



**HAL**  
open science

**Dosimétrie personnalisée en radiothérapie interne sélective : comparaison de la segmentation du volume perfusé basée sur le cone-beam CT versus la TEMP/TDM aux 99mTc-MAA**

Manuel Martin

► **To cite this version:**

Manuel Martin. Dosimétrie personnalisée en radiothérapie interne sélective : comparaison de la segmentation du volume perfusé basée sur le cone-beam CT versus la TEMP/TDM aux 99mTc-MAA. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02975190

**HAL Id: dumas-02975190**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02975190>**

Submitted on 22 Oct 2020

**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.

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
Spécialité Radiodiagnostic et Imagerie médicale

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2020  
Par **MANUEL MARTIN**  
Né le 17 mai 1990, à Genève

**DOSIMÉTRIE PERSONNALISÉE EN RADIOTHÉRAPIE INTERNE SÉLECTIVE :  
COMPARAISON DE LA SEGMENTATION DU VOLUME PERFUSÉ BASÉE SUR  
LE CONE-BEAM CT VERSUS LA TEMP/TDM AUX <sup>99m</sup>Tc-MAA**

**Directeur de la thèse**  
Dr. Jean-Baptiste Pinaquy

**Rapporteur de la thèse**  
Pr. Alban Denys

**Membres du jury**

Pr. Hervé Trillaud	Président
Pr. Laurence Bordenave	Juge
Pr. Elif Hindié	Juge
Dr. Jean-Baptiste Pinaquy	Juge
Dr. Panteleimon Papadopoulos	Juge

# REMERCIEMENTS

## Au président du jury

### **Monsieur le Professeur Hervé Trillaud**

Je suis très honoré de vous voir présider cette thèse.  
Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère et respectueuse reconnaissance.

## Aux membres du jury

### **Madame le Professeur Laurence Bordenave**

Merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

### **Monsieur le Professeur Elif Hindié**

Vous avez accepté avec spontanéité de juger ce travail. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

### **Monsieur le Docteur Panteleimon Papadopoulos**

Tu me fais l'honneur d'accepter de juger ce travail. Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité et tes précieux conseils.

## A mon directeur de thèse

### **Monsieur le Docteur Jean-Baptiste Pinaquy**

Tu es à l'origine de ce travail. Merci pour ton aide, ton soutien et ton enthousiasme tout au long de cette thèse. Sois assuré de ma sincère reconnaissance.

## **Au rapporteur de thèse**

**Monsieur le Professeur Alban Denys**

Vous avez accepté d'être le rapporteur de ce travail et vous me faites ainsi bénéficier de vos compétences et de votre expertise.

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

## **Enfin, je n'oublie pas :**

**Monsieur le Docteur Arnaud Hocquelet**

Merci pour ton aide précieuse qui m'a permis de mener à bien cette étude. Merci pour ton expertise, ta rigueur scientifique et ta réactivité. Sois assuré de mon profond respect.

## **A ces personnes qui comptent :**

A mes parents, pour avoir toujours cru en moi, pour votre soutien permanent. Merci de votre amour. Maman, merci d'avoir toujours été aussi présente malgré la distance. Papa, merci de m'avoir ramené à la gare en cet été 2010... tu as su me remettre sur les rails lorsque j'en ai eu besoin, sans cela cette thèse n'aurait sans doute jamais existé.

A mes frères, à cette complicité qui est source de tellement de bonheur, je vous aime les bros. Mallo, merci pour ta contribution, tes talents indéniables de graphic designer, et pour avoir à chaque fois compris directement ce que j'attendais !

A Alexia, merci d'être là tout simplement. Merci d'être toi, avec ta personnalité, ta joie de vivre et ton brin de folie. Merci pour tous ces beaux moments de vie passés ensemble, et tous ceux à venir. Tu m'as supporté durant ce travail ; à mon tour de te rendre la pareille !

A ma deuxième famille, Christine, Célia et maintenant Vincent. Merci pour tous ces moments de joie ensemble !

A mon parrain, Robert, je suis très heureux que nous ayons pu renouer les liens.

A tous mes amis, et notamment :

A mon ami de longue date, le seul et l'unique, Sancho de Cuba.

A l'équipe de Thaïlande et Saint-Sébastien, tellement de joie avec vous les gars !

A Cintia, merci pour cette belle amitié.

A mes amis de Monaco, JP, Tom...et les autres !

Au noyau niçois de Bordeaux,

A mes compères de D4, Basel, Alex, Justine

A Thomas et Marie, on ne pouvait pas rêver à de meilleurs colocs pour démarrer cette grande aventure qu'est l'internat !

A la promotion 2017 de radio de Bordeaux, qui comporte peu de membres, mais de qualité.

A tous les autres internes et chefs de Bordeaux qui rendent cet internat si plaisant !

Enfin, dédicace à Carnaval Café, lieu très sympathique pour boire un verre dans le centre de Bordeaux... ou pour écrire une thèse.

<b>RÉSUMÉ EN FRANÇAIS .....</b>	<b>8</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX .....</b>	<b>10</b>

## **PARTIE I : INTRODUCTION**

<b>1 LE CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE.....</b>	<b>13</b>
1.1 ÉPIDEMIOLOGIE.....	13
1.2 DIAGNOSTIC .....	13
1.3 STADIFICATION .....	14
1.4 STRATEGIES THERAPEUTIQUES.....	15
1.4.1 Thérapies curatives.....	15
1.4.2 Thérapies intra-artérielles.....	16
1.4.3 Thérapies systémiques .....	16
1.5 PRONOSTIC .....	17
<b>2 RADIOTHÉRAPIE INTERNE SÉLECTIVE .....</b>	<b>19</b>
2.1 PRINCIPE GENERAL.....	19
2.2 YTTRIUM-90.....	20
2.3 DESCRIPTION DES MICROSPHERES .....	21
2.3.1 Microsphères en résine.....	21
2.3.2 Microsphères en verre .....	21
2.3.3 Comparaison des deux types de microsphères .....	22
2.4 PRINCIPALES ETAPES DU TRAITEMENT .....	24
2.4.1 Sélection des patients.....	24
2.4.2 Phase de simulation ou « work-up ».....	25
2.4.3 Phase de traitement .....	26
2.5 RADIOTHERAPIE INTERNE SELECTIVE VERSUS AUTRES STRATEGIES THERAPEUTIQUES .....	26
2.5.1 Versus sorafénib .....	27
2.5.2 Versus chimioembolisation.....	27
<b>3 DOSIMÉTRIE EN RADIOTHÉRAPIE INTERNE SÉLECTIVE.....</b>	<b>29</b>
3.1 INTRODUCTION.....	29
3.2 MODELES DOSIMETRIQUES.....	30
3.2.1 Modèle BSA .....	30
3.2.2 Formalisme de la dosimétrie interne.....	30
3.2.3 Dosimétrie à l'échelle de l'organe .....	31
3.2.3.1 Modèle monocompartimental.....	31
3.2.3.2 Modèle multicompartimental .....	32
3.2.4 Dosimétrie à l'échelle du voxel .....	33
3.3 RELATION DOSE ABSORBEE-EFFET .....	34
3.4 COMPARAISON DOSIMETRIE PRE-THERAPEUTIQUE ET POST-THERAPEUTIQUE .....	36
3.5 DOSIMETRIE PERSONNALISEE.....	37
3.5.1 Modalités d'imageries utilisées pour la réalisation d'une dosimétrie personnalisée.....	38
3.5.1.1 Imagerie anatomique de référence.....	38

3.5.1.2	Tomographie par émission monophotonique .....	38
3.5.1.3	Tomographie par émission de positons .....	38
3.5.1.4	Cone-beam CT.....	38
3.5.2	<i>Recalage des examens</i> .....	40
3.5.3	<i>Segmentation des volumes d'intérêts</i> .....	40
3.5.3.1	Méthode.....	40
3.5.3.2	Études .....	43
3.5.4	<i>Évaluation dosimétrique</i> .....	46
3.6	SCENARIOS CLINIQUES .....	47
<b>4</b>	<b>STATISTIQUES .....</b>	<b>49</b>
4.1	COMPARAISON DE DEUX METHODES DE MESURE.....	49
4.2	ERREURS CLASSIQUES .....	50
4.3	QUANTIFICATION NUMERIQUE ET GRAPHIQUE DE LA CONCORDANCE DE DEUX SERIES DE MESURES ...	50
4.3.1	<i>Le coefficient de concordance de Lin</i> .....	50
4.3.2	<i>Méthode de Bland et Altman</i> .....	51
4.3.3	<i>Régression de Passing et Bablok</i> .....	52
<b><u>PARTIE II : ARTICLE</u></b>		
ARTICLE ORIGINAL .....		55
<b><u>PARTIE III : CONCLUSION GÉNÉRALE</u></b>		
CONCLUSION GÉNÉRALE.....		76
BIBLIOGRAPHIE .....		78
SERMENT D'HIPPOCRATE.....		85

## RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

**Objectif :** Comparer la fiabilité et la précision des prédictions dosimétriques pré-thérapeutiques obtenues en utilisant le volume perfusé du cone-beam CT (CBCT), par rapport à celui évalué grâce à la tomographie par émission monophotonique (TEMP/TDM) après injection de macroagregats d'albumine humaine (MAA) marqués au technétium-99 métastable ( $^{99m}\text{Tc}$ ), chez des patients atteints de carcinomes hépatocellulaires traités par microsphères en verre chargées d'yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ).

**Matériel et méthodes :** 17 procédures de radiothérapie interne sélective ont été analysées de façon rétrospective. La dosimétrie pré-thérapeutique a été réalisée à partir de la TEMP/TDM aux  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA en utilisant soit le CBCT soit la TEMP/TDM aux  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA pour définir le volume perfusé. La dosimétrie post-thérapeutique a été effectuée en utilisant la TEMP/TDM ou TEP/TDM aux microsphères chargées d'yttrium-90. Le foie total, le foie sain, et le volume tumoral ont été segmentés en utilisant une imagerie anatomique (TDM ou IRM). Les doses moyennes absorbées à la tumeur ( $D_T$ ), et au foie perfusé ( $D_{PL}$ ) ont été calculées. La répétabilité et la reproductibilité inter-observateur ont été estimées par le coefficient de concordance de Lin ( $\rho_c$ ). Les différences des doses absorbées entre la dosimétrie pré et post-thérapeutique ont été appréciées par une méthode de Bland et Altman adaptée (pour des variables non normées). Une recherche de biais proportionnel a été effectuée par une régression de Passing et Bablok.

**Résultats :** La répétabilité et la reproductibilité inter-observateur étaient bonnes à excellentes ( $\rho_c$  0.80-0.99) pour toutes les mesures réalisées utilisant les deux méthodes. Par comparaison à la dosimétrie post-thérapeutique, les différences médianes (Q1 ; Q3) étaient de 5.8 Gy (-12.7 ; 16.1) et 5.6 Gy (-13.6 ; 10.2) pour la  $D_{PL}$ -CBCT et  $D_{PL}$ - $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-TEMP/TDM, respectivement. Les différences médianes étaient de 1.6 Gy (-29 ; 7.53) et 9.8 Gy (-28.4 ; 19.9) pour la  $D_T$ -CBCT et  $D_T$ - $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-TEMP/TDM, respectivement. Les deux méthodes d'évaluation dosimétrique pré-thérapeutique étaient impactées par un biais proportionnel, avec une tendance à la surestimation de la  $D_{PL}$  et  $D_T$  aux doses les plus élevées.

**Conclusion :** Le CBCT semble être une méthode fiable pour la segmentation du volume perfusé en dosimétrie pré-thérapeutique mais n'améliore pas la précision de la prédiction dosimétrique par rapport à la TEMP/TDM aux  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA.

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ALARA : As low as reasonably achievable

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer

BSA : Body surface area

CBCT : Cone-beam computed tomography

CCL : Coefficient de concordance de Lin

CHC : Carcinome hépatocellulaire

DSA : Digital subtraction angiography

EASL : European Association for the Study of the Liver

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

HDV : Histogramme dose-volume

LSF : Lung shunt fraction

MIRD : Medical internal radiation dose

NAFLD : Non-alcoholic fatty liver disease

OMS : Organisation mondiale de la santé

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RTIS : Radiothérapie interne sélective

TACE : Transarterial chemoembolization

TEMP : Tomographie par émission monophotonique

TEP : Tomographie par émission de positons

T/N : Tumor-to-normal tissue ratio

VOI : Volume of interest

<sup>99m</sup>Tc-MAA : Macroagrégats d'albumine marqués au technétium-99 métastable

# LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

## **FIGURES**

- Figure 1. Illustration d'un carcinome hépatocellulaire infiltrant le secteur antérieur droit, apparaissant hypervascularisé au temps artériel (A), avec « wash-out » au temps portal (B). Présence d'un thrombus tumoral de la branche sectorielle antérieure droite. .... 13
- Figure 2. Algorithme de prise en charge du CHC selon la BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) adapté à la stratégie thérapeutique recommandée par l'EASL (European Association for the Study of the Liver) (3). .... 14
- Figure 3. Illustration d'une procédure de radiothérapie interne sélective (images issues de la vidéo promotionnelle TheraSphere®, disponible sur <https://www.bostonscientific.com/en-US/products/cancer-therapies/therasphere-y90-glass-microspheres.html>). .... 20
- Figure 4. Principales étapes de la radiothérapie interne sélective (10). .... 24
- Figure 5. Courbes de survie de l'essai DOSISPHERES avec en bleu (« bras dosimétrie personnalisée ») et en gris (« bras dosimétrie standard ») (41). .... 35
- Figure 6. Illustration d'un cone-beam CT en salle de radiologie interventionnelle (A) et modélisation du faisceau conique (B) (51). .... 39
- Figure 7. Illustration des deux types de méthodes réalisées pour définir le volume perfusé en dosimétrie pré-thérapeutique : à partir du CBCT (A) ou à partir de la TEMP/TDM aux <sup>99m</sup>Tc-MAA (B) .... 43
- Figure 8. Graphiques de Bland et Altman pour l'évaluation de la concordance inter-observateur des séries de mesures de la dose absorbée à la tumeur, issus de l'article original de Meyers et al. (58). .... 45
- Figure 9. Résumé des principales étapes en dosimétrie personnalisée à l'aide du logiciel Simplicit90Y™. .... 47
- Figure 10. Illustration des scénarios cliniques en RTIS (62). .... 48
- Figure 11. Graphiques issus du guide pratique de validation statistique de méthodes de mesures (66). Illustration d'un manque de concordance : en lien avec à un manque d'exactitude (A), ou d'un manque de précision (B) d'une méthode testée par comparaison à une méthode de référence. .... 51

## **TABLEAUX**

Tableau 1. Caractéristiques des deux types de microsphères chargées d'yttrium-90 (13) ..... 23

Tableau 2. Critères d'éligibilité et contre-indications classiques à la RTIS (15). ..... 25

Tableau 3. Présentation des deux groupes étudiés de l'essai DOSISPHERES (41)..... 35

## **PARTIE I : INTRODUCTION GÉNÉRALE**

# 1 LE CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE

## 1.1 Épidémiologie

Les cancers primitifs du foie sont la 4<sup>ème</sup> cause la plus fréquente de décès par cancer dans le monde et occupent la 6<sup>ème</sup> place en termes de cas incidents. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que plus d'un million de patients décéderont d'un cancer hépatique en 2030. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente plus de 80% des tumeurs primitives du foie (1).

Le CHC se développe majoritairement sur hépatopathie sous-jacente, le plus souvent au stade de cirrhose. L'épidémiologie se modifie peu à peu, avec une diminution des causes virales et une part de plus en plus importante des stéatopathies hépatiques non alcooliques (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD en anglais) (1). A noter que dans le cadre des NAFLD, une part non négligeable (près de 40%) des CHC surviennent en l'absence de cirrhose (2).

## 1.2 Diagnostic

Chez les patients cirrhotiques le diagnostic de CHC peut être porté sur des critères non-invasifs, uniquement valables dans des conditions techniques et d'interprétation rigoureuses. En effet, une hypervascularisation au temps artériel « wash-in » associée à un lavage « wash-out » au temps portal ou tardif sur un nodule  $\geq 1$ cm à l'aide d'une imagerie en coupes multiphasique (TDM ou IRM) peut permettre le diagnostic. Dans les autres cas et chez les patients non-cirrhotiques une preuve histologique doit être obtenue (3).

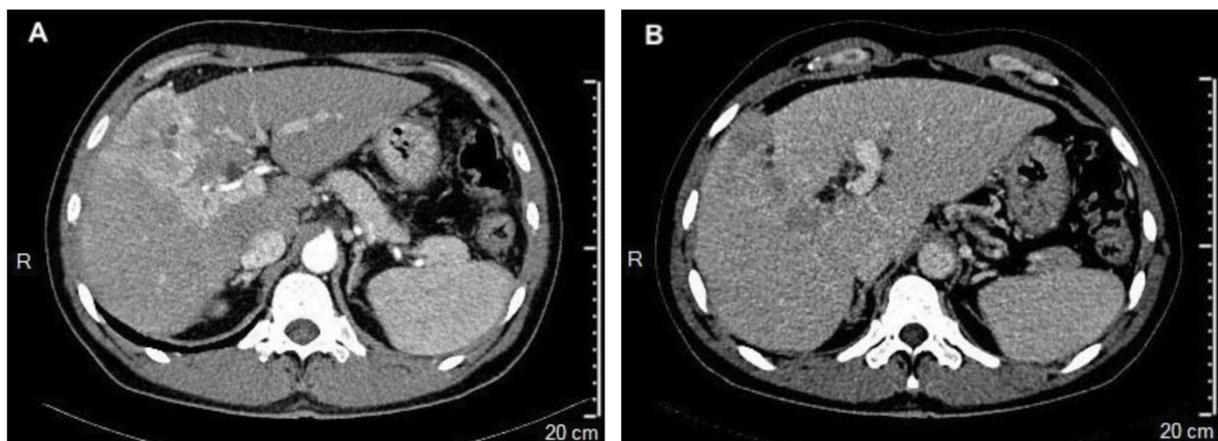


Figure 1. Illustration d'un carcinome hépatocellulaire infiltrant le secteur antérieur droit, apparaissant hypervascularisé au temps artériel (A), avec « wash-out » au temps portal (B). Présence d'un thrombus tumoral de la branche sectorielle antérieure droite.

### 1.3 Stadification

La stadification du CHC est au cœur de la prise en charge comme outil d'aide à la décision clinique et pour évaluation pronostique. Dans cette optique une approche algorithmique est utile et la classification établie par la Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) est la plus utilisée et la mieux validée dans les pays occidentaux (3).

Celle-ci considère plusieurs paramètres pour établir son algorithme, à savoir :

- Stade tumoral (taille, nombre)
- Fonction hépatique sous-jacente (évaluée selon le score Child-Pugh)
- Envahissement extra-hépatique
- État général (évalué à partir de l'échelle issue de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG))

Ces différentes données permettent une catégorisation du CHC en 5 stades :

- Très précoce (Stade 0) et précoce (Stade A) : possibilité d'un traitement curateur
- Intermédiaire (Stade B) : possibilité d'un traitement loco-régional intra-artériel
- Avancé (Stade C) : possibilité d'un traitement systémique
- Palliatif (Stade D)

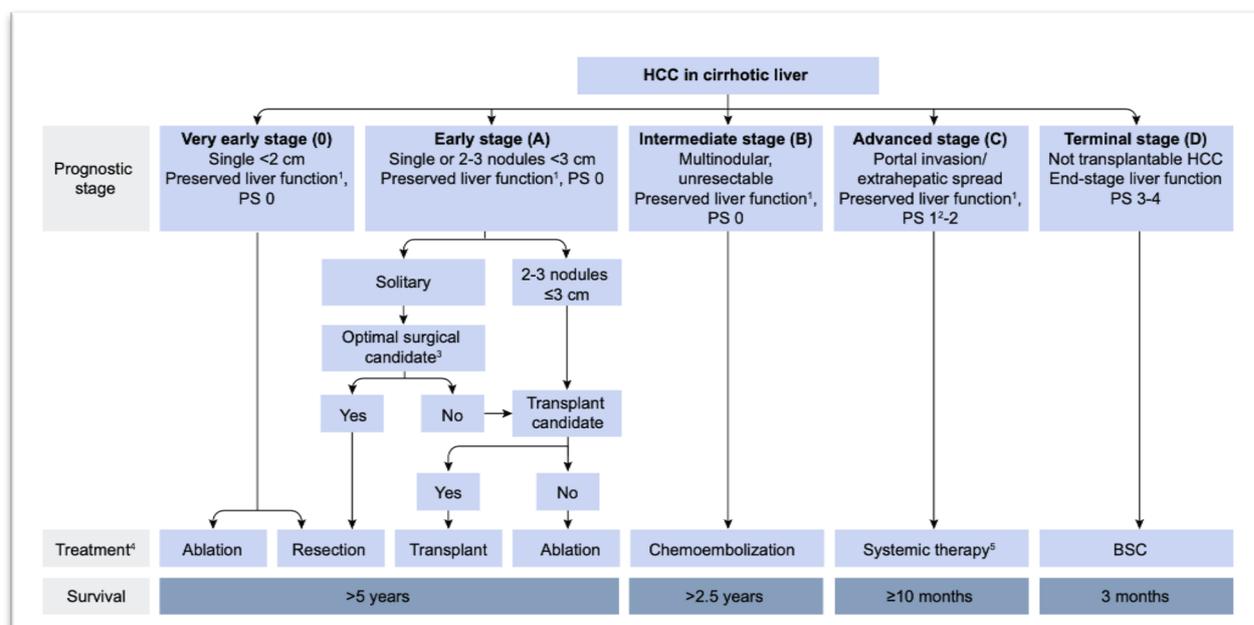


Figure 2. Algorithme de prise en charge du CHC selon la BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) adapté à la stratégie thérapeutique recommandée par l'EASL (European Association for the Study of the Liver) (3).

## 1.4 Stratégies thérapeutiques

En pratique, la décision thérapeutique se porte en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) qui permet une étude de chaque patient au cas par cas, en tenant compte des recommandations mais également de l'évolution de sa maladie et de situations qui ne sont pas toujours consensuelles. En effet, la présentation du CHC sur hépatopathie sous-jacente nécessite une coopération multidisciplinaire pour atteindre un effet thérapeutique maximal sans pour autant compromettre la fonction hépatique.

### 1.4.1 Thérapies curatives

#### - Transplantation :

De nos jours, le CHC sur terrain de cirrhose constitue environ un tiers des indications des liste d'attentes en Europe. Les critères d'éligibilité sont bien définis (critères de Milan) à savoir une lésion de moins de 5 cm ou 2-3 lésions ne dépassant pas 3 cm, sans invasion macrovasculaire, sur terrain de cirrhose. En définissant ces critères, la transplantation hépatique représente la meilleure survie, avec une survie à 5 ans d'environ 75%.

La transplantation hépatique est recommandée en 1<sup>ère</sup> ligne pour les CHC remplissant les critères de Milan et non éligibles à une résection (3).

#### - Résection :

Le candidat idéal pour la résection chirurgicale est un patient avec une seule lésion tumorale (idéalement inférieure à 5 cm) à un stade précoce de la maladie (BCLC 0 ou A), pour qui l'état général et la fonction hépatique sont conservés et sans hypertension portale (1,4).

La résection chirurgicale représente le traitement de choix pour les patients avec CHC sur foie non-cirrhotique. Les indications sur foie cirrhotique doivent considérer une approche multiparamétrique et tenir compte notamment de la fonction hépatique, d'une éventuelle hypertension portale, du volume hépatique résiduel après résection, du statut du patient (état général et comorbidités). La survie à long terme est principalement déterminée par la récurrence de la tumeur, ce qui arrive dans la moitié des cas à 3 ans (5).

#### - Destruction percutanée :

La destruction percutanée, le plus souvent par radiofréquence, est une méthode simple et bien tolérée, en concurrence avec la résection pour les tumeurs en faible nombre et de petites tailles (moins de 3cm). Les deux procédures donnant des résultats identiques en termes de survie avec

toutefois une morbidité moindre de l'ablation percutanée par rapport à la chirurgie. Le choix entre ces deux techniques est discuté en RCP (4).

- Radiothérapie externe :

Le principe est de délivrer une dose absorbée tumoricide tout en épargnant le tissu sain avoisinant, ce qui rend son utilisation difficile en lien avec la radiosensibilité élevée de parenchyme hépatique.

Cette thérapie est en cours d'étude, il n'y a pas encore de données robustes dans la littérature pour la situer dans l'arsenal thérapeutique du CHC (3).

