



**HAL**  
open science

# Retour sur la pratique de la radiothérapie interne sélective à l'Yttrium-90 dans la prise en charge des carcinomes hépatocellulaires au CHU Grenoble-Alpes : cohorte rétrospective

Kevin Kiraz

## ► To cite this version:

Kevin Kiraz. Retour sur la pratique de la radiothérapie interne sélective à l'Yttrium-90 dans la prise en charge des carcinomes hépatocellulaires au CHU Grenoble-Alpes : cohorte rétrospective. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04301951

**HAL Id: dumas-04301951**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04301951>**

Submitted on 23 Nov 2023

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2023

**RETOUR SUR LA PRATIQUE DE LA RADIOTHÉRAPIE INTERNE  
SÉLECTIVE À L'YTTRIUM-90 DANS LA PRISE EN CHARGE DES  
CARCINOMES HÉPATOCELLULAIRES AU CHU GRENOBLE-  
ALPES : COHORTE RÉTROSPECTIVE**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : MÉDECINE NUCLÉAIRE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 20/10/2023

Par M. Kevin KIRAZ

*[Données à caractère personnel]*

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Jean-Philippe VUILLEZ

Membres :

Mme le Dr Bleuenn BRUSSET

M. le Pr. Loic DJAILEB

M. le Dr Julien GHELFI

Mme le Dr Julie ROUX (directrice de thèse)

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
MCU-PH	BAILLIEUL Sébastien	Physiologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PR Attaché	BARTH Johannes	Chirurgie de l'épaule et du genou
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PR Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BÉTRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOULAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH émérite	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUDISSA Mehdi	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH émérite	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDÈS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	CHEVALIER Marie	Pédiatrie
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Attaché	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
PU-PH	DJAILEB Loïc	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	DONDE-COQUELET Clément	Psychiatrie d'adultes
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DREVET Sabine	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	DUMAS Guillaume	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAIN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANÇOIS Patrice	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCF Ass.MG	GIRARD Pauline	Médecine Générale
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	HODAJ Hasan	Thérapeutique-médecine de la douleur
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JOUVE Thomas	Néphrologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUËLLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique

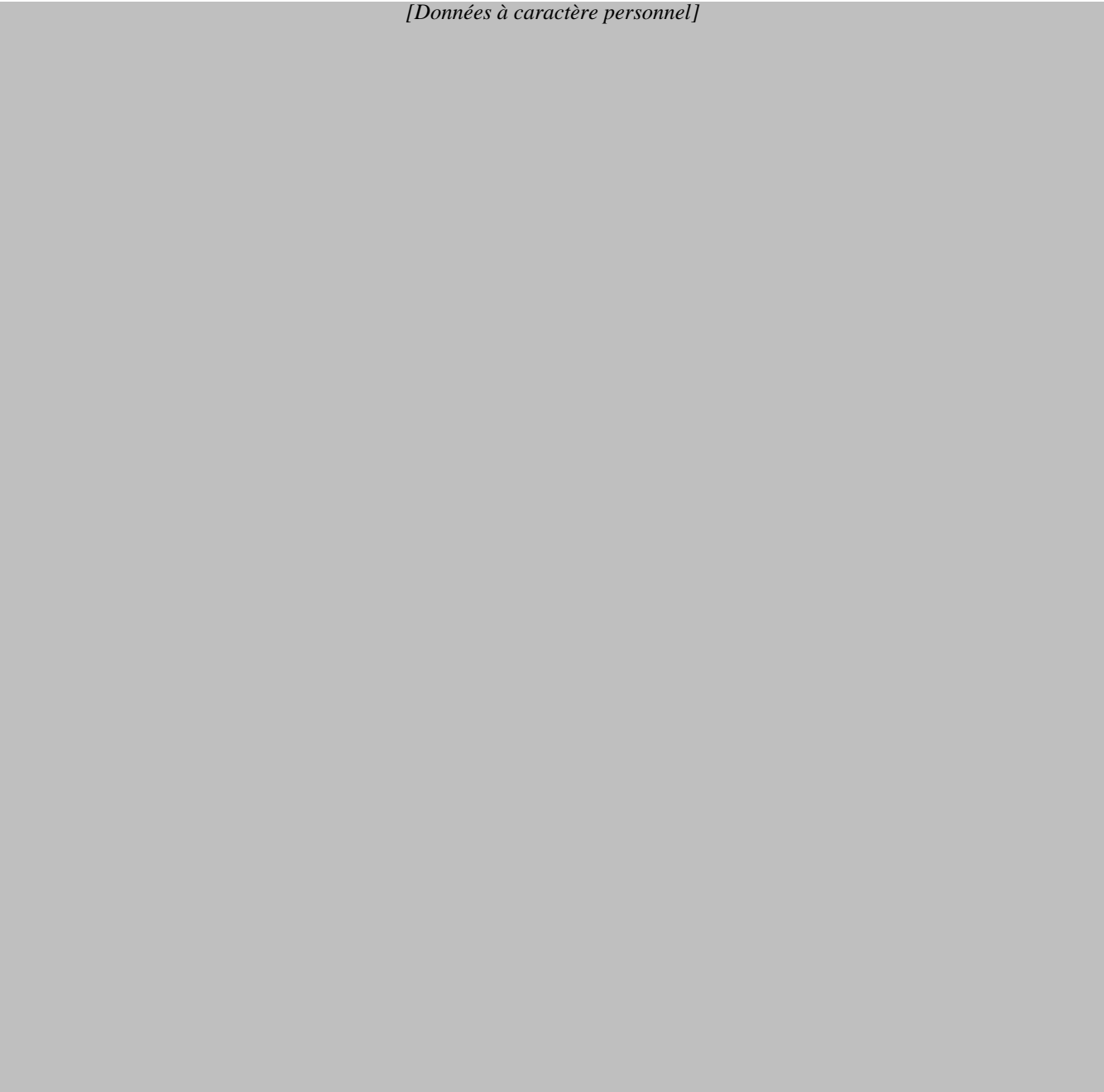
CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEUNIER Mathieu	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHÉ Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIÈRES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PAST	PICARD Julien	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCF	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH émérite	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH émérite	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
MCU-PH	RABATTU Pierre-Yves	Anatomie
PU-PH émérite	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VÉRICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VIGLINO Damien	Médecine d'urgence
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH	Professeur des universités - Praticien hospitalier
MCU-PH	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier
PU-PH émérite*	Professeur des universités - Praticien hospitalier émérite
MCU-PH émérite*	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier émérite
PU-MG	Professeur des universités de médecine générale
MCU-MG	Maître de conférences des universités de médecine générale
MCF	Maître de conférences des universités
PR Ass. Med.	Professeur des universités associé (à mi-temps)
PR Ass. MG	Professeur des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
MCF Ass.MG	Maître de conférences des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
PAST	Professeur associé en service temporaire
PR Attaché	Professeur Attaché



*[Données à caractère personnel]*



# TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	7
TABLE DES MATIÈRES .....	8
LISTE DES FIGURES .....	10
LISTE DES TABLEAUX .....	11
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	12
RÉSUMÉ.....	14
ABSTRACT .....	16
PRÉAMBULE.....	18
1    Historique .....	18
2    Microsphères .....	19
2.1    Caractéristiques de l'Yttrium-90.....	19
2.2    Différence entre Sirsphère et Therasphère.....	20
INTRODUCTION.....	21
MATÉRIEL ET MÉTHODES .....	26
1    Objectifs .....	26
2    Population.....	27
3    Déroulement du traitement.....	28
3.1    Phase de préparation artérielle et de simulation du traitement (work-up).....	28
3.2    Phase de planification dosimétrique .....	29
3.3    Phase de traitement .....	30
4    Bilan d'extension.....	32
5    Evaluation de la réponse tumorale .....	32
6    Évaluation de la tolérance du traitement .....	33
7    Recueil des données biologiques et cliniques .....	33
8    Analyses statistiques .....	34
RÉSULTATS .....	35
1    Patients inclus et caractéristiques générales.....	35
2    Réponse Globale .....	40
3    Survie Globale.....	41
4    Survie Sans Progression .....	42
5    Sécurité.....	43

DISCUSSION .....	50
1 Concernant notre population .....	50
2 Concernant la réponse au traitement .....	51
3 Concernant la survie globale .....	52
4 Concernant la sécurité du traitement .....	54
5 Concernant la sélection après la phase de work-up.....	55
6 Concernant l'étape de dosimétrie .....	56
7 Place de la SIRT .....	57
8 Limites de l'étude.....	58
9 Autre perspective.....	59
CONCLUSION .....	60
BIBLIOGRAPHIE .....	61
ANNEXES .....	69
SERMENT D'HIPPOCRATE .....	77

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Schéma de désintégration de la source Sr-Y .....	19
Figure 2 - Diagramme de flux de l'échantillon.....	35
Figure 3 - Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (en jours) .....	44
Figure 4 - Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (en jours) selon le type de microsphères .....	44
Figure 5 - Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (en jours).....	45
Figure 6 - Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (en jours) selon le type de microsphères.....	45
Figure 7 - Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (en jours) en fonction de la classification BCLC ( $p=0,03$ ), de l'invasion vasculaire ( $p=0,019$ ), du nombre de tumeur ( $p=0,008$ ), du rapport SUVmax TF/S sur la TEP/FDG initial supérieure à 1,6 ( $p=0,026$ ).....	46
Figure 8 - Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (en jours) en fonction de la réalisation d'un traitement ablatif dans les suites de la SIRT ( $p=0,027$ ), du taux d'albuminémie initiale supérieure à 35g/l ( $p<0,01$ ), de la charge tumorale ( $p=0,29$ ) et de la dose absorbée tumorale suffisante selon DOSISPHERE et SARAH ( $p=0,38$ ). .....	47
Figure 9 - Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression (en jours) en fonction de la classification BCLC ( $p=0,015$ ), de l'invasion vasculaire ( $p=0,05$ ), du rapport SUVmax TF/S sur la TEP/FDG initiale supérieure à 1,6 ( $p=0,025$ ) et du nombre de tumeur ( $p=0,001$ ) .....	48
Figure 10 - Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression (en jours) en fonction de la charge tumorale supérieure à 20% ( $p=0,006$ ) et de la dose absorbée tumorale suffisante selon DOSISPHERE et SARAH ( $p=0,26$ ) .....	49

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 - Principales différences entre Sirsphère et Therasphère Tableau adapté de l'étude de J.R Kallini et al (10) .....	20
Tableau 2 - Bilan biologique pré-traitement, selon le type de microsphères .....	37
Tableau 3 - Caractéristiques baseline de l'échantillon, selon le type de microsphères .....	40
Tableau 4 - Réponse objective selon mRECIST à 3 mois, 6 mois et 12 mois par une évaluation TDM ou IRM. ....	41
Tableau 5 - Meilleure réponse induite par le traitement sur la tumeur lors de la première année .....	41
Tableau 6 - Récapitulatif de la médiane de survie globale dans les différentes études (28,29,35,54,55,59,60,81-83) .....	52
Tableau 7 - Récapitulatif de la médiane de survie sans progression dans les différentes études .....	53

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

166-Ho : Holmium-166

AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases

AFP : Alpha-fetoprotein

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer

BSA : Body-surface-area

CBCT : Cone Beam Computed Tomography

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CHUGA : Centre hospitalier universitaire Grenoble-Alpes

CP : Child-Pugh

EASL : European Association for the Study of the Liver

EI : Effets indésirables

ESMO : European Society for Medical Oncology

FDG : Fluorodésoxyglucose

GBq : Gigabecquerel

Gy : Gray

HTA : Hypertension artérielle

MAA : Macro-agrégats d'albumine

MIRD : Medical Internal Dose Committee

NASH : Non-Alcoholic SteatoHepatitis

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PS : Performans Statuts

RC : Réponse complète

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

REILD : Radioembolization-induced liver disease

ROI : Region of interest

RP : Réponse partielle

SHP : Shunt hépato-pulmonaire

SIRT : Selective Internal Radiotherapy

SUVmax : Maximum Standardized Uptake Value

T/FS : Rapport tumeur sur foie sain

TDM : Tomodensitométrie

TEMP : Tomographie d'émission monophotonique

TEP : Tomographie par émission de positons

TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive

TNM : Tumor-nodes-metastasis

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VOI : Volume of interest

Y90 : Yttrium-90

## RÉSUMÉ

**Mots clés :** SIRT, Yttrium90, CHC, Radioembolisation, BCLC

**Contexte :** De multiples études récentes ont démontré que la radiothérapie interne sélective (SIRT), notamment lorsqu'elle est basée sur la dosimétrie personnalisée, est associée à de meilleurs résultats pour le carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé. Les patients du CHUGA bénéficient du traitement par SIRT à l'Yttrium 90 par dosimétrie personnalisée depuis 2019, mais aucun retour d'expérience n'a encore été décrit.

**Objectif de l'étude :** Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité de la dosimétrie personnalisée (réalisée avec le logiciel Simplicity-90®) dans notre population de patients atteints de CHC, en comparant nos résultats à la littérature. Les principaux critères d'analyse étaient la description de la meilleure réponse globale évaluée par les critères mRECIST à 3, 6, 9 et 12 mois, ainsi que la description de la survie sans progression et de la survie globale de notre population. Nous avons tenté de dégager des facteurs prédictifs pouvant influencer ces différents critères. Les profils de sécurité ont été évalués à 1 et 3 mois après le traitement.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée entre mars 2019 et avril 2022 au CHU de Grenoble, incluant des patients atteints de CHC ayant bénéficié d'une radioembolisation à l'Yttrium 90 après une simulation par dosimétrie personnalisée. Des données clinico-biologiques, radiologiques et dosimétriques ont été recueillies rétrospectivement. Une analyse univariée a été menée pour identifier les facteurs pronostiques (test de log-rank et Kruskal-Wallis).

**Résultats :** 61 patients ont été inclus dans notre étude : 28 patients traités par Therasphere® et 33 patients par Sirsphere®. Le taux de réponse objective est de 54% la première année, et le taux de contrôle de la maladie est de 64% la première année. Le rapport SUVmax tumeur/foie sain (T/FS) sur la TEP/FDG au bilan initial est un facteur prédictif péjoratif de la réponse au traitement. La survie globale médiane est de 788 [519 ; NA] jours. Le stade BCLC, le nombre de tumeurs, l'invasion vasculaire, le rapport SUVmax T/FS sur la TEP/FDG du bilan initial, la meilleure réponse induite par le traitement, la réalisation d'un traitement ablatif dans les suites de la SIRT, et le taux d'albumine sont des facteurs prédictifs de la survie globale.



La survie sans progression médiane est de 230 [160 ; 333] jours. Le stade BCLC, le nombre de tumeurs, l'invasion vasculaire, le rapport SUVmax T/FS sur la TEP/FDG du bilan initial, la charge tumorale supérieure à 20%, et la taille tumorale sont des facteurs prédictifs de la survie sans progression. Concernant la sécurité du traitement, on recense un effet secondaire chez 28% de la cohorte, dont 20% d'asthénie et un cas d'hyperbilirubinémie de grade 3. Un seul décès est recensé lors des 30 premiers jours du traitement.

**Conclusions :** Notre étude montre que notre pratique locale de la radio-embolisation à l'Yttrium 90 s'inscrit dans la lignée de la littérature actuelle et confirme que l'utilisation de la SIRT par dosimétrie personnalisée est un traitement bénéfique dans la prise en charge des CHC. Cette étude permet également de mettre en évidence des facteurs pronostiques de la réponse au traitement, de la survie globale et de la survie sans progression. Des études complémentaires dédiées avec une analyse multivariée et une cohorte plus large nous permettraient de confirmer ces résultats.

## ABSTRACT

### FEEDBACK ON SELECTIVE INTERNAL RADIOTHERAPY PRACTICE WITH YTTRIUM-90 IN THE MANAGEMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA AT CHUGA : A RETROSPECTIVE COHORT

**Key words :** SIRT, Yttrium90, HCC, BCLC

**Background :** Multiple recent studies have demonstrated that selective internal radiation therapy (SIRT), especially when based on personalized dosimetry, is associated with better outcomes in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Patients at CHUGA (Centre Hospitalo-Universitaire Grenoble Alpes) have been receiving personalized Yttrium-90 SIRT treatment since 2019, but experience feedback has been documented yet.

**Objectives :** The aim of this study is to evaluate the effectiveness of personalized dosimetry (performed using the Simplicity-90® software) in our population of patients with HCC, by comparing our results to the literature. The primary assessment criteria included the evaluation of the best overall response rated by mRECIST criteria at 3, 6, 9, and 12 months, as well as the description of progression-free survival and overall survival in our population. We attempted to identify predictive factors that may influence these various criteria. Safety profiles were estimated at 1 and 3 months after treatment.

**Methods :** This is a single-center retrospective study conducted between March 2019 and April 2022 at the University Hospital of Grenoble, including patients suffering from HCC who underwent Yttrium-90 radioembolization following a personalized dosimetry simulation. Clinical, biological, radiological, and dosimetric data were retrospectively collected. Univariate analysis was performed to identify prognostic factors (log-rank test and Kruskal-Wallis).

**Results :** 61 patients were included in our study (28 patients treated with Therasphere® and 33 with Sirsphere®). The overall response rate is 54% in the first year, and the disease control rate is 64% in the first year. The tumor-to-normal liver maximum standardized uptake value (SUVmax) ratio on the initial FDG PET scan is an adverse predictive factor for treatment response. The median overall survival is 788 [519 ; -] days. BCLC stage, number of tumors, vascular invasion, tumor-to-normal liver SUVmax ratio on the initial FDG PET scan, best treatment response, subsequent ablative treatment after SIRT, and albumin levels are predictive

factors for overall survival. The median progression-free survival is 230 [160 ; 333] days. BCLC stage, number of tumors, vascular invasion, tumor-to-normal liver SUVmax ratio on the initial FDG PET scan, tumor burden exceeding 20%, and tumor size are predictive factors for progression-free survival. As for the safety of the treatment, adverse reactions were noted in 28% of the cohort, including 20% reporting asthenia and one case of grade 3 hyperbilirubinemia. Only one death was listed within the first 30 days of treatment

**Conclusion :** Our study demonstrates that our local practice of Yttrium-90 radioembolization aligns with current literature and confirms that the use of SIRT with personalized dosimetry is a beneficial treatment approach in hepatocellular carcinoma (HCC) management. This study also highlights prognostic factors for overall response, overall survival, and progression-free survival. Further dedicated studies with multivariate analysis and a larger cohort would help us confirm these findings.

# PRÉAMBULE

## 1 Historique

Avant l'avènement de la radio-embolisation utilisant des microbilles marquées à l'Yttrium90, la possibilité de traiter avec succès les CHC par injection intra-artérielle d'un agent radioactif avait été montrée avec l'utilisation de Lipiodol marqué à l'Iode 131 (Lipiodol®, Cis Bio International, France).

Les premières études impliquant l'utilisation du Lipiodol remontent à 1983. L'équipe de Nakakuma (1) avait mis en évidence une rétention du Lipiodol, alors utilisé comme produit de contraste radiologique, au niveau des cellules tumorales hépatiques vascularisées lors de l'injection du produit dans l'artère hépatique. En effet, le Lipiodol (ester éthylique d'acide gras iodés de l'huile d'œillette) présente un tropisme particulier pour ces cellules tumorales en raison de leur vascularisation artérielle accrue, caractéristique des CHC.

En 1988, l'équipe de Raoul (2) met à profit cette découverte en marquant le Lipiodol avec de l'Iode 131 et en l'injectant par voie intra-artérielle dans le foie. Une rétention majeure au niveau tumoral était observée avec des rapports de fixation du foie tumoral sur le foie sain supérieurs à 5 en scintigraphie planaire. La distribution du Lipiodol était de 75% vers le compartiment hépatique et 25% vers le compartiment pulmonaire. Cette technique ne nécessitait pas d'embolisation artérielle et pouvait être réalisée chez les patients porteurs d'une thrombose porte. Cette approche semblait prometteuse, d'autant plus que la radiothérapie externe ne disposait pas des capacités techniques nécessaires pour déposer des doses tumoricides en épargnant le parenchyme sain et provoquait des hépatites radiques (ou RILD pour Radiation Induced Liver Disease, en anglais).

Quelques études prospectives de petite taille (3,4) ont montré une efficacité similaire du Lipiodol marqué à l'Iode 131 à celle de la chimio-embolisation, en plus d'une efficacité chez les patients atteints d'une thrombose porte, avec une toxicité très inférieure. Ce traitement nécessitait un environnement protégé en raison de l'utilisation de l'Iode 131 à une activité élevée (2,2 GBq) et donc une hospitalisation prolongée.

Malheureusement, des cas de pneumopathies interstitielles liées à des shunts hépato-pulmonaires ont été rapportés, dont l'évolution s'est révélée fatale dans plus de la moitié des cas (5). Ce traitement a finalement été abandonné par le laboratoire en raison de ses fortes contraintes techniques, des difficultés à sa diffusion en dehors de quelques centres et du développement parallèle de la radio-embolisation marquée à l'Yttrium 90.

## 2 Microsphères

La radio-embolisation consiste en l'administration artérielle intrahépatique de microsphères chargées d'Yttrium-90 au cours d'un cathétérisme trans-fémoral sélectif de l'artère hépatique. Il existe deux types de microsphères : SIRSpheres® et TheraSphere®.

### 2.1 Caractéristiques de l'Yttrium-90

L'yttrium-90 (Y90) est un élément radioactif bêta moins « quasi » pur, c'est-à-dire que sa désintégration s'effectue essentiellement par émission  $\beta^-$ . Le strontium-90 se désintègre en yttrium-90 qui se désintègre lui-même en zirconium-90. Lors de cette désintégration, il existe deux possibilités. Dans les 2 cas, il s'agit de désintégrations  $\beta^-$  qui va aboutir soit :

- directement en zirconium-90 stable dans la majorité des cas,
- en zirconium-90 excité, à hauteur de 0,016%, qui va perdre son excès d'énergie et être à l'origine d'une création de paires. Ce phénomène de désexcitation va être à l'origine de l'émission de positons qui va présenter un intérêt pour l'imagerie TEP (6).

La période radioactive du strontium-90 est d'environ 29 ans, et celle de l'yttrium-90 est de 64,10 heures. L'énergie maximale émise lors de la désintégration de l'yttrium-90 est de 2,281 MeV et l'énergie moyenne du  $\beta^-$  est de 0,9367 MeV. La pénétration maximale dans l'eau est de 1,14 cm et la pénétration moyenne dans les tissus est de 2,5 mm avec un maximum de 11 mm (7), contre 9 mètres dans l'air. Environ 94% du rayonnement est émis en 11 jours (8).

