossible to apply a uniform protocol for imaging modality, medical management and patient chemoembolization strategy. As a result, some patients had not had MRI before or after TACE and had to be excluded from the analyses. Similarly, not all data were available for all patients. Secondly, using mRECIST criteria in the evaluation of tumor response has in some cases been difficult, related to important number of lesions. Not all lesions responded uniformly to TACE depending on patients, which sometimes made classification difficult. For patients who had CT scan after TACE, the assessment of tumor response by lesion enhancement was limited, related to iodized-oil appearing hyperdense on images. It would be interesting to use more objective and reproducible tumor response classification criteria such as imaging biomarkers proposed by some studies using dedicated software [14,26,29]. Given the small number of patients comparable to previous studies, and related in particular to the rarity of NET, a well-designed prospective multicentre clinical study with a more reproducible endpoint may be relevant.

CONCLUSION

Our study confirmed that TACE is an effective method for treatment of NELM, oncologically and on secretory symptoms. As found in previous studies, location of the primary tumor and Ki67 score are predictors of response to TACE. Arterial volumetric enhancement measured on the subtraction sequence is predictive of TACE response and appears to be related to survival.

FIGURES AND DATA

FIGURE 1 : Evaluation of tumor response according to mRECIST criteria on the T1-weighted gradient-echo imaging in arterial phase before and after TACE.

A and B: 62-year-old patient before (A) and after (B) TACE with measurement of the longest enhancing diameter (D) according to mRECIST criteria showing a partial response on the target lesion with a decrease greater than 30%. **C and D**: 72-year-old patient before (C) and after (D) TACE with measurement of the longest enhancing diameter according to mRECIST criteria showing stable disease on the target lesion with a decrease of less than 30% and greater than -20%. There is an onset of central necrosis.

