

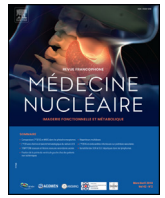


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Facteurs prédictifs de la toxicité hépatique de la radio-embolisation par microsphères marquées à l'Yttrium-90 dans les hépatocarcinomes

Predictors of hepatic toxicity of Yttrium-90-labeled microspheres radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma

A. Giudice^{a,*}, C. Bernard^a, O. Detry^b, J. Delwaide^c, A. Lamproye^c, P. Honoré^b, R. Hustinx^a, A. Jadoul^a

^aService de médecine nucléaire et imagerie oncologique, centre hospitalier universitaire à Liège, avenue de l'Hôpital 1, 4000 Liège, Belgique

^bService de chirurgie abdominale, sénologique, endocrine et de transplantation, centre hospitalier universitaire de Liège, Liège, Belgique

^cService de gastroentérologie, hépatologie, oncologie digestive, centre hospitalier universitaire de Liège, Liège, Belgique



INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 2 septembre 2021

Accepté le 15 décembre 2021

Disponible sur Internet le 25 janvier 2022

Mots clés :

Radio-embolisation

Hépatocarcinome

Microsphères

Thérapie

Yttrium 90

RÉSUMÉ

Introduction. – La toxicité liée à la radio-embolisation hépatique (RE) par microsphères marquées à l'Yttrium 90 (⁹⁰Y) présente une incidence très variable et dépend d'une multitude de paramètres. L'objectif de cette étude est d'évaluer les différents facteurs prédictifs de cette toxicité, inhérents au patient ou au type de procédure.

Patients et méthodes. – Étude rétrospective monocentrique incluant 85 patients atteints d'un hépatocarcinome traités par RE. Les paramètres médico-techniques et clinicobiologiques ont été étudiés dans un intervalle temporel défini et leur toxicité gradée selon le Common Terminology Criteria for Adverse Events. La dosimétrie a été réalisée sur base du ⁹⁰Y TEP/TDM à l'aide du logiciel « Simplicit⁹⁰Y » et l'analyse statistique à l'aide du logiciel « SAS ».

Résultats. – Hépatotoxicité post-RE observée dans 77,7 % de notre population avec une toxicité maximale de grade 3 dans 10,6 % des cas. La présence d'une hyperbilirubinémie et d'une ascite post-RE ont été décelées chez, respectivement, 32,1 % (uniquement de grade 1-2) et 27,1 % (4,7 % de grade 3) des patients. La présence pré-thérapeutique d'une cirrhose et/ou d'une hyperbilirubine sont prédictives de toxicité post-RE. Les autres éléments biologiques étudiés sont moins pertinents en pratique. Le *radioembolization-induced liver disease* (REILD) a été observée dans 15,3 % des cas, principalement de forme modérée (13,0 %). Aucun impact de l'approche dosimétrique n'a été observé.

Conclusion. – Une approche dosimétrique personnalisée n'engendre pas d'effets secondaires complémentaires, tout en maximalisant la dose tumorale et donc l'effet thérapeutique. La présence d'une cirrhose ainsi qu'une hyperbilirubinémie pré-RE semblent être deux facteurs prépondérants dans l'apparition de REILD.

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Introduction. – The toxicity associated with hepatic radioembolization (RE) by microspheres labeled with Yttrium 90 (⁹⁰Y) has a very variable incidence between studies and depends on a multitude of parameters. The objective of this study is to assess the various predictive factors of this toxicity, inherent of the patient or the type of procedure.

Patients and methods. – Single-center retrospective study including 85 patients with hepatocarcinoma treated by hepatic RE. The medico-technical and clinical-biological parameters were studied over a defined time interval and the toxicity of the latter graded according to the Common Terminology Criteria

Keywords:

Hepatocarcinoma

Microspheres

Radioembolization

Therapy

Yttrium 90

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : apjgdc@gmail.com (A. Giudice).

for Adverse Events. Dosimetry was carried out on the basis of the ^{90}Y PET/CT using the “Simplicit90Y” software and the statistical analysis using the “SAS” software.

Results. – Post-RE hepatotoxicity observed in 77.7% of our population with maximum grade 3 toxicity in 10.6% of cases. The presence post-RE of hyperbilirubinemia and ascites were detected in 32.1% (only grade 1–2) and 27.1% (4.7% grade 3) of patients, respectively. The pre-therapeutic presence of cirrhosis and/or hyperbilirubin are predictive of post-RE toxicity. Other biological elements studied are less relevant in practice. Radioembolization-induced liver disease (REILD) was observed in 15.3% of cases, mainly of moderate form (13.0%). No impact of the dosimetric approach was observed.

Conclusion. – A personalized dosimetric approach does not generate additional side effects, while maximizing the tumor dose and therefore the therapeutic effect. The presence of cirrhosis and hyperbilirubinemia pre-RE seem to be the two predominant in the appearance of REILD.

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La radio-embolisation (RE) hépatique par microsphères marquées à l'Yttrium 90 (^{90}Y) est une forme de radiothérapie intra-artérielle, proposée depuis une trentaine d'années dans le traitement des néoplasies hépatiques primitives ou secondaires [1,2]. Les microsphères de verre (SIR-Sphères[®]) et de résine (TheraSphères[®]) diffèrent par leurs propriétés physiques, dont l'activité par microsphère [3]. Le plus grand nombre de microsphères de résine injectées permettrait une répartition plus homogène de celles-ci avec un effet biologique plus élevé [4], mais pourrait également augmenter le risque de stase et de reflux pendant l'injection [5]. Plus récemment, des microsphères d'acide poly-L lactique contenant de l'holmium 166 ont été développées et présentent des propriétés cliniques intéressantes, avec notamment la possibilité d'utiliser une faible activité à but prévisionnel. Les premiers résultats cliniques de ces dernières sont prometteurs [6,7], mais certains aspects restent à approfondir.

La RE consiste à administrer par voie intra-artérielle hépatique des microsphères émettrices d'un rayonnement β , fortement énergétique et de courte portée (quelques millimètres), qui se concentrent sélectivement au sein des lésions tumorales en raison de leur hypervascularisation relative. Ses avantages résident en la capacité à délivrer des doses élevées de rayonnement à de petits volumes cibles avec un profil de toxicité relativement faible, la possibilité de traiter l'ensemble du foie, y compris les maladies microscopiques [8] éventuellement en association avec d'autres modalités de traitement. La place de la RE par rapport aux diverses formes de chimio-embolisation intra-artérielle (TACE) reste débattue, mais elle paraît présenter un profil de toxicité plus favorable [9].