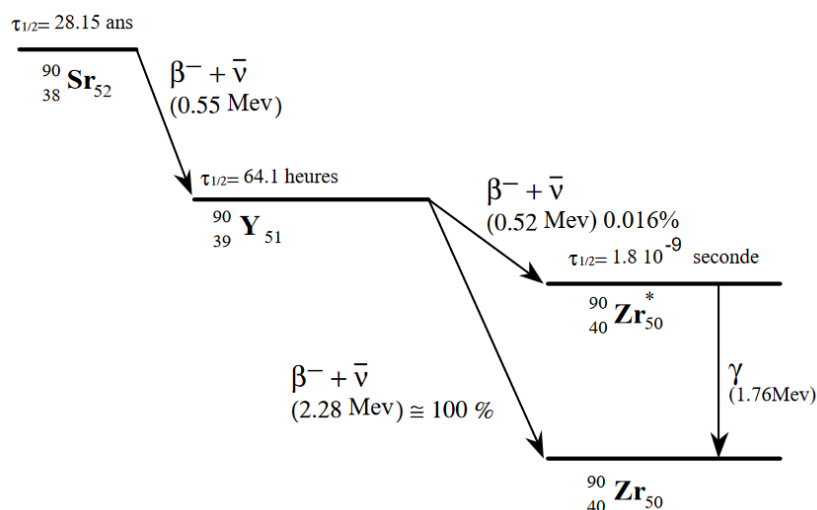


Figure 1 - Schéma de désintégration de la source Sr-Y

Les particules  $\beta^-$  de l'Yttrium90, d'énergie importante, réalisent un parcours relativement long, permettant de cibler des lésions plus volumineuses. L'absence d'émission de rayon gamma limite les mesures de radioprotection liées au traitement (9).

## 2.2 Différence entre Sirsphère et Therasphère

	<b>SIR-Spheres®</b>	<b>TheraSphere™</b>
<b>Fabricant</b>	Sirtex Medical Inc. (Australie)	Boston Scientific Corporation (États-Unis)
<b>Support</b>	Résine	Verre
<b>Fixation de l'isotope 90Y</b>	Fixé sur la surface des microbilles	Incorporé dans la matrice de verre
<b>Diamètre moyen des billes (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	32,5 (20 à 60)	25
<b>Activité moyenne par bille (Bq) à l'étalonnage</b>	50	2500
<b>Solution de suspension</b>	Eau stérile en flacon de 5mL Dose aliquotée à l'hôpital	Eau sans pyrogènes (0,6 mL)
<b>Nombre moyen de billes injectées (millions)</b>	30 à 60	1,2 à 8
<b>Durée de vie</b>	24h à partir de la date de calibration	12 jours à partir de la date de calibration
<b>Durée de l'injection</b>	Lente : 20 minutes environ	Rapide : <5 minutes

Tableau 1 - Principales différences entre Sirsphère et Therasphère Tableau adapté de l'étude de J.R Kallini et al (10)

Les microsphères sont différentes par leur taille et le type de support ce qui a pour conséquence une gravité spécifique des microsphères plus importante pour TheraSphere® que pour SIRSpheeres®. Une autre différence essentielle entre ces 2 types de microsphères est la plus forte activité spécifique (50 fois supérieure) associée à chaque microsphère en verre par rapport aux microsphères en résine (9), impactant sur le nombre total de microsphères à injecter par traitement. Il existe donc un risque emboligène plus important pour le traitement par SIRSpheeres®.

## INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cancer primitif du foie le plus fréquent (90 %) et se développe à partir des hépatocytes (11). C'est la septième cause de cancer et la deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde. Son incidence continue à augmenter, dépassant 11 000 nouveaux cas par an en France et près d'un million de nouveaux cas par an dans le monde. Le CHC se développe majoritairement sur une hépatopathie sous-jacente, le plus souvent au stade de cirrhose (plus de 80 % des cas), même si, dans le cadre des stéatopathies non alcooliques, il pourrait survenir dans près de 40 % des cas en l'absence de cirrhose constituée.

Actuellement, comme l'illustre la cohorte CHIEF (12), l'épidémiologie se modifie avec une diminution des causes virales (B et C) et une plus grande représentation des complications hépatiques du syndrome métabolique (stéatopathies non alcooliques) devenant même la deuxième cause dans les pays occidentaux (13).

Le CHC est un cancer de mauvais pronostic, la survie globale à 5 ans se situant autour de 20% (14). Contrairement aux autres cancers solides pour lesquels la décision thérapeutique est prise en fonction de la classification TNM, il n'existe pas de classification pronostique consensuelle pour le CHC (15). En effet, la prise en charge du CHC est basée sur de nombreux algorithmes thérapeutiques classant les patients en plusieurs catégories allant du stade le plus favorable (localisé), pouvant bénéficier d'un traitement curateur, au stade le plus défavorable (localement avancé ou métastatique), imposant des soins palliatifs. Toutes ces différentes classifications prennent en compte les mêmes paramètres : les caractéristiques de la tumeur (nombre, envahissement vasculaire ou extra-hépatique, marqueurs tumoraux), la fonction hépatique sous-jacente (Score de Child-Pugh) et l'état général du patient (Perfomans Status de l'OMS et/ou comorbidités).

La classification la plus souvent utilisée est la classification EASL BCLC staging (16), validée par les recommandations européennes (EASL) et américaines (AASLD). Cette classification est davantage un algorithme thérapeutique standardisant la prise en charge qu'un algorithme diagnostique. Elle a été mise à jour en 2022 (17). Elle répartit les CHC en cinq stades :

- *Stade 0 et A (curatif)* : Tumeurs accessibles à un traitement curatif. Ce stade représente moins de 40 % des patients (18).

- *Stade B (intermédiaire)* : tumeurs au-delà des critères de transplantation mais accessibles à un traitement locorégional de type chimio-embolisation (OMS 0, CHILD A, pas d'extension vasculaire macroscopique ou extra-hépatique).
- *Stade C (avancé)* : tumeurs relevant d'un traitement systémique (OMS 0-2, CHILD A, invasion vasculaire macroscopique et/ou extra-hépatique).
- *Stade D (palliatif)* : tumeurs non accessibles à un traitement, relevant de la prise en charge palliative (OMS > 2 et CHILD > A6, hors indication de transplantation).

Selon le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) et en pratique, la proposition thérapeutique doit être élaborée en RCP en fonction de l'extension tumorale, l'état du foie sous-jacent et l'état général du patient (19).

Dans le cas des CHC avancés (stade C), la seule option thérapeutique disponible était le Sorafénib (Nexavar®), introduit grâce à l'étude randomisée SHARP (20) en 2008, permettant un gain de survie globale limité mais significatif (10,7 mois vs 7,9 mois pour le placebo), bien que sa tolérance soit médiocre. En effet, ce médicament présente de nombreux effets indésirables [EI] (asthénie, HTA, entre autres), dont certains sévères observés chez 8 % des malades comme notamment des diarrhées et des syndromes mains-pieds.

Depuis, le CHC avancé s'est doté d'un arsenal thérapeutique systémique plus conséquent (lenvatinib, regorafenib, cabozantinib), avec en 2020 l'introduction d'un nouveau traitement de première ligne systémique combinant une immunothérapie (atézolimumab) et une thérapie ciblée anti-angiogénique (bévacizumab). Ce traitement combiné a montré sa supériorité sur le sorafénib en termes de survie globale et de survie sans progression (étude IMbrave150). L'étude (21) a mis en évidence un taux de réponse tumorale de 27,3 % contre 11,9 % pour le sorafénib, ainsi qu'un taux de réponse complète de 5,5 % contre 0 % pour le sorafénib. Plus récemment encore, la double immunothérapie durvalumab/tremelimumab a démontré son intérêt dans les CHC avancés (22).

En parallèle, une autre modalité de traitement dans les CHC avancés se développe : la radio-embolisation trans-artérielle à l'Yttrium 90, mais mieux nommée par le terme « radiothérapie interne sélective » et abrégé SIRT (Selective Internal Radiation Therapy) en anglais, car le principe thérapeutique se base sur l'irradiation et non pas sur l'effet emboligène des sphères (23). La SIRT est une modalité de traitement qui permet d'administrer de manière ciblée des



radiations bêta à forte dose aux tumeurs hépatiques très hyper artérielles, et de limiter l'exposition aux radiations du parenchyme hépatique non tumoral, plutôt nourri par le système porte. Elle apparaît comme une alternative au traitement du CHC pour les stades intermédiaires et avancés depuis une dizaine d'années grâce aux premières études rétrospectives qui ont évalué son efficacité (23,24), et notamment sa supériorité à la chimio-embolisation (25,26) en termes de contrôle tumoral et de tolérance.

La SIRT à l'Yttrium-90 a montré des résultats très prometteurs en termes de réponse, de sécurité et de survie globale dans plusieurs études de cohorte et des études de phase II (27). Trois principales études randomisées contrôlées internationales de phase III ont été conçues et menées dans ce contexte : les études SARAH, SIRveNIB, et SORAMIC (28–30), qui comparaient la SIRT au sorafénib (ou en combinaison avec le sorafénib). Ces différentes études ont montré des réponses tumorales, une tolérance au traitement, et une qualité de vie significativement meilleures avec la radio-embolisation qu'avec le sorafénib. Malheureusement, aucune de ces études n'a démontré de bénéfice en termes de survie globale. Cela explique l'absence remarquée de la radio-embolisation dans la révision des recommandations du traitement du CHC par l'EASL en 2018 (31). Ces résultats décevants peuvent s'expliquer par de nombreuses limites : l'inclusion de patients atteints de CHC à un stade avancé, une technique encore non maîtrisée par de nombreux centres ayant participé à ces études, la randomisation avant le work-up, ce qui explique que près d'un quart des patients n'ont pas accédé au traitement. Enfin, et surtout, l'absence d'utilisation de la dosimétrie personnalisée n'a pas pu permettre de préciser si le seuil tumoricide avait été atteint sur les lésions cibles. Cette dernière limite n'apparaît pas en accord avec les règles essentielles de la radiobiologie, pour lesquelles un seuil de dose absorbée par la tumeur doit être recherché afin d'obtenir un effet déterministe (32).

#### De la dosimétrie standard vers la dosimétrie personnalisée

Initialement, le modèle appliqué au traitement par SIRT était calqué sur celui de la radiothérapie externe (33,34), basé sur la surface corporelle (BSA, pour Body Surface Area), en partant du principe d'une corrélation entre le BSA et le volume hépatique (l'activité était ajustée en fonction d'un rapport entre les volumes du foie traité, de la tumeur, du foie total, et globalement réduite de 10-20% en cas de shunt pulmonaire). C'est cette méthode qui a été utilisée dans les grands essais de phase III précédemment cités, responsable finalement d'un sous-dosage quasi systématique à la tumeur sur les données rétrospectives étudiées (35).

Au cours des années 2010, le modèle par partition s'est progressivement imposé. On distingue 3 compartiments : les poumons, le foie tumoral et le foie sain (ou non tumoral). On peut, à partir d'une équation complexe (MIRD) et des données de fixations relatives du traceur utilisé lors de la phase de simulation (work-up) dans chacun de ces compartiments, calculer l'activité globale à injecter (en GBq) permettant de délivrer une certaine dose (en Gy) pour chaque compartiment. On introduit alors la notion de «dose tumorale» (36). Ensuite, les modèles se sont perfectionnés par l'utilisation de modèle de dosimétrie 3D, permettant de calculer la dose prévisible ou la dose reçue de n'importe quel volume d'intérêt, délimité sur la TEMP/TDM de la phase de simulation ou la TEP/TDM post-thérapeutique. Cette approche dosimétrique est possible avec la réalisation d'une TEMP/TDM de macro-agrégats d'albumine marqués (MAA) au  $^{99m}\text{Tc}$ . En effet, ces particules de taille similaire à celle des microsphères permettent de simuler leur bio-distribution et permettent ainsi de déterminer la dose absorbée par la tumeur souhaitée (37,38).

C'est ainsi que l'on a commencé à s'intéresser à la dose à la tumeur avec une étude rétrospective ancillaire de SARAH (39) qui a évalué pour la première fois la relation entre la dose et la réponse tumorale ainsi que la survie, et a montré que la dose d'irradiation calculée à partir de la TEMP-TDM aux macro-agrégats d'albumine était un facteur indépendant d'allongement de la survie et était également corrélée positivement avec le taux de contrôle de la maladie. Une dose à la tumeur supérieure ou égale à 100 Gy (microsphères en résine) était le meilleur facteur indépendant de survie prolongée et de contrôle de la maladie, de même qu'une concordance optimale entre la TEMP/TDM du work-up et celle réalisée en post-traitement.

C'est également dans ce contexte (40,41) qu'a pris naissance l'étude multicentrique randomisée de phase II DOSISPHERE01 (42) comparant l'efficacité de la dosimétrie standard par rapport à la dosimétrie personnalisée dans la SIRT avec des microsphères de verre et retrouvant une différence significative dans le pourcentage de la réponse objective en prenant un seuil de dose absorbée de 205 Gy à la tumeur.

Enfin, l'étude LEGACY (43) s'est intéressée au CHC unique de taille inférieure ou égale à 8 cm (BCLC A), jugé non résécable et naïf de tout traitement, et a montré un taux de réponse objective selon mRECIST de 86 %, avec une survie à 3 ans de 86 %. Cette étude a justifié l'introduction de la SIRT dans la version 2022 du BCLC (17) pour le traitement des patients BCLC 0 ou A en cas de non-faisabilité ou d'échec de la résection, transplantation ou ablation percutanée, et ce, pour des lésions uniques inférieures à 8 cm. Actuellement, les différentes

recommandations professionnelles concernant la prise en charge du CHC ne mettent pas en évidence une place bien définie de la radio-embolisation ou SIRT (Annexe 5).

Le TNCD (19) place la SIRT comme une option palliative dans le traitement des CHC non curables présentant une cirrhose Child-Pugh A en cas de non-indication (N+, M+, anomalie du flux portal) ou d'échec de la chimio-embolisation chez un patient à l'état général conservé (OMS  $\leq 2$ ). Néanmoins, il existe des arguments, issus d'études rétrospectives, en faveur d'un bénéfice de la radio-embolisation chez les patients avec envahissement vasculaire. Il est recommandé de discuter au cas par cas de l'indication de la SIRT en RCP spécialisée, et si celle-ci est indiquée, une dosimétrie personnalisée visant à obtenir une dose seuil tumorale suffisante doit être utilisée (205 Gy si sphères de verre, 100 Gy si sphères de résine).

De plus, peu d'études ont démontré l'existence de facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement et de survie après une SIRT à l'Yttrium 90. Établir ces facteurs permettrait de mieux définir la place de la SIRT dans la prise en charge du CHC.

À la vue de toutes ces données, il nous a semblé intéressant de faire le point sur notre expérience, en conditions de vie réelle, de l'application de cette approche thérapeutique. Nous rapportons donc les résultats chez nos patients ayant bénéficié d'un traitement par SIRT dans le cadre d'un CHC, en utilisant le principe de dosimétrie personnalisée, d'avril 2019 à avril 2022 (soit 61 patients).

# MATÉRIEL ET MÉTHODES

## 1 Objectifs

Le but de ce travail est de décrire les performances du traitement par SIRT utilisant le principe de dosimétrie personnalisée chez des patients présentant des CHC avancés, en condition de vie réelle, au CHU Grenoble Alpes.

L'objectif principal est de décrire le taux de réponse globale, évaluée selon les critères mRECIST, qui est définie par le nombre de réponses complètes ou partielles induites chez les patients traités. Nous étudierons également la meilleure réponse obtenue, définie comme la réponse la plus favorable résultant du traitement chez les patients avant l'apparition de toute progression. Les objectifs secondaires incluent la description de la survie globale et de la survie sans progression de notre population. Ensuite, nous chercherons à identifier les facteurs qui peuvent influencer le contrôle tumoral ou la survie. Ces facteurs peuvent être liés aux doses absorbées ou délivrées, ou être associés à des caractéristiques de la maladie ou du patient, tels que le stade ou l'étiologie de la cirrhose, les traitements antérieurs, la taille ou l'envahissement tumoral, l'âge ou le statut OMS du patient.

Nous décrivons la réponse globale, et non la réponse lésionnelle. C'est-à-dire que si nous traitons une lésion, qu'il existe une réponse lésionnelle mais qu'une thrombose porte apparaît, nous considérons la maladie comme en progression.

La survie globale est définie comme le temps écoulé entre le traitement (administration des microsphères marquées à l'Yttrium-90) et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. En cas de perte de vue, nous prenons en compte la dernière interaction (consultation ou imagerie) avec le patient.

La survie sans progression est définie comme le temps écoulé entre la phase 2 de la première procédure de SIRT et l'apparition de la progression de la maladie, évaluée selon les critères mRECIST, ou entre la phase 2 et le décès, ou encore entre la phase 2 et la progression clinique. La progression peut être évaluée cliniquement ou radiologiquement. Si aucun de ces événements n'est survenu, le suivi s'arrête à 1000 jours.

Les profils de sécurité et de toxicité dans la population ont également été décrits. Les données cliniques et biologiques ont été évaluées au lendemain, à 1 mois et à 3 mois après la phase 2,

tandis que les fixations extra-hépatiques à la scintigraphie ont été documentées pendant la phase de traitement.

## **2 Population**

Pour cela, nous avons réalisé une étude de cohorte monocentrique, rétrospective, incluant des patients porteurs d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable et ayant reçu au moins une phase de simulation (scintigraphie aux macro-agrégats d'albumine marqués au  $^{99m}\text{Tc}$ ) en vue d'une radio-embolisation aux microsphères marqués à l'Yttrium-90 au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble Alpes (CHUGA) entre le 01 avril 2019 et le 01 avril 2022.

La décision de traiter les patients atteints d'un CHC par SIRT a été prise lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), en se basant sur le diagnostic établi conformément aux recommandations de l'EASL, en utilisant les critères d'imagerie ou histologiques.

Ces patients répondaient aux critères d'inclusion suivants : âge  $\geq 18$  ans, performance status  $\leq 2$ , absence de signes d'insuffisance hépatique, non éligibles à un traitement curatif, et Child-Pugh inférieur à B8. Les critères de non-inclusion et d'exclusion comprenaient : une décompensation hépatique récente contre-indiquant le traitement par SIRT, une contre-indication après la TEMP-TDM pré-thérapeutique au  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA ou après la phase de simulation (shunt hépato-pulmonaire  $> 20\%$  ou dose estimée aux poumons  $> 30$  Gy, artériographie difficile, fixation extra-hépatique ou ciblage insuffisant), une progression oncologique rapide, ou le refus du patient.

Durant cette période, 78 patients ont été identifiés comme éligibles pour un traitement par SIRT lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Parmi ces patients, 17 ont été exclus en raison de contre-indications au traitement, soit à la suite de la phase de simulation (phase 1), soit en raison d'une détérioration de leur état de santé. Les contre-indications sont spécifiées en détail dans le diagramme de flux (Figure 2).

Toutes les procédures sont conformes aux considérations éthiques réglementaires du comité national de recherche et aux principes éthiques énoncés dans la Déclaration d'Helsinki.

### **3 Déroulement du traitement**

Le traitement par SIRT se divise en trois étapes : une phase de préparation et de simulation (work-up), une phase de planification dosimétrique et une phase de traitement, réalisées en collaboration entre le médecin nucléaire et le radiologue interventionnel.

#### **3.1 Phase de préparation artérielle et de simulation du traitement (work-up)**

Pour la planification, une analyse angiographique est effectuée dans le but de réaliser une cartographie artérielle anatomique hépatique, sélectionner et préparer les branches à visée tumorale, apprécier la présence ou non de malformation artério-veineuse, estimer le volume du foie perfusé et la perfusion de la cible tumorale en utilisant la technique du CBCT (Cone Beam Computed Tomography). Lors de cette artériographie, le radiologue peut, si nécessaire, emboliser certaines artères pour prévenir un shunt des microsphères vers d'autres organes abdominaux, tels que l'artère gastro-duodénale ou l'artère gastrique droite. Après avoir déterminé le positionnement optimal du ou des microcathéters, le radiologue interventionnel réalise une injection de macro-agrégats d'albumine marqués au  $^{99m}\text{Tc}$  dans les branches artérielles ciblées. Cette étape permet de simuler la biodistribution des microsphères, car les MAA présentent une forme géométrique et une taille similaire à celles des microsphères, se bloquant au sein du réseau capillaire tumoral et hépatique. L'activité injectée est d'environ 150 MBq au total.

Une scintigraphie est réalisée immédiatement après l'intervention, de préférence dans l'heure qui suit la procédure. Cette scintigraphie comprend un balayage planaire de la tête au bassin, permettant d'estimer le shunt hépato-pulmonaire (SHP), ainsi qu'une TEMP/TDM thoraco-abdominale. Cette dernière permet de vérifier le bon ciblage tumoral et d'identifier d'éventuelles fixations digestives non ciblées, telles que le shunt gastro-intestinal ou le pancréas. Le shunt hépato-pulmonaire correspond au pourcentage de MAA- $^{99m}\text{Tc}$  qui vont passer du foie aux poumons. Pour le déterminer, des régions d'intérêts (ROI) sont tracées sur le balayage planaire autour du foie et des poumons, permettant de mesurer l'activité (en nombre de coups) distribuée dans chaque organe. La valeur du shunt est estimée par la formule suivante :  $[\text{SHP} = \text{coups (poumons)} / \text{coups (foie + poumons)}]$ . Si le shunt est supérieur à 20 % ou si la dosimétrie aux poumons estimée est supérieure à 30 Gy ou 50 Gy en cumulatif, cela représente une contre-indication absolue au traitement.

Pour résumer, la phase de simulation permet de relever plusieurs éléments clés : le calcul du shunt pulmonaire, la détection d'éventuelles fixations extra-hépatiques et le calcul de l'activité de microsphères Y90 à injecter.

Les acquisitions TEMP/TDM étaient obtenues grâce à une caméra Symbia-Intevo Siemens. Les paramètres de l'acquisition par TEMP étaient les suivants : isotope Tc99m (140 keV, 15%), matrice 128, zoom 1, pixel 4.8mm, 60 projections x 2 détecteurs (120 projections total), 15 sec/projection, 15 min d'acquisition, mode continu avec autocontour. Les paramètres de la tomodensitométrie étaient les suivants : 30 kV, 80 mAs référence (CareDose4D), collimation 12 mm, coupe reconstruite 2.5 mm, pitch 1.2, 0.8 sec/rotation, filtres de reconstruction B20s et B41s. Reconstruction : OSEM3D (Flash3D), 15 itérations, 6 sous-ensembles, filtrage Gaussien 10 mm.

### **3.2 Phase de planification dosimétrique**

Comme expliqué précédemment, la phase de pré-traitement au  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA permet de prédire la dose absorbée de Y90 dans le foie non tumoral et dans le foie tumoral (44,45). L'activité de microsphères Y90 à injecter peut-être déterminée selon les préconisations des deux laboratoires. Pour l'évaluation dosimétrique des phases pré- et post-traitement de notre cohorte de patients, le logiciel *Simplicit90Y™* a été utilisé. Ce logiciel de dosimétrie personnalisé à l'échelle du voxel a été développé pour améliorer la planification du traitement, en utilisant le modèle multi-compartimental par MIRD. Ce logiciel permet de segmenter des volumes d'intérêts (VOI) et de recalculer la distribution spatiale de l'activité propre à chaque patient. Ainsi, il est possible d'évaluer les doses absorbées moyennes à l'échelle du voxel avec précision. Cette utilisation peut être soit rétrospective pour évaluer la dose reçue en fonction de l'activité réellement injectée (phase post-traitement), ou bien prospective pour déterminer l'activité à injecter (phase pré-traitement). Pour chaque traitement, les doses absorbées moyennes prédictives et réelles à la tumeur et au foie sain, ont été calculées en utilisant les scintigraphies de biodistribution réalisées lors de chaque phase de traitement et les activités réellement injectées.

