



**HAL**  
open science

# Évaluation 3D de la charge tumorale hépatique : un biomarqueur scanographique précoce de survie après chimio-embolisation ou embolisation hépatique chez les patients suivis pour TNE digestives

Jessica Assouline

## ► To cite this version:

Jessica Assouline. Évaluation 3D de la charge tumorale hépatique : un biomarqueur scanographique précoce de survie après chimio-embolisation ou embolisation hépatique chez les patients suivis pour TNE digestives. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03723821

**HAL Id: dumas-03723821**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03723821>**

Submitted on 15 Jul 2022

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## **AVERTISSEMENT**

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

**UNIVERSITÉ DE PARIS**

Faculté de Santé

**UFR de Médecine**

**Année 2020**

**N° 129**

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le : 08 octobre 2020

Par

**Jessica ASSOULINE**

**Evaluation 3D de la charge tumorale hépatique : un biomarqueur scanographique précoce de survie après chimio-embolisation ou embolisation hépatiques chez les patients suivis pour TNE digestives**

Dirigée par M. le Professeur Maxime Ronot

JURY

Mme la Professeure Valérie Vilgrain

Présidente

M. le Professeur Maxime Ronot

Directeur

M. le Professeur Pascal Hammel

Membre du jury

M. le Docteur Louis de Mestier

Membre du jury

M. le Docteur Rafael Duran

Membre du jury

## Remerciements

---

**A Mme le Professeur Valérie Vilgrain,**

*Professeur des universités – Praticien hospitalier*

*Chef de service*

*Service de radiologie*

*Hôpital Beaujon – Université de Paris*

Vous incarnez pour vos élèves un modèle de médecin, de femme, de chef d'équipe. Votre rigueur, votre force de travail, couplés à votre enthousiasme sans faille, et votre don pour l'enseignement me guideront longtemps. Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse

**A M le Professeur Maxime Ronot,**

*Professeur des universités – Praticien hospitalier*

*Service de radiologie*

*Hôpital Beaujon – Université de Paris*

De mémoire d'étudiante (et on sait que le parcours fut long) je n'ai jamais rencontré de plus fin et plus brillant pédagogue. La joie et l'énergie que tu insuffles à ton travail au quotidien, l'intensité de ton enthousiasme face à chaque nouvel engagement professionnel sont remarquables. Ils m'inspirent. Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail

**A M le Professeur Pascal Hammel,**

*Professeur des universités – Praticien hospitalier*

*Chef de service*

*Service d'oncologie médicale*

*Hôpital Beaujon – Université de Paris*

Votre humanité, votre implication auprès de vos patients, la joie sincère que vous avez à apprendre à connaître vos internes, et puis à vous faire l'ambassadeur de chacun de nos succès m'ont toujours beaucoup touchée. Je sais bien que c'est avec un petit pincement au cœur qu'en tant que coordinateur de DES de gastro-entérologie vous m'avez laissée devenir radiologue. C'est une joie et un honneur de vous compter parmi les membres de mon jury. Merci pour votre indéfectible soutien.

**A M le Docteur Louis de Mestier,**

*Praticien attaché*

*Service de Gastroentérologie-Pancréatologie*

*Hôpital Beaujon – Université de Paris*

Merci pour ta disponibilité, tes conseils, ton pragmatisme et tes encouragements lors du long travail de recueil des données. Merci également pour tous les articles que tu as écrits au sujet des TNE et qui m'ont tant facilité la tâche bibliographique ! C'est un honneur de te compter parmi les membres de mon jury.

**A M le Docteur Rafael Duran**

*Médecin associé*

*Service de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle*

*CHUV – Lausanne, Suisse*

Tu as été l'instigateur de ce projet. Ton aide et ton soutien ont été précieux tout au long de ce travail. Merci d'être venu de loin et de me faire l'honneur de faire partie de mon jury.

## **A mes maîtres**

### ***M le Professeur de Kerviler***

Merci pour vos conseils avisés sur mes choix de stage, votre intégrité et votre franchise. Merci surtout de la confiance que vous m'accordez en m'accueillant dans votre équipe à partir de novembre 2020.

### ***M le Professeur Alain Rahmouni***

Un très grand chef de service qui m'a plus appris en Management que de nombreuses années d'école de commerce. Sévère mais juste, d'un dévouement féroce à son service et ses équipes, toujours plein d'encouragements pour ses jeunes internes. Sa disparition nous a laissé un grand vide.

### ***Mme le Docteur Françoise Héran-Dreyfus***

Une femme passionnante et passionnée, à l'esprit vif et fantaisiste. Une touche à tout géniale et tellement douée. Merci pour ta confiance et tes encouragements qui m'ont portée pendant la dernière année de mon internat.

### ***A ces médecins exceptionnels que j'ai eu la chance de rencontrer pendant mon internat***

- l'équipe de radiologie de l'hôpital Mondor notamment Laurence Baranes, Mélanie Chiaradia, François Legou et Pr Kobeiter qui m'ont fait découvrir en premier lieu la radiologie interventionnelle
- l'équipe de l'hôpital Saint Louis Pr de Kerviler, Pr de Bazelaire, Anne-Marie Zagdanski, Atanas Pachev, Damien Bouda, qui m'ont tant appris et me font l'honneur de m'accueillir dans leur service pour mon clinicat
- l'équipe de l'hôpital Necker notamment Pr Nathalie Boddaert, Charles Joris Roux et Raphael Levy
- l'équipe de radiologie interventionnelle de l'hôpital Beaujon : Annie Sibert, Magaly Zappa, Maxime Ronot, Lucas Raynaud, Louisa Paulatto, Marco Dioguardi et Vincent Barrau. Votre professionnalisme, votre ingéniosité (mention spéciale à la Mac Guiver des temps moderne : Annie), votre esprit d'équipe et l'entraide qui y règne en maître quelle que soit l'heure du jour ou de la nuit n'ont pas leur pareil. 6 mois à vos côtés m'ont semblé bien trop courts.
- l'équipe de radiologie interventionnelle de l'IGR : Pr de Baere, Frédéric Deschamps (qui m'a si bien encadrée pour mon mémoire de DES), Charles Roux et Lambros Tselikas Votre recherche constante de l'excellence, votre curiosité scientifique, votre implication auprès des patients sont remarquables et m'inspirent.
- l'équipe du CCN, Eric Pessis et Nathalie Zee, qui m'ont permis de terminer mon internat en beauté en m'enseignant l'imagerie ostéo-articulaire de A à Z avec tant de bienveillance et de patience !

A tous les manipulateurs et les secrétaires, qui nous aident au quotidien et sans qui notre travail ne pourrait pas exister. MERCI !

## **A ma famille**

### ***A Mon mari, Norman***

Pendant toutes ces années, tu m'as encouragée, écoutée et conseillée avec une patience et un dévouement immenses. Tu t'es occupé de nos enfants chaque matin, et parfois encore le soir pour me donner l'espace et le temps de traverser sereinement la période de mon internat. Sans un reproche. Sans une marque de lassitude. Tu es un homme comme nul autre. Brillant, courageux, intègre, juste. Je n'ai pas de mots pour témoigner de l'amour et du respect que je te porte. Merci de m'avoir choisie, de rendre notre vie si belle. Je t'aime infiniment.

### ***A Mes enfants, Ari et Léonard***

Vous êtes mes lumières. Mes plus grandes fiertés.

Ari, tu m'émerveilles chaque jour par ton intelligence, ta maturité, ton agilité d'esprit, tes talents illimités et ta compréhension innée de la nature humaine. Merci d'avoir compris et accepté de me laisser le temps de travailler un peu plus que tu ne l'aurais souhaité ces derniers mois.

Mon Léonard, l'enfant qui n'a pas son pareil d'espièglerie et de tendresse. Tu es l'imprévisible. Le téméraire. Mais surtout l'insaisissable, au sens figuré comme au sens propre. Merci pour l'intensité et la joie que tu insuffles dans notre vie.

### ***A Mes parents***

Maman, la femme solaire, déterminée et si talentueuse. La force de tes convictions et la joie qui t'accompagnent dans chacun de tes projets peuvent déplacer des montagnes. Avec toi rien n'est impossible. Je t'admire et je t'aime. Je suis fière d'être ta fille.

Papa, l'homme sobre et classieux en dehors, papa-poule débordant d'une énergie et d'un humour quasi enfantins en dedans. Nous n'avons pas besoin de mots, nous nous comprenons.

Après avoir suivi de près ou de loin 6 ans d'études supérieures et financé une formation en école de commerce, vous n'avez pas eu un doute, pas une réserve quand je vous ai annoncé vouloir tout recommencer pour devenir médecin. Vous avez cru en moi dès la première seconde. Cela m'a donné des ailes. Vous êtes des modèles d'intégrité, d'honnêteté et de dévouement. Comme la vie semble facile, et les obstacles insignifiants, quand on part avec un tel héritage. Je vous aime plus que tout.

### ***A Mes sœurs Joyce et Clara***

Mes soutiens du tout premier jour. Vous qui avez éclaté en sanglots de joie, en plein milieu de vos bureaux respectifs le jour des résultats de ma P1. Je sais la fierté dans vos yeux depuis notre enfance. Si je ne suis que 10% du mythe auquel vous semblez croire, ma vie est alors déjà une franche réussite. Je vous aime tant.

**A Ma tante Francine**, notre fierté familiale, qui a toujours été présente pour ces nièces avec un dévouement et une bienveillance inégalés. Je sais ta fierté, et ta joie de me voir franchir cette étape et j'espère que tu sais comme je t'aime.

**A ma belle famille : Thierry, Sylvie, Liam, Josepha, Eliane & pierrot, les Hayouns, Danielle & Hector, et tous les Sebag**

Sylvie, la belle-mère que tout le monde m'envie mais que je garde jalousement ! Tu as toujours su m'aider, me conseiller au plus juste, avec le tact et la pudeur qui te caractérisent. Merci pour tout.

Thierry, mon beau-père, ce chef d'entreprise de génie, que j'admire, et qui nous prouve à chaque instant que la volonté et la force de travail peuvent tout changer.

Depuis le premier jour où Norman et moi sommes devenus binôme de travail en P1, vous m'avez accueillie à bras ouverts. Si vous aviez su que 12 ans plus tard, je serais toujours là... Vous êtes une famille exceptionnelle : soudée dans la joie comme dans l'adversité, à l'écoute, généreuse, pleine d'humour et de tendresse. Quelle joie d'être l'une des vôtres !

**A mes camarades de la faculté de Médecine de Paris V**

Alexandra Bizot, dont l'anti-conformisme, la détermination, le sens de l'auto-dérision, couplés à une féroce intelligence forcent mon admiration. Tu es la meilleure d'entre nous (il n'y a que toi qui ne le sais pas encore) !

Raphaël Atia, mon camarade des longues heures studieuses passées à la bibliothèque et des diners picard. Tu as été mon phare, ma stabilité depuis la P2. Tu as rendu notre externat si joyeux ! Merci pour tout !

David Deutsch, le perfectionniste, notre jeune espoir de la gastro-entérologie, qui vise toujours plus haut. Merci de toujours être à nos côtés !

**A mes amis internes**

Elise Coffin, Jacob Zeitoun, Vincent Zadrozynski, Charlotte Peltier, Rémi Agbonon, Caroline Nhy qui ont fait de mon quotidien en stage, des moments de fête !

**A mes amis de toujours,**

Annaelle, Alice, Benoit, Constance, Julie, Karim, Laureen, Maissa, Margault, Marianne, Marie, Pauline, Pierre, Raphaëlle, Sarah, Simon, Stéphanie, et tous les autres, qui m'ont tant soutenue pendant ce long parcours et qui ont toujours cru en moi ! Merci du fond du cœur.

## Liste des abréviations

---

5-HIAA	Acide 5-hydroxyindolacétique
CEIAH	Chimio-embolisation intra-artérielle hépatique
CgA	Chromogranine A
EIAH	Embolisation intra-artérielle hépatique
<i>ETB</i>	<i>Enhancing tumor burden</i> (charge tumorale rehaussée)
<i>LTB</i>	<i>Liver tumor burden</i> (charge tumorale hépatique)
<i>OS</i>	<i>Overall Survival</i> (survie globale)
<i>PFS</i>	<i>Progression free-survival</i> (survie sans progression)
SAA	Analogues de la somatostatine
STT	Somatostatine
TNE	Tumeur neuro-endocrine
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
<i>RECIST</i>	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
<i>ROI</i>	<i>Region of interest</i>
REIAH	Radio-embolisation intra-artérielle hépatique
RENATEN	Réseau national de référence de prise en charge des TNE
TNCD	Thésaurus national de cancérologie digestive

# Table des matières

---

Remerciements .....	2
Liste des abréviations.....	10
Table des matières .....	11
1. Introduction .....	12
2. Les tumeurs neuro-endocrines digestives .....	15
2.1. Généralités sur les TNE digestives.....	15
2.2. Bilan pré-thérapeutique et suivi .....	20
2.3. Pronostic .....	23
2.4. Traitement des TNE digestives.....	25
3. Les traitements intra-artériels des TNE digestives et leur évaluation en imagerie.....	28
3.1. Les traitements intra-artériels hépatiques dans les TNE digestives.....	28
3.2. Evaluation radiologique de la réponse.....	31
4. Matériel et méthodes .....	34
4.1. Population .....	34
4.2. Recueil de données cliniques .....	34
4.3. CEIAH/EIAH – définition et techniques .....	35
4.4. Protocole de scanner .....	36
4.5. Analyse des images de scanner.....	36
4.6. Survie .....	39
4.7. Réponse.....	39
4.8. Analyse statistique .....	40
5. Résultats.....	41
5.1. Population .....	41
5.2. Traitements.....	44
5.3. Suivi, réponse au traitement et analyses de survie.....	46
5.4. Association entre l'évolution du volume tumoral hépatique et la survie dans la cohorte globale.....	52
4.5 Analyse multivariée.....	55
6. Discussion.....	57
Bibliographie .....	61
Table des figures .....	65
Table des tableaux .....	66

# 1. Introduction

---

Les tumeurs neuro-endocrines (TNE) dérivent des cellules neuro-endocrines qui sont présentes dans un grand nombre d'organes. Les deux sites anatomiques les plus fréquents des TNE sont le tractus digestif et le pancréas qui forment ensemble le sous-groupe des TNE digestives. Les métastases hépatiques sont présentes au diagnostic dans 40 à 73% des cas des TNE digestives et représentent un facteur pronostic majeur, indépendant du site du primitif (1). Dans les séries historiques, le taux de survie à 5 ans est alors de 13 à 54% comparé à 75-99% pour les patients sans métastases hépatiques (2).

La prise en charge des métastases hépatiques associées aux TNE est complexe. La résection chirurgicale est la stratégie qui obtient le plus haut taux de survie à 5 ans (de l'ordre de 60-80%) mais ne s'applique qu'à un petit nombre de patients avec un profil de TNE spécifique (tumeur bien différenciée, peu évolutive et sans métastase extra-hépatique) (3). Cependant, près de 80-90% des patients avec atteinte hépatique au diagnostic présentent une maladie non résécable en raison d'un envahissement bilobaire et diffus du parenchyme hépatique (4).

Les traitements à visée palliative ont pour double objectif de diminuer la charge tumorale (notamment hépatique) et la sécrétion hormonale qui lui est associée. De nombreuses options thérapeutiques sont disponibles incluant des traitements systémiques avec les analogues de la somatostatine, la chimiothérapie, les thérapies ciblées, la radiothérapie interne vectorisée (RIV) et des thérapies de contrôle tumoral local hépatique par thermo-ablation et chimio-embolisation intra-artérielle hépatique (CEIAH) ou embolisation intra-artérielle hépatique (EIAH) (5).

La justification des traitements intra-artériels hépatiques (EIAH et CEIAH) repose sur le type de vascularisation des métastases hépatiques de TNE qui sont majoritairement alimentées par l'artère hépatique. Ces traitements ont pour objectif d'induire une ischémie des cellules tumorales conduisant à leur nécrose. Les pratiques d'EIAH/ CEIAH sont hétérogènes. Elles incluent l'utilisation

de particules de gélatine, d'émulsion de chimiothérapie cytotoxique mélangée à du Lipiodol, ou encore des microbilles chargées de chimiothérapie (6). L'ischémie induite par la chimio-embolisation pourrait augmenter la sensibilité de la tumeur à la chimiothérapie et parvenir à une plus haute concentration intra-tumorale en chimiothérapie comparativement à une administration systémique.

Le système d'évaluation le plus utilisé en imagerie pour apprécier la réponse des métastases hépatiques de TNE est dénommé "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)"(7). Il consiste à suivre l'évolution de la somme des plus grands diamètres tumoraux de lésions dites cibles sous l'influence des traitements, au scanner ou en IRM selon les habitudes de chaque centre. Ce sont donc des critères unidimensionnels de taille. Cependant, après EIAH/CEIAH, les métastases hépatiques de TNE présentent souvent une nécrose et une diminution du rehaussement sans diminution de taille. Ces modifications ne sont pas prises en compte par la méthode RECIST (8).

Pour évaluer plus précisément l'efficacité des EIAH/CEIAH, des systèmes de mesure focalisés sur la partie viable des tumeurs ont été proposés. La viabilité est alors définie par la présence d'un rehaussement après injection de produit de contraste. Les critères « modified RECIST » (mRECIST) (9) et « Quantitative European Association for the Study of the Liver » (qEASL) (10) ont initialement été développés pour le carcinome hépato-cellulaire (CHC) mais ont par la suite été appliqués à d'autres tumeurs hyper-rehaussées comme les métastases hépatiques de TNE. Ces systèmes de mesures sont cependant encore imparfaits pour les TNE. En effet, ils présupposent que les tumeurs se modifient de manière symétrique et sphérique alors qu'elles présentent souvent des réponses plus hétérogènes et asymétriques (8). Pour prendre en compte cette hétérogénéité, certains auteurs ont développé des systèmes d'évaluation basés sur la mesure volumétrique du rehaussement tumoral.