L'incidence de toxicité radio-induite est très variable selon les études [10] et dépend de nombreux facteurs. Les critères utilisés pour définir sa présence ou non ne sont, par ailleurs, toujours pas établis de manière formelle à l'heure actuelle. Toutefois, ses effets secondaires sont mineurs dans une majorité des cas [10], correspondant à des grades 1 ou 2 selon le Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [11]. Les complications post-RE peuvent être secondaires à la procédure angiographique elle-même (dissection artérielle, hématome au point de ponction, ...), au passage d'activité en extra-hépatique (ulcère gastro-duodénal, pneumopathie radique, cholécystite ou pancréatite) et, bien sûr, à la dose reçue par le parenchyme sain [12].

Afin de tenter d'uniformiser la définition de toxicité post-RE, le terme de *radioembolization-induced liver disease* (REILD) a été introduit par Sangro et al. [13] en 2008. Sur la base de la littérature actuelle [10], il peut être défini par une hyperbilirubinémie, une hypoalbuminémie et l'apparition ou la progression de l'ascite dans un délai de 2 semaines à 4 mois suivant le traitement, en l'absence

de progression tumorale ou d'obstruction biliaire. Sa sévérité clinique est très variable, elle peut être transitoire et limitée ou encore entraîner une insuffisance hépatique fulminante et la mort.

L'objectif de ce travail est donc d'évaluer les facteurs prédictifs de la survenue d'un REILD, qu'ils soient propres au patient, à l'indication ou au type de traitement.

2. Patients et méthodes

2.1. Patients et paramètres étudiés

La totalité des patients atteints d'un hépatocarcinome (HCC) et traités par RE hépatique au CHU de Liège entre le 3 août 2010 et le 24 septembre 2020, soit 89 patients, ont été inclus dans cette étude rétrospective. Quatre d'entre eux ont été exclus pour absence de suivi satisfaisant. La population étudiée est donc composée de 64 hommes et de 21 femmes avec un âge moyen de 68 ± 7 ans.

Pour chaque patient, les paramètres pré-thérapeutiques suivants ont été recherchés : âge, sexe, radiopharmaceutique (TheraSphères[®] ; SIR-Sphères[®]), approche dosimétrique (non personnalisé ; personnalisée), indication (*bridge-to-transplant* ; curatif ; palliatif), topographie vasculaire de l'injection des microsphères (droite ; gauche ; bi-lobaire), absence/présence de cirrhose (Tableau 1). Chez les patients cirrhotiques, le score Child-Pugh a été calculé et stadifié en 3 catégories en fonction de la sévérité (A = 5–6 ; B = 7–8–9 ; C = 10–11–12). Le modèle non personnalisé a été défini comme l'approche monocompartimentale, supposant une distribution homogène des microsphères au sein du parenchyme injecté, sans distinction entre foie tumoral et non tumoral. La méthode BSA a été employée pour les microsphères de résine et une dose de 120 Gy au foie injecté était préconisée pour les microsphères de verre [14]. Pour les patients bénéficiant d'une approche personnalisée, l'objectif de dose tumorale a été fixé à 205 Gy en cas d'utilisation de TheraSphères [15] et à 120 Gy en cas de SIR-Sphères [16], pour une dose au foie sain à 50 Gy. Le choix de la dosimétrie s'est progressivement orienté vers la personnalisation, à la leur des parutions scientifiques de ces dix dernières années.

Les paramètres clinico-biologiques suivants ont été étudiés avant et après RE : bilirubine totale (mg/dL), albumine (g/L), glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO) (IU/L), glutamate-pyruvate-transaminase (TGP) (IU/L), phosphatase alcaline (PAL) (IU/L), gamma glutamyl transférase (GGT) (IU/L), *international normalized ratio* (INR), ascite et encéphalopathie. Les données initiales dataient de 0 à 30 jours avant le traitement alors que celles post-RE ont été recueillies dans un intervalle de 2 semaines à 4 mois après le geste. En cas de valeurs multiples disponibles pour un même patient, la plus péjorative a été sélectionnée. Pour chacun

Tableau 1

Répartition de la population en fonction des paramètres étudiés.
Distribution of the population according to the parameters studied.

Variable	Catégorie	n (%)
Thérapie	TheraSphères	51 (60,0)
	SIR-Sphères	34 (40,0)
Hépatopathie initiale	Cirrhose	47 (55,3)
	Néant	38 (44,7)
Dosimétrie	Personnalisée	45 (52,9)
	Non Personnalisée	40 (47,1)
Thérapie – Dosimétrie	TheraSphères – Personnalisée	40 (47,1)
	TheraSphères – Non personnalisée	11 (12,9)
	SIR-Sphères – Personnalisée	5 (5,9)
	SIR-Sphères – Non personnalisée	29 (34,1)
Indication	Bridge-to-transplantation	28 (32,9)
	Palliatif	43 (50,6)
	Curatif	14 (16,5)
Localisation	Droite	62 (72,9)
	Gauche	13 (15,3)
	Bi-lobaire	10 (11,8)

n : nombre de patients.

de ces 9 paramètres, nous avons gradé la toxicité selon le CTCAE [11].

L'évolution de la maladie néoplasique a été déterminée dans ce même intervalle temporel sur base de l'imagerie, TDM avec injection de produit de contraste (3 phases), [¹⁸F]FDG TEP/TDM ou IRM hépatique.

2.2. Méthodes dosimétriques basées sur la ⁹⁰Y TEP/TDM

Tous les examens ont été réalisés au CHU de Liège sur deux machines TEP/TDM Philips Gemini TF 16 et Big Bore (Philips Medical Systems, Cleveland, OH, USA). Les acquisitions, exécutées dans les 24 heures suivant le traitement, comprenaient 3 pas de

13 minutes, chevauchant de 50 %. Les images ont été reconstruites selon un algorithme itératif OSEM list-mode incorporant le temps de vol et corrigées pour la décroissance, les événements diffusés, aléatoires et l'atténuation. Cette dernière a été réalisée au moyen d'une TDM *low-dose* (120 kV et 50 mAs ou 80 mAs selon le poids du patient). La taille de voxel reconstruit était de 4 × 4 × 4 mm³ pour les images TEP et de 1,17 × 1,17 × 3 mm³ pour les TDM *low-dose*. La matrice de la TDM était de 512 × 512. La dose est estimée à partir de l'activité réelle injectée, l'image TEP reconstruite comprenant toutes les corrections décrites ci-dessus et une quantification relative au nombre de coups dans les différentes régions.

Les volumes tumoraux ont été délimités sur les TDM injectés tri-phasiques précédant le traitement. Ils ont ensuite été transposés après recalage sur les TDM *low-dose* du ⁹⁰Y TEP/TDM. Le volume du foie injecté a été déterminé sur la TEP sur base d'un seuillage à 6–7 % de l'activité maximale, éventuellement adapté en cas de segmentation inadéquate (volume obtenu trop faible en cas de foyer d'activité très intense, par exemple). Le volume hépatique non tumoral a été obtenu par soustraction du volume tumoral du volume hépatique total.