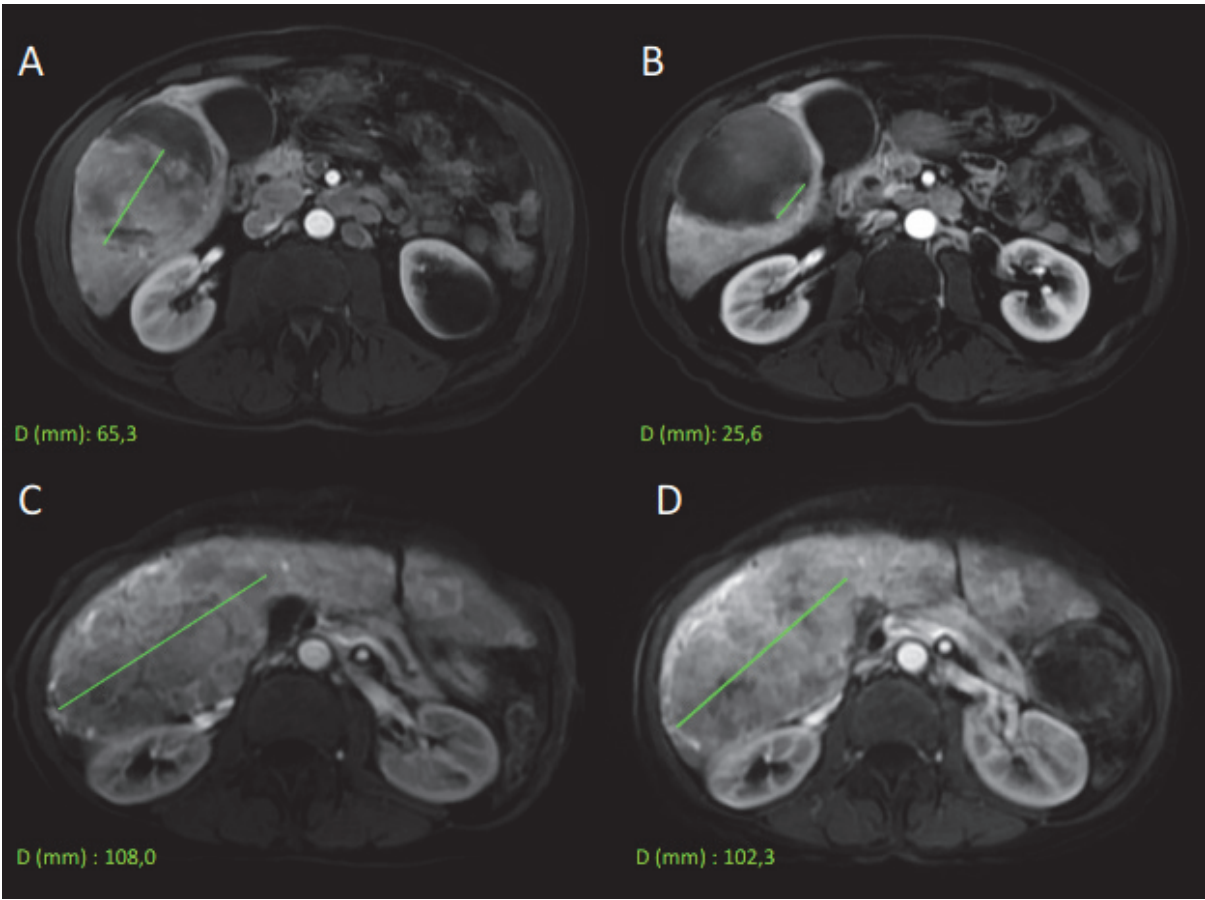


TABLE 1 : Patient characteristics (n=47)

Age	65,9 [9,6]
Male sex	21 (44,6%)
Location of primary tumor :	
○ Small intestine	20 (42,5%)
○ Pancreas	12 (25,5%)
○ Lung	7 (14,9%)
○ Colon	2 (4,3%)
○ Stomach	2 (4,3%)
○ Unknown	4 (8,5%)
Differentiation :	
○ well differentiated	46 (97,9%)
○ little differentiated	1 (2,1%)
Ki67 score (%)	8,8 [0,1]
First line treatment	
○ Somatostatin analogue	37 (78,7%)
○ Chemotherapy	7 (14,9%)
○ Radiochemotherapy	1 (2,1%)
○ None	2 (4,3%)
Primary resection	22 (46,8%)
Hepatalgia	15 (31,9%)
Symptoms before TACE	30 (63,8%)
PET/CT :	
○ Positive before TACE	15 (31,9%)
○ Positive after TACE	8 (17%)
○ Negative	7 (14,9%)
○ None	17 (36,2%)
Chromogranin A (mg/L) :	1792 [4191]
○ Normal (<100 mg/L)	7 (14,9%)
○ between 1 and 10 N	28 (59,6%)
○ > 10 N	11 (23,4%)
○ Unknown	1 (2,1%)
Urinary 5HIA (µmol/24h) :	250 [335]
○ Normal (<40 µmol/24h)	3 (6,4%)
○ Increased (>40 µmol/24h)	32 (68%)
○ Unknown	12 (25,5%)
Gastrin (n=12)	
○ Normal (<160 pg/mL)	6 (50%)
○ Increased (>160 pg/mL)	1 (8,3%)
○ Unknown	5 (41,7%)
Alkaline phosphatases (UI/L)	125 [72]
○ Normal (<130 UI/L)	25 (53,2%)
○ Increased (>130 UI/L)	11 (23,4%)
○ Unknown	11 (23,4%)

TABLE 2 : Classification using mRECIST criteria according to the number of TACE procedure.

	1 st (46 TACE)	2 nd (23 TACE)	3 rd (7 TACE)	4 th (1 TACE)	5 th (2 TACE)	6 th (2 TACE)	7 th (1 TACE)	TOTAL (82 TACE)
CR	0	0	0	0	0	0	0	0
PR	30 (65%)	16 (70%)	6 (86%)	1 (100%)	1 (50%)	0	0	54 (66%)
SD	14 (30%)	6 (27%)	0	0	1 (50%)	1 (50%)	0	22 (27%)
PD	2 (4%)	1 (4%)	1 (14%)	0	0	1 (50%)	1 (100%)	6 (7%)

FIGURE 2 : Survival curves: A: Overall survival curve expressed as percentage of survival (% sur) over time (T), B: Comparative curves of patients with progression (PD) versus patients without progression (SD+PR+CR) with a significant difference ($p=0.001$) expressed as percentage of survival (% sur) over time (T), C : Comparative curves of non-responders (PD+SD) versus responders (PR+CR) with an insignificant difference ($p=0.4$) expressed as percentage of survival (% sur) over time (T), D : Time to progression measured between the first TACE and the date of progression expressed as percentage of non-responders over time (T).