Les approches volumétriques du rehaussement tumoral ont démontré leur efficacité à prédire la survie des patients (11) (12). Plutôt qu'une approche volumétrique lésion par lésion, il a également été suggéré que l'évaluation volumétrique de l'ensemble du foie tumoral, également dénommé whole liver « enhancing tumor burden (ETB) » (charge tumorale rehaussée) ou « liver tumor burden (LTB)» (charge tumorale) serait un biomarqueur efficace de la réponse tumorale des

métastases hépatiques des TNE après traitement intra-artériel (11) (13). A notre connaissance, toutes les études analysant l'évaluation volumétrique de la charge tumorale hépatique après EIAH/CEIAH sont basées sur l'IRM. L'objectif de notre travail était donc de déterminer si la charge tumorale hépatique rehaussée (ETB) mesurée au scanner pouvait être utilisée comme biomarqueur de réponse précoce et pouvait ainsi aider à prédire la survie des patients atteints de TNE digestive avec métastases hépatiques traitées par EIAH/CEIAH.

Dans une première partie, nous présenterons les tumeurs neuro-endocrines digestives et leurs traitements. Dans une seconde partie, nous nous intéresserons plus en détail aux traitements intra-artériels hépatiques des métastases de TNE digestives. Nous exposerons ensuite les différentes méthodes d'évaluation de réponse en imagerie après EIAH/CEIAH. Puis nous présenterons les résultats de notre étude.

## 2. Les tumeurs neuro-endocrines digestives

---

### 2.1. Généralités sur les TNE digestives

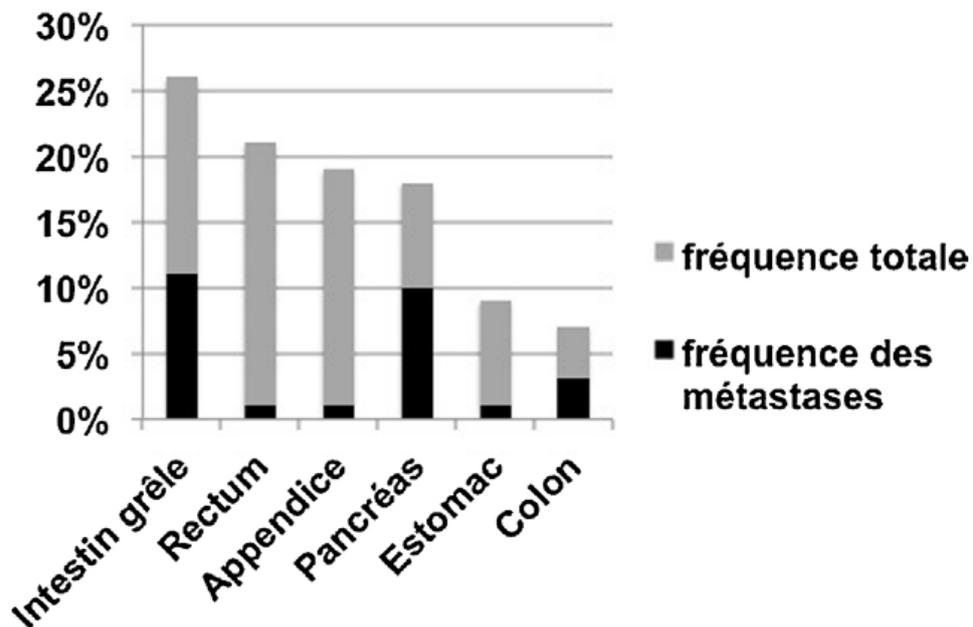
#### *Epidémiologie*

Les TNE sont un groupe de tumeurs rares qui représente environ 1% de l'ensemble des cancers. En France, leur taux d'incidence se situe aux alentours de 1,1/100 000 habitants chez les hommes and 0,9/100 000 chez les femmes soit environ à 1000 nouveaux cas par an (14). Le taux d'incidence des TNE est en augmentation constante depuis les 20 dernières années, probablement en partie du fait d'une amélioration des méthodes diagnostiques et d'une meilleure connaissance de ces tumeurs (15).

Environ 60% des TNE sont des TNE digestives. Les sites les plus fréquents des TNE digestives sont, par ordre décroissant : l'intestin grêle (26%), le rectum (21%), l'appendice (19%), le pancréas (17%), l'estomac (9%) et le colon (7%). Des métastases à distance sont retrouvées dans environ 40-45% des TNE pancréatiques, iléales et coliques, et dans environ 15% des TNE appendiculaires, gastriques et rectales (16). Du fait du faible taux de survenue de métastases dans ces dernières, elles sont moins systématiquement rapportées dans les registres et leur incidence est ainsi très variable d'une série à une autre.

Les sites métastatiques les plus fréquents sont le foie, suivi des ganglions régionaux, du péritoine (17–33%), de l'os (4–15%) et du poumon (5–14%) (1).

Figure 1 Fréquence des tumeurs neuroendocrines en fonction de leur origine.



D'après de Mestier 2016 (16)

Bien que la majorité des TNE digestives soient sporadiques, il existe quelques formes familiales impliquant essentiellement les TNE duodéno-pancréatiques. Celles-ci s'intègrent dans des syndromes oncogénétiques : la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1), la maladie de Von Hippel-Lindau (VHL), la neurofibromatose de type 1 (NF1) et la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB). Elles sont généralement moins agressives que les TNE sporadiques mais peuvent récidiver après résection.

## *Circonstances de découverte et physiopathologie*

Les TNE digestives constituent un groupe hétérogène de tumeurs développées aux dépens des cellules du système endocrinien diffus. Leur diagnostic est souvent tardif car la plupart sont de petite taille et initialement asymptomatiques. A un stade précoce, elles sont généralement diagnostiquées fortuitement sur une imagerie abdominale, au cours d'une endoscopie ou une chirurgie abdominale. A un stade avancé, métastatique, elles peuvent être associées à des symptômes liés aux localisations secondaires, en particulier hépatiques, péritonéales ou osseuses.

Les symptômes liés à la tumeur primitive sont variés et souvent aspécifiques : douleurs abdominales, troubles du transit, nausées. Plus rarement elle se manifeste par un ictère, une intolérance alimentaire ou une pancréatite aiguë pour les TNE duodéno-pancréatiques, voire un syndrome occlusif ou un saignement digestif pour les TNE intestinales (16).

Enfin, environ 10–15% des TNE digestives sont dites « fonctionnelles » : elles provoquent des symptômes en rapport avec l'hypersécrétion tumorale d'une hormone (cf. tableau 1).

- Les TNE de l'intestin grêle peuvent ainsi être associées à un syndrome carcinoïde. Ce syndrome est défini par l'association de sueurs, de flushs cutanés, d'une diarrhée sécrétoire aqueuse et d'un bronchospasme. La majorité des épisodes survient spontanément, mais la consommation d'alcool, une émotion ou encore une anesthésie peuvent être des éléments déclencheurs. Dans les formes les plus évoluées, ce syndrome carcinoïde peut être responsable d'une cardiopathie carcinoïde caractérisée par des dysfonctions valvulaires droites entraînant une insuffisance cardiaque droite. Le syndrome carcinoïde ne survient qu'en présence de métastases hépatiques ou de TNE extra-digestives, les hormones étant inactivées par leur passage trans-hépatique.
- Les TNE gastro-duodéno-pancréatiques peuvent être à l'origine de symptômes en rapport avec l'hypersécrétion - par ordre de fréquence - d'insuline, de gastrine, de peptide vasointestinal (VIP) ou de glucagon. D'autres sécrétions hormonales ectopiques (somatostatine, ACTH, PTHrp) sont possibles mais beaucoup plus rares.

**Tableau 1 Les différents syndromes hormonaux des TNE et leurs traitements.**

Principaux syndromes hormonaux liés à l'hypersécrétion hormono-peptidique par les TNE.

Syndromes hormonaux	Hormones/Peptides	Manifestations cliniques	Manifestations biologiques	Traitement
Syndrome carcinoïde	Sérotonine, histamine, dopamine, prostaglandines, tachykinines	Flushs, diarrhée, douleurs abdominales, valvulopathie, téléangiectasies, cyanose faciale, bronchospasme, pellagre	Élévation des 5-HIAA urinaires	Analogues de la somatostatine, interféron $\alpha$
Insulinome	Insuline	Symptômes neuro-glucopéniques (céphalées, confusion, flou visuel, irritabilité, amnésie, asthénie) et symptômes adrénergiques (palpitations, tremblements, sueurs, nausées) majorés lors du jeûne	Hypoglycémie associée à des concentrations sanguines élevées d'insuline, de pro-insuline et de peptide C	Apports suffisants en sucre, diazoxide, analogues de la somatostatine, évérolimus
Gastrinome (syndrome de Zollinger-Ellison)	Gastrine	Douleurs abdominales, ulcères peptiques, reflux gastro-œsophagien avec œsophagite, hémorragie digestive, diarrhée cédant aux IPP, nausées/vomissements, perte de poids	Hypergastrinémie à jeun, élévation débit acide basal, test à la sécrétine	Inhibiteurs de la pompe à protons
VIPome (syndrome de Verner-Morrisson)	VIP	Diarrhée aqueuse, déshydratation, douleurs abdominales, perte de poids	Élévation du VIP plasmatique, hypokaliémie, hypochlorhydrie acidose métabolique	Analogues de la somatostatine, réhydratation
Glucagonome	Glucagon	Diabète, diarrhée, érythème nécrolytique migrateur, phlébite, perte de poids, troubles psychiatriques, troubles visuels	Élévation du glucagon plasmatique, hyperglycémie, anémie	Analogues de la somatostatine

D'après de Mestier 2016 (16)

## Diagnostic anatomopathologique et classification histologique

Le diagnostic de TNE est porté par l'anatomopathologie. La nature neuro-endocrine est tout d'abord affirmée par les caractéristiques morphologiques des cellules et la positivité de l'expression d'au moins deux marqueurs de TNE en immuno-histochimie : la chromogranine A (CgA), le CD56 et la synaptophysine (17). Il s'agit ensuite de déterminer s'il s'agit d'une tumeur bien différenciée ou peu différenciée. La plupart des TNE digestives sont bien différenciées. Les carcinomes neuro-endocrines peu différenciés représentent environ 20% de l'ensemble des néoplasies neuro-endocrines digestives.

Parmi les TNE bien différenciées, le grade histologique est incontournable dans la classification, l'évaluation du pronostic et la décision thérapeutique. Deux éléments permettent de déterminer ce grade : l'indice de prolifération Ki67 (pourcentage de cellules marquées par l'anticorps MIB-1 sur 2 000 cellules dans les zones de plus haute densité cellulaire) et l'indice mitotique (nombre de mitoses sur 10 grands champs à fort grossissement). La dernière classification histologique des TNE a été établie par l'OMS en 2017. Elle répartit les TNE en 5 classes histologiques basées sur leur aspect morphologique (bien différenciée ou peu différenciée), leur index mitotique et l'index de prolifération Ki-67.

**Tableau 2 Classification OMS 2017 des TNE.**

Classification OMS 2017		Ki67	Index mitotique
Tumeurs Neuroendocrines (TNE) bien différenciées	TNE G1	<3 %	< 2/10 HPF
	TNE G2	3-20 %	2 - 20/10 HPF
	TNE G3	>20 %	> 20/10 HPF
Carcinomes Neuroendocrines (CNE) peu différenciés G3		> 20 %	> 20/10 HPF
Carcinomes adéno-neuroendocrines mixtes (MENEN)			

Adaptée d'après OMS 2017 (18)

## 2.2. Bilan pré-thérapeutique et suivi

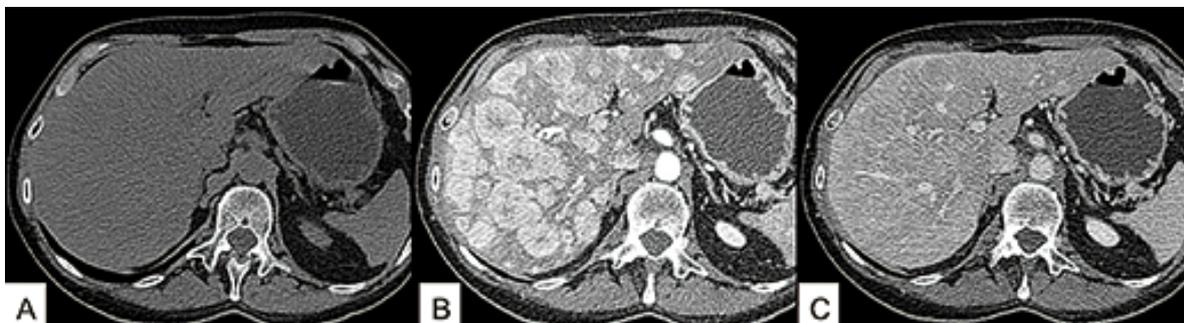
### *Marqueurs biologiques*

La chromogranine A (CgA) est le marqueur biologique générique des TNE. Le dosage urinaire de l'acide 5-hydroxyindolacétique (5HIAA), métabolite de la sérotonine, est essentiel pour les TNE intestinales. Le dosage des hormones spécifiques est utile pour le diagnostic et le suivi des TNE duodéno-pancréatiques associées à l'hypersécrétion de ces hormones.

### *Examen d'imagerie*

Les méthodes d'imagerie en coupes (scanner et IRM) sont des examens indispensables pour le diagnostic initial, le bilan d'extension, et le suivi. Les TNE digestives et leurs métastases (notamment hépatiques) sont typiquement hyper-rehaussées avec rehaussement intense à la phase artérielle et lavage au cours de la phase portale.

**Figure 2** Scanner illustrant le caractère richement vascularisé des métastases hépatiques de TNE



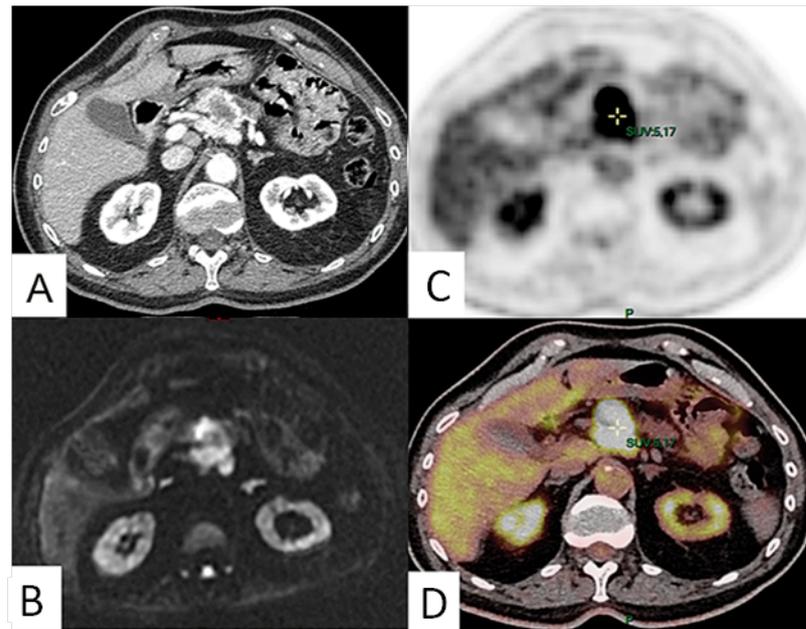
Tomodensitométrie hépatique sans injection de produit de contraste (A), puis au temps artériel (B) et portal (C). D'après Ruszniewski 2019 (19)

L'imagerie nucléaire occupe une place centrale dans le diagnostic et le suivi des TNE digestives. Les TNE digestives surexpriment en effet les récepteurs de la somatostatine (STT) à la surface de leurs cellules. Ces tumeurs peuvent donc être visualisées par fixation d'un analogue de la SST couplé à un radioélément. Plusieurs modalités d'imagerie isotopiques peuvent être utilisées :

- Imagerie des récepteurs de la somatostatine.

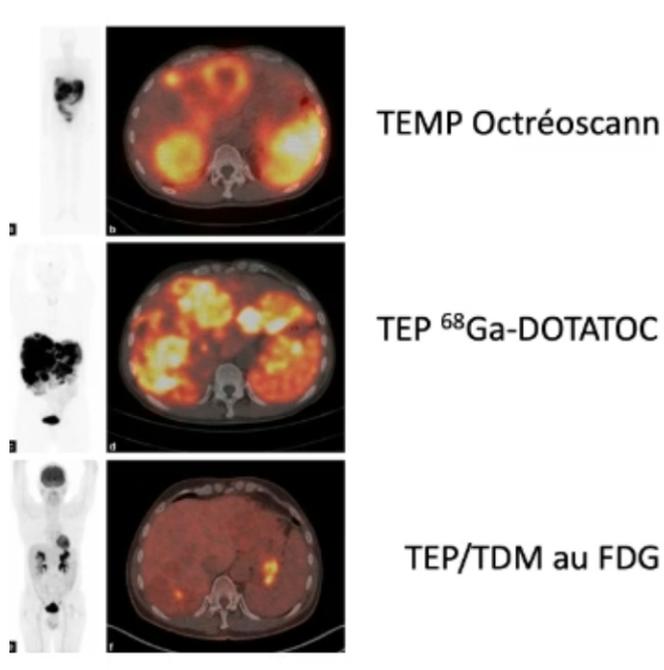
- Scintigraphie des récepteurs à la somatostatine (SRS), aussi dénommée Octréoscan, utilise du pentétréotide / Octréotide couplé à l'indium 111. Elle a longtemps été l'examen de référence.
- Depuis les années 2000, elle est progressivement remplacée par la TEP aux analogues marqués au Gallium 68 (avec une meilleure sensibilité et spécificité) aussi dénommé TEP au Ga-DOTA
- Imagerie du métabolisme glucidique.
  - Tomographie par émission de positrons (TEP) au 18-fluorodeoxyglucose (FDG). Cet examen apporte des informations pronostiques pour les TNE digestives de l'intestin moyen, surtout peu différenciées ou bien différenciées mais avec un index de prolifération plus élevé.
- Imagerie de la production et du stockage peptidique.
  - TEP au 18 fluoro-dihydroxyphenylalanine (FDOPA) qui mesure le métabolisme des transporteurs des acides aminés et l'activité des enzymes des décarboxylases, qui sont élevées dans les TNE et, en particulier, celles sécrétant de la sérotonine. Elle est donc particulièrement utile dans les TNE de l'intestin grêle.

