

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Etude rétrospective de la pratique de la radioembolisation par  
Thérasphères® au CHU de Lille entre 2017 et 2022.**

Présentée et soutenue publiquement le 14 Octobre 2022 à 16 heures  
au Pôle Formation  
par **Nicolas BARBET**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Damien HUGLO**

**Assesseurs :**

**Madame le Docteur Géraldine SERGENT**

**Monsieur le Docteur Stéphane CATTAN**

**Directrice de thèse :**

**Madame le Docteur Clio BAILLET**

---

# **Avertissement**

**La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :  
celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# Liste des abréviations

**AFP : Alpha foetoprotéine**

**AMM : Autorisation de mise sur le marché**

**BCLC : Barcelona clinic liver cancer**

**Bq : Becquerel**

**CE : Chimioembolisation**

**CT : Computed tomographie**

**CTCAE : Common terminology criteria for adverse events**

**CHC : Carcinome hépatocellulaire**

**EI : Effet indésirable**

**FDG : Fluorodésoxyglucose**

**Gy : Gray**

**IRM : Imagerie par résonance magnétique**

**EANM : European association of nuclear medicine**

**eV : Electron-volt**

**MAA : Macroagrégats d'albumine**

**mRECIST : Modified response evaluation criteria in solid tumors**

**RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire**

**RE : Radioembolisation**

**RECIST : Response evaluation criteria in solid tumors**

**RILD : Radiation induced liver disease**

**SPECT : Single photon emission computed tomographie**

**Sv : Sievert**

**TDM : Tomodensitométrie**

**TEP : Tomographie par émission de positon**

**90Y : Yttrium 90**

**$\beta^-$  : béta moins**

**$\beta^+$  : béta plus**

# Table des matières

Liste des abréviations.....	2
Résumé .....	6
Introduction .....	7
I) Carcinome hépatocellulaire.....	7
1) Généralités.....	7
2) Aspects diagnostics.....	8
a. Dépistage .....	8
b. Imagerie diagnostique.....	8
c. Place de la biopsie.....	8
d. Alpha-Foetoprotéine .....	9
3) Stadification .....	9
a. Bilan d'extension .....	9
b. Classifications.....	9
c. The Barcelona Clinic Liver Cancer Classification (BCLC).....	10
d. Child Pugh : foie non tumoral.....	10
e. Score Alpha-Foetoprotéine : pronostic.....	11
4) Modalités thérapeutiques.....	13
a. Transplantation.....	13
b. Résection .....	13
c. Destruction percutanée.....	14
d. Chimioembolisation artérielle .....	14
e. Radiothérapie interne sélective (radioembolisation) .....	14
f. Traitements systémiques.....	15
II) Radio-embolisation .....	16
1) Pré requis physiopathologiques.....	16
a. Anatomie et vascularisation du foie (7) .....	16
b. Vascularisation des tumeurs .....	18
c. Radioactivité et types de rayonnements .....	18
d. Caractéristiques de l'Yttrium 90.....	21
e. Radiobiologie .....	22
f. Radiothérapie « classique » .....	23
2) Radioembolisation .....	24
a. Principe du traitement .....	24
b. Différents types de sphères.....	24
c. Contre-indications (32).....	25

d.	Procédure détaillée.....	26
e.	Work-up.....	27
f.	Traitement.....	30
g.	Objectifs du traitement.....	31
h.	Radioprotection.....	31
i.	Effets secondaires.....	32
j.	Suivi post thérapeutique.....	32
k.	Apport de la TEP.....	32
l.	Covid.....	33
III)	Objectifs.....	34
	Matériel et méthode.....	35
1)	Population.....	35
2)	Recueil de données.....	35
a.	Données générales.....	35
b.	Données relatives à la fonction hépatique.....	35
c.	Données relatives à la tumeur.....	36
d.	Paramètres du Work Up pré thérapeutique.....	36
e.	Paramètres du traitement.....	37
f.	Tolérance.....	38
g.	Efficacité.....	38
3)	Conformité aux recommandations.....	38
4)	Statistiques.....	39
	Résultats.....	40
1)	Population.....	41
a.	Caractéristiques cliniques.....	41
b.	Hépatopathies.....	41
c.	Caractéristiques tumorales.....	41
2)	Données du work-up.....	43
a.	Artériographie.....	43
b.	Scintigraphie.....	45
3)	Dosimétrie.....	48
a.	Volumes traités.....	48
b.	Paramètres dosimétriques.....	49
c.	Evolution au cours du temps.....	50
4)	Traitement.....	51
a.	Réalisation de l'artériographie.....	51
b.	Activité d'Yttrium90.....	52
5)	Suivi.....	56
a.	Effets indésirables cliniques.....	56

b. Effets indésirables biologiques .....	58
c. Réponse objective .....	59
d. Facteurs de risque de progression.....	61
e. Survie.....	65
f. Suivi à distance .....	67
Discussion.....	68
1) Contexte historique et débuts au CHU de Lille .....	68
2) Evolution des pratiques au cours du temps.....	69
a. Sélection des patients .....	69
b. Artériographie .....	69
c. Aspects dosimétriques .....	70
d. Stratégie décisionnelle .....	70
3) Conformité aux recommandations .....	71
a. Sélection des patients .....	71
b. Artériographie et scintigraphie .....	72
c. Paramètres dosimétriques.....	73
d. Phase de radio-embolisation.....	75
4) Efficacité thérapeutique et toxicité.....	76
a. Efficacité thérapeutique.....	76
b. Toxicités .....	77
5) Limites.....	78
CONCLUSION.....	80

# Résumé

**Contexte :** La radioembolisation hépatique par voie artérielle est pratiquée depuis les années 2000, et a obtenu un remboursement en France en 2018 pour le traitement des carcinomes hépatocellulaires. Sa pratique est en constante évolution, avec des recommandations européennes publiées en 2022. Notre objectif était d'analyser les pratiques de la radioembolisation au CHU de Lille, de ses débuts en 2017 jusque début 2022, afin de rechercher une évolution des pratiques, leur conformité avec les recommandations et d'en étudier la tolérance et l'efficacité.

**Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique au CHU de Lille ayant inclus les patients chez qui la faisabilité de la radioembolisation a été évaluée et ayant eu au moins une réévaluation en imagerie (patients traités). Les modalités pratiques de l'artériographie lors du work-up, de la radioembolisation, les données dosimétriques ainsi que les données de suivi des patients en termes de tolérance et d'efficacité ont été recueillies.

**Résultats :** Quarante patients candidats au traitement ont bénéficié d'un work-up, et 33 ont été effectivement traités entre 2017 et 2022. La sélection des patients, les conditions de réalisation du work-up et de la radioembolisation, les paramètres dosimétriques analysés étaient en conformité avec les recommandations. Deux aspects de cette pratique ont évolué au cours du temps : la dose à la tumeur, en accord avec les données publiées, qui a significativement augmenté au cours du temps ( $r = 0,49$  ;  $p = 0,004$ ) et le nombre d'abords vasculaires (0 % d'abords doubles chez les patients traités en 2020, 43 % en 2021 et 71 % en 2022). Des effets indésirables ont été relevés chez 13 patients dont 8 de grade 1. Les effets indésirables plus sévères n'étaient pas imputables au traitement pour 2 patients. En termes d'efficacité, nos résultats étaient comparables à ceux de l'étude DOSISPHERE. Une dose insuffisante et/ou couverture tumorale incomplète semblent être des facteurs de risque d'échec local, sans que cela soit statistiquement significatif sur notre effectif, vraisemblablement en lien avec sa taille limitée.

# Introduction

## I) Carcinome hépatocellulaire

### 1) Généralités

Les cancers primitifs du foie sont la 5<sup>ème</sup> cause de cancer mondiale, le carcinome hépatocellulaire étant la forme histologique la plus fréquente (90% des cas) (1).

Son incidence annuelle en France en 2018 est de 12,5/100 000 chez l'homme et 2,9/100 000 chez la femme. Il est le plus souvent asymptomatique initialement ; son diagnostic tardif et son faible taux de survie (environ 15% à 5 ans tous stades confondus) le rendent responsable de 8697 décès en 2018 (4<sup>ème</sup> rang des décès par cancer chez l'homme, 7<sup>ème</sup> rang des décès par cancer chez la femme) (2) (3) (4).

Les facteurs de risque en sont principalement la cirrhose, l'infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, la consommation chronique d'alcool et le syndrome métabolique (5).

L'augmentation de l'incidence de ces hépatopathies chroniques est responsable d'une augmentation de l'incidence des cancers primitifs du foie entre 1990 et 2018 (2), en particulier dans les pays avec un indice socio-démographique élevé (1).

Les facteurs micro-environnementaux impliqués dans la carcinogenèse du CHC et sa progression sont complexes, multiples et interdépendants. Parmi ceux-ci on retrouve notamment l'inflammation chronique avec la production de multiples facteurs pro-inflammatoires locaux créant un environnement favorable à l'oncogénèse ainsi que des altérations de l'ADN par les radicaux libres du micro-environnement ou par une infection virale (le virus de l'hépatite B constitue un facteur de risque indépendant de CHC sur foie non cirrhotique) (6).

Une des caractéristiques notables des CHC est une importante néo-vascularisation artérielle entraînant un apport sanguin dépendant principalement du système artériel avec nette diminution



de la vascularisation portale, à l'inverse du parenchyme hépatique sain. Cela entraînera un aspect caractéristique en imagerie (7) (8).

Le diagnostic est classiquement évoqué à la découverte fortuite d'une lésion hépatique suspecte en imagerie, dans le cadre du dépistage, ou en cas de symptômes liés à une tumeur de stade évolué.

## **2) Aspects diagnostics**

### **a. Dépistage**

La cirrhose étant le facteur de risque principal de développement d'un carcinome hépatocellulaire (75-80% des cas) (9), un dépistage semestriel par échographie est recommandé chez les patients cirrhotiques (1).

### **b. Imagerie diagnostique**

Les deux examens clés dans le diagnostic du CHC sont l'IRM et le scanner, avec injection de produit de contraste et acquisition aux temps artériel, portal et tardif.

L'aspect caractéristique des carcinomes hépatocellulaires est une hypervascularisation au temps artériel (wash-in) suivie par un lavage (wash-out) au temps portal ou tardif (hypodensité ou hypointensité par rapport au parenchyme hépatique sain) (8).

### **c. Place de la biopsie**

La biopsie hépatique permet d'établir le diagnostic et de réaliser une caractérisation moléculaire, actuellement non utilisée systématiquement en routine (9). Elle est indispensable chez le patient non cirrhotique (1).

Chez les patients cirrhotiques, en particulier si la biopsie n'est pas réalisable, le diagnostic de CHC peut être posé en fonction de critères non invasifs :

- Diagnostic validé en RCP spécialisée
- Certitude du diagnostic de cirrhose
- Nodule de diamètre supérieur à 1 cm

- Aspect typique de wash-in puis wash-out en scanner ou IRM 4 phases, réalisé selon les recommandations

#### **d. Alpha-Foetoprotéine**

L'élévation de l'alpha-foetoprotéine (AFP), longtemps utilisée pour le diagnostic de CHC a été abandonnée déjà plusieurs années, notamment en raison de son augmentation possible dans le cadre d'autres tumeurs, digestives ou germinales (10).

### **3) Stadification**

#### **a. Bilan d'extension**

Le bilan d'extension évalue la morphologie tumorale, et son extension loco régionale. Il associe le dosage de l'alpha-foeto protéine, une IRM abdominale et un scanner thoracique ou scanner thoraco-abdominal avec injection de produit de contraste.

La place de la TEP-TDM au 18F-FDG ou à la 18F-Fluorocholine sera discutée en RCP au cas par cas. Elles ne sont actuellement pas recommandées pour le diagnostic, principalement en raison de la faible avidité pour le 18F-FDG des CHC (hyperfixation dans moins de 40% des cas) (11) et des taux de détection en 18F-FDG et 18F-Fluorocholine inférieurs à ceux de la TDM et de l'IRM (12).

Une étude Française prospective, PET-HCC01, est en cours (résultats prévus en 2023-2024) associant la réalisation d'une TEP-TDM au 18F-FDG ainsi qu'une TEP-TDM à la 18F-Fluorocholine avec l'imagerie conventionnelle en comparaison avec l'imagerie conventionnelle seule au diagnostic initial de CHC, à la recherche de nouvelles lésions et évaluant l'impact sur la modification de la stratégie thérapeutique (13).

#### **b. Classifications**

Il n'existe pas de de classification pronostique consensuelle pour le carcinome hépatocellulaire, comme le TNM, mais plusieurs systèmes de classification ou scores introduits depuis 1985

(Okuda, CLIP, BCLC, GRETCH, CUPI, Revised BCLC, Alberta Algorithm, MESIAH, HKLC, ITA.LI.CA).

Ceux-ci ne présentent pas les mêmes critères et ont des applications différentes : cliniques, pathologiques ou pré-transplantation.

### c. The Barcelona Clinic Liver Cancer Classification (BCLC)

Créé en 1999, puis modifié en 2008 avec l'arrivée du SORAFENIB en première ligne de traitement, il a été établi pour proposer des recommandations de traitement en fonction du stade.

Il repose sur 3 éléments : la masse tumorale, la fonction hépatique et l'état général.

Il a été adapté régulièrement pour tenir compte des avancées thérapeutiques (immunothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne, radio-embolisation) (14). La dernière version de l'algorithme décisionnel basé sur ce score est représentée en figure n°1 (15).

### d. Child Pugh : foie non tumoral

Initialement proposé en 1964 par Child et Turcotte puis modifié en 1973 par Pugh et al (16), ce score est largement utilisé en routine clinique pour évaluer la sévérité de la dysfonction hépatique et est prédictif de la mortalité (14), présenté dans le tableau n°1.

	<b>1 point</b>	<b>2 points</b>	<b>3 points</b>
<b>Ascite</b>	<b>Absente</b>	<b>Modérée</b>	<b>Tendue ou réfractaire aux diurétiques</b>
<b>Bilirubine (µmol/l)</b>	<b>&lt; 35</b>	<b>35 - 50</b>	<b>&gt; 50</b>
<b>Albumine (g/l)</b>	<b>&gt; 35</b>	<b>28 - 35</b>	<b>&lt; 28</b>
<b>INR TP</b>	<b>&lt; 1,7 &gt; 50%</b>	<b>1,7 – 2,2 40 – 50%</b>	<b>&gt; 2,2 &lt; 40%</b>
<b>Encéphalopathie</b>	<b>Absente</b>	<b>Légère à modérée</b>	<b>Sévère</b>

Tableau n°1: Score de Child-Pugh

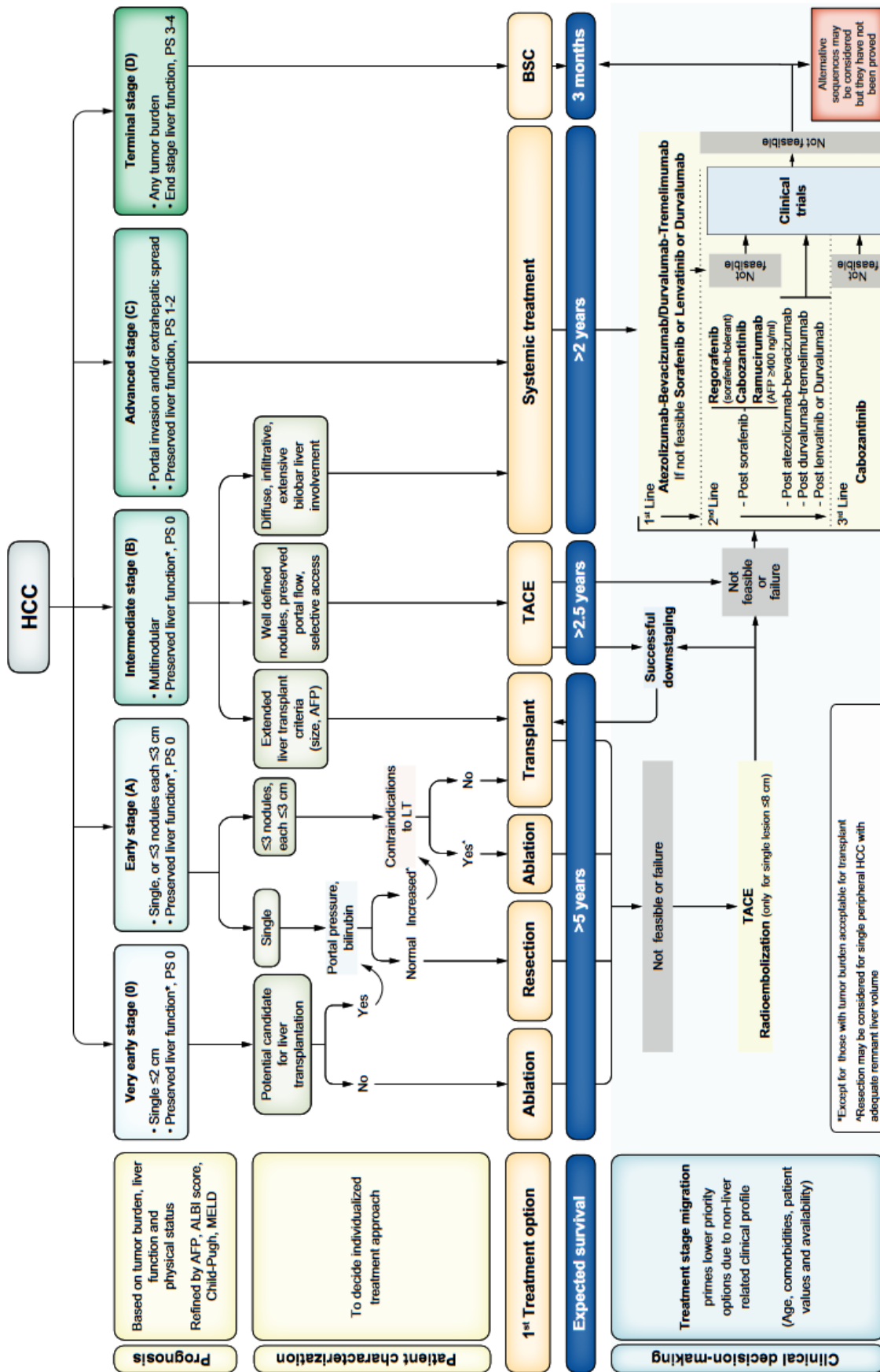
### e. Score Alpha-Foetoprotéine : pronostic

L'AFP a une valeur pronostique et est notamment plus élevée en cas de CHC peu différencié. Sa valeur pourra avoir un impact dans le choix du traitement et est en cours d'évaluation dans la réponse au traitement (1) (17).

Son dosage est inclus dans le score Alpha-Foetoprotéine (cf tableau n°2), réévalué tous les 3 mois chez les patients en attente de greffe avec un CHC > 2 cm ; il vise à limiter les indications de greffe hépatique chez les patients atteints de CHC à un stade avancé (en cas de score > 2).

	<b>Classe</b>	<b>Score</b>
<b>Taille</b>	<b>≤ 3cm</b>	<b>0</b>
	<b>3 - 6 cm</b>	<b>1</b>
	<b>&gt; 6 cm</b>	<b>4</b>
<b>Nombre de nodules</b>	<b>≤ 3</b>	<b>0</b>
	<b>&gt; 4</b>	<b>2</b>
<b>AFP (ng/ml)</b>	<b>≤ 100</b>	<b>0</b>
	<b>100 - 1 000</b>	<b>2</b>
	<b>&gt; 1 000</b>	<b>3</b>

Tableau n°2: Score Alpha-Foetoprotéine



**Fig. 1. BCLC staging and treatment strategy in 2022.** The BCLC system establishes a prognosis in accordance with the 5 stages that are linked to first-line treatment recommendation. The expected outcome is expressed as median survival of each tumour stage according to the available scientific evidence. Individualised clinical decision-making, according to the available data on November 15, 2021, is defined by teams responsible for integrating all available data with the individual patient's medical profile. Note that liver function should be evaluated beyond the conventional Child-Pugh staging. AFP, alpha-fetoprotein; ALBI, albumin-bilirubin; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC, best supportive care; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-performance status; LT, liver transplantation; MELD, model of end-stage liver disease; TACE, transarterial chemoembolisation.

Figure n°1: Score BCLC (15)

## 4) Modalités thérapeutiques

La proposition thérapeutique sera élaborée au cas par cas en RCP, en fonction de l'atteinte locale, du bilan d'extension, du foie non tumoral ainsi que de l'état général du patient.

Différentes options sont résumées dans la figure n°2 et détaillées ci-dessous.

En cas de tumeur remplissant les critères de Milan (tumeur unique mesurant au maximum 5 cm de diamètre ou 3 tumeurs mesurant au maximum 3 cm), un traitement focal à visée curative pourra être envisagé (18).

### a. Transplantation

Elle est envisagée en cas de CHC curable, sur foie cirrhotique.

L'indication reste néanmoins limitée en raison de fréquentes contre-indications liées à l'état général du patient ainsi que de la pénurie de greffons. Discutée chez 10% des patients atteints de CHC, elle n'est réalisée que chez 3 à 4% des patients.

Compte-tenu du délai d'attente, il est habituel de proposer un traitement local dans l'intervalle.

### b. Résection

Chez les patients non cirrhotiques, en absence de fibrose du foie non tumoral, il s'agit du traitement de référence.

Chez les patients cirrhotiques avec fonction hépatique préservée, l'indication dépend du degré d'hypertension portale.

Dans les deux cas, sa faisabilité dépend du volume de la lésion, du volume et de la fonction du futur foie restant (FFR) qu'il sera nécessaire d'évaluer précisément en cas de résection étendue.

En cas de volume insuffisant, différentes stratégies sont proposées pour favoriser une hypertrophie du FFR, reposant sur l'interruption du flux vasculaire du foie devant faire l'objet de la résection : embolisation portale, éventuellement associée à une embolisation sus-hépatique, ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy). La nécessité de recourir à ces procédures retarde la résection.