Avec l'aide du logiciel Simplicit⁹⁰Y[®], les doses à la tumeur, au foie total et au foie sain ont été calculées. La méthode « partition model » a été utilisée, tenant compte de la fraction du shunt hépato-pulmonaire et postulant que la distribution des particules reste inchangée au cours du temps [17].

2.3. Méthodes statistiques

Les résultats sont présentés sous forme de moyennes, d'écart-type (SD), de quartiles (médiane, Q1, Q3) et d'extrêmes (minimum, maximum) pour les variables continues et sous forme de tables de fréquences pour les variables qualitatives. Certains paramètres ont subi une transformation logarithmique afin de normaliser leur

Tableau 2

Comparaison des paramètres initiaux entre les populations ayant bénéficié d'une dosimétrie non personnalisée et d'une dosimétrie personnalisée.
Comparative study of the initial parameters between populations having benefited from no personalized dosimetry and personalized dosimetry.

Variable	Catégorie	Dosimétrie personnalisée		Dosimétrie non personnalisée		p
		n	Nombre (%) Moyenne ± SD	n	Nombre (%) Moyenne ± SD	
Sexe	Homme	45	33 (73,3)	40	31 (77,5)	0,80
	Femme		12 (26,7)		9 (22,5)	
Âge (années)		45	67,5 ± 8,04	40	69,6 ± 7,18	0,20
Thérapie	Therasphères	45	40 (88,9)	40	11 (27,5)	<0,0001
	SIR-Sphères		5 (11,1)		29 (72,5)	
Hépatopathie initial	Cirrhose	45	25 (55,6)	40	22 (55,0)	0,96
	Néant		20 (44,4)		18 (45,0)	
Objectif	BTT	45	17 (37,8)	40	11 (27,5)	0,027
	Palliatif		17 (37,8)		26 (65,0)	
	Curatif		11 (24,4)		3 (7,5)	
Localisation	Droite	45	36 (80,0)	40	26 (65,0)	0,30
	Gauche		5 (11,1)		8 (20,0)	
	Bi-lobaire		4 (8,9)		6 (15,0)	
Activité injectée (MBq)		45	2244 ± 1786	40	1531 ± 956	0,027
Score Child–Pugh		45	5,20 ± 0,55	40	5,38 ± 0,59	0,16
Score Child–Pugh (catégories)	A	45	44 (97,8)	40	38 (95,0)	0,49
	B		1 (2,2)		2 (5,0)	
Bilirubine Pré RE (mg/dL)		45	0,85 ± 0,52	40	1,02 ± 0,49	0,11
Albumine Pré RE (g/L)		45	40,4 ± 3,94	39	37,8 ± 3,73	0,0025
TGO Pré RE (IU/L)		44	61,0 ± 46,7	40	66,6 ± 69,3	0,87
TGP Pré RE (IU/L)		44	43,6 ± 31,2	40	43,3 ± 35,3	0,76
PA Pré RE (IU/L)		45	183 ± 134	40	134 ± 73,3	0,029
GGT Pré RE (IU/L)		45	254 ± 259	40	206 ± 168	0,43
INR Pré RE		45	1,06 ± 0,13	40	1,16 ± 0,11	0,0002
Ascites Pré RE	Absent	45	42 (93,3)	40	36 (90,0)	0,70
	Faible		3 (6,7)		4 (10,0)	
Encéphalopathie Pré RE	Absent	45	45 (100,0)	40	40 (100,0)	

n : nombre de patients ; SD : écart-type.

distribution. La comparaison des paramètres avant et après RE a été faite à l'aide du test *t* de Student pour échantillons appariés pour les variables continues et à l'aide du test de McNemar pour les variables qualitatives. L'étude des toxicités, de la progression et du décès a été faite à l'aide de la régression logistique ordinaire (ou simple) au niveau univarié. En cas de singularité mathématique, nous avons appliqué la correction de Haldane pour le calcul de l'OR et réalisé le test exact de Fisher. Au niveau multivarié, nous avons réalisé une sélection *stepwise* sur les variables dont la *p-value* était inférieure à 0,10 en univarié. Les résultats sont considérés comme significatifs au niveau d'incertitude de 5 % ($p < 0,05$). Les calculs ont été réalisés à l'aide de SAS version 9.4.

3. Résultats

3.1. Population totale

Au total, 85 RE hépatiques ont été réalisées avec une activité injectée moyenne de 1909 ± 1492 MBq. Les valeurs étaient significativement plus élevées (*p-value* à 0,027) chez les patients ayant bénéficié d'une dosimétrie personnalisée (2244 ± 1786 MBq vs 1531 ± 956 MBq). Par ailleurs, dans cette dernière cohorte ayant bénéficié d'une dosimétrie personnalisée, la dose tumorale moyenne est de 233 ± 152 Gy pour une dose moyenne au parenchyme sain de 36 ± 20 Gy. Un stade Child–Pugh A est retrouvé chez 45 patients (93,8 %) et un stade B chez seulement 3 patients (6,2 %). Aucun stade Child–Pugh C pré-thérapeutique n'a été traité.

L'analyse statistique comparative des paramètres initiaux des populations ayant bénéficié d'une dosimétrie non personnalisée et d'une dosimétrie personnalisée (Tableau 2) montre un échantillonnage relativement homogène, à l'exception d'une approche non personnalisée plus fréquemment employée pour les SIR-Sphères et d'indications préférentielles pour les *bridge-to-transplant* et les traitements curatifs chez les patients traités avec dosimétrie personnalisée.

Sur la base des valeurs moyennes, une altération significative de l'ensemble des paramètres clinicobiologiques est observée dans les 2 semaines à 4 mois post-thérapeutiques, à l'exception des TGP (Tableau 3). La bilirubinémie totale moyenne est de $1,69 \pm 1,18$ mg/dL en post-RE. Seuls 7 patients (8,2 %) présentaient initialement une ascite de grade 1 contre 24 patients (28,2 %) en post-RE, dont 9 de grade 1 et 15 de grade 2. On note également l'apparition en post-RE d'une encéphalopathie hépatique chez 4 patients (4,7 %).

Considérant la toxicité, tous paramètres confondus, une altération d'au moins un d'entre eux selon la terminologie commune (CTCAE) [11] a été mise en évidence dans 77,7 % des cas, dont 35 de grade 1 (41,2 %), 21 de grade 2 (24,7 %), 9 de grade 3 (10,6 %) et 1 seule de grade 4 (1,2 %). En séparant la population en 3 cohortes (toxicité absente ; faible « grade 1-2 » ; élevée « grade 3-4 »), l'étude statistique (Tableau 4) montre que le risque de toxicité augmente significativement pour les thérapies bi-lobaires plutôt qu'uni-lobaires ainsi qu'en cas d'albuminémie faible au départ. Le

type de microsphères utilisées, l'approche dosimétrique, ou encore l'indication thérapeutique n'influencent pas l'apparition d'effets secondaires.