#### 1.4.2 Thérapies intra-artérielles

- Chimioembolisation transartérielle ou TACE (transarterial chemoembolization en anglais) :

La chimioembolisation transartérielle associe l'effet cytotoxique de la chimiothérapie à l'effet ischémique de l'embolisation. Elle est recommandée pour les patients de stade intermédiaire (BCLC de stade B).

En pratique, l'indication consensuelle est « traitement palliatif de première ligne des CHC évolués (typiquement multi-nodulaires), en l'absence de métastases et d'anomalie significative du flux portal, chez les malades Child-Pugh A ou B7, asymptomatiques et en bon état général (OMS 0) ». C'est le traitement le plus utilisé dans le monde pour les CHC non accessibles à un traitement curateur (4).

- Radiothérapie interne sélective (RTIS) ou radioembolisation : dont le principe sera détaillé dans le chapitre 2.

#### 1.4.3 Thérapies systémiques

- Sorafénib :

Cet inhibiteur de tyrosine kinase est le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne pour les thérapies systémiques, indiqué chez les patients de stade avancé (BCLC C) ou intermédiaire (BCLC B) et progressant ou inéligibles aux thérapies locorégionales.

Le Sorafénib a été approuvé en 2008 pour le traitement des stades avancés du CHC à la suite de deux essais de phase III menés contre placebo, l'essai occidental SHARP (6) et asiatique (7) chez des patients avec fonction hépatique préservée.

C'est Llovet et al. qui ont publiés en 2008 les résultats de l'essai randomisé de phase III SHARP faisant état d'un allongement significatif de la survie globale (médiane : 10,7 mois vs 7,9 mois) dans le bras Sorafénib vs placebo. L'efficacité reste donc modeste, d'autant plus en prenant en considération les effets indésirables et le coût du traitement.

- Nouveaux traitements systémiques :

En 1<sup>ère</sup> ligne : le lenvatinib, qui est un inhibiteur multi-cible de tyrosine kinase à effet anti-angiogénique qui est une alternative au Sorafénib en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

En 2<sup>e</sup> ligne : trois traitements ont montré une efficacité dans des études de phase III : le régorafenib, le cabozantinib et le ramucirumab (le ramucirumab n'ayant pas encore d'AMM européenne dans l'indication CHC).

- Traitements en développement :

Les immunothérapies sont en cours de développement et font l'objet de la majorité des essais en cours dans le CHC, notamment les anti-CTLA4, les anti-PD1 ou son ligand PD-L1 (anti PD-L1). Des résultats prometteurs ont été observés et sont en cours de validation dans des études de phase III. L'immunothérapie pourrait élargir à court terme l'arsenal thérapeutique : seule, en combinant plusieurs immunothérapies ou en association avec des thérapeutiques déjà validées (8).

## 1.5 Pronostic

Le CHC et l'hépatopathie sous-jacente doivent être pris en compte pour évaluer le pronostic. En effet en cas de cirrhose associée, il y a une présence conjointe d'un cancer, d'un état pré-cancéreux et d'une fonction hépatique précaire.

Selon les recommandations de 2018 de l'EASL (European Association for the Study of the Liver), la survie à 5 ans et la survie globale médiane pour chaque stade BCLC sont les suivantes :

- Stade 0 : 80-90% de survie à 5 ans si CHC unique de moins de 2cm traité par résection ou destruction percutanée par radiofréquence.
- Stade A : 50-70% de survie à 5 ans après résection, transplantation, ou destruction percutanée et une survie globale médiane de 36 mois.
- Stade B : la survie globale médiane est de 16 mois (chez les patients non traités), et jusqu'à 40 mois chez des patients bien sélectionnés et traités par TACE.

- Stade C : la survie globale médiane varie de 6 à 8 mois (chez les patients non traités).
- Stade D : la survie globale médiane est évaluée à 3-4 mois.

Malgré la mise en place de programme de dépistage seulement 40% des CHC sont diagnostiqués à un stade où des traitements curateurs peuvent être mis en place. Au moins la moitié des patients relèvera d'un traitement systémique à un stade plus avancé de la maladie. Or, à ce stade avancé (schématiquement tout CHC non éligible à un traitement curateur), le pronostic reste encore très défavorable (2). Deux options restent envisageables alors :

- Le « downstaging » : passage à un stade inférieur de la maladie dans l'espoir d'un traitement curateur par la suite.
- Traitement palliatif : préserver la meilleure qualité de vie possible tout en essayant d'allonger les derniers mois de vie du patient.

De nos jours, c'est dans ces deux cas de figure que les thérapies intra-artérielles et notamment la RTIS trouvent majoritairement leur place.

## 2 RADIOTHÉRAPIE INTERNE SÉLECTIVE

### 2.1 Principe général

La RTIS est une modalité de traitement par voie intra-artérielle hépatique des tumeurs primitives et secondaires.

Cette technique consiste en l'administration locale de microsphères chargées d'un radio-isotope, l'yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ), par cathétérisme de l'artère ou des artères nourrissant les lésions cibles. La vascularisation artérielle préférentielle des tumeurs hépatiques et notamment du CHC (à l'inverse du parenchyme hépatique sain, alimenté majoritairement par le système porte) est le fondement des techniques locorégionales intra-artérielles. Les microsphères implantées seront donc dirigées de façon préférentielle dans la micro-vascularisation tumorale pour y être piégées. Une fois en place, elles ne seront ni métabolisées ou excrétées, permettant de délivrer un rayonnement local tumoricide tout en épargnant le parenchyme hépatique sain avoisinant.

Au contraire de la chimioembolisation transartérielle dont le principe repose sur un agent cytotoxique couplé à un effet emboligène, le fondement de la RTIS est largement dominé par l'irradiation et non l'embolisation, c'est pourquoi le terme de « radiothérapie interne sélective ou RTIS » doit être préféré à celui de radioembolisation.

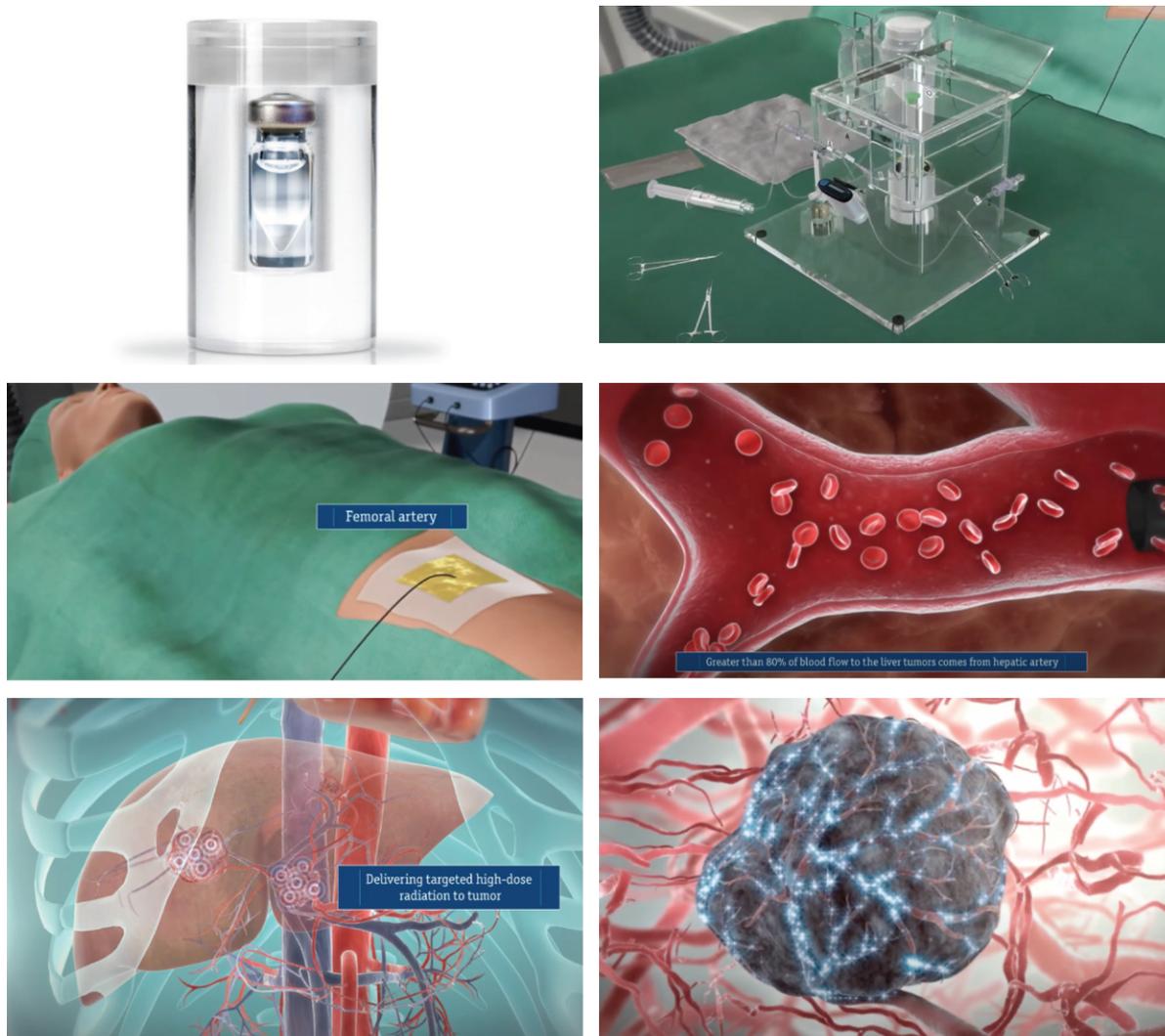


Figure 3. Illustration d'une procédure de radiothérapie interne sélective (images issues de la vidéo promotionnelle TheraSphere®, disponible sur <https://www.bostonscientific.com/en-US/products/cancer-therapies/therasphere-y90-glass-microspheres.html>).

## 2.2 Yttrium-90

L'yttrium-90 est un isotope à forte énergie, de demi-vie de 64,1 h, qui se désintègre en zirconium-90, stable, par émission  $\beta^-$  « quasi-pure », sans aucune émission gamma primaire. Lorsqu'un électron passe à proximité d'un noyau, il subit l'effet de son champ électrique qui se traduira par une forte déviation de sa trajectoire et par un ralentissement de l'électron. Cette décélération est convertie en rayonnement dit de freinage (Bremsstrahlung), qui rend possible l'acquisition d'images TEMP. L'yttrium-90 possède également une voie de désintégration plus marginale passant par un état excité  $0^+$  du zirconium-90 qui va perdre son excès d'énergie en étant à l'origine d'une création de paires qui permettra in fine l'acquisition d'images tomographiques par émissions de positons (TEP) (9). La pénétration maximale dans les tissus mous est de 11mm avec une moyenne de 2,5mm. Les émissions  $\beta^-$  ont une énergie moyenne de 0,93 MeV et une énergie maximale de 2,28 MeV (10).

## 2.3 Description des microsphères

Deux types de microsphères chargées d'yttrium-90 sont disponibles sur le marché : les microsphères en résine (SIR-Spheres®) et les microsphères en verre (TheraSphere®).

### 2.3.1 Microsphères en résine

Elles se présentent sous un format unique de dose avec un flacon contenant une activité d'yttrium-90 de 3 GBq  $\pm$  10% et nécessitent un prélèvement manuel par le radiopharmacien pour ajustement de la dose.

Les indications remboursées en France selon l'arrêté du 1<sup>er</sup> mars 2019 sont les suivantes (11) :

- 1) Traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires, de stade BCLC B/C, sans occlusion complète du tronc porte, chez des patients ayant un état général conservé (score ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et non éligibles ou en échec au sorafénib.
- 2) Métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique. Les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants :
  - État général conservé (score ECOG  $\leq$  2) ;
  - Absence d'envahissement tumoral hépatique important (< 25%) ;
  - Absence de localisation extra-hépatique ;
  - Réfractaires ou intolérantes à l'ensemble des thérapeutiques intraveineuses et orales reconnues

### 2.3.2 Microsphères en verre

Elles se présentent sous plusieurs formats de doses listés (voir tableau 1) ainsi qu'en formats de doses personnalisés si besoin. C'est un dispositif médical prêt à l'emploi ne nécessitant pas d'ajustement de dose par le radiopharmacien.

Les indications remboursées en France selon l'arrêté du 20 mars 2020 sont les suivantes (12) :

- 1) Traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires, de stade BCLC B/C, avec thrombose portale, chez des patients ayant un état général conservé (score ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et non éligibles ou en échec au sorafénib.
  
- 2) Métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique. Les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants :
  - État général conservé (score ECOG  $\leq 2$ ) ;
  - Absence d'envahissement tumoral hépatique important ( $< 25\%$ ) ;
  - Absence de localisation extra-hépatique ;
  - Réfractaires ou intolérantes à l'ensemble des thérapeutiques intraveineuses et orales reconnues. La progression sous chimiothérapie doit être documentée.
  
- 3) Première ligne de traitement palliatif des cholangiocarcinomes intrahépatiques naïfs, non résécables au diagnostic ou lors d'une récurrence après résection, avec ou sans association à une chimiothérapie, chez des patients présentant :
  - Un état général préservé (indice fonctionnel  $\leq 1$ ) lorsque traités par TheraSphere® en association à une chimiothérapie concomitante ou indice fonctionnel  $\leq 2$  lorsque traités par TheraSphere® seul ;
  - Une absence de diffusion extra-hépatique ;
  - Une charge tumorale  $< 50\%$  et un score Child-Pugh A-B.

### 2.3.3 Comparaison des deux types de microsphères

Celles-ci diffèrent sur de nombreux aspects résumés dans le tableau suivant pour les principales caractéristiques :

Nom commercial	SIR-Spheres®	TheraSphere®
Fabricant	Sirtex, Australie	Boston Scientific, États-Unis
Support	Yttrium-90 lié à la résine et fixé à la surface de la sphère	Yttrium-90 incorporé dans la matrice de verre
Diamètre ( $\mu\text{m}$ )	$32,5 \pm 2,5$ (20-60)	$25 \pm 5$ (20-30)
Activité par sphère (Bq)	50	2500
Nombre de sphères par GBq (million)	20	0,4

Durée de vie	24h	12 jours
Gravité spécifique	1,6 (g/cc)	3,6 (g/cc)
Activité disponible (GBq)	3	3-20 par pas de 0,5
Manipulation nécessaire pour la distribution	Oui	Non
Nécessiter d'une injection de produit de contraste durant l'administration	Oui	Non
Fractionnement d'un flacon pour deux (ou plus) administrations	Oui	Non

Tableau 1. Caractéristiques des deux types de microsphères chargées d'yttrium-90 (13)

Les microsphères diffèrent sur de nombreux aspects techniques mais également organisationnels. Une des particularités les plus importantes est la différence d'activité par microsphère : 50 fois plus importante pour TheraSphere®. A activité égale, il faudra 50 fois plus de microsphères en résine à injecter, donc un volume plus important avec un potentiel emboligène et de reflux par conséquent plus important pour SIR-Spheres®. Toutefois ce rapport peut varier en lien avec la marge de traitement par TheraSphere® (jusqu'à 12 jours après la calibration) versus 24h pour SIR-Spheres® (13).

Une étude réalisée en 2016 par Laffont et al. (14) a relevé un autre point notable concernant la radioprotection des opérateurs. En effet, l'utilisation des microsphères en résine expose à des niveaux d'irradiation aux extrémités plus important que ce soit pour le radiopharmacien (nécessité d'un prélèvement manuel de l'activité souhaitée), le médecin nucléaire (qui réalise l'injection) et le radiologue interventionnel (nécessité d'une injection de produit de contraste concomitante). Pour exemple, concernant le médecin nucléaire ils ont retrouvé en moyenne une exposition aux doigts pour les microsphères en verre de  $17,9 \pm 5,4$  ( $\mu\text{Sv}/\text{GBq}$ ) contre  $235,5 \pm 156$  ( $\mu\text{Sv}/\text{GBq}$ ) pour les microsphères en résine. Les niveaux d'exposition demeurent inférieurs aux limites fixées par la réglementation pour les deux types de microsphères. Toutefois, l'exposition des extrémités aux radiations pourrait être optimisée en accord avec le principe ALARA (as low as reasonably achievable, en anglais) en particulier pour les microsphères en résine et en prévision d'une activité croissante de la RTIS.

## 2.4 Principales étapes du traitement

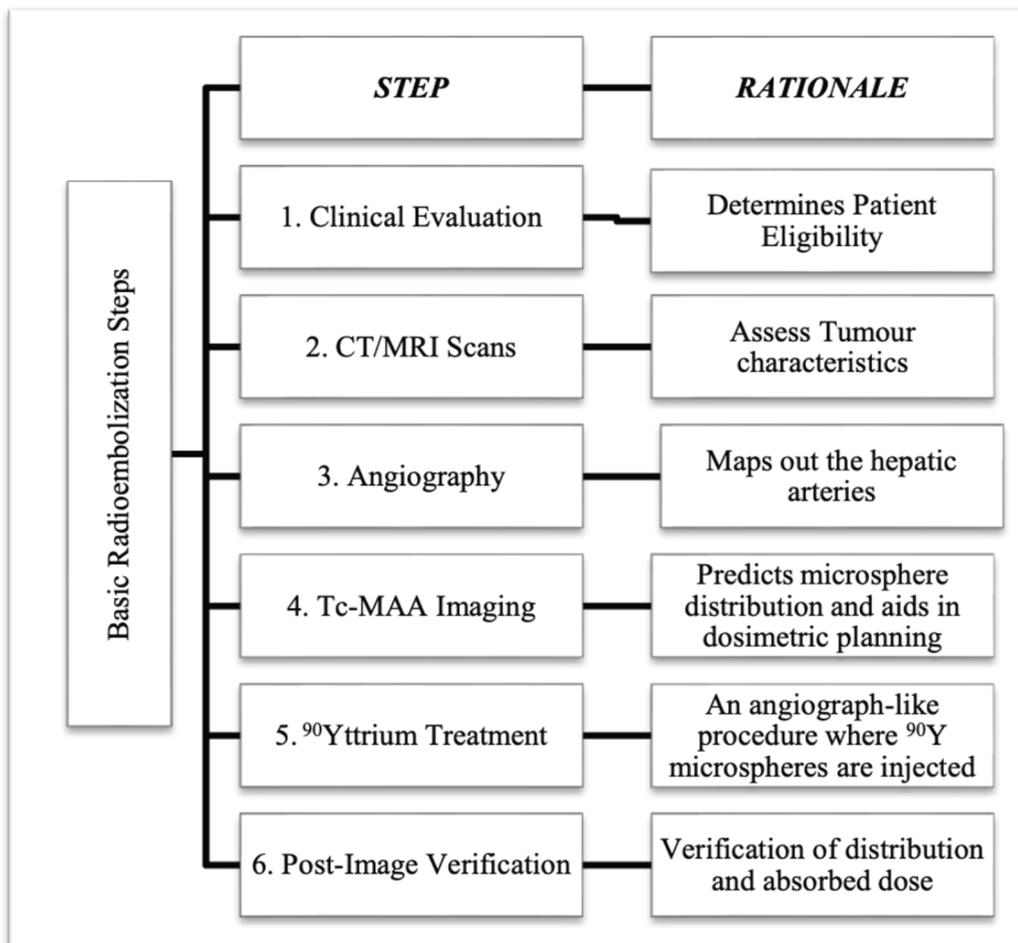


Figure 4. Principales étapes de la radiothérapie interne sélective (10).

### 2.4.1 Sélection des patients

Le succès de la RTIS dépend en partie d'une sélection adéquate des patients qui se fait de manière collégiale au cours d'une RCP. L'approche de ce traitement ne peut s'envisager que de manière multidisciplinaire avec notamment la participation active d'oncologues ou hépatologues, de radiologues interventionnels et de médecins nucléaires.

La validation du traitement passe toujours par une imagerie de référence récente (TDM ou IRM) qui a lieu dans le mois avant la réalisation de l'injection des microsphères. Cette imagerie permet de s'assurer de la présence d'une maladie exclusivement ou à nette prédominance hépatique, de faire un 1<sup>er</sup> bilan vasculaire (artères nourricières, variante anatomique), d'étudier l'arbre biliaire et la perméabilité ou non du système porte. Les volumes à cibler ou à épargner peuvent également être définis.

Les critères d'éligibilité et contre-indications classiques sont répertoriés dans le tableau suivant :

Critères d'éligibilité	CI relatives	CI absolues
ECOG $\leq$ 2	Bilirubine > 2mg/dl	Hypertension portale sévère et non traitée
Child-Pugh $\leq$ B7	DFG < 35 ml/min	Esperance de vie < 3 mois
Capacité d'endurer une angiographie avec cathétérisme viscéral sélectif	Plaquettes < 60 G/L ou Leucocytes < 2 G/L	Hépatite active
	Thrombose complète du tronc porte	

Tableau 2. Critères d'éligibilité et contre-indications classiques à la RTIS (15).

#### 2.4.2 Phase de simulation ou « work-up »

Au cours de cette 1<sup>ère</sup> étape une angiographie diagnostique est réalisée par le radiologue interventionnel afin de dresser une cartographie de la vascularisation hépatique du patient. Un cathétérisme transfémoral ou transradial sélectif du tronc cœliaque par un cathéter 4 ou 5F est réalisé sous guidage scopique. Un microcathéter est par la suite introduit de manière coaxiale et avancé jusqu'à la position souhaitée. La vascularisation est étudiée afin de rechercher des variantes anatomiques et de réaliser au besoin une procédure d'occlusion prophylactique. Le but principal étant d'éviter une déposition des microsphères dans un territoire non ciblé ou extra-hépatique. La position de référence du microcathéter est définie comme étant la position permettant un ciblage préférentiel de la tumeur tout en préservant au maximum le parenchyme sain. Une position segmentaire, lobaire ou foie total peut être envisagée en fonction de l'extension tumorale.

L'association d'une angio-TDM ou d'un Cone Beam Computed Tomography (CBCT) à l'angiographie classique fait maintenant partie quasi-intégrante de la procédure. Ces systèmes permettent une acquisition 3D du volume perfusé directement issu d'une injection de produit de contraste au sein de l'artère étudiée. Cette étape est primordiale pour s'assurer du ciblage complet de la tumeur, de l'absence de perfusion aberrante et permet une meilleure appréciation de la vascularisation de la tumeur (15).

A partir de cette position de référence définie pour le microcathéter, une injection lente de 150 à 200 MBq de macroagréats d'albumine humaine (MAA) marqués au technétium-99 métastable ( $^{99m}\text{Tc}$ ) est réalisée. Ces particules sont utilisées pour simuler les microsphères d'yttrium-90 et ont un diamètre compris entre 10 et 90  $\mu\text{m}$  pour 90% d'entre elles. Elles peuvent excéder ces limites mais ont un écart maximal compris entre 0 et 150  $\mu\text{m}$ . En lien avec leur demi-vie courte il est recommandé de réaliser dans l'heure qui suit une scintigraphie planaire corps entier et une acquisition tomographique par émission monophotonique couplée à une tomodensitométrie TEMP/TDM (ou single photon emission tomography/ computed tomography SPECT/CT, en anglais) (10). Cette étape, qui est indispensable pour sélectionner les bons candidats à cette technique, va comprendre plusieurs objectifs :

- L'évaluation du shunt hépato-pulmonaire qui est une étape primordiale afin d'éviter le risque de pneumonie radique. En effet, la présence de shunts artério-veineux au sein de la néo-vascularisation tumorale peut entraîner une redistribution du flux sanguin vers les poumons. Cette étape peut être effectuée grâce à l'imagerie scintigraphique planaire ou par la TEMP/TDM (16).
- Détecter des fixations extra-hépatiques contre-indiquant le traitement et s'assurer d'un ciblage tumoral optimal. En cas de contre-indication ou de ciblage non-optimal une nouvelle angiographie diagnostique peut être réalisée pour modifier la position du microcathéter et/ou réaliser une embolisation prophylactique.
- Réaliser une dosimétrie pré-thérapeutique (voir partie I, section 3).

### 2.4.3 Phase de traitement

Généralement, une à deux semaines après le « work-up » l'injection des microsphères d'yttrium-90 est effectuée en salle de radiologie interventionnelle. Une nouvelle angiographie est réalisée et le microcathéter est placé dans la même position de référence que lors de la phase de simulation. L'injection des microsphères se fait en collaboration entre le médecin nucléaire et le radiologue interventionnel.

Une imagerie de contrôle post-thérapeutique : TEMP/TDM ou tomographie par émission de positons couplée à une tomodensitométrie (TEP/TDM) va pouvoir être réalisée pour s'assurer de la bonne distribution des microsphères et réaliser une dosimétrie post-thérapeutique.