**Figure 3** Différentes modalités d'imagerie en coupe dans le bilan des TNE digestives



Tumeur neuroendocrine pancréatique bien différenciée de grade 2 (Ki67 18 %) associée à des métastases ganglionnaires, chez un patient de 68 ans. Aspect en scanner avec injection de contraste au temps artériel précoce (A), en IRM pondérée en diffusion (B), et en tomographie par émission de positons au 18FDG (C et D). Adapté d'après Ruszniewski 2019 (19)

Figure 4 Différentes modalités d'imagerie nucléaire dans le bilan des TNE digestives



Tumeur neuroendocrine pancréatique bien différenciée avec métastases hépatiques. Aspect en Octreo-scan, TEP <sup>68</sup>Ga-DOTATOC et TEP/TDM-FDG. On observe une sensibilité bien meilleure du <sup>68</sup>TEP-DOTATOC pour la visualisation des métastases hépatiques.

### 2.3. Pronostic

La survie médiane des patients porteurs de TNE digestives de formes localisée, régionale et métastatique est respectivement d'environ 18 ans, 9 ans et 3 ans (20).

Parmi les facteurs de mauvais pronostic il faut noter :

- Un grade histologique élevé et le caractère peu différencié. Les TNE bien différenciées évoluent relativement lentement et ont un taux de survie de 55% à 5 ans, tandis que les Carcinomes Neuroendocrines (CNE), peu différenciés, sont très agressifs avec une survie de 4,5% à 5 ans (20) (21) (22).
- Des **métastases hépatiques**, qui représentent un facteur pronostique majeur indépendamment du site primitif de la tumeur. Dans les séries historiques, le taux de survie à 5 ans est de 13-54% contre 75-99% pour les patients sans métastases hépatiques (2).

- Le site primitif de la tumeur : à un stade métastatique, tout grade confondu, les TNE du grêle ont une survie globale médiane de 70 mois (6 ans) contre 25 mois (2 ans) pour les TNE du pancréas (23)
- Le volume tumoral (à un stade tumoral égal notamment dans les formes métastatiques) (21)
- Des taux élevés de marqueurs tumoraux (CgA, 5-HIAA et gastrine notamment)

Le sexe féminin, l'âge jeune, l'absence de symptômes au diagnostic, la résection de la tumeur primitive, une forte fixation en imagerie des récepteurs de la somatostatine et l'absence de fixation au TEP <sup>18</sup>F-FDG sont en revanche des facteurs de bon pronostic (24).

## 2.4. Traitement des TNE digestives

Tous les cas doivent être discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) experte dédiée aux TNE (en France, dans le cadre du réseau RENATEN).

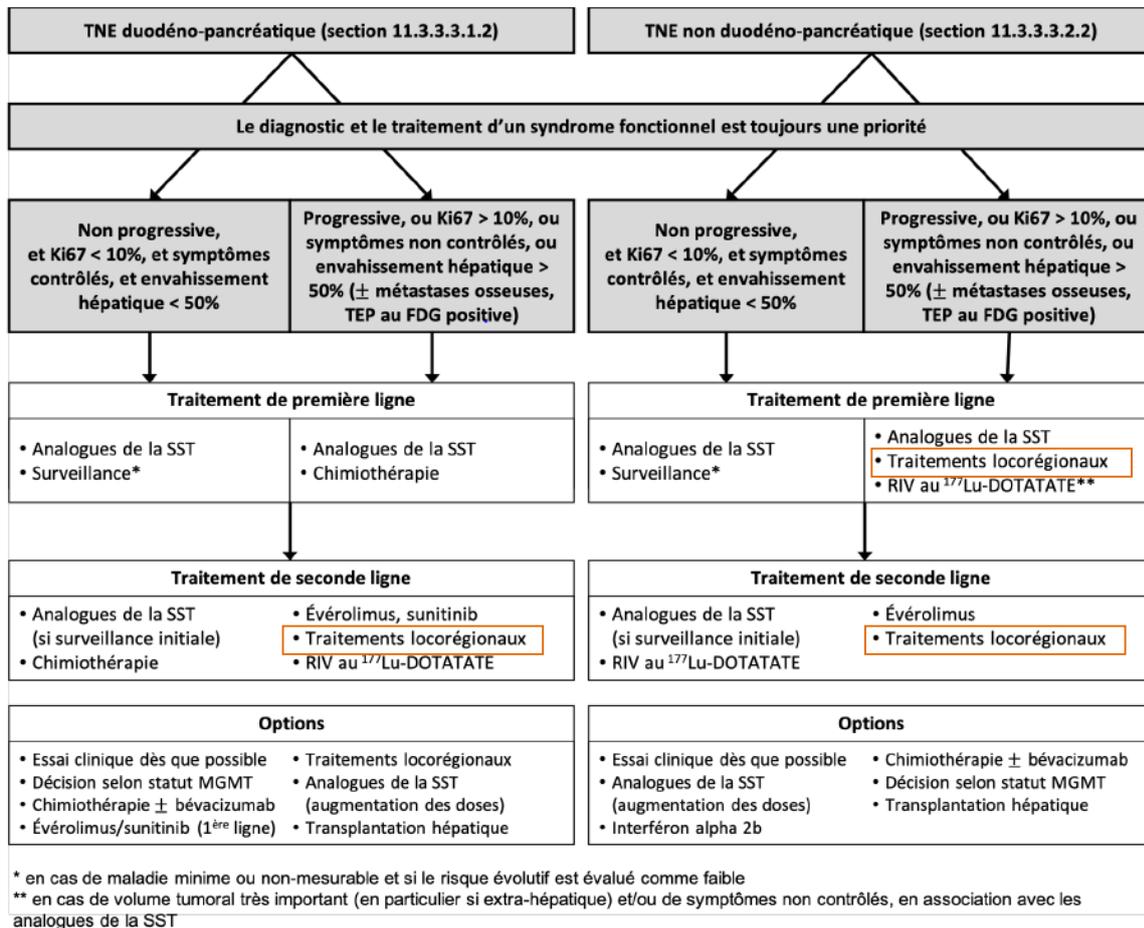
Tout d'abord, en cas de symptômes liés à une **TNE digestive fonctionnelle**, il convient d'introduire au plus vite un traitement anti-sécrétoire adapté, dès que le prélèvement des marqueurs biologiques est effectué et parfois d'emblée dès la suspicion diagnostique (Zollinger-Ellison) (1). Les traitements anti-sécrétoires indiqués pour chaque syndrome d'hypersécrétion hormonale sont présentés dans le Tableau 1.

Dans les **TNE digestives de formes localisées**, la résection chirurgicale ou endoscopique (quand la localisation et la taille le permettent), est le traitement de référence.

Pour les **TNE digestives localement avancées ou métastatiques**, la décision thérapeutique doit prendre en compte la localisation de la tumeur primitive (qui conditionne la sensibilité à certains traitements, notamment à la chimiothérapie), le volume tumoral hépatique, les facteurs d'agressivité tumorale comme le grade mais également la pente évolutive et la présence éventuelle de métastases extra-hépatiques (notamment osseuses) (16). Pour les métastases hépatiques résecables, l'exérèse chirurgicale (et exceptionnellement la transplantation hépatique) sont le traitement de choix. Pour les TNE localement avancées ou métastatiques non résecables, l'arsenal thérapeutique est large et peut combiner plusieurs approches (cf. figure 5)

- les analogues de la somatostatine à visée anti-tumorale
- la chimiothérapie systémique
- les thérapies ciblées
- la radiothérapie interne vectorisée (RIV)
- les traitements locorégionaux en radiologie interventionnelle (traités dans la partie suivante)

Figure 5 Algorithme de prise en charge thérapeutique des TNE digestives métastatiques non résecables selon le thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) (25).



Traitements locorégionaux = traitements de radiologie interventionnelle. RIV = radiothérapie interne vectorisée, SST = somatostatine

### Analogues de la somatostatine (STT) à visée anti-tumorale

Les analogues de la somatostatine à libération prolongée, administrés par injection sous-cutanée, selon un schéma habituel d'une injection tous les 28 jours, sont employés à visée anti-sécrétoire dans les TNE digestives fonctionnelles depuis longtemps. Ils ont dévoilé plus récemment leur efficacité sur l'inhibition de la croissance tumorale. Plusieurs études prospectives ont démontré leur effet sur l'allongement de la survie sans progression par rapport au placebo (26) (27). Ainsi, les analogues de la SST constituent désormais une alternative à la surveillance chez ces patients, en cas de tumeur non ou faiblement progressive.

## *Chimiothérapie systémique*

Le schéma de référence repose sur l'association streptozotocine (Zanosar<sup>®</sup>) + doxorubicine ou streptozotocine (Zanosar<sup>®</sup>) + 5-fluorouracile (5-FU). Les poly-chimiothérapies associant le 5-fluorouracile (ou sa pro-drogue orale la capécitabine = Xeloda<sup>®</sup>) et la dacarbazine (Deticene<sup>®</sup>) ou sa prodrogue orale le témozolomide (Temodal<sup>®</sup>) ont également permis d'obtenir des taux de réponse objective satisfaisants avec la possibilité d'un traitement oral exclusif. Une forte expression tumorale de la protéine MGMT semble corrélée à une résistance à la dacarbazine (Deticene<sup>®</sup>) et au témozolomide (Temodal<sup>®</sup>). L'efficacité d'autres associations de chimiothérapie a été rapportée, notamment en seconde ligne (gemcitabine + oxaliplatine, 5-fluorouracile + irinotécan, 5-fluorouracile + oxaliplatine), permettant leur utilisation chez des patients ayant une TNE progressive.

## *Thérapies ciblées*

Les TNE digestives étant typiquement richement vascularisées, elles sécrètent une quantité importante de facteurs pro-angiogéniques. Le sunitinib (Sutent<sup>®</sup>), anti-tyrosine-kinase, le Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>), anti-VEGF et l'évérolimus (Afinitor<sup>®</sup>), inhibiteur de mTOR, ont démontré leur efficacité sur la survie sans progression dans les TNE pancréatiques notamment(16).

## *Radiothérapie interne vectorisée (RIV)*

La plupart des TNE digestives expriment des récepteurs de la somatostatine et peuvent donc être ciblées par une RIV utilisant un analogue de la somatostatine couplé au <sup>177</sup>Lu aussi appelé Luthatera<sup>®</sup>. Elle permettrait d'obtenir un taux de réponse objectif de 55%, un taux de stabilité de 30% et une survie sans progression médiane de 30 mois chez les patients atteints de TNE pancréatique métastatiques (28)

Elle peut ainsi être utilisée chez les patients présentant une expression forte et homogène des récepteurs de la somatostatine en imagerie des récepteurs (SRS ou TEP au Ga-DOTA) avec comme critères une fixation tumorale  $\geq$  fixation hépatique (25).

### 3. Les traitements intra-artériels des TNE digestives et leur évaluation en imagerie

---

#### 3.1. Les traitements intra-artériels hépatiques dans les TNE digestives

##### *Place des traitements intra-artériels hépatiques dans l'arsenal thérapeutique*

Les techniques d'embolisation intra-artérielles hépatiques sont de trois types :

- la chimio-embolisation intra-artérielle hépatique (CEIAH), *trans-arterial chemoembolization (TACE)* en anglais,
- l'embolisation intra-artérielle hépatique (EIAH), *transarterial embolization (TAE)*,
- et la radio-embolisation intra-artérielle hépatique (REIAH), *selective internal radiation therapy (SIRT)*

Ces techniques occupent une place importante dans l'arsenal thérapeutique des patients atteints de TNE digestives non résecables, plus particulièrement pour ceux ayant une maladie progressive et/ou symptomatique avec une atteinte hépatique > 30% (1) (29) (30). D'après les dernières recommandations du chapitre « Néoplasies Neuroendocrines (NNE) digestives » du thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD), ces techniques peuvent être indiquées en première ligne pour les TNE non duodéno-pancréatique et en deuxième ligne pour toutes les TNE digestives par ailleurs (cf. figure 5).

##### *Principes et déroulement des CEIAH, EIAH et REIAH*

Ces techniques de radiologie interventionnelle vasculaire reposent sur le fait que la plupart des métastases hépatiques de TNE sont richement vascularisées et essentiellement alimentées par l'artère hépatique. Tout type d'embolisation intra-artérielle hépatique vise à ischémier les cellules tumorales pour entraîner de la nécrose tumorale et réduire la production d'hormones (31). Il s'agit

concrètement d'administrer des agents, pharmacologiques ou non pharmacologiques, par voie intra-artérielle hépatique après positionnement sélectif d'un cathéter sous contrôle fluoroscopique.

### REIAH

La radio-embolisation intra-artérielle hépatique consiste en l'injection de microsphères en résine ou en verre, chargées avec un radio-isotope, l'<sup>90</sup>Yttrium. Une très forte dose de radiation est ainsi délivrée localement à la tumeur (> 100-120 Gy) tandis que le parenchyme hépatique sain est épargné dans sa grande majorité (dose nettement inférieure au seuil de toxicité soit <30 Gy). Ce traitement, bien qu'utilisé en pratique aujourd'hui dans les centres experts, ne possède pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les TNE digestives. Les détails et les implications de ce traitement ne seront pas développés dans ce travail.

### EIAH / CEIAH

L'EIAH consiste en l'injection d'un agent d'embolisation non pharmacologique - généralement des particules de gélatine (Gelitaspon<sup>®</sup> ou Curaspon<sup>®</sup>), plus rarement des microbilles - pour entraîner une dévascularisation tumorale.

La CEIAH comporte une injection d'agent cytotoxique puis une embolisation complémentaire (particules de gélatine ou microbilles). L'ischémie pourrait permettre d'augmenter la chimio-sensibilité tumorale. La chimiothérapie est généralement injectée en tant qu'émulsion lipiodolée (Lipiodol<sup>®</sup>) ou chargée sur des billes (*drug eluting beads* = DEB). Dans les deux cas, la chimiothérapie est vectorisée de manière préférentielle à travers les artères de la tumeur permettant de concentrer l'agent cytotoxique dans la tumeur et ce, de manière plus importante que lors d'une administration systémique (30) (32). La CEIAH utilise généralement comme chimiothérapie la streptozotocine (Zanosar), l'oxaliplatine ou l'adriamycine (doxorubicine).

Les contre-indications absolues des EIAH/CEIAH sont : la thrombose portale complète, l'insuffisance hépatocellulaire sévère, l'ictère obstructif, une anastomose bilio-digestive (notamment

après duodéno-pancréatectomie céphalique) et la présence d'une prothèse biliaire. Par ailleurs, la dilatation des voies biliaires ou une destruction par thermo-ablation préalable, dans la localisation à traiter par voie intra-artérielle, sont également des contre-indications (25).

Pour améliorer la tolérance du traitement, notamment en cas de volume tumoral important, le volume du foie peut être segmenté en 2 ou 3 zones à traiter successivement avec un délai de 4 à 8 semaines entre chacune des sessions (31). En cas de progression, il est possible de répéter les cycles d'EIAH/CEIAH avec une efficacité similaire (33)

Les techniques de CEIAH/EIAH permettent d'obtenir une réponse moyenne symptomatique dans 75% des cas, biologique dans 56% des cas et radiologique dans 50% des cas avec une survie sans progression de 12 à 18 mois et une tolérance acceptable (5) (25). Le taux de survie à 5 ans après une première CEIAH/EIAH est de 40%–83%, avec une survie globale médiane comprise entre 3 et 5 ans (29) (34) (35).

Enfin, la CEIAH semble être plus efficace que l'EIAH pour les TNE pancréatiques métastatiques mais il n'en est pas de même dans les autres TNE digestives ou la CEIAH n'a pas montré de supériorité (34) (35) (36). Cependant, il faut noter que les procédures réalisées sont très hétérogènes et que les critères d'évaluation morphologique de la réponse ne sont pas détaillés dans toutes les publications.

## 3.2. Evaluation radiologique de la réponse

### *RECIST et ses limites*

Le système d'évaluation le plus utilisé en imagerie, notamment pour apprécier la réponse des métastases hépatiques de TNE, est dénommé "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)" (7). Ce système standardisé, établi et diffusé dans le monde à partir de 2000 puis mis à jour en 2009 (RECIST 1.1), consiste à mesurer des cibles tumorales dans leur plus grand axe sur des coupes de scanner ou d'IRM et à suivre leur évolution sur des examens successifs. Ce système est employé dans la majorité des essais cliniques pour définir la réponse tumorale. Il a pour avantage de constituer un langage commun pour tous les intervenants, d'être facile d'emploi et reproductible.