Nous avons ensuite focalisé notre étude sur la bilirubine totale et l'ascite, considérées dans la plupart des références [10] comme les deux facteurs déterminants dans l'apparition d'un REILD. On constate la présence d'une hyperbilirubinémie totale post-thérapeutique significative chez 27 patients sur 84 (32,1 %), une des valeurs n'étant pas disponible dans le suivi. Cette toxicité était de grade 1 dans 18 cas (21,4 %), de grade 2 dans les 9 cas restants (10,7 %) et aucune toxicité de grade 3-4 n'a été observée. En comparant ces 3 cohortes (absente, « grade 1 », « grade 2 »), les femmes ont moins de risque de majorer leur bilirubinémie. La présence d'une cirrhose et l'altération pré-thérapeutique de certains paramètres biologiques (bilirubine, albumine, PAL, GGT, et INR) sont quant à elles prédictives de cette toxicité (Tableau 5). À nouveau, le type de dosimétrie et de microsphères n'ont pas d'impact sur la toxicité.

Une ascite est présente dans les suites de la RE chez 23 patients sur 85 (27,1 %) : 10 de grade 1 (11,8 %), 9 de grade 2 (10,6 %) et 4 de grade 3 (4,7 %). La présence d'une cirrhose ainsi que le taux de bilirubine, de PAL et de GGT pré-thérapeutiques influencent significativement l'apparition d'ascite (Tableau 6). Un patient déjà ascitique avant traitement présente, en outre, 21 fois plus de risques d'aggraver son état que les autres.

3.2. Population sans progression tumorale

Nous avons observé une progression tumorale chez 20 patients (23,5 %) et 10 patients (11,8 %) sont décédés dans l'intervalle de suivi. Dès lors, afin d'écarter toute possibilité de dégradation clinicobiologique secondaire à la majoration des lésions, nous avons répété l'analyse sur la population sans progression tumorale. Tous paramètres confondus, le taux de complication de 76,6 % est similaire à l'entièreté de la cohorte, mais reste à nouveau modéré avec une toxicité maximale de grade 3 chez 5 patients (7,7 %) et aucune de grade 4. Dans ce groupe de 65 patients, Des taux de bilirubine et de GGT élevés en pré-thérapeutique sont significativement associés à un risque accru (Tableau 7).

Considérant la bilirubine et l'ascite post-RE, les taux de complication sont également superposables à ceux de la population totale : 32,8 % de bilirubinémie augmentée (23,4 % de grade 1 et 9,4 % de grade 2) et 23,1 % souffrant d'ascite (7,7 % de grade 1, 9,2 % de grade 2 et 6,2 % de grade 3). L'étude statistique sur le taux de bilirubine post-traitement (Tableau 8) démontre un impact significatif des mêmes paramètres que chez l'entièreté de la cohorte, sans influence du type de microsphères et de l'approche dosimétrique. Concernant l'ascite, en plus des facteurs prédictifs retrouvés dans la population totale, nous voyons un risque plus élevé de décompensation chez les patients traités par SIR-Sphères avec un OR de 5,1 (Tableau 9).

Tableau 3

Comparatif des paramètres biologiques pré-RE et post-RE.
Comparison of pre-RE and post-RE biological parameters.

Variable	n	Moyenne (\pm SD) pré-RE	Moyenne (\pm SD) post-RE	p
Bilirubine totale (mg/dL)	84	0,93 (\pm 0,51)	1,69 (\pm 1,18)	< 0,0001
Albumine (g/L)	79	39,42 (\pm 4,05)	36,27 (\pm 4,90)	< 0,0001
TGO (IU/L)	79	63,62 (\pm 58,24)	81,11 (\pm 81,48)	0,0043
TGP (IU/L)	84	43,45 (\pm 33,05)	50,65 (\pm 45,91)	0,25
PA (IU/L)	84	160,31 (\pm 112,40)	198,37 (\pm 138,83)	< 0,0001
GGT (IU/L)	76	234,14 (\pm 222,50)	305,00 (\pm 328,89)	0,026
INR	83	1,11 (\pm 0,13)	1,20 (\pm 0,23)	< 0,0001

n : nombre de patients ; SD : écart-type.

Tableau 4

Régression logistique de la toxicité maximale dans la population totale, obtenue en regroupant les catégories « Normal », « Grade 1-2 » et « Grade 3-4 ».
 Logistic regression of maximum toxicity in the total population, obtained by grouping the categories "Normal", "Grade 1-2" and "Grade 3-4".

Variable	Catégorie	n	OR (IC95 %)	p
Sexe	Femme vs homme	85	0,427 (0,154–1,186)	0,10
Âge (années)		85	0,963 (0,909–1,021)	0,21
Thérapie	SIR-Sphères vs TheraSphères	85	0,929 (0,379–2,277)	0,87
Hépatopathie initiale	Cirrhose vs néant	85	1,702 (0,695–4,168)	0,24
Dosimétrie	Personnalisée vs personnalisée	85	1,484 (0,609–3,613)	0,38
Thérapie-dosimétrie	Thera-Non Pers vs Thera-Pers	85	1,602 (0,393–6,54)	0,63
	SIR-Perso vs Thera-Pers		0,409 (0,064–2,589)	
	SIR-Non Pers vs Thera-Pers		1,237 (0,456–3,356)	
Indication	Palliatif vs BTT	85	0,645 (0,235–1,77)	0,24
	Curatif vs BTT		0,318 (0,084–1,207)	
Localisation	Gauche vs droite	85	2,115 (0,572–7,821)	0,039
	Bi-lobaire vs droite		6,297 (1,461–27,138)	
Activité injectée (MBq)		85	1,477 (0,776–2,812)	0,24
Dose tumeur (Gy)		45	0,762 (0,294–1,972)	0,57
Dose foie sain (Gy)		45	1,62 (0,622–4,219)	0,32
Child–Pugh (stade)	B vs A	85	1,494 (0,134–16,648)	0,74
Bilirubine Pré RE (mg/dL)		85	1,905 (0,866–4,192)	0,11
Albumine Pré RE (g/L)		84	0,87 (0,775–0,977)	0,018
TGO Pré RE (IU/L)		84	0,993 (0,502–1,962)	0,98
TGP Pré RE (IU/L)		84	0,901 (0,446–1,82)	0,77
PA Pré RE (IU/L)		85	2,124 (0,953–4,731)	0,065
GGT Pré RE (IU/L)		85	1,518 (0,905–2,547)	0,11
INR Pré RE		85	7,193 (0,169–307,05)	0,30
Ascites Pré RE	Faible vs absent	85	4,61 (0,912–23,314)	0,065
Encéphalopathie Pré RE	Faible vs absent	85		
Progression tumorale	Oui vs non	85	2,132 (0,728–6,243)	0,17

n : nombre de patients ; OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance.