Cette phase d'optimisation dosimétrique est divisée en plusieurs étapes :

- L'importation des imageries (TDM ou IRM injectée, TEMP/TDM ou/et TEP/TDM respectivement après injection de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA ou/et des  $^{90}\text{Y}$ -microsphères) dans le logiciel *Simplicit90Y™*
- Recalage des différentes modalités d'imagerie

- Segmentation de façon manuelle et/ou automatique des volumes d'intérêts : foie total, volume perfusé, tumeur, foie sain perfusé : le volume perfusé a été défini en utilisant l'imagerie fonctionnelle selon la méthode du seuillage adaptatif. Cela signifie que le seuil de la TEMP est ajusté de façon que les limites du volume de perfusion du  $^{99m}\text{Tc}$  MAA ou des  $^{90}\text{Y}$  microsphères correspondent à celles du foie. Le volume du foie sain perfusé est ensuite obtenu par soustraction du volume du foie perfusé et de la tumeur.

- Dosimétrie multi-compartimentale : la dose absorbée moyenne du VOI est obtenue à partir du logiciel pour une activité donnée, ce qui permet de calculer et de visualiser la dose absorbée moyenne par la tumeur et le foie sain. Les calculs de dose absorbée sont basés sur le modèle dosimétrique simplifiée du MIRD à l'échelle du voxel tel que :

$$D_{\text{voxel}}(\text{Gy}) = 50 \times A_{\text{voxel}} (\text{GBq}) / m_{\text{voxel}}(\text{kg})$$

*$D_{\text{voxel}}$  est la dose absorbée délivrée au voxel en Gy et  $A_{\text{voxel}}$  est l'activité présente au sein du voxel en GBq.  $m_{\text{voxel}}$  représente la masse du voxel en kg. Le facteur 50 est la dose absorbée délivrée pour 1 kg de masse par 1 GBq d'yttrium-90 (50 Gy.kg/GBq). Une masse volumique de 1,03 g/cm<sup>3</sup> est à prendre en compte pour le foie sain et les tumeurs hépatiques.*

L'optimisation de l'activité a été réalisée grâce au logiciel Simplicity-90® à partir de l'imagerie TEMP/TDM aux  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA. Cette activité optimisée, exprimée en GBq, représente l'activité qui pourrait être injectée au patient en prenant en compte les critères de dose cible tumorale et de dose seuil de tolérance aux tissus sains. Les objectifs en termes de doses absorbées à la tumeur et au foie sain sont différents selon le type de microsphère utilisé. Pour les microsphères en résine, une dose absorbée moyenne cible entre 100 et 120 Gy à la tumeur est préconisée. Une dose absorbée moyenne de 40 Gy ou moins est considérée comme sûre pour le foie non tumoral. Pour les microsphères en verre, une dose absorbée cible de 205 Gy à la tumeur est recherchée en s'appuyant sur les résultats de l'étude DOSISPHERE01.

### **3.3 Phase de traitement**

Pour optimiser la prédiction de la distribution des microsphères, le traitement doit être réalisé dans l'idéal dans les deux semaines après la phase de planification, dans les mêmes conditions, avec notamment un positionnement identique du ou des microcathéter(s). Après repositionnement du ou des microcathéter(s) par le radiologue interventionnel dans leur position de référence, le médecin nucléaire injecte les microsphères dont l'activité a été préalablement établie, selon les préconisations des laboratoires. Il existe une spécificité



concernant l'injection selon le type de microsphères Y90 utilisé (46). Pour les microsphères en verre (Therasphère®), de diamètre de 20-30µm, dont l'activité d'Y90 par microsphère est de 2500 Bq, avec 1,2 à 8 millions de microsphères par dose, l'injection se fait en 1 minute environ. Pour les microsphères en résine (Sirsphère®) qui sont en résine non dégradable de diamètre entre 20 et 60µm, dont l'activité d'Y90 par microsphère est de 50 Bq, avec 40 à 80 millions de microsphères par dose, l'injection doit être lente (5ml/min maximum) en 25-40 minutes sous contrôle angiographique en raison de leur grand nombre, et donc d'un risque de reflux ou de pouvoir emboligène.

Dans les suites de l'administration, une imagerie par TEP/TDM est réalisée afin de s'assurer du bon ciblage tumoral et de l'absence de shunt digestif. Elle permet également de déterminer les doses réellement absorbées. Une TEMP/TDM par capture du rayonnement de freinage (Bremsstrahlung) est également possible dans les suites, mais la TEP/TDM grâce à une meilleure résolution spatiale et en énergie permet d'effectuer une meilleure quantification dosimétrique (47).

Les acquisitions TEP/TDM post-traitement étaient obtenues grâce à une caméra TEP/TDM Biograph-Horizon Siemens (4R). Une séquence d'image centrée sur le foie comprenant un scanner low-dose puis une acquisition TEP. Les paramètres de la tomодensitométrie étaient les suivants : 130 kV, 65 mAs référence (CareDose4D), reconstruction itérative Safire, collimation 19 mm, coupe reconstruite 1.5 mm, pitch 1.3, 0.6 sec/rotation, filtres de reconstruction I30s et I50s. Les paramètres de l'acquisition TEP étaient les suivants : matrice 360, zoom 1, pixel 2.06 mm, coupe 2.03 mm, itératif + TOF + PSF (UltraHD-TEP), 3 itérations, 10 sous-ensembles, filtre Gaussien 8 mm, pas de post-filtrage.

Le recueil des caractéristiques de la phase de planification du traitement a concerné : l'intervalle de temps entre la consultation initiale et la phase 2 du traitement, l'intervalle de temps entre les 2 phases du traitement, le volume tumoral, la taille de la lésion tumorale ou la somme des deux plus grandes lésions, le caractère séquentiel ou non du traitement (2 SIRT prévues à la suite ou couplés avec un traitement par sorafénib ou chirurgie), le type de microsphères utilisés (Sirsphère® ou Therasphère®), la dose absorbée tumorale. Toutes ces données ont été recueillies de façon rétrospective à partir du dossier patient (Easily, Gera), du logiciel d'imagerie (PACS), du logiciel de dosimétrie (Simplicity-90®).

#### **4 Bilan d'extension**

Tous les patients ont bénéficié d'une imagerie pré-thérapeutique par TDM injectée ou par une IRM hépatique. La TDM a été réalisée au minimum selon un protocole en trois temps d'acquisition : phase artérielle hépatique, phase portale sur l'abdomen et le pelvis +/- thorax, et une phase tardive à 3 minutes sur l'abdomen. L'IRM, si réalisée, a été acquise selon un protocole dédié. Le bilan d'extension permet de définir le nombre de nodules de CHC, leur taille, le caractère infiltrant ou non, leur localisation, le parenchyme hépatique sous-jacent, les caractéristiques de rehaussement, l'envahissement tumoral vasculaire et/ou biliaire, la présence d'adénomégalie suspecte de localisation secondaire et la présence de métastase à distance. Si seule une IRM a été réalisée au bilan initial, une TDM-TAP injectée complémentaire a été réalisée pour l'évaluation de l'extension à distance. Une TEP/TDM au 18FDG (et/ou TEP/TDM à la F-Choline) a également été réalisée de façon quasi-systématique chez les patients, pour évaluer l'avidité au FDG de la tumeur, elle-même corrélée à l'agressivité de la tumeur et ne pas méconnaître de lésion à distance ou une extension loco-régionale hypermétabolique (48,49). Le ratio SUVmax tumeur/foie sain a été calculé de manière rétrospective chez chacun des patients. Un seuil de 1,6 a été défini pour classer une lésion TEP+ (50).

#### **5 Evaluation de la réponse tumorale**

L'évaluation du contrôle tumoral a été réalisée à partir de TDM injectée ou par une IRM hépatique, selon les mêmes modalités que lors du bilan d'extension initiale. Ces imageries ont été réalisées à 3 mois, 6 mois, 9 mois puis 12 mois après l'injection des microsphères. En cas de contrôle tumorale, l'imagerie a été réalisée de façon semestrielle. L'évaluation radiologique a été relue systématiquement en RCP par un radiologue interventionnelle vasculaire et oncologique selon les critères mRECIST (51). Une TEP/TDM au 18FDG a été également réalisée à un mois de l'injection des microsphères pour les patients dont la tumeur avait un minimum d'avidité au FDG lors du bilan d'extension (52 patients). Les valeurs des SUVmax de la tumeur et du foie sain sur la TEP/FDG ont été mesurées à postériori et leur rapport a été calculé. La progression de la maladie a été définie soit par une progression clinique devant l'apparition de décompensation hépatique (ascite majeure, encéphalopathie, dégradation majeure de la fonction hépatique) ou la nécessité d'un changement de ligne thérapeutique du fait d'une altération de l'état général, soit par une progression radiologique selon les critères mRECIST.

## **6 Évaluation de la tolérance du traitement**

Elle a été réalisée selon des critères cliniques : apparition d'une fatigue intense handicapante ou d'une décompensation hépatique clinique dans les trois premiers mois. Le patient a été revu en consultation par le médecin nucléaire à un mois du traitement, et par le clinicien à 3 mois du traitement. Sur le plan biologique, une prise de sang a été réalisée le lendemain, à 1 et 3 mois du geste. Les événements indésirables biologiques de grade 3 ou 4 ont été détaillés, notamment à la recherche d'une hyperbilirubinémie de grade 3, définie par une valeur de 3 à 10 fois la norme.

## **7 Recueil des données biologiques et cliniques**

Pour chaque patient, ont été extraites de façon rétrospective les données concernant les caractéristiques démographiques, la présence ou non d'une cirrhose sous-jacente, l'étiologie de la cirrhose si elle est connue, les caractéristiques morphologiques de la lésion de CHC, la charge tumorale par rapport au foie total, la présence ou non d'une thrombose veineuse, les antécédents de traitement en rapport avec le CHC, le performans status estimé lors de la consultation pré-SIRT par le médecin nucléaire, les données du bilan d'imagerie pré-thérapeutique. En cas de cirrhose, le score de Child Pugh a été calculé à posteriori. Le staging baseline a été effectué à posteriori pour chaque patient selon la classification BCLC mise à jour en 2022 (17). En cas de thrombose veineuse, l'extension a été classée en 4 catégories : segmentaire, branche ou tronc porte et/ou veines sus-hépatiques.

Les données biologiques ont été recueillies avant la phase de traitement, puis tous les 3 mois pendant 12 mois au cours du suivi et comprennent au minimum le taux d'AFP (en UI/ml), de bilirubinémie totale (en  $\mu\text{mol/l}$ ), de transaminases (en UI/l), de GGT (en UI/l), l'albuminémie (en g/l) et le taux de prothrombine (en %).

Pour les patients suivis au CHUGA, les données ont été recueillies en consultant le dossier médical du patient grâce au logiciel Easily et Gera. Le recueil des données d'imagerie a été obtenu en utilisant le PACS. Le recueil des données dosimétriques a été obtenue en utilisant le logiciel Simplicity-90®. En cas de données manquantes, des établissements extérieurs situés sur le territoire français ont dû être contactés (état civil des mairies, cabinets

d'anatomopathologie, Centre Hospitalier Annecy Genevois, Centre Hospitalier Métropole Savoie).

## **8 Analyses statistiques**

Les analyses ont été réalisées sur l'ensemble de la cohorte de patients ayant bénéficié de la phase de traitement (phase 2). Les variables analysées concernaient l'âge, le sexe, les antécédents de traitement, le score Performans Status, le statut fonctionnel hépatique, la présence ou non de TVP tumoral, les caractéristiques morphologiques de la lésion, les valeurs biologiques au bilan initial, les antécédents de traitement, le stade BCLC, le temps entre la consultation et la phase 2, la réussite ou non du traitement, les traitements ultérieurs à la SIRT, et la dose absorbée par la tumeur. Les périodes sont exprimées en mois, et les doses absorbées en Gy. Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de médiane avec l'intervalle interquartile (IQR) ou de moyenne avec l'écart-type.

Les courbes de survie sans progression et de survie globale ont été estimées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et comparées à l'aide du test log-rank. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Jamovi® (52,53). Toutes les analyses statistiques reposent sur des tests bilatéraux et le seuil de signification  $\alpha$  a été fixé à 0,05.

# RÉSULTATS

## 1 Patients inclus et caractéristiques générales

Entre avril 2019 et avril 2022, 78 patients ont été identifiés comme éligibles et ont bénéficié de la première phase de simulation, appelée « work-up », afin d'évaluer la faisabilité du traitement par SIRT. Parmi ces 78 patients, 17 (soit environ 21 %) ont été exclus en raison de contre-indications au traitement. Les principales raisons de ces contre-indications sont notifiées dans le diagramme de flux (Figure 1). La contre-indication la plus fréquente est un ciblage insuffisant de la tumeur (8 sur 17 patients). Au total, 61 patients ont bénéficié d'un traitement par SIRT à l'Yttrium-90. Les caractéristiques de la population générale sont résumées dans le Tableau 3. Les patients ont été répartis en deux catégories en fonction du type de microsphère injectée : Groupe 1 avec Therasphere® (28 patients) et Groupe 2 avec SirSphère® (33 patients).

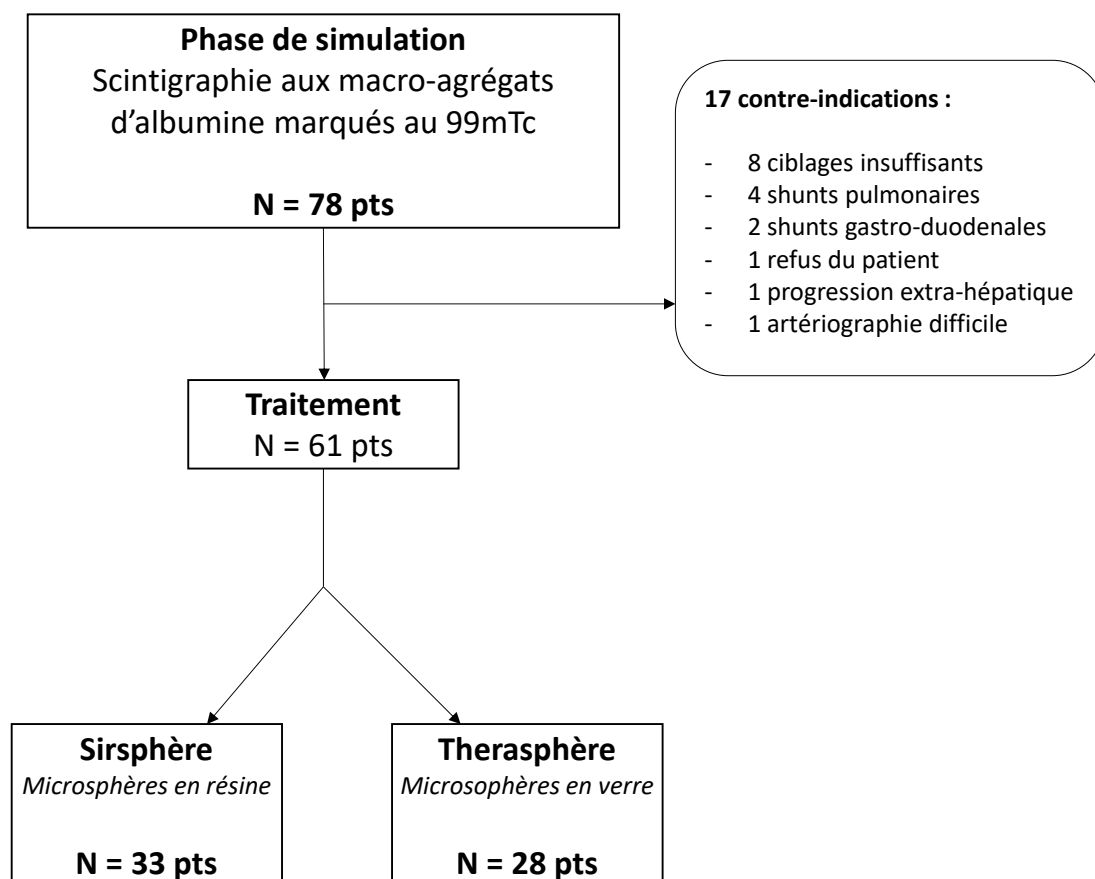


Figure 2 - Diagramme de flux de l'échantillon

Dans notre cohorte, l'âge moyen lors de la phase de traitement est de 70,5 ans (s'étendant de 41 à 89 ans). 89% des patients traités étaient des hommes. 20 patients (23%) ne présentaient pas de cirrhose sous-jacente. 34 des 40 patients avec cirrhose (85%) présentaient une fonction hépatique préservée (CP A). La grande majorité des patients était en bon état général avec PS à 0 ou 1 (53 patients, soit 87%).

La tumeur était unique chez 41 patients (67,2%). Chez ces patients, la médiane de taille est de 72,5mm. La charge tumorale était supérieure à 20% du foie total chez 24 patients (39%). 25 patients (41%) présentaient une invasion vasculaire avec dans la majorité des cas (20 patients) une atteinte porte. Ainsi, 22 patients (36%) sont classés BCLC A, 12 patients (20%) BCLC B et 27 patients (44%) BCLC C.

Le rapport SUVmax T/FS sur la TEP/FDG initiale est de 1,7 en moyenne. 27 patients (44,3%) ont un ratio SUVmax T/FS supérieur à 1,6. Le dosage médian d'AFP à la prise en charge était de 58 +/- 440,50 IU/mL.

Le temps moyen entre la consultation initiale par le médecin nucléaire et l'injection des microsphères est de 23,8 jours. Le traitement par SIRT intervenait chez 47 patients (77%) en première ligne. 14 patients (23%) ont bénéficié d'au moins un traitement antérieur. 2 traitements ont été considérés comme un échec : un cas lié à une erreur de préparation en radiopharmacie et un cas par ciblage très insuffisant de la tumeur de manière inattendue. 11 patients (18%) ont bénéficié d'un traitement « combiné » : deux SIRT prévues séquentiellement pour traiter les deux lobes ou une même lésion chez 4 patients ; une chirurgie prévue dans les suites de la SIRT pour 5 patients ; une chimio-embolisation précoce au décours pour traiter une lésion résiduelle chez 1 patient ; une mise sous traitement systémique par Sorafénib en complément de la SIRT puis une chirurgie au décours chez 1 patient. 25 patients (41%) ont bénéficié d'un traitement systémique après le traitement par SIRT. 11 patients (18%) ont bénéficié d'un traitement à visée curative après le traitement par SIRT : une résection chirurgicale pour 7 patients et une ablation par radiofréquence pour 4 patients.

Pour les patients traités par Therasphere®, la dose absorbée moyenne calculée après la phase 2 est de 255Gy (écart type de 143) et la valeur médiane de 251Gy (Q25 à 183,9 et Q75 à 271,5). Les valeurs extrêmes sont de 34,6 et 658Gy. Pour les patients traités par Sirsphère®, la dose absorbée moyenne est de 174Gy (écart type de 91,7) et la valeur médiane de 161Gy (Q25 à 105,3 et Q75 à 206). Les valeurs extrêmes sont de 60,6 et 437Gy.

Nous obtenons une dose absorbée à la tumeur supérieure aux recommandations apportées par les études SARAH et DOSISPHERE (soit 100Gy en cas de traitement par Sirsphere® et 205Gy en cas de traitement par Therasphere®) chez 44 patients (72%).

<b>Biologie initiale pré-traitement</b>	Therasphère	Sirsphère	Total	n
<b>AFP, médiane (Q25-Q75)</b>	101 [11.7; 847]	19.0 [3.40; 220]	58.0 [440.50]	61
<b>Bilirubinémie totale, moyenne (écart-type)</b>	12.6 (7.89)	16.8 (9.04)	14,9 (8,71)	61
<b>GGT, moyenne (écart-type)</b>	175 (112)	282 (337)	234 (264,54)	60
<b>ASAT, moyenne (écart-type)</b>	73.9 (93.4)	60.4 (43.0)	66,7 (70,80)	60
<b>ALAT, moyenne (écart-type)</b>	52.2 (44.3)	44.2 (35.3)	48.0 (39,61)	60
<b>Albuminémie, moyenne (écart-</b>	37.0 (4.49)	36.1 (4.75)	36,5 (4,62)	60

*Tableau 2 - Bilan biologique pré-traitement, selon le type de microsphères*

Le taux d'AFP est exprimé en UI/ml, la bilirubinémie en  $\mu\text{mol/l}$ , le taux de GGT, d'ASAT et d'ALAT en UI/l, et l'albuminémie en g/l.