Cependant ce système possède plusieurs limites :

- Il se fonde sur le principe que les lésions sont sphériques et changent de taille de manière homogène (37).
- Il ne prend pas en compte la présence de nécrose. Or, après EIAH/CEIAH les métastases hépatiques de TNE présentent souvent une nécrose et une diminution du rehaussement plutôt qu'une diminution de taille.
- Il permet seulement l'évaluation de deux cibles hépatiques ce qui peut se révéler insuffisant étant donné l'hétérogénéité possible des réponses selon les lésions traitées.
- Enfin les seuils utilisés par RECIST ne sont pas adaptés à une évolution spontanément lente des TNE. Celles ci peuvent être faussement classées dans la catégorie stable (38).

### *Des alternatives à RECIST insuffisantes*

Dans les tumeurs hépatiques richement vascularisées telles que les métastases de TNE, la prise de contraste peut permettre de différencier les zones dites viables et les zones nécrotiques dévascularisées (39). Pour évaluer plus précisément l'efficacité des traitements hépatiques locorégionaux et notamment des EIAH/CEIAH, des systèmes de mesure basés sur le rehaussement

tumoral tels que « modified RECIST » (mRECIST) (9) ou « Quantitative European Association for the Study of the Liver » (qEASL) (10) ont été proposés. Ces systèmes ont été initialement développés pour le carcinome hépato-cellulaire (CHC) mais ont par la suite été appliqués à d'autres tumeurs hépatiques richement vascularisées. Cependant, ces systèmes de mesures sont encore imparfaits pour les TNE. En effet ils présupposent que les régions tumorales contenant du lipiodol sont nécrotiques car elles ne présentent pas de rehaussement après injection. Or l'hyper-atténuation du lipiodol au scanner peut partiellement masquer des parties viables de la tumeur, ce qui explique la tendance de mRECIST à surestimer la réponse après CEIAH (40). Par ailleurs, et comme pour RECIST, ces systèmes ne permettent pas de contourner la limite du nombre de lésions hépatiques cibles ni les modifications non sphériques et non symétriques des lésions hépatiques après CEIAH/EIAH.

**Tableau 3 Définition des principaux critères d'évaluation des tumeurs hépatiques à l'imagerie.**

	WHO	RECIST 1.0 and 1.1	mRECIST	EASL	Choi
Complete response	Disappearance of all lesions	Disappearance of all target lesions (up to 2 measurable liver lesions) RECIST 1.1 added disappearance of pathologic lymph nodes	Disappearance of any intratumoural arterial enhancement in all target lesion(s) (up to 2 measurable liver lesions)	Disappearance of any intratumoural (arterial and portal) enhancement in all target lesion(s) (up to 2 measurable liver lesions)	Disappearance of all lesions
Partial response	≥50% decrease in sum of cross-product of target lesion(s)	≥30% decrease in sum of maximum diameter of target lesion(s)	≥30% decrease in sum of maximum diameter of viable target lesion(s)	≥50% decrease in total tumour load* of all measurable lesion(s)	Decrease in longest diameter ≥10% or in attenuation (HU) ≥15%. No new lesions and no obvious progression of immeasurable disease
Stable disease	Neither PR nor PD	Neither PR nor PD	Neither PR nor PD	Neither PR nor PD	Neither PR nor PD
Progressive disease	>25% increase in sum of cross-product of target lesion(s)	>20% increase in sum of diameters. RECIST 1.1 added: must have at least 5 mm absolute increase in sum	>20% increase in sum of diameters of viable target lesion(s)	≥25% increase in size of one or more measurable lesion(s) or the appearance of new lesion	Increase in longest diameter ≥10% without meeting tumour attenuation criteria for partial response or the appearance of new lesion

CR, complete response; HU, Hounsfield unit; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease. Objective response is defined by CR + PR.  
\*Defined as sum of the cross-product of 2 largest diameters or as the sum of surfaces of viable target lesions.

D'après Gregory 2020 (37)

### *La nécessité d'une approche volumétrique sur foie total*

Les spécificités des métastases hépatiques de TNE et de leur évolution sous traitements locorégionaux plaident pour l'utilisation d'un système basé sur une mesure volumétrique du rehaussement tumoral hépatique. Plutôt qu'une analyse volumétrique lésion par lésion, il a été démontré que l'évaluation volumétrique de l'ensemble du foie tumoral, également dénommée

« charge tumorale hépatique » ou « liver tumor burden (LTB) » était un potentiel biomarqueur efficace pour évaluer, de manière précoce, la réponse tumorale des métastases hépatiques des TNE après traitement intra-artériel, permettant ainsi de prédire la survie des patients (11) (12) (13). Cette mesure de la charge tumorale hépatique peut se faire *a minima* par une évaluation visuelle semi-quantitative avec une bonne corrélation inter et intra-observateur (41) (42) ou, idéalement, par une analyse objective quantitative à l'aide de logiciels spécifiques. Plusieurs études se sont intéressées à la mesure objective de la charge tumorale hépatique en IRM pour les TNE digestives, mais, à notre connaissance, aucune d'entre elles n'a validé l'emploi de cette approche volumétrique de charge tumorale hépatique au scanner (42) (13).

Nous avons donc décidé de mener une étude chez des patients atteints de TNE digestives dont l'objectif était d'évaluer la valeur de l'analyse volumétrique de la charge tumorale hépatique au scanner pour prédire la survie sans progression des patients.

## 4. Matériel et méthodes

---

### 4.1. Population

Les patients suivis pour TNE et ayant été traités par CEIAH/EIAH à l'hôpital Beaujon entre avril 2006 et décembre 2018 ont été rétrospectivement identifiés. Les patients étaient inclus s'ils étaient porteurs d'une TNE digestive bien différenciée, s'ils avaient eu un scanner de baseline dans les 3 mois précédant le traitement intra-artériel et un scanner d'évaluation entre 1 et 4 mois après le traitement, chacun des scanners comprenant au moins un temps sans injection et un temps artériel.

Les traitements étaient décidés lors de réunions de concertation pluridisciplinaire dédiées aux TNE (réseau RENATEN) comprenant gastro-entérologues, oncologues médicaux, chirurgiens viscéraux, radiothérapeutes et au moins un radiologue avec une expertise en radiologie interventionnelle.

### 4.2. Recueil de données cliniques

Une consultation de radiologie interventionnelle avait lieu dans les 4 semaines précédant chaque traitement de CEIAH/EIAH. Les informations recueillies à partir des comptes-rendus de ces consultations comprenaient : l'âge, le sexe, le site de la tumeur primitive, le grade tumoral, la date du diagnostic initial, la présence d'une maladie extra-hépatique, la présence d'un syndrome carcinoïde ou d'une cardiopathie carcinoïde, le statut OMS, les antécédents chirurgicaux relatifs à la maladie (résection du primitif et/ou résection de métastases hépatiques) et tout traitement anti-tumoral préalable ou concomitant (chimiothérapie, analogues de la STT, RIV, thérapies ciblées).

Tous les patients étaient suivis par leur oncologue médical par scanner abdomino-pelvien tous les 3 à 6 mois et les dossiers étaient discutés régulièrement à notre RCP spécialisée. La réponse à chaque traitement de CEIAH/EIAH était évaluée pendant cette RCP à la fois d'un point de vue radiologique (basé sur la comparaison du dernier scanner avec le scanner baseline avant traitement)

et cliniquement. Nous avons ainsi collecté la date et le type de progression (hépatique ou extra-hépatique) pour chaque traitement et les traitements anti-tumoraux choisis par la suite. La date du décès ou des dernières nouvelles a également été enregistrée.

### **4.3. CEIAH/EIAH – définition et techniques**

Chaque intervention de CEIAH/EIAH au bloc de radiologie interventionnelle a été dénommée « procédure ». Un « traitement » a été défini comme l'ensemble des « procédures » nécessaires pour traiter l'ensemble du foie tumoral. D'une manière générale, nous avons considéré que différentes « procédures » intéressaient le même « traitement » si elles avaient été réalisées sur une période maximum de 6 mois.

Les patients étaient hospitalisés entre 3 à 5 jours dans les suites de la procédure. L'analyse des comptes-rendus de procédures et d'hospitalisation a permis de recueillir les informations suivantes : le nombre et la date des différentes procédures (et donc traitements) de CEIAH/EIAH, la date de l'évaluation en imagerie avant le traitement, le type d'agent intra-artériel utilisé permettant de distinguer les CEIAH des EIAH, et enfin les complications des procédures classées selon la classification des évènements indésirables de l'*Interventional Radiology Society* (43)

Chaque procédure de CEIAH/EIAH était réalisée par notre équipe de radiologues interventionnels avec la même approche standardisée. L'artère fémorale commune était cathétérisée à l'aide de la technique de Seldinger. Le tronc coeliaque était atteint par un cathéter 5.0F (Simmons 1 ou Cobra). L'anatomie artérielle hépatique était ensuite établie grâce à un 3D CT, puis un micro-cathéter était avancé dans la position choisie selon le territoire à traiter et l'agent intra-artériel était injecté. Pour la CEIAH, une émulsion de Streptozotocine (Zanosar<sup>®</sup>) dans un mélange 1:2 avec du Lipiodol (Lipiodol; Guerbet, Aulnay- sous-Bois, France) était injecté, suivi d'une injection de particules de gélatine (Gelitaspon<sup>®</sup>, Gelita Medical or Curaspon<sup>®</sup>, Curamedical) ou plus rarement par des micro-sphères 100-300 µm (Embospheres; Merit, South Jordan, Utah). Pour les EIAH des particules de gélatine (ou plus rarement des microsphères 100-300 µm) étaient injectées.

Techniquement la procédure était terminée quand la colonne de contraste était visible à l'extrémité du micro-cathéter pendant 2 à 5 battements cardiaques. Une occlusion complète était évitée afin de conserver une perméabilité artérielle partielle, utile pour des prochains traitements intra-artériels éventuels. Les EIAH étaient toutes effectuées sous anesthésie locale, mais l'anesthésie générale était la règle pour les CEIAH en raison de la douleur importante provoquée par l'injection intra-artérielle de la chimiothérapie (streptozotocine).

#### **4.4. Protocole de scanner**

Les patients ont tous eu un scanner abdominal dans les 3 mois précédant le traitement intra-artériel et entre 1 et 4 mois après. Le même protocole standard comprenant une phase sans injection et une phase artérielle tardive (35 secondes après injection du produit de contraste) était employé avant et après le traitement afin d'assurer une cohérence dans l'acquisition des images.

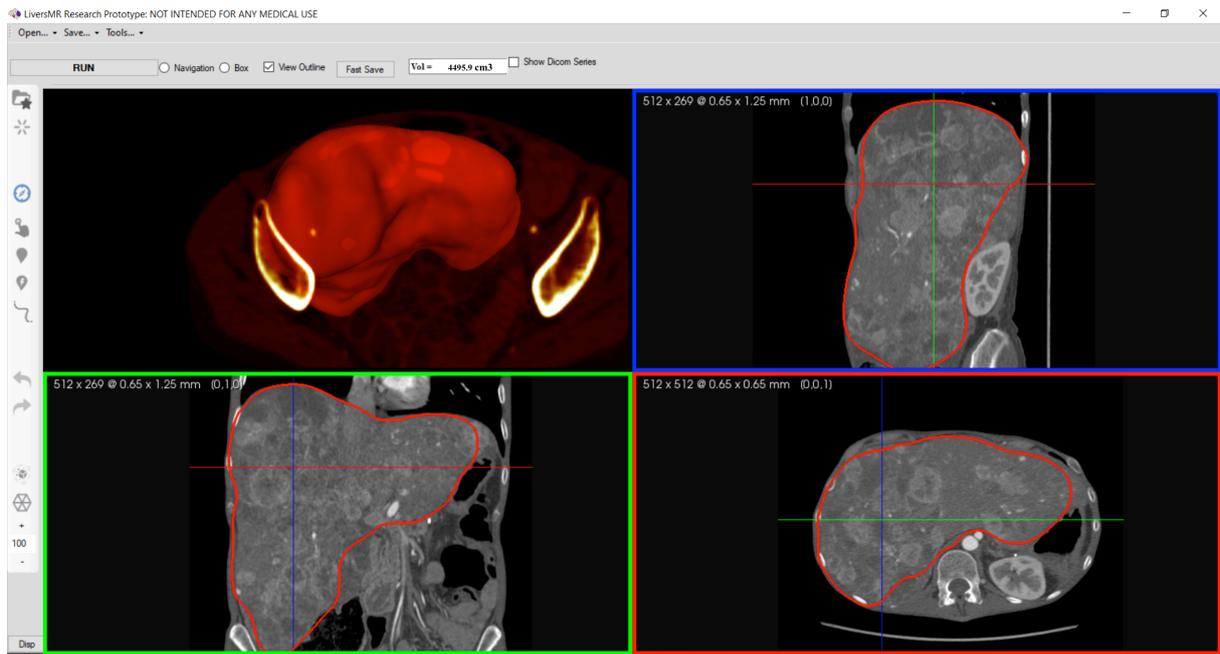
#### **4.5. Analyse des images de scanner**

L'analyse des images de scanner avant et après chaque traitement a été effectuée en trois étapes.

- La phase préliminaire des mesures a consisté en un recalage des séquences sans injection et au temps artériel pour chaque scanner à l'aide du logiciel 3D Slicer 4.10.2 (logiciel libre d'analyse d'image et de visualisation scientifique, Berkeley Software Distribution License).
- La deuxième étape a consisté en la segmentation 3D du foie pour chaque scanner à partir de la phase artérielle. Un logiciel prototype (Medisys; Philips Research, Suresnes, France) a permis de délimiter le foie de manière semi-automatique et de générer un masque de segmentation 3D.
- Enfin, la troisième étape a permis de calculer le volume tumoral hépatique pour chaque scanner en utilisant un autre logiciel prototype (qEASL 3D, Philips Research,

Suresnes, France) qui mesure le rehaussement 3D en s'appuyant sur l'intensité des voxel. Afin de retirer le signal de fond, la séquence sans injection était soustraite de la séquence artérielle. Le masque de segmentation 3D, (obtenu à l'étape 2) était alors appliqué à l'image soustraite. Une région d'intérêt (*region of interest*, ROI) de 1 cm<sup>3</sup> était positionnée dans le parenchyme hépatique sain à des fins de normalisation d'intensité. Un ROI de 0,5 cm<sup>3</sup> était utilisé plus rarement, en cas de foie présentant une atteinte tumorale majeure avec peu de tissu hépatique sain résiduel. Le logiciel générait alors le volume (en cm<sup>3</sup>) et la proportion (en %) de charge tumorale hépatique, défini comme un rehaussement de plus de 2 déviations standard par rapport au ROI de référence dans le foie sain. Cinq mesures de charge tumorale hépatique étaient effectuées pour chaque scanner, en modifiant la position du ROI de référence, afin de s'assurer de la cohérence des données. La mesure médiane était ensuite conservée.

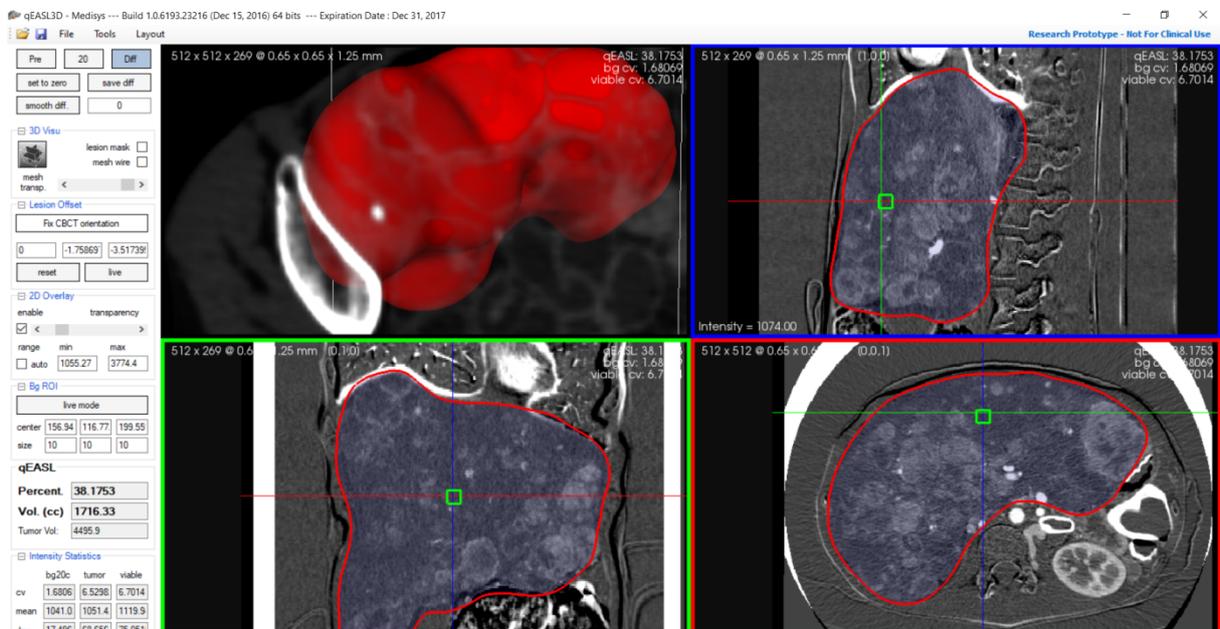
**Figure 6 Exemple de segmentation 3D du foie par logiciel prototype Medisys**



Logiciel Medisys (Philips Research, Suresnes, France).

Génération d'un masque de segmentation (contour rouge). Le volume hépatique est de  $4495.9 \text{ cm}^3$  d'après les calculs basés sur la segmentation 3D.

**Figure 7 Exemple de mesure de volume tumoral hépatique par logiciel prototype 3D qEASL**



Logiciel 3D qEASL Philips Research, Suresnes, France.

Mesure effectuée après soustraction des séries artérielles et sans injection. Le volume tumoral est de  $1716.33 \text{ cm}^3$  pour un volume hépatique de  $4495.9 \text{ cm}^3$  soit une proportion tumorale hépatique de 38%.