## 2.5 Radiothérapie interne sélective versus autres stratégies thérapeutiques

### 2.5.1 Versus sorafénib

La RTIS a été comparée au sorafénib en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne dans des essais de phase III conçus pour démontrer une supériorité de la RTIS. Les deux essais cliniques (SARAH et SIRveNIB) dont les résultats sont disponibles sont négatifs pour leur critère de jugement principal (gain en survie globale).

L'essai SARAH (SorAfenib versus Radioembolization in Advanced Hepatocellular carcinoma) (17) a inclus 467 patients (237 dans le bras RTIS et 222 dans le bras sorafénib) et l'essai SIRveNIB (selective internal radiation therapy vs. Sorafenib) (18) a inclus 360 patients (182 dans le bras RTIS et 178 dans le bras sorafenib). Concernant l'objectif principal la survie globale médiane était de 8,0 mois vs 9,9 mois dans les bras RTIS et sorafénib, respectivement dans SARAH et de 8,6 mois vs 10,0 mois dans SIRveNIB. En revanche il était noté une meilleure tolérance du traitement dans le bras RTIS.

L'essai SORAMIC (19) a inclus 424 patients avec CHC inopérable qui ont été randomisés pour recevoir un traitement par RTIS + sorafénib (n = 216) ou sorafénib seul (n = 208). La médiane de survie globale était de 12,1 mois dans le bras RTIS + sorafénib et de 11,5 mois dans le bras sorafénib, ce qui n'était pas significatif.

A noter que les 3 essais (SARAH, SIRveNIB et SORAMIC) ont inclus uniquement des traitements par microsphères en résine (SIR-Spheres®).

Plusieurs raisons peuvent rendre compte de la négativité de ces essais prospectifs (20) :

- Les populations incluses étaient hétérogènes ne se focalisant pas sur les situations à bénéfice plus probable (par exemple un envahissement portal segmentaire correctement ciblé lors de l'imagerie TEMP/TDM aux MAA).
- La randomisation a eu lieu avant l'exclusion des patients pour shunt pulmonaire trop élevé ou shunt digestif (alors que ce sont des contre-indications absolues de la RTIS)
- Hétérogénéité dans la réalisation de la RTIS (centre expert ou non)
- Absence de considérations dosimétriques avancées et personnalisées, et notamment pas d'étude de la dose absorbée par la tumeur.

### 2.5.2 Versus chimioembolisation

En 2016, l'essai PREMIERE (21), randomisé, prospectif, et de phase II, a comparé le délai médian de progression (critère principal) chez des patients avec CHC non résécable, de stade

BCLC A ou B, traités par TheraSphere® (n=24) versus chimioembolisation transartérielle TACE (n= 21). Le délai médian de progression était significativement supérieur (p=0,0012) dans le groupe TheraSphere® (26 mois) vs. le groupe TACE (6,8 mois). Il n'y avait cependant pas de différence en termes de survie globale et le nombre de sujets nécessaires n'avait pas été atteint, ce qui limite l'interprétation des résultats de cette étude.

Une méta-analyse (22), publiée en 2018, incluant uniquement des essais prospectifs randomisés, n'a pas retrouvé de différence significative en termes de survie globale à 1 an entre les deux groupes de traitement RTIS et TACE (OR = 1,31 ; IC 95% : 0,56-3,04 ; p= 0,53).

Certains aspects sont à prendre en considération lors de la comparaison de ces deux options thérapeutiques et laissent supposer une place grandissante de la RTIS vs TACE dans les années à venir (23) :

- La TACE étant la modalité initiale développée comme traitement locorégional pour les CHC, ses données sont les plus robustes et sa place est mieux définie dans les algorithmes de prise en charge des sociétés savantes.
- Risque plus faible de syndrome post-embolique en RTIS vs. TACE
- Qualité de vie et profil de toxicité meilleurs en RTIS vs. TACE
- La RTIS a un plus large éventail d'applications, y compris l'utilisation dans le cadre d'une maladie hépatique à une stade avancé, multifocale, avec invasion vasculaire et thrombose portale.
- Place grandissante d'une approche curative en RTIS pour les CHC solitaires par le biais d'une segmentectomie radicale.
- Peu de données disponibles concernant l'étude coût-efficacité de chaque traitement. Il est établi qu'une procédure unique de RTIS est plus coûteuse qu'une procédure unique de TACE, en revanche cet aspect est à pondérer par le coût et la gestion des effets secondaires plus important en TACE. La comparaison coût-efficacité doit donc se faire de façon globale, ne tenant pas uniquement compte de la procédure.

## 3 DOSIMÉTRIE EN RADIOTHÉRAPIE INTERNE SÉLECTIVE

### 3.1 Introduction

La RTIS doit être perçue comme une thérapie oncologique de radiothérapie, où les règles radiobiologiques s'appliquent. Dans le cadre des effets déterministes radio-induits, un seuil doit être atteint pour obtenir une relation dose absorbée-effet, et plus la dose absorbée est supérieure à ce seuil, plus l'effet est important. Ce phénomène existe jusqu'à ce que l'effet maximal soit atteint (nécrose histologique complète) (24).

La dose correspond à l'effet biologique du rayonnement mesuré en gray (Gy) et dépend notamment de 4 facteurs (25) :

- 1) **Activité** : à savoir la désintégration radioactive par unité de temps, communément appelée désintégration par seconde ou Becquerel (Bq).
- 2) **Volume** : le volume dans lequel l'activité est contenue, bien que cela soit fortement soumis à la répartition de l'activité.
- 3) **Distribution** : des variations dans les compartiments vasculaires et dans l'angiogenèse tumorale affecteront le dépôt des microsphères entraînant des profils d'irradiation hétérogènes.
- 4) **Susceptibilité aux radiations** : radiosensibilité du parenchyme tumoral et hépatique.

Ainsi l'activité (GBq) n'est qu'un facteur dans la détermination de la dose (Gy). La dose absorbée moyenne est une grandeur dosimétrique permettant de quantifier l'interaction d'un rayonnement avec la matière et correspond à la quantité d'énergie moyenne déposée dans la matière (tel que 1 Gy équivalant à une énergie d'1 joule déposée dans un volume d'une masse de 1 kilogramme, soit  $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$ ).

En radiothérapie externe, le succès de la procédure est étroitement lié à la phase de planification personnalisée du volume cible tumoral et de la préservation des organes à risque. En effet, l'existence d'une relation forte entre la dose absorbée et les effets tissulaires ainsi que sur la nécessité d'une entière maîtrise du faisceau d'irradiation défini sont des prérequis universellement validés en radiothérapie externe. Pour autant, le concept d'une dosimétrie personnalisée en RTIS n'est apparu qu'au cours de ces dernières années en raison de la complexité de sa mise en œuvre.

Historiquement des méthodes « empiriques ou semi-empiriques » étaient recommandées pour la planification de l'activité d'yttrium-90 et n'étaient pas basées sur un calcul de dose absorbée. Néanmoins, ces dernières années de nombreuses études ont démontré une relation dose-réponse engendrant un intérêt grandissant pour la pratique d'une dosimétrie personnalisée en RTIS (voir sections 3.3 et 3.4).

## 3.2 Modèles dosimétriques

Classiquement, trois modèles sont définis et l'approche diffère selon les deux types de microsphères (26) :

- Concernant celles en résine, deux modèles ont été définis : le modèle BSA et le modèle multicompartimental ou à partition.
- Concernant celles en verre, un seul modèle a été préconisé à savoir le modèle monocompartimental.

### 3.2.1 Modèle BSA

L'une des deux approches de planification d'activité recommandées par le fournisseur de microsphères en résine concerne la méthode de surface corporelle ou méthode BSA (Body Surface Area). C'est une méthode semi-empirique qui est fonction de la surface corporelle (BSA) et de l'envahissement tumoral global du foie (T). L'activité à administrer est calculée de la façon suivante :

$$A [GBq] = (BSA [m^2] - 0,2) + \frac{V_T}{V_T + V_{NL}}$$

Avec :  $V_T$  et  $V_{NL}$  indiquant respectivement les volumes tumoraux et du foie sain

Cette approche repose sur l'hypothèse d'une corrélation entre le volume du foie et la surface corporelle définie sur une population saine, par conséquent cette relation peut ne pas être vérifiée dans le cadre des tumeurs hépatiques. L'absence de considération dosimétrique (excepté pour l'évaluation de shunt hépato-pulmonaire) est une limite majeure à l'utilisation de cette méthode.

### 3.2.2 Formalisme de la dosimétrie interne

Les principes de base de la dosimétrie interne des radiopharmaceutiques ont été considérés par le rapport, appelé pamphlet, du formalisme du comité du MIRD (Medical Internal Radiation Dose Committee) en 1968.

La dosimétrie interne consiste à calculer la dose absorbée c'est-à-dire l'énergie déposée par unité de masse. Le formalisme du MIRD permet de calculer la dose absorbée moyenne déposée dans des volumes cibles à partir des radiations émises dans des volumes sources au cours du temps (10).

Dans le cadre de la RTIS plusieurs facteurs permettent de simplifier le formalisme (27) :

- L'implantation des microsphères est permanente, elles ne se redistribuent pas. De ce fait seule la décroissance physique de l'yttrium-90 sera considérée, aucune modélisation de l'élimination biologique ne sera nécessaire.
- Les considérations dosimétriques se limitent à 3 compartiments : tumeur, foie sain et poumons.
- Seule l'énergie déposée par les particules  $\beta^-$  est considérée pour le calcul de dose absorbée. Elles sont non pénétrantes et déposent localement une dose absorbée de 50 Gy.kg/GBq.

Au total, la dose absorbée moyenne D pourra être calculée de la façon suivante :

$$D [Gy] = 50 \times \frac{A [Gbq]}{M [kg]}$$

Ce formalisme peut s'appliquer à l'échelle de l'organe ou du voxel.

### 3.2.3 Dosimétrie à l'échelle de l'organe

Deux approches existent : le modèle monocompartimental et le modèle multicompartimental.

#### 3.2.3.1 *Modèle monocompartimental*

Cette méthode, préconisée par le fabricant de microsphères de verre, consiste à calculer l'activité cible afin de délivrer une dose absorbée moyenne au volume perfusé comprise entre 80-150 Gy, en appliquant une formule MIRD simplifiée :

$$A [GBq] = \frac{D [Gy] \times M [kg]}{50}$$

En tenant compte du calcul de la fraction d'activité administrée au niveau pulmonaire (Lung Shunt Fraction, LSF), l'activité cible est définie grâce à la formule suivante :

$$A [GBq] = \frac{D [Gy] \times M [kg]}{50 \times (1 - LSF/100)}$$

Cette méthode sous-entend une distribution homogène des microsphères dans le volume ciblé, ne tenant pas compte de la différence de dose absorbée entre la tumeur et le parenchyme sain, ni de la proportion de volume hépatique irradié par rapport au foie total (10).

### 3.2.3.2 *Modèle multicompartimental*

C'est la 2<sup>ème</sup> méthode de planification d'activité proposée par le fabricant de microsphères en résine et qui se base sur des considérations dosimétriques.

Le formalisme du MIRD est appliqué dans chacun des compartiments : poumons (L), foie sain (NL) et tumeur (T). Ces différents compartiments peuvent être définis sur l'imagerie anatomique (TDM ou IRM) ou fonctionnelle (TEMP/TDM) ou associant les deux modalités. Ce modèle se base sur la distribution des <sup>99m</sup>Tc-MAA et sur la différence de fixation entre la tumeur et le foie sain. De ce fait, il permet de déterminer une activité pour optimiser la dose absorbée à la tumeur tout en n'excédant pas les limites de toxicité aux deux autres compartiments (foie sain et poumons). Il est par la suite possible d'estimer le rapport T/N (tumor-to-normal tissue ratio) qui rend compte de cette différence d'absorption entre la tumeur et le foie sain :

$$TN = \frac{A_T [MBq] / M_T [kg]}{A_{NL} [MBq] / M_{NL} [kg]}$$

Avec : A et M indiquant l'activité et la masse de la tumeur (T) et du foie sain (NL)

Au final, la relation suivante peut être utilisée pour définir l'activité cible en tenant compte du T/N ratio, du taux de shunt pulmonaire (LSF) et de la masse des différents compartiments :

$$A [GBq] = D_{NL} [Gy] \frac{TN \times M_T [kg] + M_{NL} [kg]}{50 \times (1 - LSF)}$$

Avec :  $D_{NL}$  indiquant la dose absorbée au foie sain

Le fabricant recommande une dose absorbée à la tumeur d'au moins 120 Gy (sans dépasser 70 Gy au foie sain ou 50 Gy en cas de cirrhose). Ce modèle sous-entend une distribution homogène de la dose absorbée au sein du compartiment ce qui est contraire à la réalité d'implantation des microsphères qui se fait sous la forme de clusters hétérogènes. On peut également souligner que son utilisation n'est pas recommandée dans le cadre de petites lésions (infracentimétriques), dont les limites sont difficiles à estimer ou encore dans le cadre de lésions diffuses (estimation difficile du ratio T/N) (26).

### 3.2.4 Dosimétrie à l'échelle du voxel

Les microsphères ne se distribuent pas de façon homogène dans le foie traité, par conséquent les méthodes dosimétriques standards ne tiennent pas compte de leur distribution spatiale. Les microsphères vont se répartir de façon hétérogène au sein même de la tumeur, et entre la tumeur et le foie sain. En effet, la dosimétrie de la RTIS est mieux modélisée sous la forme de clusters hétérogènes de sources radioactives  $\beta^-$  (10).

Une approche dosimétrique à l'échelle du voxel (ou 3D) permet, au moins en partie, de rendre compte de l'hétérogénéité de la distribution des doses absorbées. Pour cela des outils sont utilisés tels que les courbes isodoses et les histogrammes dose-volume (HDV).

#### Méthodes d'estimation des dépôts d'énergie dans la matière :

L'estimation des dépôts d'énergie consiste à convertir la distribution spatiale de l'activité cumulée, pour une géométrie donnée, en dose absorbée. Il existe deux types d'approches en radiothérapie interne pour le calcul de la dosimétrie à l'échelle du voxel (28) :

- Approche Monte Carlo, qui par l'intermédiaire d'une méthode statistique permet de simuler des processus stochastiques. Appliquée à la RTIS, elle consiste à modéliser totalement le transport des particules à partir des distributions de probabilité régissant leurs différentes interactions avec la matière. S'agissant d'une simulation détaillée du phénomène physique, elle est nécessairement la méthode la plus précise. En revanche cette approche est complexe et coûteuse en temps de calcul, limitant son application en pratique clinique.

- Approche par convolution, permettant d'accélérer le calcul avec l'hypothèse d'une distribution de densité homogène des tissus. Cette méthode regroupe le dose point kernel (DPK), le facteur S voxel (FSV) et le collapsed-cone.

L'approche « dépôt local » est une alternative à l'approche par convolution où il est supposé que toute l'énergie libérée soit déposée localement au sein même de ce voxel, sans contribution des voxels voisins. Ce modèle revient à appliquer la formule dérivée du formalisme du MIRD à l'échelle de chaque voxel (29).

### 3.3 Relation dose absorbée-effet

De nombreuses études se sont intéressées à la relation dose absorbée-effet dans le cadre de patients avec CHC traités par RTIS par microsphères en verre en dosimétrie pré-thérapeutique (30–33) et post-thérapeutique (34–36). Il en est de même pour les microsphères en résine en pré-thérapeutique (37) et en post-thérapeutique (38,39).

Récemment, des données importantes ont été publiées confirmant l'existence d'une relation dose absorbée-effet pour les deux types de microsphères.

Concernant les microsphères en résine, Hermann et al. (40) ont publié en 2020 une étude ancillaire de l'essai prospectif multicentrique français, SARAH, concernant la relation entre la dose absorbée, la survie et la réponse des patients avec CHC traités par RTIS. Ils ont montré que la dose absorbée à la tumeur, évaluée en pré-thérapeutique par l'imagerie TEMP/TDM aux  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, était un facteur indépendant de survie prolongée pour les CHC inopérables traités par RTIS. Ils ont retrouvé une différence significative dans la survie globale médiane de 14,1 mois pour les participants avec une dose absorbée à la tumeur de 100 Gy ou plus versus 6,1 mois pour ceux avec une dose inférieure à 100 Gy ( $p < 0,001$ ).

Concernant les microsphères en verre, des données encore plus robustes existent avec la parution récente des résultats de l'essai DOSISPHERES.

DOSISPHERES (41) est un essai clinique de phase II, randomisé, prospectif et multicentrique, dont l'objectif principal était d'étudier l'efficacité de la RTIS lorsqu'elle était appliquée avec une dosimétrie personnalisée versus une dosimétrie standard (voir tableau ci-dessous) :

Bras dosimétrie standard (n=28)	Bras dosimétrie personnalisée (n=28)
Objectif : 120 ± 20 Gy au foie perfusé	Objectif : ≥205 Gy à la tumeur ; 250-300 Gy si possible ≤ 120 Gy au foie sain perfusé avec réserve hépatique ≥ 30%

Tableau 3. Présentation des deux groupes étudiés de l'essai DOSISPHERES (41).

Dans le bras « dosimétrie personnalisée » les patients ont atteint une survie globale médiane de 26,7 mois vs. 10,7 mois dans le bras « dosimétrie standard » (HR : 0,421,  $p=0,0118$ ).

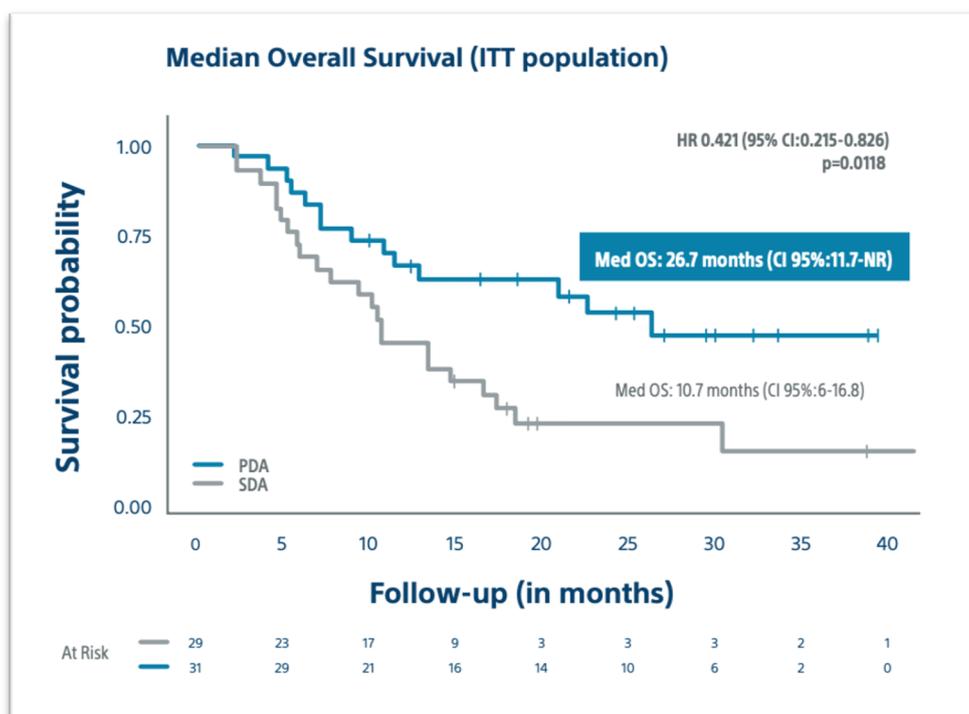


Figure 5. Courbes de survie de l'essai DOSISPHERES avec en bleu (« bras dosimétrie personnalisée ») et en gris (« bras dosimétrie standard ») (41).

L'étude d'Hermann et al. et l'essai DOSISPHERES démontrent que les considérations dosimétriques en pré-thérapeutique sont indispensables au succès de la procédure. La planification de la RTIS doit être basée sur une dose tumorale tumoricide nécessaire pour induire une réponse tumorale et sur une dose limite au foie sain à ne pas dépasser pour éviter une décompensation hépatique.

Ces données récentes permettent également de considérer le « work-up » comme une réelle étape pour la sélection des candidats. En effet, il conviendrait de reconsidérer le traitement pour

les patients qui n'atteindraient pas une dose absorbée à la tumeur au moins égale à la dose tumoricide. Il en est de même pour les patients avec thrombose porte pour lesquels l'imagerie TEMP/TDM aux  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA serait en faveur d'un mauvais ciblage vasculaire.

### 3.4 Comparaison dosimétrie pré-thérapeutique et post-thérapeutique

Le succès technique de la RTIS repose sur une corrélation entre la phase de « work-up » et le traitement et par conséquent sur l'hypothèse que la dosimétrie pré-thérapeutique est prédictive de la dosimétrie post-thérapeutique. De nombreux paramètres peuvent être à l'origine de différences entre la phase de planification et de traitement, dont les plus pertinents sont listés en suivant (24,42–44) :

- L'utilisation de deux types de particules différentes (MAA versus microsphères) peut rendre compte d'une biodistribution différente. Ces particules ont en effet des caractéristiques physiques différentes (taille, densité, nombre de particules), des conditions d'injection (débit d'injection et volume) et d'implantation différentes (permanente pour les microsphères et élimination pour les MAA).
- Exigences angiographiques spécifiques (position identique d'injection, limiter le risque de vasospasme, attention particulière à la proximité de l'extrémité du cathéter avec une bifurcation artérielle, injection lente des MAA). La reproductibilité du geste radiologique est primordiale pour le succès de la procédure.
- Délai entre le « work-up » et le jour du traitement (des modifications en lien avec la maladie peuvent survenir, telles que des modifications vasculaires).
- Les nombreux paramètres et étapes des calculs dosimétriques (utilisation de modalités d'imagerie différentes, segmentation des volumes d'intérêts, recalage d'images...).

Peu d'études ont été publiées dans la littérature comparant la dosimétrie pré-thérapeutique et post-thérapeutique. Cela peut notamment s'expliquer par le fait que peu de centres réalisent de façon systématique une dosimétrie pré et post-thérapeutique. Pour autant les deux types de dosimétrie apparaissent indispensables. La dosimétrie pré-thérapeutique est essentielle pour planifier la dose absorbée aux volumes étudiés, mais n'est qu'une représentation supposée de la réelle biodistribution des microsphères chargées d'yttrium-90. La dosimétrie post-thérapeutique est la seule permettant d'étudier la dose absorbée réellement délivrée mais n'est disponible qu'en aval de la procédure.

L'utilisation des  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA comme substituts pour simuler la biodistribution des microsphères chargées d'yttrium-90 est débattue dans la littérature, certaines études ayant retrouvé une mauvaise corrélation (42,43). Néanmoins, des données récentes sont en faveur du caractère prédictif de la dosimétrie pré-thérapeutique aux  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA pour les deux types de microsphères et tout particulièrement dans le traitement du CHC. En effet, une bonne corrélation entre la dosimétrie pré-thérapeutique et post-thérapeutique a été retrouvée dans plusieurs études (44–47). Les écarts dosimétriques les plus faibles ont été constatés pour l'évaluation de la dose absorbée au foie sain. Des différences cliniquement significatives ont en revanche été décrites concernant la dose absorbées à la tumeur, particulièrement lors de traitement avec des doses absorbées élevées.

A noter une tendance de la dosimétrie pré-thérapeutique à surestimer la dose absorbée à la tumeur (39,47,48), en particulier pour les doses les plus élevées (46).

### 3.5 Dosimétrie personnalisée

La réalisation d'une dosimétrie personnalisée est rendue possible par l'utilisation de logiciels dédiés de planification de traitement. Au CHU de Bordeaux, le logiciel Simplicit<sup>90Y</sup><sup>TM</sup>, spécialement conçu pour l'évaluation dosimétrique en RTIS, a été utilisé dans le cadre de cette thèse.

Le logiciel peut être exploité de manière prospective, dans le cadre de la phase de simulation du traitement, pour déterminer l'activité à injecter à partir des doses absorbées calculées ou de façon rétrospective pour établir avec précision les doses réelles absorbées à partir de l'activité injectée.

Plusieurs étapes sont nécessaires pour cette évaluation dosimétrique, sans qu'il n'y ait de consensus sur la démarche à suivre. De ce fait il existe plusieurs méthodes pour évaluer la dosimétrie pré et post-thérapeutique en fonction des centres. La méthode définie dans le cadre de cette thèse sera détaillée en suivant avec quelques explications sur les variantes possibles.

Préalablement il est nécessaire d'importer au sein du logiciel les différents examens d'imagerie :

- Imagerie anatomique de référence (IRM ou TDM)
- Phase pré-thérapeutique : TEMP/TDM aux  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA (et CBCT dans le cadre de ce travail)
- Phase post-thérapeutique : TEMP/TDM ou TEP/TDM aux microsphères d'yttrium-90

### 3.5.1 Modalités d'imageries utilisées pour la réalisation d'une dosimétrie personnalisée

#### 3.5.1.1 *Imagerie anatomique de référence*

Il s'agit d'une imagerie anatomique multiphasique par TDM ou IRM.