### **c. Destruction percutanée**

Alternative à la chirurgie, la destruction percutanée par radiofréquence, avec introduction percutanée d'une sonde au sein de la lésion, sous contrôle échographique, puis destruction des cellules tumorales par émission de chaleur via un courant électrique.

La radiofréquence est privilégiée pour les CHC < 3 cm et permet une épargne du parenchyme non tumoral.

### **d. Chimioembolisation artérielle**

Cela consiste en l'injection d'un médicament de chimiothérapie et d'agents d'embolisation par cathéter intra-artériel hépatique, elle a pour but de limiter la progression tumorale avec embolisation du flux sanguin artériel.

Son efficacité diminue avec l'obstruction portale et l'altération de la fonction hépatique.

Elle est indiquée pour le traitement palliatif des CHC évolués en absence de métastase et d'anomalie significative du flux portal chez les malades Child-Pugh A ou B7 asymptomatiques et OMS 0. Elle est contre indiquée en cas de thrombose porte tronculaire ou lobaire, et n'est pas indiquée en cas de thrombose portale non tronculaire car présentant un risque élevé d'échec (19).

### **e. Radiothérapie interne sélective (radioembolisation)**

Injection de microsphères chargées à l'Yttrium-90 émettrices de rayonnements  $\beta$ - par voie intra artérielle réalisant une radiothérapie interne.

L'absence d'embolisation des vaisseaux permet son utilisation en cas de thrombose portale, contrairement à la chimioembolisation.

Sa place dans la stratégie thérapeutique n'est pas encore formellement définie.

L'indication actuelle est dans les CHC stade BCLC B/C, et/ou avec thrombose portale, chez les patients ayant un état général conservé, une fonction hépatique préservée et qui ne sont pas éligibles ou en échec du SORAFENIB.

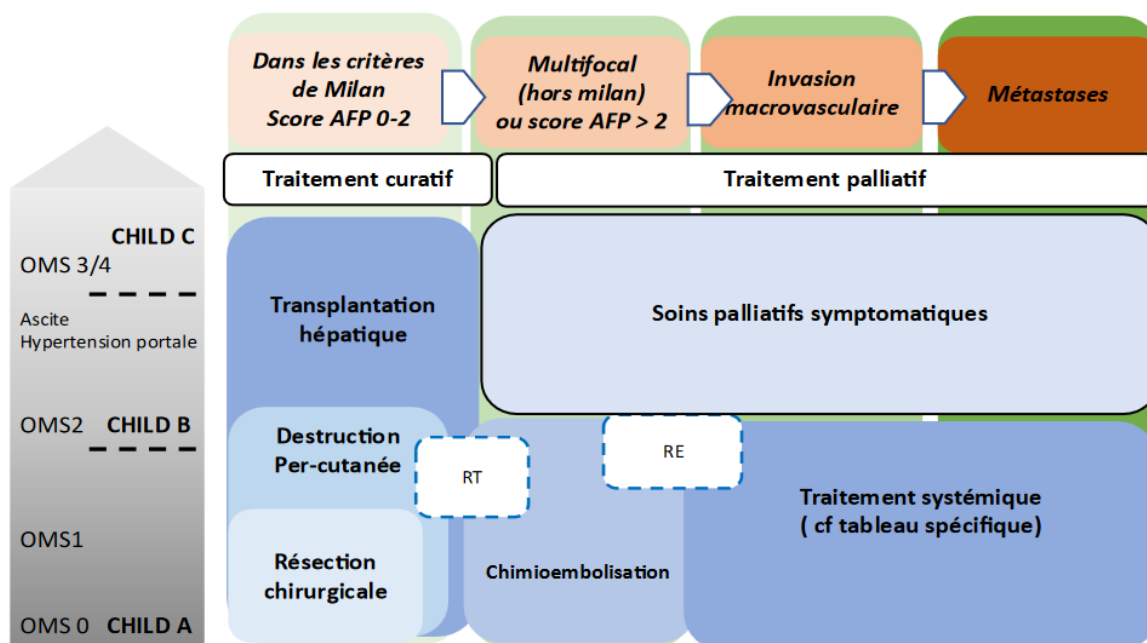
## f. Traitements systémiques

Il n'existe pas actuellement de preuve pour recommander un traitement adjuvant (20).

Des essais cliniques sont en cours pour évaluer l'intérêt de l'immunothérapie dans le traitement adjuvant après résection ou destruction percutanée.

En l'absence de traitement focal réalisable ou en cas de maladie métastatique, un traitement systémique est indiqué : Atézolizumab – Bévacicumab (référence pour le traitement de première ligne du CHC avancé) et les inhibiteurs de tyrosine kinase (Sorafenib).

Le pronostic est amélioré par la prise en charge concomitante de l'hépatopathie chronique sous-jacente (étiologie, comorbidités, complications de l'hypertension portale si cirrhose).



RE: radioembolisation, RT: radiothérapie

Figure n°2 : Résumé des indications thérapeutiques (Thésaurus National de Cancérologie Digestive version 03/06/2021)



## II) Radio-embolisation

### 1) Pré requis physiopathologiques

#### a. Anatomie et vascularisation du foie (7)

Le foie est un organe jouant un rôle essentiel dans le métabolisme du glucose, des lipides et protéines. Il est constitué de cellules d'origine embryologique différente, organisées en unités fonctionnelles appelées lobules.

Le volume normal du foie est compris entre 1500 et 1600 cm<sup>3</sup> chez l'homme et entre 1400 et 1500 cm<sup>3</sup> chez la femme et représente environ 2% de la masse corporelle chez l'adulte.

La veine porte, l'artère hépatique et la voie biliaire principale se divisent à destination du foie droit et du foie gauche au niveau du hile hépatique.

Le drainage veineux est assuré par les veines hépatiques, confluant vers la veine cave inférieure en trois veines hépatiques principales (droite, moyenne et gauche).

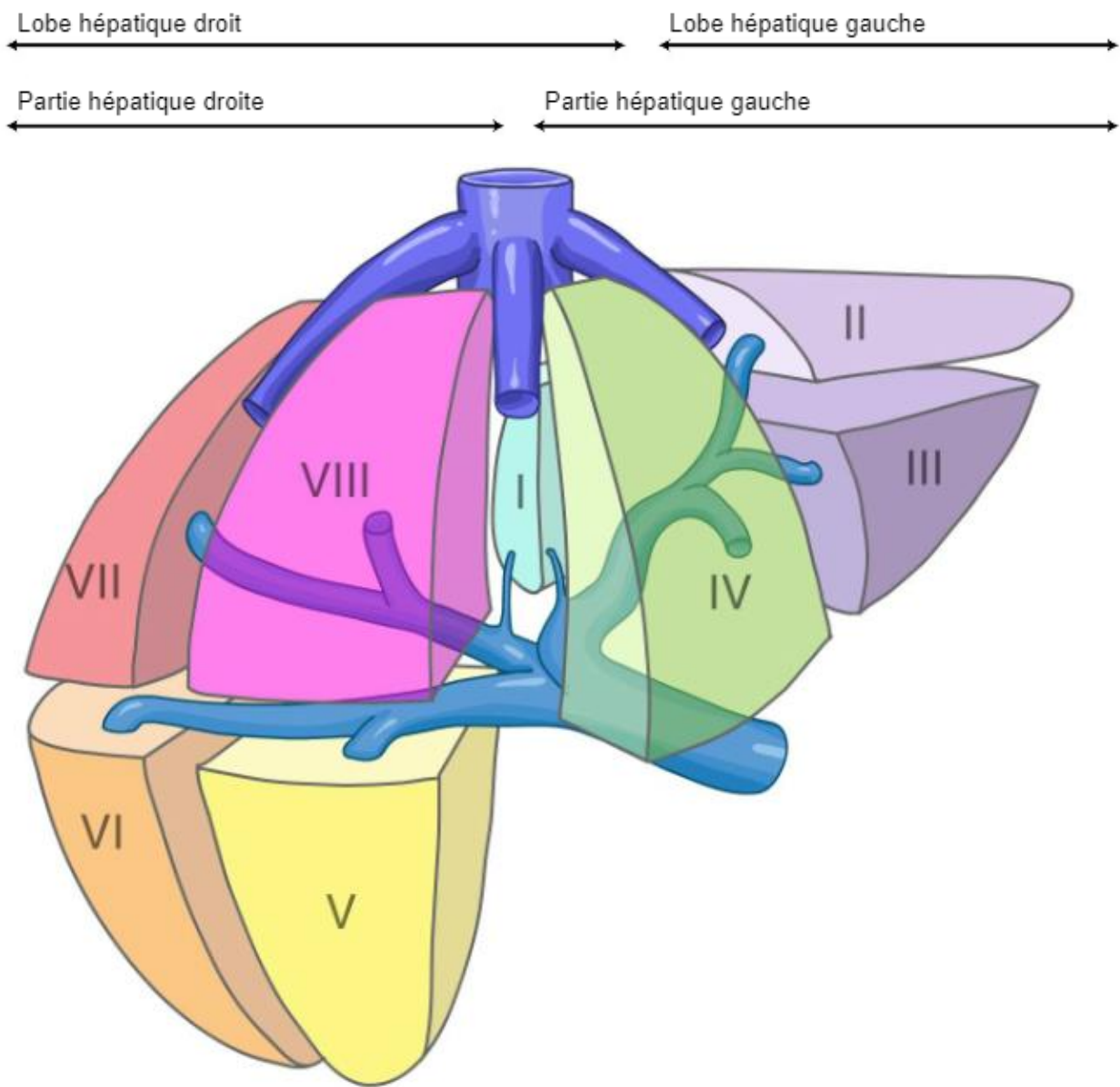
Le lobe hépatique droit et le lobe hépatique gauche sont séparés par la scissure ombilicale.

Le foie droit et le foie gauche sont séparés par la scissure principale.

Le foie est subdivisé en 8 segments, suivant cette répartition (cf figure n°3) :

<b>Lobe droit</b>	<b>Lobe gauche</b>
Segments IV, V, VI, VII et VIII	Segments II et III
<b>Foie droit</b>	<b>Foie gauche</b>
Segments V, VI, VII et VIII	Segments II, III et IV

A noter, le segment I appartient au secteur dorsal du foie



Illustrations : Dr. A. Micheau

Figure n°3 : Segmentation hépatique, e-Anatomy (21)

Le plan horizontal passant par la bifurcation porte principale trace la limite entre les segments II et III, VIII et VII, VII et VI (et divise le segment IV en IVa et IVb).

Cette segmentation permet de définir des territoires hépatiques « autonomes » d'un point de vue de la perfusion artérielle et portale, du drainage veineux et biliaire.

Foie droit : drainage veineux par la veine hépatique droite et dans une moindre mesure par la veine hépatique moyenne avec un drainage biliaire par le canal hépatique droit

Foie gauche : drainage veineux par la veine hépatique gauche et dans une moindre mesure par la veine hépatique moyenne avec un drainage biliaire par le canal hépatique gauche

Lobe gauche : perfusion par les pédicules du segment II et III.

La vascularisation hépatique présente fréquemment des variantes que ce soit au niveau artériel, veineux ou portal. Certaines de ces variantes artérielles peuvent avoir un impact sur la réalisation de la radioembolisation, on retrouve le plus souvent une artère hépatique moyenne se divisant en une branche à destinée du foie gauche et une branche à destinée du foie droit (environ 75%).

Parmi les variantes artérielles on note :

- une artère hépatique se divisant au pied du pédicule hépatique ou plus en amont (environ 5%),
- une artère hépatique droite née de l'artère mésentérique supérieure passant en arrière du pancréas et de la veine porte (environ 10%),
- une artère hépatique gauche née de l'artère gastrique gauche (environ 10%).

#### **b. Vascularisation des tumeurs**

Le foie est vascularisé par le réseau portal pour environ 80% et via l'artère hépatique pour environ 20%.

Le carcinome hépatocellulaire est une tumeur fortement vascularisée, avec un rôle important de l'angiogénèse dans son développement et son évolution au stade métastatique.

Classiquement, la vascularisation du carcinome hépatocellulaire se caractérise par un apport prédominant via système artériel (environ 80%) en raison des besoins élevés en oxygène lors de sa progression (22).

Ces remaniements vasculaires présentent un intérêt dans le cadre des traitements locaux par voie artérielle ainsi que des traitements anti-angiogéniques.

#### **c. Radioactivité et types de rayonnements**

La radioactivité est un phénomène physique au cours duquel des noyaux dits instables se transforment en un ou plusieurs autres noyaux plus stables.

Ce processus, aussi appelé désintégration radioactive, s'accompagne de l'émission de particules et d'énergie.

La mesure de l'activité d'une source radioactive s'effectue en Becquerels (Bq) qui est une unité de mesure correspondant à 1 désintégration par seconde.

Tout isotope radioactif est caractérisé par :

- son énergie, exprimée en électron-volt notée eV
- sa demi-vie, durée au bout de laquelle la moitié des noyaux d'un échantillon radioactif se sont désintégrés.

Sont résumés dans le tableau n°3 les principaux types de rayonnements, leur particule émise et certaines applications possibles dans le cadre de la médecine nucléaire.

A noter que certains isotopes peuvent émettre plusieurs types de rayonnements différents et donc avoir des applications multiples.

Type de rayonnement	Particule émise	Application en médecine nucléaire
<b>Radioactivité gamma (<math>\gamma</math>)</b> <i>Transition d'un noyau d'une haute énergie à un niveau d'énergie inférieur</i>	<b>Rayonnement électromagnétique</b> (photon de haute énergie)	<b>Diagnostique</b> La plupart des radio-pharmaceutiques utilisés en scintigraphie ( $^{99m}\text{Tc}$ lié aux macro-agrégats d'albumine dans le cadre du work up pré-embolisation par exemple)
<b>Radioactivité Béta + (<math>\beta^+</math>)</b> <i>Isotopes ayant un excès de protons</i>	<b>Positron</b> (puis 2 photons d'annihilation)	<b>Diagnostique</b> Tomographie par émission de position (TEP) (18F-FDG par exemple)
<b>Radioactivité Béta – (<math>\beta^-</math>)</b> <i>Isotopes ayant un excès de neutrons</i>	<b>Electron</b>	<b>Thérapeutique</b> Yttrium90, Iode131
<b>Radioactivité alpha (<math>\alpha</math>)</b> <i>Noyau lourd</i>	<b>Particule alpha</b> (noyau d'hélium 4)	<b>Thérapeutique</b> Radium223 (alpharadin dans le cancer de la prostate)
<b>Rayonnement continu de freinage (Bremsstrahlung)</b> <i>Résulte de la décélération d'un électron chargé lors de son passage à proximité d'un noyau atomique</i>	<b>Rayonnement électromagnétique</b>	<b>Diagnostique</b> Scintigraphie à l'Yttrium90
<b>Capture électronique</b> <i>Isotopes ayant un excès de protons, par capture d'un électron de son propre cortège électronique</i>	<b>Rayonnement électromagnétique</b>	<b>Diagnostique</b> Scintigraphie au Gallium 67

Tableau n°3: Principaux types de rayonnement et caractéristiques

#### d. Caractéristiques de l'Yttrium 90

L'Yttrium 90 noté  $^{90}\text{Y}$  est un isotope de l'Yttrium, élément chimique classé parmi les terres rares, émettant une particule  $\beta^-$  pour donner du Zirconium 90 noté  $^{90}\text{Zr}$ . Il existe également une faible part des désintégrations vers le premier niveau excité du Zirconium 90 (1790 keV) (23).

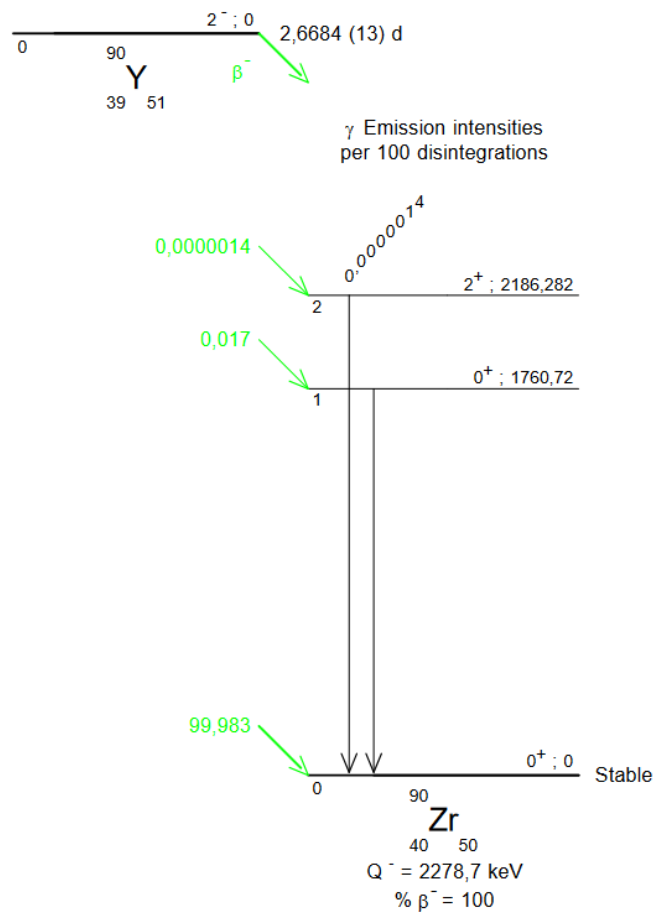


Figure n°4 : Schéma de décroissance de l'Yttrium90

La demi-vie de l'Yttrium 90 est de 64 heures.

L'énergie maximale emportée par la particule  $\beta^-$  est 2278,7 keV (2,28 MeV) pour une moyenne de 926,7 keV (0,93 MeV).

A ces niveaux d'énergie, le parcours des particules  $\beta^-$  dans les tissus est de 11 mm maximum et 4,1 mm en moyenne (24).

La désintégration vers le premier niveau excité du Zirconium 90 entraîne une émission  $\beta^+$  et  $\beta^-$  via le phénomène de création de paires, permettant ainsi une imagerie par tomographie par émission de positons (détection des émissions  $\beta^+$ ).

## e. Radiobiologie

La radiobiologie définit l'effet des rayonnements, principalement les rayonnements ionisants, sur les êtres vivants.

Un rayonnement ionisant est un rayonnement ayant une énergie suffisante pour ioniser les atomes qu'il traverse (formation d'ions ; atome ayant gagné ou perdu un ou plusieurs électrons).

Les effets biologiques dépendent du transfert linéique d'énergie : il s'agit du dépôt d'énergie par unité de distance sur le parcours de la particule, augmentant avec l'énergie, la masse et la charge de la particule.

Une particule avec un TLE élevé entrainera de nombreuses interactions sur une trajectoire plutôt rectiligne.

En déposant leur énergie dans les tissus, les rayonnements ionisants vont induire via la radiolyse de l'eau des effets sur l'ADN qui vont aboutir à des lésions de plusieurs types (notamment cassures simple et double brins, modifications de bases, sites abasiques, pontages ADN-ADN ou ADN-protéines) (25).

Ces lésions causant des défauts de réparation vont entraîner plusieurs effets dont la mort cellulaire, en particulier des cellules tumorales dont la rapidité de prolifération les rend bien plus sensibles à ces rayonnements que les cellules saines (26).

Dose absorbée : exprimée en Gray (Gy), c'est une grandeur physique mesurable représentant l'énergie absorbée (en Joules) en fonction de la masse de tissu (en kilogrammes).

Débit de dose : définit l'intensité d'irradiation c'est-à-dire l'énergie absorbée par unité de masse et de temps, mesuré en Gray par seconde (Gy/s).

On distingue deux types d'effets après exposition à des rayonnements ionisants (27).

Les effets aléatoires ou stochastiques ; tardifs, présents dès les faibles doses, qui ne se manifestent pas systématiquement mais dont le risque augmente avec la dose, se manifestant sous forme de cancers à distance de l'exposition.

Les effets déterministes ; pour les fortes doses, précoces, se manifestant systématiquement au-delà d'une dose seuil, de gravité proportionnelle à la dose reçue correspondant à des lésions cellulaires létales, se manifestant précocement avec la perte de fonction du tissu exposé (hématologique, gastro-intestinal par exemple). Ce sont ceux-ci qui sont recherchés dans les traitements utilisant des rayonnements ionisants.

#### **f. Radiothérapie « classique »**

La radiothérapie externe repose sur l'émission d'un faisceau de rayonnements ionisants de haute énergie, via un appareil externe.

Dans la pratique en oncologie, il existe plusieurs types d'appareils de radiothérapie utilisant des rayonnements différents, principalement des photons et des électrons.

Le plan de traitement repose sur un fractionnement de la dose administrée, avec plusieurs séances dans la semaine sur plusieurs semaines et des périodes de repos. L'objectif de ce fractionnement est de permettre aux tissus sains de se réparer.

Malgré les progrès technologiques en matière d'appareillage et planification, la radiothérapie externe présente l'inconvénient d'irradier les tissus sains pris dans le faisceau autour de la zone cible, pouvant entraîner des effets secondaires dépendant du type des structures concernées et de la dose administrée, et limitant les possibilités de traitements si le volume sain irradié est trop important.

L'un des risques de ce traitement dans le cadre des tumeurs hépatiques est la radiation induced liver disease (RILD), avec une dose moyenne au foie total considérée comme sûre jusque 30 Gy, en prenant en compte le fait que la tolérance hépatique diminue avec l'altération de la fonction hépatique (28).



## 2) Radioembolisation

### a. Principe du traitement

La radioembolisation (RE) repose sur le principe de vascularisation différentielle entre les tumeurs (artérielle préférentielle) et le foie sain (portale).

Elle consiste en une injection intra-artérielle hépatique de microsphères radioactives au cours d'une artériographie afin de délivrer une irradiation continue, à faible débit de dose.

Elle diffère de la chimio-embolisation (CE) intra artérielle sur 2 points principaux :

- le flux vasculaire n'est pas totalement embolisé et l'effet thérapeutique sur les tumeurs est principalement dû aux rayonnements plutôt qu'à l'effet embolique
- elle nécessite de préserver au maximum le flux vasculaire pour emmener les microsphères vers le lit capillaire tumoral, ce qui nécessite d'utiliser lors de l'artériographie des microcathéters souples qui ne peuvent pas être dirigés aussi loin en distalité que pour la CE.