	<b>Therasphere</b>	<b>Sirsphere</b>	<b>Total</b>	<b>p-value</b>
Nombre de patients	28 (46%)	33 (54%)	61	
<b>Age, moyenne (écart-type)</b>	67.0 (9.04)	73.4 (9.29)	70.5 (9,66)	<0.01
<b>Sexe (masculin)</b>	24 (86%)	30 (91%)	54 (89%)	
<b>Score PS</b>				
0	8 (29%)	14 (42%)	22 (36%)	
1	16 (57%)	15 (45%)	31 (51%)	
2	4 (14%)	4 (12%)	8 (13%)	
<b>Pas de cirrhose</b>	7 (25%)	13 (39%)	20 (23%)	
<b>Etiologie de la cirrhose</b>				
Ethylique	4 (14%)	4 (12%)	8 (13%)	
VHB	1 (3.6%)	1 (3%)	2 (3,3%)	
VHC	3 (11%)	3 (9.1%)	6 (9,8%)	
NASH	4 (14%)	6 (18%)	10 (16%)	
Auto-immune	1 (3.6%)	0	1 (1,6%)	
Inconnue	0	1 (3%)	1 (1,6%)	
Multiples étiologies	8 (29%)	5 (15%)	13 (21%)	
<b>Child-Pugh</b>				
A	18 (90%)	16 (80%)	34 (85%)	
B	2 (10%)	4 (20%)	6 (15%)	
<b>Ligne de traitement</b>				
1	23 (82%)	24 (73%)	47 (77%)	
2	4 (14%)	8 (24%)	12 (19,7%)	
3	1 (3.6%)	1 (3%)	2 (3,3%)	
<b>Traitement antérieur</b>				
Oui	5 (18%)	9 (27%)	14 (23%)	
Non	23 (82%)	24 (73%)	47 (77%)	
<b>Type de traitement antérieur</b>				
TACE	1 (3.6%)	5 (15%)	6 (9,8%)	
Résection	1 (3.6%)	0	1 (1,6%)	
Radiofréquence	1 (3.6%)	1 (3%)	2 (3,3%)	
Sorafénib	1 (3.6%)	1 (3%)	2 (3,3%)	
Embolisation portale	0	1 (3%)	1 (1,6%)	
Plusieurs traitements	1 (3.6%)	1 (3%)	2 (3,3%)	
<b>Nombre de tumeurs</b>				
1	18 (64%)	23 (70%)	41 (67,2%)	
2	8 (29%)	6 (18%)	14 (23%)	
3	2 (7.1%)	4 (12%)	6 (9,8%)	
<b>Taille de la tumeur ou somme des deux plus grosses lésions : médiane [Q25-75]</b>	72.5 [45.0; 112]	80.0 [45.0; 110]	80 [45,0-110]	



<b>Taille de la tumeur (lésion unique) : médiane [Q25-Q75]</b>	70.0 [45.0;100]	70 [45.0;97.0]	72,5 [45.0-100]	
<b>Invasion vasculaire</b>				
Oui	16 (57%)	9 (27%)	25 (41%)	0,018
Non	12 (43%)	24 (73%)	36 (59%)	
<b>Type d'invasion vasculaire</b>				
Invasion Porte	15 (54%)	5 (15%)	20 (34,8%)	0,01
Invasion sus-hépatique	0 (0%)	3 (9,1%)	3 (4,9%)	
Invasion porte et sus- hépatique	1 (3.6%)	3 (9.1%)	4 (6,6%)	
Pas d'invasion	12 (43%)	22 (67%)	34 (55,7%)	
<b>SUVmax T/FS moyenne (écart-type)</b>	1.72 (0.734)	1.69 (0.916)	1,7 (0,83)	
<b>SUVmax T/FS &gt;1,6</b>				
Oui >1,6	15 (54%)	12 (36%)	27 (44,3%)	
Non	13 (46%)	21 (64%)	34 (55,7%)	
<b>BCLC (selon 2022)</b>				
A	8 (29%)	14 (42%)	22 (36%)	
B	4 (14%)	8 (24%)	12 (20%)	
C	16 (57%)	11 (33%)	27 (44%)	
<b>Charge tumorale &gt;20%</b>				
Oui	10 (36%)	14 (42%)	24 (39%)	
Non	18 (64%)	19 (58%)	37 (61%)	
<b>Temps entre la consultation et la phase 2 (en jours), moyenne (écart-type)</b>	27.4 (12.9)	20.6 (9.6)	23,8 (11,7)	0.026
<b>Echec de TACE antérieurement</b>				
Oui	1 (3.6%)	6 (18%)	7 (11,5%)	
Non	27 (96%)	27 (82%)	54 (88,5%)	
<b>Traitement séquentiel</b>				
Oui	7 (25%)	4(12%)	11 (18%)	
Non	21 (75%)	29(88%)	50 (82%)	
<b>Echec de traitement</b>				
Oui	1 (3.6%)	1 (3%)	2 (3,2%)	
Non	27 (96%)	32 (97%)	59 (96,8%)	
<b>Traitement systémique post-SIRT</b>				
Oui	11 (39%)	14 (42%)	25 (41%)	
Non	17 (61%)	19 (58%)	36 (59%)	

<b>Traitement à visée curative post-SIRT</b>				
Oui	4 (14%)	7 (21%)	11 (18%)	
Non	24 (86%)	26 (79%)	50 (82%)	
<b>Dose à la tumeur absorbée</b>				
	255 (143)	174 (91,7)	211 (124)	<0.01
<b>(Moyenne et écart-type)</b>				
<b>Dose absorbée suffisante à la tumeur</b>				
Oui	18 (64%)	26 (79%)	44 (72%)	
Non	10 (36%)	7 (21%)	17 (28%)	

Tableau 3 - Caractéristiques baseline de l'échantillon, selon le type de microsphères

## 2 Réponse Globale

8 patients n'ont pas bénéficié d'évaluation par TDM ou IRM à 3 mois. Cela s'explique soit par une progression clinique (4/8), soit parce que l'évaluation a été reportée au sixième mois en raison des contraintes liées à la pandémie de COVID-19 (2/8), soit en raison de la perte de vue du patient (1/8), soit parce qu'une évaluation à 6 mois était prévue dès le départ (1/8).

Dans notre cohorte, 3 mois après le traitement, nous avons réalisé 53 évaluations. Nous avons observé un taux de réponse complète de 23% (12 sur 53), de réponse objective (composée de réponses complètes et partielles) de 59% (31 sur 53) et une progression de la maladie chez 28% des patients (15 sur 53). 6 mois après le traitement, nous avons effectué 35 évaluations. Nous avons observé une réponse complète chez 46% des patients (16/35), une réponse objective chez 69% des patients (24 sur 35) et une progression de la maladie chez 23% d'entre eux (8 sur 35). 12 mois après le traitement, nous avons réalisé 24 évaluations. Nous avons constaté une réponse complète chez 50% des patients (12/24), une réponse objective chez 54,2% des patients (13 sur 24) et une progression de la maladie chez 42% d'entre eux (10 sur 24).

En ce qui concerne la meilleure réponse globale obtenue grâce au traitement, nous avons observé une réponse complète chez 33% des patients (20 sur 61), une réponse objective chez 54% des patients (33 sur 61) et une progression chez 36% d'entre eux (22 sur 61). En prenant

en compte la stabilité des lésions, le traitement a permis de contrôler la maladie chez 64% des patients (39 sur 61).

En analyse univariée, seul le rapport SUVmax T/FS sur la TEP/FDG initiale est un facteur prédictif significatif de la meilleure réponse induite ( $p=0,04$ ).

	M3	M6	M12
<i>Réponse</i>	<i>N = 53</i>	<i>N = 35</i>	<i>N = 24</i>
RC	12 (23%)	16 (46%)	12 (50%)
RP	19 (36%)	8 (23%)	1 (4.2%)
S	7 (13%)	3 (8.6%)	1 (4.2%)
P	15 (28%)	8 (23%)	10 (42%)

Tableau 4 - Réponse objective selon mRECIST à 3 mois, 6 mois et 12 mois par une évaluation TDM ou IRM.

<i>RC</i>	<i>20 (33%)</i>	<i>RC + RP</i>	<i>33 (54%)</i>	<i>RC + RP + S</i>	<i>39 (64%)</i>
<i>RP</i>	<i>13 (21%)</i>	<i>S + P</i>	<i>28 (46%)</i>	<i>P</i>	<i>22 (36%)</i>
<i>S</i>	<i>6 (9.8%)</i>				
<i>P</i>	<i>22 (36%)</i>				

Tableau 5 - Meilleure réponse induite par le traitement sur la tumeur lors de la première année

### **3 Survie Globale**

Les courbes de Kaplan-Meier de la survie globale sont représentées dans les figures 3, 4, 7 et 8.

38 patients sur 61 sont décédés au cours du suivi, soit 62 % des patients. En l'absence de décès, nous avons pris en considération la date de la dernière consultation du patient. La médiane de survie globale est de 788 jours (IC95% 519-NR).

En analyse univariée, plusieurs facteurs prédictifs significatifs de la survie globale ont été retrouvés : le stade BCLC A ( $p=0,03$ ), le caractère unifocal ( $p=0,008$ ), l'absence d'invasion vasculaire ( $p=0,019$ ), la négativité de la TEP/FDG initiale avec un ratio T/FS  $< 1,6$  ( $p=0,026$ ), une réponse objective au traitement ( $p<0,001$ ), la possibilité de réaliser un traitement ablatif dans les suites de la SIRT ( $p=0,027$ ) et le taux d'albumine initial supérieur à 35g/L ( $p<0,01$ ) sont des facteurs de survie prolongée.

Nous ne retrouvons pas de corrélation significative entre la survie globale et la charge tumorale supérieure à 20% du foie total ( $p=0,29$ ), une dose absorbée tumorale suffisante selon SARA et DOSISPHERE ( $p=0,38$ ), la présence d'une cirrhose sous-jacente ( $p=0,17$ ), l'âge supérieur à 65 ans ( $p=0,59$ ).

Les médianes de survie globale selon le stade BCLC sont de 1087 jours (IC95% 833-NR) pour le stade BCLC A, 659 jours (IC95% 500-NR jours) pour le stade BCLC B et 463 jours (IC95% 316-937 jours) pour le stade BCLC C. Les médianes de survie globale selon l'invasion vasculaire sont de 463 jours (IC95% 316-937 jours) en cas d'invasion vasculaire et 1067 jours (IC95% 679-NR) dans le cas contraire.

#### **4 Survie Sans Progression**

*Les courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression sont représentées dans les figures 5, 6, 9 et 10.*

55 patients sur 61 ont présenté une progression de leur maladie au cours du suivi, soit 90% des patients. En cas de non-progression, le suivi est stoppé à 1000 jours. La médiane de survie sans progression est de 230 jours (IC95% 130-333).

Il n'existe pas de différence significative selon le type de microsphères ( $p=0,37$ ).

En analyse univariée, plusieurs facteurs prédictifs significatifs de la survie sans progression ont été retrouvés : les stades BCLC B et C ( $p=0,015$ ), la plurifocalité des tumeurs ( $p=0,016$ ), l'invasion vasculaire ( $p=0,05$ ), la positivité de la TEP/FDG initiale avec un ratio T/FS  $>1,6$  ( $p=0,025$ ), et une charge tumorale supérieure à 20% ( $p=0,006$ ) sont des facteurs de mauvais pronostic. Nous ne retrouvons pas de corrélation significative entre la survie sans progression et la présence d'une cirrhose ( $p=0,36$ ) ou une dose absorbée tumorale suffisante selon SARA et DOSISPHERE ( $p=0,26$ ).

Sur le suivi de notre cohorte, il n'existe pas de progression après le traitement par SIRT chez 6 patients (suivi moyen de 927 jours [minimum et maximum de 712 et 1213 jours]), avec comme profil : un traitement en première ligne chez 5 patients avec une tumeur classée BCLC A et une dose tumorale suffisante selon les études SARA et DOSISPHERE avec une réponse complète (Annexe 12) et un patient BCLC C sur une récurrence sous forme de thrombose porte d'un CHC,

et initialement traité par chirurgie puis par Lenvatinib pendant un an. Le thrombus mesurait 15mm, et la dose absorbée tumorale est de 83Gy avec un traitement par Therasphère. Malgré une dose tumorale absorbée non suffisante selon DOSISPHERE. Le thrombus, bien qu'hypermétabolique (rapport T/FS à 1,99) sur la TEP/FDG initiale, disparaît sur la TEP/FDG à 1 mois et sur les examens TDM de surveillance (réponse complète).

Les médianes de sans progression selon le stade BCLC sont de 375 jours (IC95% 272-NR) pour le stade BCLC A, 214 jours (IC95% 169-NR) pour le stade BCLC B et 150 jours (IC95% 99-308 jours) pour le stade BCLC C. Les médianes de survie sans progression selon l'invasion vasculaire sont de 150 jours (IC95% 99-308) en cas d'invasion vasculaire et 283 jours (IC95% 197-384 jours) dans le cas contraire.

## **5 Sécurité**

Dans notre analyse de sécurité, nous avons enregistré un seul décès dans les 30 jours suivant le traitement. Malheureusement, aucune information concernant les circonstances de ce décès n'a pu être retrouvée. Il s'agissait d'un patient âgé de 66 ans, avec un indice OMS de 1, atteint d'un CHC unifocal de 50 mm dans le segment V, présentant une invasion vasculaire segmentaire portale et un hypermétabolisme significatif à la TEP/FDG lors du bilan initial (rapport T/FS de 4,51). La dose administrée au foie sain était de 5,5 Gy.

En ce qui concerne les symptômes rapportés lors des consultations au premier mois et au troisième mois, on retrouve une asthénie marquée chez 12 patients (20%), une hyperbilirubinémie de grade 3 chez 1 patient (1,6%), une insuffisance hépatique clinique ou biologique chez 4 patients (7%), un ulcère gastrique chez 4 patients (7%). 72% des patients n'ont pas eu d'effet secondaire notifié. Parmi les 4 patients ayant présenté une insuffisance hépatique, un seul a développé une encéphalopathie hépatique et est décédé dans les suites. Les autres patients ne présentaient qu'une perturbation modérée (grade 2) du bilan hépatique.

Parmi les 4 patients se plaignant d'un ulcère gastrique, seul un patient présentait un shunt duodéal et gastrique significatif détecté lors de la scintigraphie post-traitement. Aucune confirmation biopsique n'est disponible.

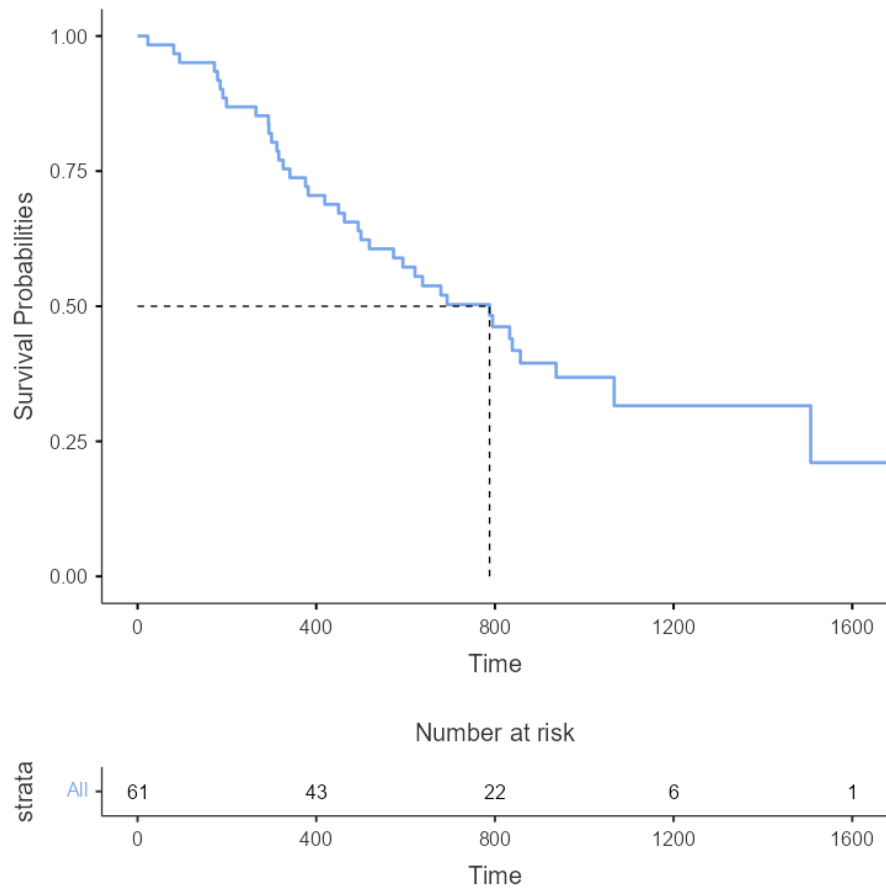


Figure 3 - Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (en jours)

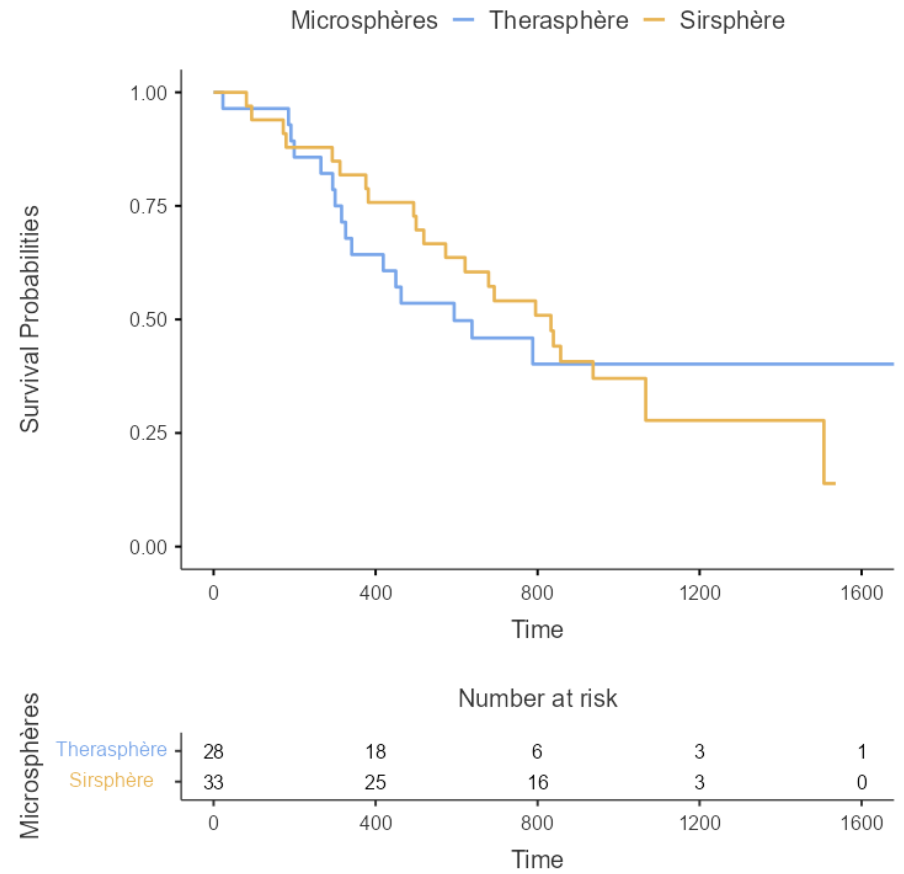


Figure 4 - Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (en jours) selon le type de microsphères

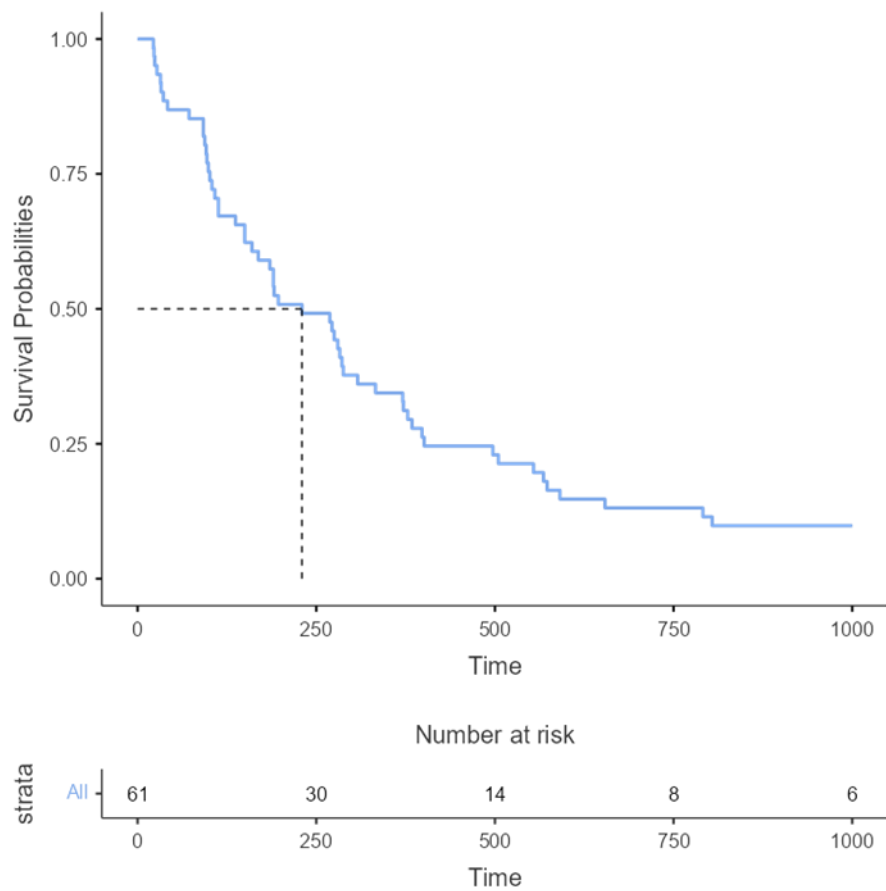


Figure 5 - Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (en jours)

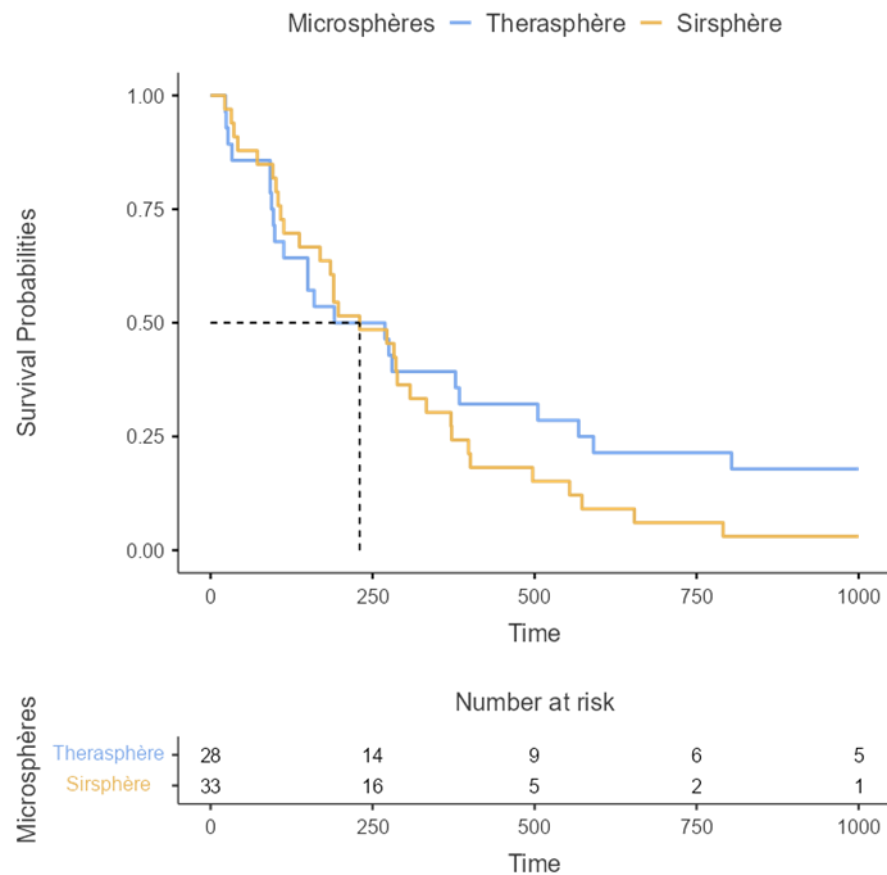


Figure 6 - Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (en jours) selon le type de microsphères