#### 3.5.1.2 *Tomographie par émission monophotonique*

C'est un examen tomographique obtenu à l'aide d'une gamma-caméra, après injection d'un produit radiopharmaceutique émetteur de photons, tel que le Technétium ou  $^{99m}\text{Tc}$ . Le mode tomographique des gamma-caméras permet l'acquisition d'images sous différentes incidences angulaires pour permettre une imagerie 3D. La résolution spatiale est de l'ordre du centimètre.

#### 3.5.1.3 *Tomographie par émission de positons*

L'examen repose sur l'administration d'un produit radiopharmaceutique émetteur de positons. Un positon par annihilation avec un électron donne naissance à deux photons de 511 keV émis à  $180^\circ$  l'un par rapport à l'autre. Ces photons seront détectés en coïncidence par une couronne de détecteurs permettant ainsi la visualisation de la région d'intérêt en 3D.

La TEP possède une meilleure résolution spatiale que la TEMP (de l'ordre de 4mm).

La résolution spatiale de l'examen ainsi que la taille des voxels sont des arguments à prendre en compte lors du choix de la méthode de calcul de dose absorbée à l'échelle du voxel (voir section 3.2.4).

L'évaluation quantitative est directement réalisée grâce à l'imagerie TEP. En revanche pour l'imagerie TEMP une conversion des coups de technétium-99m mesurés sur l'image est nécessaire pour connaître l'activité. Bien que certains dispositifs TEMP permettent de nos jours d'obtenir des données quantitatives, ce n'est pas le cas au CHU de Bordeaux.

#### 3.5.1.4 *Cone-beam CT*

L'obtention d'une imagerie 3D de type images tomодensitométriques ou angiographie 3D est rendue possible par la rotation (classiquement d'environ  $200^\circ$ ) couplée d'une source de rayons X et d'un détecteur solidarisé par un bras en C (« C-arm CT », en anglais) autour du patient. Le champ de vue est en moyenne de 25cm x 25 cm x 20cm (variable selon les constructeurs) et la

morphologie du faisceau de rayons X est de type conique. La résolution spatiale est supérieure à celle d'une TDM mais le rapport signal sur bruit est inférieur.

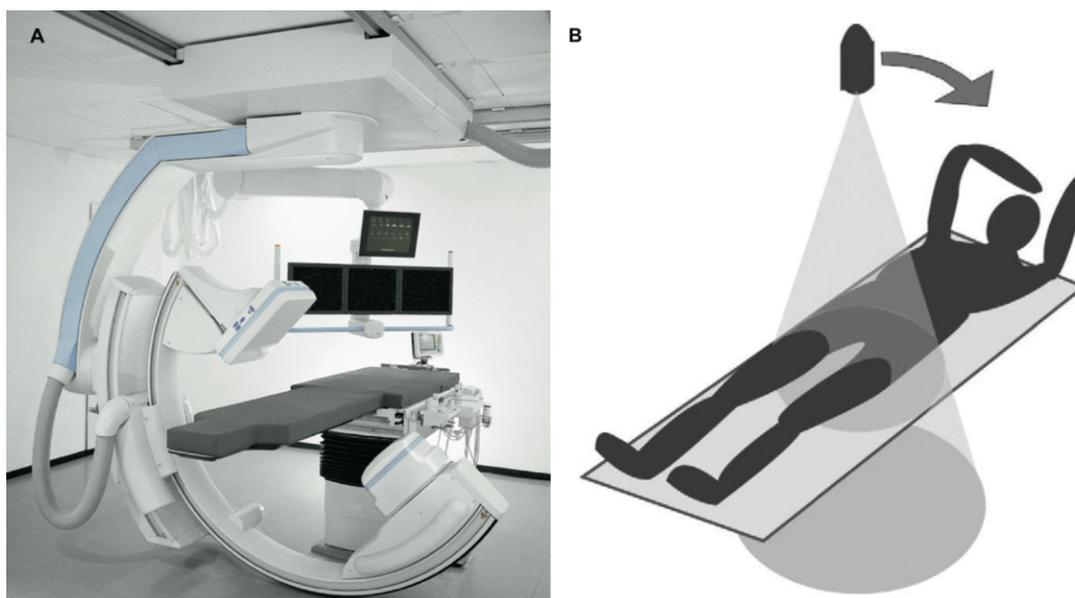


Figure 6. Illustration d'un cone-beam CT en salle de radiologie interventionnelle (A) et modélisation du faisceau conique (B) (51).

Dans le cadre de la RTIS deux protocoles d'acquisitions peuvent être réalisés :

- « Dual phase CBCT » : comprenant une 1<sup>ère</sup> acquisition précoce (phase artérielle) pour visualiser le réseau artériel alimentant la tumeur, et une 2<sup>ème</sup> acquisition (phase parenchymateuse) un peu plus tardive permettant d'étudier le rehaussement du parenchyme hépatique ciblé.
- Une seule acquisition avec un débit d'injection continu permettant d'étudier à la fois le réseau artériel et le rehaussement du parenchyme hépatique ciblé.

L'apport du CBCT en RTIS se justifie à plusieurs étapes clés :

- Planification et guidage : permet d'identifier plus de vaisseaux nourriciers, de vaisseaux aberrants, et de lésions hyper vascularisées que l'angiographie par soustraction numérique (« digital subtraction angiography », DSA en anglais) seule. La sélectivité, l'exhaustivité et la confiance dans le traitement sont également plus importants. Enfin, une estimation volumétrique du territoire injecté est possible (49,50).
- Dosimétrie : utilisation du volume du parenchyme hépatique rehaussé en CBCT pour segmenter le volume perfusé, ce qui fait l'objet de notre travail.

Les limites de la technique sont principalement de deux ordres :

- Liées à la technologie : sensibilité accrue au rayonnement diffusé en lien avec la géométrie conique du faisceau et l'utilisation d'un capteur plan, résolution en contraste, algorithmes de reconstruction inférieure à ceux de la TDM, champ de vue limité (51).
- Liées aux artéfacts : durcissement du faisceau, aliasing.
- Liées au patient : mouvements respiratoires (apnée nécessaire), position du patient.

### 3.5.2 Recalage des examens

Les différents examens doivent être mis en correspondance pour calculer la dose absorbée dans chaque compartiment. Deux grands types d'algorithmes existent pour effectuer cette opération : le recalage rigide et le recalage élastique. Dans le cadre de cette thèse, le recalage rigide avec des ajustements manuels dans les 3 plans de l'espace (translocations et rotations) a été utilisé.

Il y a des risques d'erreurs inhérents à cette étape, notamment en lien avec la position et la respiration différentes du patient entre les examens pouvant engendrer des décalages lors de la mise en correspondance de l'imagerie anatomique avec l'imagerie fonctionnelle (26). En effet, l'imagerie anatomique est acquise les bras levés et en apnée alors que l'imagerie fonctionnelle (TEMP/TDM ou TEP/TDM) est acquise les bras le long du corps et en respiration libre.

Lors de l'évaluation pré-thérapeutique l'imagerie TEMP/TDM aux  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA et le CBCT sont recalés sur l'imagerie anatomique. Lors de l'évaluation post-thérapeutique, l'imagerie TEMP/TDM ou TEP/TDM aux microsphères d'yttrium-90 est recalée sur l'imagerie anatomique.

### 3.5.3 Segmentation des volumes d'intérêts

#### 3.5.3.1 Méthode

La deuxième étape consiste à définir les volumes d'intérêts (volume of interest, VOI en anglais) pour lesquels on souhaite prédire la dose absorbée à l'aide d'outils de segmentation.

Dans le cadre de ce travail, les VOIs suivant ont été définis :

- Foie total
- Foie perfusé (ou volume perfusé)
- Volume tumoral
- Foie sain perfusé

- Foie sain total

Il existe plusieurs méthodes de segmentation en dosimétrie personnalisée selon que l'on se base sur l'imagerie anatomique, fonctionnelle, ou les deux, pour délimiter les régions d'intérêts, sans qu'il ne soit établi de consensus dans la littérature sur la méthode à employer. Par souci de clarté, deux grands types de segmentation seront définis (24,26) :

- L'approche « anatomique », qui désigne l'utilisation de l'imagerie anatomique de référence pour définir au moins une partie des volumes étudiés.
- L'approche « fonctionnelle » où l'ensemble des volumes sont définis sur l'imagerie fonctionnelle (TEMP/TDM ou TEP/TDM).

La 1<sup>ère</sup> méthode dite de « segmentation anatomique » implique un recalage entre l'imagerie anatomique (TDM, IRM ou CBCT) et l'imagerie fonctionnelle (TEMP/TDM ou PET/TDM) pour permettre une évaluation des coups de radioactivité dans chaque VOI. Le volume tumoral sera défini de façon anatomique selon les limites de la tumeur visualisées en TDM ou IRM. Pour l'estimation du volume perfusé plusieurs possibilités existent :

- a) Volume perfusé défini selon des limites purement anatomiques (selon la segmentation hépatique de Couinaud) à l'aide de l'imagerie anatomique de référence (TDM ou IRM).
- b) Volume perfusé défini par une méthode de seuillage sur l'imagerie TEMP ou TEP et ajusté aux limites du foie visibles sur la TDM de l'imagerie hybride fonctionnelle (TEMP/TDM ou TEP/TDM) ou avec le recalage de l'imagerie anatomique de référence.
- c) Volume perfusé défini comme le volume du parenchyme hépatique rehaussé après injection de produit de contraste dans la branche artérielle étudiée (à l'aide du CBCT ou de l'angioscanner lors de la phase de « work-up »).

Cette méthode a été décrite par Kao et al. (52) en 2012 dans le cadre de procédure de RTIS par microsphères de résine pour CHC inopérables. Les auteurs ont réalisé une acquisition scanner dirigée par l'injection intra-artérielle de produit de contraste à l'aide d'un cathéter angiographique. Les marges du volume perfusé sont définies selon les limites du parenchyme hépatique rehaussé lors de cette acquisition. Cela permet une délimitation précise du parenchyme hépatique perfusé en aval de l'artère interrogée. Le territoire ciblé est de ce fait déterminé selon une approche artérielle, spécifique au patient et non plus conventionnelle (segment/lobe), en s'affranchissant des sources d'erreurs habituelles (variante anatomique artérielle, modification architecturale hépatique en lien avec la tumeur, traitement antérieur...). Chaque volume cible hépatique représentant ainsi le territoire perfusé spécifique à l'injection intra-artérielle des <sup>99m</sup>Tc-MAA ainsi que la position du cathéter correspondant. Lors d'un seul « work-

up », cette stratégie autorise la segmentation de multiples volumes perfusés, spécifiques à chaque artère étudiée, dans le cadre de larges tumeurs vascularisées par plusieurs branches artérielles.

L'avantage de l'approche « segmentation anatomique » est l'obtention d'un volume précis et reproductible, cependant en cas d'erreur de recalage une sous-estimation de la dose absorbée au VOI étudié peut être observée (coups non comptabilisés dans le VOI).

La 2<sup>ème</sup> méthode dite de « segmentation fonctionnelle » n'implique pas de recalage entre l'imagerie anatomique et fonctionnelle. Il s'agit d'une segmentation du volume perfusé et du volume tumoral uniquement à l'aide de l'imagerie TEMP/TDM ou TEP/TDM, basée sur un seuillage et semi-automatisée. Dans cette situation la segmentation fournit à la fois le volume et les coups inclus dans ce volume. Les avantages sont un risque théorique moindre de sous-estimation de la dose absorbée au VOI (pas d'erreur de recalage possible), cependant le seuillage peut être difficile à établir dans les cas complexes. En effet, le seuillage optimal est très dépendant de la taille de la lésion cible, de l'hétérogénéité de la fixation, du ratio tumeur/bruit de fond et des méthodes de reconstruction (53). Enfin, le seuil choisi est opérateur-dépendant et peut être source de variabilité inter-individuelle.

Dans le cadre de ce travail nous avons réalisé une « segmentation anatomique ».

Le foie total ainsi que le volume tumoral ont été définis à l'aide de l'imagerie de référence TDM ou IRM, à l'aide d'un contourage manuel coupe à coupe. Le volume du foie sain total a été obtenu en soustrayant le volume tumoral du volume du foie total. Le foie sain perfusé a été obtenu en soustrayant le volume tumoral du volume perfusé.

Le volume perfusé a été défini de deux façon différentes :

- Selon une méthode de seuillage à partir de l'imagerie fonctionnelle en pré-thérapeutique (TEMP/TDM aux <sup>99m</sup>Tc-MAA) ou en post-thérapeutique (TEP/TDM ou TEMP/TDM aux microsphères d'yttrium-90). C'est une méthode semi-automatique permettant de sélectionner manuellement une valeur seuil correspondante à un pourcentage de la valeur maximale d'intensité dans un volume d'intérêt. En appliquant cela, il est possible de segmenter de façon automatique un volume d'intérêt dont le signal est supérieur ou égal au seuil défini par l'opérateur. Cette valeur s'exprime dans l'unité du signal lu sur l'image, à savoir : en coups sur l'imagerie TEMP, et en concentration d'activité (Bq/ml) sur l'imagerie TEP (quantification directe des microsphères). L'utilisation d'un seuil

fixe prédéfini n'est pas recommandé car non représentatif de chaque patient (54). La méthode la plus employée est un seuillage anatomique (ou adaptatif) où les limites du volume perfusé correspondent aux limites réelles du foie. Le volume perfusé ainsi défini est ensuite ajusté, lors du recalage à l'imagerie anatomique de référence, aux limites du foie réelles à l'aide d'une opération d'intersection (55,56).

- Selon une méthode de contourage manuel à partir du CBCT. En effet, à partir d'un contourage manuel toutes les 3 à 5 coupes, le logiciel est capable d'extrapoler l'ensemble du volume. Ce volume défini est par la suite ajusté aux limites réelles du foie lors du recalage par une opération d'intersection ou d'ajustement manuel (dans les cas où le volume perfusé n'est pas intégralement inclus dans le champ d'acquisition du CBCT).

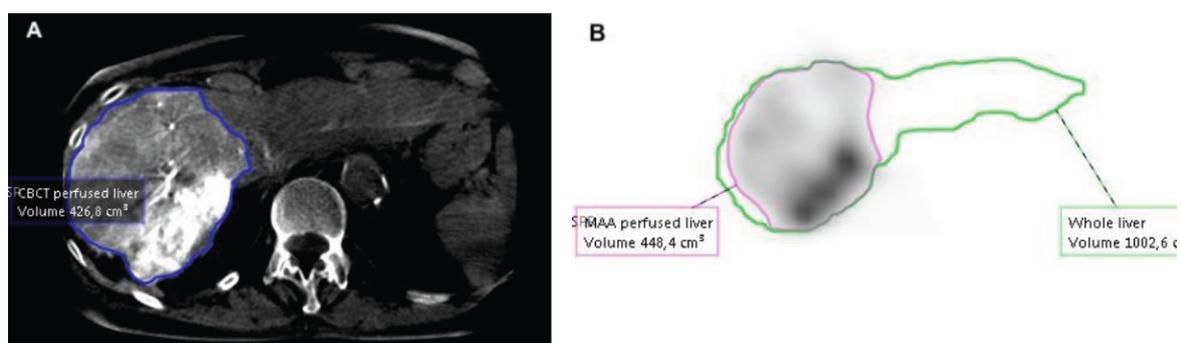


Figure 7. Illustration des deux types de méthodes réalisées pour définir le volume perfusé en dosimétrie pré-thérapeutique : à partir du CBCT (A) ou à partir de la TEMP/TDM aux 99mTc-MAA (B)

Il existe donc plusieurs stratégies pour segmenter les différents compartiments ce qui explique, en partie, la difficulté à comparer les études dosimétriques entre-elles et à extrapoler leurs résultats. Cette étape complexe, centre et opérateur-dépendant, comprend une part non négligeable d'incertitudes et de biais potentiels impactant les calculs dosimétriques. Étonnamment, il existe peu d'études dans la littérature comparant ces différentes méthodes de segmentation ainsi que leur impact d'un point de vue dosimétrique.

### 3.5.3.2 Études

Chiesa et al. (31) ont comparé deux méthodes de segmentation tumorale concernant 60 lésions de CHC traités par microsphères en verre : une méthode par seuillage à l'aide de l'imagerie TEMP aux <sup>99m</sup>Tc-MAA versus une méthode anatomique par contourage manuel à l'aide de l'imagerie TDM. Ils ont retrouvé pour les patients avec réponse tumorale une différence de doses absorbées médianes de 522 et de 339 Gy respectivement.

Haste et al. (43) ont présenté en 2017 des résultats sur l'évaluation de la reproductibilité inter-observateur pour les doses moyennes absorbées à la tumeur et au foie sain par 3 observateurs concernant 73 patients avec CHC traités par microsphères en verre. Chaque observateur a recalé l'imagerie fonctionnelle (TEMP aux  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA ou TEP aux microsphères d'yttrium-90) sur l'imagerie TDM avec injection de produit de contraste. Une segmentation anatomique de la tumeur et des segments hépatiques (selon la segmentation de Couinaud) a été réalisée. Pour chaque cas, ils ont calculé un coefficient de reproductibilité comme étant le rapport maximal entre les doses absorbées calculées par deux observateurs distincts. Ils ont retrouvé un écart inter-observateur plus important pour la dose moyenne absorbée à la tumeur (coefficient moyen de 2,4 pour la TEMP aux  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA et 1,6 pour la TEP aux microsphères d'yttrium-90) par comparaison à la dose moyenne absorbée au foie non tumoral (coefficient moyen à 1,4 pour la TEMP aux  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA et pour la TEP aux microsphères d'yttrium-90). Ces écarts significatifs peuvent s'expliquer par l'étape de recalage et/ou la segmentation des volumes.

Dans le cadre de résultats préliminaires, Kappadath et al. (36) ont retrouvé des variations intra-observateurs de l'ordre de 15% sur la dose absorbée à la tumeur pour des variations de 5mm sur la délimitation anatomique de la tumeur, et que ce pourcentage augmente à 50% lorsqu'une segmentation fonctionnelle (TEMP) est réalisée.

Pour Mikell et al. (57) la méthode de segmentation tumorale de l'imagerie fonctionnelle traditionnellement utilisée en RTIS (méthode de seuillage) est discutable car pratique à utiliser mais non robuste dans différentes conditions d'imagerie. Ils se sont intéressés à une nouvelle méthode de segmentation pour l'imagerie PET/TDM aux microsphères d'yttrium-90 reposant sur une méthode par gradient (détection de contours par l'analyse du gradient de l'image). Selon leurs résultats cette méthode était plus proche d'une segmentation anatomique de la tumeur qu'une délimitation fonctionnelle par l'imagerie TEMP/TDM aux  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA.

La dosimétrie personnalisée étant particulièrement sensible et dépendante de l'étape de segmentation, Meyers et al. (58) ont publié en 2020 une étude rétrospective sur la reproductibilité de l'évaluation des doses absorbées à la tumeur et au foie sain en dosimétrie post-thérapeutique (PET/TDM aux microsphères d'yttrium-90). Ils ont étudié 23 patients avec CHC traités par microsphères en verre pour lesquels 3 opérateurs (avec des niveaux d'expérience différents) ont segmenté les différents compartiments étudiés : volume tumoral, foie sain, volume perfusé, foie total à l'aide du logiciel Simplicit<sup>90</sup>Y™. Une segmentation anatomique de la tumeur a été réalisée (en incluant les portions non rehaussées) à l'aide de la TDM de référence, dont le volume a été par la suite transposé sur l'imagerie TEP/TDM. Le

volume perfusé a été défini par la méthode du seuillage adaptatif pour faire correspondre les limites de ce volume à ceux du foie. Le foie total a été obtenu grâce à l’algorithme de segmentation automatique du logiciel, et le foie sain en soustrayant le volume tumoral au foie total. Ils ont rapporté une très bonne reproductibilité inter-observateur pour l’évaluation des différents volumes étudiés (ICC 0,98 pour le volume tumoral ; ICC 0,97 pour le volume du foie sain ; ICC 0,94 pour el volume tumoral). Concernant l’évaluation des doses absorbées, les auteurs ont retrouvé une très bonne concordance des séries de mesures entre les différents opérateurs pour la dose absorbée au foie sain, en revanche la concordance était moins bonne pour la dose absorbée à la tumeur, avec une dispersion des valeurs particulièrement importante au-dessus de 300 Gy (voir Figure 8.) D’un point de vue clinique et considérant une dose absorbée cible de 200 Gy à la tumeur, 28% des patients auraient été classés dans des groupes différents selon l’opérateur en question.

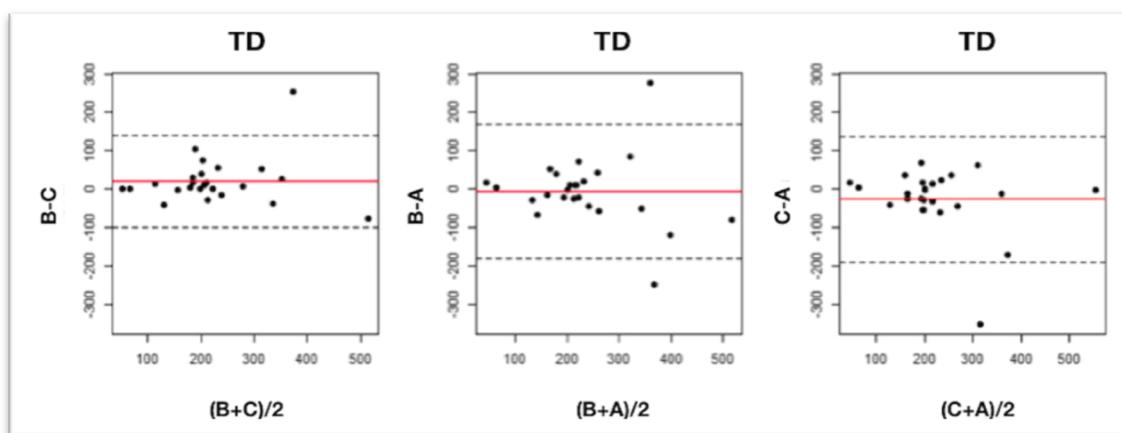


Figure 8. Graphiques de Bland et Altman pour l’évaluation de la concordance inter-observateur des séries de mesures de la dose absorbée à la tumeur, issus de l’article original de Meyers et al. (58).

Peu de données existent sur la segmentation en CBCT. O’connor et al. (59) ont constaté que les volumes tumoraux et lobaires mesurés à l’aide du CBCT étaient aussi fiables que les données de l’IRM de référence et pouvaient être utilisés pour les calculs de dose en utilisant le modèle monocompartimental MIRD pour les microsphères de verre. Les volumes cibles tumoraux et lobaires et l’activité requise ne différaient pas entre le CBCT et l’IRM (activité moyenne  $\pm$  écart-type : 2,11 GBq  $\pm$  1,01 pour le CBCT et 2,10 GBq  $\pm$  1,01 pour l’IRM ;  $p = 0,18$ ).

Cette partie souligne l’importance cruciale de l’étape de segmentation, véritablement au cœur du processus de dosimétrie personnalisée, qui pour autant est un aspect encore trop peu étudié dans la littérature. Quelques études se sont intéressées à l’impact des différentes méthodes de segmentation tumorale mais la segmentation du volume perfusé reste encore très peu discutée.

### 3.5.4 Évaluation dosimétrique

Le logiciel permet d'obtenir une dose absorbée moyenne pour chaque VOI étudié à partir d'une activité donnée et inversement selon que l'on se place dans une démarche rétrospective (dosimétrie post-thérapeutique) ou prospective (dosimétrie pré-thérapeutique).

Dans le cadre du logiciel Simplicit<sup>90Y</sup>™ la méthode employée pour le calcul de dose à l'échelle du voxel est celle du dépôt local (voir section 3.2.4).

Une analyse plus détaillée des doses absorbées est rendue possible par le biais de plusieurs outils similaires à ceux utilisés en radiothérapie externe :

- Courbes isodoses : ce sont des représentations de la distribution des doses absorbées au sein d'un VOI. Cela permet de visualiser l'hétérogénéité de la distribution au sein de chaque VOI et de dépister des zones où la dose absorbée serait sous ou surestimée.
- Histogrammes dose-volume (HDV) (non disponibles sur la version du logiciel utilisé dans le cadre de ce travail) : ce sont des représentations graphiques de la distribution de la dose absorbée. Ils représentent le pourcentage de volume (du VOI considéré) qui reçoit une dose absorbée au moins égale à la dose définie.