La distribution des microsphères, que celle-ci soient en résine ou en verre, est capillaire, préférentiellement en périphérie des tumeurs avec une épargne du parenchyme sain à distance (29).

### b. Différents types de sphères

#### i. TheraSphere® (Boston Scientifics)

Microsphères constituées de verre, mesurant 20 à 30 µm de diamètre. L'Yttrium 89 est intégré au sein de la matrice en verre puis activé en Yttrium 90 dans un réacteur nucléaire.

Activité par sphère : 4534 Bq

Lors de la commande, des flacons de 3 à 20 GBq avec un intervalle de 0,5 GBq sont disponibles.

L'AMM définit les indications (30) (31):

- Traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires, de stade BCLC B/C, avec thrombose portale, chez des patients ayant un état général conservé, une fonction hépatique préservée, et non éligibles ou en échec au SORAFENIB.

- Métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique chez les patients ayant un état général conservé, en l'absence d'envahissement tumoral hépatique important ou de localisation extra-hépatique, réfractaires ou intolérants à l'ensemble des thérapeutiques IV et orales reconnues.

- Première ligne de traitement palliatif des cholangiocarcinomes intra-hépatiques naïfs, non résécables au diagnostic ou lors d'une récurrence après résection, avec ou sans association à une chimiothérapie, chez des patients présentant un état général préservé, une absence de diffusion extra-hépatique, une charge tumorale < 50% et un score Child-Pugh A-B.

## **ii. SIR-Spheres**

Microsphères de polymère d'acrylique, de 20 à 60 µm.

L'Yttrium 90 est attaché au groupe carboxylique à la surface du polymère.

Activité par sphère : 40 à 70 Bq

## **iii. QuiremSpheres**

Microsphères d'acide poly-L-lactique, de 15 à 60 µm.

L'Holmium 165 est intégré à la matrice puis activé en Holmium 166 par neutrons dans un réacteur nucléaire.

Les caractéristiques physiques de l'holmium 166 diffèrent de celles de l'yttrium 90 (demi-vie 26,8 heures, émetteur de rayonnement  $\beta^-$  et gamma).

Du fait de l'émission gamma, le work-up peut être réalisé directement avec une faible quantité de QuiremSphere.

## **c. Contre-indications (32)**

### **i. Absolues**

- Grossesse, allaitement
- Espérance de vie inférieure à 3 mois
- Insuffisance hépatique clinique (ascite, ictère, encéphalopathie)
- Maladie extra hépatique disséminée

- Activité extra hépatique mise en évidence à la scintigraphie pré traitement, ne pouvant être corrigée par technique angiographique

#### **ii. Relatives**

- Score de Child-Pugh supérieur à B7
- Charge tumorale intra hépatique élevée (cut off généralement à 50-70%)
- Charge tumorale extra hépatique élevée
- Thrombose portale faiblement ciblée scintigraphiquement ou thrombose du tronc porte
- Contre-indication à la cathérisation hépatique
- Shunt pulmonaire entraînant une dose au poumon supérieure à 30 Gy par session ou supérieure à 50 Gy cumulativement

#### **d. Procédure détaillée**

##### **i. Clinique et biologique**

L'indication de traitement posée en RCP, le patient bénéficie au préalable d'une évaluation de l'état général, détermination des lésions cibles et stadification en imagerie, un bilan biologique avec notamment enzymes hépatiques, bilirubine, albumine, numération de formule sanguine, coagulation, fonction rénale.

##### **ii. Imagerie pré traitement**

Une imagerie pré-traitement par scanner avec injection de produit de contraste ou IRM dans les 30 jours précédant la procédure est recommandée pour calcul du volume tumoral, stadification et identification de l'anatomie artérielle hépatique et ses variantes.

Une scintigraphie hépatobiliaire pré thérapeutique peut être réalisée chez les patients avec traitement partiel prévu, pour quantifier la fonction du futur foie restant (33).

### **e. Work-up**

Le traitement par radio-embolisation nécessite une phase de planification appelée work-up, afin d'évaluer la vascularisation de la ou des lésions cibles, et simuler le traitement par microsphères en substituant celles-ci par des macro-aggrégats d'albumine marqués au Technetium 99m (MAA) et calculer l'activité nécessaire pour atteindre des doses satisfaisantes.

Cette phase consiste en une angiographie réalisée en salle de radiologie interventionnelle où est étudiée l'anatomie vasculaire hépatique et la vascularisation de la ou des lésion(s) cible(s). On recherche un rehaussement extra hépatique, en particulier digestif, dont l'artériole pourrait être éligible à une embolisation radiologique (34).

Une imagerie par cone beam CT ou par scanner interventionnel (si disponible) est utilisée afin de déterminer plus précisément la ou les artères vascularisant le volume cible. Lors de la procédure, le radiologue détermine le positionnement du microcathéter qui permettra le meilleur ciblage tumoral. Le médecin nucléaire injecte les MAA dans le microcathéter.

Après le retrait du matériel radiologique et la compression du point de ponction, le patient est transporté dans le service de médecine nucléaire pour réaliser une scintigraphie, recommandée dans l'heure qui suit l'injection des MAA.

La scintigraphie comprend la réalisation d'une image planaire et d'une tomoscintigraphie (SPECT/CT) centrées sur le foie et les poumons. Elle a plusieurs objectifs :

#### **i. Recherche et quantification du shunt hépto-pulmonaire**

Celui-ci est causé par des shunts artério-veineux hépatiques et sera visible lors de la scintigraphie en raison du passage des MAA ; qui court-circuitent les capillaires hépatiques, passent dans la circulation veineuse, puis artérielle pulmonaire, puis sont bloqués dans les capillaires pulmonaires.

Ce shunt peut être quantifié à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Lung shunt fraction} = \frac{\text{Lung counts}}{\text{Lung} + \text{Liver counts}}$$

## ii. Recherche d'activité extra-hépatique, notamment digestive

En cas de passage des microsphères dans la circulation gastro-intestinale il existe un risque de complications significatif, notamment de cholecystite radique, ulcères gastriques ou intestinaux, pancréatite aiguë (35).

## iii. Détermination de l'activité de Therasphères® à injecter : planification du traitement et dosimétrie (36)

Lors du work-up, on estime les doses reçues par les tissus pour une activité donnée afin de déterminer l'activité à injecter.

A partir de la valeur du shunt pulmonaire, on peut déterminer la dose reçue par les poumons pour une activité donnée de microsphères.

Une dose aux poumons > 30 Gy par session ou > 50 Gy en cumulatif constituent une contre-indication relative. La contre-indication est relative et non absolue car c'est l'imagerie planaire qui est utilisée pour le calcul du shunt pulmonaire et celui-ci est surestimé en absence de correction d'atténuation et de correction de dispersion.

La tolérance de la dose pulmonaire a été établie empiriquement en utilisant la scintigraphie planaire (37). En cas de shunt significatif (> 10%) sur les images planaires, une SPECT/CT avec correction d'atténuation et correction de dispersion est recommandée (32).

La dose reçue par les tissus pour une activité donnée est calculée par la formule simplifiée du MIRd (38):

$$D(\text{Gy}) = \frac{50(\text{J/GBq}) \times A(\text{GBq})}{M(\text{kg})}$$

D dose absorbée du compartiment, A activité du compartiment sélectionné, M masse du compartiment.

La masse est approchée par le volume déterminé sur l'imagerie (TDM, IRM, PET ou SPECT).

La dosimétrie peut être plus ou moins complexe :

- uni-compartimentale : on détermine la dose moyenne au volume perfusé et la dose au foie total. Ce type de dosimétrie ne tient pas compte de la distribution de l'activité dans la tumeur vs le foie sain. Elle vise essentiellement à limiter la toxicité, avec un risque de sous-dosage à l'échelle individuelle.
- multi-compartimentale : dose moyenne évaluée séparément pour plusieurs compartiments dont les volumes doivent être déterminés : tumeur (contourage sur le scanner multiphasique), volume perfusé (segmentation sur la SPECT/CT), volume de foie sain perfusé et volume de foie sain total (déterminés par opérateurs boléens sur les autres volumes).
- dosimétrie basée sur le voxel : par analogie avec la radiothérapie externe, elle calcule la dose reçue par chaque voxel. Elle permet de prendre en compte l'hétérogénéité de répartition de l'activité dans la tumeur, et potentiellement de prédire l'efficacité du traitement. Mais son rôle est débattu et elle n'est pas implémentée en routine clinique.

Calcul basée sur dose moyenne absorbée à la cible :

$$A(GBq) = \frac{Dose\ désirée(Gy) \times M_{cible}(kg)}{50(J/GBq)}$$

Plusieurs études randomisées (SARAH, SIRveNIB) n'avaient pas montré de gain significatif en survie pour les patients ayant bénéficié de radioembolisation (seule ou en association avec le SORAFENIB) versus SORAFENIB seul et seulement 2 études, rétrospectives, avaient été réalisées afin d'évaluer l'impact d'une dosimétrie personnalisée.

L'étude DOSISPHERE a permis de montrer l'intérêt de la dosimétrie personnalisée (39). Cette étude de phase 2, randomisée, multicentrique compare une dosimétrie standard versus personnalisée chez les patients atteints de CHC. Elle a mis en évidence un taux de réponse

significativement plus élevé ainsi qu'un gain en survie globale dans le groupe dosimétrie personnalisée où les tumeurs devaient recevoir une dose > 205 Gy (26,6 mois vs 7,1 mois dans le groupe dosimétrie standard ; HR : 0,33 ; p = 0,0029).

#### **f. Traitement**

Le délai recommandé entre le work-up et le traitement est idéalement de 2 semaines, dans des conditions identiques notamment le positionnement du cathéter.

Injection de 1,2 à 8 millions de Theraspheres® (3 GBq à 20 GBq), avec un volume de sérum salé de 20 à 60 ml, à la main, classiquement en 5 minutes et en respiration libre.

On réalise une imagerie post traitement en scintigraphie planaire et tomoscintigraphie couplée au scanner grâce aux rayonnements continus de freinage (ou Bremsstrahlung) émis par les atomes d'Yttrium 90.

Bien qu'en très faible proportion par rapport au rayonnement  $\beta^-$ , le rayonnement  $\beta^+$  issu de la création de paires permet de réaliser une imagerie TEP, qui rend possible une imagerie quantitative et des calculs dosimétriques post-thérapeutiques afin de déterminer la dose réellement reçue par la tumeur et les tissus.

Plusieurs études ont rapporté des divergences en termes de dosimétrie entre les paramètres prédits par les MAA et les doses réellement reçues en fonction de la répartition des microsphères (40).

Les facteurs responsables sont :

- opérateurs-dépendant : incertitude sur la stabilité des MAA après marquage, différence dans le positionnement du cathéter (en particulier si proche d'une bifurcation artérielle), type de cathéter, vitesse d'injection, spasme artériel, intervalle prolongé entre la simulation et le traitement.
- non opérateurs dépendant : taille et distribution différente des particules injectées entre MAA et microsphères, nombre différent de particules injectées entre la simulation et le

traitement, différent type de tumeur (CHC vs métastases), taille de la tumeur (risque de reflux pour les petites lésions, effet de volume partiel pour les lésions < 2 cm).

#### **g. Objectifs du traitement**

Le traitement peut être réalisé à visée curative. L'équipe de Salem et al a publié plusieurs études dans ce sens (41) (42). On peut envisager une segmentectomie radicale si la maladie est localisée (une seule tumeur ou tumeur confinée à 2 segments ou moins) avec application d'une dose absorbée ablative ou une lobectomie radicale si la maladie est unilobaire, avec comme objectif un contrôle de la maladie suffisamment prolongé pour permettre une hypertrophie controlatérale du futur foie restant, afin de rendre possible la résection.

Le traitement peut aussi être réalisé à visée palliative pour les maladies multifocales unilobaire ou bilobaire et en cas d'invasion vasculaire, afin de retarder la progression

#### **h. Radioprotection**

Pour l'Yttrium 90, 90% de l'énergie émise est déposée dans un rayon de 4,9 mm, limitant donc la dose reçue par le patient au niveau du corps entier et n'imposant pas des mesures de radioprotection strictes. Par ailleurs, il n'y a pas d'excrétion des microsphères et il n'y a donc pas de risque de contamination secondaire du patient ou de son entourage.

La dose reçue, notamment aux doigts pour les opérateurs reste bien en dessous des limites légales (500 mSv) et ce même en cas de procédures répétées (43) (44).

Les sondes et cathéters, champs opératoires et tubulures utilisés pour l'injection des microsphères ainsi que le flacon qui les contenait sont collectés à la fin de la procédure afin de suivre un circuit spécifique pour les déchets radioactifs. Enfin on vérifie l'absence de contaminations des extrémités des personnes qui interviennent lors de la préparation et de l'administration (radiologue, médecin nucléaire et radiopharmacien).



### **i. Effets secondaires**

Ceux-ci sont communs à l'Y<sup>90</sup> et l'Ho<sup>166</sup> (32) et résumés dans le tableau n°4.

> 10% d'incidence habituellement faible à modérés	< 5% d'incidence Sévères
<ul style="list-style-type: none"><li>- Fatigue</li><li>- Douleur abdominale</li><li>- Nausées</li><li>- Hyperthermie</li><li>- élévation transitoire des enzymes hépatiques</li><li>- Diminution transitoire des lymphocytes</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Maladie hépatique induite par radioembolisation (REILD), typiquement dans les 2-6 mois post traitement (sans preuve d'une progression) : hyperbilirubinémie, hypo albuminémie, ascite</li><li>- Irradiation non extra hépatiques : gastrite radique, ulcération gastro intestinale, saignement gastro intestinal haut, pancréatite</li></ul>

Tableau n°4: Effets secondaires de la radioembolisation

La bonne planification du traitement permet de réduire l'apparition de complications grade 3 ou supérieur à moins de 9% des patients (35).

### **j. Suivi post thérapeutique**

La réévaluation clinique et biologique est peu détaillée et recommandée environ 2 à 4 semaines après le traitement. L'un des principaux enjeux est de s'assurer de l'absence de complication post traitement, en particulier de RILD se manifestant par une hyperbilirubinémie, hypoalbuminémie, ascite chez des patients en réponse.

Concernant la réévaluation morphologique dans le cadre des CHC, il a été démontré la supériorité des critères RECIST modifiés car ceux-ci prennent en compte la nécrose et la dévascularisation tumorale, par rapport aux critères RECIST uniquement basés sur la taille, et devraient être utilisés lors de l'évaluation de la réponse selon les dernières recommandations EANM.

Celle-ci est recommandée tous les 3 mois post traitement, par scanner multi-phasique ou IRM (36) (32).

### **k. Apport de la TEP**

La TEP au 18F-FDG pourrait présenter un intérêt dans le cas des tumeurs avides de 18F-FDG d'une part en pré thérapeutique, dans le cadre du bilan d'extension et d'autre part dans

l'évaluation de la réponse métabolique après radioembolisation, 4 à 6 semaines après traitement donc plus précocement que sur l'imagerie morphologique (2 à 3 mois) (45) (32).

Cependant, du fait de la faible avidité des CHC pour le 18F-FDG, les études concernant l'évaluation de la TEP au 18F-FDG en post thérapeutiques ont été réalisées dans le cadre du traitement des métastases intra-hépatiques de cancers colorectaux.

La relation entre la dosimétrie post thérapeutique, en imagerie scintigraphique (46) ou tomographique à émission de positons (47) et la réponse tumorale a été évaluée sur plusieurs cohortes de patients et pourrait présenter un intérêt dans la prédiction de la réponse tumorale en fonction de certains paramètres de dose à la tumeur (notamment la dose absorbée moyenne ou la dose efficace biologique).

## **I. Covid**

Durant la pandémie de Covid19 un des avantages théorique de la radioembolisation par rapport à des procédures telles que la radiofréquence pour les petites lésions était l'absence d'anesthésie générale, limitant non seulement le risque de contamination du personnel mais aussi ne nécessitant pas la mobilisation de lits en service d'anesthésie réanimation. Pour autant en 2020, l'EASL-ESCMID ne préconisait pas de changement des pratiques lors des pandémies de Covid19 (48).

### **III) Objectifs**

L'étude DOSISPHERE a représenté un changement majeur dans la pratique de la radioembolisation, notamment en montrant que la réalisation d'une dosimétrie personnalisée avec dose à la tumeur > 205 Gy était associée à une augmentation de la réponse et de la survie, contrairement aux études de phase 3 antérieures, négatives.

Ce travail s'est appliqué à étudier la pratique de la radioembolisation au CHU depuis ses débuts en 2017 à aujourd'hui, pour la confronter aux recommandations de bonne pratique, mettre en évidence les changements qui se sont opérés au fil du temps et en évaluer l'impact sur la prise en charge des patients.

# Matériel et méthode

## 1) Population

La population incluse est constituée des patients pris en charge au CHRU de Lille pour une tumeur hépatique primitive chez qui l'indication d'un traitement par radio-embolisation par Theraspère® a été validée en réunion de concertation pluri-disciplinaire des tumeurs hépatiques du CHRU de Lille, ayant réalisé le work-up, et disposant d'au moins un examen de réévaluation.

## 2) Recueil de données

Les données relatives aux patients et à leur histoire médicale ont été recueillies via les comptes-rendus de RCP, les courriers médicaux et les résultats d'examens biologiques et d'anatomopathologie disponibles dans le logiciel Sillage (SIB). Les données relatives aux artériographies, aux scintigraphies, et au suivi en imagerie ont été recueillies via les comptes-rendus d'examens et si besoin complétés par une relecture séniorisée (CB). Les données relatives à la dosimétrie ont été recueillies via le logiciel Simplicity.

Chaque patient a été numéroté, allant de 1 à 40, et pour chacun d'entre eux nous avons recueilli les données suivantes :

### a. Données générales

- Date de naissance
- Âge, au moment du traitement
- Sexe
- Poids (kg)
- Performans Status (score OMS)

### b. Données relatives à la fonction hépatique

- Score de fibrose
- La présence ou absence de cirrhose

- Score de Child Pugh chez les patients cirrhotiques
- Etiologie de l'hépatopathie : consommation d'alcool, infection virale par le VHB ou le VHC, présence d'une stéato-hépatite non alcoolique (NASH)
- Paramètres biologiques (indiqués dans le compte-rendu de RCP validant l'indication de RE ou du plus proche prélèvement) : bilirubinémie (mg/l), albuminémie (g/l), taux de prothrombine (TP) (%)

### **c. Données relatives à la tumeur**

- Date du diagnostic : date de la biopsie identifiant le carcinome hépatocellulaire, ou, à défaut, de la RCP validant le diagnostic de carcinome hépatocellulaire en imagerie
- Taille de la tumeur (mm)
- Présence ou absence d'une thrombose porte et son extension : VP1 thrombus distal n'atteignant pas une branche de 2nd ordre, VP2 : thrombus dans une branche de 2nd ordre, VP3 thrombus de la branche porte droite ou gauche et VP4 : thrombus du tronc porte.
- Segment(s) hépatique(s) concerné(s)
- Présence ou absence de nodules secondaires au contact (nodules filles) ou à distance (nodule hépatique à distance) de la lésion cible
- Histologie si réalisée
- Score BCLC

### **d. Paramètres du Work Up pré thérapeutique**

- Date
- Radiologue réalisant le geste
- Taille du microcathéter utilisé
- Gestes complémentaires réalisés pendant l'artériographie (embolisations, utilisation de vasoplégiques...)
- Nombre de pédicules artériels ayant reçu une injection de <sup>99m</sup>Tc-MAA (MAA)

- Activité de MAA injectée
- Délai entre injection et réalisation des images scintigraphiques
- Volumes (foie total, tumeur, foie perfusé, foie sain perfusé) et réserve hépatique
- Degré de shunt hépato-pulmonaire
- Dose planifiée : au foie total, à la tumeur, au foie perfusé, au foie sain perfusé, au foie sain, aux poumons
- Pourcentage de tumeur non couverte en cas de couverture incomplète
- Absence ou présence d'activité extra-hépatique et site concerné.
- Objectif thérapeutique (traitement lobaire, segmentaire)
- Caractères complet ou incomplet de la couverture tumorale, du thrombus porte, et homogénéité (évaluée visuellement)

Pour les patients chez qui le work-up a été réalisé mais non suivi d'un traitement, la raison du non-traitement a été documentée et les éléments dosimétriques n'ont pas été recueillis.

#### **e. Paramètres du traitement**

- Date du traitement par Therasphères®
- Délai entre work-up et traitement
- Radiologue réalisant le geste
- Taille du cathéter utilisé
- Présence ou absence de geste complémentaire pendant l'artériographie
- Activité planifiée (GBq), activité injectée (GBq) et % de différence entre activité prévue et injectée
- Absence ou présence d'activité extra hépatique et site concerné.
- Concordance entre la répartition des MAA lors du work-up et des microsphères lors du traitement

#### **f. Tolérance**

- Effets secondaires cliniques gradés selon le CTAEC version 5.0 (douleur, asthénie, nausées, anorexie, perte de poids, cholecystite, pancréatite, ulcère, pneumopathie)
- Effets secondaires biologiques (insuffisance hépato-cellulaire, cytolyse, hypoalbuminémie, lymphopénie)
- Éventuelle hospitalisation suite à un effet secondaire
- Score OMS à 3 mois

#### **g. Efficacité**

- Taille de la tumeur et le % de diminution par rapport au scanner pré-traitement
- Dévascularisation de la tumeur (%)
- Réponse à 3 mois (complète, partielle, stable, progression) selon les critères mRECIST
- Meilleure réponse évaluée au cours du suivi
- Date de la progression (évaluée entre la date du traitement et la date de l'évènement)
- Mode de progression : local (= au sein du volume traité) ou à distance (= en dehors du volume traité)
- Délai entre le traitement et la progression
- Devenir du patient et thérapeutiques ultérieures
- Date de dernières nouvelles
- Date de décès

### **3) Conformité aux recommandations**

Les paramètres techniques de l'artériographie, de la scintigraphie lors du work-up et de la dosimétrie ont été comparés aux recommandations de l'European Association of Nuclear Medicine (EANM) publiées en 2022 (32).