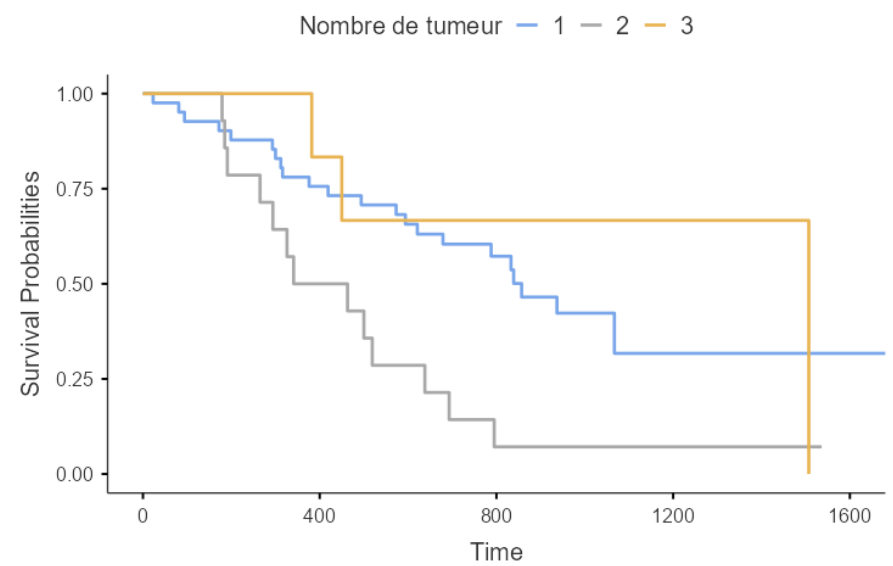
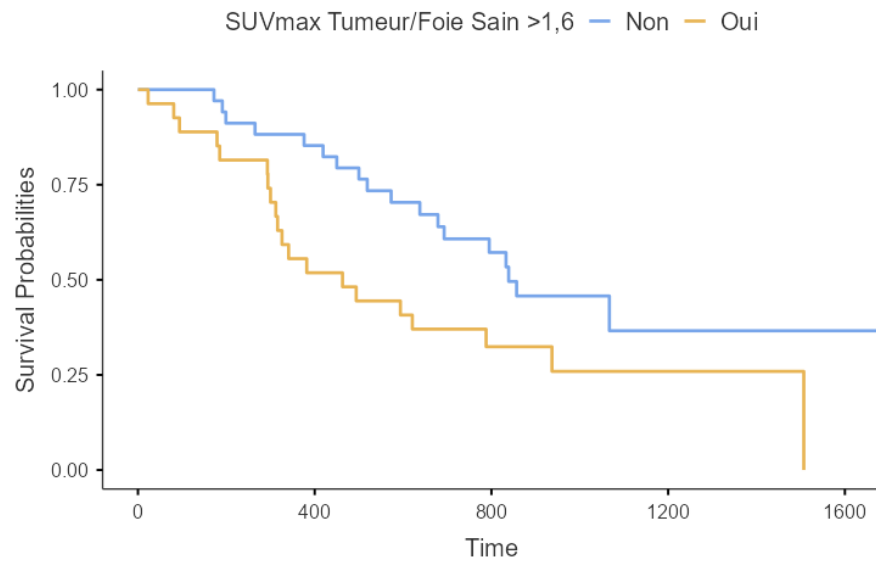
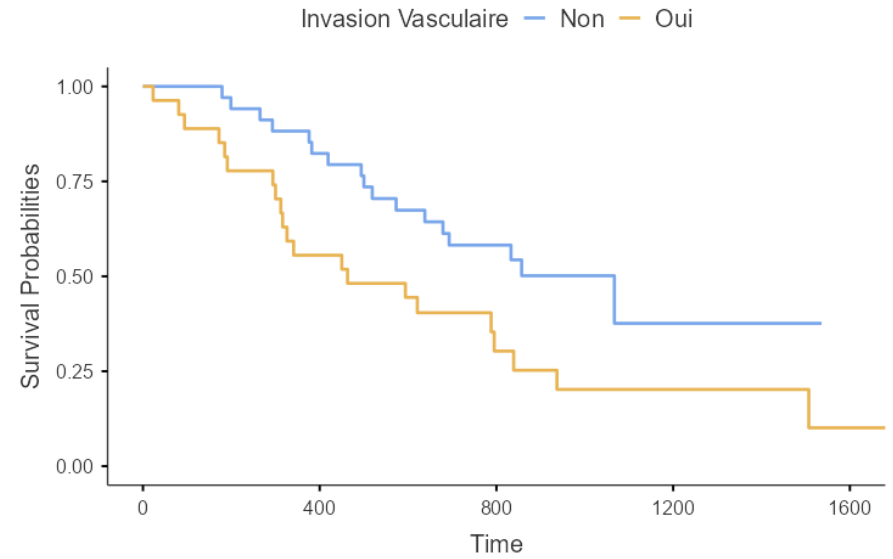
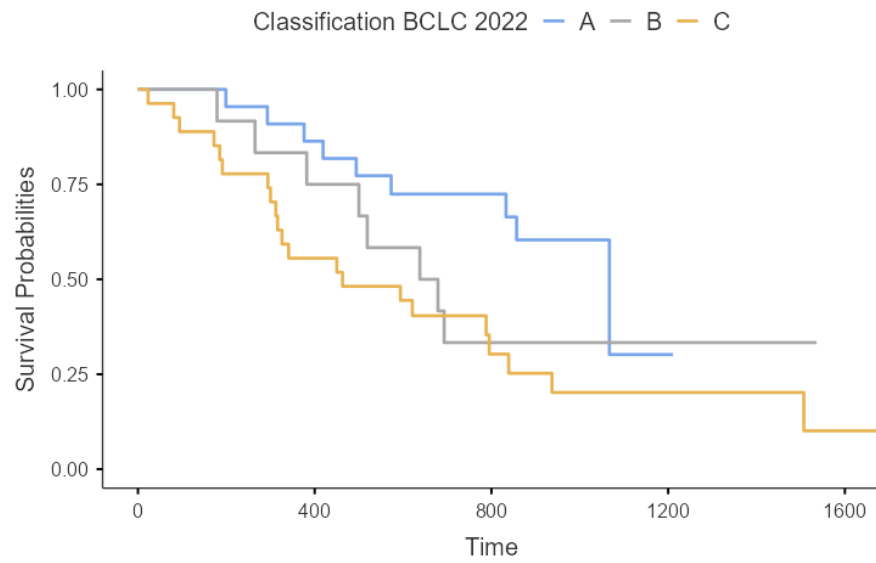


Figure 7 - Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (en jours) en fonction de la classification BCLC ( $p=0,03$ ), de l'invasion vasculaire ( $p=0,019$ ), du nombre de tumeur ( $p=0,008$ ), du rapport SUVmax TF/S sur la TEP/FDG initial supérieure à 1,6 ( $p=0,026$ )



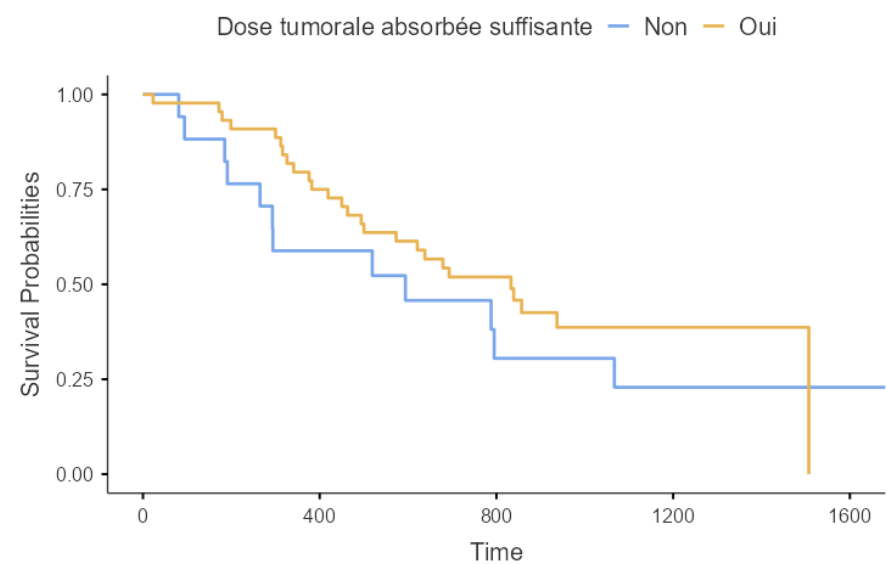
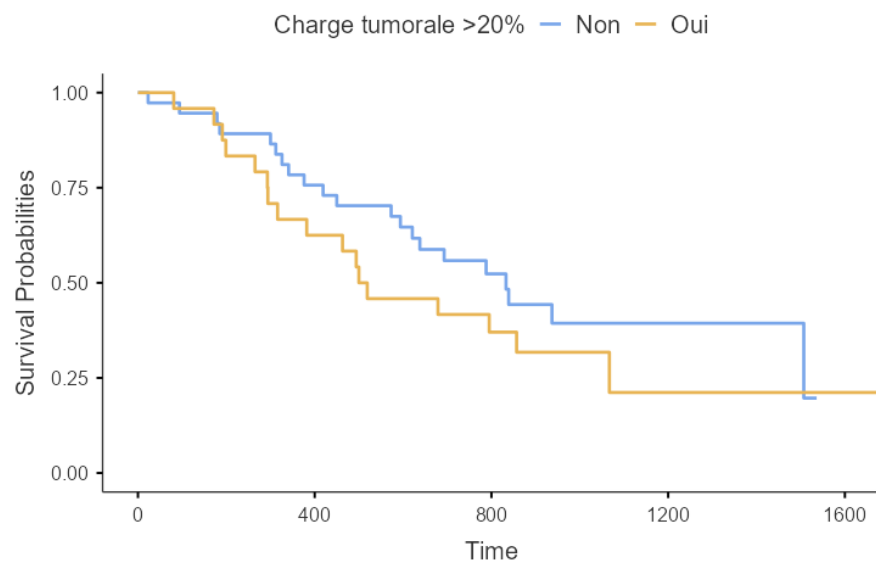
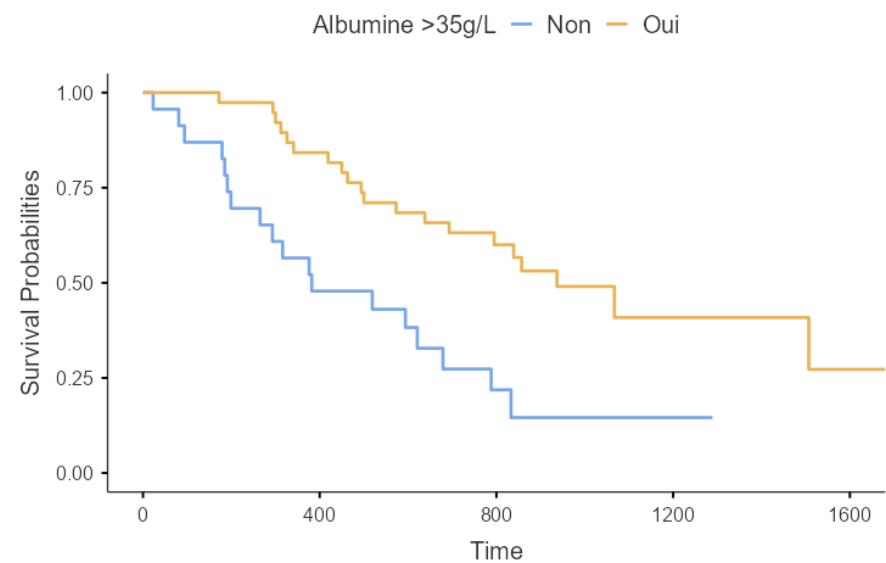
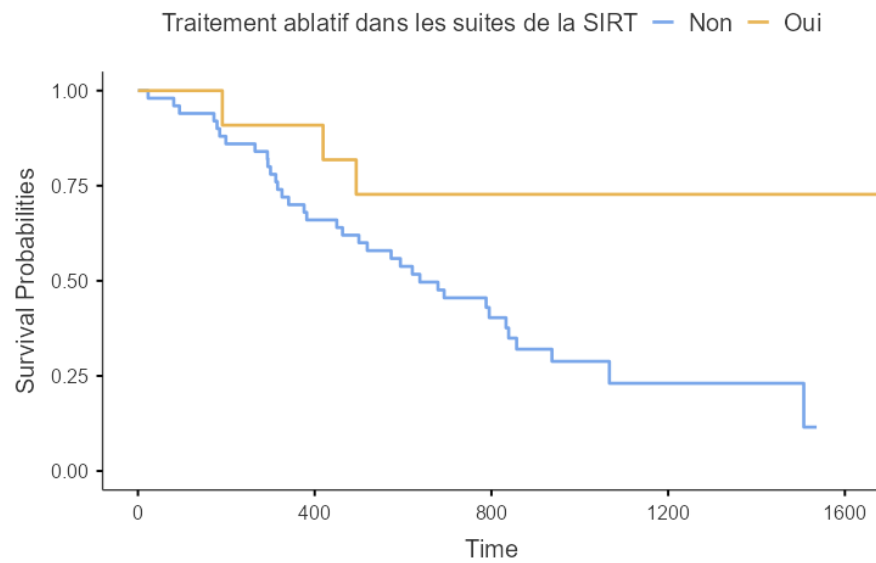


Figure 8 - Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (en jours) en fonction de la réalisation d'un traitement ablatif dans les suites de la SIRT ( $p=0,027$ ), du taux d'albuminémie initiale supérieure à 35g/l ( $p<0,01$ ), de la charge tumorale ( $p=0,29$ ) et de la dose absorbée tumorale suffisante selon DOSISPHERE et SARAH ( $p=0,38$ ). 47

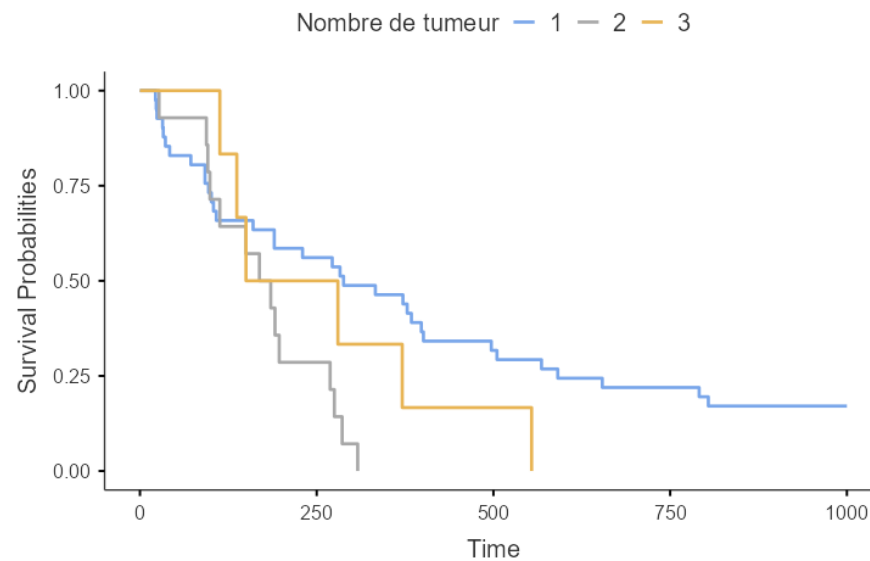
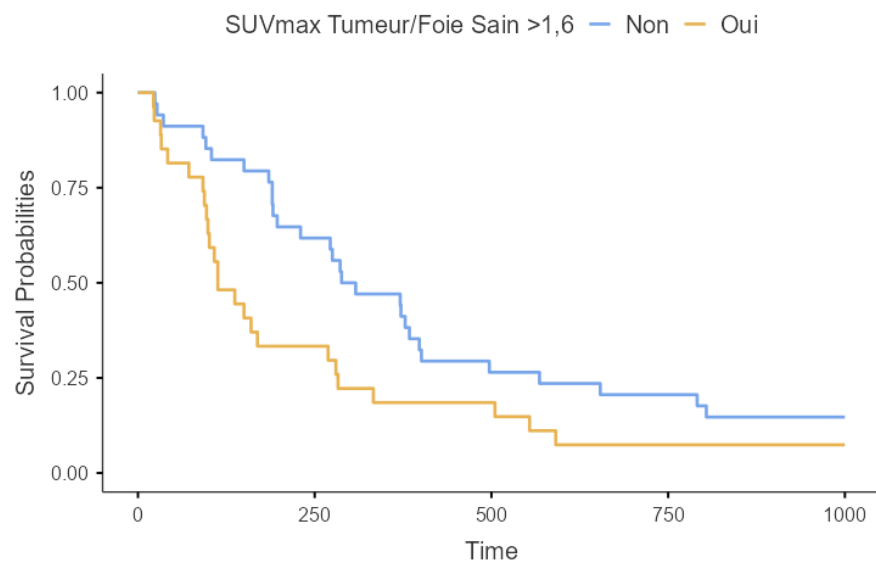
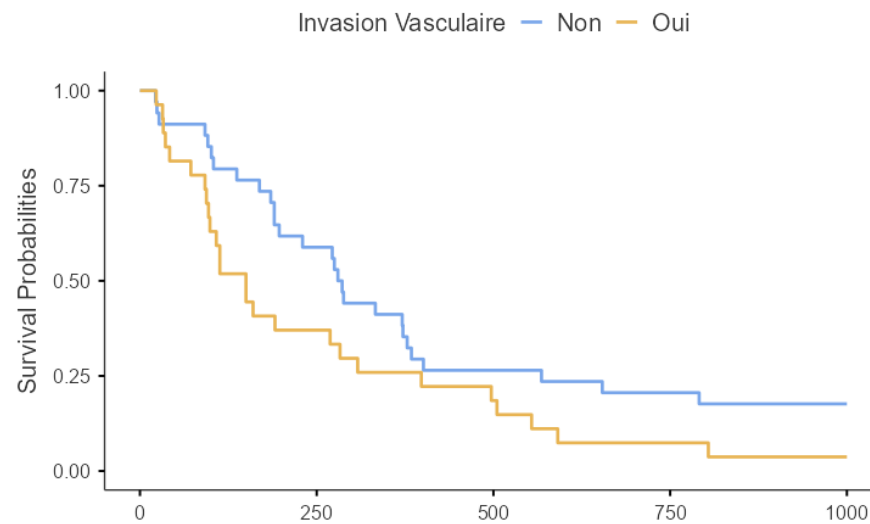
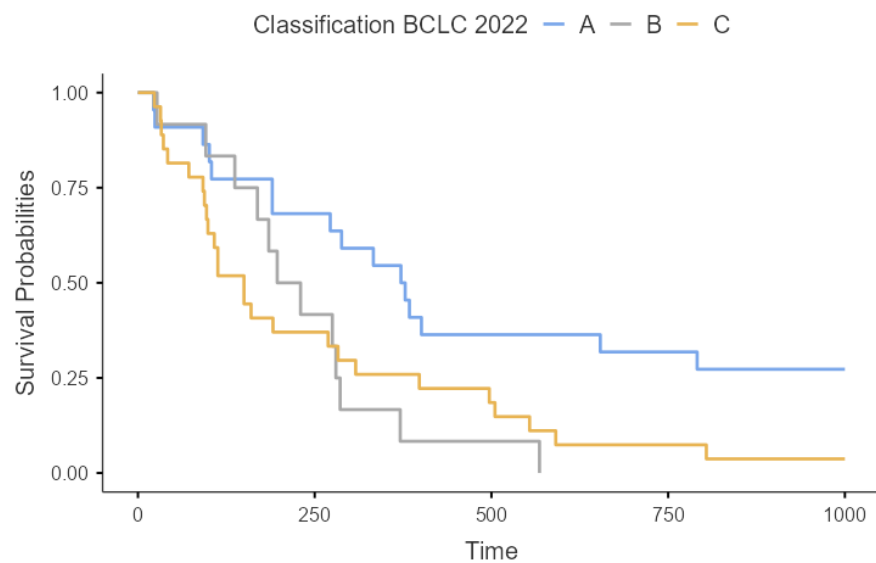


Figure 9 - Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression (en jours) en fonction de la classification BCLC ( $p=0,015$ ), de l'invasion vasculaire ( $p=0,05$ ), du rapport SUVmax TF/S sur la TEP/FDG initiale supérieure à 1,6 ( $p=0,025$ ) et du nombre de tumeur ( $p=0,001$ )

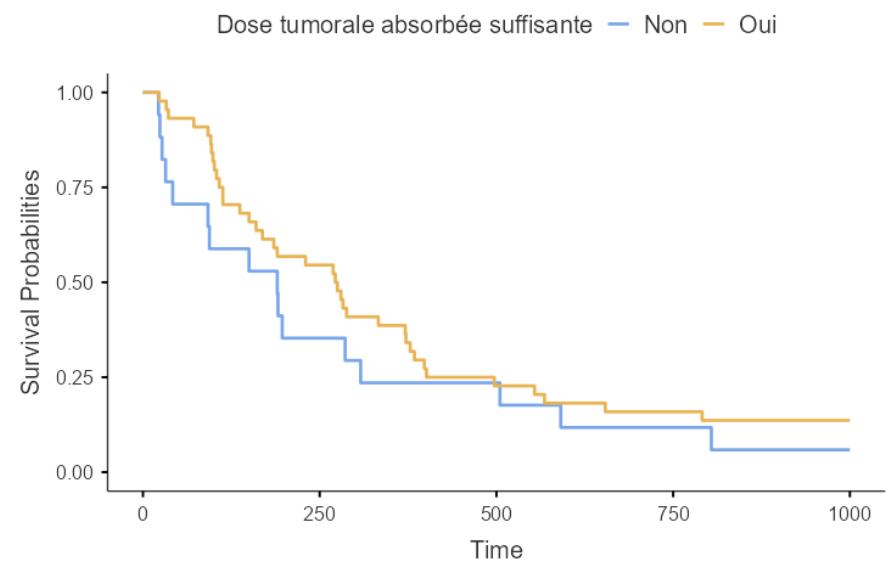
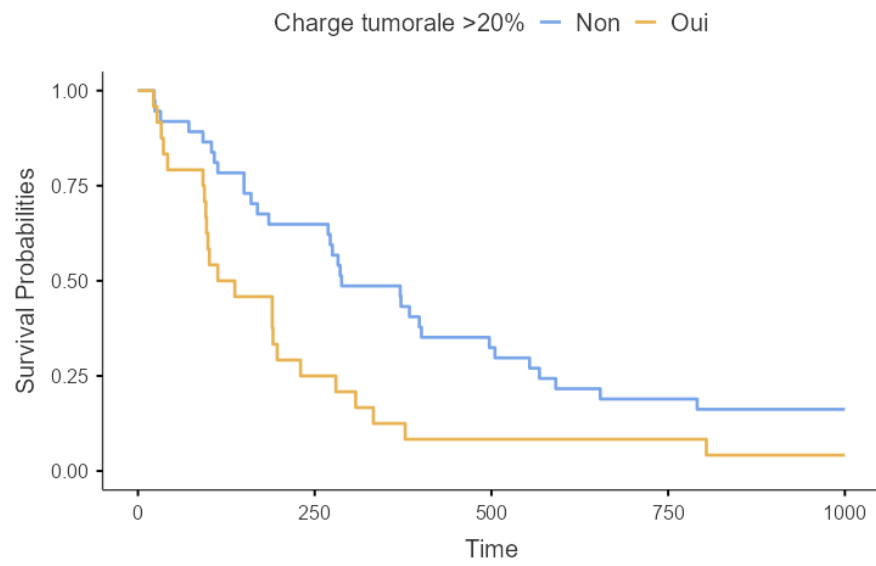


Figure 10 - Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression (en jours) en fonction de la charge tumorale supérieure à 20% ( $p=0,006$ ) et de la dose absorbée tumorale suffisante selon DOSISPHERE et SARAH ( $p=0,26$ )

## DISCUSSION

### 1 Concernant notre population

En comparant notre cohorte à celle du rapport intermédiaire de l'étude française CIRT-FR (54) basée sur 26 centres dont l'objectif était d'évaluer les conditions d'utilisation de Sirsphère® en vie réelle, nous constatons quelques différences.

Dans la cohorte CIRT-FR, le traitement par SIRT n'intervenait en première ligne que dans 40,1% des cas contre 77% dans notre cohorte. La majorité (80%) de la cohorte CIRT-FR avait généralement bénéficié d'un traitement antérieur (TACE dans 43% des cas, thérapie systémique dans 9,3%) contre 11,5% dans notre population et 55% dans la cohorte européenne CIRT-EU (55). Dans la cohorte CIRT-FR, 45,8% des traitements concernent une tumeur unique contre 67,2% dans la nôtre.