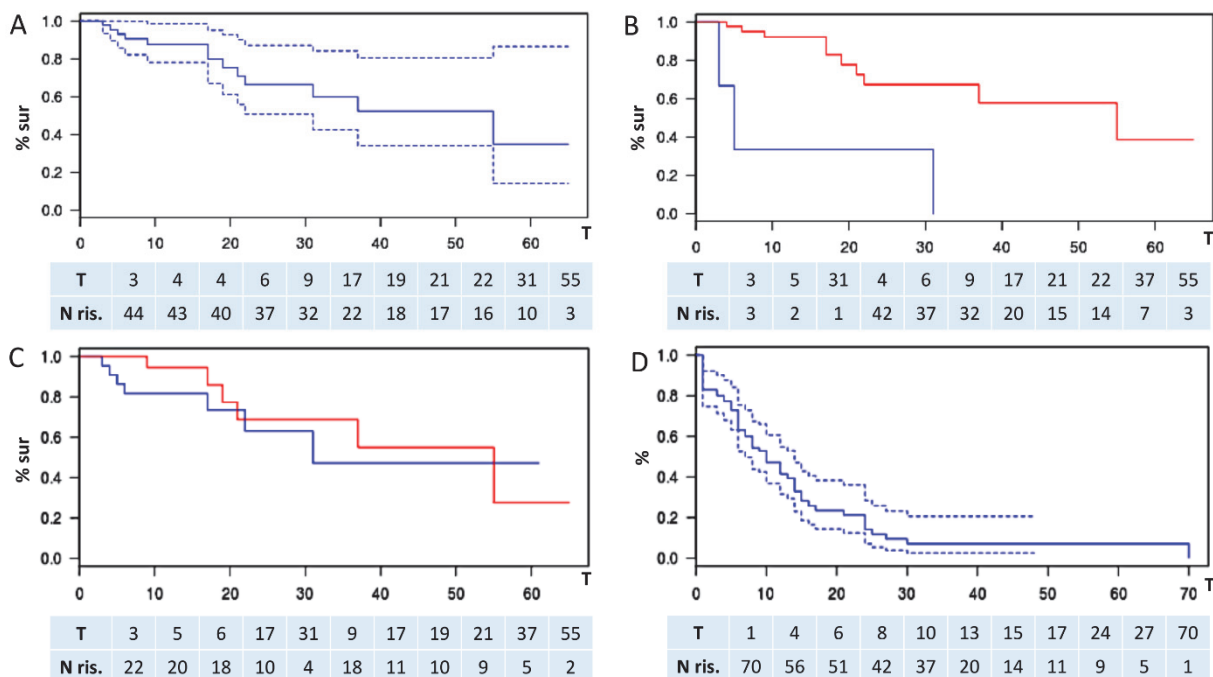


TABLE 3 : Side effects after TACE (n=86)

Pain	29 (33,7%)
fever	25 (29,1%)
Asthenia	36 (41,9%)
Digestive functional symptoms	23 (26,7%)
Alopecia	24 (27,9%)
Hepatic cytolysis :	
○ None	24 (27,9%)
○ Grade 1	10 (11,6%)
○ Grade 2	15 (17,2%)
○ Grade 3	13 (15,1%)
○ Grade 4	24 (27,9%)
Acute liver failure	9 (10,4%)
CTCAE criteria	
○ Grade 1	4 (4,7%)
○ Grade 2	61 (70,1%)
○ Grade 3	9 (10,5%)
○ Grade 4	1 (1,2%)
○ Grade 5	0 (0%)

FIGURE 3 : Dissection of the proper hepatic artery during TACE procedure. A: liver angiography before dissection. B: angiography after dissection. Arrow: thinning of the lumen of the artery indicating dissection.



FIGURE 4 : 77-year-old patient with a history of cephalic duodeno-pancreatectomy for pancreatic NET who had undergone TACE procedure complicated by an abscess 2 weeks later. After failure of iterative drainage, she finally had a right hepatectomy 6 months later. She has since been in complete response. **A:** MRI injected in arterial phase showing the lesion targeted by the TACE (white arrow). **B:** Arterial phase injected scanner showing the aerated collection (white arrow) and the hyperdense Lipiodol print showing the history of TACE (black arrows).