#### **4) Statistiques**

Les variables quantitatives ont été décrites par leur médiane et les intervalles inter-quartiles.

Pour les comparaisons de variables quantitatives, un test de Mann-Whitney a été réalisé, avec un risque alpha à 5 %.

Pour les tests de corrélation, un test de Spearman a été réalisé (risque alpha à 5 %).

Les survies médianes et leurs intervalles de confiance à 95 % ont été estimés selon la méthode de Kaplan-Meier.



# Résultats

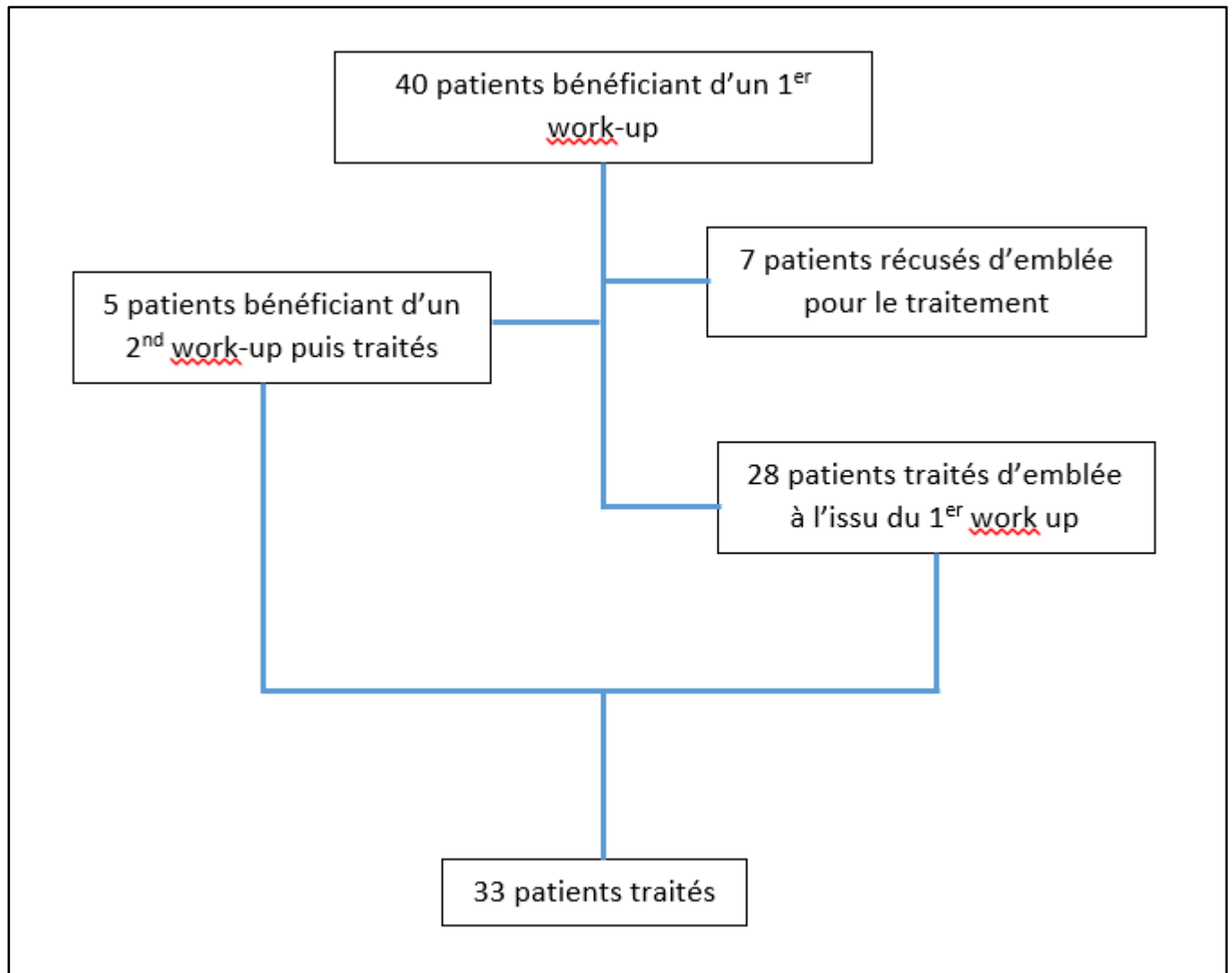


Figure n°5 : Diagramme de flux de la population incluse dans l'étude

## 1) Population

Les caractéristiques des 40 patients inclus sont résumées dans le tableau n°5.

### a. Caractéristiques cliniques

L'âge des patients était compris entre 53 ans et 83 ans pour une médiane de 68,5 ans.

Notre population était constituée de 34 hommes et 6 femmes.

L'état général était globalement conservé au diagnostic (OMS 0 pour 30 patients, OMS 1 pour 9 patients et OMS 2 pour 1 patient).

### b. Hépatopathies

Sur les 40 patients inclus, 26 présentaient une cirrhose soit 65% de l'effectif.

Les scores de fibrose retrouvés étaient 1 F0, 2 F0/F1, 3 F1, 2 F2, 4 F3, 1 F3/F4 et 5 F4, celui-ci n'a pas été documenté chez 22 patients (19 cirrhotiques et 3 non cirrhotiques).

Parmi les étiologies des hépatopathies, l'alcool était la plus représentée (n = 21), l'infection virale était présente chez 9 patients (1 infection VHB active, 2 infections VHB non actives, 6 infections VHC non actives), une NASH était retrouvée chez 13 patients et une hémochromatose chez 1 patient.

Parmi les patients cirrhotiques, un score de Child Pugh A5 était retrouvé chez 18 patients, A6 chez 6 patients et B7 chez 2 patients.

### c. Caractéristiques tumorales

Une preuve histologique a été recueillie chez 19 patients (47,5%), retrouvant un CHC bien différencié dans 6 cas (15%), CHC moyennement différencié dans 5 cas (12,5%), CHC sans autre précision dans 7 cas (17,5%), et cholangiocarcinome chez une patiente.

Le score BCLC était B chez 19 patients et C chez les 20 autres patients, aucun patient inclus n'était au stade 0/A ou D.

Quinze patients présentaient, outre la lésion cible à traiter par radioembolisation, un ou plusieurs autres nodules de CHC : 11 nodules fille et 6 au moins 1 nodule à distance.

Il existait une thrombose porte chez 17 patients dont les classements étaient 6 VP1, 2 VP2, 9 VP3.

<b>Clinique</b>	
Âge (min, max, mediane)	53 ans – 83 ans (68,5)
Sexe	
- Homme / Femme (n, %)	34 (85%) / 6 (15%)
- Sex ratio H/F	5,6
Poids (min, max, mediane)	59 kg – 120 kg (87,5)
<b>Hépatopathie</b>	
<b>Cirrhose</b>	
- Présente (n, %)	26 (65%)
- Absente (n, %)	14 (35%)
<b>Child-Pugh</b>	
- A5 (n, %)	18 (69%)
- A6 (n, %)	6 (23%)
- B7 (n, %)	2 (8%)
<b>Etiologies</b>	
- Alcool (n, %)	21 (52,5%)
- VHB ou VHC (n, %)	9 (22,5%)
- NASH (n, %)	13 (32,5%)
- Hémochromatose (n, %)	1 (2,5%)
<b>BCLC</b>	
- A (n, %)	0 (0%)
- B (n, %)	19 (47,5%)
- C (n, %)	20 (50%)
- Non applicable (Cholangiocarcinome) (n, %)	1 (2,5%)
<b>Anatomopathologie</b>	
- Sans histologie (n, %)	21 (52,5%)
- CHC sans précision (n, %)	7 (17,5%)
- CHC moyennement différencié (n, %)	5 (12,5%)
- CHC bien différencié (n, %)	6 (15%)
- Cholangiocarcinome (n, %)	1 (2,5%)
<b>Taille (mm)</b>	70 [55-90]
<b>Thrombose porte</b>	
- VP1 (n, %)	6 (15%)
- VP2 (n, %)	2 (5%)
- VP3 (n, %)	9 (22,5%)
- VP4 (n, %)	0
- Absente (n, %)	23 (57,5%)

Tableau n°5: Caractéristique de la population

## 2) Données du work-up

Parmi les 40 patients inclus, 5 patients ont eu un premier work-up sans aboutir à un traitement, puis un second work-up permettant un traitement (7 jours plus tard chez 1 patient et 14 jours plus tard chez 4 patients).

Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau n°6.

	Work Up 1	Contre indication au traitement	Work Up 2	Traitement rendu possible
Patient n°2	Abord segmentaire de la branche droite	Couverture tumorale incomplète	Abord segmentaire branche gauche	Injection de 100% de l'activité de MAA
Patient n°14	Abord de la branche droite	Couverture tumorale incomplète	Abord branche droite + branche gauche	Injection de 50% + 50% de l'activité
Patient n°15	Vascularisation de la tumeur par une branche phrénique	Dosimétrie défavorable	Embolisation de la branche phrénique	Dosimétrie favorable
Patient n°18	Abord de la branche droite comportant 3 pédicules à visée tumorale	Dosimétrie défavorable	Cathétérisme sélectif de 2 pédicules	Injection de 25% + 75% de l'activité
Patient n°32	Abord d'un pédicule tumorale principal et projet de chimioembolisation d'un pédicule accessoire	Couverture tumorale incomplète	Abord des 2 pédicules	Injection de 80% (principal) + 20% (accessoire) de l'activité

Tableau n°6 : Résumé des work up chez les patients traités à l'issu du second

Chez 1 patient, devant l'efficacité partielle d'une première radio-embolisation un second work up avait été réalisé dans un objectif de re-traitement, sans succès.

### a. Artériographie

#### i. Matériel

Les tailles des microcathéters utilisés étaient 2.0F, 2.4F, 2.7F, 2.8F

Celle-ci n'était pas précisée dans 21 cas.

## ii. Gestes complémentaires

Lors de l'artériographie de la phase de work-up, 6 patients ont nécessité un geste supplémentaire :

- Embolisation de l'artère cystique (patients n°18, n°25 et n°36)
- Embolisation d'une artère à destinée du segment I (nécrotique suite à une première radioembolisation) (patient n°8)
- Embolisation d'une artère diaphragmatique à destinée tumorale (patients n°15 et n°36)
- Utilisation de vasoplégique (Isosorbide Dinitrate (Risordan®)) devant un spasme de branches artérielles distales avant d'injecter les MAA<sup>99m</sup>Tc (patient n°31).

## iii. Choix du site d'injection

Le cathéter était positionné pour un traitement lobaire chez 17 patients et pour un traitement segmentaire ou bisegmentaire chez 15 patients. Chez une patiente atteinte de cholangiocarcinome, le cathéter était positionné successivement dans la branche gauche puis la branche droite de l'artère hépatique afin de couvrir la tumeur positionnée sur les 2 lobes hépatiques.

L'injection des MAA<sup>99m</sup>Tc a été réalisée au sein d'un pédicule artériel unique (abord simple) dans 27 cas (67,5%) et au sein de 2 pédicules artériels afin de mieux couvrir la tumeur (abord double) dans 13 cas (32,5%).

Pour les traitements réalisés avant 2021, l'abord était simple dans 12 cas sur 12 alors que pour les traitements réalisés à partir de 2021, l'abord était simple dans 10 cas sur 21 et double dans les 11 autres.

Le nombre de patients traités, la sélectivité du traitement et le nombre d'abords doubles en fonction de l'année sont indiqués dans le tableau n°7.

	Avant 2020	2020	2021	1er quadrimestre de 2022
Nb patients	4	8	14	7
lobaire	3	6	5	3
segmentaire	1	2	9	3
Nb abord doubles	0	0	6	5

Tableau n°7: Type d'abord, objectif de traitement et nombre de patients traités en fonction de l'année

## **b. Scintigraphie**

### **i. Paramètres techniques**

L'activité de MAA<sup>99m</sup>Tc médiane injectée lors du work-up était de 197 MBq [185 – 205 MBq].

Le délai injection-acquisition médian était de 36 min [28 – 49 min], avec un délai minimal de 19 min et un délai maximal de 95 min.

### **ii. Activité extra-hépatique**

Le shunt pulmonaire, évalué sur les images planaires, était compris entre 0% et 40% avec une médiane de 3,5% [2,2 – 5]. Il était supérieur à 10% chez 4 patients. Aucun patient n'a bénéficié d'un calcul du shunt pulmonaire par SPECT-CT.

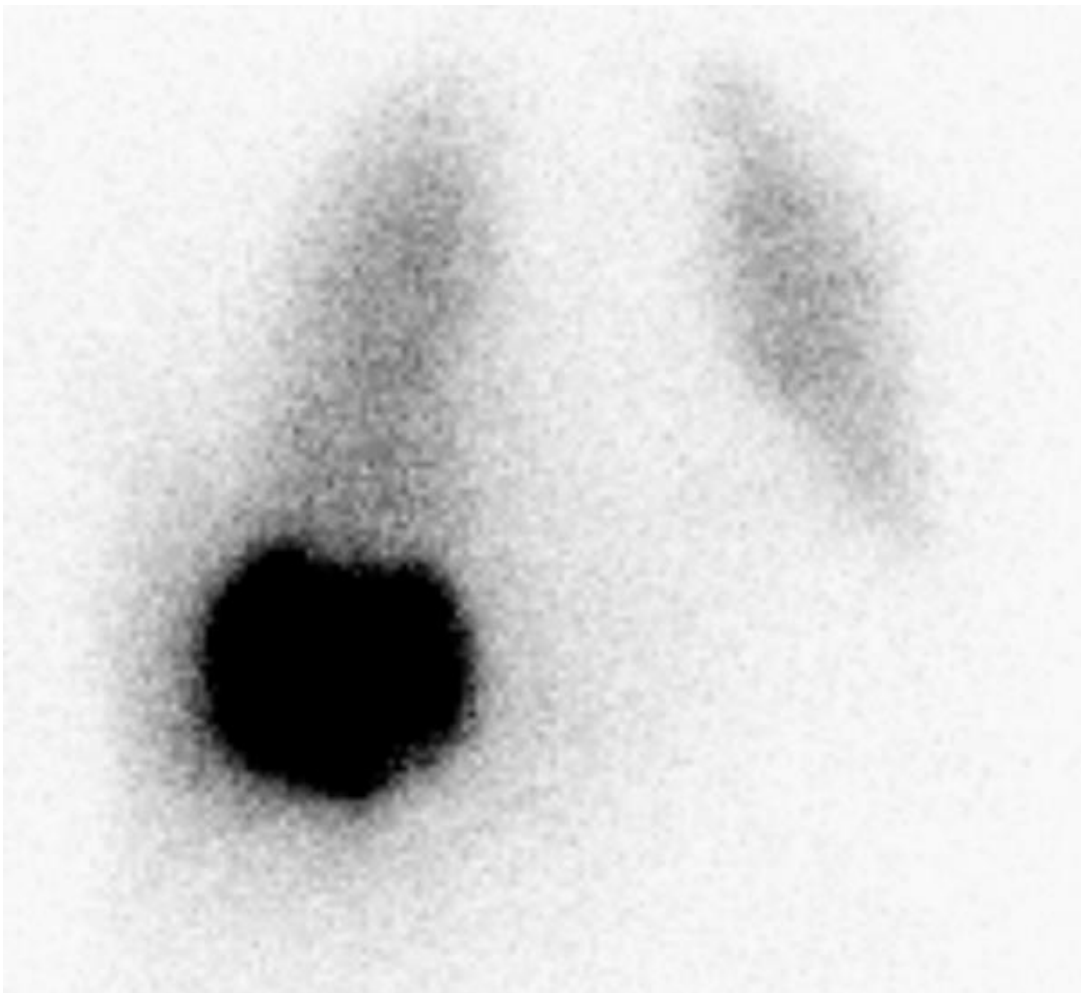


Figure n°6 : Exemple de shunt pulmonaire en imagerie planaire (patient n°15 ; shunt : 13% et dose au poumon : 13,7 Gy)

Hormis le shunt pulmonaire, une activité extra-hépatique était retrouvée chez 7 patients :

- En regard de l'artère ombilicale chez 4 patients.
- De la paroi de la vésicule biliaire chez 1 patient (qui a ensuite bénéficié d'une embolisation de l'artère cystique lors du geste de RE).
- Du tronc porte et de structures digestives et pancréatiques chez 2 patients, ce qui a contre-indiqué la RE.

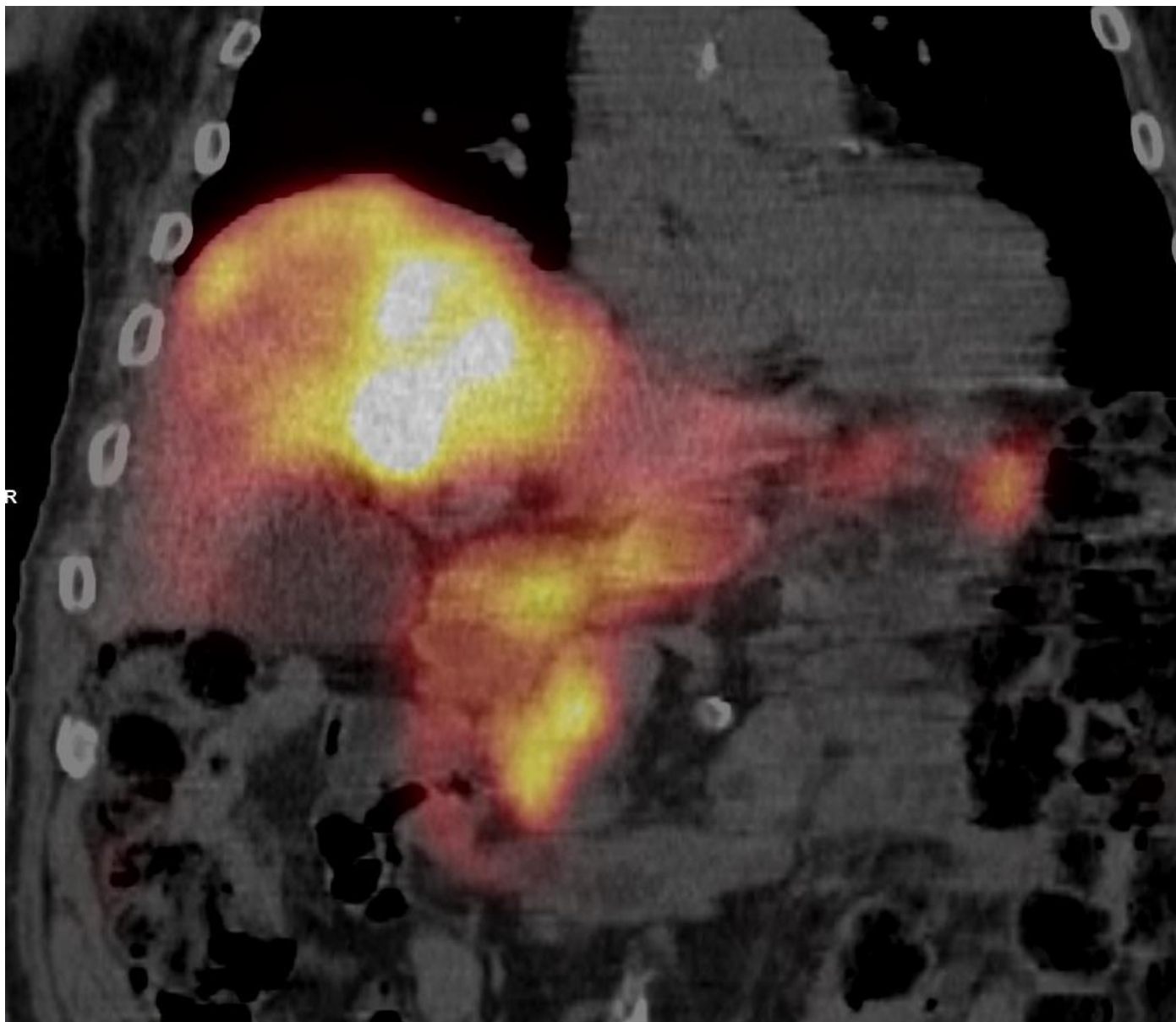


Figure n°7 : Patient n°38 ; Shunt digestif en SPECT-CT au MAA, accumulation au sein du duodénum, pancréas, estomac.

### iii. Décision de traitement

Chez 7 patients, le traitement par radio-embolisation a été refusé à l'issue du work-up. Les raisons de ces annulations sont résumées dans le tableau n°8.

Causes	Nombre
Couverture tumorale insuffisante	2
Dosimétrie non favorable	3
Shunt pulmonaire important	1
Fixation digestive	1

Tableau n°8 : Causes d'annulation du traitement à l'issue du work-up



Un patient a été récusé en 2017 puis 2 patients en 2019, 2020 et 2021, aucun patient n'a été récusé au premier quadrimestre 2022.

### 3) Dosimétrie

#### a. Volumes traités

Les données de volumétrie hépatique sont résumées dans le tableau n°9

	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum	Maximum
Volume du foie total (cm <sup>3</sup> )	1913	1685 - 2245	993	3181
Volume tumoral (cm <sup>3</sup> )	183	102 - 330	41	932
Volume de foie perfusé (cm <sup>3</sup> )	618	374 - 1011	207	1641
Volume de foie sain perfusé (cm <sup>3</sup> )	344	251 - 561	83	1311
Réserve hépatique (%)	64	53 - 75	30	89

Tableau n°9 : Données volumétriques hépatiques

Le pourcentage médian d'atteinte hépatique par la tumeur était de 10,8 % [4,4 - 15,7], avec des valeurs allant de 2,3 à 48,7 %.