Dans RESiN (56), une étude américaine observationnelle multicentrique descriptive sur 36 centres et qui enrôle 448 patients entre 2015 et 2019, on retrouve également un plus faible pourcentage (36%) de tumeur unique, et le traitement intervient peu souvent en première ligne.

La classification calculée par l'investigateur dans un second temps dans CIRT-FR donnent 10% de BCLC A, 44% de BCLC B et 46% de BCLC C. Nous n'avons cependant pas d'information sur les critères de la classification utilisée, et cette différence soulève la question de l'applicabilité des critères BCLC dans les différents centres. Dans notre cohorte, les critères BCLC ont été calculé à posteriori en n'appliquant que les critères morphologiques (tumeur unique en BCLC A, multi-nodulaire en BCLC B et invasion vasculaire en BCLC C) et biologique (fonction hépatique préservée en BCLC A ou B et abaissée en C ou D).

Concernant la prévalence plus élevée d'invasion vasculaire chez les patients traités par Therasphere® (59,6%) par rapport aux patients traités par Sirsphère (27%), elle est liée à l'ambiguïté de l'indication donnée par l'AMM au moment du traitement où il était précisé que le Therasphere® était indiqué qu'en cas de thrombose porte (57). Cette précision n'apparaissait pas dans l'indication du Sirsphère®.

## **2 Concernant la réponse au traitement**

Le taux de réponse dans notre étude apparaît légèrement inférieur aux résultats publiés dans l'étude randomisée DOSISPHERE-01 utilisant des microbilles en verre, qui retrouvait un taux de réponse objective globale à 71% dans le bras dosimétrie prédictive personnalisée. A noter que le diamètre des tumeurs dans l'étude DOSISPHERE est nettement plus grand (taille minimum de 70mm) que dans notre cohorte (médiane de 72,5mm). Il est bien connu qu'une taille de tumeur importante a un impact négatif significatif sur la réponse et la survie globale après les thérapies locorégionales (58).

Dans l'étude de Bacalau et al (35), une étude belge comparant le traitement SIRT par dosimétrie personnalisée par rapport à la dosimétrie standard, on retrouve un taux de réponse objective supérieure à notre cohorte, autour de 80% dans le bras dosimétrie personnalisée. Toutefois, notre cohorte est plus importante que les deux études citées précédemment (28 patients dans DOSISPHERE - 15 patients dans Bacalau). De plus, bien que l'étude de Bacalau ait montré une différence significative dans la réponse induite entre la technique de dosimétrie personnalisée et celle de dosimétrie standard, elle n'a pas montré de différence en termes de survie globale ou de survie sans progression.

Concernant l'analyse intermédiaire de CIRT-FR, les données de réponse tumorale étaient disponibles pour 162 patients (84,4% de la cohorte). Parmi tous les patients, 78 avaient une réponse tumorale objective soit 40,6%, dont 20 patients (10,4%) avec une réponse tumorale complète. La principale limite de notre étude réside dans le fait qu'il n'y a pas eu de relecture ultérieure et en aveugle des images par un radiologue expérimenté, ce qui nous aurait permis d'évaluer la réponse lésionnelle. En effet, plusieurs patients ont vu leur maladie progresser en dehors de la ou des lésions traitées. La réponse tumorale globale reste néanmoins la plus pertinente en pratique clinique. Concernant les facteurs prédictifs de réponse, seul le rapport SUVmax T/FS sur la TEP/FDG initiale apparaît significatif. Cela peut être lié au faible effectif de notre cohorte.

### 3 Concernant la survie globale

Dans notre cohorte, la médiane de survie globale est de 788 jours, ce qui équivaut à 25,9 mois. En comparaison avec les données de la littérature, notre médiane de survie apparaît plus favorable (Tableau 6).

<i>Etude</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Survie médiane</i>
<b>Bucalau et al (2023)</b>	17	33 mois
<b>Cappeli – BCLC B2 (2019)</b>	126	18,4 mois
<b>CIRT (2021)</b>	422	16,5 mois
<b>CIRT-FR (2021)</b>	192	19 mois
<b>ENRY (2011)</b>	325	12,8 mois
<b>RESiN (2021)</b>	448	17,6 mois
<b>SARAH (2017)</b>	237	8 mois / 9,9 mois en per-protocole
<b>SIRveNIB (2018)</b>	182	8,8 mois / 11,3 mois en per-protocole
<b>SORAMIC (2019)</b>	216	12,1 mois / 14 mois en per-protocole
<b>TRACE (2022)</b>	38	30,2 mois

Tableau 6 - Récapitulatif de la médiane de survie globale dans les différentes études (28,29,35,54,55,59,60,81–83)

Ces données s'expliquent en grande partie par l'utilisation de la dosimétrie personnalisée dans notre étude, ce qui n'est pas le cas dans les études SIRveNIB, SARAH et SORAMIC (28,29,59). Néanmoins, nos résultats sont légèrement inférieurs à ceux du groupe "dosimétrie personnalisée" des études TRACE (60) et de Bucalau et al, qui ont rapporté des médianes de survie globale de 33 mois et 30,2 mois respectivement. Cette légère différence, bien que peu significative, pourrait s'expliquer par une sélection moins stricte des patients lors de la phase de simulation de notre étude. Dans le groupe de dosimétrie personnalisée de l'étude belge, un total de 47 phases de simulation ont été réalisées, mais seulement 16 patients ont pu passer à la phase 2, ce qui représente une exclusion de 67 %, principalement en raison d'un ciblage inadéquat et d'une dose absorbée tumorale insuffisante. En comparaison, dans notre étude la phase de work-up n'a permis d'exclure que 21 % des patients (17 sur 78).

Plusieurs facteurs prédictifs significatifs sont mis en évidence, le stade BCLC (retrouvé dans le registre CIRT-FR si l'on prend la classification de l'investigateur), le traitement à visée curative post-SIRT (retrouvé dans le registre CIRT-FR), le taux d'albuminémie avant traitement supérieure à 35g/l (retrouvé dans l'étude RESiN). L'invasion vasculaire ressort également comme un facteur péjoratif et est décrit dans les études de Sangro et de Kulik (61,62).

Le ratio SUVmax T/FS initial apparaît un facteur pronostique péjoratif de la réponse, de la survie globale et de de la survie sans progression. Plusieurs études et méta-analyses (63) ont montré que ce ratio avait une valeur significative dans la survie globale dans le cas d'une prise en charge curative (BCLC 0/A avec traitement curatif), dans le cas d'un traitement systémique, par chimio-embolisation (64) ou radio-embolisation (65). Néanmoins, notre seuil apparaît inférieur à celui décrit dans la littérature.

Nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre la survie globale et la charge tumorale ( $p=0,29$ ) retrouvée dans l'étude CIRT ou l'existence d'une cirrhose sous-jacente ( $p=0,17$ ) retrouvée dans l'étude CIRT et SORAMIC. Le taux d'AFP initial n'apparaît pas comme un facteur prédictif significatif dans notre étude, alors qu'il l'est dans l'étude RESiN.

Il est également intéressant de noter que l'âge supérieur à 65 ans décrit comme un facteur péjoratif dans l'étude SORAMIC n'apparaît pas comme facteur significatif dans notre étude ( $p=0,59$ ).

Dans notre cohorte, la médiane de survie sans progression est de 230 jours, ce qui équivaut à 7,7 mois. Cette donnée apparaît supérieure aux données de la littérature (Tableau 7).

<b>RESiN</b>	11.2 mois (survie sans progression intra-hépatique)
<b>TRACE</b>	17.1 mois
<b>SARAH</b>	4.1 mois
<b>SIRveNIB</b>	5.8 mois
<b>Capelli – BCLC B2</b>	6.2 mois
<b>Bucalau et al</b>	6.34 mois
<b>CIRT-FR</b>	7.2 mois / 7,9 mois de survie sans progression hépatique

Tableau 7 - Récapitulatif de la médiane de survie sans progression dans les différentes études

Dans les études SIRveNIB et SARAH, seules les Sirsphères® ont été utilisées, tandis que les deux autres études belge et américaine ont utilisé exclusivement des Theraspheres®. Il est à noter que la survie sans progression très élevée observée dans l'étude TRACE peut s'expliquer par le fait que seuls les patients classés en stade BCLC A et B ont été inclus dans cette étude. De plus, les patients ayant reçu un traitement systémique avant la SIRT ont été exclus de l'étude SIRveNIB, alors que dans notre cohorte, 4 patients ont bénéficié de Sorafénib ou de Lenvatinib avant la SIRT.

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation significative entre la survie sans progression et la présence d'une cirrhose ( $p=0,36$ ) et la dose absorbée tumorale suffisante selon les seuils

des études SARAH et DOSISPHERE01, c'est-à-dire entre 100 et 120Gy pour Sirsphère® et 205Gy pour Therasphère® (p=0,36). Cela peut s'expliquer par le fait que nous étudions la progression globale de la maladie et non la progression lésionnelle au niveau des lésions traitées. Plusieurs facteurs prédictifs de la survie sans progression ont été retrouvés. Le stade BCLC et la charge tumorale sont des facteurs prédictifs déjà décrits dans des précédentes études (66).

Concernant les 6 patients dont la maladie n'a jamais progressé après le traitement par SIRT, on constate que la dose absorbée tumorale était suffisante selon les recommandations SARAH et DOSISPHERE pour les 5 patients BCLC A. Pour le patient BCLC C (patient 6), bien que la dose absorbée tumorale soit inférieure aux recommandations, le traitement a permis une réponse complète. Notre série comporte également un second patient traité par SIRT pour une récurrence de CHC exclusivement par thrombose portale gauche avec une dose absorbée moyenne au thrombus estimée à seulement 37Gy ayant permis une réponse complète prolongée pendant 2 ans.

#### **4 Concernant la sécurité du traitement**

En ce qui concerne la toxicité, nous avons observé un profil de sécurité satisfaisant. Cette information revêt une importance particulière, la préservation de la fonction hépatique étant essentielle compte tenu du développement de plusieurs traitements systémiques améliorant la survie globale des patients atteints de CHC. Pour exemple, dans l'étude IMBrave, 48 % des patients du groupe Atezolizumab-Bevacizumab et 52 % du groupe Sorafénib avaient déjà reçu une thérapie loco-régionale avant leur inclusion dans l'étude, ce qui suggère que le traitement locorégional ne limite pas le traitement séquentiel. Dans notre cohorte, 23 patients ont bénéficié d'un traitement systémique (Sorafénib ou traitement combiné Atezolizumab-Bevacizumab) après le traitement par SIRT.

La complication la plus fréquemment décrite dans la littérature (10-50%) est le syndrome post-radioembolisation qui comprend l'asthénie, les nausées et vomissements, les douleurs abdominales et l'anorexie (67,68).

Nous avons observé une hyperbilirubinémie de grade 3 dans les suites du traitement chez un seul patient. Ce patient avait montré une progression sur la TEP/FDG de suivi à 30 jours, avec



une évolution de la maladie dans le lobe non traité par la SIRT. Sa maladie s'est compliquée d'une encéphalopathie hépatique, et le patient est décédé 94 jours après la phase 2 du traitement. Une des principales limites de notre recueil réside dans le fait que les effets secondaires cliniques n'étaient pas systématiquement notifiés dans les courriers de consultation des premières prises en charge. De plus, certains effets secondaires ont pu être pris en charge en ambulatoire par le médecin traitant sans être rapportés par la suite. Nous avons accès aux résultats de chaque examen biologique de suivi pour les effets secondaires biologiques.

L'analyse intermédiaire de CIRT-FR rapporte un événement indésirable lié à la SIRT chez 35,4 % des patients atteints de CHC, dont 6,2 % de grade 3 ou plus. L'effet secondaire principal demeure l'asthénie. Bien que la comparaison avec notre étude soit difficile, nous observons également que l'asthénie est l'effet indésirable le plus fréquent associé à la SIRT.

Dans l'analyse de la cohorte CIRT-EU, la mortalité à 30 jours s'élève à 1 %, et les événements indésirables graves de grade 3 et 4 surviennent chez moins de 2,5 % des patients. Les événements indésirables graves, tels que la gastrite, les ulcérations gastro-intestinales, la cholécystite radique et l'hépatite radio-induite (REILD), se sont produits chez moins de 0,3 % de l'ensemble de la cohorte de patients.

Dans le sous-groupe de patients atteints de CHC de l'étude américaine RESIN, on a observé une toxicité de grade 3 chez 15,4 % des patients et de grade 4 chez 1,6 % d'entre eux. Les effets indésirables hépatiques les plus fréquemment rapportés étaient l'encéphalopathie hépatique (11/448, 2,5 %), l'hyperbilirubinémie (10/448, 2,2 %) et l'ascite (9/448, 2,0 %).

Dans l'étude SORAMIC, un effet secondaire de grade 3-4 est retrouvé chez 33% des 24 patients recevant un traitement par SIRT seul.

## **5 Concernant la sélection après la phase de work-up**

Comme vu précédemment, avec l'utilisation de la dosimétrie prédictive personnalisée, nous obtenons une meilleure sélection des patients pouvant bénéficier de la SIRT, évitant ainsi des irradiations inefficaces. Cependant, cela entraîne également une augmentation des exclusions après la phase de work-up. Dans notre cohorte, les exclusions du traitement post-phase 1 sont présentées en détail dans la Figure 1. Parmi les patients ayant bénéficié de la phase de work-up, 21 % n'ont pas eu accès à la phase 2. La principale raison est un ciblage insuffisant de la tumeur. C'est beaucoup moins que dans le bras de la dosimétrie personnalisée de l'étude menée par

Bucalau et al., où seulement 43 % des patients ayant suivi la phase 1 ont pu accéder au traitement (soit 67 % d'exclusion). Dans l'étude DOSISPHERE-01, où la randomisation a également été effectuée après la phase de work-up (contrairement aux études SARAH, SIRveNIB et SORAMIC), nous retrouvons un taux de contre-indications post work-up similaire au nôtre, avec 24 % d'exclusions.

En s'intéressant aux 16 patients n'ayant pas eu de dose absorbée tumorale suffisante après l'injection des microsphères selon les recommandations, on remarque que 9 patients traités ne présentaient déjà pas une dose absorbée tumorale suffisante prédite par les MAA. 8 de ces 9 patients ont été traités avant octobre 2020.

Concernant les 7 autres patients présentant une différence entre la dose tumorale prédite par les MAA suffisante mais une dose absorbée réelle inférieure aux seuils, les causes peuvent être multiples (69). Les facteurs pouvant être opérateurs-dépendants ou non : positionnement du cathéter différent, type de cathéter, spasme artériel, taille de la tumeur, délai entre phase de simulation et phase de traitement, difficulté de la détermination des différents volumes d'intérêt demandés par la dosimétrie personnalisée en l'absence actuelle de méthode de référence.

## **6 Concernant l'étape de dosimétrie**

Il existe une variabilité concernant la détermination du volume tumoral et des autres volumes d'intérêt entre les différentes modalités d'examen (TDM ou IRM diagnostiques, TEMP/TDM aux MAA-Tc99m ou TEP/TDM aux microsphères-Y90) qui entraîne donc une répercussion sur l'activité et la dose tumorale calculée. Cette variabilité est liée d'une part à la plasticité du foie et d'autre part aux mouvements de la respiration et du diaphragme (70). L'imagerie TDM diagnostique avec injection de produit de contraste est acquise en apnée, les bras levés alors que les imageries TEMP aux 99mTc-MAA et TEP aux microsphères d'yttrium-90 d'une durée d'acquisition de 15 et 20 minutes respectivement sont acquises en respiration libre les bras le long du corps pour le confort du patient. Les délais parfois longs entre les imageries pré-thérapeutiques et celles réalisées lors de la SIRT peuvent également être un élément d'explication. Par ailleurs, lorsque la tumeur comporte une zone de nécrose, nous devons délimiter un nouveau volume tumoral dit « viable » qui est défini par la soustraction de la tumeur et de la zone nécrosée contournée. Ceci permet d'estimer la dose absorbée moyenne reçue à la tumeur de manière plus exacte (71). Cela représente une faible proportion de notre

cohorte. De plus, une dosimétrie basée sur les voxels pourrait nous permettre d'affiner et d'améliorer les performances de la dosimétrie tumorale (72). Enfin, le caractère homogène ou non de la couverture tumorale par les microsphères est évalué visuellement après chaque phase de traitement, mais n'est pas systématiquement mentionné et donc non recueilli dans notre étude. Dans notre pratique, on constate que plus la lésion est grosse, plus la couverture est hétérogène. Ce point pourra être analysé dans une étude ultérieure.

## **7 Place de la SIRT**

Depuis 2022 et grâce à l'étude LEGACY (43), la SIRT apparaît comme un traitement de première intention chez les patients présentant un CHC BCLC 0/A dont la taille est inférieure à 8 cm, quand les techniques ablatives de référence ne sont pas possibles (résection chirurgicale et radiofréquence). La SIRT est également reconnue comme ayant une place en traitement néoadjuvant des volumineuses tumeurs, permettant un downstaging ou downsizing des lésions, mais aussi d'induire dans le même temps une hypertrophie du foie sain controlatéral (73,74).

Concernant les tumeurs BCLC B, le traitement de référence est la TACE qui reste un traitement palliatif avec un faible taux de réponse complète et un haut risque de récurrence (75–77).

Une récente méta-analyse (78) incluant 17 études (2465 patients), comparant les traitements par TACE et par SIRT, ne permet pas de conclure à une différence significative en termes de survie globale entre les deux modalités de traitement dans le sous-groupe des BCLC B et chez l'ensemble des patients. Les différentes études comparant la TACE et la SIRT décrivent une survie médiane globale allant de 9 à 37 mois pour la TACE (79–81). A titre de comparaison, la survie médiane globale de notre population BCLC B est de 658 (500 ; -) jours, soit 21,6 mois. Néanmoins, nous avons un faible effectif de patient BCLC B. Plus récemment, l'étude TRACE (60) incluant 72 patients dont plus de 80% sont classés BCLC B, et comparant le traitement par Therasphère versus DEB-TACE, suggère une survie globale (30,2 contre 15,6 mois) et une survie sans progression (11,8 contre 9,1 mois) améliorée en faveur de la SIRT. Ce dernier point est particulièrement intéressant dans les cas de planification de chirurgie post-SIRT ou de transplantation hépatique.

Enfin, concernant les tumeurs BCLC C, la survie médiane globale de notre population est de 463 (316 ; 937) jours, soit 15.2 mois. Le traitement de référence est la combinaison Atezolizumab-Bevacizumab avec l'étude Imbrave150 (21) qui a montré sa supériorité au

Sorafenib avec une survie sans progression de 6,8 mois (IC95% 5,7-8,3). Dans notre étude, la survie sans progression médiane est de 150 (99-308) jours, soit 4.9 mois. Concernant la survie globale, le taux de survie à 12 mois est de 55,6% (39,6-77,8%) dans notre étude contre 67,2% (61,3-73,1) dans l'étude Imbrave150. La tolérance de la SIRT a été prouvée par rapport au Sorafenib (28,30) mais aucune étude n'a encore comparé la survie ou la tolérance du traitement par SIRT par rapport au traitement par Atezolizumab-Bevacizumab. À ce jour, c'est plutôt un effet additionnel de ces deux modalités qui semble prometteur : la radiothérapie étant reconnue comme facteur potentialisant les processus immunologiques impliqués dans les immunothérapies. Des études de phase II en ce sens sont en cours : l'étude STRATUM (79), une étude comparant le traitement « SIRT suivie de l'association Atezolizumab-Bevacizumab » versus « SIRT suivie d'un placebo » et l'étude ROWAN (80), une étude étudiant l'efficacité et la tolérance d'un traitement par SIRT suivie par la combinaison de Durvalumab et Tremelimumab.

## **8 Limites de l'étude**

Dans notre étude, plusieurs limites sont à noter. En premier lieu, il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique avec un faible effectif (61 patients). Inclure les patients après avril 2022 aurait limité la durée de suivi post-traitement.

En second lieu, il existe un biais de sélection lié au fait que pendant la première année de recueil, les patients étaient en moins bon état général. Le traitement par SIRT était plus fréquemment un traitement de deuxième ligne ou plus chez les premiers patients traités de la cohorte.

Il existe un biais d'évaluation lié au fait que les modalités d'imagerie en début de prise en charge n'étaient pas uniformisées. Pour exemple, 25 patients n'ont pas eu d'IRM hépatique en début de prise en charge. De plus, les imageries initiales et d'évaluation n'ont pas toujours été réalisées dans la même ville, avec des équipes plus ou moins expérimentées, et des critères mRECIST pas toujours strictement suivis. Toutefois, chaque imagerie d'évaluation a été examinée par un radiologue expérimenté en RCP dédiée. Afin d'obtenir des résultats radiologiques plus fiables, il serait bénéfique d'uniformiser les méthodes d'évaluation radiologique, notamment en privilégiant l'IRM comme modalité d'imagerie de référence initiale, de standardiser les critères d'évaluation et les protocoles d'acquisition.

Les données d'imagerie ont été recueillies sur les compte-rendu d'examen ou de RCP et non à partir d'une lecture standardisée rétrospective en aveugle. Une relecture indépendante aurait également permis d'évaluer le taux de réponse tumorale objective et de comparer ces données

à celles de la littérature. De plus, le caractère infiltrant des tumeurs, facteur pronostique péjoratif des tumeurs, n'a pas été décrit.

Enfin, il aurait été intéressant de comparer nos résultats à un groupe témoin, c'est-à-dire aux patients traités avant 2019, à l'instar de l'étude de Bucalau, afin de confirmer une probable différence par rapport à la pratique de la SIRT sans dosimétrie personnalisée.

## **9 Autre perspective**

L'utilisation de l'Yttrium-90 montre quelques limites concernant son utilisation : les microsphères sont issues d'un processus complexe et coûteux en plusieurs étapes, l'Y90 étant dérivé du Strontium-90 qui est un produit de fission de l'uranium dans les réacteurs nucléaires (81). De plus, l'Y90 est un émetteur bêta quasi-pur et du fait de ces propriétés intrinsèques, ce rayonnement n'est pas adapté à l'imagerie diagnostique ce qui complique son utilisation dans la phase de dosimétrie. De ce fait, de nouvelles microsphères marquées à l'Holmium-166 (166-Ho) ont été développées (82). Comparé à l'Y90, le 166-Ho a l'avantage d'avoir une émission gamma (81 keV) adaptée à l'imagerie TEMP. De plus, le 166-Ho est hautement paramagnétique permettant l'imagerie par IRM (83). Cette caractéristique pourrait améliorer la phase de planification du traitement par l'utilisation d'une dose « traceuse » par rapport au  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA (84). La possibilité d'utiliser à la fois le même produit pour la phase de simulation et la phase de traitement pourrait conduire à une meilleure planification du traitement, avec une sélection plus précise des patients. Enfin, à l'instar des autres biomarqueurs en radiothérapie interne vectorisée (RTIV), le repérage au 166-Ho pourrait servir de biomarqueur prédictif pour un traitement plus efficace. Des études sur l'utilisation des microsphères marqués au 166-Ho dans les CHC sont en cours (85,86) et fourniront davantage de données concernant leur efficacité et leur sécurité.