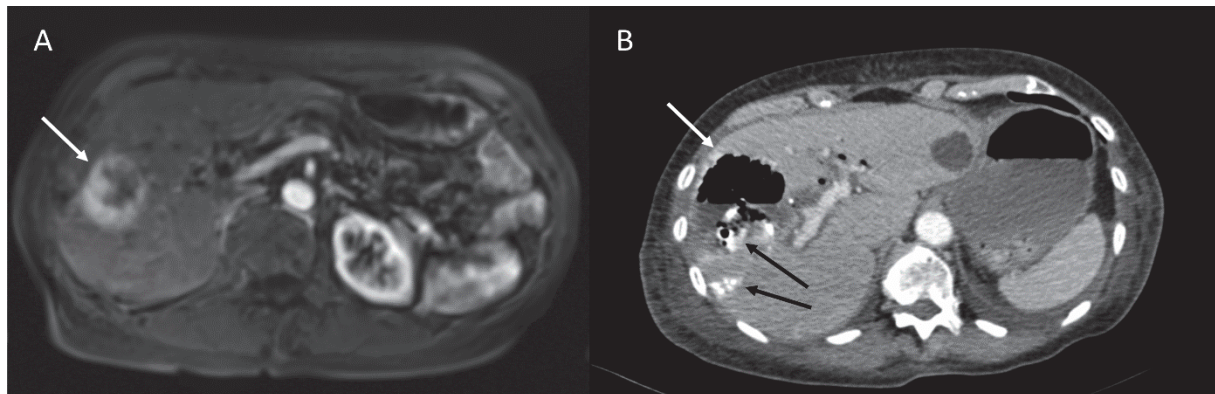


TABLE 4 : Univariate analysis of factors according to tumor response using mRECIST criteria for each TACE (n=82).

	CR+PR (n=54)	PD+SD (n=28)	p value	PD (n=6)	SD+RP+ CR (n=76)	p value
Age	64,4 [8,2]	64,5 [9,93]	0,66	60,8 [6,7]	64,6 [8,9]	0.3
Male sex	24 (44%)	12 (43%)	1	3 (50%)	33 (43%)	0.4
Location of primary tumor :						
○ Small intestine	24 (44%)	11 (39%)	0,16	2 (33%)	33 (43%)	0.04
○ Pancreas	13 (24%)	93 (2%)		4 (67%)	18 (24%)	
○ Lung	13 (24%)	2 (7%)		0 (0%)	15 (20%)	
○ Colon	2 (4%)	1 (4%)		0 (0%)	3 (4%)	
○ Stomach	0 (0%)	2 (7%)		0 (0%)	2 (3%)	
○ Unknown	2 (4%)	3 (11%)		0 (0%)	5 (7%)	
Ki67 score (%)	7 [7]	9 [1]	0,8	15 [10]	7 [8]	0.01
Primary resection	28 (52%)	14 (50%)	0,7	3 (50%)	39 (51%)	0.7
PET/CT :						
○ Positive	29 (54%)	15 (54%)	0,4	5 (83%)	39 (51%)	0.06
○ Negative	8 (15%)	3 (11%)		1 (17%)	11 (15%)	
○ None	17 (31%)	10 (36%)		0	27 (36%)	
Chromogranin A (mg/L) :	2771 [5565]	1735 [4261]	0,6	3747 [8732]	1930 [4218]	0.3
Alkaline phosphatases (UI/L)	95 [48]	127 [91]	0,3	146 [91]	105 [66]	0.2
Time between diagnosis of NELM and first TACE	27,6 [27]	23,3 [16,04]	0,9	21,5 [11,8]	26,8 [24,3]	0.6

TABLE 5 : Correlation between the different factors and the time to progression. The significant predictive factors were the Ki67 score, the time to progression after the 1st line treatment and the alkaline phosphatases rate but with low correlation factors.

	R	p value	CI 95%
Age	0,19	0,12	-0,052 to 0,403
Sex	-0,17	0,17	-0,387 to 0,071
Location of primary tumor	-0,19	0,12	-0,405 to 0,049
Ki67 score	-0,29	0,02	-0,499 to 0,042
TTP after the 1st line treatment	0,27	0,03	0,022 to 0,490
Primary resection	0,00	1,00	-0,236 to 0,234
Chromogranin A	0,01	0,92	-0,224 to 0,246
Urinary 5HIA	-0,07	0,66	-0,350 to 0,228
Alkaline phosphatases	-0,54	<0,001	-0,728 to 0,274
Time between diagnosis of NELM and first TACE	0,11	0,36	-0,128 to 0,339

TABLE 6 : univariate analysis of MR-Imaging biomarkers based on patients' mRECIST status (n = 38).