Tableau 5

Régression logistique de la toxicité liée à la bilirubine totale dans la population totale, basée sur les 3 catégories : « Normale », grade 1 et grade 2.
 Logistic regression of total bilirubin-related toxicity in the total population, based on the 3 categories: "Normal", grade 1 and grade 2.

Variable	Catégorie	n	OR (IC95 %)	p
Sexe	Femme vs homme	84	0,254 (0,067–0,966)	0,044
Âge (années)		84	0,974 (0,917–1,034)	0,39
Thérapie	SIR-Sphères vs TheraSphères	84	1,528 (0,613–3,812)	0,36
Hépatopathie initiale	Cirrhose vs néant	84	3,785 (1,355–10,578)	0,011
Dosimétrie	Non personnalisé vs personnalisé	84	1,784 (0,716–4,444)	0,21
Thérapie-dosimétrie	Thera- Non Pers vs Thera-Pers	84	1,818 (0,459–7,205)	0,67
	SIR-Perso vs Thera-Pers		1,253 (0,136–11,55)	
	SIR-Non Pers vs Thera-Pers		1,818 (0,659–5,012)	
Indication	Palliatif vs BTT	84	1,257 (0,475–3,33)	0,14
	Curatif vs BTT		0,145 (0,016–1,297)	
Localisation	Gauche vs droite	84	1,606 (0,477–5,41)	0,56
	Bi-lobaire vs droite		1,827 (0,482–6,918)	
Activité injectée (MBq)		84	0,948 (0,494–1,819)	0,87
Dose tumeur (Gy)		44	0,415 (0,127–1,357)	0,15
Dose foie sain (Gy)		44	2,571 (0,724–9,124)	0,14
Child–Pugh (stade)	B vs A	84	2,418 (0,275–21,302)	0,43
Bilirubine Pré RE (mg/dL)		84	40,264 (8,669–187,007)	< 0,0001
Albumine Pré RE (g/L)		83	0,762 (0,655–0,888)	0,0005
TGO Pré RE (IU/L)		83	1,842 (0,927–3,661)	0,081
TGP Pré RE (IU/L)		83	1,374 (0,673–2,803)	0,38
PA Pré RE (IU/L)		84	2,406 (1,056–5,483)	0,037
GGT Pré RE (IU/L)		84	2,417 (1,338–4,367)	0,0034
INR Pré RE		84	> 999 (15,460–> 999)	0,0018
Ascites Pré RE	Faible vs absent	84	3,787 (0,877–16,348)	0,074
Encéphalopathie Pré RE	Faible vs absent	84		
Progression tumorale	Oui vs non	84	0,968 (0,335–2,798)	0,95

n : nombre de patients ; OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance.

Enfin, aucun facteur prédictif de progression tumorale n'a été mis en évidence dans une population toutefois limitée à seulement 20 patients (23,5 %).

4. Discussion

La littérature actuelle nous rapporte une incidence de REILD très variable chez des patients atteints d'un HCC, avec des valeurs oscillantes entre 0 % et 31 % des cas [18–23] portant sur une

population totale de 620 patients. Les facteurs prédictifs connus de la toxicité radio-induite sont la charge tumorale, l'activité administrée, le volume cible, la dose au foie tumoral ciblé [24], ainsi que le type et le nombre de traitements hépatotoxiques pré-thérapeutiques reçus (chimiothérapie, RE, radiothérapie, TACE, etc.) [17,23,25].

Dans notre série, une majoration significative de l'ensemble des paramètres clinicobiologiques étudiés a été observée, à l'exception des TGP, et 77,7 % de notre population a présenté une

Tableau 6

Régression logistique de la toxicité liée à l'ascite dans la population totale, obtenue en regroupant les grades 1, 2 et 3 (anormal) vs normal.
Logistic regression of the toxicity linked to ascites in the total population, obtained by grouping grades 1, 2 and 3 (abnormal) vs. normal.

Variable	Catégorie	n	OR (IC95 %)	p
Sexe	Femme vs homme	85	0,557 (0,166–1,876)	0,35
Âge (années)		85	0,963 (0,903–1,027)	0,25
Thérapie	SIR-Sphères vs TheraSphères	85	1,984 (0,752–5,23)	0,17
Hépatopathie initiale	Cirrhose vs néant	85	3,022 (1,052–8,685)	0,040
Dosimétrie	Non personnalisé vs personnalisé	85	1,043 (0,4–2,719)	0,93
Thérapie-dosimétrie	Thera-Non Pers vs Thera-Pers	85	0,765 (0,139–4,2)	0,33
	SIR-Perso vs Thera-Pers		5,167 (0,745–35,845)	
	SIR- Non Pers vs Thera-Pers		1,55 (0,526–4,571)	
Indication	Palliatif vs BTT	85	1,019 (0,368–2,82)	0,99
	Curatif vs BTT		0,071	
Localisation	Gauche vs droite	85	0,523 (0,104–2,616)	0,19
	Bi-lobaire vs droite		2,875 (0,735–11,245)	
Activité injectée (MBq)		85	1,389 (0,691–2,79)	0,36
Dose tumeur (Gy)		45	0,35 (0,109–1,126)	0,078
Dose foie sain (Gy)		45	3,514 (0,908–13,59)	0,069
Child-Pugh (stade)	B vs A	85	5,809 (0,501–67,392)	0,16
Bilirubine Pré RE (mg/dL)		85	3,549 (1,303–9,668)	0,013
Albumine Pré RE (g/L)		84	0,9 (0,79–1,026)	0,11
TGO Pré RE (IU/L)		84	1,506 (0,728–3,118)	0,27
TGP Pré RE (IU/L)		84	1,366 (0,641–2,912)	0,42
PA Pré RE (IU/L)		85	4,376 (1,592–12,024)	0,0042
GGT Pré RE (IU/L)		85	3,139 (1,552–6,349)	0,0015
INR Pré RE		85	10,267 (0,154–685,133)	0,28
Ascites Pré RE	Faible vs absent	85	21,528 (2,424–191,231)	0,0059
Encéphalopathie Pré RE	Faible vs absent	85		
Progression tumorale	Oui vs non	85	2,222 (0,766–6,443)	0,14

n : nombre de patients ; OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance.

Tableau 7

Régression logistique de la toxicité maximale dans la population sans progression, obtenue en regroupant les catégories « Normal », « Grade 1-2 » et « Grade 3-4 ».
Logistic regression of maximum toxicity in the progression-free population, obtained by grouping the categories "Normal", "Grade 1-2" and "Grade 3-4".