# CONCLUSION

THÈSE SOUTENUE PAR : KIRAZ Kevin

TITRE :

RETOUR SUR LA PRATIQUE DE LA RADIOTHERAPIE INTERNE SELECTIVE A L'YTTRIUM-90 DANS LA PRISE EN CHARGE DES CARCINOMES HEPATOCELLULAIRES AU CHU GRENOBLE ALPES : COHORTE RETROSPECTIVE

CONCLUSION :

Notre étude montre que notre pratique locale de la radio-embolisation à l'Yttrium 90 donne des résultats en accord avec la littérature actuelle et confirme que l'utilisation de la SIRT avec dosimétrie personnalisée est un traitement bénéfique dans la prise en charge des CHC. Cette étude permet également de mettre en évidence des facteurs pronostiques de la réponse globale, de la survie globale et de la survie sans progression. Des études complémentaires dédiées avec une analyse multivariée et une cohorte plus large nous permettraient de confirmer ces résultats.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 31/01/23

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

  
Pr Olivier PALOMBI  
Doyen de l'UFR de Médecine  
Par délégation  
du Président de l'UGA

Pr Olivier PALOMBI

LE PRÉSIDENT / LA PRÉSIDENTE DU JURY



Pr Jean-Philippe VUILLEZ

## BIBLIOGRAPHIE

1. Nakakuma K, Tashiro S, Hiraoka T, Uemura K, Konno T, Miyauchi Y, et al. Studies on anticancer treatment with an oily anticancer drug injected into the ligated feeding hepatic artery for liver cancer. *Cancer*. 15 déc 1983;52(12):2193-200.
2. Raoul JI, Bretagne JF, Caucanas JP, Pariente EA, Boyer J, Paris JC, et al. Internal radiation therapy for hepatocellular carcinoma. Results of a French multicenter phase II trial of transarterial injection of iodine 131-labeled Lipiodol. *Cancer*. 15 janv 1992;69(2):346-52.
3. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvauferrier R, Bourguet P, et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of 131I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* Baltim Md. nov 1997;26(5):1156-61.
4. Bhattacharya S, Novell JR, Dusheiko GM, Hilson AJ, Dick R, Hobbs KE. Epirubicin-Lipiodol chemotherapy versus 131iodine-Lipiodol radiotherapy in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1 déc 1995;76(11):2202-10.
5. Meillier M, Westphal M. Membres suppléants présents : 2010; Commission Nationale de Pharmacovigilance - CR de la réunion du mardi 28 septembre 2010;
6. Kao YH, Steinberg JD, Tay YS, Lim GK, Yan J, Townsend DW, et al. Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT - part 1: diagnostic reporting. *EJNMMI Res*. 25 juill 2013;3(1):56.
7. 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*. 19 août 2014;4:210.
8. 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 - Légifrance [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038203795>
9. Subreville C. Apport de la dosimétrie personnalisée dans l'adaptation de la posologie d'une radiothérapie interne sélective.
10. Kallini JR, Gabr A, Thorlund K, Balijepalli C, Ayres D, Kanters S, et al. Comparison of the Adverse Event Profile of TheraSphere® with SIR-Spheres® for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. juill 2017;40(7):1033-43.
11. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. mai 2021;71(3):209-49.
12. Grados L. Épidémiologie et caractéristiques du carcinome hépatocellulaire en France: résultats des 2000 premiers patients en situation de vie réelle issus de la cohorte prospective CHIEF.

13. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* Baltim Md. mars 2016;63(3):827-38.
14. SEER [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Cancer of the Liver and Intrahepatic Bile Duct - Cancer Stat Facts. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html>
15. Olthoff KM, Forner A, Hübscher S, Fung J. What is the best staging system for hepatocellular carcinoma in the setting of liver transplantation? *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* oct 2011;17 Suppl 2:S26-33.
16. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* avr 2012;56(4):908-43.
17. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 1 mars 2022;76(3):681-93.
18. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* Baltim Md. août 2018;68(2):723-50.
19. Blanc JF, Debaillon-Vesque A, Roth G, Barbare JC, Baumann AS, Boige V, et al. Hepatocellular carcinoma: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI). *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* mars 2021;45(2):101590.
20. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 24 juill 2008;359(4):378-90.
21. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 14 mai 2020;382(20):1894-905.
22. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 2 oct 2023]. IMJUDO / IMFINZI (trémélimumab / durvalumab) - Carcinome hépato-cellulaire (CHC). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3448228/fr/imjudo/-/imfinzi-tremelimumab/-/durvalumab-carcinome-hepato-cellulaire-chc](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3448228/fr/imjudo/-/imfinzi-tremelimumab/-/durvalumab-carcinome-hepato-cellulaire-chc)
23. Dancey JE, Shepherd FA, Paul K, Sniderman KW, Houle S, Gabrys J, et al. Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90Y-microspheres. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* oct 2000;41(10):1673-81.
24. Lau WY, Leung WT, Ho S, Leung NW, Chan M, Lin J, et al. Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma with intrahepatic arterial yttrium-90 microspheres: a phase I and II study. *Br J Cancer.* nov 1994;70(5):994-9.
25. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma:



- chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* août 2009;9(8):1920-8.
26. 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.
  27. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* févr 2011;140(2):497-507.e2.
  28. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, 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. *Lancet Oncol.* déc 2017;18(12):1624-36.
  29. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juill 2018;36(19):1913-21.
  30. 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. *J Hepatol.* déc 2019;71(6):1164-74.
  31. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma.* *J Hepatol.* juill 2018;69(1):182-236.
  32. Garin E, Rolland Y, Laffont S, Edeline J. Clinical impact of (99m)Tc-MAA SPECT/CT-based dosimetry in the radioembolization of liver malignancies with (90)Y-loaded microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mars 2016;43(3):559-75.
  33. 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 90Y microsphere brachytherapy in the treatment of hepatic malignancies. *Med Phys.* août 2011;38(8):4824-45.
  34. Grosser OS, Ulrich G, Furth C, Pech M, Ricke J, Amthauer H, et al. Intrahepatic Activity Distribution in Radioembolization with Yttrium-90-Labeled Resin Microspheres Using the Body Surface Area Method--A Less than Perfect Model. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* nov 2015;26(11):1615-21.
  35. Bucalau AM, Collette B, Tancredi I, Vouche M, Pezzullo M, Bouziotis J, et al. Clinical impact of 99mTc-MAA SPECT/CT-based personalized predictive dosimetry in selective internal radiotherapy: a real-life single-center experience in unresectable HCC patients. *Eur J Hybrid Imaging.* 7 juill 2023;7:12.

36. 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.
37. Garin E, Lenoir L, Rolland Y, Edeline J, Mesbah H, Laffont S, et al. Dosimetry based on <sup>99m</sup>Tc-macroaggregated albumin SPECT/CT accurately predicts tumor response and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with <sup>90</sup>Y-loaded glass microspheres: preliminary results. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. févr 2012;53(2):255-63.
38. Garin E, Rolland Y, Pracht M, Le Sourd S, Laffont S, Mesbah H, et al. High impact of macroaggregated albumin-based tumour dose on response and overall survival in hepatocellular carcinoma patients treated with <sup>90</sup>Y-loaded glass microsphere radioembolization. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. janv 2017;37(1):101-10.
39. Hermann AL, 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 <sup>90</sup>Y in the SARAH Study. *Radiology*. sept 2020;296(3):673-84.
40. Garin E, Rolland Y, Edeline J, Icard N, Lenoir L, Laffont S, et al. Personalized dosimetry with intensification using <sup>90</sup>Y-loaded glass microsphere radioembolization induces prolonged overall survival in hepatocellular carcinoma patients with portal vein thrombosis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. mars 2015;56(3):339-46.
41. Garin E, Lenoir L, Edeline J, Laffont S, Mesbah H, Porée P, et al. Boosted selective internal radiation therapy with <sup>90</sup>Y-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.
42. Garin E, Tselikas L, Guiu B, Chalaye J, Edeline J, de Baere T, et al. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. janv 2021;6(1):17-29.
43. Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatol Baltim Md*. nov 2021;74(5):2342-52.
44. Jadoul A, Bernard C, Lovinfosse P, Gérard L, Lilet H, Cornet O, et al. Comparative dosimetry between <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT/CT and <sup>90</sup>Y PET/CT in primary and metastatic liver tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. avr 2020;47(4):828-37.
45. Gnesin S, Canetti L, Adib S, Cherbuin N, Silva Monteiro M, Bize P, et al. Partition Model-Based <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT/CT Predictive Dosimetry Compared with <sup>90</sup>Y TOF PET/CT Posttreatment Dosimetry in Radioembolization of Hepatocellular Carcinoma: A Quantitative Agreement Comparison. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. nov 2016;57(11):1672-8.
46. ARDISSON. Ardisson (2022). Centre Eugène Marquis Rennes. Radioembolisation des tumeurs hépatiques par microsphères marqués à l'Yttrium 9. Disponible sur : [https://snrph.org/wp-content/uploads/2022/01/6\\_\\_\\_Modalites\\_de\\_preparation\\_des\\_doses\\_\\_\\_Dr\\_ARDISSON.p](https://snrph.org/wp-content/uploads/2022/01/6___Modalites_de_preparation_des_doses___Dr_ARDISSON.p)

- df [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: [https://snrph.org/wp-content/uploads/2022/01/6\\_\\_\\_Modalites\\_de\\_preparation\\_des\\_doses\\_\\_\\_Dr\\_ARDISSON.pdf](https://snrph.org/wp-content/uploads/2022/01/6___Modalites_de_preparation_des_doses___Dr_ARDISSON.pdf)
47. 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.
  48. Cho Y, Lee DH, Lee YB, Lee M, Yoo J ju, Choi W mook, et al. Does 18F-FDG Positron Emission Tomography-Computed Tomography Have a Role in Initial Staging of Hepatocellular Carcinoma? PLOS ONE. 25 août 2014;9(8):e105679.
  49. Lu RC, She B, Gao WT, Ji YH, Xu DD, Wang QS, et al. Positron-emission tomography for hepatocellular carcinoma: Current status and future prospects. World J Gastroenterol. 28 août 2019;25(32):4682-95.
  50. Bailly M, Venel Y, Orain I, Salame E, Ribeiro MJ. Valeur pronostique de la TEP/TDM au 18F-FDG dans le bilan pré-transplantation hépatique du carcinome hépatocellulaire. Médecine Nucl. 1 mai 2015;39(3):250.
  51. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis. févr 2010;30(1):52-60.
  52. The jamovi project (2023). jamovi (Version 2.3) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org> [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.jamovi.org/about.html>
  53. Therneau TM, until 2009) TL (original S >R port and R maintainer, Elizabeth A, Cynthia C. Terry M Therneau (2020). A Package for Survival Analysis in R. [R package]. Retrieved from <https://cran.r-project.org/package=survival>. [Internet]. 2023 [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/index.html>
  54. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. CIRSE Registry for SIR-Spheres in France (CIRT-FR) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 août [cité 15 sept 2023]. Report No.: NCT03256994. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03256994>
  55. Helmberger T, Golfieri R, Pech M, Pfammatter T, Arnold D, Cianni R, et al. Clinical Application of Trans-Arterial Radioembolization in Hepatic Malignancies in Europe: First Results from the Prospective Multicentre Observational Study CIRSE Registry for SIR-Spheres Therapy (CIRT). Cardiovasc Intervent Radiol. janv 2021;44(1):21-35.
  56. Brown DB. Radiation-Emitting SIR-Spheres in Non-resectable (RESIN) Liver Tumor Patient Study [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 sept [cité 1 janv 2023]. Report No.: NCT02685631. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02685631>
  57. Arrêté du 19 décembre 2018 portant inscription des microsphères d'Yttrium-90 THERASPHERE du groupe BTG International au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 24 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000037839407>

58. Kadalayil L, Benini R, Pallan L, O'Beirne J, Marelli L, Yu D, et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* oct 2013;24(10):2565-70.
59. Ricke J. Evaluation of Sorafenib in Combination With Local Micro-therapy Guided by Gd-EOB-DTPA Enhanced MRI in Patients With Inoperable Hepatocellular Carcinoma [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2019 mai [cité 1 janv 2023]. Report No.: NCT01126645. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01126645>
60. Dhondt E, Lambert B, Hermie L, Huyck L, Vanlangenhove P, Geerts A, et al. 90Y Radioembolization versus Drug-eluting Bead Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from the TRACE Phase II Randomized Controlled Trial. *Radiology.* juin 2022;303(3):699-710.
61. Sangro B, Iñarrairaegui M, Bilbao JI. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* févr 2012;56(2):464-73.
62. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatol Baltim Md.* janv 2008;47(1):71-81.
63. Lee SD, Kim SH. Role of positron emission tomography/computed tomography in living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr.* oct 2016;5(5):408-14.
64. Song MJ, Bae SH, Lee SW, Song DS, Kim HY, Yoo IR, et al. 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT predicts tumour progression after transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juin 2013;40(6):865-73.
65. Jreige M, Mitsakis P, Gucht A, Pomoni A, Silva-Monteiro M, Gnesin S, et al. 18F-FDG PET/CT predicts survival after 90Y transarterial radioembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 1 juill 2017;44.
66. Gbolahan OB, Schacht MA, Beckley EW, LaRoche TP, O'Neil BH, Pyko M. Locoregional and systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol.* avr 2017;8(2):215-28.
67. 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):20150943.
68. Riaz A, Awais R, Salem R. Side Effects of Yttrium-90 Radioembolization. *Front Oncol.* 29 juill 2014;4:198.
69. Chiesa C, Sjogreen-Gleisner K, Walrand S, Strigari L, Flux G, Gear J, et al. EANM dosimetry committee series on standard operational procedures: a unified methodology for 99mTc-MAA pre- and 90Y peri-therapy dosimetry in liver radioembolization with 90Y microspheres. *EJNMMI Phys.* 12 nov 2021;8(1):77.
70. Bastiaannet R, Kappadath SC, Kunnen B, Braat AJAT, Lam MGEH, de Jong HWAM. The physics of radioembolization. *EJNMMI Phys.* 2 nov 2018;5:22.

71. Chiesa C, Mira M, Maccauro M, Romito R, Spreafico C, Sposito C, et al. A dosimetric treatment planning strategy in radioembolization of hepatocarcinoma with 90Y glass microspheres. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of.* déc 2012;56(6):503-8.
72. Kappadath SC, Mikell J, Balagopal A, Baladandayuthapani V, Kaseb A, Mahvash A. Hepatocellular Carcinoma Tumor Dose Response After 90Y-radioembolization With Glass Microspheres Using 90Y-SPECT/CT-Based Voxel Dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 2018;102(2):451-61.
73. Birgin E, Rasbach E, Seyfried S, Rathmann N, Diehl SJ, Schoenberg SO, et al. Contralateral Liver Hypertrophy and Oncological Outcome Following Radioembolization with 90Y-Microspheres: A Systematic Review. *Cancers.* 27 janv 2020;12(2):294.
74. Vouche M, Lewandowski RJ, Atassi R, Memon K, Gates VL, Ryu RK, et al. Radiation lobectomy: Time-dependent analysis of future liver remnant volume in unresectable liver cancer as a bridge to resection. *J Hepatol.* nov 2013;59(5):1029-36.
75. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RTP, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatol Baltim Md.* mai 2002;35(5):1164-71.
76. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* févr 2010;33(1):41-52.
77. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer.* 15 juill 2014;111(2):255-64.
78. Brown AM, Kassab I, Massani M, Townsend W, Singal AG, Soydal C, et al. TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis. *Cancer Med.* 9 août 2022;12(3):2590-9.
79. National Cancer Centre, Singapore. A Multinational, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel Randomized Arms, Phase II Trial to Compare Safety and Efficacy of Selective Internal Radiation Therapy (Y-90 Resin Microspheres) Followed by Atezolizumab Plus Bevacizumab) Versus Selective Internal Radiation Therapy (SIRT-Y90) Followed by Placebo in Patients With Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 févr [cité 1 janv 2023]. Report No.: NCT05377034. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05377034>
80. He AR, Toskich B. The ROWAN study: Safety and efficacy of transarterial radioembolization with Y-90 glass microspheres and the STRIDE regimen in hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* févr 2023;41(4\_suppl):TPS622-TPS622.
81. Chakravarty R, Dash A, Pillai MRA. Availability of yttrium-90 from strontium-90: a nuclear medicine perspective. *Cancer Biother Radiopharm.* déc 2012;27(10):621-41.
82. Reinders MTM, Smits MLJ, van Roekel C, Braat AJAT. Holmium-166 Microsphere Radioembolization of Hepatic Malignancies. *Semin Nucl Med.* 1 mai 2019;49(3):237-43.

83. Smits MLJ, Elschot M, Bosch MAAJ van den, Maat GH van de, Schip AD van het, Zonnenberg BA, et al. In Vivo Dosimetry Based on SPECT and MR Imaging of <sup>166</sup>Ho-Microspheres for Treatment of Liver Malignancies. *J Nucl Med.* 1 déc 2013;54(12):2093-100.
84. Smits MLJ, Dassen MG, Prince JF, Braat AJAT, Beijst C, Bruijnen RCG, et al. The superior predictive value of <sup>166</sup>Ho-scout compared with <sup>99m</sup>Tc-macroaggregated albumin prior to <sup>166</sup>Ho-microspheres radioembolization in patients with liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* avr 2020;47(4):798-806.
85. Radioembolisation à l'holmium-166 à Carcinome hépatocellulaire et Carcinome hépatocellulaire non résécable - Registre des essais cliniques - ICH GCP [Internet]. [cité 8 oct 2023]. Disponible sur: <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT03379844>
86. Radioembolisation à l'holmium-166 à Carcinome hépatocellulaire - Registre des essais cliniques - ICH GCP [Internet]. [cité 8 oct 2023]. Disponible sur: <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT05643391>
87. Gex L, Bernard C, Spahr L. Scores en hépatologie : Child-Pugh, MELD et Maddrey. *Rev Med Suisse.* 29 sept 2010;264(34):1803-8.
88. Vogel A, Martinelli E, Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, et al. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 1 juin 2021;32(6):801-5.
89. Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, Anaya DA, Anders R, Are C, et al. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 1 mai 2021;19(5):541-65.
90. Overview | Selective internal radiation therapies for treating hepatocellular carcinoma | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2021 [cité 16 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta688>
91. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 2 oct 2023]. CNEDIMTS du 24 mai 2022. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3339833/fr/cnedimts-du-24-mai-2022](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3339833/fr/cnedimts-du-24-mai-2022)

## ANNEXES

### Critères mRECIST (51)

Une réponse complète est définie par la disparition de tout rehaussement artériel intra-tumoral dans toutes les lésions cibles et la disparition des lésions non cibles ; une réponse partielle est une diminution de plus de 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles viables et l'absence de progression des lésions non cibles ; une maladie progressive est une augmentation de plus de 20 % de la somme des diamètres des lésions cibles viables ou une augmentation en nombre et/ou en taille des lésions non cibles ; dans les autres cas, la maladie est stable.

### Annexe 1 : Critères mRECIST

#### **Indice de performance status (O.M.S.)**

**0** - Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection)

**1** - Symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage).

**2** - Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger).

**3** - Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée).

**4** - Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil)

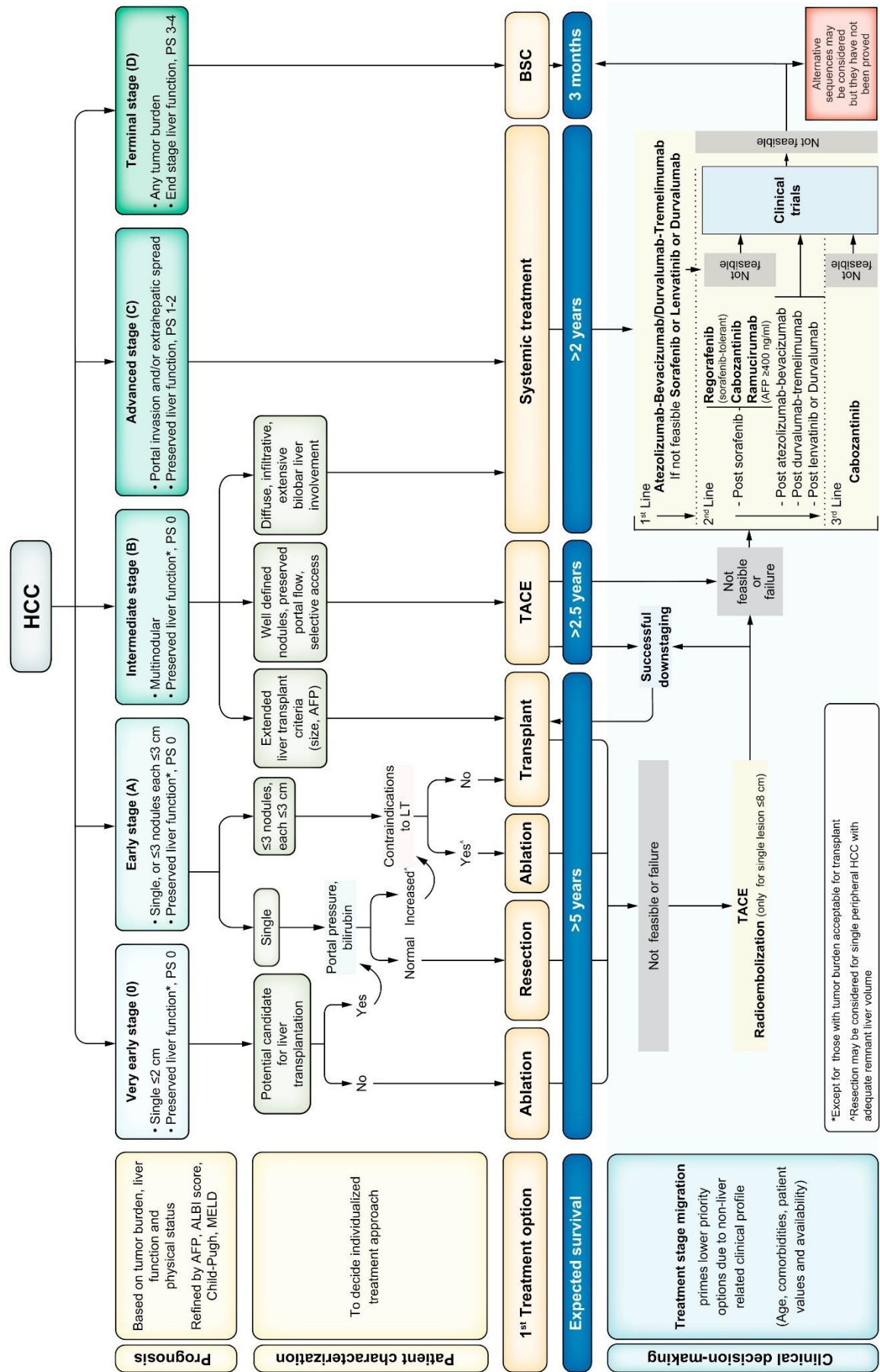
### Annexe 2 : Indice de Performance Status selon l'OMS

	<b>1 point</b>	<b>2 points</b>	<b>3 points</b>
<b>Encephalopathie</b>	Absente	Confusion	Coma
<b>Ascite</b>	Absente	Minime	Abondante
<b>Billirubinémie (µmol/L)</b>	< 35	35 à 50	>50
<b>Albuminémie (g/L)</b>	>35	28-35	<28
<b>TP (%)</b>	>50	40 à 50	<40