	PR	SD	PD	p value
Tumoral volume (cm3)	248 (29-583)	381 (21-1042)	519 (176-1141)	0.15
Enhancement homogeneity	10 (50%)	9 (69%)	2 (50%)	0.5
VOI arterial phase	448 (36-1246)	402 (10-1239)	1234 (812-1925)	0.01
Enhancement profile	6 A profiles 1 B profile 3 C profiles 4 D profiles	11 A profiles 2 B profiles 1 C profile 7 D profiles	3 A profiles 0 B profile 0 C profile 1 D profile	0.8

FIGURE 5 : Comparison of survival curves according to the arterial enhancement thresholds of 400 (A) ($p=0.9$), 500 (B) ($p=0.03$) and 600 (C) ($p=0.001$).

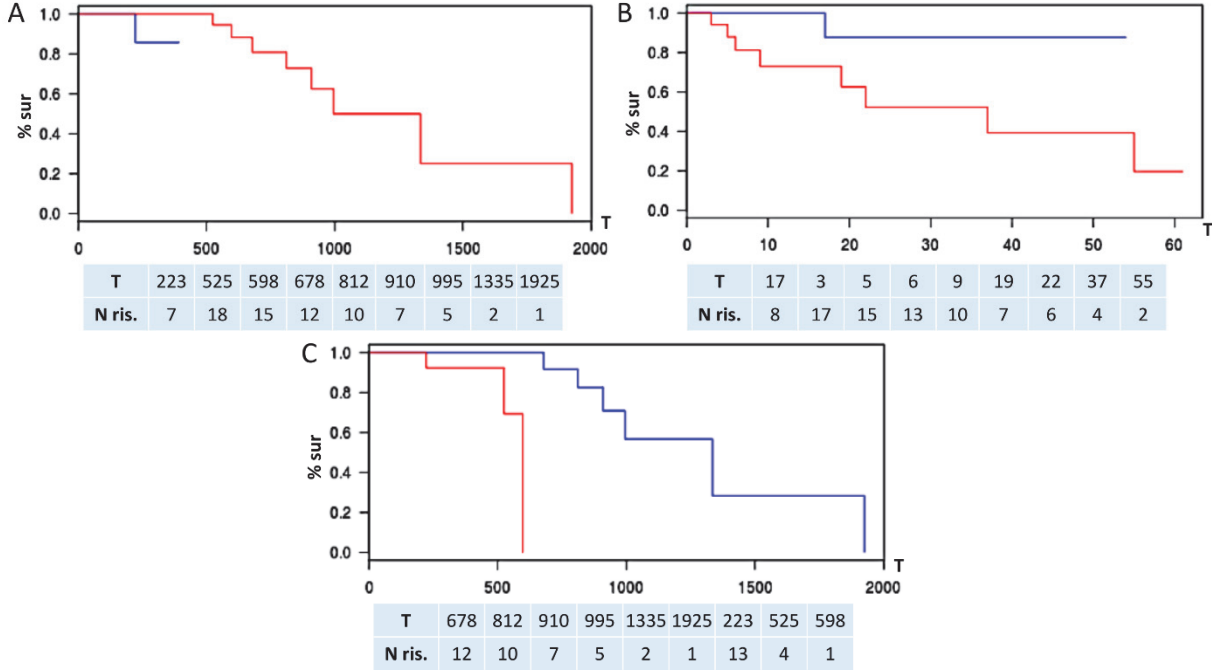
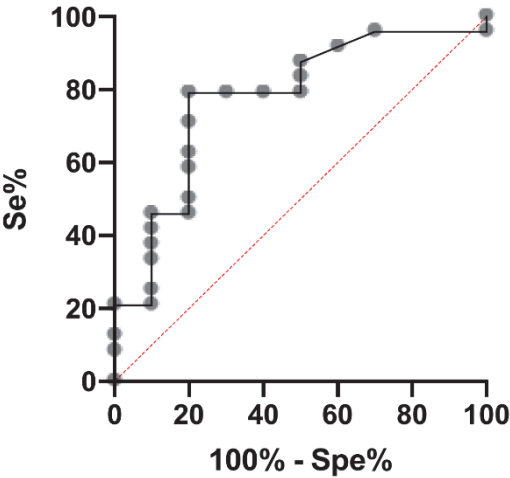


FIGURE 6 : ROC curve concerning the relevance of quantification of urinary 5 HIA for predicting clinical benefit of TACE on secretory symptoms. (AUC 0.7, SD 0.09, CI 95% : 0.59 to 0.9, $p=0.01$).