## b. Paramètres dosimétriques

Dans le tableau n°10 figurent les doses planifiées aux volumes cibles (foie total, tumeur, volume perfusé, volume perfusé sain, foie sain et poumons).

	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum	Maximum
Dose foie total (Gy)	69	58 - 79	21	150,3
Dose tumeur (Gy)	301	255 - 399	184	770
Dose volume perfusé (Gy)	217	150 - 289	81	455
Dose volume perfusé sain (Gy)	147	114 - 224	34	386
Dose foie sain (Gy)	37	24,9 - 52,1	8,9	89
Dose aux poumons (Gy)	5,0	3,3 - 6,8	0,0	29

Tableau n°10 : Doses planifiées aux différents volumes

Dans le tableau n°11 figurent les doses prévues à la tumeur et au foie sain perfusé (médianes) quand l'injection a été réalisée par abord simple vs abord double.

	Abord simple	Abord double
Dose à la tumeur (Gy)	300	332
Dose au foie sain perfusé (Gy)	163	123

Tableau n°11 : Doses médianes planifiées à la tumeur et au foie sain perfusé en fonction du type d'abord

Les doses prévues à la tumeur, au foie perfusé et au foie sain en fonction du projet thérapeutique, traitement lobaire versus segmentaire sont résumées dans le tableau n°12. Pour la patiente porteuse d'un cholangiocarcinome le traitement est noté complexe en raison d'une lésion étendue sur le lobe gauche et droit.

	n	Dose à la tumeur (Gy)	Dose au foie perfusé (Gy)	Dose au foie sain (Gy)
Traitements lobaires	17	279 [238 – 318] 204 - 770	190 [138 – 239] 109 - 455	44 [36 – 53] 15 – 89
Traitements segmentaires	15	383 [300 – 422] 184 - 642	228 [175 – 314] 81 - 389	28 [21 – 44] 9 – 86
Traitement complexe (cholangiocarcinome)	1	402	288	27

Tableau n°12: Dosimétrie en fonction de l'objectif du traitement

Pour les traitements lobaires, la médiane de dose au foie total était de 70 Gy [59 – 84] avec un maximum de 123 Gy.

### c. Evolution au cours du temps

La figure n°8 montre l'évolution au cours du temps des doses planifiées devant être reçues par les volumes cibles.

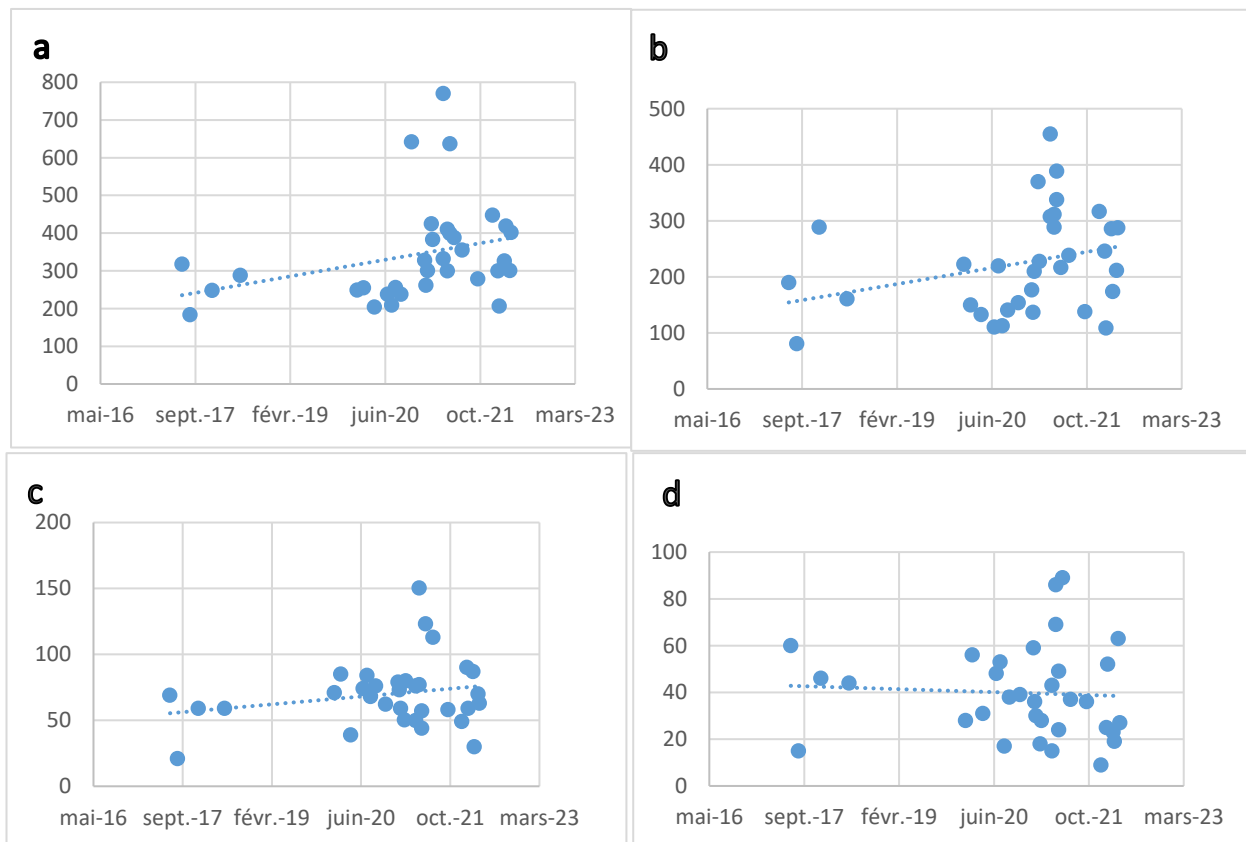


Figure n°8 : Évolution au cours du temps de la dose (Gy) prévue aux différents compartiments (a : à la tumeur, b : au volume perfusé, c : au foie total, d : au foie sain)

	r	p
<b>dose à la tumeur</b>	<b>0,49</b>	<b>0,004</b>
<b>dose au foie perfusé</b>	<b>0,35</b>	<b>0,04</b>
dose au foie perfusé sain	0,18	0,34
dose au foie sain	- 0,11	0,52
dose au foie total	0,07	0,68

Tableau n°13 : Tests de corrélation entre la dose aux volumes cibles et la date du traitement (test de Spearman)

La dose à la tumeur et au foie perfusé augmente significativement au cours du temps ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,004$  et  $r = 0,35$  ;  $p = 0,04$ ), sans modification significative de la dose au foie sain.

A partir du 27/08/2020, une RCP des tumeurs hépatiques a eu lieu dans l'intervalle entre le work-up et le traitement afin de valider ou non l'activité à injecter en fonction de la dose aux différents volumes cibles, concernant au total 26 patients (23 traités, 3 non traités).

## 4) Traitement

### a. Réalisation de l'artériographie

Le délai entre la réalisation du work-up et le traitement était de 14 jours pour 27 patients. Pour les 6 patients restants, celui-ci était au maximum de 28 jours (patient n°36) et lié à un report de procédure pour cause d'infection au Covid 19.

Le radiologue réalisant le traitement était le même que celui ayant réalisé le work-up lors de 21 traitements, et différent pour les 11 autres.

Dans 12 cas, la taille du microcathéter utilisé lors du work-up et du traitement était connue ; elle était toujours identique entre les 2 phases.

Un geste complémentaire a été réalisé au cours du traitement chez 1 patient (embolisation de l'artère cystique).

### b. Activité d'Yttrium90

Les activités d'yttrium 90 prévues et effectivement injectées figurent dans le tableau n°14.

	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum	Maximum
Activité prévue (MBq)	2560	1880 – 4300	900	7450
Activité injectée (MBq)	2445	1892 - 4111	930	7141

Tableau n°14 : Activité d'Yttrium 90 prévue et effectivement injectée

La différence entre l'activité prévue et l'activité injectée variait peu, entre - 8 % et + 10 % pour une médiane - 3 % [-4 ; -0,42] et est représentée sur la figure n°9.

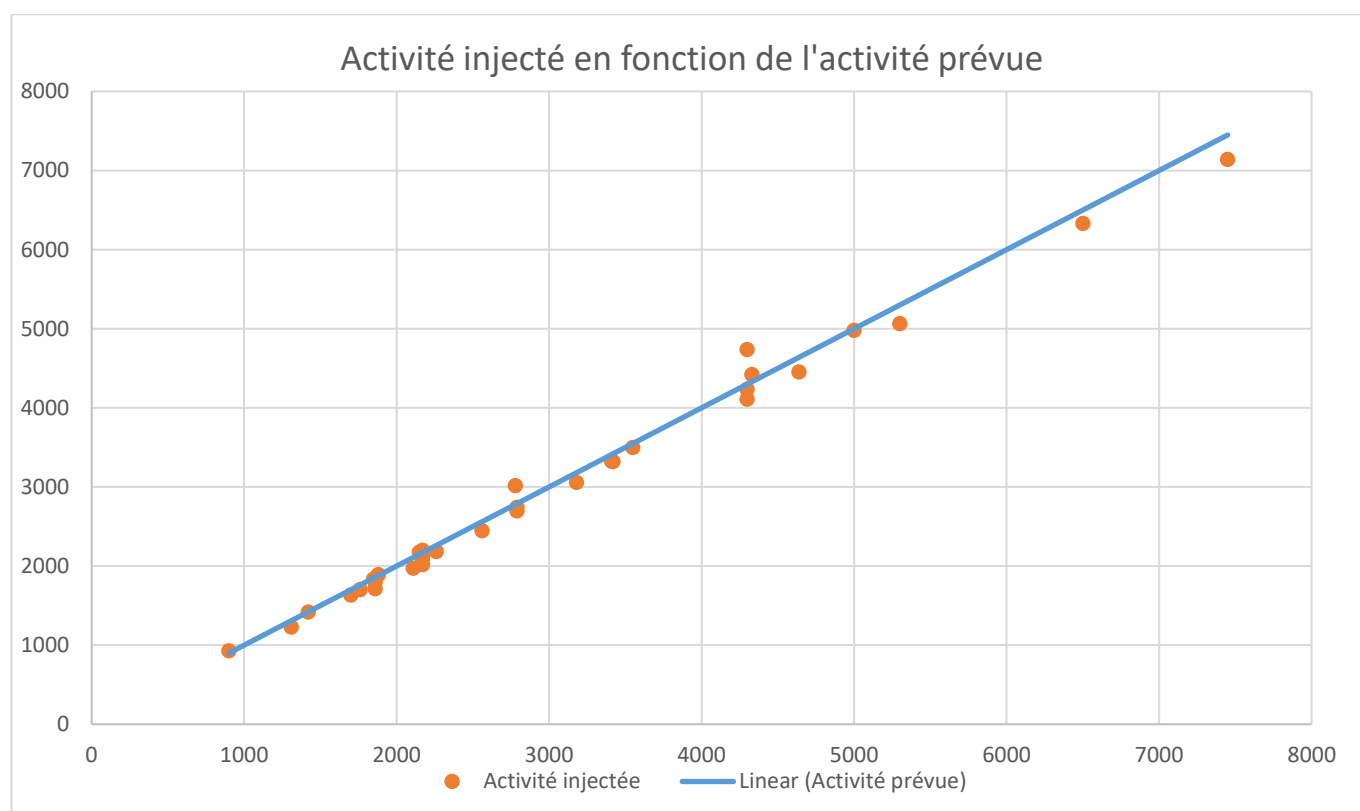


Figure n°9 : Activité injectée en fonction de l'activité prévue

La distribution de l'activité des MAA au moment du work-up et des Therasphères® (TSF) au moment du traitement est reportée dans le tableau n°15.

	MAA	TSF
Activité tumorale supérieure au foie sain	30/33	32/33
Couverture tumorale complète	28/33	28/33
Couverture tumorale complète mais hétérogène	4/28	Non évaluable
Couverture du thrombus porte	14/14	14/14

Tableau n°15 : Distribution de l'activité des MAA et des Therasphères®

Chez 29 patients, la distribution de l'activité était concordante entre les MAA et les Therasphères®. Il existait une discordance significative chez 4 patients, celle-ci était favorable chez 3 patients avec une accumulation des Therasphères® finalement préférentielle en regard de la lésion et du thrombus porte (patient n°9), diminuée au niveau du foie sain (patient n°20) et mieux distribuée à la tumeur (patient n°33).

En revanche, chez un patient on observe une activité de la vésicule biliaire recevant environ 40% de l'activité (patient n°16), vraisemblablement liée au positionnement du cathéter, trop proche de l'artère cystique.

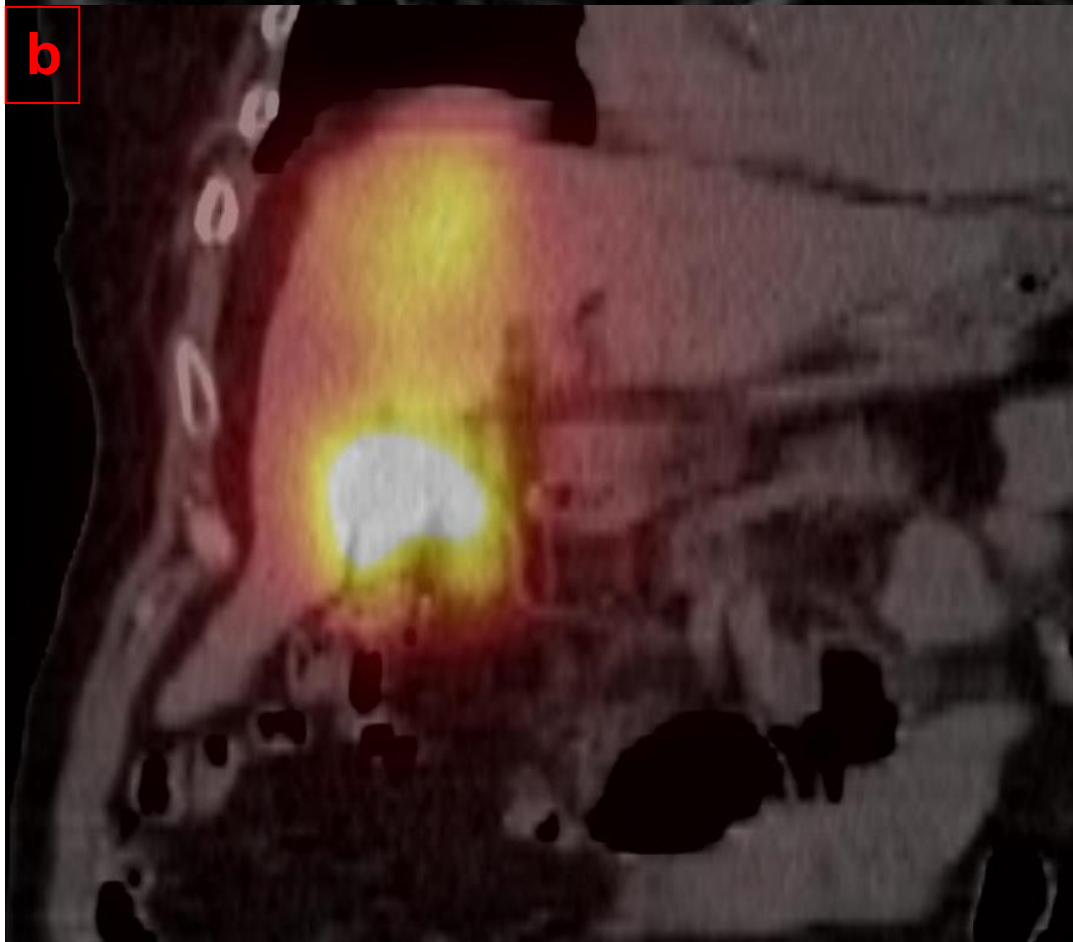
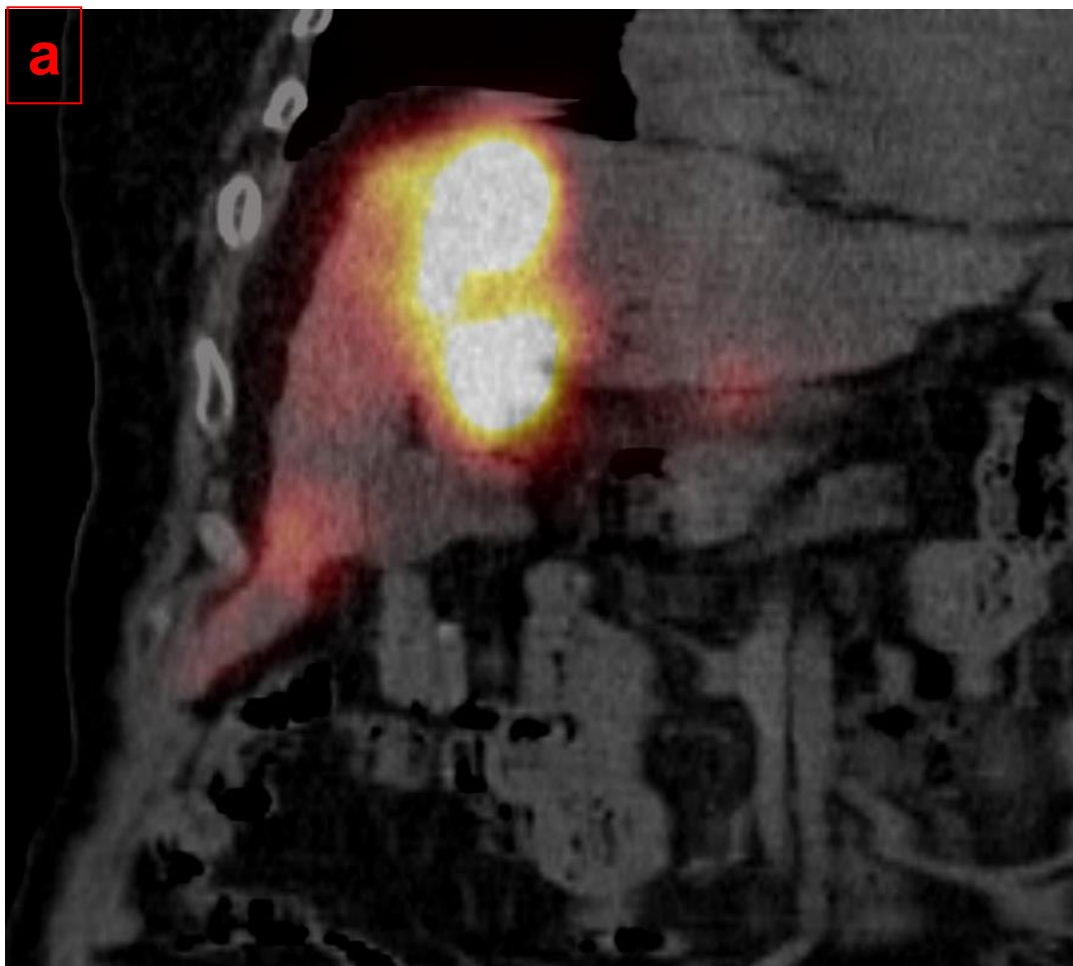


Figure n°10 : Patient n°16, image a ; absence de fixation des MAA par les parois de la vésicule biliaire lors du work-up, image b ; hyperfixation des Theraspheres® par les parois de la vésicule biliaire lors du traitement

A partir de février 2022, une TEP à l'Yttrium90 a été réalisée en post thérapeutique ; les 5 derniers patients traités inclus dans notre étude ont pu en bénéficier.

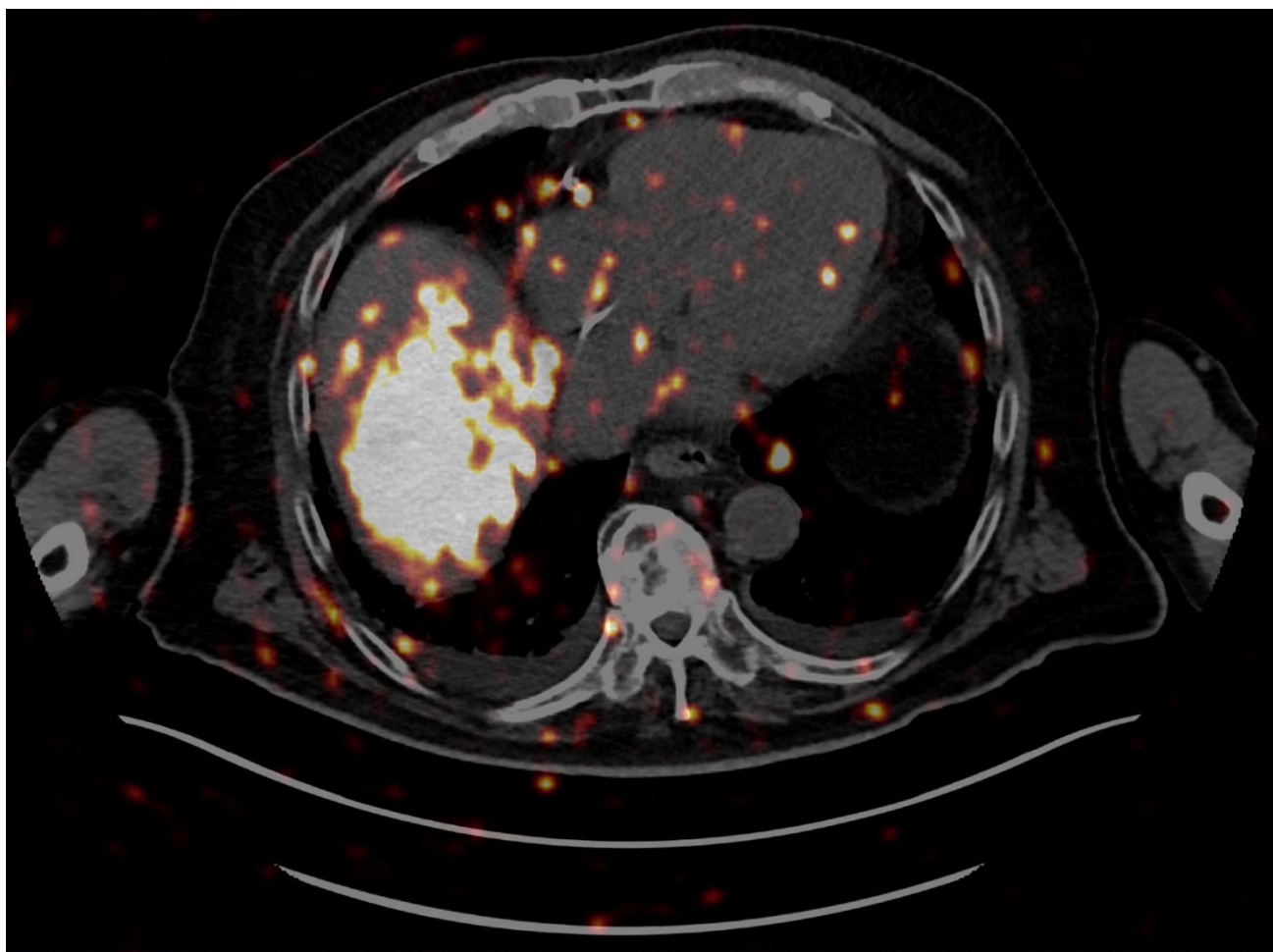


Figure n°11 : Patient n°31, TEP à l'Yttrium 90, traitement segmentaire pour un CHC du segment VIII



## 5) Suivi

Le suivi médian post thérapeutique était de 394 [181 - 549] jours.