#### **4.6. Survie**

La survie sans progression globale et hépatique, ont été calculées pour chaque traitement. La progression globale correspondait au délai (en mois) entre la fin du traitement et la « progression globale » définie par la survenue d'une progression à l'imagerie (hépatique ou extra-hépatique), d'une progression clinique (altération de l'état général ou récurrence d'un syndrome sécrétoire) ou la mort. La progression hépatique correspondait au délai (en mois) entre la fin du traitement et la « progression hépatique » définie par la survenue d'une progression hépatique à l'imagerie ou la mort. En absence de progression ou de décès, le traitement était censuré à la date des dernières nouvelles (incluant les patients perdus de vue) ou à la date de l'introduction d'un nouveau traitement quand celui-ci n'avait pas été motivé par une progression. La survie globale a été calculée pour chaque traitement depuis la date du traitement jusqu'à la date du décès si applicable. La date de censure finale était celle de la fin de la collecte des données (30 avril 2020)

#### **4.7. Réponse**

Pour chaque traitement, les patients ont été classés en « répondeur » / « non répondeur » selon plusieurs critères : les seuils utilisés dans le système RECIST mais appliqués ici à la variation de la charge tumorale (répondeurs si réponse partielle ou complète), la médiane de variation de la charge tumorale hépatique dans notre série (répondeur si variation > médiane et non répondeur si variation  $\leq$  médiane), et enfin les quartiles de la distribution de la variation de la charge tumorale hépatique.

#### **4.8. Analyse statistique**

Les variables continues sont exprimées en moyenne, médiane et fourchette de valeurs extrêmes (minimum - maximum) et comparées par le test t de Student ou le test de Mann-Whitney. Les données catégorielles sont exprimées en fréquences et pourcentages et comparées selon le test du Khi2 ou exact de Fisher.

Les courbes de survie ont été générées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du Log rank.

Les données associées à la progression hépatique ou la progression globale en analyse univariée avec un  $p < 0,10$  étaient incluses dans un modèle à risques proportionnels de Cox. Les rapports des risques instantanés (hazard ratio, HR) des variables significatives ont été calculés avec leurs intervalles de confiance à 95%.

Les tests étaient bilatéraux et un  $p < 0,05$  était considéré comme indiquant une différence statistique significative. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp).

## 5. Résultats

---

### 5.1. Population

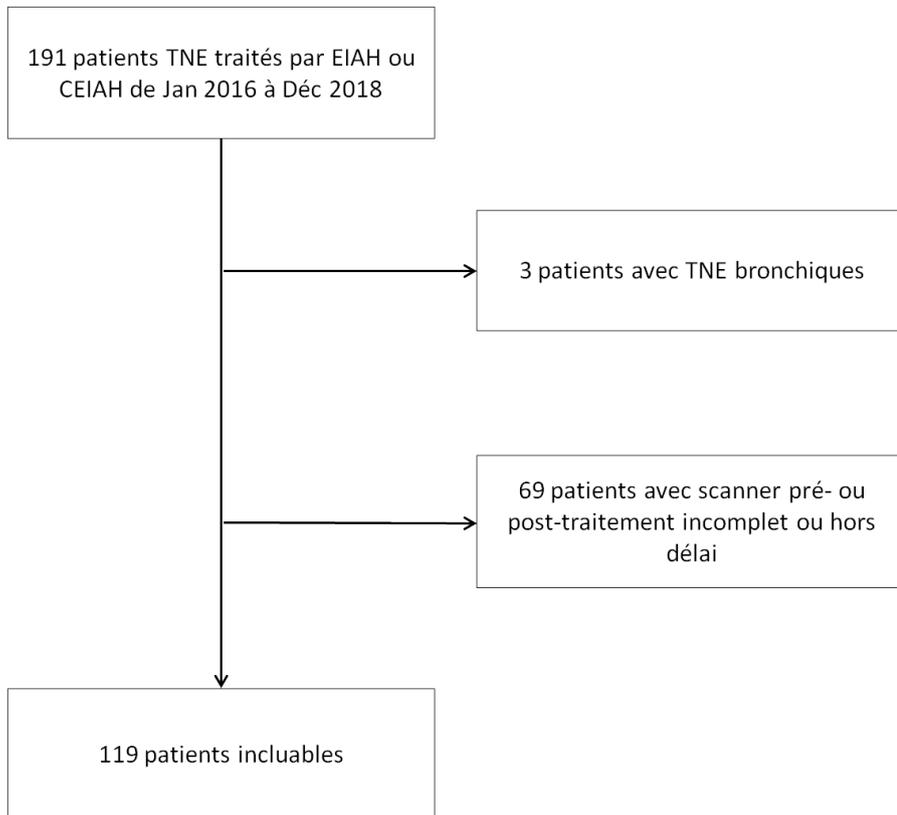
Cent quatre vingt onze patients ont été traités par CEIAH ou EIAH à l'Hôpital Beaujon entre janvier 2006 et décembre 2018 pour un total de 423 procédures. Parmi eux, 119 patients totalisant 241 procédures pour 161 traitements ont remplis les critères d'inclusion de notre étude (Figure 8). Chez les patients inclus, le délai entre le scanner pré-traitement et le traitement est en moyenne de  $1 \pm 0,8$  mois et le délai entre le traitement et le scanner post-traitement est de  $2 \pm 0,8$  mois.

Comme présenté dans le tableau 4, parmi la population des 119 patients analysés, on dénombrait 58 femmes (49%) et 61 hommes (51%) avec un âge moyen de  $59 \pm 11$  ans. Les tumeurs primitives concernaient essentiellement le grêle (54 patients, 45%) et le pancréas (51 patients, 43%). Les autres sites étaient primitifs étaient le rectum, l'estomac et le colon chez 7 patients (6%). Sept tumeurs primitives étaient indéterminées (6%). Les tumeurs étaient toutes bien différenciées : 36 patients (30%) avaient une tumeur de grade G1, 73 patients (61%) de grade G2, 5 patients (4%) de grade G3 et 5 patients (4%) de grade inconnu. Parmi les autres caractéristiques de la maladie à la date de la première EIAH/CEIAH, on peut noter que 66 patients (55%) présentaient des métastases extra-hépatiques, 59 patients (50%) avaient un syndrome carcinoïde, et 23 patients (19%) une cardiopathie carcinoïde.

Concernant les traitements hépatiques préalables à l'inclusion, on note que sur 161 traitements par CEIAH/EIAH inclus, 21 (13%) ont été réalisés chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable (foie naïf), 52 (32%) chez des patients ayant déjà reçu des analogues de la somatostatine (SAA), 42 (26%) chez des patients ayant reçu d'autres traitements que les SAA (précédente EIAH/CEIAH, chimiothérapie systémique, thérapie ciblée ou RIV), et 46 chez des patients ayant reçu des SAA et d'autres traitements (précédente EIAH/CEIAH, chimiothérapie systémique,

thérapie ciblée ou RIV). Par ailleurs, toujours avant l'inclusion, 76 patients (64%) avaient eu une résection de la tumeur primitive et 14 patients (12%) une résection hépatique.

**Figure 8 Diagramme de flux**



**Tableau 4 Caractéristiques des patients à l'inclusion.**

<b><i>Patients à l'inclusion n=119</i></b>	<b>Valeurs</b>
<b>Age moyen (années)</b>	59 ± 11
<b>Sexe</b>	
Femme	58 (49%)
Homme	61 (51%)
<b>Primitif</b>	
Grêle	54 (45%)
Pancréas	51 (43%)
Autres	7 (6%)
Primitif inconnu (estomac, colon, rectum)	7 (6%)
<b>Grade de différenciation tumorale</b>	
G1	36 (30%)
G2	73 (61%)
G3	5 (4%)
Primitif inconnu	5 (4%)
<b>Autres caractéristiques de la maladie</b>	
Métastases extra-hépatique	66 (55%)
Syndrome carcinoïde	59 (50%)
Cœur carcinoïde	23 (19%)
<b>Antécédents chirurgicaux préalables</b>	
Résection du primitif	76 (64%)
Résection hépatique	14 (12%)
<b><i>Traitement à l'inclusion n = 161</i></b>	
<b>Traitements hépatiques préalables (n=161)</b>	N (%)
Aucun (foie naïf)	21 (13%)
SAA	52 (32%)
Traitement hors SAA (chimiothérapie, RIV, thérapie ciblées, CEIAH/EIAH précédentes)	42 (26%)
SAA + traitement hors SAA	46 (29%)

EIAH : embolisation intra-artérielle hépatique, CEIAH : chimio-embolisation intra-artérielle hépatique, RIV : radiothérapie interne vectorisée, SAA : analogues de la somatostatine

## 5.2. Traitements

Les caractéristiques des traitements intra-artériels effectués sont toutes présentées dans le tableau 5. Sur les 161 traitements, 89 (55%) comportaient des CEIAH et 72 (45%) des EIAH. Quarante-vingt dix traitements (56%) ont été effectués en une seule procédure, 61 traitements (38%) en 2 procédures, 9 traitements (6%) en 3 procédures, et un traitement (1%) en 4 procédures. Les procédures ont concerné le foie dans sa totalité dans 48 cas (20%), le foie droit dans 89 cas (37%), le foie gauche dans 47 cas (20%) et étaient plus sélectifs dans 25 cas (10%).

Quarante et une complications ont été rapportés soit 17% des procédures. Il s'agissait de complications de grade 2 (33 procédures, 14%), de grade 3 (6 complications, 2%) ou de grade 4 (2 complications, 1%). Aucune complication de grade 1 ou 5 n'a été rapportée. Parmi les complications rapportées, on notait essentiellement des syndromes post (chimio)-embolisation (n=13) avec douleurs intenses de l'hypocondre droit et insuffisance hépatocellulaire, toutes résolutive après traitement médical. On notait également la survenue de complications de type ischémique (gastrique, œsophagienne, vésicule biliaire) après 9 procédures et de dissection de l'artère hépatique commune ou droite après 4 procédures.

**Tableau 5 Caractéristiques des traitements intra-artériels (n=161).**

<b>Type de traitement</b>	
CEIAH	89 (55%)
EIAH	72 (45%)
<b>Séparation du traitement en plusieurs procédures</b>	
1 procédure	90 (56%)
2 procédures	61 (38%)
3 procédures	9 (6%)
4 procédures	1 (1%)
<b>Sélectivité des procédures (n=241)</b>	
foie total	48 (20%)
foie droit	89 (37%)
foie gauche	47 (20%)
sélectif	25 (10%)
inconnu	32 (13%)
<b>Nombre de traitements intra-artériels par patient</b>	
Nombre de traitements total	
Moyenne	1,9 ± 1,2
Médiane	1 ± 1,2
Min - Max	1 - 7
Nombre de traitements incluables	
Moyenne	1,3 ± 0,7
Médiane	1 ± 0,7
Min - Max	1 - 4
<b>Complications (classification AE SIR)</b>	
Nombre de procédures compliquées	41 (17%)
Types de complication	
Grade 1	0 (0%)
Grade 2	33 (14%)
Grade 3	6 (2%)
Grade 4	2 (1%)

EIAH : embolisation intra-artérielle hépatique, CEIAH : chimio-embolisation intra-artérielle hépatique, AE SIR : *Adverse Event* selon la *Society of Interventional Radiology*(43)

### 5.3. Suivi, réponse au traitement et analyses de survie

Parmi les 119 patients, la durée moyenne de suivi était de  $4,3 \pm 3$  ans avec 29 patients (24%) perdus de vue après une durée moyenne de suivi de  $2,5 \pm 2$  ans. A la date de censure 60 patients (50%) étaient décédés.

Sur les 161 traitements inclus, 143 (89%) ont été suivi d'une progression, soit hépatique pour 106 d'entre eux (74%), soit extra-hépatique pour 37 d'entre eux (26%). Le temps jusqu'à progression (TTP = time to progression) était de  $15 \pm 14$  mois, avec un TTP hépatique de  $16 \pm 15$  mois et un TTP extra-hépatique de  $11 \pm 9$  mois. La médiane de survie sans progression globale était de 12 mois [intervalle de confiance (IC) 95% 10-14], tandis que la médiane de survie sans progression hépatique était de 16 mois [IC 95% 13-19] (tableau 6). La survie sans progression globale à 1 an, 2 ans et 5 ans concernaient respectivement 45%, 18% et 4% des patients.

Dix-huit traitements intra-artériels (11%) n'ont pas été suivis d'une progression. Parmi eux, 4 correspondaient à des patients qui sont décédés d'autres causes sans avoir présenté l'évènement progression, 4 autres concernaient des patients perdus de vue, 4 correspondaient à des patients toujours en rémission à la date de censure et enfin 6 traitements intra-artériels ont été suivi de changement de ligne thérapeutique malgré l'absence de progression à l'imagerie ou clinique (inclusion dans une étude, souhait du patient,...)

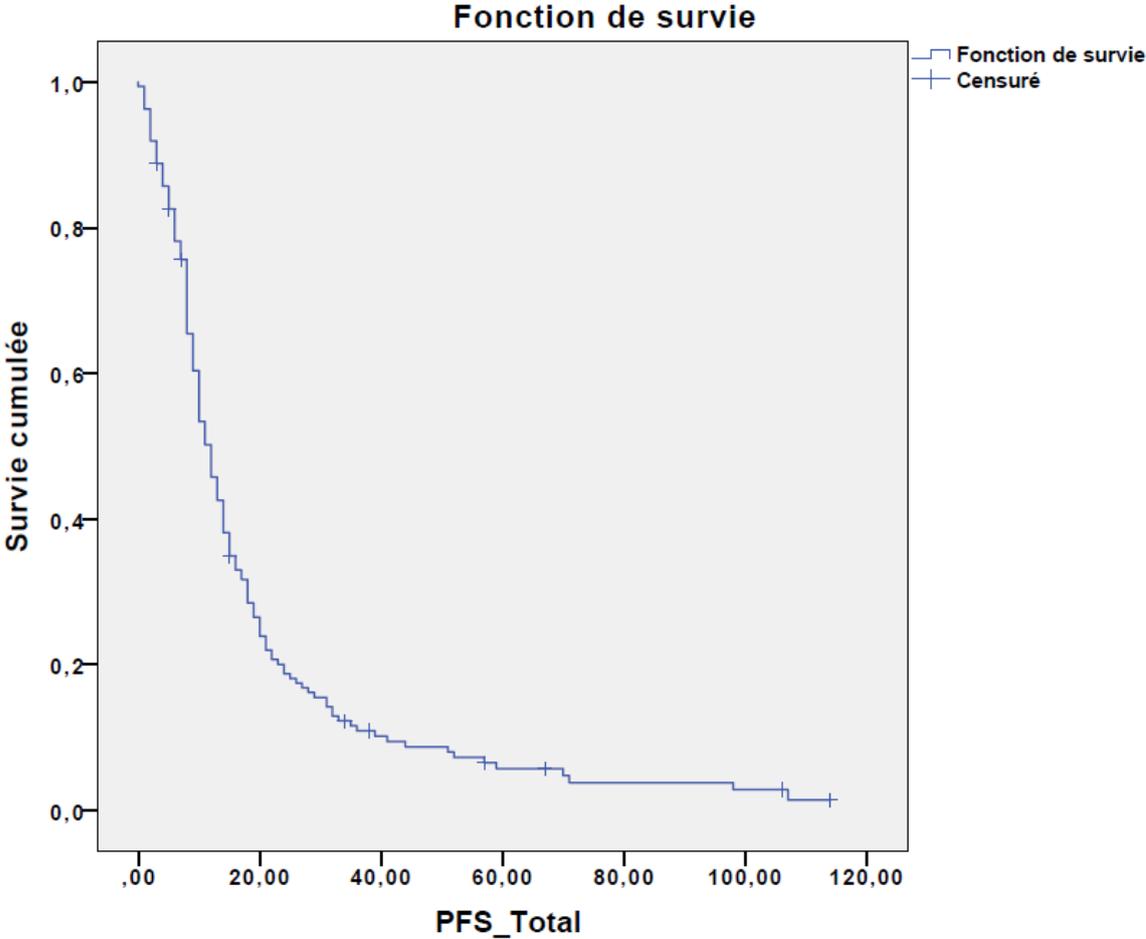
**Tableau 6 Survie sans progression (PFS) après traitement intra-artériel hépatique.**

	PFS globale		PFS hépatique	
	n (%) ou n [IC]	Erreur standard	n (%) ou n [IC]	Erreur standard
Nb d'évènements	151 (94%)		107 (66%)	
Médiane (en mois)	12 [10; 14]	0,891	16 [13; 19]	1,419
Moyenne (en mois)	19 [15; 22]	1,824	28 [22 ;34]	3,12
Taux de survie sans progression	%(n)		%(n)	
1 an	45% (72)		48% (77)	
2 ans	18% (29)		19% (30)	
5 ans	4% (7)		4% (7)	

PFS : progression-free survival (=survie sans progression), IC : intervalle de confiance

La médiane de survie globale de notre série par rapport à la date du diagnostic était de 104 mois [IC 95% 80-128] soit 9 ans. La survie globale par rapport au 1<sup>er</sup> traitement par CEIAH/EIAH inclus dans notre étude était de 63 mois [IC 95% 51-75] soit 5 ans.