**A si 5-6 points / B si 7 à 9 points / C si 10 à 15 points**

### Annexe 3 : Score de Child-Pugh (87)

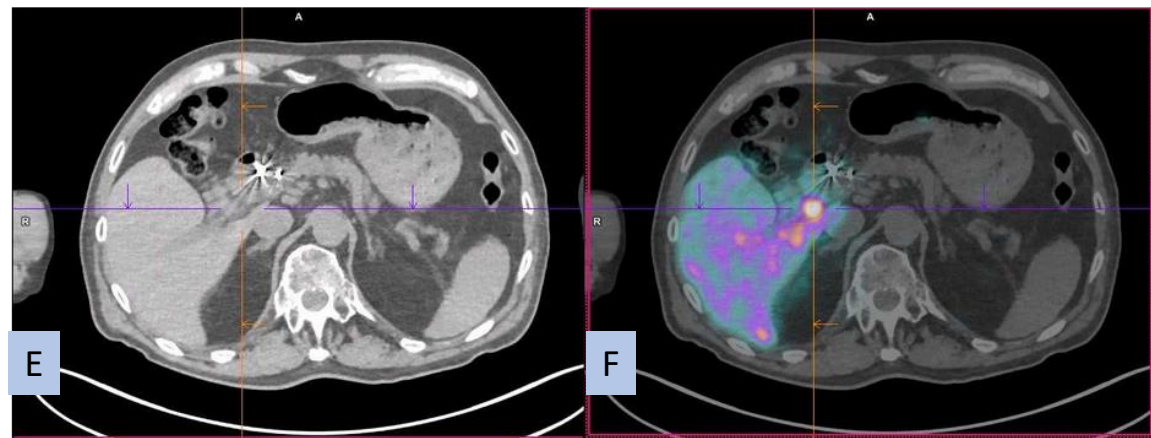
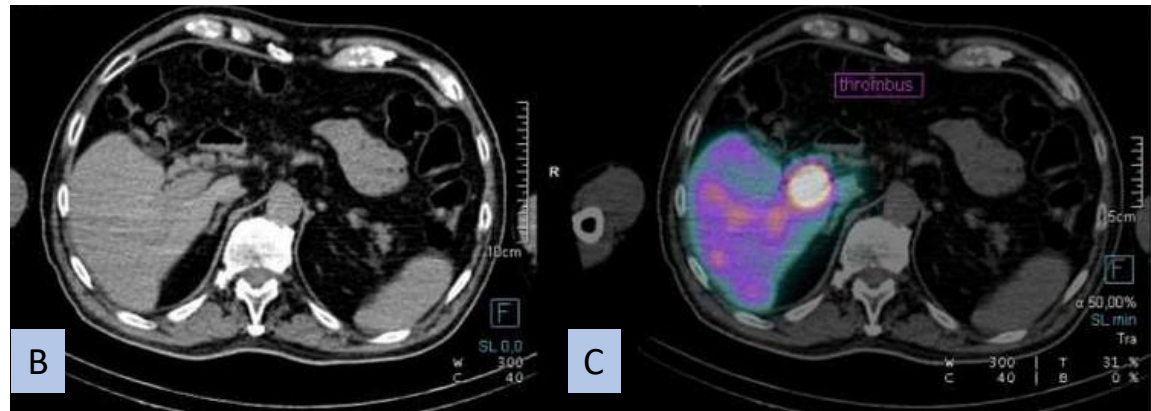
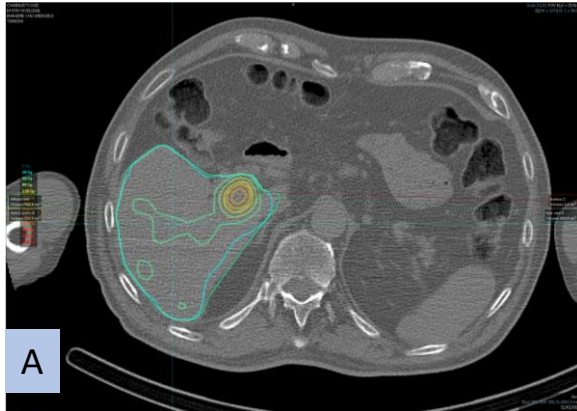
Annexe 4 : Classification BCLC et stratégie thérapeutique (17)





Organisme	Conclusions
TNCD 2021	<p>Option palliative dans le traitement des CHC non curables présentant une cirrhose Child-Pugh A en cas de non-indication ou d'échec de la chimioembolisation chez un patient à l'état général conservé (OMS <math>\leq</math> 2).</p> <p>Option dans des circonstances exceptionnelles chez les patients sans métastases extra-hépatiques, avec une fonction hépatique préservée chez qui ni chimioembolisation transartérielle (TACE) ni traitement systémique ne sont possibles.</p>
ESMO 2021 <i>Actualisation des recommandations 2018</i>	<p>Chez les patients BCLC B, le traitement de référence est la TACE. Les traitements alternatifs sont : la transplantation, la résection, la thérapie systémique et la SIRT (patients sans métastases extra- hépatiques, avec une fonction hépatique préservée lorsqu'un traitement systémique n'est pas réalisable).</p> <p>Chez les patients BCLC C, le traitement de référence est la thérapie systémique. La SIRT est envisageable chez patients sans métastases extra-hépatiques, avec une fonction hépatique préservée lorsqu'un traitement systémique n'est pas réalisable.</p> <p>Chez les patients BCLC 0, lorsque ni l'ablation, ni la résection, ni la TACE ne sont possibles, alors la SIRT peut être proposée chez des patients ayant un nodule unique de taille inférieure ou égale à 8 cm (d'après l'étude LEGACY).</p>
BCLC 2022	<p>Chez les patients BCLC A, la SIRT peut être envisagée pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Réaliser une lobectomie afin d'augmenter le volume de foie restant</li> <li>-Limiter la progression tumorale chez les patients en attendant la transplantation hépatique si le temps d'attente est prévu à plus de 6 mois.</li> <li>-Le traitement s'il n'existe qu'un nodule unique de taille inférieure à 8cm, lorsque ni l'ablation, la résection et la TACE ne sont possibles</li> </ul> <p>Chez les patients BCLC B ne pouvant bénéficier d'un traitement par TACE.</p> <p>Chez les patients BCLC C, les essais prospectifs de phase III chez les patients présentant une atteinte uniquement hépatique comparant la SIRT avec le Sorafenib (SARAH, et SIRveNIB) ou en le combinant avec Sorafenib vs Sorafenib seul (SORAMIC) n'ont pas réussi à démontrer la supériorité de la SIRT et n'ont pas été conçus pour prouver la non-infériorité.</p>
NCCN 2021	<p>Option chez certains patients avec CHC avancé, spécifiquement les patients avec une thrombose segmentaire ou lobaire de la veine porte, plutôt qu'une thrombose totale.</p>
NICE 2021	<p>Option chez les patients atteints de CHC avancé non résecable avec un score Child-Pugh A, inéligibles aux traitements trans-artériels conventionnels.</p>

Annexe 5 : Synthèse des recommandations professionnelles et évaluation technologique concernant la SIRT (17,19,88–90). Tableau adapté de la CNEDiMTS du 24 mai 2022 (91).



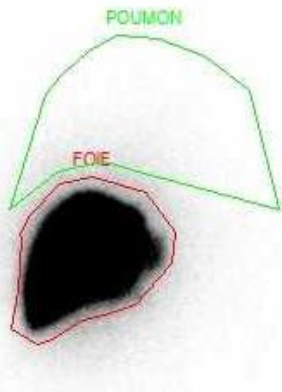
Annexe 6 - Cas du patient 16 - Traitement d'une récurrence d'un CHC sous forme de thrombose porte

A) Carte des courbes d'isodose après la phase de work-up

B-C) Images TDM et de fusion TEMP/TDM illustrant la répartition des MAA marqués au  $^{99m}\text{Tc}$ , avec une bonne distribution au niveau de la thrombose porte

D) Carte des courbes d'isodose absorbée après la phase de traitement

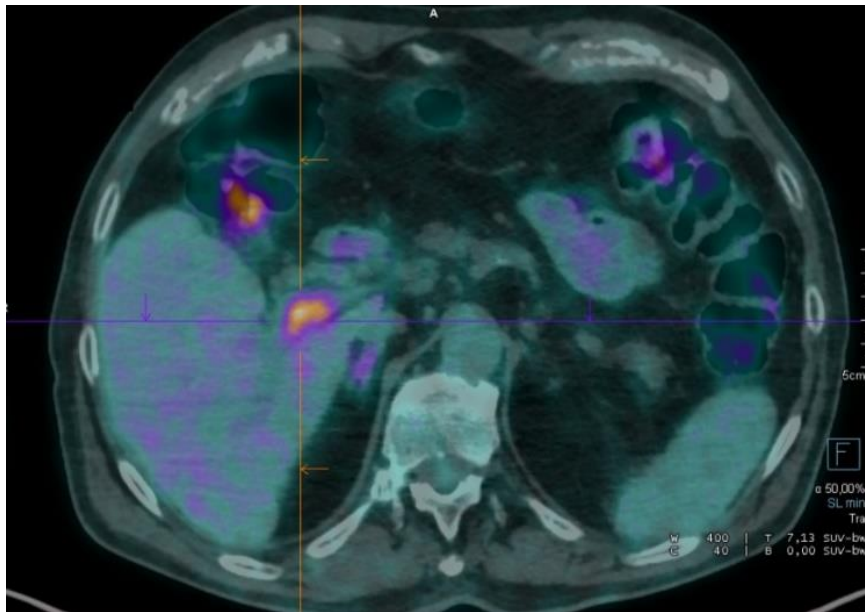
E-F) Images TDM et de fusion TEP/TDM mettant en évidence une bonne répartition des microsphères marquées l'Yttrium-90 au niveau de la thrombose porte



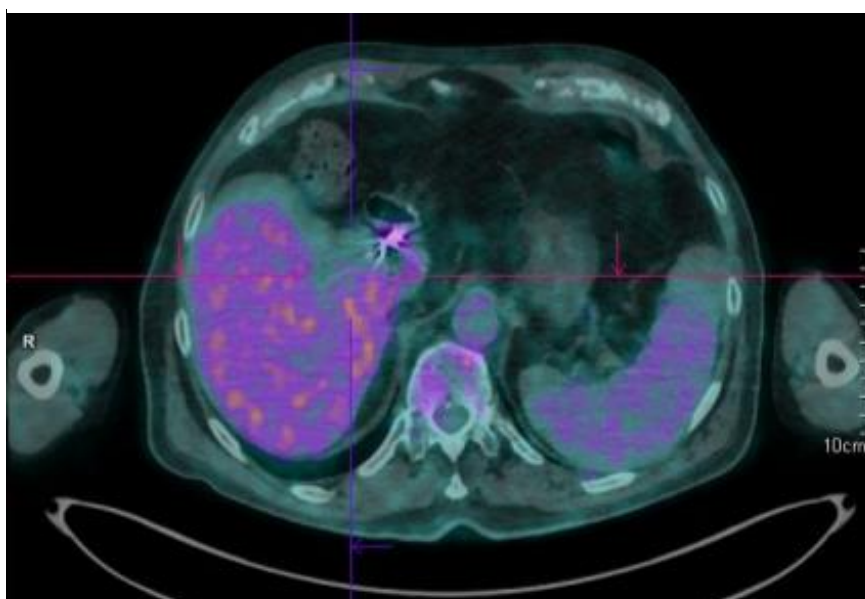
Moyenne géométrique FA, FP  
 Nombre total de coups

FOIE	POUMON
676751,00	14899,00

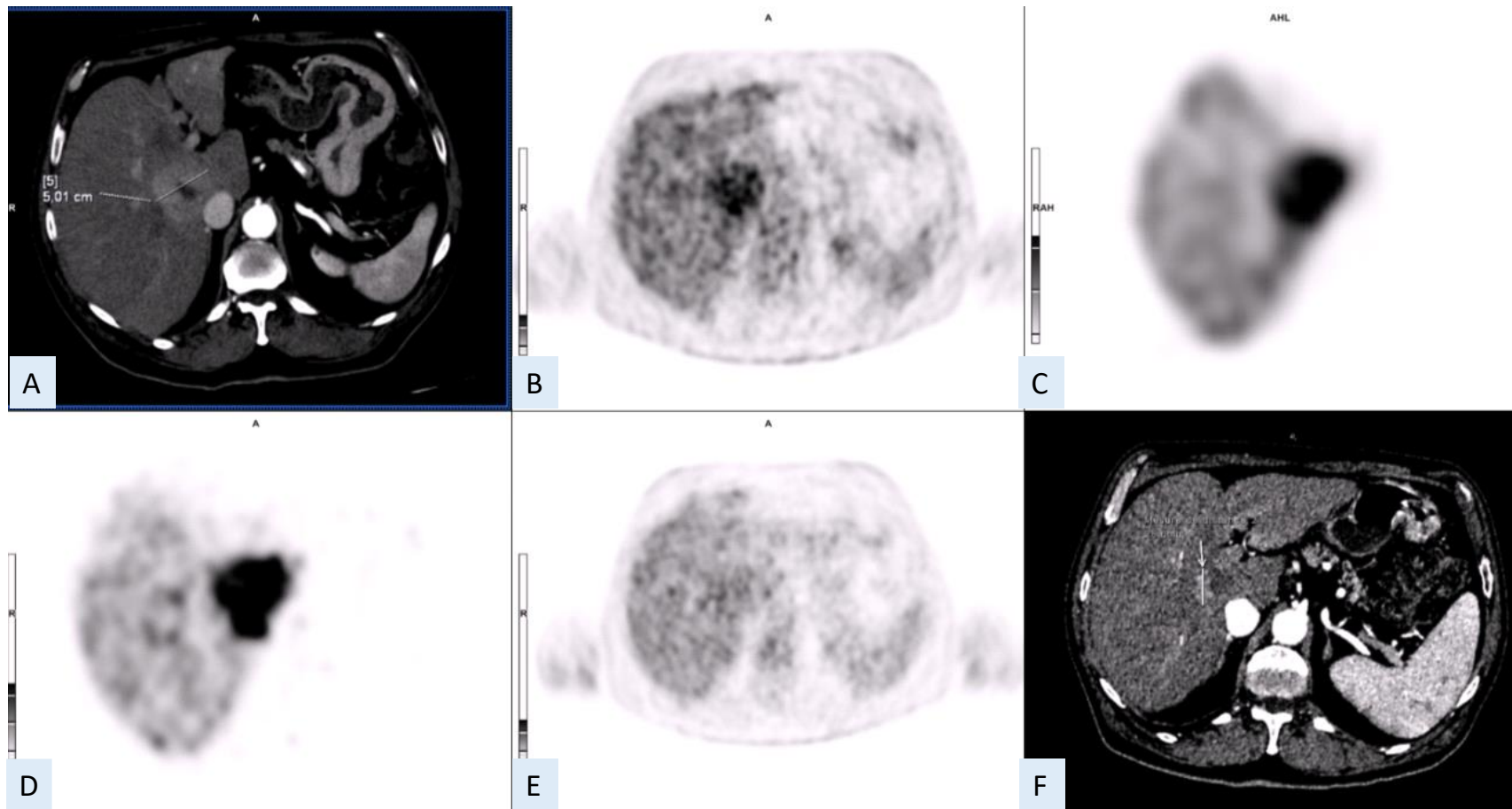
*Annexe 7 - Exemple de calcul du shunt pulmonaire en imagerie planaire – Patient 16 : shunt pulmonaire de 2% et dose pulmonaire estimée à 2,6Gy)*



*Annexe 8 – Patient 16 : TEP-TDM réalisée lors du bilan initial mettant en évidence un hypermétabolisme focal marqué du thrombus porte (rapport T/FS à 1.99).*



*Annexe 9 - Patient 16 : TEP-TDM réalisée à 1 mois de l'injection des microsphères, mettant en évidence une régression totale de l'hypermétabolisme du thrombus porte.*



Annexe 10 – Cas du patient 50

A) TDM AP au temps artériel réalisée lors du bilan d'extension qui met en évidence une masse unique de 50mm avec lavage portal hyper-artérielle du lobe caudé

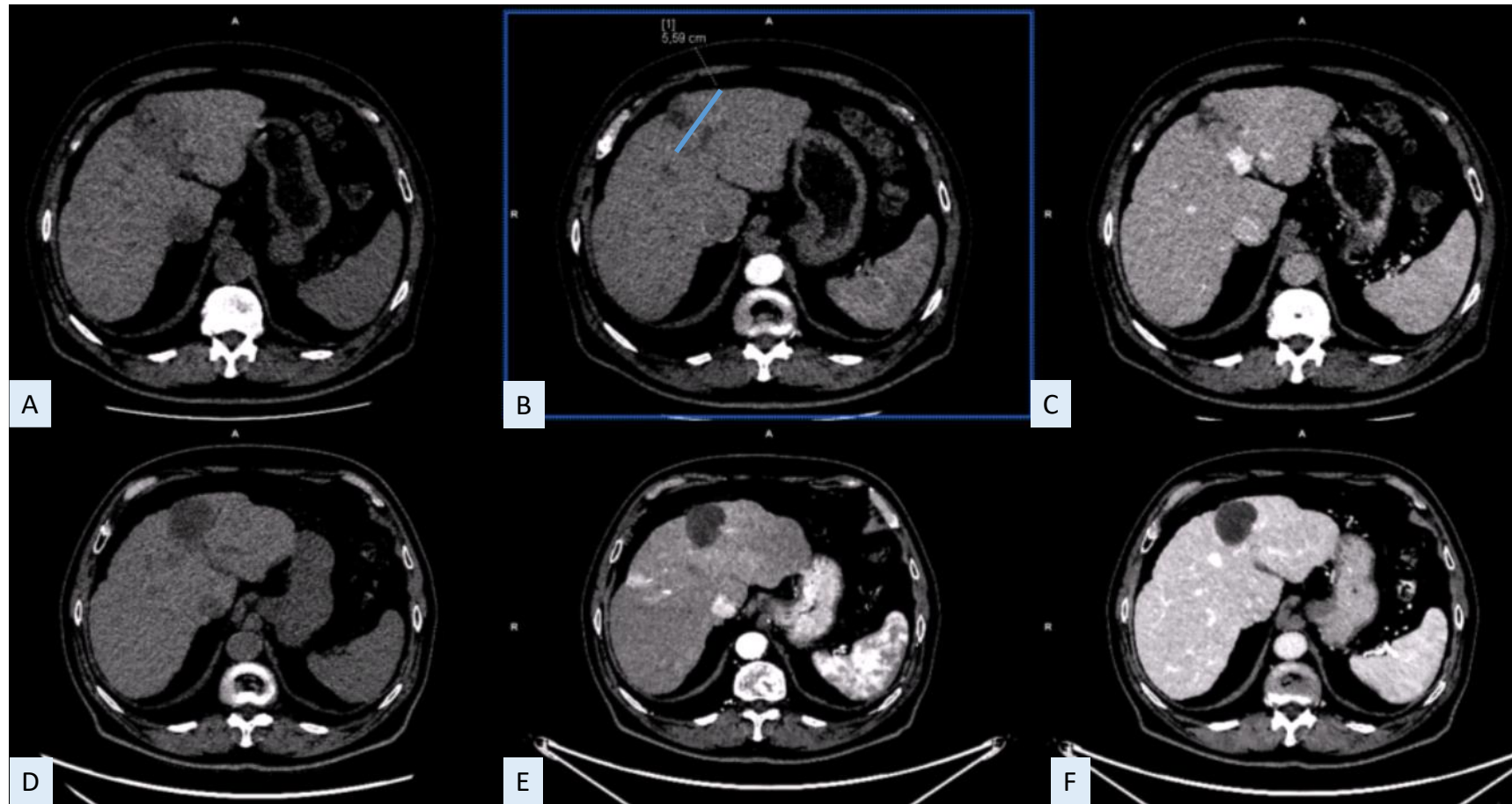
B) Image TEP/FDG du bilan d'extension : Hypermétabolisme de la lésion du lobe caudé – SUVmax à 5,49 - Ratio TF/S = 1,55.

C) Image TEMP mettant en évidence la distribution des MAA-99mTc dans l'ensemble du foie droit avec une hyper-captation au niveau de la lésion tumorale et une couverture homogène de la lésion. Dose moyenne tumorale estimée à 235Gy.

D) Distribution des Y90-microsphères en TEP avec une bonne couverture de la lésion caudée par les microsphères. Dose moyenne tumorale calculée à 238Gy.

E) Image TEP/FDG à 1 mois du traitement : Régression métabolique favorable de la lésion. Ratio T/FS = 1,14.

F) TDM AP au temps artériel, à 3 mois du traitement : Contingent artériel de 28mm dans la portion inférieure du foie sans lavage au temps portal : réponse partielle.



Annexe 11 – Cas du patient 56

A, B, C) TDM du bilan d'extension (sans injection, temps artériel et temps portal) mettant en évidence une masse de 56mm du segment IV, prenant le contraste au temps artériel et lavage au temps portal.

C, D, E) TDM d'évaluation à 6 mois du traitement (sans injection, temps artériel et temps portal) mettant en évidence une lésion hypodense de 38x42mm, sans rehaussement au temps artériel : réponse complète selon mRECIST.

Annexe 12 - Cas cliniques des 5 patients BCLC A dont la maladie n'a jamais progressé après le traitement par SIRT

Patient 31 : Un patient de 80 ans avec une tumeur unique du foie droit pour laquelle un projet de chirurgie après une embolisation portale et sus-hépatique a été retenue. Cependant, la tumeur a progressé de 2 cm (84mm de grand axe) sans augmentation du volume du foie controlatéral malgré l'embolisation, contre-indiquant la chirurgie. Le patient a bénéficié d'un traitement par SIRT par Sirsphère ayant permis une réponse partielle. Un deuxième traitement par SIRT a été réalisé un an après sur la lésion résiduelle. Le patient est depuis en rémission complète.

Patient 34 : Un patient de 62 ans, présentant une tumeur unique de 62mm avec projet de downstaging par SIRT puis hépatectomie. La dose tumorale absorbée est de 501Gy avec une réponse partielle et le patient a bénéficié d'une hépatectomie centrale 6 mois après. Aucune récurrence n'est constatée dans les suites.

Patient 38 : Un patient de 75 ans avec une lésion unique de 40mm, traité par SIRT (338Gy à la tumeur pour un traitement par Therasphère), avec une réponse complète visualisée sur la TEP/FDG à 1 mois et sur tous les examens ultérieurs.

Patient 50 : Un patient de 67 ans avec une lésion unique de 57mm, hypermétabolique en TEP/FDG (T/FS à 1,94), traitée par SIRT (238Gy de dose absorbée à la tumeur pour un traitement par Therasphère), et en réponse complète dès 6 mois.

Patient 56 : Un patient de 83 ans avec une lésion principale de 57mm du segment IV, mais également un nodule suspect de 2mm du segment V. Une décision de SIRT a été prise avec la possibilité d'un traitement ablatif par radiofréquence du nodule suspect. La dose absorbée à la tumeur est de 376Gy pour un traitement par Therasphère. Le nodule suspect n'a jamais évolué. La lésion est classée en régression complète dès le 3ème mois.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

# Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

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

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

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

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

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

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

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

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

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”