Bien que les données de la littérature sur les seuils recommandés de doses absorbée reposent uniquement sur des doses absorbées moyennes aux VOI considérés, ces outils permettant une analyse plus fine de l'hétérogénéité de la distribution de la dose absorbée sont amenés à faire partie intégrante de l'évaluation dosimétrique pré et post-thérapeutique.

La dosimétrie personnalisée en RITS étant un processus complexe et comportant de nombreuses étapes, il existe indéniablement un certain nombre de biais aléatoires ou systématiques inhérents à chaque étape, dont les plus classiques ont été décrits.

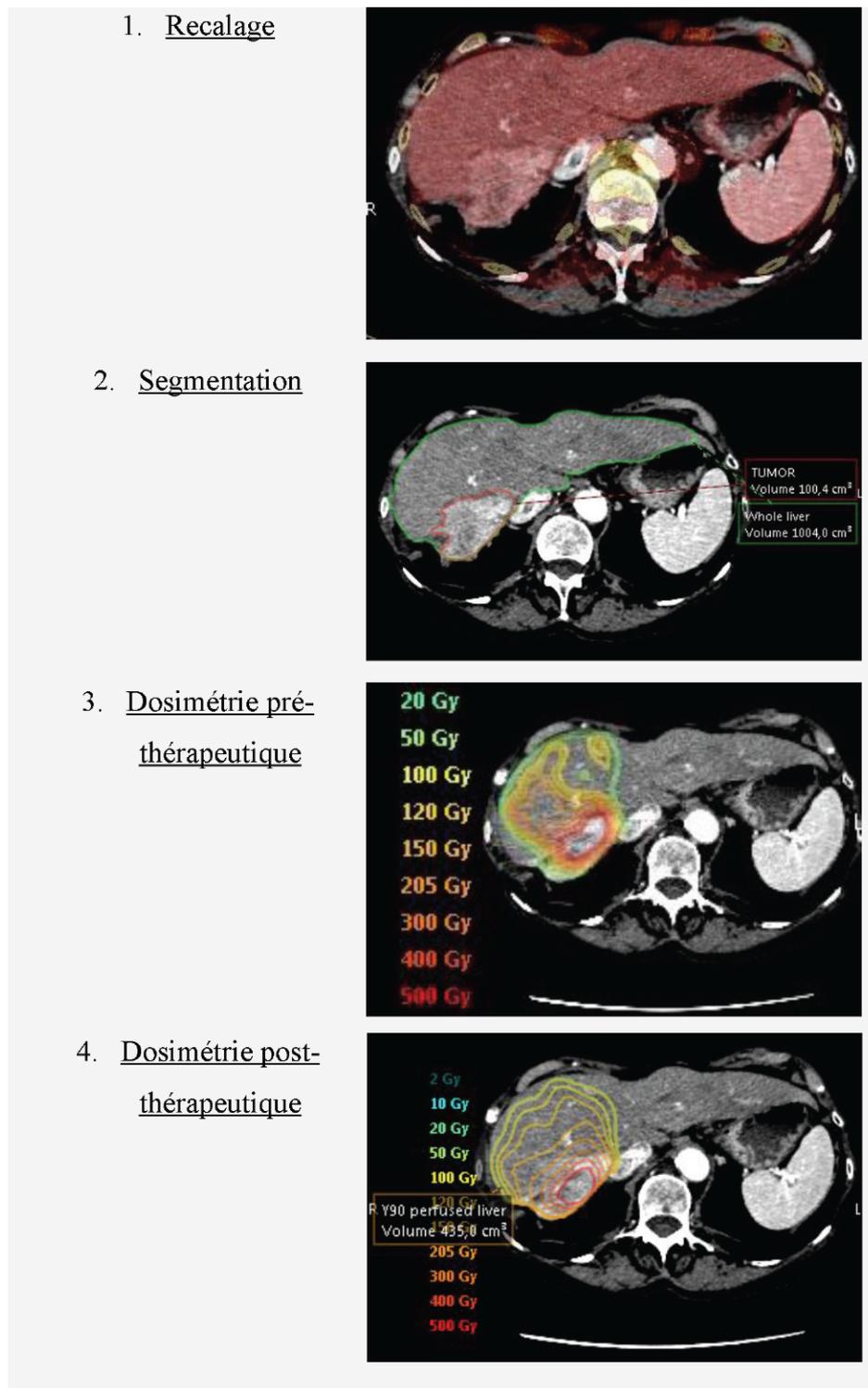


Figure 9. Résumé des principales étapes en dosimétrie personnalisée à l'aide du logiciel Simplicit90Y™.

### 3.6 Scénarios cliniques

Les considérations dosimétriques en RTIS ne seront pas les mêmes selon le scénario clinique envisagé.

Concernant les microsphères en verre, des recommandations ont été émises en 2019 (60) détaillant 4 scénarios cliniques différents. Le but principal étant d'établir une méthodologie de dosimétrie standardisée qui est simple et reproductible.

Deux scénarios à visée curative sont décrits et sont basés sur une dosimétrie monocompartimentale (c'est-à-dire une dose absorbée à délivrer au volume perfusé). L'objectif est d'au moins  $190 \text{ Gy} \leq 2$  segments (voir de 250-300 Gy (61)) pour la segmentectomie radique et de 140-150 Gy pour la lobectomie radique.

Deux scénarios à visée palliative, à savoir « CHC unilobaire/bilobaire multifocal sans invasion vasculaire » et « CHC avec invasion macrovasculaire » pour lesquels une dosimétrie multicompartimentale doit être effectuée avec évaluation de la dose absorbée à la tumeur (plus de 200 Gy) et au foie sain (moins de 75 Gy à l'ensemble du parenchyme sain pour les patients Child Pugh A).

On peut également conceptualiser la planification selon 3 scénarios cliniques en fonction de l'approche dosimétrique (62) (voir Figure 10.) :

- A) Traitement d'un CHC de petite taille sans invasion macrovasculaire par segmentectomie radique → pas de place pour une dosimétrie personnalisée et par conséquent possibilité de s'affranchir de l'imagerie TEMP/TDM aux  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ . En effet, dans cette configuration le volume de foie sain irradié est peu important, et le risque de shunt pulmonaire élevé ou de shunt extra-hépatique est négligeable (61,63,64).
- B) Traitement d'un CHC volumineux en particulier si invasion macrovasculaire → dosimétrie personnalisée pré-thérapeutique indispensable pour permettre l'efficacité du traitement (dose tumoricide), la sécurité du traitement (évaluation de la dose au foie sain) et dans des cas pré-chirurgicaux de s'assurer d'une dose minimale au foie sain irradié pour permettre une hypertrophie controlatérale (65).
- C) Traitement d'un CHC multifocal → dosimétrie pré-thérapeutique complexe en raison de la difficulté à obtenir une dose tumoricide pour chaque lésion sans dépasser une dose toxique au foie sain.

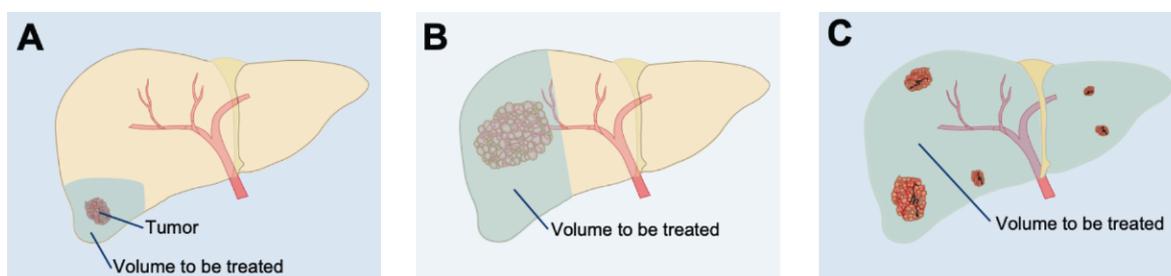


Figure 10. Illustration des scénarios cliniques en RTIS (62).

## 4 STATISTIQUES

### 4.1 Comparaison de deux méthodes de mesure

Lorsque l'on s'intéresse d'un point de vue statistique à l'évaluation d'une méthode de mesure, différents critères doivent impérativement être étudiés (66) :

- Répétabilité et reproductibilité de la méthode
- Concordance des valeurs du caractère étudié entre deux méthodes différentes (si la nouvelle méthode est comparée ou vise à remplacer une méthode de référence).

*La répétabilité* concerne l'étroitesse d'accord entre des résultats successifs obtenus avec la même méthode sur une matière identique soumise à l'essai dans les mêmes conditions (notamment même opérateur).

*La reproductibilité* concerne l'étroitesse d'accord entre les résultats individuels obtenus avec la même méthode sur une matière identique soumise à l'essai dans des conditions différentes (par exemple des opérateurs différents).

*La concordance entre deux méthodes de mesure* consiste à déterminer si deux méthodes de mesure donnent les mêmes résultats lorsqu'elles mesurent la même chose et dans les mêmes conditions.

Une méthode de mesure peut donc être répétable et/ou reproductible sans pour autant fournir des mesures correctes. Pour qu'une méthode de mesure soit validée il faut qu'elle soit répétable, reproductible et qu'elle fournisse des mesures correctes. Pour cela, il faut tester la concordance des valeurs fournies par la méthode testée avec une méthode de référence (66).

Lorsque le caractère étudié est quantitatif, il existe des méthodes numériques et graphiques pour représenter la répétabilité, la reproductibilité d'une méthode de mesure, ou la concordance entre deux méthodes de mesure.

Une des méthodes numériques préconisée est le coefficient de concordance de Lin. Les méthodes graphiques, permettent d'interpréter cliniquement la concordance de deux séries de mesures en représentant graphiquement la concordance. Les méthodes graphiques peuvent ainsi

nuancer le niveau de concordance quantifié par les méthodes numériques. La méthode la plus utilisée dans le domaine biomédical est la méthode de Bland et Altman (66).

## 4.2 Erreurs classiques

Un coefficient de corrélation quantifie l'association entre deux variables. Il varie de -1 et +1. En cas de loi normale, le coefficient de corrélation de Pearson peut être utilisé, dans le cas contraire le coefficient de Spearman peut être utilisé.

Une erreur classique consiste à interpréter un coefficient de corrélation très proche de 1 comme étant le signe d'une bonne concordance de mesure. Ce raisonnement est faux et conduit à des conclusions erronées car il est tout à fait possible d'avoir une très bonne corrélation tout en ayant des valeurs très différentes. Le fait que les résultats fournis par deux méthodes de mesure de la même chose soit corrélés et débouchent sur une régression linéaire hautement significative est un résultat attendu, sans réel intérêt (67).

La 2<sup>ème</sup> erreur classique consiste à comparer la médiane ou la moyenne des résultats entre deux différentes méthodes de mesure et de conclure que l'absence de différence significative évaluée par un test statistique est signe de concordance. En effet, la moyenne ou la médiane des deux séries de mesure peuvent être égale avec deux séries très discordantes.

En résumé, ni le coefficient de corrélation, ni le coefficient directeur d'une droite de régression ni la comparaison statistique des deux moyennes (ou médianes) des séries ne permettent de correctement évaluer la concordance de deux séries de mesure (66).

## 4.3 Quantification numérique et graphique de la concordance de deux séries de mesures

Dans le cadre de notre étude nous avons utilisé 3 tests pour évaluer la répétabilité et la reproductibilité des méthodes de mesure ainsi que la concordance de deux séries de mesure : un test numérique (le coefficient de concordance de Lin) et deux méthodes graphiques (méthode de Bland et Altman, et régression de Passing et Bablok).

### 4.3.1 Le coefficient de concordance de Lin

Le coefficient de concordance de Lin (CCL) est un coefficient allant de -1 (discordance parfaite) à +1 (concordance parfaite) en passant par 0 (concordance nulle). Ce coefficient quantifie les écarts entre les points d'abscisse (valeurs de la 1<sup>ère</sup> série) et d'ordonnée (valeurs de la 2<sup>ème</sup> série) et la droite à 45° traduisant la concordance parfaite (68).

La formule est la suivante :  $CCL = \text{coefficient de corrélation de Pearson} \times C_b$

$C_b$  = coefficient dépendant de l'écart de variabilité du caractère quantitatif entre les deux séries, et de l'écart de moyenne entre les deux séries. Il est compris entre 0 et +1. Il quantifie (de façon inverse) l'écart entre la droite de régression estimée à partir des deux séries de mesures et la droite à 45°. La prise en compte de ces écarts à la droite à 45° traduit le caractère plus approprié du CCL en comparaison du coefficient de corrélation. Le CCL ne peut donc pas être supérieur au coefficient de corrélation de Pearson (car  $C_b < 1$ ).

La valeur du coefficient de Lin est liée aux notions d'exactitude et de précision de la concordance. Ces notions sont approchées graphiquement (66) :

- Par l'éloignement des points des mesures réalisées de part et d'autre de la droite de régression estimée à partir des deux séries de mesure → Précision
- Par l'éloignement de la droite de régression estimée à partir des deux séries de mesures de la droite à 45° (représentant la concordance parfaite) → Exactitude

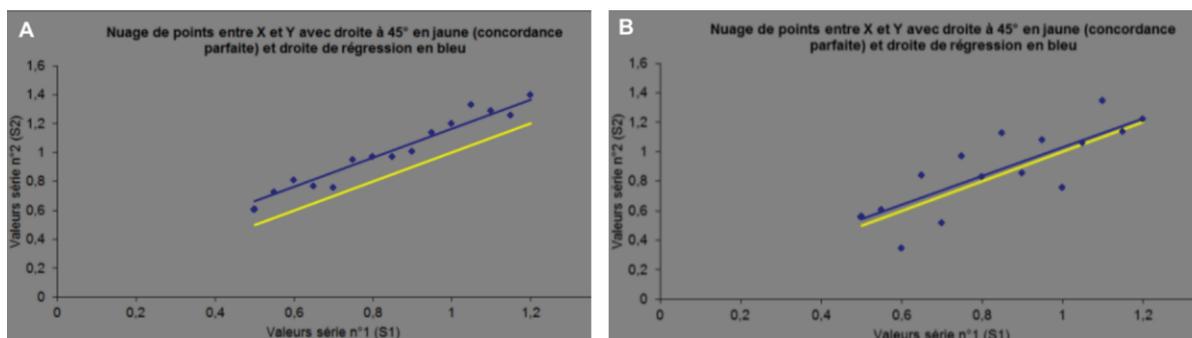


Figure 11. Graphiques issus du guide pratique de validation statistique de méthodes de mesures (66). Illustration d'un manque de concordance : en lien avec à un manque d'exactitude (A), ou d'un manque de précision (B) d'une méthode testée par comparaison à une méthode de référence.

#### 4.3.2 Méthode de Bland et Altman

Il s'agit d'une méthode graphique d'étude de la concordance, ou de l'agrément, entre deux mesures de la même grandeur (69).

A la différence du coefficient de concordance de Lin qui est un critère « statistique », la méthode de Bland et Altman est une méthode « clinique » d'évaluation de la concordance entre deux séries de mesures. Ces mesures sont concordantes si la nouvelle méthode ne conduit pas à une surestimation ou sous-estimation des résultats par rapport à l'autre, et si les écarts entre les deux séries pour chaque mesure (réalisé deux fois) ne sont pas trop importants. C'est un outil adapté pour l'appréciation clinique d'une nouvelle méthode de mesure par rapport à une méthode de référence. En effet, c'est à l'examineur de l'étude de fixer à priori ce qu'il juge comme acceptable en termes de différence (66).

Le graphique comporte en ordonnée la différence entre les valeurs obtenues par les deux techniques A et B (soit A-B) et en abscisse la moyenne des valeurs obtenues par ces deux techniques, soit  $(A+B)/2$ . Ce graphique se compose de trois éléments : des points représentant les mesures réalisées (il y a autant de points que de mesures réalisées deux fois), une droite centrale et deux droites « extérieures » (67).

Le coefficient de concordance de Lin et la méthode graphique de Bland et Altman sont complémentaires mais utilisent des critères différents pour juger de la répétabilité, reproductibilité et de la concordance des mesures. La première méthode ayant une approche plus statistique et la deuxième plus clinique, les résultats ne se feront pas forcément dans le même sens : l'interprétation finale devant se faire en tenant compte de la question spécifique étudiée (66).

#### 4.3.3 Régression de Passing et Bablok

La méthode de Passing et Bablok permet également de comparer deux méthodes de mesure (70,71). Elle permet de vérifier :

- Que la relation entre les deux méthodes est stable dans le domaine étudié
- De comparer les deux méthodes de mesure en s'affranchissant des hypothèses de la régression linéaire simple classique, où les valeurs extrêmes peuvent fortement influencer le modèle et engendrer des conclusions erronées.

Les résultats sont présentés sous la forme d'un diagramme de dispersion avec des droites de régression. Cette représentation permet d'obtenir une droite de type  $y = \alpha + \beta x$ , à partir de laquelle, on analyse les hypothèses  $\beta = 1$  et  $\alpha = 0$  et leurs intervalles de confiance à 95% respectifs. La valeur de la constante  $\alpha$  mesure la différence systématique entre les méthodes. Si l'intervalle de confiance inclut 0, on accepte l'hypothèse de différence systématique nulle et on

conclut à l'absence de différence systématique entre les deux méthodes. La valeur de la pente  $\beta$  mesure la différence proportionnelle entre les deux méthodes. Si l'intervalle de confiance comprend 1, on accepte l'hypothèse de différence proportionnelle nulle et on conclut à l'absence de différence proportionnelle entre les deux méthodes (72).

## **PARTIE II : ARTICLE**

**Comparison of perfused volume segmentation based on cone-beam CT versus  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT for treatment dosimetry before selective internal radiation therapy using  $^{90}\text{Y}$ -glass microspheres**

M. Martin, MD <sup>a,\*</sup>, A. Hocquelet, MD, PhD <sup>b</sup>, F. Debordeaux, PhD <sup>a</sup>, L. Bordenave, MD, PhD <sup>a,c</sup>, J.-F. Blanc, MD, PhD <sup>d</sup>, P. Papadopoulos, MD <sup>a</sup>, B. Lapuyade, MD <sup>a</sup>, H. Trillaud, MD, PhD <sup>a,e</sup>, J.-B. Pinaquy, MD <sup>a</sup>

<sup>a</sup> CHU Bordeaux, Pôle d'Imagerie Médicale, CIC1401, F-33000 Bordeaux, France

<sup>b</sup> Service de radiologie et d'imagerie diagnostique et interventionnelle, CHU Vaudois, 1011, Lausanne, Switzerland.

<sup>c</sup> Univ. Bordeaux, INSERM, Bioingénierie tissulaire, U1026, F-33000 Bordeaux, France.

<sup>d</sup> Hépatogastro-entérologie, Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux, Bordeaux, France.

<sup>e</sup> Univ. Bordeaux, Institut de mathématique, MONC, UMR 5251 F-33000 Bordeaux, France.

\*M. Martin (corresponding author)

## **ABSTRACT**

**Purpose:** To compare the reliability and accuracy of the pre-treatment dosimetry predictions using cone- beam CT (CBCT) versus  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled macroaggregated albumin (MAA) SPECT/CT for perfused volume segmentation in patients with hepatocellular carcinoma treated by selective internal radiation therapy (SIRT) using  $^{90}\text{Y}$ -glass microspheres.

**Materials and methods:** Fifteen patients (8 men, 7 women) with a mean age of  $68.3 \pm 10.5$  [SD] years (range: 47–82 years) who underwent a total of 17 SIRT procedures using  $^{90}\text{Y}$ -glass microspheres for unresectable hepatocellular carcinoma from December 2014 to June 2019 were retrospectively included. Pre-treatment dosimetry data were calculated from  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT using either CBCT or  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT to segment the perfused volumes. Post-treatment dosimetry data were calculated using  $^{90}\text{Y}$  imaging (SPECT/CT or PET/CT). The whole liver, non-tumoral liver, and tumor volumes were segmented on CT or MRI data. The mean absorbed doses of the tumor ( $D_T$ ), non-tumoral liver, perfused liver ( $D_{PL}$ ) and perfused non-tumoral liver were calculated. Intra- and interobserver reliabilities were investigated by calculating Lin's concordant correlation coefficients ( $\rho_c$  values). The differences (biases) between pre- and post-treatment dosimetry data were assessed using the modified Bland–Altman method (for non-normally distributed variables), and systematic bias was evaluated using Passing–Bablok regression.

**Results:** The intra- and interobserver reliabilities were good-to-excellent ( $\rho_c$  0.80–0.99) for all measures using both methods. Compared with  $^{90}\text{Y}$  imaging, the median differences were 5.8 Gy (IQR: –12.7; 16.1) and 5.6 Gy (IQR: –13.6; 10.2) for  $D_{PL}$ -CBCT and  $D_{PL}$ - $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT, respectively. The median differences were 1.6 Gy (IQR: –29; 7.53) and 9.8 Gy (IQR: –28.4; 19.9) for  $D_T$ -CBCT and  $D_T$ - $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT respectively. Passing–Bablok regression analysis showed that both CBCT and  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT had proportional biases and thus tendencies to overestimate  $D_T$  and  $D_{PL}$  at higher post-treatment doses.

**Conclusion:** CBCT may be a reliable segmentation method, but it does not significantly increase the accuracy of dose prediction compared with that of  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT. At higher doses both methods tend to overestimate the doses to tumors and perfused livers.

## **INTRODUCTION**

Selective internal radiation therapy (SIRT), also refers as to radioembolization, is aimed at delivering the optimal dose to the tumor, related to treatment goal, while sparing the non-tumoral liver tissue (especially in cirrhotic patients). Recently, dosimetry considerations of SIRT have evolved markedly, given the development of personalized pre-treatment dosimetry based on  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled macroaggregated albumin (MAA) single-photon emission/computed tomography (SPECT/CT). This provides important information such as tumor-to-normal tissue ratio (T/N) and perfused-to-total hepatic volume ratio [1]. This multi-compartmental method enables good prediction of post-treatment dosimetry data [2, 3]. Moreover the threshold tumor dose of 205 Gy is highly predictive of response and overall survival for glass microspheres [4]. However, the technique is very sensitive to segmentation of tumor and perfused volume.

No consensus on the optimal pre-treatment dosimetry method has yet emerged. Accurate evaluation of the target liver volume is fundamental; this directly affects the absorbed dose estimation. The perfused volume is delimited using various techniques (such as adaptive thresholding) based on the liver boundaries evident on SPECT/CT images, or using anatomical landmarks and co-registration of baseline images [5] or thresholding of the maximum activity [3].

A less common method, proposed by Kao et al., uses targeted arterial territories identified via catheter-directed CT hepatic angiography for delineation of the volume of interest (VOI) on  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT [6]. This facilitates use of a patient-specific, arterial volume-based approach regardless of any variation in vascular anatomy, tissue distortion by the tumor, or previous treatments. Per-procedure C-arm CBCT is now used routinely during SIRT work-up (simulation) to map the vascular anatomy and liver tissue perfusion, allowing selection of the optimal catheter position [7-9]. CBCT may afford a better estimation of perfused volume and more reliable segmentation compared with  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT alone or with the use of anatomical landmarks [10-12].

The purpose of this study was to compare the reliabilities and accuracies of pre-treatment dose predictions of CBCT and  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT in terms of perfused volume segmentation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated by SIRT using  $^{90}\text{Y}$ -glass microspheres.

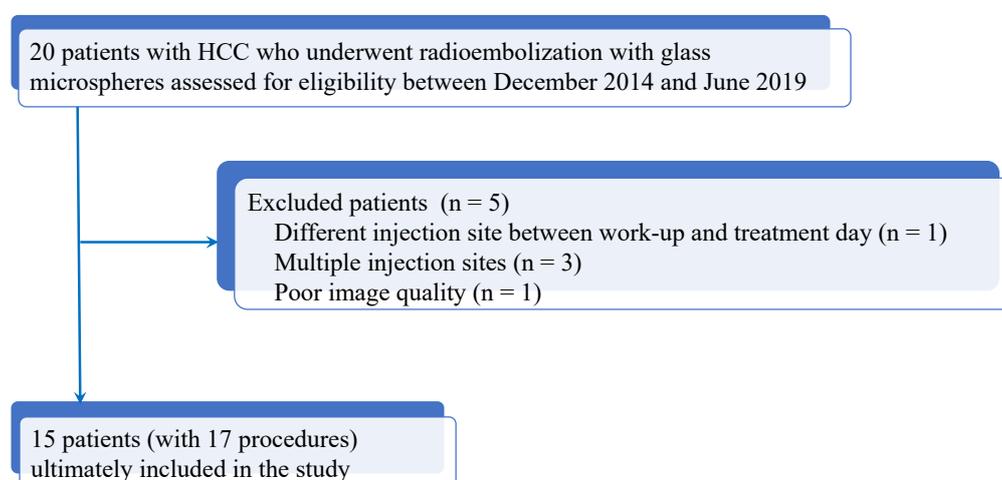
## **MATERIALS AND METHODS**

### **Patient selection**

We retrospectively analyzed the data of patients treated with SIRT using  $^{90}\text{Y}$ -glass microspheres (TheraSphere®) as prescribed by our institution's multidisciplinary liver tumor board, from December 2014 to June 2019 at the University Hospital of Bordeaux (France). Informed consent was obtained from all individual participants included in this study. The inclusion criteria were unresectable HCC treated with only a single  $^{90}\text{Y}$ -glass microsphere injection at the same injection site used for  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT.