Variable	Catégorie	n	OR (IC95 %)	p
Sexe	Femme vs homme	65	0,377 (0,11–1,301)	0,12
Âge (années)		65	0,97 (0,903–1,042)	0,41
Thérapie	SIR-Sphères vs TheraSphères	65	1,206 (0,407–3,567)	0,74
Hépatopathie initiale	Cirrhose vs néant	65	2,167 (0,739–6,355)	0,16
Dosimétrie	Non personnalisé vs personnalisé	65	1,955 (0,666–5,741)	0,22
Thérapie-dosimétrie	Thera-Non Pers vs Thera-Pers	65	2,614 (0,52–13,141)	0,64
	SIR-Perso vs Thera-Pers		0,967 (0,11–8,47)	
	SIR-Non Pers vs Thera-Pers		1,683 (0,494–5,735)	
Indication	Palliatif vs BTT	65	0,545 (0,162–1,837)	0,24
	Curatif vs BTT		0,28 (0,063–1,249)	
Localisation	Gauche vs droite	65	1,331 (0,259–6,834)	0,30
	Bi-lobaire vs droite		4,288 (0,686–26,816)	
Activité injectée (MBq)		65	0,867 (0,395–1,905)	0,72
Dose tumeur (Gy)		35	0,67 (0,223–2,015)	0,48
Dose foie sain (Gy)		35	1,365 (0,433–4,302)	0,60
Child-Pugh (stade)	B vs A	65	1,972 (0,149–26,116)	0,61
Bilirubine Pré RE (mg/dL)		65	2,725 (1,098–6,761)	0,031
Albumine Pré RE (g/L)		65	0,882 (0,777–1,003)	0,055
TGO Pré RE (IU/L)		64	0,914 (0,401–2,082)	0,83
TGP Pré RE (IU/L)		64	0,766 (0,333–1,761)	0,53
PA Pré RE (IU/L)		65	2,046 (0,785–5,335)	0,14
GGT Pré RE (IU/L)		65	1,917 (1,023–3,59)	0,042
INR Pré RE		65	52,507 (0,653–> 999,999)	0,077
Ascites Pré RE	Faible vs absent	65	6,077 (0,652–56,652)	0,11
Encéphalopathie Pré RE	Faible vs absent	65		

n : nombre de patients ; OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance.

hépatotoxicité post-thérapeutique selon le CTCAE dans l'intervalle de suivi. Celle-ci est toutefois modérée avec en particulier une bilirubinémie totale moyenne post-RE à $1,69 \pm 1,18$ mg/dL, ainsi qu'une toxicité maximale de grade 3 chez seulement 9 patients (10,6%) et de grade 4 chez 1 patient (1,2%). En analysant le dossier de ce dernier, une progression tumorale multifocale a été observée, permettant d'écarter la responsabilité du traitement. La littérature actuelle offre peu de données concernant la toxicité maximale tous paramètres confondus. Néanmoins ces résultats sont relativement

similaires à ceux rapportés par Paterson et al. [12] mettant en évidence 11 % de grade 3-4 dans une population de 122 patients HCC et non-HCC.

Une majoration de la bilirubinémie et la présence d'ascite post-RE, considérées dans la plupart des références [10] comme déterminantes dans la présence ou non de REILD, ont été décelées chez respectivement 32,1 % et 27,1 % des patients. Aucune hyperbilirubinémie sévère (grade 3-4) n'a toutefois été mise en évidence, contrairement aux données de la littérature évoquant sa

Tableau 8

Régression logistique de la toxicité liée à la bilirubine totale dans la population sans progression, basée sur les 3 catégories : « Normale », grade 1 et grade 2.
Logistic regression of total bilirubin-related toxicity in the progression-free population, based on the 3 categories: "Normal", grade 1 and grade 2.

Variable	Catégorie	n	OR (IC95 %)	p
Sexe	Femme vs homme	64	0,258 (0,051–1,299)	0,10
Âge (années)		64	0,953 (0,886–1,025)	0,19
Thérapie	SIR-Sphères vs TheraSphères	64	2,069 (0,722–5,931)	0,18
Hépatopathie initiale	Cirrhose vs néant	64	6,655 (1,727–25,65)	0,0059
Dosimétrie	Non personnalisé vs personnalisé	64	2,483 (0,864–7,137)	0,092
Thérapie-dosimétrie	Thera-Non Pers vs Thera-Pers	64	2,701 (0,616–11,833)	0,35
	SIR-Perso vs Thera-Pers		2,698 (0,253–28,719)	
	SIR-Non Pers vs Thera-Pers		2,701 (0,809–9,012)	
Indication	Palliatif vs BTT	64	1,319 (0,44–3,955)	0,17
	Curatif vs BTT		0,163 (0,018–1,507)	
Localisation	Gauche vs droite	64	1,099 (0,232–5,212)	0,94
	Bi-lobaire vs droite		1,314 (0,264–6,537)	
Activité injectée (MBq)		64	0,767 (0,349–1,683)	0,51
Dose tumeur (Gy)		34	0,265 (0,06–1,167)	0,079
Dose foie sain (Gy)		34	2,728 (0,575–12,955)	0,21
Child-Pugh (stade)	B vs A	64	2,518 (0,281–22,551)	0,41
Bilirubine Pré RE (mg/dL)		64	127,43 (14,553–> 999,999)	< 0,0001
Albumine Pré RE (g/L)		64	0,736 (0,619–0,875)	0,0005
TGO Pré RE (IU/L)		63	1,741 (0,777–3,905)	0,18
TGP Pré RE (IU/L)		63	1,162 (0,511–2,643)	0,72
PA Pré RE (IU/L)		64	3,879 (1,418–10,611)	0,0083
GGT Pré RE (IU/L)		64	2,712 (1,366–5,384)	0,0043
INR Pré RE		64	> 999,999 (83,289–> 999,999)	0,0005
Ascites Pré RE	Faible vs absent	64	5,22 (0,772–35,316)	0,090
Encéphalopathie Pré RE	Faible vs absent	64		

n : nombre de patients ; OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance.

Tableau 9

Régression logistique de la toxicité liée à l'ascite dans la population sans progression, obtenue en regroupant les grades 1, 2 et 3 (anormal) vs normal.
Logistic regression of ascites-related toxicity in the progression-free population, obtained by pooling grades 1, 2 and 3 (abnormal) vs. normal.