**Figure 9 Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression (PFS) en mois**



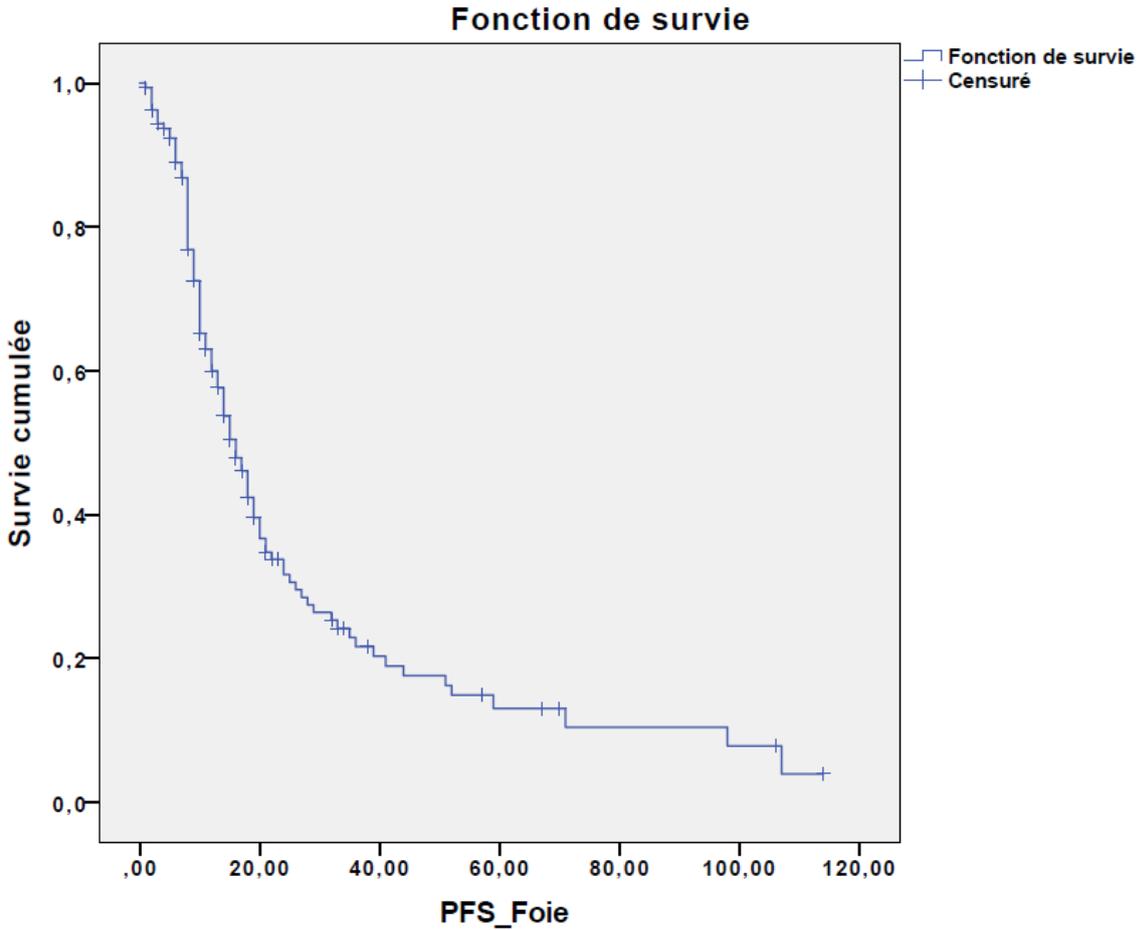
**Effectifs à risque**

161	37	14	7	4	3	0
-----	----	----	---	---	---	---

PFS = progression-free survival en mois

Médiane de survie sans progression globale de 12 mois [IC 95% 10-14]

Figure 10 Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression hépatique (PFS hépatique) en mois



*Effectifs à risque*

161	38	15	7	4	3	0
-----	----	----	---	---	---	---

PFS = progression-free survival en mois

Médiane de survie sans progression hépatique de 16 mois [IC 95% 13-19]

**Tableau 7 Survie sans progression (PFS) selon les caractéristiques des patients, des tumeurs et des traitements.**

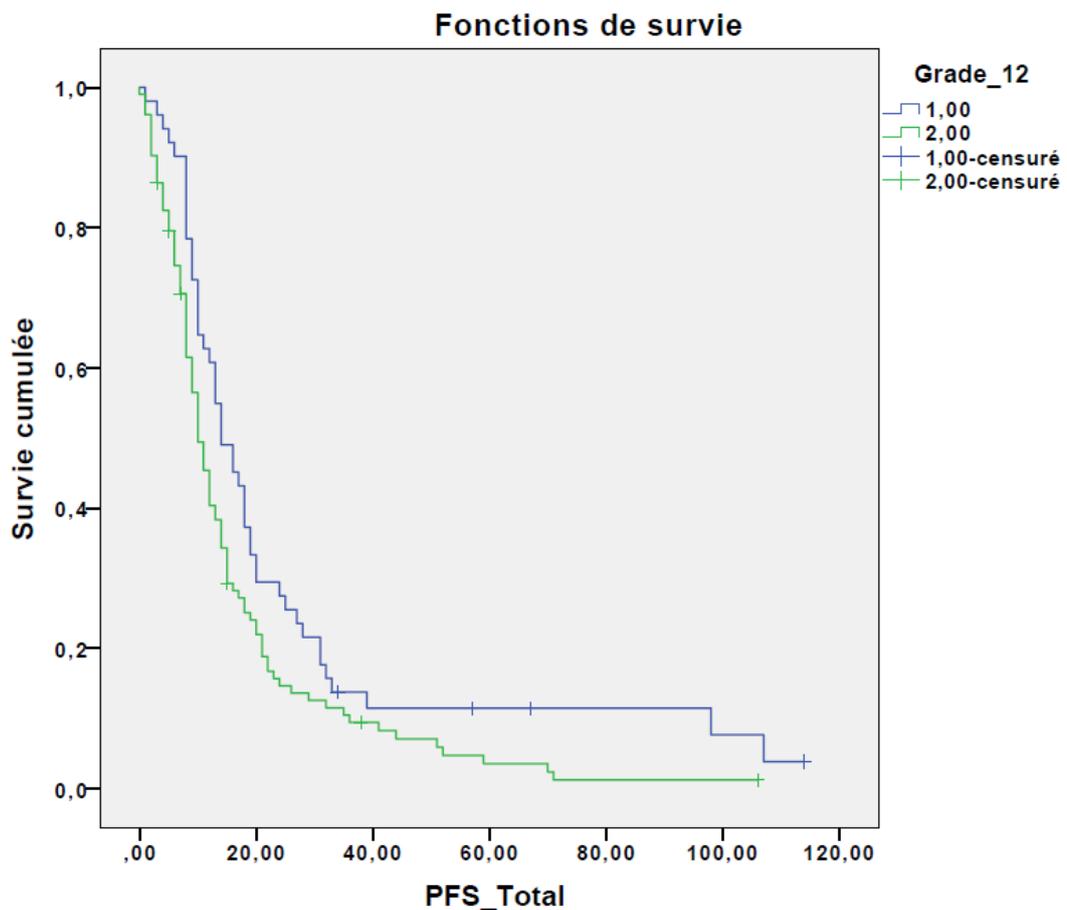
	PFS globale			PFS hépatique		
	Médiane [IC]	Moyenne [IC]	Valeur de p	Médiane [IC]	Moyenne [IC]	Valeur de p
<b>Grade</b>						
G1	14 [10; 18]	26 [17; 34]	<b>0,045</b>	18 [14; 22]	36 [24; 48]	0,073
G2	10 [8; 12]	16 [13; 20]		14 [11; 17]	23 [17; 28]	
G3	5 [0; 10]	14 [0; 31]		-	48 [31; 64]	
<b>Traitement</b>						
CEIAH	11 [9; 13]	19 [14; 24]	0,718	15 [12; 18]	26 [19; 33]	0,420
EIAH	12 [10; 14]	18 [13; 23]		18 [13; 23]	30 [21; 39]	
<b>Sexe</b>						
Homme	10 [8; 12]	16 [12; 19]	0,055	16 [11; 21]	23 [17; 30]	0,194
Femme	13 [10; 16]	22 [16; 29]		15 [11; 19]	33 [23; 43]	
<b>Primitif</b>						
Pancréas	9 [7; 11]	16 [8; 12]	0,120	13 [9; 17]	22 [14; 29]	<b>0,050</b>
Grêle	14 [12; 16]	23 [17; 30]		19 [14; 24]	37 [26; 48]	
Autre	9 [0; 19]	13 [6; 20]		9 [0; 23]	16 [6; 25]	
Inconnu	12 [6; 18]	19 [8; 30]		15 [8; 22]	26 [10; 41]	
<b>Maladie extra-hépatique</b>						
Non	11 [9; 13]	18 [13; 23]	0,454	13 [10; 16]	27 [18;37]	0,307
Oui	13 [9; 17]	20 [15; 24]		18 [16; 20]	30 [21; 38]	
<b>Traitement préalable</b>						
Aucun	13 [10; 16]	25[13; 37]	<b>&lt; 0,001</b>	20 [9; 31]	37 [19; 55]	<b>&lt; 0,001</b>
SAA	15 [11; 19]	26 [19; 34]		27 [14; 40]	40 [27; 52]	
Traitement* hors SAA	11 [8; 14]	16 [10; 22]		14 [10; 18]	22 [12; 31]	
Traitement + SAA	8 [6; 9]	10 [8; 13]		10 [7; 13]	14 [11; 17]	
<b>Traitement préalable</b>						
Aucun ou SAA	14 [9; 19]	26 [19; 32]	<b>&lt; 0,001</b>	21 [13; 29]	39 [29; 49]	<b>&lt; 0,001</b>
Traitement hors SAA	9 [7; 11]	13 [10; 16]		12 [8; 16]	18 [13; 23]	

PFS = progression-free survival, CEIAH = chimio-embolisation intra-artérielle hépatique, EIAH = embolisation intra-artérielle hépatique, SAA = analogues de la somatostatine

\*Traitements hors SAA : précédente CEIAH/EIAH, chimiothérapie systémique ou radiothérapie interne vectorisée

La survie sans progression globale est influencée par le grade tumoral avec une médiane de survie de 14 mois [IC 95% 10-18] pour les grades 1, de 10 mois [IC 95% 8-12] pour les grades 2 et de 5 mois [IC 95% 0-10] pour les grades 3 (p=0,045) (tableau 7). La courbe de Kaplan Meier ci après (Figure 12) n'intègre pas les grades 3 car les effectifs étaient insuffisants.

**Figure 11 Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression globale (PFS) en mois selon le grade tumoral**



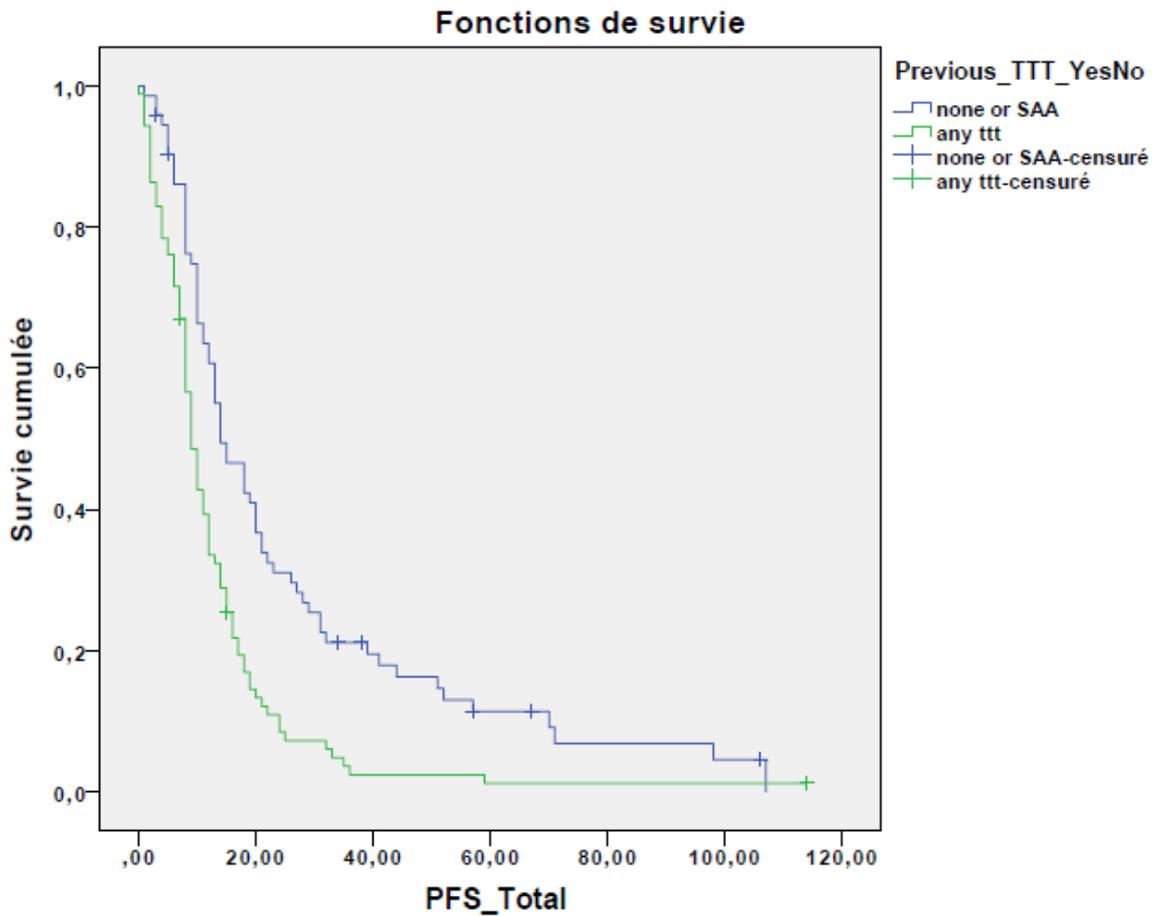
PFS = progression-free survival en mois

Médiane de survie sans progression de 10 mois [IC 95% 8-12] pour les G2 contre 14 mois [IC 95% 10-18] pour les G1 ( $p < 0,001$ )

Le type de tumeur primitive influençait la survie sans progression hépatique de manière significative avec une médiane de survie à 13 mois [IC 95% 9-17] pour les TNE du pancréas et à 19 mois [IC 95% 14-24] pour les TNE du grêle ( $p = 0,050$ ).

Les survie sans progression globale et hépatique étaient fortement associées à l'existence de traitements préalables. Ainsi les patients sans traitement ou administration simple d'analogues de la somatostatine préalable avaient une médiane de survie sans progression de 14 mois [IC 95% 9-19] contre 9 mois [IC 95% 7-11] si un autre traitement avait été administré (chimiothérapie systémique, thérapie ciblée, RIV ou précédente EIAH/CEIAH) ( $p < 0,001$ )

**Figure 12 Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression globale (PFS) en mois selon l'existence de traitements préalables**



PFS = progression-free survival en mois

None or SAA = aucun traitement ou analogues de la somatostatine

Any ttt = tout autre traitement (précédente EIAH/CEIAH, chimiothérapie systémique, thérapie ciblée, RIV)

Médiane de survie sans progression de 9 mois [IC 95% 7-11] pour les patients ayant reçu des traitements préalables (autre qu'analogues de la somatostatine seul) et de 14 mois [IC 95% 9-19] pour les patients naïfs de traitement ou ayant simplement reçu des analogues de la somatostatine ( $p < 0,001$ )

La survie sans progression globale variait également selon le sexe des patients avec une médiane à 10 mois [IC 95% 8-12] pour les hommes et 13 [IC 95% 10-16] mois pour les femmes, à la limite de la significativité ( $p = 0,055$ ). Il n'y avait en revanche pas d'influence du type de traitement intra-artériel (CEIAH/EIAH) ou de la présence d'une maladie extra-hépatique à l'inclusion sur les survies sans progression globale ou hépatique.

#### 5.4. Association entre l'évolution du volume tumoral hépatique et la survie dans la cohorte globale.

Pour chaque traitement nous avons analysé deux scanners (avant et après CEIAH/EIAH) soit 322 scanners au total.

Avant traitement, le volume hépatique moyen était de  $2202 \pm 824 \text{ cm}^3$  et le volume tumoral moyen de  $470 \pm 374 \text{ cm}^3$  pour un soit une charge tumorale hépatique moyenne de  $21\% \pm 11\%$  [min-max 5;54]. Après traitement, le volume hépatique moyen était de  $2147 \pm 859 \text{ cm}^3$  et le volume tumoral moyen de  $352 \pm 389 \text{ cm}^3$  soit une charge tumorale hépatique moyenne de  $16\% \pm 11\%$  [min-max 4; 51]. Cette évolution correspond à un changement moyen de charge tumorale hépatique de  $-22\% \pm 26\%$  [min-max -75 ; +89] et un changement médian de  $-26\% \pm 26\%$  [min-max -75; +89].

Il était possible de classer la réponse tumorale selon l'évolution de la charge tumorale hépatique après CEIAH/EIAH de différentes manières :

- en utilisant **la médiane du changement de la charge tumorale hépatique (-26%)** comme valeur seuil. Celle-ci définissait deux groupes : les répondeurs, qui présentaient une diminution de la charge tumorale hépatique allant de la valeur la plus faible à -26%, et les non répondeurs avec une évolution de la charge tumorale hépatique allant de -25% à la valeur maximum,
- en utilisant **les quartiles du changement de la charge tumorale hépatique**. Ceux-ci définissent 4 groupes : 1<sup>er</sup> quartile du minimum à -38%, 2<sup>ème</sup> quartile de -37% à -26%, 3<sup>ème</sup> quartile de -25% à -10% et le 4<sup>ème</sup> quartile de -10% à la valeur maximale.
- avec **les critères RECIST** qui permettent de déterminer 3 groupes : PR (partial response) si la charge tumorale hépatique diminue de 30% et plus (min à -30%), SD (stable disease) si la charge tumorale hépatique évolue entre -29% et + 20%, et PD (progressive disease) si la charge tumorale hépatique augmente de plus de 20% (+20% à max). Selon ces critères, 44 % des patients étaient répondeurs (PR), 50 % étaient stables (SD), et 6 % présentaient une maladie progressive (PD).