Twenty patients with such treatments were identified during the study period, but five were excluded from the analysis for the following reasons: the injection sites for planning and treatment angiography differed significantly ( $n=1$ ), multiple injection sites ( $n=3$ ), and low-quality (artifact-containing)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT data ( $n=1$ ).

The study population included 15 patients (8 men, 7 women) with a mean age of  $68.3 \pm 10.5$  [SD] years (range: 47–82 years) who underwent SIRT procedures using  $^{90}\text{Y}$ -glass microspheres for unresectable HCC. All patients received microsphere injections in a single session. Two patients underwent two SIRT procedures that were considered as distinct procedures; thus, the study included 17 SIRT procedures. Figure 1 shows the study flow chart.



**Figure 1.** Flow chart diagram of patient selection.

## General procedure

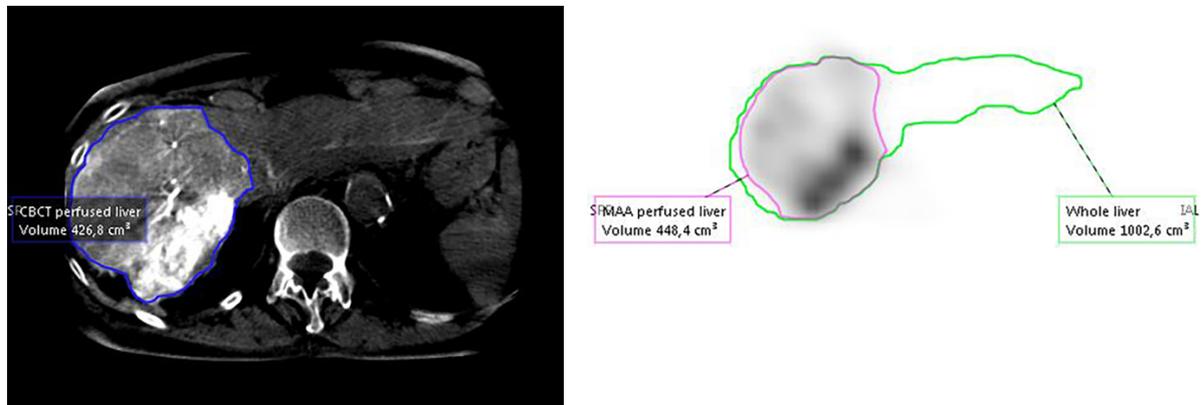
The SIRT procedure has been described in detail elsewhere [13–16]. Briefly, all patients underwent baseline, multiphase, contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) or CT of the liver within 1 month before planning angiography. The work-up was performed using digital subtraction angiography and contrast-enhanced CBCT. CBCT acquisition was performed with a C-arm rotation (Artis® Zee, Siemens Healthineers) that covered a range of 199° (0.5°/Image), with 30 cm x 40 cm flat-panel detector with a reconstructed volume of 24 cm × 24 cm × 18 cm. The latter was performed with a single injection of contrast agent and one acquisition with a delay of 10 s and full rotation of 6 s. A selective catheterization with a microcatheter (Direxion® 2.4-F Boston Scientific or Progreat® 2.7-F Terumo) was performed in all procedures. In general, the microcatheter was positioned at the right or left main branch of the hepatic artery while, rarely a more selective position was obtained at the level of a sectorial or segmental branch. The injection rate was selected to obtain optimal opacification while avoiding reflux of contrast material in non-target arteries. The injection rate ranged from 0.5mL/s for selective opacification to 1mL/s for less selective ones. This acquisition protocol enabled simultaneous evaluation of tumor vascular supply, tumor enhancement, and liver tissue perfusion. An automatic feeder detection software (Syngo® Embolization guidance) was used when needed [17].

At the end of mapping angiography, approximately 167 MBq <sup>99m</sup>Tc-MAA were injected into the target artery, and planar images were acquired for assessment of lung shunt fraction. Hepatic SPECT/CT was used to identify potential extrahepatic deposition, plan tumor targeting and calculate pre-treatment dosimetry data. The activity to be delivered was calculated as follows: (i), for the first 11 procedures, using a mono-compartment model based on the medical internal radiation dose (MIRD) formalism with an absorbed dose of 80–150 Gy to the perfused liver based on the instructions for use [18], or (ii), for the last 6 procedures, via a personalized multi-compartment model using dedicated software (Simplicit<sup>90</sup>Y™). Glass <sup>90</sup>Y microspheres were injected after a median delay of 9 days (IQR: 8; 15 days) after simulation, followed by <sup>90</sup>Y imaging using SPECT/CT (11 procedures) or PET/CT (6 procedures) to assess the biodistributions of the <sup>90</sup>Y microspheres and calculate post-treatment dosimetry data. All <sup>90</sup>Y images were acquired the following day (between 20 and 24h) after the injection of <sup>90</sup>Y microspheres.

## Dosimetric evaluation

Dedicated software (Simplicit<sup>90Y</sup>™) was used to build personalized multi-compartment models using three-dimensional dosimetry data at a voxel level. The first step was rigid co-registration of the baseline images derived using CBCT, <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT/CT and <sup>90</sup>Y imaging (PET/CT or SPECT/CT) with manual adjustment when needed. The second step featured manual segmentation of the VOIs using baseline MRI (n=4) or CT (n=13) examination to define total liver volume and tumor volume. Only lesions > 2 cm in diameter lying in the perfused volume were delineated, to minimize any bias due to partial-volume effect. The non-tumoral liver volume was obtained for toxicity assessment by subtracting the tumor volume from the total liver volume. The perfused liver volume ( $V_{PL}$ ) was the targeted hepatic volume (depending on the specific artery) delineated using CBCT or <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT/CT pre-treatment and <sup>90</sup>Y imaging post-treatment.

In terms of pre-treatment CBCT dosimetry, co-registration of the CBCT and <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT/CT images enabled artery-specific tissue volume delineation and yielded the corresponding T/N ratio. The non-tumoral volume within the  $V_{PL}$  was calculated automatically by subtracting the tumor volume from  $V_{PL}$ . The  $V_{PL}$  was drawn manually for CBCT; contours were defined on every third to fifth liver slice. The software then extrapolated the entire perfused volume. For two patients, the outermost portion of the perfused volume was not contained in the acquisition field-of-view of CBCT and was extrapolated by co-registration to the edges of the liver. If necessary, co-registration of the (CBCT-revealed) perfused volume to the baseline image was adjusted to ensure that the edges of the perfused volume matched the limits of the liver.  $V_{PL}$  was semi-automatically defined for <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT/CT; segmentation afforded both activity and volume data based on thresholding. The volumes and total counts were provided for each VOI (perfused liver, tumor, and perfused non-tumoral liver). The threshold value selected (% maximum activity) incorporated all VOI voxels that met the criterion. The threshold value was adjusted to make the edges of the perfused volumes match the limits of the liver seen on the fused images (Fig 2.).



**Figure 2.** Eighty-two-year-old woman with an infiltrative hepatocellular carcinoma of the right liver (procedure number 11). Figures show the perfused volume segmentation from CBCT (A) with manually defined contours and from  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT (B) with semi-automatically method based on thresholding.

Dosimetry data: 171.8 Gy for  $D_{\text{PL-CBCT}}$ , 190.2 Gy for  $D_{\text{PL-}^{99m}\text{Tc-MAA SPECT/CT}}$ .

The  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT segmentation method was used for  $^{90}\text{Y}$  imaging. When using  $^{90}\text{Y}$  PET for post treatment dosimetry, a direct microspheres quantification was obtained, measuring radioactivity (Bq/ml) for each VOI. For each treatment session, the mean doses absorbed by the tumor ( $D_{\text{T}}$ ), non-tumoral liver ( $D_{\text{NNTL}}$ ), perfused liver ( $D_{\text{PL}}$ ), and perfused non-tumoral liver ( $D_{\text{PNNTL}}$ ) were calculated using VOI from CBCT,  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT, and  $^{90}\text{Y}$  imaging. The software then calculated the mean absorbed dose for each VOI based on these activities. The early version of the program yielded only isodose curves, not dose–volume histograms. When calculating the absorbed doses, the software used the MIRD formalism to directly translate activity in Bq to an absorbed dose in Gy. Voxel-based doses were calculated employing a local deposition method.

### Primary and secondary outcomes

The primary outcomes were the dose prediction accuracies of CBCT and  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT in terms of the mean absorbed doses in each compartment, with the  $^{90}\text{Y}$  imaging data serving as the reference. The secondary outcomes were intra- and interobserver reliabilities in dose predictions and perfused volumes (for both CBCT and  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT). All dosimetry evaluation steps were performed twice by the first reviewer (M.M, a junior radiologist with 3 years of experience) and once by the second reviewer (J-B.P, a nuclear medicine physician specializing in SIRT with 10 years of experience); both reviewers were mutually blinded to each other’s results. Absorbed doses were expressed in Gy, activities in GBq, and perfused volumes in  $\text{cm}^3$ .

## Statistical analysis

Statistical analyses were performed using STAT software (StatCorp®). Quantitative variables were expressed as means  $\pm$  standard deviations (SDs) and ranges for normally distributed variables and as medians and interquartile ranges (IQR) otherwise. Qualitative variables were expressed as raw numbers, proportions and percentages. Data distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test. Lin’s concordance correlation coefficients ( $\rho_c$  values) was used to assess intra- and interobserver reliabilities [19], which is similar to the intraclass coefficient correlation but more appropriate for not normally distributed variables.  $\rho_c$  values were classified as  $<0.50$ , unacceptable;  $0.51–0.60$ , poor;  $0.61–0.70$ , mediocre;  $0.71–0.80$ , satisfactory;  $0.81–0.90$ , fairly good;  $0.91–0.95$ , very good; and  $>0.95$  excellent [20]. Pre- and post-treatment dosimetry data were compared using Bland–Altman analysis of the differences in the median predicted and actual doses. Medians along with IQRs were used because the data were not normally distributed [21]. Systematic bias was searched for using Passing–Bablok regression. Results were presented as scatter diagrams with regression lines. Each regression equation ( $y = a + bx$ ) included a constant (the intercept  $a$ ) and a proportional difference (the slope  $b$ ). The 95% confidence intervals (95% CIs), which reveal whether the slope differed from 1 only by chance, were also reported. If 95% CI for slope ( $b$ ) included value 1, it cannot be concluded that there is a proportional difference between two methods [22,23].

## **RESULTS**

### **Patient details and procedures characteristics**

Procedures characteristics are summarized in Table 1. Sixteen procedures (16/17; 94%) involved patients with advanced disease and one intermediate stage (1/17; 6%) according to the BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) staging system, usually with portal vein thrombosis (15/17; 88%) but preserved liver function (Child–Pugh status  $\leq$  B7). The mean MELD (Model for End-Stage Liver Disease) score was  $8.7 \pm 1.8$  (SD) (range: 6–12) [24]. Twelve procedures (12/17; 71%) were hemiliver treatment, 4 (4/17; 23%) sectorial, and 1 (1/17; 6%) segmental. The mean radioactivity administered was 1.91 GBq (range: 0.23–4.43 GBq).

**Table 1.** Procedures characteristics

Characteristics	Value
No. of procedures	17 (17/17; 100%)
No. of patients	15 (15/15; 100%)
Age (years)	$68.3 \pm 10.5$ [47–82]
Sex (n)	
Male	8 (8/15; 53%)
Female	7 (7/15; 47%)
Hepatic function	
No cirrhosis	2 (2/17; 12%)
Child–Pugh A5	7 (7/17; 41%)
Child–Pugh A6	7 (7/17; 41%)
Child–Pugh B7	1 (1/17; 6%)
ECOG status	
0	11 (11/17; 65%)
1	5 (5/17; 29%)
2	1 (1/17; 6%)
BCLC stage	
B	1 (1/17; 6%)
C	16 (16/17; 94%)
MELD score	$8.7 \pm 1.8$ [6–12]
Prior local therapy *	
Yes	7 (7/17; 41%)
No	10 (10/17; 59%)
HCC diagnosis	
Biopsy proven	3 (3/17; 18%)
Typical imaging features	14 (14/17; 82%)
Multifocal disease	
Yes	11 (11/17; 65%)
No	6 (6/17; 35%)
Tumor morphology	
Infiltrative	15 (15/17; 88%)
Nodular	2 (2/17; 12%)
Tumor volume (cm <sup>3</sup> )	$364.3 \pm 272.7$ [19.8–841.4]
Portal vein invasion	
Yes	15 (15/17; 88%)
No	2 (2/17; 12%)
Treatment	
Lobar	12 (12/17; 71%)
Sectorial	4 (4/17; 23%)

Segmental	1 (1/17; 6%)
Lung shunt fraction (%)	
Median	2
(Q1; Q3)	(1.3; 3) [1–10]

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HCC: hepatocellular carcinoma; MELD: Model for End-stage Liver Disease; Q: quartile.

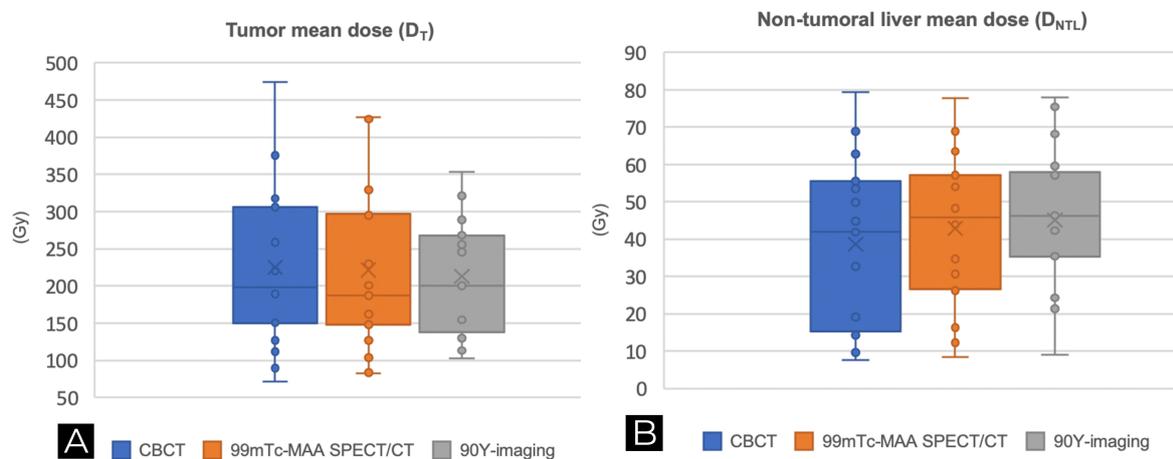
Qualitative variables are expressed as raw numbers, numbers in parentheses as proportions followed by percentages.

If normally distributed, quantitative variables are expressed as means  $\pm$  standard deviation; numbers in brackets are ranges.

If not normally distributed, quantitative variables are expressed as medians (Q1; Q3).

\*Prior local therapies included chemoembolisation and radiofrequency ablation.

The median  $D_T$  values were 198.3 Gy (IQR: 150.3; 306.2) for CBCT, 187.2 (IQR: 148.2; 296.7) Gy for  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT, and 200.6 (IQR: 138.1; 268.2) Gy for  $^{90}\text{Y}$  imaging. The median  $D_{\text{NTL}}$  (values were 41.9 Gy (IQR: 15.3; 55.5) for CBCT, 45.8 Gy (IQR: 26.7; 57.1) for  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT, and 46.3 Gy (IQR: 35.4; 58) for  $^{90}\text{Y}$  imaging (Fig. 3).



**Figure 3.** The boxplots in the figure show the mean doses (Gy) absorbed by tumors ( $D_T$ ) (A) and non-tumoral livers ( $D_{\text{NTL}}$ ) (B), as calculated using CBCT,  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT, and  $^{90}\text{Y}$  imaging.

### Comparison of pre- and post-treatment dosimetric data

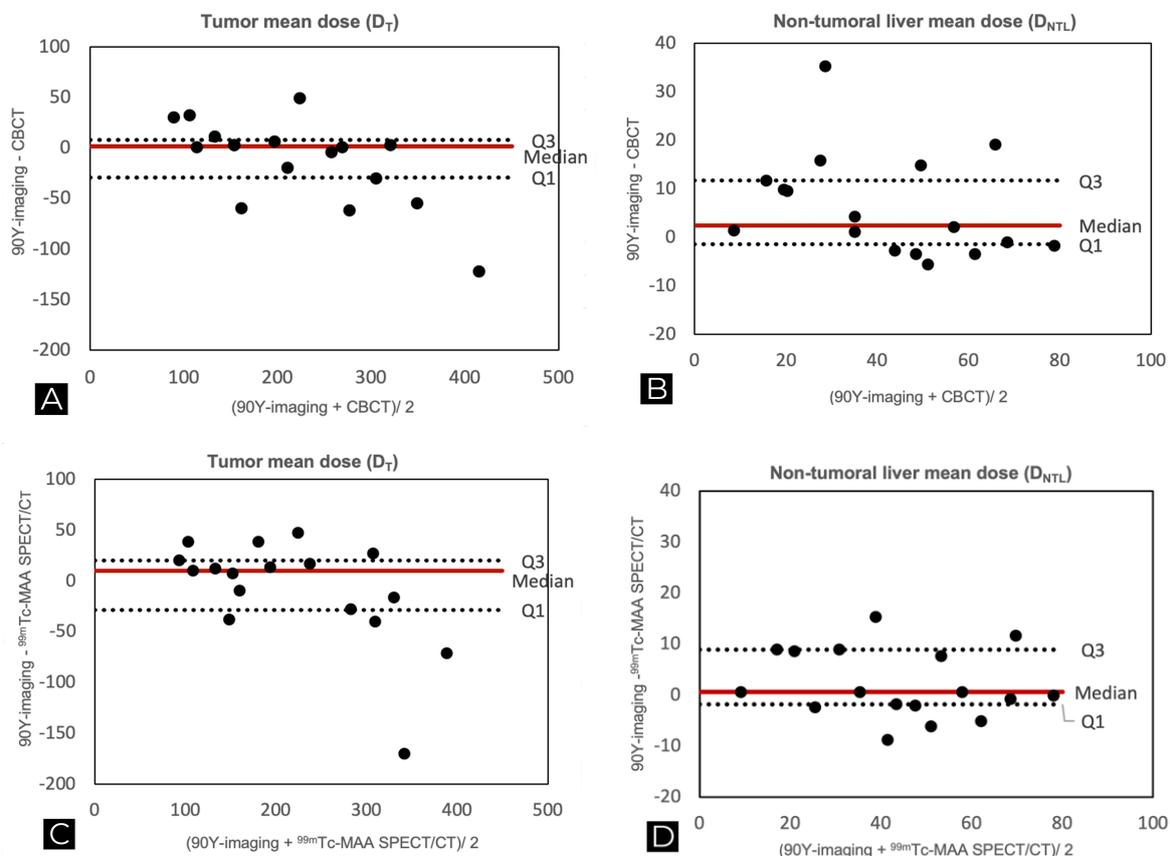
The pre- and post-treatment dosimetric data are summarised in Table 2.

**Table 2.** Differences between the delivered and planned doses as revealed by  $^{90}\text{Y}$  imaging and either CBCT or  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT (Gy).

	$^{90}\text{Y}$ imaging - CBCT				$^{90}\text{Y}$ imaging - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT			
	$D_{\text{PL}}$	$D_{\text{T}}$	$D_{\text{PNTL}}$	$D_{\text{NTL}}$	$D_{\text{PL}}$	$D_{\text{T}}$	$D_{\text{PNTL}}$	$D_{\text{NTL}}$
Median	5.8	1.6	26.5	2.5	5.6	9.8	4.8	0.6
Q1	-12.7	-29	-4.6	-1.5	-13.6	-28.4	-20	-1.86
Q3	16.1	7.53	51.4	11.7	10.2	19.9	39.6	8.9

Mean absorbed doses (Gy) by the perfused liver ( $D_{\text{PL}}$ ), tumor ( $D_{\text{T}}$ ), perfused non-tumoral liver ( $D_{\text{PNTL}}$ ), and non-tumoral liver ( $D_{\text{NTL}}$ ).

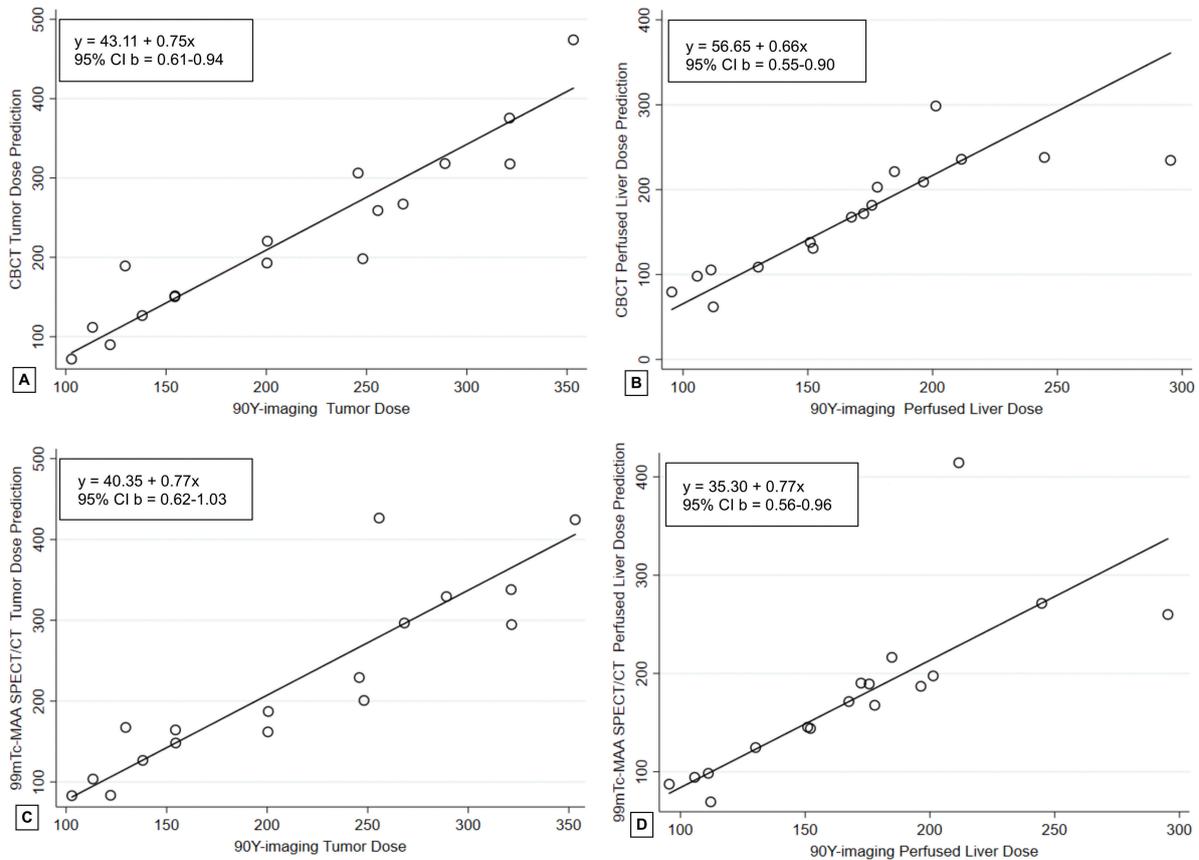
The  $D_{\text{T}}$  and  $D_{\text{NTL}}$  pre- and post-treatment dosimetry data obtained using CBCT and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT are displayed in Fig. 4. Compared with the  $^{90}\text{Y}$  imaging data, the median differences were 5.8 Gy (IQR: -12.7; 16.1) and 5.6 Gy (IQR: -13.6; 10.2) for  $D_{\text{PL}}$ -CBCT and  $D_{\text{PL}}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT, respectively. The median differences were 1.6 Gy (IQR: -29; 7.53) and 9.8 Gy (IQR: -28.4; 19.9) for  $D_{\text{T}}$ -CBCT and  $D_{\text{T}}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT, respectively.