6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. "One Hundred Years after 'Carcinoid': Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26, no. 18 (June 20, 2008): 3063–72
2. Dasari A, Shen C, Halperin D et al. "Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States." *JAMA Oncology* 3, no. 10 (October 1, 2017): 1335–42.
3. De Baere T, Arai Y, Lencioni R et al. "Treatment of Liver Tumors with Lipiodol TACE: Technical Recommendations from Experts Opinion." *Cardiovascular and Interventional Radiology* 39, no. 3 (March 2016): 334–43.
4. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT et al. "Hepatic Neuroendocrine Metastases: Does Intervention Alter Outcomes?" *Journal of the American College of Surgeons* 190, no. 4 (April 2000): 432–45.
5. McEntee GP, Nagorney DM, Kvols LK et al. "Cytoreductive Hepatic Surgery for Neuroendocrine Tumors." *Surgery* 108, no. 6 (December 1990): 1091–96.
6. Pavel M, Baudin E, Couvelard A et al. and Barcelona Consensus Conference participants. "ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary." *Neuroendocrinology* 95, no. 2 (2012): 157–76.
7. Frilling A, Modlin IM, Kidd M et al. "Recommendations for Management of Patients with Neuroendocrine Liver Metastases." *The Lancet. Oncology* 15, no. 1 (January 2014): e8-21.
8. Kennedy A, Bester L, Salem R et al. and NET-Liver-Metastases Consensus Conference. "Role of Hepatic Intra-Arterial Therapies in Metastatic Neuroendocrine Tumours (NET): Guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference." *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 17, no. 1 (January 2015): 29–37.
9. Pavel M, O'Toole D, Costa F et al. "ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site." *Neuroendocrinology* 103, no. 2 (2016): 172–85.
10. Roche A, Girish BV, de Baere T et al. "Prognostic Factors for Chemoembolization in Liver Metastasis from Endocrine Tumors." *Hepato-Gastroenterology* 51, no. 60 (December 2004): 1751–56.
11. Yao JC, Shah MH, Ito T et al. "Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors." *New England Journal of Medicine* 364, no. 6 (February 10, 2011): 514–23.
12. Gaba RC, Baerlocher MO, Nikolic B et al. "Clinical and Imaging Follow-up Practices after Transarterial Therapy for Primary and Secondary Hepatic Malignancies: Results of an Online Survey." *Academic Radiology* 22, no. 12 (December 2015): 1510–15.
13. Modlin IM, Oberg K, Chung DC et al. "Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours." *The Lancet. Oncology* 9, no. 1 (January 2008): 61–72.
14. Sahu S, Schernthaner R, Ardon R et al. "Imaging Biomarkers of Tumor Response in Neuroendocrine Liver Metastases Treated with Transarterial Chemoembolization: Can