Variable	Catégorie	n	OR (IC95 %)	p
Sexe	Femme vs homme	65	0,203 (0,024–1,702)	0,14
Âge (années)		65	0,964 (0,891–1,044)	0,37
Thérapie	SIR-Sphères vs TheraSphères	65	5,143 (1,491–17,742)	0,0095
Hépatopathie initiale	Cirrhose vs néant	65	6,5 (1,327–31,829)	0,021
Dosimétrie	Non personnalisé vs personnalisé	65	1,455 (0,457–4,63)	0,53
Thérapie-dosimétrie	Thera-Non Pers vs Thera-Pers	65	0,75 (0,074–7,613)	0,045
	SIR-Perso vs Thera-Pers		20,25 (1,671–245,442)	
	SIR-Non Pers vs Thera-Pers		3,635 (0,9–14,67)	
	Thera-Non Pers vs SIR-Perso		0,037 (0,002–0,793)	
Indication	Palliatif vs BTT	65	0,925 (0,279–3,069)	0,11
	Curatif vs BTT		0,093	
Localisation	Gauche vs droite	65	0,571 (0,063–5,193)	0,10
	Bi-lobaire vs droite		5,333 (1,025–27,757)	
Activité injectée (MBq)		65	0,985 (0,411–2,36)	0,97
Dose tumeur (Gy)		35	0,234 (0,051–1,08)	0,063
Dose foie sain (Gy)		35	1,548 (0,353–6,786)	0,56
Child-Pugh (stade)	B vs A	65	7,538 (0,633–89,759)	0,11
Bilirubine Pré RE (mg/dL)		65	6,09 (1,67–22,207)	0,0062
Albumine Pré RE (g/L)		65	0,813 (0,685–0,964)	0,018
TGO Pré RE (IU/L)		64	1,274 (0,519–3,127)	0,60
TGP Pré RE (IU/L)		64	1,131 (0,452–2,831)	0,79
PA Pré RE (IU/L)		65	5,837 (1,641–20,765)	0,0064
GGT Pré RE (IU/L)		65	3,129 (1,37–7,147)	0,0068
INR Pré RE		65	156,192 (0,768–> 999,999)	0,063
Ascites Pré RE	Faible vs absent	65	12,25 (1,169–128,392)	0,037
Encéphalopathie Pré RE	Faible vs absent	65		

n : nombre de patients ; OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance.

présence dans 6 à 19 % des cas [21,22,26–29]. L'ascite a quant à elle nécessité une intervention invasive (toxicité de grade 3) chez 4,7 % des patients pour aucun épisode décrit par Braat et al. [10]. À nouveau, l'approche dosimétrique employée (monocompartimentale vs partition model) n'a pas d'influence sur ces deux paramètres, contrairement aux sphères de résine qui semblent favoriser l'apparition d'ascite dans la population sans progression tumorale, ce qui s'explique certainement par la proportion plus élevée de traitements à visée palliative dans ce groupe (70 % versus

40 %). La présence pré-thérapeutique d'une cirrhose et/ou d'une cholestase avec bilirubine élevée sont quant à elles prédictives de toxicité post-RE, tel que décrit par Gil-Alzugaray et al. [23] et Goin et al. [29] dans des cohortes de 86 et 88 HCC. Les autres éléments biologiques étudiés (albumine, PAL, GGT et INR), moins pertinents en pratique, n'ont également montré qu'un très faible taux d'altération sévère (0 % ; 1,2 % ; 3,9 % et 0 %, respectivement).

Au vu de cet important nombre de paramètres pouvant entrer dans le cadre d'une toxicité post-RE, la définition du REILD n'est pas

encore clairement établie à ce jour. La littérature actuelle fait, en effet, état de plusieurs descriptions, avec des variations de délai post-RE et d'éléments clinicobiologiques intégrés [13,25,30–32]. Les deux facteurs engendrant son développement sont probablement une réserve hépatique fonctionnelle réduite (cirrhose, traitements antérieurs, etc.), ainsi que la dose au parenchyme sain. L'intérêt de la dosimétrie personnalisée n'étant plus à démontrer, une définition claire et unique de REILD est donc à mettre en place, notamment en vue de déterminer une dose maximale unique au parenchyme sain, très variable selon les études [33]. Retenant la définition selon Braat et al. [10], associant ictère/hyperbilirubinémie avec ascite et hypoalbuminémie, en l'absence de progression tumorale et d'obstruction biliaire, un REILD a été observé chez 15,3 % de nos patients, modéré pour la grande majorité (2,4 % grade 1 ; 10,6 % grade 2 ; 2,4 % grade 3) et survenant dans 84,6 % des cas sur terrain cirrhotique et dans 69,2 % des cas dans un contexte palliatif.

L'intérêt de la dosimétrie personnalisée dans les HCC a déjà été démontré à de multiples reprises, qu'elle soit prédictive et basée sur le ^{99m}Tc -MAA TEMP/TDM ou post-thérapeutique établie sur l' ^{90}Y TEP/TDM, et ce quel que soit le type de microsphères utilisé [30,34–36]. À noter qu'il existe une bonne corrélation entre les données de ces deux modalités d'examen dans les HCC [37]. Dans notre étude, l'approche dosimétrique n'a aucun impact sur l'apparition d'une éventuelle toxicité complémentaire dans l'ensemble des populations. La dose tumorale pourrait donc être maximisée sans risque d'engendrer des effets secondaires additionnels, confortant les éléments récemment rapportés par Garin et al. [15], tout en gardant à l'esprit que la relation dose-réponse n'est pas linéaire et qu'il n'est donc pas utile d'augmenter l'activité injectée à l'infini [38].

Les limitations de notre étude résident dans son caractère rétrospectif, avec un certain nombre de facteurs potentiellement confondants non-étudiés (traitement préalables, médications hépatotoxiques, etc.). Une approche prospective avec majoration progressive de la dose au foie sain dans une population homogène serait éclairante, mais est toutefois complexe à mettre en place.