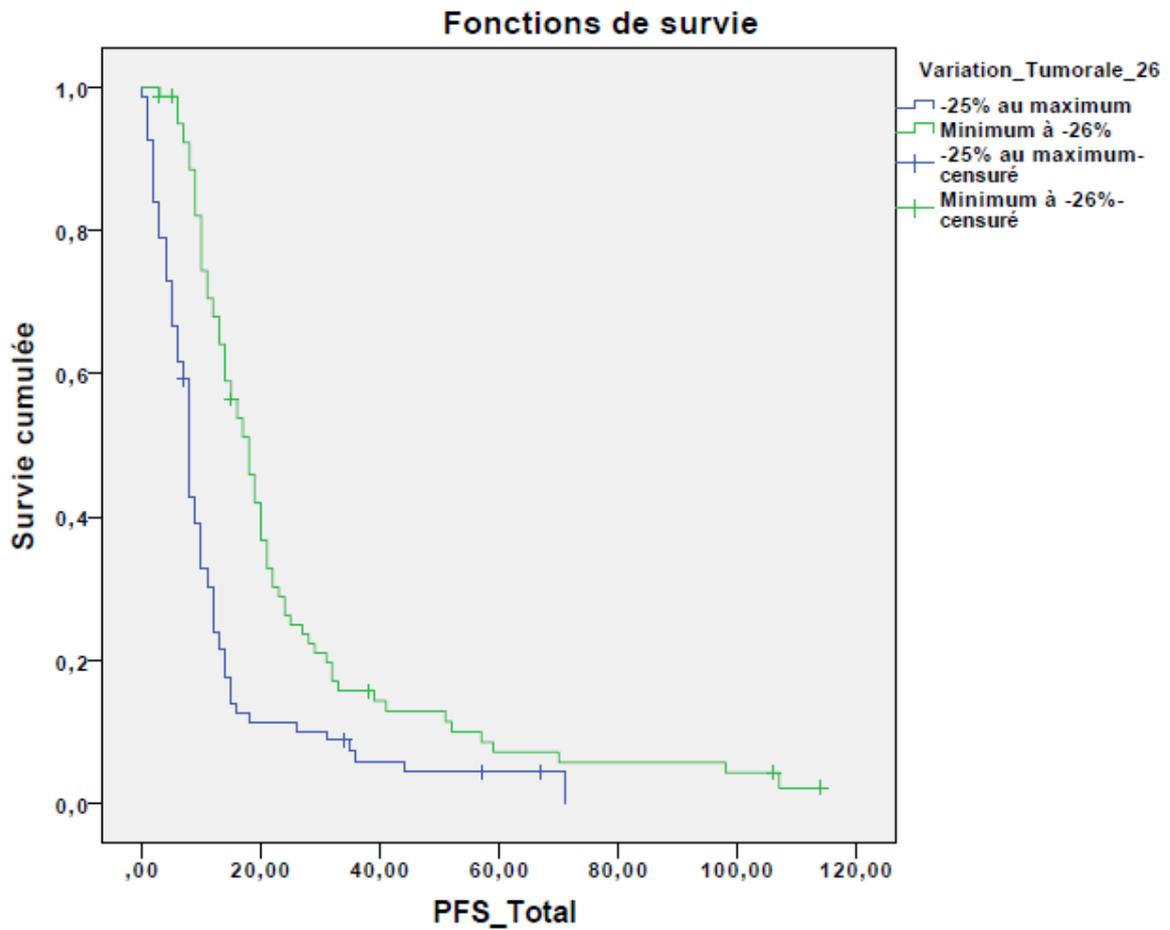
Quelle que soit la méthode de classement de la réponse tumorale utilisée parmi les trois présentées ci-dessus, il existait une association significative entre la réponse et la survie sans progression globale ou la survie sans progression hépatique (Tableau 8). Plus la charge tumorale hépatique diminuait, plus la survie sans progression était longue. Ainsi, par exemple, la médiane de survie sans progression globale était de 8 mois [IC 95% 7-9] et de 18 mois [IC 95% 15-21] ( $p < 0,001$ ) chez les patients ayant une évolution de la charge tumorale  $\geq -26\%$  et ceux chez qui elle était  $< -26\%$ . Dans les mêmes groupes, la médiane de survie sans progression hépatique était de 10 mois [IC 95% 8-12] et de 20 mois [IC95% 16-24] ( $p < 0,001$ ). De même, en utilisant les critères RECIST, la survie sans progression globale des patients progressseurs (PD), stables (SD) et répondeurs (PR) était de 7 mois [IC 95% 0-16], 8 mois [IC95% 7-9] et 18 mois [IC 95% 15-21] ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 8 Survie sans progression (PFS) selon la réponse à l'imagerie par évaluation 3D**

Survie /réponse	Effectif n (%)	PFS globale			PFS hépatique		
		Médiane [IC]	Moyenne [IC]	Valeur de p	Médiane [IC]	Moyenne [IC]	Valeur de p
<b>Médiane 26%</b>							
Non répondeur	81 (50%)	8 [7; 9]	12 [9; 15]	<b>&lt;0,001</b>	10 [8; 12]	20 [14; 27]	<b>0,001</b>
Répondeur	80 (50%)	18 [15; 21]	25 [19; 30]		20 [17; 23]	34 [25; 42]	
<b>Quartile</b>							
min à -38%	40 (25%)	19 [16; 22]	24 [18; 30]	<b>&lt;0,001</b>	20 [15; 25]	36 [23; 48]	<b>0,001</b>
-37% à -26%	40 (25%)	15 [10; 20]	26 [16; 35]		19 [13; 25]	32 [20; 45]	
-25% à -10%	41 (25%)	10 [8; 12]	13 [9; 17]		15 [11; 19]	22 [14; 29]	
-10% à max	40 (25%)	6 [4; 8]	11 [5; 16]		8 [7; 9]	17 [8; 25]	
<b>RECIST</b>							
PD	10 (6%)	7 [0; 16]	18 [6; 31]	<b>&lt;0,001</b>	7 [0; 19]	21 [7; 35]	<b>0,004</b>
SD	79 (50%)	8 [7; 9]	12 [9; 16]		10 [8; 12]	21 [13; 29]	
PR	72 (44%)	18 [15; 21]	25 [19; 31]		20 [16; 24]	34 [25; 44]	

PFS = progression-free survival ; PD = progressive disease, SD = stable disease, PR = partial response ; IC = intervalle de confiance

**Figure 13** Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression (PFS) en mois selon la réponse au traitement intra-artériel (par évaluation 3D) catégorisée selon la médiane du changement de la charge tumorale hépatique



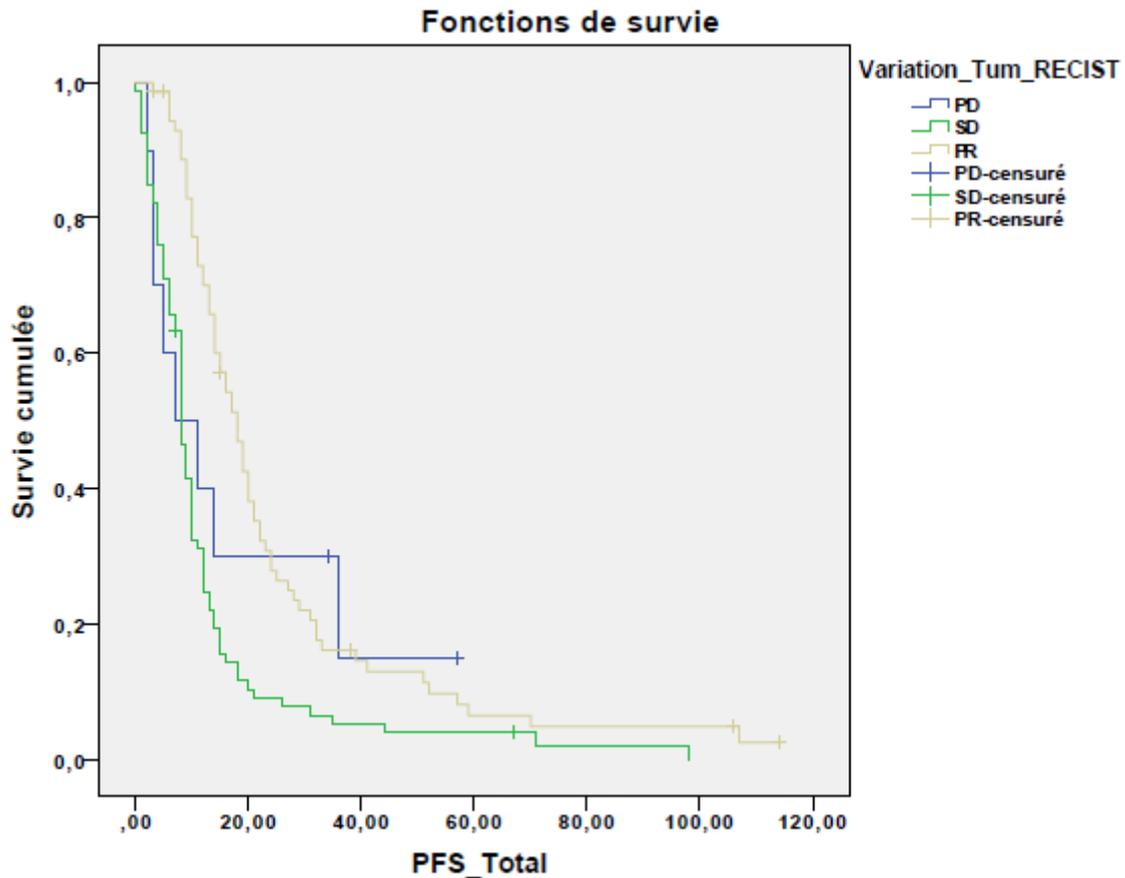
PFS = progression-free survival (en mois)

La médiane de changement de la charge hépatique tumorale définissant la réponse était de -26%.

Répondeur : changement du minimum à -26% / Non répondeur : changement de -25% au maximum.

Médiane de survie sans progression de 8 mois [IC 95% 7-9] pour les non répondeurs et de 18 mois [IC 95% 15-21] pour les répondeurs ( $p < 0,001$ )

Figure 14 Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression (PFS) en mois selon la réponse au traitement intra-artériel (par évaluation 3D) catégorisée selon les seuils de RECIST



PFS = progression-free survival en mois

PD = progressive disease, SD = stable disease, PR = partial response

Médiane de survie sans progression de 7 mois [IC 95% 0-16] pour les progresseurs (PD), de 8 mois [IC 95% 7-9] pour les patients stables (SD) et de 18 mois [IC 95% 15-21] pour les répondeurs (PR) ( $p < 0,001$ )

#### 4.5 Analyse multivariée

Le Tableau 9 résume les données des analyses multivariées.

Pour la progression globale, un modèle de Cox incluant le grade tumoral, le sexe des patients, un traitement antérieur et la réponse tumorale définie selon la médiane de changement de charge tumorale hépatique de -26% identifiait le grade ( $p=0,030$ ), un traitement antérieur ( $p=0,001$ ) et une absence de réponse tumorale ( $p < 0,001$ ) comme étant associés à une survie sans progression plus courte.

Pour la progression hépatique, un modèle de Cox incluant le grade tumoral, le site de la tumeur primitive, un traitement antérieur et la réponse tumorale définie selon la médiane de changement de charge tumorale hépatique de -26% identifiait un traitement antérieur ( $p < 0,001$ ) et une absence de réponse tumorale ( $p = 0,002$ ) comme étant associés à une survie sans progression plus courte.

Des résultats similaires étaient obtenus en utilisant la réponse objective selon RECIST.

**Tableau 9 Analyse multivariée pour la prédiction de la survie sans progression globale, et la survie sans progression hépatique (modèle de Cox).**

<b>Survie sans progression globale</b>			
<b>Modèle 1</b>	<b>Hazard ratio</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valeur de p</b>
Grade	1,42	1,04-1,96	0,030
Sexe			0,189
Traitement antérieur	1,81	1,28-2,53	0,001
Changement > - 26% de la charge tumorale hépatique	0,51	0,36-0,71	<0,001
<b>Modèle 2</b>			
Grade	1,43	1,04-1,96	0,026
Sexe			0,389
Traitement antérieur	1,84	1,31-2,58	<0,001
Réponse objective selon RECIST	0,53	0,38-0,76	<0,001
<b>Survie sans progression hépatique</b>			
<b>Modèle 1</b>	<b>Hazard ratio</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valeur de p</b>
Grade			0,531
Tumeur primitive			0,262
Traitement antérieur	2,08	1,40-3,11	<0,001
Changement > - 26% de la charge tumorale hépatique	0,56	0,37-0,83	0,004
<b>Modèle 2</b>			
Grade			0,533
Tumeur primitive			0,213
Traitement antérieur	2,12	1,41-3,71	<0,001
Réponse objective selon RECIST	0,54	0,37-0,81	0,002

IC 95% intervalle de confiance à 95%

## 6. Discussion

---

L'objectif de notre étude était d'évaluer une approche volumétrique de la réponse tumorale au scanner chez les patients atteints de TNE digestive et traités par CEIAH/EIAH. Nous avons montré que la diminution du volume tumoral hépatique après CEIAH/EIAH permettait de prédire la survie sans progression globale et la survie sans progression hépatique. L'évaluation 3D de la charge tumorale hépatique apparaît comme biomarqueur scanographique précoce de survie chez ces patients.

Les analyses de survie effectuées sur notre population sont en accord avec les données de la littérature, notamment avec la dernière série de référence publiée sur le sujet par Chen et al en 2016. La survie sans progression médiane de notre population était de 12 mois (95 % IC 10–14 mois) contre 13,2 mois [IC95 % 10,2–16,2 mois], et la survie globale médiane de 63 mois [IC95 % IC 51-75] contre 48,2 mois [IC95 % 30,8–54,2] (44). Comme dans la majorité des études sur le sujet, la survie sans progression dans notre population était influencée par le grade tumoral ( $p=0,045$ ) et par l'administration de traitements antérieurs (précédente CEIAH/EIAH, chimiothérapie systémique, thérapie ciblée ou RIV) ( $p<0,001$ ), indicateur indirect de l'évolution de la maladie. La localisation de la tumeur primitive influençait la survie sans progression hépatique ( $p=0,005$ ) mais pas la survie sans progression globale contrairement à la plupart des études, notamment celle de Gupta et al en 2005 (45). L'explication tient probablement à notre méthode de classement des sites des tumeurs primitives (regroupement des TNE de plusieurs primitifs différents) et à la présence de TNE de primitif inconnu. Enfin, la technique d'embolisation (EIAH/CEIAH) n'avait pas d'influence sur la survie sans progression, en accord avec les résultats de la plupart des études sur le sujet, notamment celle de Fiore et al en 2014 (46).

L'évaluation quantitative de la charge tumorale hépatique après EIAH/CEIAH au scanner permettait de prédire la survie sans progression. Ainsi, en analyse univariée, et en utilisant un seuil de réponse à -26% (qui correspondait à la médiane de modification du volume tumoral dans notre

population) pour définir la réponse, la survie sans progression globale était de 8 mois [IC 95% 7-9] chez les non-répondeurs et de 18 mois [IC 95% 15-21] chez les répondeurs ( $p < 0,001$ ). De même, la survie sans progression hépatique était respectivement de 10 mois [IC 95% 8-12] et 20 mois [IC 95% 17-23] ( $p = 0,001$ ). Le critère de réponse était également retenu en analyse multivariée avec un HR à 0,51 [IC 95% 0,38-0,71] pour la survie sans progression globale ( $p < 0,001$ ) et un HR à 0,56 [IC 95% 0,37-0,83] pour la survie sans progression hépatique ( $p = 0,004$ ). Des résultats similaires étaient obtenus en utilisant les quartiles de la distribution des réponses, ou les seuils de réponse selon RECIST, assurant la pertinence clinique de notre méthode.

Des résultats similaires ont été rapportés dans la littérature concernant l'évaluation volumétrique en IRM (12)(13). Il faut cependant noter quelques différences importantes. La proportion de foie tumoral avant EIAH/CEIAH était plus faible dans notre étude, estimée à  $21\% \pm 11\%$  contre  $55\% \pm 11\%$  dans l'étude de Sahu et al en 2016(13). Cette différence pourrait être en partie expliquée par une moins bonne résolution en contraste du scanner, entraînant une sous-évaluation du volume tumoral hépatique en comparaison à l'IRM par les logiciels de segmentation qui utilise des approches de seuillage. La variation du volume tumoral hépatique induite par le traitement était également moins importante, avec une moyenne de réponse à  $-22\%$  dans notre étude contre  $-33\%$  dans la publication de Sahu et al en 2016 (13) Il n'a ainsi pas été possible d'appliquer le seuil de qEASL ( $-65\%$ ) à notre cohorte. Il faut enfin préciser que le calcul de la charge tumorale hépatique est à ce stade encore fastidieux et requiert l'utilisation de trois logiciels différents (l'un pour le recalage des séries sans injection et injectée, l'autre pour la génération d'un masque de segmentation hépatique, et le dernier pour le calcul à proprement parler de la charge tumorale hépatique). Par ailleurs, des données sur la reproductibilité de ces données manquent. La standardisation de cette approche volumétrique apparaît ainsi nécessaire afin de pouvoir généraliser son emploi, mais les résultats obtenus sont prometteurs.