- Enhancing Tumor Burden of the Whole Liver Help Predict Patient Survival?" *Radiology* 283, no. 3 (2017): 883–94.
15. De Baere T, Arai Y, Lencioni R et al. "Treatment of Liver Tumors with Lipiodol TACE: Technical Recommendations from Experts Opinion." *Cardiovascular and Interventional Radiology* 39, no. 3 (March 2016): 334–43.
 16. Bruix J, Sherman M, and Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. "Management of Hepatocellular Carcinoma." *Hepatology (Baltimore, Md.)* 42, no. 5 (November 2005): 1208–36.
 17. Lencioni R, and Llovet JM "Modified RECIST (MRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma." *Seminars in Liver Disease* 30, no. 1 (February 2010): 52–60.
 18. National Cancer Institute, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0. NIH publication 09-7473. Published May 29, 2009; Revised June 14, 2010. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
 19. Günter K, Perren A, and Heitz PU "The Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Cell System and Its Tumors: The WHO Classification." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1014, no. 1 (April 2004): 13–27.
 20. Hur S, Chung JW, Kim HC, et al. "Survival Outcomes and Prognostic Factors of Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatic Neuroendocrine Metastases." *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR* 24, no. 7 (July 2013): 947–56; quiz 957.
 21. Marrache F, Vullierme MP, Roy C, et al. "Arterial Phase Enhancement and Body Mass Index Are Predictors of Response to Chemoembolisation for Liver Metastases of Endocrine Tumours." *British Journal of Cancer* 96, no. 1 (January 15, 2007): 49–55.
 22. Pitt SC, Knuth J, Keily JM, et al. "Hepatic Neuroendocrine Metastases: Chemo- or Bland Embolization?" *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 12, no. 11 (November 2008): 1951–60.
 23. de Baere T, Deschamps F, Tselikas L, et al. "GEP-NETS Update: Interventional Radiology: Role in the Treatment of Liver Metastases from GEP-NETs." *European Journal of Endocrinology* 172, no. 4 (April 2015): R151-166.
 24. Dong XD, and Carr BI, "Hepatic Artery Chemoembolization for the Treatment of Liver Metastases from Neuroendocrine Tumors: A Long-Term Follow-up in 123 Patients." *Medical Oncology (Northwood, London, England)* 28 Suppl 1 (December 2011): S286-290.
 25. Grozinsky-Glasberg S, Kaltsas G, Kaltsatou M, et al. "Hepatic Intra-Arterial Therapies in Metastatic Neuroendocrine Tumors: Lessons from Clinical Practice." *Endocrine* 60, no. 3 (2018): 499–509.
 26. Halappa VG, Corona-Villalobos CP, Bonekamp S, et al. "Neuroendocrine Liver Metastasis Treated by Using Intraarterial Therapy: Volumetric Functional Imaging Biomarkers of Early Tumor Response and Survival." *Radiology* 266, no. 2 (February 2013): 502–13.
 27. Gulpinar B, Peker E, Kul M, et al. "Liver Metastases of Neuroendocrine Tumors: Is It Possible to Diagnose Different Histologic Subtypes Depending on Multiphasic CT Features?" *Abdominal Radiology* 44, no. 6 (June 2019): 2147–55.

28. Padhani, A R, Leach MO. "Antivascular Cancer Treatments: Functional Assessments by Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging." *Abdominal Imaging* 30, no. 3 (June 2005): 324–41.
29. Li Z, Bonekamp S, Halappa VG, et al. "Islet Cell Liver Metastases: Assessment of Volumetric Early Response with Functional MR Imaging after Transarterial Chemoembolization." *Radiology* 264, no. 1 (July 2012): 97–109.
30. Dhir M, Shrestha R, Steel JL, et al. "Initial Treatment of Unresectable Neuroendocrine Tumor Liver Metastases with Transarterial Chemoembolization Using Streptozotocin: A 20-Year Experience." *Annals of Surgical Oncology* 24, no. 2 (February 2017): 450–59.
31. Ruzsniowski P, Ish-Shalom S, Wymenga M, et al. "Rapid and Sustained Relief from the Symptoms of Carcinoid Syndrome: Results from an Open 6-Month Study of the 28-Day Prolonged-Release Formulation of Lanreotide." *Neuroendocrinology* 80, no. 4 (2004): 244–51.
32. Sofocleous CT, Petre EN, Gonen M, et al. "Factors Affecting Periprocedural Morbidity and Mortality and Long-Term Patient Survival after Arterial Embolization of Hepatic Neuroendocrine Metastases." *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR* 25, no. 1 (January 2014): 22–30; quiz 31.
33. Bosman FT, World Health Organization, and International Agency for Research on Cancer, eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. World Health Organization Classification of Tumours 3. Lyon: International Agency for Research on Cancer (2010).
34. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, and International Agency for Research on Cancer, eds. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. 4th edition. World Health Organization Classification of Tumours, [8] (in the 4th edition). Lyon: International Agency for Research on Cancer, (2017).
35. Singla S, LeVeae CM, Pokuri VK et al. "Ki67 Score as a Potential Predictor in the Selection of Liver-Directed Therapies for Metastatic Neuroendocrine Tumors: A Single Institutional Experience." *Journal of Gastrointestinal Oncology* 7, no. 3 (June 2016): 441–48.
36. Ahmed A, Turner G, King B, et al. "Midgut Neuroendocrine Tumours with Liver Metastases: Results of the UKINETS Study." *Endocrine-Related Cancer* 16, no. 3 (September 2009): 885–94.
37. Ruutiainen AT, Soulen MC, Tuite CM et al, "Chemoembolization and Bland Embolization of Neuroendocrine Tumor Metastases to the Liver." *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR* 18, no. 7 (July 2007): 847–55.
38. Eriksson, B. K., E. G. Larsson, B. M. Skogseid, A. M. Löfberg, L. E. Lörelius, and K. E. Oberg. "Liver Embolizations of Patients with Malignant Neuroendocrine Gastrointestinal Tumors." *Cancer* 83, no. 11 (December 1, 1998): 2293–2301.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RÉSUMÉ