Tous les patients étaient surveillés en service d'HGE pendant 2 jours après le traitement pour prévenir toute complication précoce de l'artériographie.

Après la RE, les patients étaient revus en consultation dans un délai variable (cf tableau n°16).

Délai avant la première consultation de suivi	Nombre de patients
1 mois	11
2 mois	5
3 mois	10
4 mois	2
5 mois	1
6 mois	1

Tableau n°16: Consultation post thérapeutique

La consultation n'a pas été réalisée au CHU et le compte rendu n'était pas disponible pour 3 patients.

### a. Effets indésirables cliniques

Le score OMS était connu lors de la réévaluation chez 13 des 33 patients traités.

Il n'était pas modifié par rapport au score initial chez 8 patients, il s'était amélioré d'un point chez 2 patients en réponse partielle, et il s'était dégradé chez 3 patients dont 2 en progression et 1 en réponse partielle.

La présence d'un effet indésirable (EI) clinique, toutes causes confondues et sévérité, a été constatée chez 13 patients, ceux-ci ont été gradés selon le CTCAE (v 5.0).

Les effets secondaires directement attribuables à la radio-embolisation, de sévérité faible à modérée, ont concerné 9 patients (27 %) (certains présentant plusieurs effets secondaires concomitants) et sont résumés dans le tableau n°17:

<b>Effet secondaire</b>	<b>CTCAE 5.0</b>	<b>Nombre de patients</b>
Douleur	Grade 1	5
Asthénie	Grade 1	3
Nausées	Grade 1	1
Anorexie	Grade 1	2
Amaigrissement	Grade 1	1

Tableau n°17: Effets secondaires communs liés à la radioembolisation

Des effets secondaires plus sévères ont concerné 2 patients:

- Un syndrome post embolisation non compliqué résolutif
- Une hémorragie digestive sur ulcère gastro-duodéal à 3 mois du traitement

Les effets secondaires liés à l'artériographie sont représentés par:

- Un sepsis au point de ponction, résolutif après antibiothérapie en hospitalisation
- Une dissection de l'artère iliaque externe au point de ponction spontanément résolutive

De l'ascite était présente chez 2 patients:

- Apparue environ 1 mois après le traitement chez un patient en progression précoce ayant mené à un traitement symptomatique
- Déjà présente lors du work up (lame péri-hépatique) puis se majorant chez une patiente présentant une cirrhose

Parmi les patients ayant présenté des EI, 46 % étaient cirrhotiques vs 65 % de cirrhotiques chez les patients n'ayant pas présenté d'EI.

Chez les patients ayant présenté des EI, le volume perfusé n'était pas significativement plus important que chez les patients n'ayant pas présenté d'EI (643 vs 481 cc,  $p = 0,67$ ) (cf figure n°12).

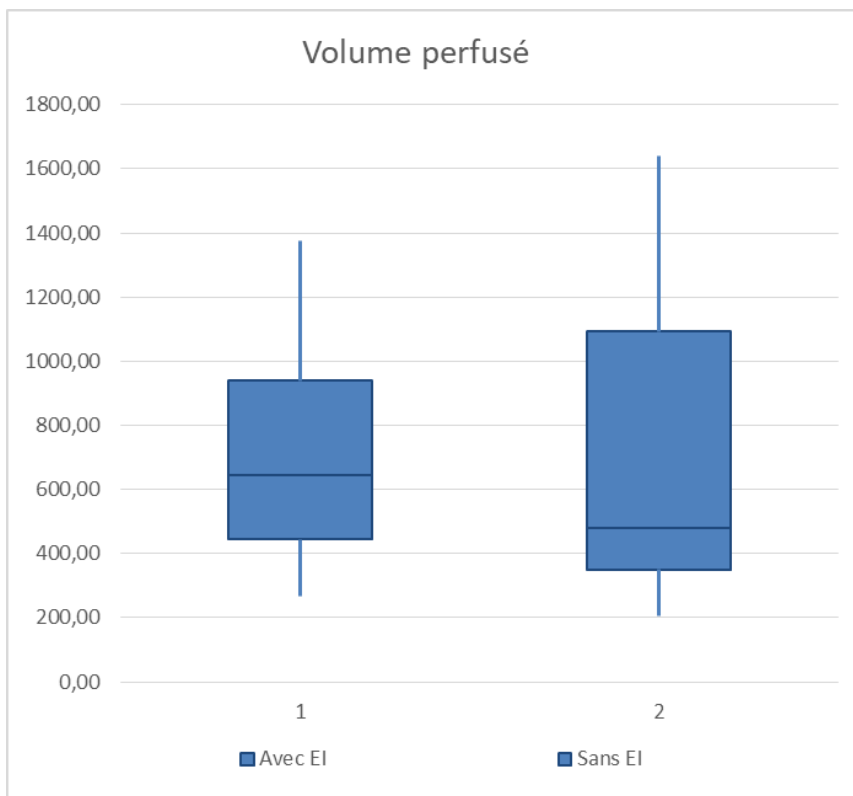


Figure n°12 : Volume perfusé chez les patients ayant présenté un effet indésirable versus ceux sans effet indésirable

### b. Effets indésirables biologiques

Délai de réalisation post traitement du 1<sup>er</sup> bilan biologique hépatique de suivi était connu chez 22 patients (cf tableau n°18) :

Délai de réalisation du bilan biologique	Nombre de patients
1 mois	3
1,5 mois	2
2 mois	6
3 mois	9
4 mois	2

Tableau n°18 : Délai du bilan biologique post thérapeutique

Nous ne disposons pas d'informations quant à la réalisation du bilan biologique post traitement et des résultats pour 11 patients.

Chez 14 patients la biologie était normale ou sans modification par rapport au bilan pré-thérapeutique.

Chez 1 patients l'AFP était élevée en légère diminution et chez 2 autres l'AFP était en augmentation, tous étaient en progression à la première réévaluation.

Le bilan hépatique était perturbé de façon significative chez 1 patient (élévation de la bilirubine de grade 3), en progression lors de la première réévaluation.

Quatre patients présentaient des perturbations minimales du bilan hépatique (bilirubine, phosphatases alcaline, transaminases), de grade 1.

### **c. Réponse objective**

L'évaluation en imagerie par scanner injecté multiphasique était prévue tous les 3 mois à compter de la date de radio-embolisation.

A 3 mois, parmi les 33 patients traités, 6 étaient en réponse complète, 17 en réponse partielle, 1 présentait une maladie stable et 9 étaient en progression.

La dévascularisation de la tumeur lors de la première réévaluation à 3 mois est rapportée dans le tableau n°19.

Dévascularisation tumorale	Nombre de patients
> 90 %	7 patients
70 - 90 %	6 patients
30 -70 %	3 patients
< 30%	2 patients
Non précisée	15 patients

Tableau n°19 : Dévascularisation tumorale à 3 mois

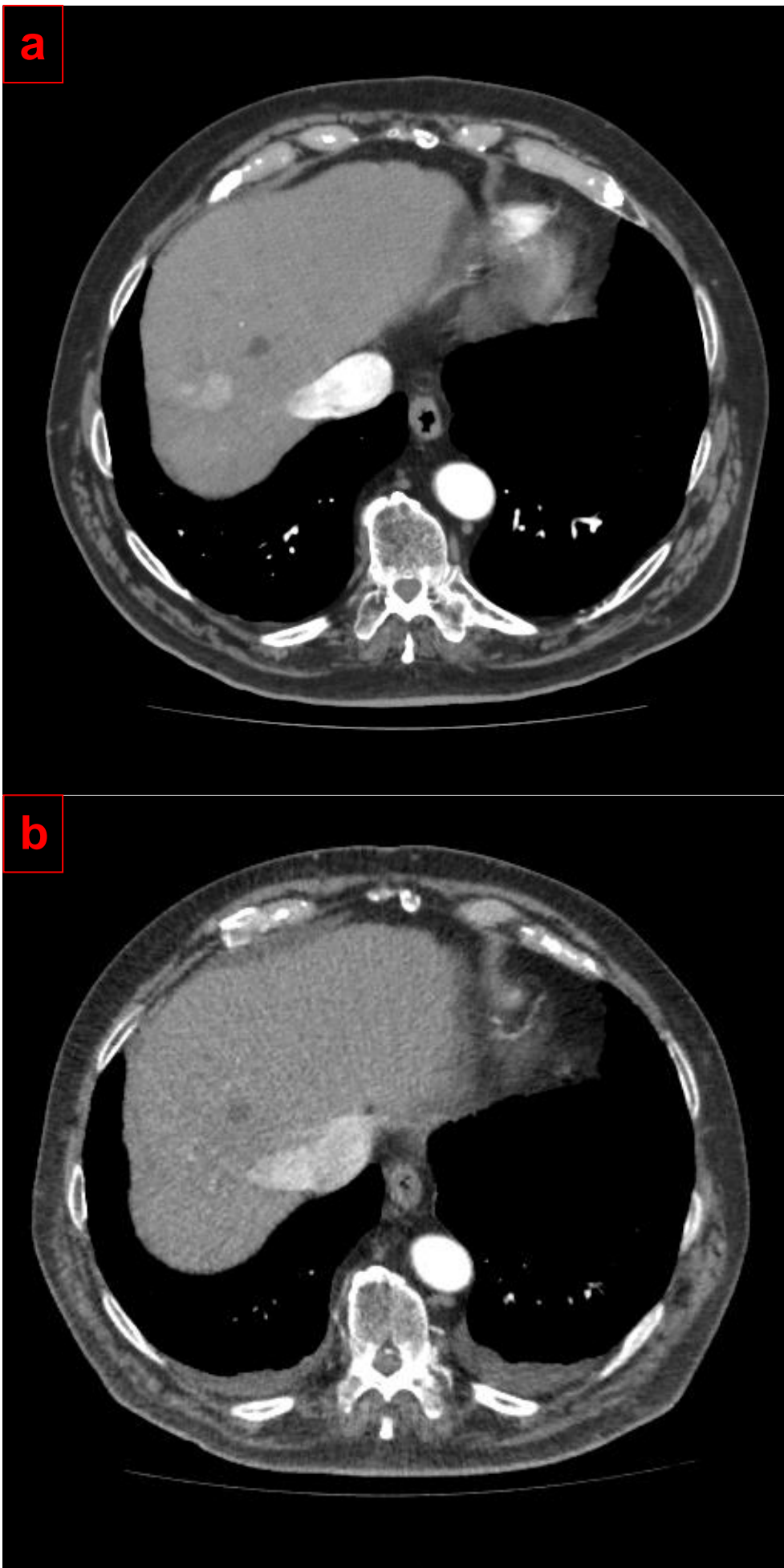


Figure n°13 : Patient n°31 : image a ; CHC de 40mm du segment VIII, image b : dévascularisation complète de la lésion à 3 mois du traitement et de l'examen initial

#### d. Facteurs de risque de progression

Concernant les 10 patients considérés en progression précoce, la progression s'effectuait uniquement au sein du volume traité chez 4 patients, uniquement en dehors du volume traité chez 4 patients (nodules hépatiques à distance du volume cible, carcinose péritonéale et ganglion mammaire interne) enfin au sein et en dehors du volume traité de façon concomitante chez 2 patients.

Sur toute la période de suivi, parmi les 33 patients traités, 23 ont présenté une progression et 10 n'ont pas progressé. Parmi ces 23 progressions, 10 progressaient seulement localement, 10 progressaient seulement à distance et 3 progressaient localement et à distance.

Treize patients ont donc présenté une progression locale et 20 n'ont pas présenté de progression locale.

La figure n°14 présente la distribution des volumes et des doses à la tumeur chez ces patients.

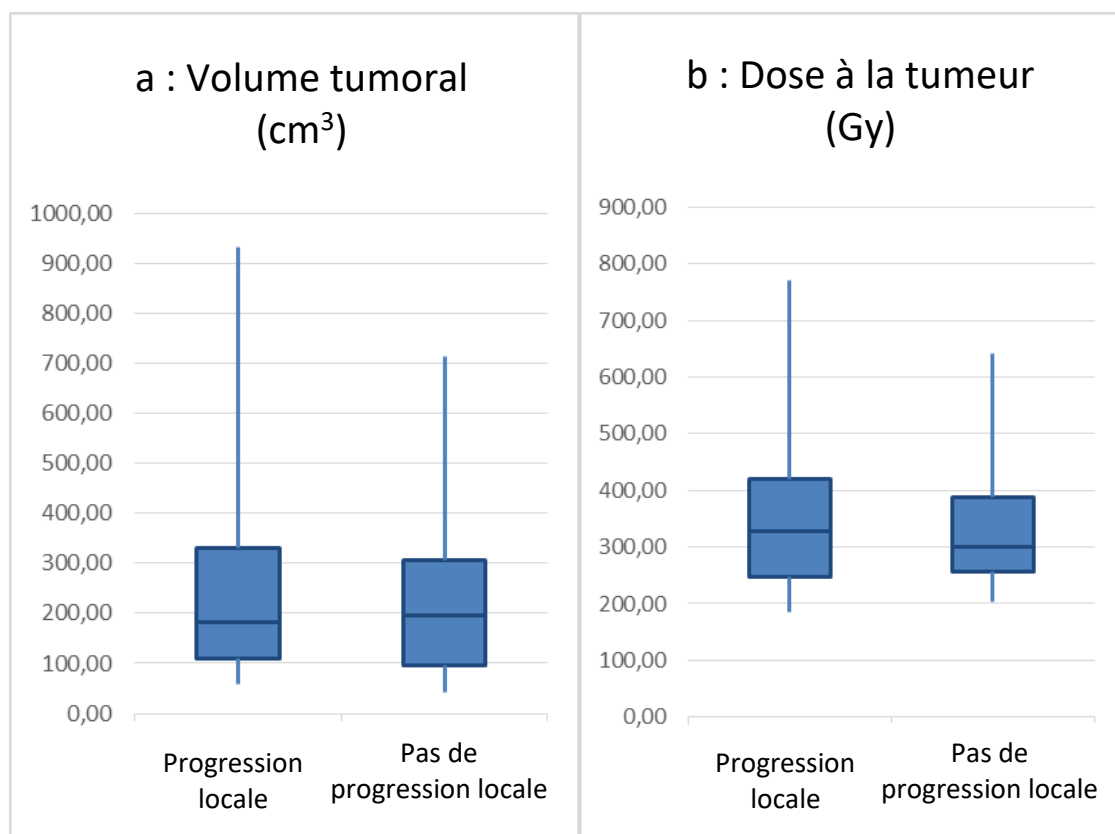


Figure n°14 : Volume tumoral (a) et dose à la tumeur (b) en fonction du statut progressif local ou non

La couverture tumorale de ces 2 groupes de patients est notée dans le tableau n°20.

	n	Couverture tumorale complète homogène	Couverture tumorale complète hétérogène ou couverture tumorale incomplète
Progression locale	13	8 (62 %)	5 (38%)
Pas de progression locale	20	16 (80 %)	4 (20%)

Tableau n°20 : Nombre de patients en progression locale ou non en fonction de la couverture tumorale

Dans les tableaux n°21 et n°22 figurent les caractéristiques des patients ayant présenté :

- une progression locale précoce (8) versus pas de progression locale précoce (25)
- une progression à distance (13) versus pas de progression à distance (20)

	Progression locale précoce (< 6 mois) (8)	Progression locale tardive (> 6 mois) ou absence de progression locale (25)
Histologie		
- Sans histologie	6	11
- CHC sans précision	1	5
- CHC moyennement différencié	1	3
- CHC bien différencié	0	5
- Cholangiocarcinome	0	1
Volume tumoral (cm <sup>3</sup> )	130 [83 - 217]	195 [107 - 330]
Thrombose porte		
- Oui	4	10
- Non	4	15
Dose à la tumeur (Gy)	294 [230 - 473]	318 [256 - 388]
Dose au foie perfusé (Gy)	197 [156 - 301]	217 [150 - 288]
Abord double	0	11
Objectif du traitement		
- Lobaire	4	13
- Segmentaire	4	11
- Complexe	0	1
Couverture tumorale		
- Complète homogène	4	20
- Complète hétérogène	2	2
- Incomplète	2	3

Tableau n°21: Caractéristiques des patients ayant progressé localement dans les 6 premiers mois post traitement (n = 8) et des patients ayant progressé localement à plus de 6 mois du traitement ou n'ayant pas progressé localement durant toute la période de suivi (n = 25)



	<b>Progression à distance (13)</b>	<b>Pas de progression à distance (20)</b>
Histologie		
- Sans histologie	6	11
- CHC sans précision	3	3
- CHC moyennement différencié	1	3
- CHC bien différencié	3	2
- Cholangiocarcinome	0	1
Volume tumoral (cm <sup>3</sup> )	260 [102 - 393]	168 [104 - 245]
Thrombose porte		
- Oui	8	6
- Non	5	14
Dose à la tumeur (Gy)	262 [249 - 332]	327 [286 - 406]
Dose au foie perfusé (Gy)	190 [137 - 289]	218 [170 - 295]
Abord double	3	8
Objectif du traitement		
- Lobaire	6	11
- Segmentaire	7	8
- Complexe	0	1
Couverture tumorale		
- Complète homogène	10	14
- Complète hétérogène	1	3
- Incomplète	2	3

Tableau n°22 : Caractéristiques des patients ayant progressé à distance (n = 13) et des patients n'ayant pas progressé à distance (n = 20) durant toute la période de suivi

Parmi les 11 patients ayant eu un abord double, 2 ont présenté une progression locale, après un délai de 379 et 381 jours.

### e. Survie

La survie sans progression médiane était de 7,3 mois [IC95% : 3,7 - 11,1] et la survie globale de 28,8 mois [IC95% : 15,5 - 42,1].