L'évaluation de la réponse selon RECIST est à ce jour la référence pour les TNE mais souffre de plusieurs limites. L'obligation de sélection de lésions cibles en nombre limité est la règle alors que

l'atteinte hépatique dans les TNE est souvent bilobaire, avec des lésions coalescentes. L'approche volumétrique permet de s'affranchir de cette limite. Le seuil définissant la réponse selon RECIST est souvent décrit comme exigeant (diminution de 30% au moins de la taille des cibles), peu adapté à une maladie d'évolution lente comme les TNE notamment de bas grade (G1 et G2). Cependant dans notre étude, ce seuil est proche de la médiane de variation de la réponse volumique (-26%) et donne des résultats tout à fait satisfaisant. Ainsi, l'application des seuils utilisés par RECIST (PR si <-30%, SD si -30 à 20%, et PD si >20%) à notre approche volumétrique permettrait de correctement différencier les répondeurs des non-répondeurs, avec une survie sans progression globale de 7 mois [IC95% 0-16] et 8 mois [IC95% 7-9] pour les non répondeurs (PD et SD respectivement), contre 18 mois [IC95% 15-21] pour les répondeurs (PR) ( $p < 0,001$ )

Ce travail possède de nombreux atouts. Tout d'abord, notre cohorte de patients et leurs traitements par EIAH/CEIAH est significative avec 119 patients inclus et 161 traitements comprenant 241 procédures évalués. La période d'inclusion, étendue sur 12 ans (de 2006 à 2018) et la durée de suivi qui en découle sont longues, permettant de maximiser le nombre d'évènements statistiques évalués. Les patients ont tous été traités dans un centre expert selon une approche standardisée. Le nombre relativement faible de perdus de vue (29 patients sur 119, soit 24%) ayant malgré tout une durée moyenne de suivi de  $2,5 \pm 2$  ans contribue à la qualité des données.

Il est cependant important de préciser les limites de notre travail, principalement liées à son caractère rétrospectif. La consolidation de plusieurs procédures d'embolisation hépatique en un seul traitement selon un délai fixé par notre pratique courante (ici 6 mois maximum entre chaque procédure) ne correspond pas à une règle standardisée et partagée. Certains considéreront qu'au delà de 3 mois, il s'agit d'un nouveau traitement, quand d'autres considéreront qu'en l'absence de l'introduction d'une ligne de traitement différente, toutes les embolisations successives font partie d'un seul et même traitement, peu importe le délai entre chaque procédure ou la survenue d'une progression clinique ou radiologique (« *rechallenge* thérapeutique »). La définition de l'évènement « progression » est intrinsèquement liée à la méthode de regroupement des procédures et influe

directement sur les analyses de survie sans progression. Cela peut expliquer pourquoi la survie sans progression de notre population est de 12 mois (95 % IC 10–14 mois) soit la borne inférieure des données de la littérature, ou elle varie entre 12 et 18 mois (47)(45). Les délais des scanners avant et après traitement peuvent être considérés comme longs (3 mois avant et 4 mois après) et pourraient théoriquement entraîner une sous-estimation de la réponse. Cependant, cet état de fait correspond à la réalité de nos pratiques. Il s'agit par ailleurs de TNE bien différenciées majoritairement de grade 1 et 2, donc d'évolutivité relativement lente.

En conclusion, notre étude permet de valider l'utilisation de l'évaluation 3D de la charge tumorale hépatique au scanner comme biomarqueur précoce de réponse à la chimio-embolisation et à l'embolisation hépatique chez les patients atteints de TNE digestives. Quelques défis techniques subsistent, notamment liés aux logiciels de mesure existants, mais l'intégration de ces fonctionnalités dans un PACS permettrait de généraliser l'utilisation de cette méthode prometteuse.

## Bibliographie

---

1. Pavel M, Pavel M, Baudin E, et al. 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*. 2012;95(2):157–176.
2. Rindi G, D’Adda T, Froio E, Fellegara G, Bordi C. Prognostic Factors in Gastrointestinal Endocrine Tumors. *Endocr Pathol*. 2007;18(3):145–149.
3. Elias D, Lasser P, Ducreux M, et al. Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors: A 15-year single center prospective study. *Surgery*. 2003;133(4):375–382.
4. Vogl TJ, Naguib NNN, Zangos S, Eichler K, Hedayati A, Nour-Eldin N-EA. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: Interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur J Radiol*. 2009;72(3):517–528.
5. de Mestier L, Zappa M, Hentic O, Vilgrain V, Ruszniewski P. Liver transarterial embolizations in metastatic neuroendocrine tumors. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(4):459–471.
6. Steward MJ, Warbey VS, Malhotra A, Caplin ME, Buscombe JR, Yu D. Neuroendocrine Tumors: Role of Interventional Radiology in Therapy. *RadioGraphics*. Radiological Society of North America; 2008;28(4):1131–1145.
7. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Response Assess Solid Tumours RECIST Version 11 Support Pap*. 2009;45(2):228–247.
8. Gonzalez-Guindalini FD, Botelho MPF, Harmath CB, et al. Assessment of Liver Tumor Response to Therapy: Role of Quantitative Imaging. *RadioGraphics*. Radiological Society of North America; 2013;33(6):1781–1800.
9. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30(01):052–060.
10. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol*. 2001;35(3):421–430.
11. Chapiro J, Duran R, Lin M, et al. Early survival prediction after intra-arterial therapies: a 3D quantitative MRI assessment of tumour response after TACE or radioembolization of colorectal cancer metastases to the liver. *Eur Radiol*. 2015/01/31 ed. 2015;25(7):1993–2003.
12. Gowdra Halappa V, 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*. Radiological Society of North America; 2013;266(2):502–513.
13. Sahu S, Scherthaner 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*. Radiological Society of North America; 2016;283(3):883–894.

14. Walter T, Scoazec J-Y, Lepage C. Epidemiology of digestive neuroendocrine tumors with focus on French data. *Hepato-Gastro*. 2013;20:160–166.
15. Hallet J, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. John Wiley & Sons, Ltd; 2015;121(4):589–597.
16. de Mestier L, Deguelte-Lardièrre S, Brixi H, Kianmanesh R, Cadiot G. Tumeurs neuroendocrines digestives. *Rev Médecine Interne*. 2016;37(8):551–560.
17. Scoazec J-Y, Couvelard A. Tumeurs neuroendocrines du tube digestif et du pancréas : ce que le pathologiste doit savoir et doit faire en 2014. *Ann Pathol*. 2014;34(1):40–50.
18. Lloyd R, Osamura R, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Report No.: Volume 10, 4th Edition. .
19. de Mestier L, Hentic O, Ruzsniwski P. Tumeurs neuroendocrines pancréatiques. *Hépatogastro Oncol Dig*. 2017;24(9):947–966.
20. 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. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2008;26(18):3063–3072.
21. O Hentic, A Couvelard, V Rebours, et al. Ki-67 index, tumor differentiation, and extent of liver involvement are independent prognostic factors in patients with liver metastases of digestive endocrine carcinomas. *Endocr Relat Cancer*. Bristol, UK: Society for Endocrinology; 2011;18(1):51–59.
22. Ulrich-Frank Pape, Uta Berndt, Jacqueline Müller-Nordhorn, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. Bristol, UK: Society for Endocrinology; 2008;15(4):1083–1097.
23. 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 Oncol*. 2017;3(10):1335–1342.
24. Asnacios A, Courbon F, Rochaix P, et al. Indium-111–Pentetreotide Scintigraphy and Somatostatin Receptor Subtype 2 Expression: New Prognostic Factors for Malignant Well-Differentiated Endocrine Tumors. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2008;26(6):963–970.
25. de Mestier L, Lepage C, Eric Baudin, et al. Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis*. 2020;52(5):473–492.
26. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2009;27(28):4656–4663.
27. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2014;371(3):224–233.

28. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [<sup>177</sup>Lu-DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res.* 2017;23(16):4617.
29. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):e8–e21.
30. Zappa M, Abdel-Rehim M, Hentic O, Vullierme M-P, Ruszniewski P, Vilgrain V. Liver-directed therapies in liver metastases from neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Target Oncol.* 2012;7(2):107–116.
31. de Baere T, Frederic Deschamps, Lambros Tselikas, et al. GEP-NETS UPDATE: Interventional radiology: role in the treatment of liver metastases from GEP-NETS. *Eur J Endocrinol.* Bristol, UK: Bioscientifica Ltd; 2015;172(4):R151–R166.
32. Kim DY, Ryu HJ, Choi JY, et al. Radiological response predicts survival following transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* John Wiley & Sons, Ltd; 2012;35(11):1343–1350.
33. Varker KA, Martin EW, Klemanski D, Palmer B, Shah MH, Bloomston M. Repeat Transarterial Chemoembolization (TACE) for Progressive Hepatic Carcinoid Metastases Provides Results Similar to First TACE. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(12):1680–1685.
34. Dong XD, Carr BI. Hepatic artery chemoembolization for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: a long-term follow-up in 123 patients. *Med Oncol.* 2011;28(1):286–290.
35. Del Prete M, Fiore F, Modica R, et al. Hepatic arterial embolization in patients with neuroendocrine tumors. *J Exp Clin Cancer Res.* 2014;33(1):43.
36. 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. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(2):450–459.
37. Gregory J, Dioguardi Burgio M, Corrias G, Vilgrain V, Ronot M. Evaluation of liver tumour response by imaging. *JHEP Rep Innov Hepatol.* Elsevier; 2020;2(3):100100–100100.
38. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet.* 2011;378(9808):2005–2012.
39. de Mestier L, Clarisse Dromain, Gaspard d'Assignies, et al. Evaluating digestive neuroendocrine tumor progression and therapeutic responses in the era of targeted therapies: state of the art. *Endocr Relat Cancer.* Bristol, UK: Bioscientifica Ltd; 2014;21(3):R105–R120.
40. Dioguardi Burgio M, Ronot M, Bruno O, et al. Correlation of tumor response on computed tomography with pathological necrosis in hepatocellular carcinoma treated by chemoembolization before liver transplantation. *Liver Transpl.* John Wiley & Sons, Ltd; 2016;22(11):1491–1500.
41. Zappa M, Olivia Hentic, Marie-Pierre Vullierme, et al. Is visual radiological evaluation of liver tumour burden in patients with neuroendocrine tumours reproducible? *Endocr Connect.* Bristol, UK: Bioscientifica Ltd; 2017;6(1):33–38.

42. Luo Y, Ameli S, Pandey A, et al. Semi-quantitative visual assessment of hepatic tumor burden can reliably predict survival in neuroendocrine liver metastases treated with transarterial chemoembolization. *Eur Radiol.* 2019;29(11):5804–5812.
43. Khalilzadeh O, Baerlocher M, Shyn PB. Proposal of a New Adverse Event Classification by the Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(10):1432–1437.
44. Chen JX, Rose S, White SB, et al. Embolotherapy for Neuroendocrine Tumor Liver Metastases: Prognostic Factors for Hepatic Progression-Free Survival and Overall Survival. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(1):69–80.
45. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Cancer.* 2005;104(8):1590–1602.
46. Fiore F, Del Prete M, Franco R, et al. Transarterial embolization (TAE) is equally effective and slightly safer than transarterial chemoembolization (TACE) to manage liver metastases in neuroendocrine tumors. *Endocrine.* 2014;47(1):177–182.
47. Hur S, Chung JW, Kim H-C, et al. Survival Outcomes and Prognostic Factors of Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatic Neuroendocrine Metastases. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24(7):947–956.

## Table des figures

---

Figure 1 Fréquence des tumeurs neuroendocrines en fonction de leur origine.....	16
Figure 2 Scanner illustrant le caractère richement vascularisé des métastases hépatiques de TNE....	20
Figure 3 Différentes modalités d'imagerie en coupe dans le bilan des TNE digestives .....	22
Figure 4 Différentes modalités d'imagerie nucléaire dans le bilan des TNE digestives .....	23
Figure 5 Algorithme de prise en charge thérapeutique des TNE digestives métastatiques non résecables selon le thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) (25).....	26
Figure 6 Exemple de segmentation 3D du foie par logiciel prototype Medisys.....	38
Figure 7 Exemple de mesure de volume tumoral hépatique par logiciel prototype 3D qEASL .....	38
Figure 8 Diagramme de flux .....	42
Figure 9 Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression (PFS) en mois .....	47
Figure 10 Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression hépatique (PFS hépatique) en mois	48
Figure 11 Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression globale (PFS) en mois selon le grade tumoral .....	50
Figure 12 Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression globale (PFS) en mois selon l'existence de traitements préalables .....	51
Figure 13 Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression (PFS) en mois selon la réponse au traitement intra-artériel (par évaluation 3D) catégorisée selon la médiane du changement de la charge tumorale hépatique .....	54
Figure 14 Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression (PFS) en mois selon la réponse au traitement intra-artériel (par évaluation 3D) catégorisée selon les seuils de RECIST.....	55

## Table des tableaux

---

Tableau 1 Les différents syndromes hormonaux des TNE et leurs traitements. ....	18
Tableau 2 Classification OMS 2017 des TNE. ....	19
Tableau 3 Définition des principaux critères d'évaluation des tumeurs hépatiques à l'imagerie. ....	32
Tableau 4 Caractéristiques des patients à l'inclusion. ....	43
Tableau 5 Caractéristiques des traitements intra-artériels ....	45
Tableau 6 Survie sans progression (PFS) après traitement intra-artériel hépatique. ....	46
Tableau 7 Survie sans progression (PFS) selon les caractéristiques des patients, des tumeurs et des traitements. ....	49
Tableau 8 Survie sans progression (PFS) selon la réponse à l'imagerie par évaluation 3D.....	53
Tableau 9 Analyse multivariée pour la prédiction de la survie sans progression globale, et la survie sans progression hépatique (modèle de Cox). ....	56

Evaluation 3D de la charge tumorale hépatique : un biomarqueur scanographique précoce de survie après chimio-embolisation ou embolisation hépatique chez les patients suivis pour TNE digestives

**Objectif :** Evaluer l'analyse quantitative de la charge tumorale hépatique (CTH) au scanner pour prédire la survie sans progression de patients avec métastases hépatiques (MH) de tumeur neuroendocrine (TNE) digestives traitées par chimio-embolisation (CEIAH) ou embolisation intra-artérielle hépatique (EIAH).

**Méthode :** Etude rétrospective de 119 patients (61 hommes (51%), âge moyen 59±11 ans) avec MH de TNE ayant reçu 161 traitements intra-artériels hépatiques de 2006 à 2018 dans notre centre. La CTH (en %) a été calculée à partir des phases artérielles des scanners avant et après traitement à l'aide de logiciel 3D spécifiques. La médiane de variation de la CTH séparait les répondeurs des non-répondeurs. L'influence de la réponse sur la survie sans progression (PFS) hépatique et globale a été évaluée (Log rank, Cox-Mantel).

**Résultats :** La variation médiane de la CTH était de -26% ± 25% [min-max -75;+89]. Les PFS médiane globale et hépatique étaient estimées à 12 mois [IC95% 10-14] et 16 mois [IC95% 13-19]. Elles étaient plus longues chez les répondeurs (variation CTH ≤ -26%) que chez les non répondeurs : 18 [IC95% 15-21] vs. 8 mois [IC95% 7-9], p<0,001, et 20 [IC95% 17-21] vs. 10 mois [IC95% 8-12], p=0,001, respectivement. Un modèle de Cox identifiait la réponse tumorale HR 0,51 [IC95% 0,36-0,71], le grade tumoral HR 1,42 [IC95% 1,04-1,96] et un traitement antérieur HR 1,81 [IC95% 1,28-2,53] comme associés à la PFS.

**Conclusion :** L'évaluation quantitative de la CTH au scanner permet de prédire la survie sans progression globale et hépatique de patients avec MH de TNE traitées par CEIAH/EIAH, et ce de manière précoce après le traitement.

Mots clés (français) : TNE, chimio-embolisation hépatique, embolisation hépatique, RECIST, évaluation volumétrique, charge tumorale hépatique, 3D, survie sans progression

3D evaluation of liver tumor burden on CT scan after TACE or TAE can serve as an early survival biomarker in patients with GEP-NETs

**Objective:** To assess the value of quantitative analysis of liver tumor burden (LTB) on CT after trans-arterial embolization (TAE) or chemo-embolization (TACE), for the prediction of progression-free survival in patients with liver metastases of gastro-entero-pancreatic neuro-endocrine tumors (GEP-NET).

**Methods:** Retrospective study of 119 patients (61 men (51%), mean age 59 ± 11 years old) with liver metastases of GEP-NET treated with 161 TAE or TACE from 2006 to 2018 in our tertiary care center. LTB (in %) was measured on arterial phase CT scan before and after treatment, as more than 2 standard deviations in the signal intensity of a region of interest in normal liver with the help of specific 3D softwares. Median variation in LTB (in %) separated responders from non-responders. Influence of volumetric response on total and hepatic progression-free-survival (PFS) was assessed (Log rank, Cox mantel)

**Results:** Median LTB variation was -26% ± 25% [min-max -75;+89]. Total and hepatic median PFS were estimated around 12 months (IC95% 10-14) and 16 months (IC95% 13-19). They were longer in responders (LTB variation ≤ -26%) than in non-responders: 18 months (IC95% 15-21) vs. 8 months (IC95% 7-9), p<0,001, and 20 months (IC95% 17-21) vs. 10 months (IC95% 8-12) p=0,001. A cox-model identified tumor response (HR 0,51 [IC95% 0,36-0,71]), tumor grade (HR 1,42 [IC95% 1,04-1,96]) and previous treatments (HR 1,81 [IC95% 1,28-2,53]) as independently associated with PFS.

**Conclusion:** Quantitative analysis of LTB on CT can help predict hepatic and total PFS shortly after TAE/TACE in patients with GEP-NET liver metastases.

Keywords (english): NET, TACE, TAE, RECIST, 3D evaluation, CT-scan, progression free survival

Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'Ecole de Médecine  
75270 Paris cedex 06