Objectif :

Évaluer l'efficacité globale de la chimioembolisation (CE) sur les métastases hépatiques de tumeurs neuroendocrines (TNE) en terme de réponse tumorale et de bénéfice clinique sur les symptômes sécrétoires. Secondairement, évaluer les facteurs prédictifs de réponse et de survie et notamment l'intérêt du rehaussement volumétrique.

Matériel et méthodes :

Cette étude rétrospective mono centrique a inclus tous les patients présentant une TNE avec métastases hépatiques bi-lobaires non opérables avec indication de chimioembolisation décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) entre 2009 et 2018. L'efficacité de la CE était évaluée selon les critères RECIST modifiés (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) et par une appréciation multidisciplinaire validée en RCP. L'évaluation des facteurs prédictifs reposait sur les critères clinico-biologiques et les biomarqueurs volumétriques à l'imagerie par résonance magnétique.

Résultats :

48 patients ont été inclus dans l'étude pour un total de 87 CE. Le taux de réponse était de 63% (54 CE). Le taux de contrôle de la maladie (non progression) était de 89% (76 CE). La survie moyenne était de 18.9 mois (ET : 15, 3-37). Des symptômes sécrétoires étaient présents avant 49 CE (56%) et 65% des CE ont entraîné un bénéfice clinique. La localisation de la TNE primitive ($p=0,04$) et le Ki67 ($p=0,01$) étaient des facteurs pronostiques de réponse mRECIST statistiquement significatifs en analyse univariée. Le rehaussement volumétrique lésionnel au temps artériel était un facteur prédictif de réponse en analyse univariée ($p=0.01$) et avait un impact sur la survie pour un seuil fixé à 500 ($p=0,03$).

Conclusion :

La CE apparaît efficace pour le traitement des métastases hépatiques de TNE et sur les symptômes sécrétoires. Le rehaussement volumétrique artériel est prédictif de la réponse à la CE et semble être corrélé à la survie après CE.

Mots-clés : Radiologie interventionnelle, chimioembolisation, métastases hépatiques, tumeurs neuroendocrines, rehaussement volumétrique.

ABSTRACT

Purpose:

To evaluate the overall efficacy of transarterial chemoembolization (TACE) on neuroendocrine liver metastasis (NELM) in terms of tumor response and clinical benefit on secretory symptoms. Second objective was to evaluate predictive factors of response and survival including the role of volumetric enhancement.

Materials and methods:

This retrospective single-institution study included all patients with non-surgical bilobar NELM with indication of TACE decided at a multidisciplinary tumor board (MTB) between 2009 and 2018. TACE efficiency was evaluated according to the modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) criteria and by a multidisciplinary assessment. The evaluation of predictive factors was based on clinical and biological criteria and volumetric biomarkers on Magnetic Resonance Imaging.

Results:

A total of 87 TACE procedures were performed in 48 patients. The response rate was 63% (54 TACE). The disease control rate (no progression) was 89% (76 TACE). Median overall survival (OS) was 18.9 months (ET: 15, 3-37). Secretory symptoms were present before 49 TACE (56%) and 65% of TACE resulted in clinical benefit. In univariate analyses, predictors of tumor response were location of primary tumor ($p=0.04$) and Ki67 score ($p=0.01$). Volumetric lesion enhancement during arterial phase was significant predictor of response in univariate analysis ($p=0.01$) and significant prognostic factor for poor OS over a threshold set at 500 ($p=0.03$).

Conclusion:

TACE appears to be effective in the treatment of NELM and secretory symptoms. Arterial volumetric enhancement is predictive of response after TACE and appears to be significant for poor survival outcome.

Keywords: Interventional radiology, chemoembolization, hepatic metastases, neuroendocrine tumors, volumetric enhancement.