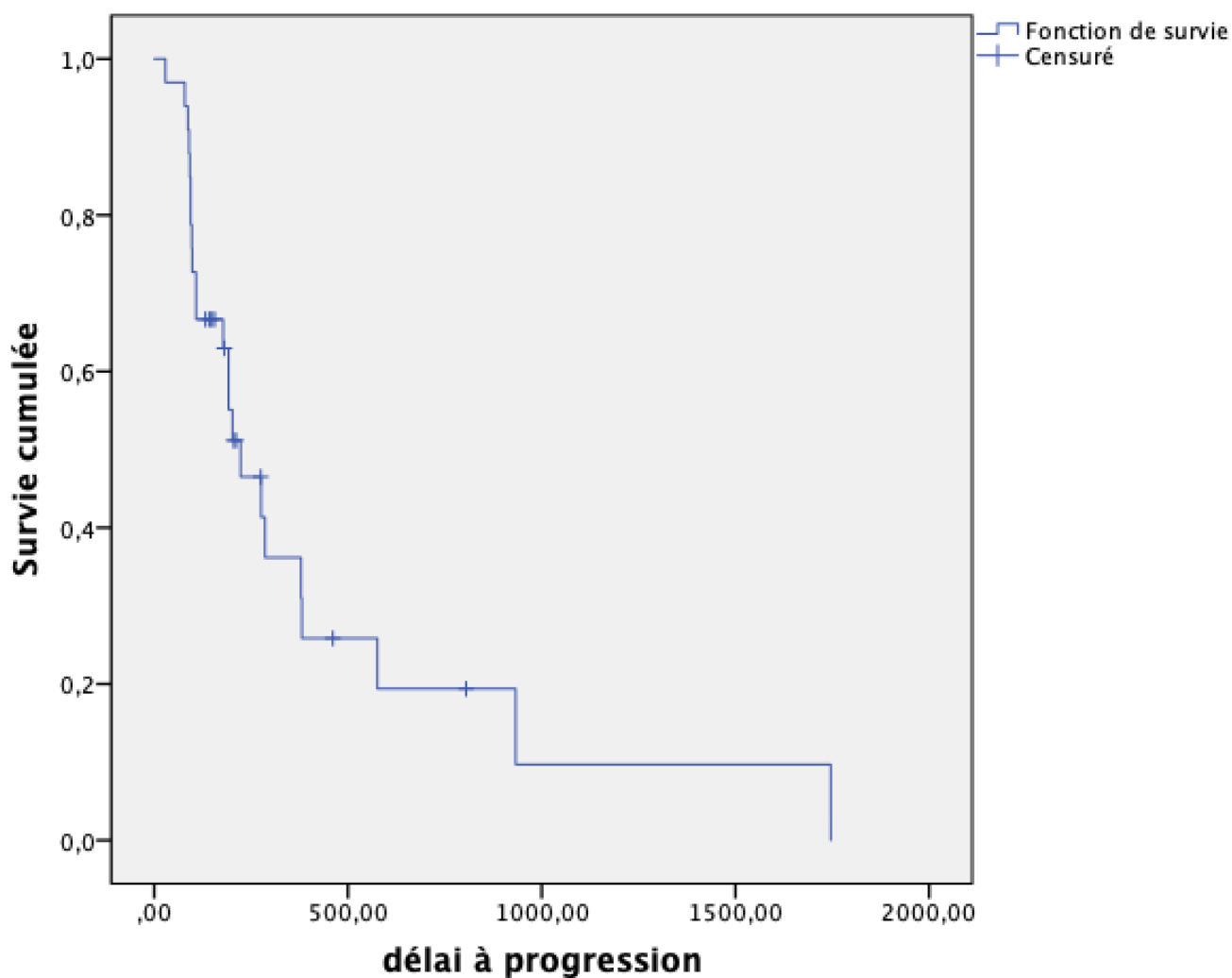


Figure n°15 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression (en jours)

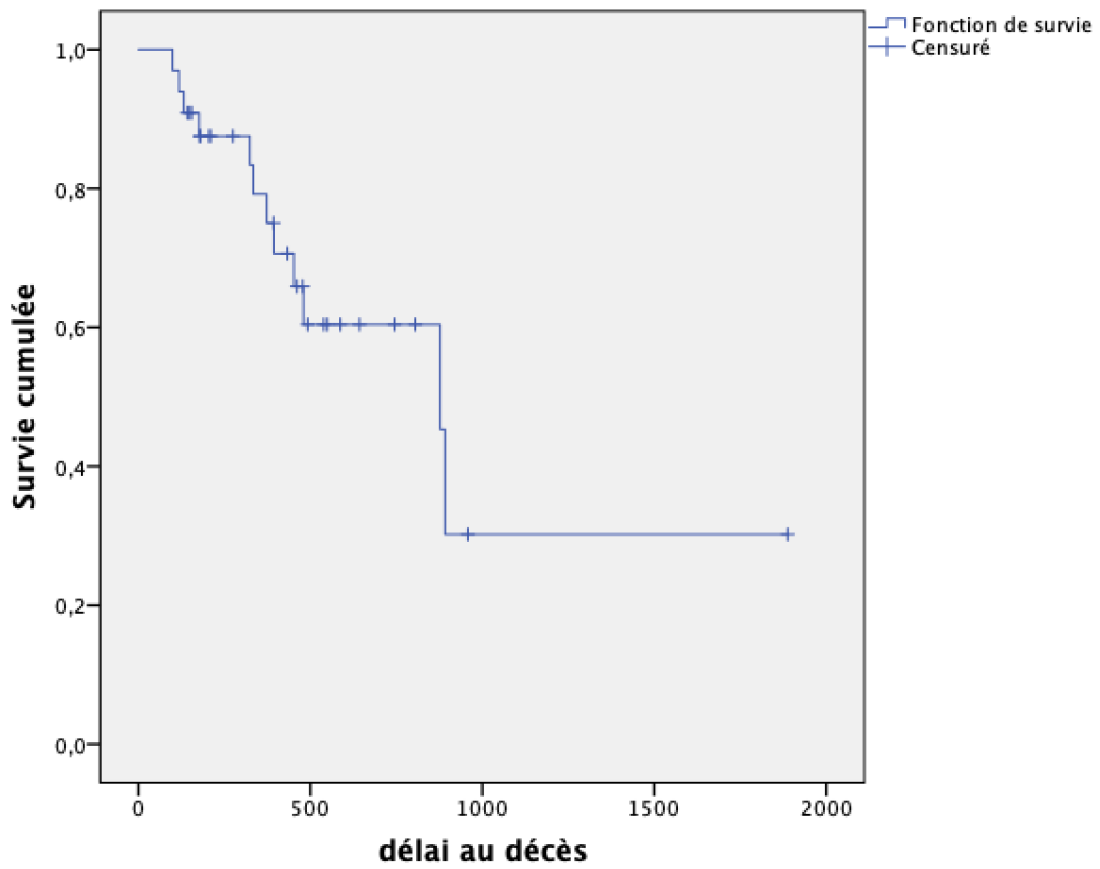


Figure n°16 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (en jours)

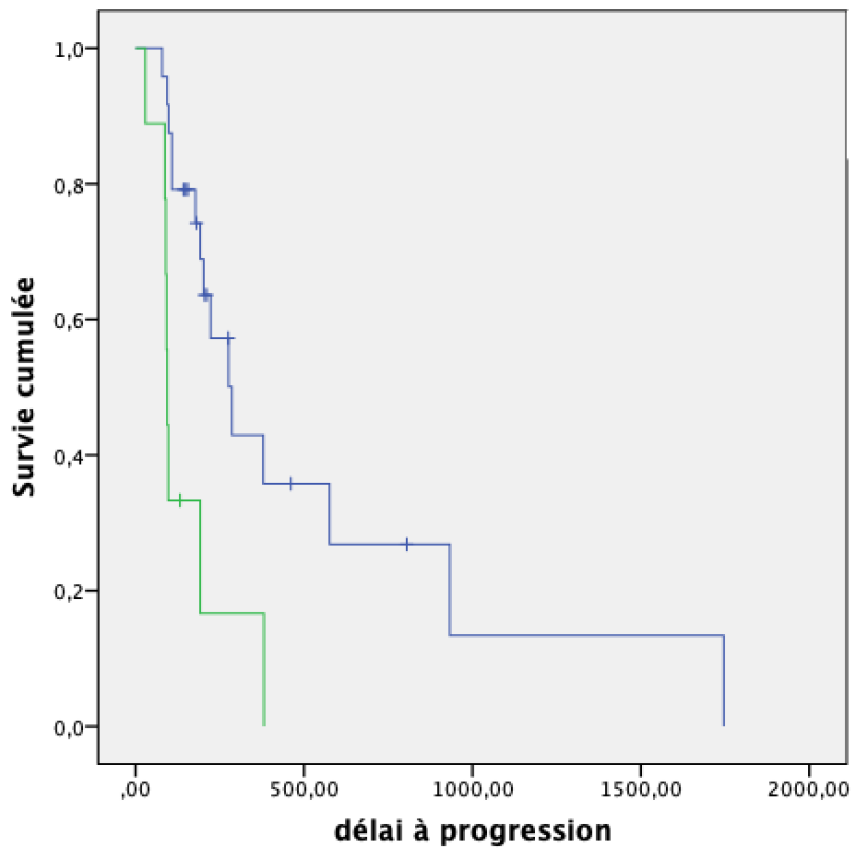


Figure n°17 : Survie sans progression en cas de couverture complète et de dose > 205 Gy (en bleu) vs couverture incomplète ou dose < 205 Gy (en vert) (en jours)

Dans le groupe où la couverture de la tumeur par les MAA et les microsphères était visuellement complète et la dose > 205 Gy, la survie sans progression était de 9,4 mois vs 3,4 si la couverture tumorale était visuellement incomplète ou la dose insuffisante.

#### **f. Suivi à distance**

Parmi les 33 patients traités :

- 12 sont décédés
- 11 ont présenté une récurrence, dont 7 une récurrence locale précoce

Parmi les 21 patients encore en vie

- 7 n'ont pas bénéficié de traitement supplémentaire et sont en surveillance
- 4 ont bénéficié d'une résection chirurgicale ou d'une transplantation
- 3 ont bénéficié d'un traitement focal complémentaire (thermodestruction, chimioembolisation, radiothérapie stéréotaxique)
- 5 sont en cours de traitement systémique (immunothérapie)
- 1 est en attente de surrénalectomie sur récurrence à distance isolée
- 1 est en attente de décision thérapeutique sur une récurrence locale

Concernant le devenir des 7 patients non traités

- 2 ont bénéficié d'une chimio-embolisation
- 5 sont décédés

# Discussion

## 1) Contexte historique et débuts au CHU de Lille

Avec les progrès technologiques en matière de radiologie interventionnelle (microcathéter, imagerie par Cone beam CT...) permettant une amélioration de la sûreté et l'efficacité de la radioembolisation, la technique s'est progressivement développée et des études randomisées commencent à voir le jour au début des années 2000 (49) pour évaluer l'efficacité de ce traitement.

La Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé a donné un avis favorable au traitement par Therasphères® pour 5 ans en février 2018 dans l'indication de traitement palliatif des CHC. Ce traitement est pris en charge par l'Assurance Maladie suite à l'arrêté du 19 décembre 2018 au Journal Officiel. Les indications ont ensuite été étendues aux traitements des métastases du cancer colorectal et aux cholangiocarcinomes en janvier 2020 (30) (31).

Cette autorisation est soumise à l'établissement du recueil PROACTIF qui a ouvert le 13/03/2019, prévu jusqu'au 01/01/2024 (critère primaire) et 01/01/2025 (clôture).

Au CHU de Lille, les 4 premiers traitements ont été réalisés entre juillet 2017 et avril 2018, dans le cadre de la formation au protocole STOPHCC dans lequel aucun patient n'a pu être inclus à Lille, l'objectif d'inclusions ayant été rapidement atteint.

Après une pause de près de 2 ans, les procédures ont repris en décembre 2019 suite à la communication des résultats de l'étude DOSISPHERE.

L'étude DOSISPHERE s'est déroulée entre décembre 2015 et janvier 2018, stoppée précocement devant les résultats d'efficacité de la dosimétrie personnalisée à la première analyse intermédiaire (50). Les résultats ont été présentés à la conférence européenne d'oncologie interventionnelle en avril 2019.

Cette étude montrant un bénéfice en survie chez les patients traités avec une approche de dosimétrie personnalisée et une dose à la tumeur supérieure à 205 Gy, les patients pris en charge à Lille à partir de 2019 ont été traités selon ce principe.

## **2) Evolution des pratiques au cours du temps**

La faisabilité de la radioembolisation dépend de plusieurs paramètres : type de tumeur, abord artériel adapté, fonction hépatique sous-jacente, dosimétrie favorable.

### **a. Sélection des patients**

La proportion de gestes effectués lors de la phase de work était faible (6 au total) et répartie de manière uniforme au cours du temps.

Le nombre de patients récusés pour le traitement à l'issu du work-up était stable les 3 dernières années (2 chaque année), mais ce chiffre est à mettre en perspective avec l'augmentation constante du nombre de traitements chaque année (4 patients avant 2020, 8 en 2020, 14 en 2021 et déjà 7 sur le premier quadrimestre 2022).

### **b. Artériographie**

Avant 2021, l'abord artériel était unique dans la totalité des cas. A partir de janvier 2021, il a été réalisé une injection au sein de 2 pédicules afin de mieux couvrir la tumeur, en cas d'afférences vasculaires multiples : dans 43 % des cas en 2021 (6/14) et 71 % des cas en 2022 (5/7).

Ce fractionnement effectué lors d'un second work-up a notamment rendu accessible à la RE 3 patients dont le premier work-up réalisé avec un abord unique ne permettait pas d'atteindre des paramètres dosimétriques satisfaisants. Cette technique a permis de délivrer une dose à la tumeur plus importante et une dose plus faible au foie sain en comparaison avec un abord simple.

Lors de la phase de traitement, un geste complémentaire n'a été réalisé que chez 1 seul patient, le premier traité en 2017, et a consisté en une embolisation de l'artère cystique. En raison du risque non négligeable de modification du flux vasculaire et d'induire une discordance significative

avec les valeurs dosimétriques estimées à la phase de work-up, aucune autre embolisation n'a été réalisée lors de la phase de traitement par la suite.

### **c. Aspects dosimétriques**

Au cours du temps la dose délivrée à la tumeur augmentait significativement ( $p = 0,004$ ) sans augmentation significative concomitante de la dose au foie sain, pouvant s'expliquer par les objectifs de dose à la tumeur plus élevés suite aux résultats de l'étude DOSISPHERE, et l'utilisation plus fréquente d'abord doubles permettant une meilleure sélectivité lors de l'administration du traitement.

### **d. Stratégie décisionnelle**

Depuis le début de l'activité au CHU de Lille, les dossiers de patients sont revus avec les radiologues à l'issue du work-up afin de vérifier:

- le contourage correct de la tumeur
- la couverture de la tumeur et éventuellement des nodules filles

Cette étape est indispensable et permet de vérifier que l'abord artériel retenu permet une bonne couverture tumorale et une dosimétrie favorable. Dans le cas contraire, cette confrontation est l'occasion de chercher un abord alternatif qui permettrait d'améliorer la couverture tumorale ou la dosimétrie.

A partir du 27/08/2020, la décision de réaliser ou non la RE a été validée en RCP à la suite du work-up. En effet, si les paramètres techniques sont revus par les radiologues, les médecins nucléaires et les physiciens médicaux, une discussion avec les hépatologues et les chirurgiens est progressivement apparue nécessaire pour revoir la stratégie globalement, notamment en fonction du terrain (fonction hépatique) et des éventuelles alternatives thérapeutiques ou stratégie à long terme (chirurgie/transplantation).

### 3) Conformité aux recommandations

#### a. Sélection des patients

La sélection des patients candidats au traitement, de par la fréquence et parfois la sévérité de l'hépatopathie sous-jacente dans le contexte de CHC était systématiquement réalisée en RCP, en fonction des recommandations en vigueur.

Une atteinte tumorale supérieure à 50-70% du foie est une contre-indication relative au traitement ; parmi tous les patients que nous avons traités, le pourcentage d'atteinte hépatique le plus élevé était de 48,7%. Toutefois, la fiabilité de cette mesure est discutable. Ici, il a été déterminé lors de la dosimétrie à partir des volumes du foie total et de la tumeur contourés sur le scanner. Or la sélection des patients candidats s'opère avant cette étape et ces valeurs ne sont alors pas connues. Ce pourcentage est estimé approximativement, visuellement, sans utilisation de données quantitatives.

Les patients traités au CHU de Lille étaient à des stades plutôt moins avancés et avec des hépatopathies plutôt moins graves que dans l'étude DOSISPHERE :

- taille tumorale médiane au CHU de Lille : 70 mm (moyenne 71 mm) versus une taille moyenne de 108,5 mm dans DOSISPHERE
- envahissement tumoral inférieur : médiane à 10,8 % [4,4 - 15,7] vs une moyenne de 25,5%
- thrombose porte retrouvée chez 42,5% de nos patients vs 68%
- score de Child Pugh : A5 chez 69% des patients au CHU de Lille versus 80% des patients de l'étude DOSISPHERE
- score BCLC : 47,5% B, 50% C au CHU de Lille versus 11,6% B et 88,4% C dans l'étude DOSISPHERE

L'absence de biopsie et donc de preuve histologique chez un peu plus de la moitié des patients de notre étude s'explique par le fait que chez les patients cirrhotiques, le diagnostic de CHC peut être établi sur les critères morphologiques en scanner triphasique ou IRM injectée (9) (51).



A noter que si cette approche permettant d'éviter le risque de complications liée à la biopsie (saignement, ensemencement tumoral sur le trajet) estimé à environ 2,7% (52), elle présente des limites telles que le risque d'erreurs diagnostiques (53), l'absence d'alimentation des tumorothèques.

### **b. Artériographie et scintigraphie**

Le diamètre interne du microcathéter joue un rôle important, en effet un diamètre trop petit (< 0,02 pouces soit 0,5 mm) peut entraîner une restriction du débit avec rétention de Therasphères® dans le set d'administration et le microcathéter (54).

A l'inverse un diamètre trop élevé (4F, 5F) n'est pas recommandé car entraîne un risque plus élevé de spasme artériel et la résistance lors de l'injection peut être trop basse, entraînant un reflux de microsphères atteignant des zones non ciblées (37).

Dans notre étude, la taille de cathéter était connue pour 19/46 work-up et pour 23/33 traitements, et variait entre 2.0F et 2.8F. Celle-ci était précisée à la fois pour la phase de work up et de traitement, et était identique dans les 12 cas sur 12.

L'activité des MAA utilisée 197 MBq [185 – 205 MBq] est proche des guidelines de l'EANM (faisant mention d'une activité d'approximativement 150 Mbq sans plus de précision) (32) et de l'étude de Garin et al (185 MBq) ayant démontré une bonne valeur prédictive de la dose à la tumeur basée sur la répartition des MAA (55).

Dans l'étude DOSISPHERE, en cas d'abord double, le work-up était réalisé en 2 fois, 2 jours de suite, sans fractionnement de l'activité des MAA. L'EANM recommande un total de 150 MBq dans la ou les branches de l'artère hépatique lors du work up.

Il n'existe donc pas de recommandations particulières concernant les abords doubles : au cours d'un seul work-up ou de 2 work-ups dédiés. Au CHU de Lille, en raison des contraintes liées à la disponibilité des lits d'hospitalisation et de la salle de radiologie interventionnelle, en cas d'abord double, le fractionnement de la dose est systématiquement réalisé en 1 seul work up.

Pour la réalisation de la scintigraphie aux MAA, une bonne planification de l'examen et coordination entre l'équipe paramédicale du service de médecine nucléaire et l'équipe présente en radiologie interventionnelle est nécessaire. En effet, le délai entre l'injection des MAA et l'imagerie scintigraphique revêt une importance particulière dans les calculs dosimétriques et doit être le plus court possible, idéalement inférieur à 1 heure selon les recommandations EANM (32). Ce délai comprend un temps minimum de compression du point de ponction fémoral pendant au moins 10 minutes immédiatement au décours du geste en salle de radiologie puis du transport du patient dans le service de médecine nucléaire et son installation. Dans notre étude, ce délai n'a été significativement élevé que pour 1 patient (95 minutes, chez qui a été réalisée une embolisation de l'artère diaphragmatique et cystique et qui n'a finalement pas bénéficié du traitement en raison d'un shunt pulmonaire massif).

Ceci est lié au fait que le transfert du patient est réalisé le plus souvent par le médecin nucléaire ayant réalisé le geste et un membre de l'équipe paramédicale afin de s'affranchir du délai supplémentaire lié à une demande de brancardage.

### c. Paramètres dosimétriques

Selon les recommandations de l'EANM, les doses absorbées (Gy) recommandées varient selon l'objectif du traitement :

	Volume perfusé	Foie sain	Tumeur
Segmentaire	> 400	/	/
Lobectomie	> 150 si foie total < 150 140 - 150	> 88* < 50/90**	> 205 > 205 - 300
Unilobaire	> 150 si foie total < 150 80 - 150	< 120 si réserve < 30% < 50/90**	> 205 > 250 - 300
Bilobaire	80 - 150	< 50/90**	> 205

\* but d'hypertrophie controlatérale

\*\* bilirubine > 1,1 mg/dl seuil 50 Gy / bilirubine < 1,1 mg/dl seuil 90 Gy (établis chez patients cirrhotiques)

Dans notre étude, la dose médiane à la tumeur était de 301 Gy [255-399]. Deux patients avaient une dose planifiée à la tumeur de moins de 205 Gy : le patient 2 traité en 2017, avant que les résultats de l'étude DOSISPHERE ne soient connus (184 Gy) et le patient 7 traité en avril 2020 (204 Gy). Six patients avaient une dose planifiée comprise entre 205 et 250 Gy dont 5 traités entre 2017 et août 2020 et 1 traité en janvier 2022, pour qui la dose était limitée par un shunt pulmonaire important (17 %). Les 25 autres patients traités avaient une dose cible supérieure à 250 Gy, conforme aux recommandations.

La dose médiane au foie perfusé était de 217 Gy [150 - 289], là aussi conforme aux recommandations pour des traitements à visée de lobectomie ou de lésions unilobaires (> 150 Gy). Les 8 patients qui avaient une dose cible au foie perfusé inférieure à 150 Gy ont été traités avant la publication des recommandations.

La dose médiane au foie sain était de 37 Gy [25 - 52], elle ne dépassait 50 Gy que chez 9 patients dont 6 étaient cirrhotiques, 2 avaient une bilirubine > 11 mg/l mais une réserve hépatique > 40 % (64 et 46 %). La dose de 90 Gy n'a jamais été atteinte, de façon conforme aux recommandations.

Un patient a reçu une dose > 400 Gy au volume perfusé (patient 19), permettant de délivrer une dose > 700 Gy à la tumeur. Il a malheureusement récidivé en bordure de la lésion traitée. L'analyse visuelle de la répartition de la dose montrait une couverture hétérogène de la tumeur.

Concernant le shunt pulmonaire, la dose limite aux poumons recommandée par l'EANM est de 30 Gray par session et 50 Gray en cumulé (32).

Parmi l'ensemble des work-up réalisés, un patient avait une valeur très significativement élevée de 40% qui a contre-indiqué la phase de traitement.

Parmi les patients traités, 2 d'entre eux avaient un shunt pulmonaire de 17%, entraînant une dose prévue aux poumons de 23 Gy pour le premier et 29 Gy pour le second. Dans ce cas, la dose aux poumons a constitué le facteur limitant de l'activité à injecter et a tout de même permis une dose à la tumeur de 249 Gray.

La recommandation de réalisation d'une SPECT CT en cas de shunt >10% a été introduite dans les guidelines de l'EANM de 2022 (32) et n'était pas présente dans les guidelines de l'EANM de 2011 (56).

Pour les 4 patients de notre étude dont le shunt pulmonaire était supérieur à 10% celui-ci a été déterminé uniquement sur les images planaires, car effectué avant l'actualisation des guidelines de l'EANM.

#### **d. Phase de radio-embolisation**

Le délai recommandé entre la phase de work up et la phase de traitement est idéalement de 15 jours ou moins, afin d'optimiser la prédiction de distribution des microsphères et a été respecté, avec un délai de 14 jours, pour la majorité des patients : 28/33.

Ce délai s'explique par le délai de commande des Therasphères®, la disponibilité de la salle d'artériographie dédiée le mardi et celle des lits d'aval.

La discordance entre l'activité prévue de microsphères marquées à l'Yttrium 90 et l'activité effectivement injectée était faible, négative dans la majorité des cas ; - 3 % [-4 - -0,42]. Elle peut s'expliquer par le fait que l'activité des microsphères est calibrée précisément pour une certaine heure d'injection; or celle-ci varie en fonction de la disponibilité de la salle de radiologie interventionnelle, et des éventuels aléas lors de la réalisation de l'artériographie.