**Figure 4.** Modified Bland-Altman analysis of all 17 post- versus pre-treatment mean tumor doses ( $D_{\text{T}}$ ; A and C) and non-tumoral liver doses ( $D_{\text{NTL}}$ ; B and D) derived using CBCT (top) and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT (bottom). The median (1<sup>st</sup> to 3<sup>rd</sup> quartile) differences between the post- and pre-treatment dosimetry data are shown. The  $D_{\text{T}}$  variations were markedly higher for tumors exhibiting greater uptake.

At Passing–Bablok regression analysis CBCT and  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT proportionally overestimated the predicted doses delivered to tumors and perfused livers.

The Passing–Bablok regression equations were as follows:  $y = 56.65 + 0.66x$  (95% CI  $b = 0.55$ – $0.90$ ) for  $D_{\text{PL}}$ -CBCT,  $y = 35.30 + 0.77x$  (95% CI  $b = 0.56$ – $0.96$ ) for  $D_{\text{PL}}$ - $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT,  $y = 43.11 + 0.75x$  (95% CI  $b = 0.61$ – $0.94$ ) for  $D_{\text{T}}$ -CBCT, and  $y = 40.35 + 0.77x$  (95% CI  $b = 0.62$ – $1.03$ ) for  $D_{\text{T}}$ - $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT (Fig.5).



**Figure 5.** Passing–Bablok graphical representations of the regression lines for the mean tumor doses ( $D_{\text{T}}$ ) (A and C) and perfused livers ( $D_{\text{PL}}$ ) (B and D), as calculated using CBCT (top) and  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT (bottom), compared with the  $^{90}\text{Y}$  imaging data.

The regression equations ( $y = a + bx$ ) with 95% confidence intervals for slope are shown for each graph.

Thus, the higher the dose, the greater the risk of overestimation. No systematic dose prediction biases were found for either non-tumoral or perfused non-tumoral livers. Concerning all procedures realized, there was none where a predicted tumoricidal  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT dose ( $>205$  Gy) was not confirmed with post-treatment dosimetry data. On the other hand, for one procedure the pre-treatment tumoricidal dose ( $D_{\text{T}}$ ) predicted by CBCT was 220 Gy, and the post-treatment  $D_{\text{T}}$  was 200.6 Gy. The difference was within our margin of error (median: 1.56 Gy; IQR:  $-29$ ; 7.53). Finally, for one procedure (procedure number 15), neither CBCT

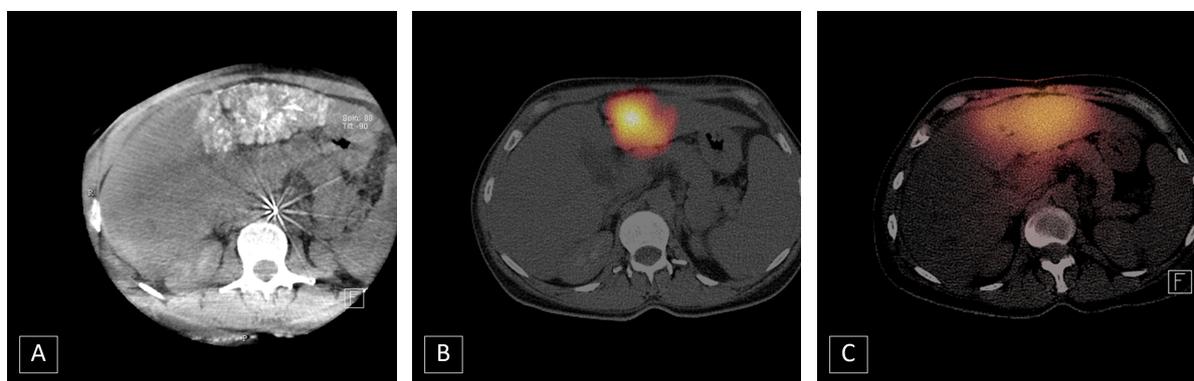
( $D_T=198.3$  Gy) nor  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT ( $D_T=200.1$  Gy) predicted the same tumoricidal dose indicated by  $^{90}\text{Y}$  imaging ( $D_T=248.1$  Gy) (Table 3).

**Table 3.** Mean values of the absorbed doses (Gy) using the three dosimetric evaluations performed for each procedure.

Procedure	CBCT				$^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT				$^{90}\text{Y}$ imaging			
	$D_{PL}$	$D_T$	$D_{PNTL}$	$D_{NTL}$	$D_{PL}$	$D_T$	$D_{PNTL}$	$D_{NTL}$	$D_{PL}$	$D_T$	$D_{PNTL}$	$D_{NTL}$
1	61.9	89.9	47.3	7.5	69.3	83.5	59.9	8.5	112.1	122.1	102.9	9
2	235.8	259	111.7	19.1	414.4	426.5	256.5	26.2	211.6	255.7	184.5	35.4
3	237.9	267.2	134.6	56.2	271.3	296.7	172.8	63.5	244.8	268.2	186.1	75.4
4	202.9	192.8	203.7	68.9	167.6	161.9	167.9	68.8	177.9	200.4	176.3	68.1
5	167.6	150.3	174.8	79.4	171.4	164.3	173.7	77.7	167.5	154.4	170.2	77.9
6	108.7	126.6	76.8	32.7	124.6	126.7	123.4	45.8	130.1	138.1	103.3	37
7	137.9	151.5	25.1	10.9	145.4	148.2	71	30.7	151	154.5	121.3	46.3
8	130.8	474.1	120.5	34.2	144	424.4	134.1	34.6	152.1	353.2	145.1	35.4
9	98.1	111.8	34.1	9.6	94.3	103.6	41.7	12.2	105.7	113.4	81.8	21.3
10	105.4	189.2	53.6	15.3	98.4	167.4	53.3	16.3	111.2	129.6	92.9	25.2
11	171.8	318.2	130.9	55.5	190.2	329.3	149	57.1	172.4	289.1	136.9	58
12	221.3	317.7	191.7	62.8	216.4	294.6	192.4	64.4	184.7	321.5	151.5	59.6
13	209.1	220.4	96.4	14.3	186.9	187.2	158.8	26.7	196.4	200.6	135.3	24.3
14	234.5	375.5	162	41.9	260	338	212	49.2	295.4	321.3	279	57.1
15	181.6	198.3	177.4	53.5	189.3	200.8	186.4	54	175.7	248.1	153.2	48
16	79.4	71.7	82.2	44.8	87.3	83	88.3	43.9	95.5	102.9	93.2	42.3
17	298.5	306.2	195.6	49.8	197.5	229.2	132.8	48.2	201.3	245.8	132.2	46.3

Mean absorbed doses (Gy) by the perfused liver ( $D_{PL}$ ), tumor ( $D_T$ ), perfused non-tumoral liver ( $D_{PNTL}$ ), and non-tumoral liver ( $D_{NTL}$ ).

In one of our patients, CBCT was more accurate than  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT (Fig. 6). Segment IV perfusion was not apparent on  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT, but the segment was well-perfused on CBCT and  $^{90}\text{Y}$  imaging. A preferential flow phenomenon may develop if injection is inappropriate. Intra-arterial injection of  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA must be slow (60 s), which imitates injection of the  $^{90}\text{Y}$  microspheres.



**Figure 6.** Seventy-one-year-old man with an infiltrative hepatocellular carcinoma of the left liver (procedure number 3). Figures show that the perfused volume from CBCT (A) better correlated than the  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT data (B) with the perfused volume from  $^{90}\text{Y}$  SPECT/CT (C).

Dosimetry data: 233.9 Gy for  $D_{PL}$ -CBCT, 271.3 Gy for  $D_{PL}$ - $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT and 244.8 Gy for  $D_{PL}$ - $^{90}\text{Y}$  imaging.

### Intra- and interobserver reliabilities

The data are summarised in Table 4. Excellent, very good, or fairly good agreement was apparent for all variables except the  $D_{\text{PNTL}}$  interobserver reliability for  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT ( $\rho_c=0.80$ ).

**Table 4.** Lin's concordance coefficient correlations ( $\rho_c$  values) of the mean absorbed doses and perfused volumes.

Modality	Mean absorbed dose (Gy)												Perfused volume (cm <sup>3</sup> )		
	CBCT				$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT				$^{90}\text{Y}$ imaging				CBCT	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ - MAA SPECT/CT	$^{90}\text{Y}$ imaging
	$D_{\text{PL}}$	$D_{\text{T}}$	$D_{\text{PNTL}}$	$D_{\text{NTL}}$	$D_{\text{PL}}$	$D_{\text{T}}$	$D_{\text{PNTL}}$	$D_{\text{NTL}}$	$D_{\text{PL}}$	$D_{\text{T}}$	$D_{\text{PNTL}}$	$D_{\text{NTL}}$	$V_{\text{PL}}$	$V_{\text{PL}}$	$V_{\text{PL}}$
Intraobserver reliability	0.99	0.98	0.98	0.99	0.97	0.97	0.94	0.99	0.94	0.99	0.90	0.98	0.99	0.96	0.96
Interobserver reliability	0.96	0.97	0.84	0.96	0.96	0.95	0.80	0.95	0.82	0.91	0.85	0.98	0.98	0.89	0.97

Mean absorbed doses (Gy) by the perfused liver ( $D_{\text{PL}}$ ), tumor ( $D_{\text{T}}$ ), perfused non-tumoral liver ( $D_{\text{PNTL}}$ ), and non-tumoral liver ( $D_{\text{NTL}}$ ).  
 $V_{\text{PL}}$ : mean perfused volume (cm<sup>3</sup>).

## **DISCUSSION**

Reliable pre-treatment dosimetry planning requires accurate input dosimetry parameters so that tissue masses and count ratios are critical in this context. Hemiliver or segmental SIRT, which has become increasingly common, requires accurate volumetric measurements within the targeted arterial territories [25]. Although CBCT is now integrated with SIRT, any dosimetry role for CBCT remains unclear. O'Connor et al. found that hemiliver and tumor volumes measured using CBCT were as reliable as baseline MRI data and could be used for dose calculations employing the MIRD mono-compartment model of glass microspheres [10]. This study is the first to investigate whether perfused volume segmentation using CBCT allows an individualized dosimetry approach using  $^{90}\text{Y}$ -glass microspheres, similar to segmentation employing  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT.

Overall, good correlation was evident between the pre-treatment dosimetry data (derived using CBCT or  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT) and post-treatment data. For  $D_T$ , the median differences were 1.6 Gy (IQR: -29; 7.53) Gy and 9.8 Gy (IQR: -28.4; 19.9) between  $^{90}\text{Y}$  imaging, and CBCT and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT, respectively. For  $D_{PL}$ , the median differences were 5.8 Gy (IQR: -12.7; 16.1) and 5.6 Gy (IQR: -13.6; 10.2) between  $^{90}\text{Y}$ -imaging and CBCT or  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT respectively. From a clinical perspective, there was no difference in mean absorbed doses calculated between the two pre-treatment methods, except for the  $D_{PNTL}$  for which  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT was more accurate. These results should be considered particularly when SIRT is used to induce contralateral hypertrophy. Recently, Palart et al. found an association between  $D_{NTL}$  and contralateral liver hypertrophy; the  $D_{NTL}$  threshold was  $\geq 88$  Gy when the maximal hypertrophy of the untreated lobe was  $\geq 10\%$  [26]. It is particularly difficult to define a SIRT toxicity threshold, as there are many confounding factors such as definition of toxicity, hepatic reserve, underlying liver disease, and treated volume [27]. In our study, differences in the pre- and post-treatment  $D_{NTL}$  using both  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT (median: 0.57 Gy; IQR: -1.9; 8.9) and CBCT (median: 2.5; IQR: -1.5; 11.7) were very low and therefore not clinically relevant. Thus, CBCT segmentation of the perfused liver yields safe and accurate pre-treatment dosimetry predictions.

We found some systematic biases in dose evaluation to the perfused liver and tumor; higher predicted doses tended to be overestimated, and the threshold was approximately 300–350 Gy. From a radiobiological viewpoint, this must be kept in mind, as SIRT success requires delivery of a tumoricidal dose. The more this is exceeded, the greater the effect, up to a maximum. Note that this was only a trend when  $D_T$  was calculated using  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA

SPECT/CT using Passing–Bablok regression. A recent study on glass microspheres found good correlations between  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT and post-treatment dosimetry, with no systematic over- or underestimation. No  $D_T$  value exceeded 300 Gy, which could explain the absence of systematic bias [2]. Jadoul et al. found that variations between pre- and post-treatment dosimetry data were markedly higher for tumors than for non-tumoral livers, especially for tumors exhibiting major uptake, but they did not statistically evaluate systematic bias [3].

We sought to standardize pre-treatment dosimetry segmentation using CBCT, as no standard pre-treatment dosimetry method has been established yet. The use of baseline imaging only (with anatomical landmarks) to delineate the perfused volume is well accepted in some scenarios, including radiation segmentectomy or lobectomy [28]. However, the T/N ratio obtained via  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT and voxel-based dosimetry are often essential for dose predictions. Either anatomical or functional imaging, or both, may be used [29]. None of these methods is perfect, and all are associated with possible errors.

In our study, both CBCT and  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT were reproducible and reliable, with neither being superior to the other. Intra- and interobserver reliabilities in terms of  $D_T$  and  $D_{PL}$  calculations were very good to excellent ( $\rho_c$  0.95–0.99) for both methods; this is important given the number of steps involved in the evaluation.

For tumors supplied by multiple arteries, several dosimetry method options exist, and no single method is superior. This was evaluated by Ray et al. from the perspective of  $^{90}\text{Y}$ -microsphere distribution [30]. Given the developments in personalized predictive dosimetry, such a situation is challenging during work-up. A single work-up might result in overlap of the perfused volumes after two or more injections of  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, rendering it impossible to calculate the precise activity required in each location. However, multiple sessions are associated with organizational problems and delays. Thus, the CBCT perfused volume may be particularly useful during work-up prior to multiple injections. As described by Kao et al., integration of the perfused catheter-directed CT hepatic angiography or CBCT volumes in the planned dosimetry for each catheter position should allow accurate dose calculations for all catheters; thus, a single work-up session may be sufficient [6].

Our study had several limitations. First, this was a retrospective, single-center study with a small number of patients. Caution should be advised when extrapolated the results as the study population included only patients with HCC treated with glass microspheres. We delineated the entire tumor without excluding nonviable regions. During scan co-registration, some radioactivity may be excluded from the VOI. This is an inherent weakness of multi-modal

imaging co-registration. However, this had limited impact on our work, as we were concerned with VOIs, not voxels. A related limitation is the use of rigid, rather than deformable registration. However, the use of a non-rigid registration was beyond the scope of this study and should be investigated in future work. The use of two post-treatment dosimetry modalities ( $^{90}\text{Y}$  PET/CT and  $^{90}\text{Y}$  SPECT/CT) remains debatable. PET affords better spatial resolution and quantification accuracy than does SPECT, especially in smaller lesions [31,32]. Therefore, we considered only lesions larger than 2 cm and it is possible to derive reasonably accurate activity estimates from bremsstrahlung SPECT images if appropriate compensations are applied during reconstruction [33,34]. Regarding CBCT, several limitations are intrinsic to this technique, including a limited field of view, artifacts, and the need for patients to assume certain positions and hold their breath [7]. As  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA, contrast agent molecules have different physical properties (size, density) and the injection volume and velocity differ from those of microspheres. Thus, microsphere and contrast agent distributions may or may not be identical. Pre-treatment CBCT dosimetry is closely related to  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT for T/N counts; currently CBCT alone cannot be used for personalized dosimetry. It would be interesting to explore whether density differences at the voxel level in the perfused volume between tumor and non-tumoral liver could be used to calculate a T/N using only CBCT.

## CONCLUSION

CBCT may be a reliable segmentation method, but it does not significantly increase the accuracy of dose prediction compared with that of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT. At higher doses both methods tend to overestimate the doses to tumors and perfused livers. CBCT may be a useful segmentation method for complex cases if it is difficult to delineate perfused volumes in  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT images and may be particularly appropriate for radiation segmentectomy or for multiple injection sites.

## **REFERENCES**

1. Salem R, Padia SA, Lam M, Bell J, Chiesa C, Fowers K, et al. Clinical and dosimetric considerations for Y90: recommendations from an international multidisciplinary working group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2019;46(8):1695-704.
2. Kafrouni M, Allimant C, Fourcade M, Vauclin S, Guiu B, Mariano-Goulart D, et al. Analysis of differences between 99mTc-MAA SPECT- and 90Y-microsphere PET-based dosimetry for hepatocellular carcinoma selective internal radiation therapy. *EJNMMI Res*. déc 2019;9(1):62.
3. Jadoul A, Bernard C, Lovinfosse P, Gérard L, Lilet H, Cornet O, et al. Comparative dosimetry between 99mTc-MAA SPECT/CT and 90Y PET/CT in primary and metastatic liver tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. avr 2020;47(4):828-37.
4. Garin E, Tzelikas L, Guiu B, Chalaye J, Edeline J, De Baere T, et al. Major impact of personalized dosimetry using 90Y loaded glass microspheres SIRT in HCC: Final overall survival analysis of a multicenter randomized phase II study (DOSISPHERE-01). *JCO*. 1 févr 2020;38(4\_suppl):516-516.
5. Garin E, Lenoir L, Rolland Y, Laffont S, Pracht M, Mesbah H, et al. Effectiveness of quantitative MAA SPECT/CT for the definition of vascularized hepatic volume and dosimetric approach: phantom validation and clinical preliminary results in patients with complex hepatic vascularization treated with yttrium-90-labeled microspheres. *Nuclear Medicine Communications*. déc 2011;32(12):1245-55.
6. Kao YH, Hock Tan AE, Burgmans MC, Irani FG, Khoo LS, Gong Lo RH, et al. Image-Guided Personalized Predictive Dosimetry by Artery-Specific SPECT/CT Partition Modeling for Safe and Effective 90Y Radioembolization. *Journal of Nuclear Medicine*. 1 avr 2012;53(4):559-66.
7. Bapst B, Lagadec M, Breguet R, Vilgrain V, Ronot M. Cone Beam Computed Tomography (CBCT) in the Field of Interventional Oncology of the Liver. *Cardiovasc Intervent Radiol*. janv 2016;39(1):8-20.
8. Louie JD, Kothary N, Kuo WT, Hwang GL, Hofmann LV, Goris ML, et al. Incorporating Cone-beam CT into the Treatment Planning for Yttrium-90 Radioembolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. mai 2009;20(5):606-13.
9. van den Hoven AF, Prince JF, de Keizer B, Vonken E-JPA, Bruijnen RCG, Verkooijen HM, et al. Use of C-Arm Cone Beam CT During Hepatic Radioembolization: Protocol Optimization for Extrahepatic Shunting and Parenchymal Enhancement. *Cardiovasc Intervent Radiol*. janv 2016;39(1):64-73.
10. O'Connor PJ, Pasik SD, van der Bom IM, Bishay V, Radaelli A, Kim E. Feasibility of Yttrium-90 Radioembolization Dose Calculation Utilizing Intra-procedural Open Trajectory Cone Beam CT. *Cardiovasc Intervent Radiol*. févr 2020;43(2):295-301.
11. Ertreo M, Choi H, Field D, Lischalk JW, Cohen E, Lynskey GE, et al. Comparison of Cone-Beam Tomography and Cross-Sectional Imaging for Volumetric and Dosimetric Calculations in Resin Yttrium-90 Radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. déc 2018;41(12):1857-66.

12. Jafargholi Rangraz E, Coudyzer W, Maleux G, Baete K, Deroose CM, Nuyts J. Multi-modal image analysis for semi-automatic segmentation of the total liver and liver arterial perfusion territories for radioembolization. *EJNMMI Res.* déc 2019;9(1):19.
13. Salem R, Lewandowski RJ, Gates VL, Nutting CW, Murthy R, Rose SC, et al. Research Reporting Standards for Radioembolization of Hepatic Malignancies. *J Vasc Interv Radiol.* mars 2011;22(3):265-78.
14. Dezarn WA, Cessna JT, DeWerd LA, Feng W, Gates VL, Halama J, et al. Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on dosimetry, imaging, and quality assurance procedures for <sup>90</sup>Y microsphere brachytherapy in the treatment of hepatic malignancies. *Medical Physics.* 2011;38(8):4824-45.
15. Venkatanarasimha N, Gogna A, Tong KTA, Damodharan K, Chow PKH, Lo RHG, et al. Radioembolisation of hepatocellular carcinoma: a primer. *Clinical Radiology.* déc 2017;72(12):1002-13.
16. Kim SP, Cohalan C, Kopek N, Enger SA. A guide to <sup>90</sup>Y radioembolization and its dosimetry. *Physica Medica.* déc 2019;68:132-45.
17. Cui Z, Shukla PA, Habibollahi P, Park HS, Fischman A, Kolber MK. A systematic review of automated feeder detection software for locoregional treatment of hepatic tumors. *Diagnostic and Interventional Imaging.* juill 2020;101(7-8):439-49.
18. TheraSphere Yttrium-90 Glass Microspheres Instructions for Use 990252.SPE Rev. 8.3 Biocompatibles UK Limited - now part of the Boston Scientific group, Surrey, GU9 8QL, United Kingdom. [en ligne]. [https://btgplc.com/BTG/media/TheraSphere-Documents/PDF/TheraSphere-Package-Insert\\_USA\\_Rev-14.pdf](https://btgplc.com/BTG/media/TheraSphere-Documents/PDF/TheraSphere-Package-Insert_USA_Rev-14.pdf)
19. Lin LI-K. A Concordance Correlation Coefficient to Evaluate Reproducibility. *Biometrics.* mars 1989;45(1):255.
20. Partik B, Stadler A, Schamp S, Koller A, Voracek M, Heinz-Peer G, et al. 3D versus 2D ultrasound: Accuracy of volume measurement in human cadaver kidneys. *Investigative radiology.* 1 oct 2002;37:489-95.
21. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *International Journal of Nursing Studies.* août 2010;47(8):931-6.
22. Passing H, Bablok W. A New Biometrical Procedure for Testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in Clinical Chemistry, Part I. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 1983;21(11).
23. Bilic-Zulle L. Comparison of methods: Passing and Bablok regression. *Biochem Med.* 2011;49-52.
24. Delicque J, Hermida M, Piron L, Allimant C, Belgour A, Pageaux G-P, et al. Intra arterial treatment of hepatocellular carcinoma: Comparison of MELD score variations between radio-embolization and chemo-embolization. *Diagnostic and Interventional Imaging.* nov 2019;100(11):689-97.

25. Tong AKT, Kao YH, Too CW, Chin KFW, Ng DCE, Chow PKH. Yttrium-90 hepatic radioembolization: clinical review and current techniques in interventional radiology and personalized dosimetry. *Br J Radiol.* 89(1062).
26. Palard X, Edeline J, Rolland Y, Le Sourd S, Pracht M, Laffont S, et al. Dosimetric parameters predicting contralateral liver hypertrophy after unilobar radioembolization of hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(3):392-401.
27. Garin E, Rolland Y, Laffont S, Edeline J. Clinical impact of <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT/CT-based dosimetry in the radioembolization of liver malignancies with <sup>90</sup>Y-loaded microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:559-75.
28. Gabr A, Ali R, Al Asadi A, Mora R, Mouli S, Riaz A, et al. Technical Aspects and Practical Approach Toward Same-Day Y90 Radioembolization in the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology.* juin 2019;22(2):93-9.
29. Garin E, Rolland Y, Edeline J. <sup>90</sup>Y-Loaded Microsphere SIRT of HCC Patients With Portal Vein Thrombosis: High Clinical Impact of <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT/CT-Based Dosimetry. *Seminars in Nuclear Medicine.* mai 2019;49(3):218-26.
30. Ray CE, Gaba RC, Knuttinen M-G, Minocha J, Bui JT. Multiple Arteries Supplying a Single Tumor Vascular Distribution: Microsphere Administration Options for the Interventional Radiologist Performing Radioembolization. *Semin Intervent Radiol.* juin 2014;31(2):203-6.
31. Kao Y-H, Steinberg JD, Tay Y-S, Lim GK, Yan J, Townsend DW, et al. Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT - part 1: diagnostic reporting. *EJNMMI Res.* 25 juill 2013;3:56.
32. Elschot M, Vermolen BJ, Lam MGEH, Keizer B de, Bosch MAAJ van den, Jong HWAM de. Quantitative Comparison of PET and Bremsstrahlung SPECT for Imaging the In Vivo Yttrium-90 Microsphere Distribution after Liver Radioembolization. *PLOS ONE.* 6 févr 2013;8(2):e55742.
33. Minarik D, Sjögreen Gleisner K, Ljungberg M. Evaluation of quantitative <sup>90</sup>Y SPECT based on experimental phantom studies. *Phys Med Biol.* 21 oct 2008;53(20):5689-703.
34. Roshan HR, Azarm A, Mahmoudian B, Islamian JP. Advances in SPECT for Optimizing the Liver Tumors Radioembolization Using Yttrium-90 Microspheres. *World J Nucl Med.* 2015;14(2):75-80.