5. Conclusion

Une approche dosimétrique personnalisée n'engendre pas plus d'effets secondaires qu'une approche basée sur un modèle monocompartmental, tout en maximisant la dose tumorale et donc l'effet thérapeutique. Nous confirmons la cirrhose et le taux de bilirubine pré-RE comme étant les deux facteurs prépondérants dans l'apparition de REILD.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Schubiger PA, Beer HF, Geiger L, Rösler H, Zimmermann A, Triller J. 90Y-resin particles – animal experiments on pigs with regard to the introduction of superselective embolization therapy. *Int J Rad Appl Instrum B* 1991;18:305–11.
- [2] Andrews JC, Walker SC, Ackermann RJ, Cotton LA, Ensminger WD, Shapiro B. Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up. *J Nucl Med* 1994;35:1637–44 [PMID: 7931662].
- [3] Sangro B, Iñárraegui M, Bilbao JI. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:464–73.
- [4] 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* 2011;38:1393–406.
- [5] Spreafico C, Maccauro M, Mazzaferro V, Chiesa C. The dosimetric importance of the number of 90Y microspheres in liver transarterial radioembolization (TARE). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:634–8.
- [6] Radosa CG, Radosa JC, Grosche-Schlee S, Zöphel K, Plodeck V, Kühn JP, et al. Holmium-166 radioembolization in hepatocellular carcinoma: feasibility and safety of a new treatment option in clinical practice. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019;42:405–12.
- [7] Prince JF, van den Bosch MAAJ, Nijssen JFW, Smits MLJ, van den Hoven AF, Nikolakopoulos S, et al. Efficacy of radioembolization with 166Ho-microspheres in salvage patients with liver metastases: a phase 2 study. *J Nucl Med* 2018;59:582–8.
- [8] Dezso K, Bugyik E, Papp V, László V, Döme B, Tóvári J. Development of arterial blood supply in experimental liver metastases. *Am J Pathol* 2009;175:835–43.
- [9] Yang B, Liang J, Qu Z, Yang F, Liao Z, Gou H. Transarterial strategies for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review. *PLoS One* 2020;15:e0227475.
- [10] Braat MN, van Erpecum KJ, Zonnenberg BA, van den Bosch MA, Lam MG. Radioembolization-induced liver disease: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:144–52.
- [11] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. US Department of Health and Human Services; 2017 [https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae_4.03_2010-06-14_quickreference_5x7.pdf].
- [12] Peterson JL, Vallow LA, Johnson DW, Heckman MG, Diehl NN, Smith AA, et al. Complications after 90Y microsphere radioembolization for unresectable hepatic tumors: an evaluation of 112 patients. *Brachytherapy* 2013;12:573–9.
- [13] Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, Sola I, Martinez-Cuesta A, Viudez A, et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer* 2008;112:1538–46.
- [14] 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* 2011;38:1393–406.
- [15] Garin E, Tselikas L, Guiu B, Chalaye J, Edeline J, de Baere T, et al. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:17–29.
- [16] Levillain H, Bagni O, Deroose CM, Dieudonné A, Gnesin S, Grosser OS, et al. International recommendations for personalised selective internal radiation therapy of primary and metastatic liver diseases with yttrium-90 resin microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:1570–84.
- [17] Ho S, Lau WY, Leung TW, Chan M, Johnson PJ, Li AK. Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer. *Eur J Nucl Med* 1997;24:293–8.
- [18] Fernandez-Ros N, Iñárraegui M, Paramo JA, Berasain C, Avila MA, Chopitea A, et al. Radioembolization of hepatocellular carcinoma activates liver regeneration, induces inflammation and endothelial stress and activates coagulation. *Liver Int* 2015;35:1590–6.
- [19] Strigari L, Sciuto R, Rea S, Carpanese L, Pizzi G, Soriani A, et al. Efficacy and toxicity related to treatment of hepatocellular carcinoma with 90Y-SIR spheres: radiobiologic considerations. *J Nucl Med* 2010;51:1377–85 [Epub 2010 Aug 18. PMID: 20720056].
- [20] Rühl R, Seidensticker M, Peters N, Mohnike K, Bornschein J, Schütte K, et al. Hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis: assessment of the liver function after Yttrium-90 radioembolization with resin microspheres or after CT-guided high-dose-rate brachytherapy. *Dig Dis* 2009;27:189–99.
- [21] Golfieri R, Bilbao JI, Carpanese L, Cianni R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. European Network on Radioembolization with Yttrium-90 Microspheres (ENRY) study collaborators. Comparison of the survival and tolerability of radioembolization in elderly vs. younger patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;59:753–61.
- [22] Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Müller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology* 2010;52:1741–9.
- [23] Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Iñárraegui M, Bilbao JI, Rodriguez-Fraile M, Rodriguez J, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology* 2013;57:1078–87.
- [24] Walrand S, Hesse M, Jamar F, Lhomme R. A hepatic dose-toxicity model opening the way toward individualized radioembolization planning. *J Nucl Med* 2014;55:1317–22.
- [25] Lam MG, Louie JD, Iagaru AH, Goris ML, Sze DY. Safety of repeated yttrium-90 radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36:1320–8.
- [26] Seidensticker R, Seidensticker M, Damm R, Mohnike K, Schütte K, Malfertheiner P, et al. Hepatic toxicity after radioembolization of the liver using (90Y)-microspheres: sequential lobar versus whole liver approach. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:1109–18.
- [27] Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138:52–64.
- [28] Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. European Network on Radioembolization with Yttrium-90 Resin Microspheres (ENRY). Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of

- hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology* 2011;54:868–78.
- [29] Goin JE, Salem R, Carr BI, Dancey JE, Soulen MC, Geschwind JF, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres: factors associated with liver toxicities. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:205–13.
- [30] 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 90 Y-loaded glass microsphere radioembolization. *Liver Int* 2017;37:101–10.
- [31] Nalesnik MA, Federle M, Buck D, Fontes P, Carr BI. Hepatobiliary effects of 90yttrium microsphere therapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 2009;40:125–34.
- [32] Bester L, Feitelson S, Milner B, Chua TC, Morris DL. Impact of prior hepatectomy on the safety and efficacy of radioembolization with yttrium-90 microspheres for patients with unresectable liver tumors. *Am J Clin Oncol* 2014;37:454–60.
- [33] Garin E, Rolland Y, Laffont S, Edeline J. Clinical impact of (99m)Tc-MAA SPECT/CT-based dosimetry in the radioembolization of liver malignancies with (90)Y-loaded microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:559–75.
- [34] Chan KT, Alessio AM, Johnson GE, Vaidya S, Kwan SW, Monsky W, et al. Prospective trial using internal pair-production positron emission tomography to establish the Yttrium-90 radioembolization dose required for response of hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101:358–65.
- [35] Hermann A-L, Dieudonné A, Maxime R, Manuel P, Helena C, Gilles C, et al. Role of 99mTc-macroaggregated albumin SPECT/CT-based dosimetry in predicting survival and tumor response of patients with locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (HCC) treated by selective intra-arterial radiation therapy (SIRT) with yttrium-90 resin microspheres, a cohort from SARA study. *J Hepatol* 2018;68:S13.
- [36] Chan KT, Alessio AM, Johnson GE, Vaidya S, Kwan SW, Monsky W, et al. Prospective trial using internal pair-production positron emission tomography to establish the Yttrium-90 radioembolization dose required for response of hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101:358–65.
- [37] Jadoul A, Bernard C, Lovinfosse P, Gérard L, Lilet H, Cornet O, et al. Comparative dosimetry between 99mTc-MAA SPECT/CT and 90Y PET/CT in primary and metastatic liver tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:828–37.
- [38] Van BJ, Dewaraja YK, Sangogo ML, Mikell JK. Y-90 SIRT: evaluation of TCP variation across dosimetric models. *EJNMMI Phys* 2021;8:45.