La procédure étant souvent planifiée en début d'après-midi, en cas de prolongation des procédures précédentes un éventuel retard accumulé sur le planning impactera de façon modérée l'activité effectivement injectée.

## 4) Efficacité thérapeutique et toxicité

### a. Efficacité thérapeutique

Conformément aux recommandations de l'EANM la réponse au traitement était évaluée 3 mois après le traitement et évaluée sur la dévascularisation de la tumeur, et non sur les critères morphologiques. Le suivi était ensuite adapté en fonction de la réponse, avec une réévaluation classiquement tous les 3 mois puis espacée si possible.

La réponse tumorale était aussi évaluée par scanner à 3 mois post traitement (en plus d'un scanner plus précoce à 6 semaines) dans l'étude DOSISPHERE.

Le cholangiocarcinome a également été réévalué selon des critères de viabilité plutôt que morphologiques, conformément aux recommandations de l'EANM.

En raison d'une disponibilité plus large, la réévaluation était réalisée systématique par TDM multiphasique, une IRM était réalisée en complément de la TDM chez 8 patients, notamment lorsque celle-ci était équivoque.

En dehors de 2 patients chez qui le diagnostic de progression a été porté sur une nette majoration en taille du CHC, la dévascularisation de la tumeur était rapportée chez les 31 autres patients.

Huit patients ont présenté une progression locale précoce (dans les 6 premiers mois post traitement). En comparant les paramètres de traitements, il n'y avait pas de différence quant à la dose délivrée à la tumeur ; 294 Gy [230 - 473] vs 318 Gy [256 - 388]).

Parmi les différences observées entre les 2 groupes de patients, on observe une proportion plus importante de patients ayant bénéficié d'un abord double dans le groupe n'ayant pas progressé (44 vs 0 %) et une proportion moins importante mais non significative de patients qui avaient une couverture tumorale incomplète ou hétérogène (20 vs 50 %, différence non significative). En effet, l'abord double est en général choisi afin d'obtenir une meilleur couverture tumorale.

Parmi les 11 patients traités avec abords double, aucun n'a présenté de progression locale précoce, et seuls 2 ont progressé sur la lésion cible traitée, à plus d'un an du traitement.

Concernant les progressions à distance du volume cible traité, parmi les facteurs de risque on peut évoquer le volume tumoral : 260 mm<sup>3</sup> [102 - 393] versus 168 mm<sup>3</sup> [104 - 245] mais de façon non significative et l'existence d'une thrombose porte au diagnostic (62% des patients ayant présenté une progression à distance vs 30 % des patients n'ayant pas progressé), constituant un facteur de diffusion systémique.

La survie sans progression médiane des patients traités dans notre cohorte estimée par la méthode de Kaplan-Meier était de 7,3 mois, comparable à celle du groupe dosimétrie personnalisée de l'étude DOSISPHERE (6 mois [3,5 - 11,6]). Dans le groupe dosimétrie standard, elle était de 3,4 mois [2,9 - 8,5].

La survie globale était dans notre étude de 28,8 mois vs 26,6 mois dans le bras dosimétrie personnalisée de l'étude DOSISPHERE.

Celle-ci était légèrement inférieure à un sous-groupe de l'étude rétrospective TARGET (57), dont des critères secondaires étaient la probabilité de réponse tumorale et la survie globale en fonction de la dose à la tumeur, avec notamment une survie globale respectivement de 36,7 mois vs 16,1 mois dans les sous-groupes ayant reçu une dose à la tumeur > 300 Gy vs < 200 Gy, confortant les résultats de l'étude DOSISPHERE.

## **b. Toxicités**

La fréquence des effets secondaires rapportée dans la littérature est d'environ 10% pour ceux de gravité faible à modérée et inférieure à 5-9 % pour les effets indésirables sévères (32) (35).

La fréquence des effets indésirable, tout grade confondu, est très variable d'une étude à l'autre, en raison notamment du faible effectif de celles-ci (notamment 46% (58), 15% (59), 4,1% rapporté au nombres d'unités implantées selon les données de la matériovigilance de 2014 à 2017 (31))

Notre étude a retrouvé des effets indésirables chez 13 patients au total (39%), plus précisément 8 effets indésirables de gravité faible (24%),

Chez un patient, un dépôt significatif de microsphères au sein de la paroi de la vésicule biliaire a délivré une dose de 250 à 300 Gy (estimation approximative en l'absence de TEP dosimétrique

post-thérapeutique) ayant entraîné un aspect de cholécystite radiologique, asymptomatique ou pauci-symptomatique, le patient n'ayant rapporté que des douleurs abdominales grade 1, résolutive.

Chez une patiente, on note la présence d'ascite sur le scanner du work up, contre indiquant normalement le traitement car témoignant d'une cirrhose cliniquement parlante, ayant été traitée en 2018 sans succès (progression dès la première réévaluation).

Chez un autre patient, une ascite est apparue un peu plus de 2 semaines après le traitement, dont l'imputabilité au traitement reste incertaine en raison d'une progression importante avec infiltration tumorale hépatique ayant conduit à un traitement symptomatique et décès du patient environ 3 mois après le traitement.

Chez le patient n°12 ayant présenté un ulcère gastro-duodéal à 3 mois post traitement l'imputabilité au traitement est incertaine, en effet il n'existait pas d'activité extra-hépatique que ce soit sur les images lors de la phase de work up ou en post traitement. De plus cette complication de la radio-embolisation lorsqu'elle survient est plutôt associée aux microsphères de résine (SIRSphere®) plutôt que de verre (Therasphere®) (60).

Aucun effet indésirable pulmonaire n'a été rapporté au cours du suivi sur l'ensemble de l'effectif.

## **5) Limites**

Du fait de son caractère rétrospectif et de son effectif limité, l'analyse de l'évolution des patients est limitée, d'autant que les caractéristiques de la maladie initiale sont hétérogènes dans notre cohorte (lésions infiltrantes vs bien limitées, caractère plus ou moins différencié, parfois non connu, patients cirrhotiques/non cirrhotiques; patients naïfs de tout traitement vs déjà traités).

Certaines données du suivi n'étaient pas disponibles lorsque le patient était suivi sur un autre établissement.

Pour le recueil des effets secondaires, certains modérés ont pu être pris en charge en ambulatoire par le médecin traitant sans être rapportés par la suite, les patients étant revus habituellement seulement à 3 mois. Pour le patient ayant nécessité une hospitalisation pour syndrome post-embolisation, celle-ci s'est déroulée en dehors du CHU de Lille et des informations plus précises n'étaient pas disponibles.

Les analyses conduites ici n'ont pas permis de mettre clairement en évidence de facteur de risque d'échec du traitement. Une dose insuffisante ou une couverture incomplète semblent logiquement avoir un impact sur le risque de progression locale mais cela n'apparaît pas clairement statistiquement significatif, probablement du fait de la taille de l'effectif.

Le caractère complet ou non et homogène ou non de la couverture tumorale a été évalué visuellement uniquement et non de façon quantitative.

La TEP à l'Yttrium 90 post thérapeutique pourrait permettre de mesurer les doses reçues par la tumeur, et de mieux identifier les éventuelles portions tumorales non couvertes, et de mesurer la dose reçue dans chaque voxel.

Par ailleurs, certains patients ont présenté une récurrence locale en bordure de la tumeur initialement traitée (patients 19 et 25) malgré une couverture tumorale visuellement correcte et une dose suffisante (respectivement 383 et 399 Gy). Cela pourrait être lié à une atteinte microscopique péri-tumorale, non visible au scanner, ne permettant pas d'identifier une non couverture potentielle. Une dosimétrie fine ("voxel-based") pourrait permettre de mieux analyser la dosimétrie tumorale afin d'optimiser les paramètres dosimétriques. (46) (47).

Enfin l'estimation de la survie sans progression dans notre étude souffre d'un temps de suivi hétérogène des patients avec notamment un recul assez faible, moins d'un an, pour les 8 derniers patients traités, dont 7 sont encore en surveillance.



# CONCLUSION

Les traitements de CHC par radioembolisation par Therasphère® au CHU de Lille sont pratiqués couramment depuis 2019 avec une augmentation du nombre de procédures chaque année.

Le respect des recommandations techniques et dosimétriques a probablement contribué à l'absence de décès et au faible nombre d'effets indésirables graves imputables au traitement.

La pratique de la radioembolisation au CHU de Lille suit actuellement les recommandations de l'EANM actualisées en 2022.

Au cours du temps on a pu observer une augmentation de la dose délivrée à la tumeur, principal facteur connu de réussite ou d'échec du traitement, sans entraîner d'effets secondaires significatif et l'augmentation des abords doubles afin d'optimiser la distribution de l'activité.

Le faible effectif, l'hétérogénéité de notre population et un suivi relativement court constituent néanmoins une limite dans l'évaluation de la survie et l'identification formelle de facteurs de risque de réussite ou d'échec du traitement.

# Bibliographie :

1. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 1 juill 2018;69(1):182-236.
2. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. :372.
3. Cancer du foie (CHC) AFEF - Société Française d'Hépatologie. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/la-maladie/maladies/cancer-du-foie-chc/>
4. Cancer of the Liver and Intrahepatic Bile Duct - Cancer Stat Facts. SEER. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html>
5. Tarao K, Nozaki A, Ikeda T, Sato A, Komatsu H, Komatsu T, et al. Real impact of liver cirrhosis on the development of hepatocellular carcinoma in various liver diseases—meta-analytic assessment. *Cancer Med.* 21 févr 2019;8(3):1054-65.
6. Refolo MG, Messa C, Guerra V, Carr BI, D'Alessandro R. Inflammatory Mechanisms of HCC Development. *Cancers.* mars 2020;12(3):641.
7. Imagerie de l'abdomen - Valérie Vilgrain, Denis Régent. Disponible sur: [https://www.decitre.fr/ebooks/imagerie-de-l-abdomen-9782257225566\\_9782257225566\\_2.html](https://www.decitre.fr/ebooks/imagerie-de-l-abdomen-9782257225566_9782257225566_2.html)
8. Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, Rossi P, Mangiapane F, Murakami T, et al. Hepatocellular Carcinoma: Role of Unenhanced and Delayed Phase Multi-Detector Row Helical CT in Patients with Cirrhosis. *Radiology.* févr 2005;234(2):460-7.
9. 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.
10. Liver EA for the S of the, Cancer EO for R and T of. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 1 avr 2012;56(4):908-43.
11. Castilla-Lièvre MA, Franco D, Gervais P, Kuhnast B, Agostini H, Marthey L, et al. Diagnostic value of combining <sup>11</sup>C-choline and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mai 2016;43(5):852-9.
12. Chotipanich C, Kunawudhi A, Promteangtrong C, Tungsuppawattanakit P, Sricharunrat T, Wongsap P. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma Using C11 Choline PET/CT: Comparison with F18 FDG, ContrastEnhanced MRI and MDCT. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2016;17(7):3569-73.
13. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Prospective Study Evaluating the Combination of Positron Emission Tomography (PET) With 18F-FDG and 18 F-Fluorocholine for Optimization of Staging and Treatment Modification in Patients With Hepatocellular Carcinoma [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2022 juin Report No.: NCT04391348. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04391348>
14. Tellapuri S, Sutphin PD, Beg MS, Singal AG, Kalva SP. Staging systems of hepatocellular carcinoma: A review. *Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol.* nov 2018;37(6):481-91.

15. 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.* mars 2022;76(3):681-93.
16. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 7 déc 2005;60(8):646-9.
17. Cheng J, Wang W, Zhang Y, Liu X, Li M, Wu Z, et al. Prognostic Role of Pre-Treatment Serum AFP-L3% in Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 30 janv 2014;9(1):e87011.
18. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med.* 14 mars 1996;334(11):693-700.
19. Raoul JL, Forner A, Bolondi L, Cheung TT, Kloeckner R, de Baere T. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence. *Cancer Treat Rev.* janv 2019;72:28-36.
20. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 1 oct 2015;16(13):1344-54.
21. Système digestif et l'abdomen : Illustrations anatomiques - e-Anatomy Disponible sur: <https://www.imaios.com/fr/e-Anatomy/Abdomen-et-Pelvis/Systeme-digestif-Illustrations>
22. Yang ZF, Poon RTP. Vascular Changes in Hepatocellular Carcinoma. *Anat Rec.* 2008;291(6):721-34.
23. Y-90\_tables.pdf Disponible sur: [http://www.nucleide.org/DDEP\\_WG/Nuclides/Y-90\\_tables.pdf](http://www.nucleide.org/DDEP_WG/Nuclides/Y-90_tables.pdf)
24. Cremonesi M, Chiesa C, Strigari L, Ferrari M, Botta F, Guerriero F, et al. Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective. *Front Oncol.* 2014;4:210.
25. Ward JF. DNA Damage Produced by Ionizing Radiation in Mammalian Cells: Identities, Mechanisms of Formation, and Reparability. In: Cohn WE, Moldave K, éditeurs. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology* Academic Press; 1988. p. 95-125. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S007966030860611X>
26. Baskar R, Dai J, Wenlong N, Yeo R, Yeoh KW. Biological response of cancer cells to radiation treatment. *Front Mol Biosci* 2014;1. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2014.00024>
27. Mettler FA. Medical effects and risks of exposure to ionising radiation. *J Radiol Prot.* mars 2012;32(1):N9-13.
28. Benson R, Madan R, Kilambi R, Chander S. Radiation induced liver disease: A clinical update. *J Egypt Natl Cancer Inst.* 1 mars 2016;28(1):7-11.
29. Kennedy AS, Nutting C, Coldwell D, Gaiser J, Drachenberg C. Pathologic response and microdosimetry of 90Y microspheres in man: Review of four explanted whole livers. *Int J Radiat Oncol.* 1 déc 2004;60(5):1552-63.
30. CEPP-5476\_THERASPHERE\_20\_février\_2018\_(5476)\_avis.pdf Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5476\\_THERASPHERE\\_20\\_f%C3%A9vrier\\_2018\\_\(5476\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5476_THERASPHERE_20_f%C3%A9vrier_2018_(5476)_avis.pdf)

31. CNEDIMTS-6082\_THERASPHERE\_28\_janvier\_2020\_(6082)\_avis.pdf Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6082\\_THERASPHERE\\_28\\_janvier\\_2020\\_\(6082\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6082_THERASPHERE_28_janvier_2020_(6082)_avis.pdf)
32. Weber M, Lam M, Chiesa C, Konijnenberg M, Cremonesi M, Flamen P, et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 11 févr 2022; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s00259-021-05600-z>
33. Braat MNGJA, de Jong HW, Seinstra BA, Scholten MV, van den Bosch MAAJ, Lam MGEH. Hepatobiliary scintigraphy may improve radioembolization treatment planning in HCC patients. *EJNMMI Res.* 5 janv 2017;7(1):2.
34. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with <sup>90</sup>Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: Technical and methodologic considerations. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* août 2006;17(8):1251-78.
35. Riaz A, Awais R, Salem R. Side Effects of Yttrium-90 Radioembolization. *Front Oncol.* 29 juill 2014;4:198.
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. Salem R, Parikh P, Atassi B, Lewandowski RJ, Ryu RK, Sato KT, et al. Incidence of radiation pneumonitis after hepatic intra-arterial radiotherapy with yttrium-90 microspheres assuming uniform lung distribution. *Am J Clin Oncol.* oct 2008;31(5):431-8.
38. Kim SP, Cohalan C, Kopek N, Enger SA. A guide to <sup>90</sup>Y radioembolization and its dosimetry. *Phys Med.* déc 2019;68:132-45.
39. Garin E, Tselikas L, Guiu B, Chalaye J, Edeline J, Baere T de, 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.* 1 janv 2021;6(1):17-29.
40. 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 <sup>99m</sup>Tc-MAA pre- and <sup>90</sup>Y peri-therapy dosimetry in liver radioembolization with <sup>90</sup>Y microspheres. *EJNMMI Phys.* 12 nov 2021;8(1):77.
41. Lewandowski RJ, Gabr A, Abouchaleh N, Ali R, Al Asadi A, Mora RA, et al. Radiation Segmentectomy: Potential Curative Therapy for Early Hepatocellular Carcinoma. *Radiology.* 1 juin 2018;287(3):1050-8.
42. 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. *Hepatology.* 2021;74(5):2342-52.
43. Laffont S, Rolland Y, Ardisson V, Edeline J, Pracht M, Le Sourd S, et al. Occupational radiation exposure of medical staff performing <sup>90</sup>Y-loaded microsphere radioembolization. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mai 2016;43(5):824-31.
44. Kim YC, Kim YH, Uhm SH, Seo YS, Park EK, Oh SY, et al. Radiation safety issues in y-90 microsphere selective hepatic radioembolization therapy: possible radiation exposure from the patients. *Nucl Med Mol Imaging.* déc 2010;44(4):252-60.

45. Zerizer I, Al-Nahhas A, Towey D, Tait P, Ariff B, Wasan H, et al. The role of early 18F-FDG PET/CT in prediction of progression-free survival after 90Y radioembolization: Comparison with RECIST and tumour density criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 30 mai 2012;39:1391-9.
46. 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.
47. Dewaraja YK, Devasia T, Kaza RK, Mikell JK, Owen D, Roberson PL, et al. Prediction of Tumor Control in 90Y Radioembolization by Logit Models with PET/CT-Based Dose Metrics. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. janv 2020;61(1):104-11.
48. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep Innov Hepatol*. juin 2020;2(3):100113.
49. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with yttrium-90 microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies: part 3: comprehensive literature review and future direction. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. oct 2006;17(10):1571-93.
50. Goyal P, Salem R, Mouli SK. Role of interventional oncology in hepatocellular carcinoma: Future best practice beyond current guidelines. *Br J Radiol*. 4 août 2022;20220379.
52. Attwa MH, El-Etreby SA. Guide for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 28 juin 2015;7(12):1632-51.
53. Compagnon P, Grandadam S, Lorho R, Turlin B, Camus C, Jianrong Y, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Without Preoperative Tumor Biopsy. *Transplantation*. 27 oct 2008;86(8):1068-76.
54. y90-therasphere-yttrium-90-glass-microspheres-manual.pdf Disponible sur: <https://manuals.plus/boston-scientific/y90-therasphere-yttrium-90-glass-microspheres-manual.pdf>
55. 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 90Y-loaded glass microsphere radioembolization. *Liver Int*. janv 2017;37(1):101-10.
56. Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, Flux G, Forrer F, Kraeber-Bodere F, et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2011;38(7):1393-406.
57. Lam M, Garin E, Maccauro M, Kappadath SC, Sze DY, Turkmen C, et al. A global evaluation of advanced dosimetry in transarterial radioembolization of hepatocellular carcinoma with Yttrium-90: the TARGET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 août 2022;49(10):3340-52.
58. Moreno-Luna LE, Yang JD, Sanchez W, Paz-Fumagalli R, Harnois DM, Mettler TA, et al. Efficacy and safety of transarterial radioembolization versus chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. juin 2013;36(3):714-23.
59. 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.

60. Feely M, Tondon R, Gubbiotti M, Stashek KM, Numbere N, Huber AR, et al. Gastrointestinal Tract Injury by Yttrium-90 Appears Largely Restricted to Resin Microspheres But Can Occur Years After Embolization. *Am J Surg Pathol.* 8 avr 2022;

**AUTEUR : Nom : BARBET**

**Prénom : Nicolas**

**Date de soutenance : 14/10/2022**

**Titre de la thèse : Etude rétrospective de la pratique de la radioembolisation par Thérasphères® au CHU de Lille entre 2017 et 2022.**

**Thèse - Médecine - Lille 2022**

**Cadre de classement : Médecine Nucléaire**

**DES + FST/option : DES de Médecine Nucléaire**

**Mots-clés : Thérasphère®, Radioembolisation, Carcinome hépatocellulaire, Pratiques**

**Résumé :**

**Contexte :** La radioembolisation hépatique par voie artérielle est pratiquée depuis les années 2000, et a obtenu un remboursement en France en 2018 pour le traitement des carcinomes hépatocellulaires. Sa pratique est en constante évolution, avec des recommandations européennes publiées en 2022. Notre objectif était d'analyser les pratiques de la radioembolisation au CHU de Lille, de ses débuts en 2017 jusque début 2022, afin de rechercher une évolution des pratiques, leur conformité avec les recommandations et d'en étudier la tolérance et l'efficacité.

**Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique au CHU de Lille ayant inclus les patients chez qui la faisabilité de la radioembolisation a été évaluée et ayant eu au moins une réévaluation en imagerie (patients traités). Les modalités pratiques de l'artériographie lors du work-up, de la radioembolisation, les données dosimétriques ainsi que les données de suivi des patients en termes de tolérance et d'efficacité ont été recueillies.

**Résultats :** Quarante patients candidats au traitement ont bénéficié d'un work-up, et 33 ont été effectivement traités entre 2017 et 2022. La sélection des patients, les conditions de réalisation du work-up et de la radioembolisation, les paramètres dosimétriques analysés étaient en conformité avec les recommandations. Deux aspects de cette pratique ont évolué au cours du temps : la dose à la tumeur, en accord avec les données publiées, qui a significativement augmenté au cours du temps ( $r = 0,49$  ;  $p = 0,004$ ) et le nombre d'abords vasculaires (0 % d'abords doubles chez les patients traités en 2020, 43 % en 2021 et 71 % en 2022). Des effets indésirables ont été relevés chez 13 patients dont 8 de grade 1. Les effets indésirables plus sévères n'étaient pas imputables au traitement pour 2 patients. En termes d'efficacité, nos résultats étaient comparables à ceux de l'étude DOSISPHERE. Une dose insuffisante et/ou couverture tumorale incomplète semblent être des facteurs de risque d'échec local, sans que cela soit statistiquement significatif sur notre effectif, vraisemblablement en lien avec sa taille limitée.

**Composition du Jury :**

**Président :**

**Pr Damien HUGLO**

**Assesseurs :**

**Dr Géraldine SERGENT**

**Dr Stéphane CATTAN**

**Directrice de thèse :**

**Dr Clio BAILLET**