## **PARTIE III : CONCLUSION GÉNÉRALE**

## CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces dernières années, la mise en évidence d'une relation dose absorbée-effet en RTIS a grandement contribué à l'intérêt croissant pour cette modalité thérapeutique. La parution récente d'une étude de fort niveau de preuve (niveau 1) attestant de l'impact clinique majeur d'une dosimétrie personnalisée pour les patients atteints de CHC traités par microsphères en verre, confirme la nécessité d'une généralisation de la dosimétrie personnalisée en pratique clinique et dans la conception des études.

La généralisation de la dosimétrie personnalisée en RTIS est toutefois restreinte à l'heure actuelle par la complexité de sa mise en œuvre et l'absence d'une procédure standardisée. Chaque étude dosimétrique est limitée dans son interprétation et dans son extrapolation par la méthode employée. Pour permettre une dosimétrie individualisée et fiable, une meilleure maîtrise des enjeux dosimétriques et des outils à disposition lors de la planification du traitement apparaît indispensable.

Une estimation fiable de la masse tissulaire (ou du volume) du territoire artériel ciblé est une condition nécessaire pour une évaluation dosimétrique précise. C'est dans ce contexte que s'est inscrite cette thèse. En effet, la segmentation des volumes d'intérêts est une étape particulièrement sensible et, pour autant, encore trop peu étudiée dans la littérature en particulier concernant le volume perfusé.

Dans le cadre de notre étude la répétabilité et la reproductibilité de la segmentation du volume perfusé sur le CBCT et par méthode de seuillage sur l'imagerie TEMP/TDM aux  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA étaient bonnes, que ce soit pour l'évaluation du volume ou de la dose absorbée aux régions d'intérêts.

D'un point de vue clinique, la concordance des doses absorbées des deux méthodes dosimétriques pré-thérapeutiques (CBCT et TEMP/TDM aux  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA) en comparaison avec la dosimétrie post-thérapeutique a montré des différences cliniquement acceptables.

En revanche, nous avons retrouvé une tendance des deux méthodes dosimétriques pré-thérapeutiques à avoir un biais proportionnel lors de l'évaluation des doses absorbées à la tumeur et au foie perfusé : plus les doses prédites étaient élevées plus elles avaient tendance à être surestimées. Cette tendance à la surestimation des doses absorbées en pré-thérapeutique, en

particulier pour les hautes doses à la tumeur, est une donnée également retrouvée dans la littérature. Ainsi, il convient de rester vigilant et rigoureux lors de l'évaluation des doses absorbées à la tumeur, en particulier pour les doses les plus élevées.

La segmentation du volume perfusé en CBCT semble donc être une alternative fiable à celle en TEMP/TDM aux  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, et peut être un complément, ou une option utile lors des cas complexes où la segmentation s'avère difficile. Son intérêt principal et immédiat concerne notamment deux scénarios cliniques :

- La segmentectomie radicale avec un modèle dosimétrique monocompartmental où l'évaluation du volume perfusé (seul paramètre dosimétrique à tenir compte dans cette situation) pourra être évalué de façon précise grâce au CBCT, chez des patients pour lesquels nous pourrions nous affranchir du shunt pulmonaire.
- Procédures nécessitant plusieurs points d'injection des  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA ; le CBCT permettant alors une délimitation du volume cible en aval de chaque branche artérielle étudiée. Dans cette configuration, une seule phase de « work-up » pourrait être suffisante.

Actuellement, dans le cadre d'une approche dosimétrique multicompartimentale ou à l'échelle du voxel, l'injection de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA est essentielle pour obtenir un ratio T/N, traduisant la différence d'absorption entre la tumeur et le parenchyme hépatique sain perfusé. Cette thèse ouvre également la voie à l'étude de la détermination du ratio T/N à partir de l'analyse des différences de densité à l'échelle du voxel entre la tumeur et le parenchyme hépatique perfusé, lors de l'acquisition CBCT (ou angioscanner per-procédure). Une dosimétrie personnalisée, ne nécessitant pas d'injection de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, pourrait alors se concevoir en se basant uniquement sur l'imagerie CBCT (ou angioscanner per-procédure), simplifiant la procédure et les séjours hospitaliers des patients.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. Longo DL, éditeur. N Engl J Med. 11 avr 2019;380(15):1450-62.
2. Blanc J-F. (page consultée le 04/02/2020). Traitement du Carcinome Hépatocellulaire avancé. [en ligne] <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/traitement-du-chc-avance/>
3. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology. juill 2018;69(1):182-236.
4. Blanc J-F, Barbare J-C, Baumann A-S, Boige V, Boudjema K, Bouattour M, et al. (page consultée le 04/02/2020). Carcinome hépatocellulaire [en ligne]. <http://www.tncd.org>
5. Lurje I, Czigany Z, Bednarsch J, Roderburg C, Isfort P, Neumann UP, et al. Treatment Strategies for Hepatocellular Carcinoma—A Multidisciplinary Approach. Int J Mol Sci. 22 mars 2019;20(6):1465.
6. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>. 24 juill 2009;359(4):378-90.
7. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Oncology. janv 2009;10(1):25-34.
8. Nakano S, Eso Y, Okada H, Takai A, Takahashi K, Seno H. Recent Advances in Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma. Cancers. 25 mars 2020;12(4):775.
9. Lee EJ, Chung HW, Jo J-H, So Y. Radioembolization for the Treatment of Primary and Metastatic Liver Cancers. Nucl Med Mol Imaging. déc 2019;53(6):367-73.
10. Kim SP, Cohalan C, Kopek N, Enger SA. A guide to 90Y radioembolization and its dosimetry. Physica Medica. déc 2019;68:132-45.
11. Légifrance. Arrêté du 1er mars 2019 portant modification des conditions d'inscription des microsphères d'Yttrium-90 SIR-SPHERES de la société SIRTEX MEDICAL EUROPE GmbH inscrit au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale. 2019.
12. Légifrance. Arrêté du 20 mars 2020 portant modification des conditions d'inscription

des microsphères d'Yttrium-90 THERASPHERE du groupe BTG International inscrits au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. 2020.

13. Cremonesi M, Chiesa C, Strigari L, Ferrari M, Botta F, Guerriero F, et al. Radioembolization of Hepatic Lesions from a Radiobiology and Dosimetric Perspective. *Front Oncol.* 2014;4:210.
14. Laffont S, Rolland Y, Ardisson V, Edeline J, Pracht M, Le Sourd S, et al. Occupational radiation exposure of medical staff performing 90Y-loaded microsphere radioembolization. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mai 2016;43(5):824-31.
15. Venkatanarasimha N, Gogna A, Tong KTA, Damodharan K, Chow PKH, Lo RHG, et al. Radioembolisation of hepatocellular carcinoma: a primer. *Clinical Radiology.* déc 2017;72(12):1002-13.
16. Yu N, Srinivas SM, DiFilippo FP, Shrikanthan S, Levitin A, McLennan G, et al. Lung Dose Calculation With SPECT/CT for 90Yttrium Radioembolization of Liver Cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics.* mars 2013;85(3):834-9.
17. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux G-P, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* déc 2017;18(12):1624-36.
18. Chow PKH, Gandhi M, Tan S-B, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *JCO.* 1 juill 2018;36(19):1913-21.
19. Ricke J, Klumpen HJ, Amthauer H, Bargellini I, Bartenstein P, de Toni EN, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology.* déc 2019;71(6):1164-74.
20. Sposito C, Mazzaferro V. The SIRveNIB and SARAH trials, radioembolization vs. sorafenib in advanced HCC patients: reasons for a failure, and perspectives for the future. *Hepatobiliary Surg Nutr.* déc 2018;7(6):487-9.
21. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* déc 2016;151(6):1155-1163.e2.
22. Gardini AC, Tamburini E, Iñarrairaegui M, Frassinetti GL, Sangro B. Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Onco Targets Ther.* 25 oct 2018;11:7315-21.

23. Rahman SI, Nunez-Herrero L, Berkes JL. Position 2: Transarterial Radioembolization Should Be the Primary Locoregional Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Liver Disease*. févr 2020;15(2):74-6.
24. Garin E, Palard X, Rolland Y. Personalised Dosimetry in Radioembolisation for HCC: Impact on Clinical Outcome and on Trial Design. *Cancers*. 12 juin 2020;12(6):1557.
25. Toskich BB, Liu DM. Y90 Radioembolization Dosimetry: Concepts for the Interventional Radiologist. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. juin 2019;22(2):100-11.
26. Bastiaannet R, Kappadath SC, Kunnen B, Braat AJAT, Lam MGEH, de Jong HWAM. The physics of radioembolization. *EJNMMI Phys*. 2 nov 2018;5(1):22.
27. Dieudonné A, Gardin I, Ben Reguiga M, Sebahoun S, Legendre S, Le Guludec D, et al. Dosimétrie personnalisée en radiothérapie interne vectorisée : exemple du traitement des carcinomes hépatocellulaires par microsphères marquées à l'yttrium 90. *Médecine Nucléaire*. avr 2012;36(4):215-21.
28. Petitguillaume A. Dosimétrie Monte Carlo personnalisée pour la planification et l'évaluation des traitements de radiothérapie interne : développement et application à la radiothérapie interne sélective (SIRT). Thèse de doctorat : Physique : Paris : 2014.
29. Pasciak AS, Erwin WD. Effect of Voxel Size and Computation Method on Tc-99m MAA SPECT/CT-Based Dose Estimation for Y-90 Microsphere Therapy. *IEEE Trans Med Imaging*. nov 2009;28(11):1754-8.
30. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: A phase 2 study. *Hepatology*. mai 2013;57(5):1826-37.
31. Chiesa C, Mira M, Maccauro M, Spreafico C, Romito R, Morosi C, et al. Radioembolization of hepatocarcinoma with 90Y glass microspheres: development of an individualized treatment planning strategy based on dosimetry and radiobiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. oct 2015;42(11):1718-38.
32. Garin E, Lenoir L, Rolland Y, Edeline J, Mesbah H, Laffont S, et al. Dosimetry Based on 99mTc-Macroaggregated Albumin SPECT/CT Accurately Predicts Tumor Response and Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with 90Y-Loaded Glass Microspheres: Preliminary Results. *Journal of Nuclear Medicine*. 1 févr 2012;53(2):255-63.
33. Garin E, Lenoir L, Edeline J, Laffont S, Mesbah H, Porée P, et al. Boosted selective internal radiation therapy with 90Y-loaded glass microspheres (B-SIRT) for hepatocellular carcinoma patients: a new personalized promising concept. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2013;40(7):1057-68.

34. Srinivas SM, Natarajan N, Kuroiwa J, Gallagher S, Nasr E, Shah SN, et al. Determination of Radiation Absorbed Dose to Primary Liver Tumors and Normal Liver Tissue Using Post-Radioembolization  $^{90}\text{Y}$  PET. *Front Oncol.* 13 oct 2014;4:255.
35. Chan KT, Alessio AM, Johnson GE, Vaidya S, Kwan SW, Monsky W, et al. Prospective Trial Using Internal Pair-Production Positron Emission Tomography to Establish the Yttrium-90 Radioembolization Dose Required for Response of Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics.* juin 2018;101(2):358-65.
36. Kappadath SC, Mikell J, Balagopal A, Baladandayuthapani V, Kaseb A, Mahvash A. Hepatocellular Carcinoma Tumor Dose Response After  $^{90}\text{Y}$ -radioembolization With Glass Microspheres Using  $^{90}\text{Y}$ -SPECT/CT-Based Voxel Dosimetry. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics.* oct 2018;102(2):451-61.
37. Ho S, Lau WY, Leung TWT, Chan M, Johnson PJ, Li AKC. Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer. *1997;24(3):6.*
38. Strigari L, Sciuto R, Rea S, Carpanese L, Pizzi G, Soriani A, et al. Efficacy and Toxicity Related to Treatment of Hepatocellular Carcinoma with  $^{90}\text{Y}$ -SIR Spheres: Radiobiologic Considerations. *Journal of Nuclear Medicine.* 1 sept 2010;51(9):1377-85.
39. Kao Y-H, Steinberg JD, Tay Y-S, Lim GK, Yan J, Townsend DW, et al. Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT - part 2: dose-response and tumor predictive dosimetry for resin microspheres. *EJNMMI Res.* 25 juill 2013;3:57.
40. Hermann A-L, Dieudonné A, Ronot M, Sanchez M, Pereira H, Chatellier G, et al. Relationship of Tumor Radiation-absorbed Dose to Survival and Response in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization with  $^{90}\text{Y}$  in the SARAH Study. *Radiology.* 30 juin 2020;191606.
41. Garin E, Tzelikas L, Guiu B, Chalaye J, Edeline J, De Baere T, et al. Major impact of personalized dosimetry using  $^{90}\text{Y}$  loaded glass microspheres SIRT in HCC: Final overall survival analysis of a multicenter randomized phase II study (DOSISPHERE-01). *JCO.* 1 févr 2020;38(4\_suppl):516-516.
42. Wondergem M, Smits MLJ, Elschot M, Jong HWAM de, Verkooijen HM, Bosch MAAJ van den, et al.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Macroaggregated Albumin Poorly Predicts the Intrahepatic Distribution of  $^{90}\text{Y}$  Resin Microspheres in Hepatic Radioembolization. *J Nucl Med.* 1 août 2013;54(8):1294-301.
43. Haste P, Tann M, Persohn S, LaRoche T, Aaron V, Mauxion T, et al. Correlation of Technetium-99m Macroaggregated Albumin and Yttrium-90 Glass Microsphere Biodistribution in Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Review of Pretreatment Single Photon Emission CT and Posttreatment Positron Emission Tomography/CT. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* mai 2017;28(5):722-730.e1.

44. Kafrouni M, Allimant C, Fourcade M, Vauclin S, Guiu B, Mariano-Goulart D, et al. Analysis of differences between  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT- and  $^{90}\text{Y}$ -microsphere PET-based dosimetry for hepatocellular carcinoma selective internal radiation therapy. *EJNMMI Res.* déc 2019;9(1):62.
45. Richetta E, Pasquino M, Poli M, Cutaia C, Valero C, Tabone M, et al. PET-CT post therapy dosimetry in radioembolization with resin  $^{90}\text{Y}$  microspheres: Comparison with pre-treatment SPECT-CT  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA results. *Physica Medica.* août 2019;64:16-23.
46. Jadoul A, Bernard C, Lovinfosse P, Gérard L, Lilet H, Cornet O, et al. Comparative dosimetry between  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT and  $^{90}\text{Y}$  PET/CT in primary and metastatic liver tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* avr 2020;47(4):828-37.
47. Gnesin S, Canetti L, Adib S, Cherbuin N, Monteiro MS, Bize P, et al. Partition Model-Based  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT Predictive Dosimetry Compared with  $^{90}\text{Y}$  TOF PET/CT Posttreatment Dosimetry in Radioembolization of Hepatocellular Carcinoma: A Quantitative Agreement Comparison. *J Nucl Med.* 11 janv 2016;57(11):1672-8.
48. Song YS, Paeng JC, Kim H-C, Chung JW, Cheon GJ, Chung J-K, et al. PET/CT-Based Dosimetry in  $^{90}\text{Y}$ -Microsphere Selective Internal Radiation Therapy: Single Cohort Comparison With Pretreatment Planning on  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA Imaging and Correlation With Treatment Efficacy. *Medicine.* juin 2015;94(23):e945.
49. Louie JD, Kothary N, Kuo WT, Hwang GL, Hofmann LV, Goris ML, et al. Incorporating Cone-beam CT into the Treatment Planning for Yttrium-90 Radioembolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* mai 2009;20(5):606-13.
50. Bapst B, Lagadec M, Breguet R, Vilgrain V, Ronot M. Cone Beam Computed Tomography (CBCT) in the Field of Interventional Oncology of the Liver. *Cardiovasc Intervent Radiol.* janv 2016;39(1):8-20.
51. Orth RC, Wallace MJ, Kuo MD. C-arm Cone-beam CT: General Principles and Technical Considerations for Use in Interventional Radiology. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* juin 2008;19(6):814-20.
52. Kao YH, Hock Tan AE, Burgmans MC, Irani FG, Khoo LS, Gong Lo RH, et al. Image-Guided Personalized Predictive Dosimetry by Artery-Specific SPECT/CT Partition Modeling for Safe and Effective  $^{90}\text{Y}$  Radioembolization. *Journal of Nuclear Medicine.* 1 avr 2012;53(4):559-66.
53. Hatt M, Lee JA, Schmidtlein CR, Naqa IE, Caldwell C, De Bernardi E, et al. Classification and evaluation strategies of auto-segmentation approaches for PET: Report of AAPM task group No. 211. *Med Phys.* juin 2017;44(6):e1-42.
54. Garin E, Lenoir L, Rolland Y, Laffont S, Pracht M, Mesbah H, et al. Effectiveness of quantitative MAA SPECT/CT for the definition of vascularized hepatic volume and

dosimetric approach: phantom validation and clinical preliminary results in patients with complex hepatic vascularization treated with yttrium-90-labeled microspheres. *Nuclear Medicine Communications*. déc 2011;32(12):1245-55.

55. Subreville C. Apport de la dosimétrie personnalisée dans l'adaptation de la posologie d'une radiothérapie interne sélective: étude rétrospective des patients traités par microsphères marquées à l'yttrium-90. Thèse de doctorat : Sciences pharmaceutiques : Bordeaux : 2019 ; 18.

56. Kafrouni M. Relation dose-effet et optimisation de la dosimétrie en radiothérapie interne sélective du carcinome hépatocellulaire. Thèse de doctorat : Sciences chimiques et biologiques pour la santé : Montpellier : 2019.

57. Mikell JK, Kaza RK, Roberson PL, Younge KC, Srinivasa RN, Majdalany BS, et al. Impact of 90Y PET gradient-based tumor segmentation on voxel-level dosimetry in liver radioembolization. *EJNMMI Phys*. 30 nov 2018;5(1):31.

58. Meyers N, Jadoul A, Bernard C, Delwaide J, Lamproye A, Detry O, et al. Inter-observer variability of 90Y PET/CT dosimetry in hepatocellular carcinoma after glass microspheres transarterial radioembolization. *EJNMMI Phys*. déc 2020;7(1):29.

59. O'Connor PJ, Pasik SD, van der Bom IM, Bishay V, Radaelli A, Kim E. Feasibility of Yttrium-90 Radioembolization Dose Calculation Utilizing Intra-procedural Open Trajectory Cone Beam CT. *Cardiovasc Intervent Radiol*. févr 2020;43(2):295-301.

60. Salem R, Padia SA, Lam M, Bell J, Chiesa C, Fowers K, et al. Clinical and dosimetric considerations for Y90: recommendations from an international multidisciplinary working group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2019;46(8):1695-704.

61. Padia SA, Kwan SW, Roudsari B, Monsky WL, Coveler A, Harris WP. Superselective Yttrium-90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma Yields High Response Rates with Minimal Toxicity. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. juill 2014;25(7):1067-73.

62. Edeline J, Garin E. Streamlining TARE or personalizing SIRT? Different philosophies to treat different HCCs with Yttrium-90.... *Journal of Hepatology*. juin 2020;72(6):1046-8.

63. Gabr A, Ali R, Al Asadi A, Mora R, Mouli S, Riaz A, et al. Technical Aspects and Practical Approach Toward Same-Day Y90 Radioembolization in the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. juin 2019;22(2):93-9.

64. Vouche M, Habib A, Ward TJ, Kim E, Kulik L, Ganger D, et al. Unresectable solitary hepatocellular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation: Multicenter radiology-pathology correlation and survival of radiation segmentectomy. *Hepatology*. juill 2014;60(1):192-201.

65. Palard X, Edeline J, Rolland Y, Le Sourd S, Pracht M, Laffont S, et al. Dosimetric parameters predicting contralateral liver hypertrophy after unilobar radioembolization of hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(3):392-401.
66. Desquilbet L. Guide pratique de validation statistique de méthodes de mesure : répétabilité, reproductibilité, et concordance. 2019. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02103716v1>
67. Journois D. Concordance de deux variables : l'approche graphique. *Revue des Maladies Respiratoires*. févr 2004;21(1):127-30.
68. Lin LI-K. A Concordance Correlation Coefficient to Evaluate Reproducibility. *Biometrics*. mars 1989;45(1):255.
69. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *International Journal of Nursing Studies*. août 2010;47(8):931-6.
70. Passing H, Bablok W. A New Biometrical Procedure for Testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in Clinical Chemistry, Part I. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 1983;21(11).
71. Bilic-Zulle L. Comparison of methods: Passing and Bablok regression. *Biochem Med*. 2011;49-52.
72. Cordonnier A. Étude comparative de deux techniques et de deux méthodes de dosage des chaînes légères libres des immunoglobulines. Thèse de doctorat : sciences pharmaceutiques et biologiques : Lyon : 2015 ; 102.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

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

## RÉSUMÉ

---

**Objectif :** Comparer la fiabilité et la précision des prédictions dosimétriques pré-thérapeutiques obtenues en utilisant le volume perfusé du cone-beam CT (CBCT), par rapport à celui évalué grâce à la tomographie par émission monophotonique (TEMP/TDM) après injection de macroagréats d'albumine humaine (MAA) marqués au technétium-99 métastable ( $^{99m}\text{Tc}$ ), chez des patients atteints de carcinomes hépatocellulaires traités par microsphères en verre chargées d'yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ).

**Matériel et méthodes :** 17 procédures de radiothérapie interne sélective ont été analysées de façon rétrospective. La dosimétrie pré-thérapeutique a été réalisée à partir de la TEMP/TDM aux  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA en utilisant soit le CBCT soit la TEMP/TDM aux  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA pour définir le volume perfusé. La dosimétrie post-thérapeutique a été effectuée en utilisant la TEMP/TDM ou TEP/TDM aux microsphères chargées d'yttrium-90. Le foie total, le foie sain, et le volume tumoral ont été segmentés en utilisant une imagerie anatomique (TDM ou IRM). Les doses moyennes absorbées à la tumeur ( $D_T$ ), et au foie perfusé ( $D_{PL}$ ) ont été calculées. La répétabilité et la reproductibilité inter-observateur ont été estimées par le coefficient de concordance de Lin ( $\rho_c$ ). Les différences des doses absorbées entre la dosimétrie pré et post-thérapeutique ont été appréciées par une méthode de Bland et Altman adaptée (pour des variables non normées). Une recherche de biais proportionnel a été effectuée par une régression de Passing et Bablok.

**Résultats :** La répétabilité et la reproductibilité inter-observateur étaient bonnes à excellentes ( $\rho_c$  0.80-0.99) pour toutes les mesures réalisées utilisant les deux méthodes. Par comparaison à la dosimétrie post-thérapeutique, les différences médianes (Q1 ; Q3) étaient de 5.8 Gy (-12.7 ; 16.1) et 5.6 Gy (-13.6 ; 10.2) pour la  $D_{PL}$ -CBCT et  $D_{PL}$ - $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-TEMP/TDM, respectivement. Les différences médianes étaient de 1.6 Gy (-29 ; 7.53) et 9.8 Gy (-28.4 ; 19.9) pour la  $D_T$ -CBCT et  $D_T$ - $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-TEMP/TDM, respectivement. Les deux méthodes d'évaluation dosimétrique pré-thérapeutique étaient impactées par un biais proportionnel, avec une tendance à la surestimation de la  $D_{PL}$  et  $D_T$  aux doses les plus élevées.

**Conclusion :** Le CBCT semble être une méthode fiable pour la segmentation du volume perfusé en dosimétrie pré-thérapeutique mais n'améliore pas la précision de la prédiction dosimétrique par rapport à la TEMP/TDM aux  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA.

## TITRE EN ANGLAIS

---

Comparison of perfused volume segmentation based on cone-beam CT versus  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT for treatment dosimetry before selective internal radiation therapy using  $^{90}\text{Y}$ -glass microspheres

## DISCIPLINE

---

Médecine : Radiodiagnostic et imagerie médicale.

## MOTS-CLÉS

---

Cone-beam CT (CBCT) – radiothérapie interne sélective (RTIS) – radioembolisation – dosimétrie – segmentation – carcinome hépatocellulaire

U.F.R DES SCIENCES MÉDICALES – UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

---