THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En Biologie Santé

École doctorale : Sciences Chimiques et Biologiques pour la Santé

Unité de recherche : PhyMedExp

Relation dose-effet et optimisation de la dosimétrie en radiothérapie interne sélective du carcinome hépatocellulaire

Présentée par Marilyne KAFROUNI

Le 03 juin 2019

Sous la direction de Denis Mariano-Goulart

Devant le jury composé de

Renaud Lhommel, Pr, Cliniques Universitaires Saint-Luc/UCL	Président du jury / Rapporteur
Manuel Bardiès, DR, CRCT/UMR/Université de Toulouse	Rapporteur
Marta Cremonesi, Physicienne médicale, IEO	Examinatrice
Boris Guiu, Pr, CHU/IRCM/Université de Montpellier	Examinateur
Fayçal Ben Bouallègue, Dr, CHU/PhyMedExp/Université de Montpellier	Co-encadrant
Sébastien Vauclin, Dr, Dosisoft	Co-encadrant

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

"Tout est poison, rien n'est poison :
c'est la dose qui fait le poison."
Paracelse, 1537.

Résumé

La radiothérapie interne sélective (RTIS), en plein développement ces dernières années, constitue une alternative thérapeutique pour les cancers primaires et secondaires inopérables du foie. Le principe repose sur l'administration intra-artérielle de microsphères chargées d'yttrium-90 avec pour objectif la destruction des cellules tumorales par l'irradiation.

L'activité d'yttrium-90 à administrer au patient est actuellement généralement prescrite à partir d'approches semi-empiriques ou peu personnalisées, faciles à mettre en place cliniquement. De nouveaux outils sont aujourd'hui disponibles semblables à ceux utilisés en radiothérapie externe. Leur utilisation encore peu répandue nécessite un retour d'expérience clinique pour mettre en avant leurs bénéfices et guider l'application clinique. Par ailleurs, le traitement de RTIS est précédé d'une étape de simulation. Des différences inhérentes à cette procédure en deux temps (type de particules utilisées, modalité d'imagerie, modifications de flux vasculaires, etc.) existent et pourraient potentiellement conduire à des écarts dosimétriques entre la planification et le traitement. C'est dans ce contexte que s'inscrit le projet de cette thèse qui porte sur l'optimisation de la dosimétrie pour le traitement du carcinome hépatocellulaire par RTIS.

Les doses absorbées délivrées au cours de 42 traitements réalisés entre 2012 et 2015 au CHU de Montpellier, ont été rétrospectivement calculées à l'échelle du voxel sur un logiciel de dosimétrie dédié (PLANET Dose, DOSIsoft, Cachan). Ce travail a mené à deux études complémentaires. La première analyse a consisté à confronter les données dosimétriques recueillies (doses absorbées moyennes, histogrammes dose-volume) à la réponse tumorale, la toxicité hépatique et la survie du patient. Les résultats obtenus ont confirmé l'existence d'une relation dose-effet en RTIS. La deuxième étude a mis en évidence les limites du modèle BSA (body surface area pour surface corporelle) qui avait été utilisé pour planifier l'activité à administrer. En particulier, les limitations de ce modèle à prédire la dose absorbée délivrée et par conséquent l'efficacité du traitement, ont été quantitativement démontrées. L'absence de considérations dosimétriques et de prise en compte de l'hétérogénéité de distribution de dose absorbée ont notamment été discutées. Ces deux études ont ainsi souligné l'intérêt de planifier l'activité d'yttrium-90 à administrer en se basant sur des données dosimétriques individualisées.

Une troisième étude a été conduite sur une population de 23 patients traités entre 2015 et 2018 au CHU de Montpellier. L'objectif a été de comparer les dosimétries prédictives et post-traitement calculées à l'échelle du voxel. Les résultats cliniques obtenus ont été appuyés par des expérimentations sur fantômes (simple et anthropomorphique). Une bonne corrélation a été montrée, mettant en avant la valeur prédictive de la dosimétrie de planification. En revanche, un écart significatif a été observé et semble lié en partie à la quantification de l'imagerie TEP à l'yttrium-90. De plus, il a été montré que le geste radiologique peut influencer la distribution de particules et donc de dose absorbée, d'où la nécessité d'une reproductibilité aussi parfaite que possible entre les deux étapes.

Mots-clés : Radioembolisation ; Microsphères d'yttrium-90 ; Dosimétrie ; Dose-effet.

Abstract

Selective internal radiation therapy (SIRT) is a growing therapeutic alternative for unresectable primary and secondary liver cancer. The principle is based on the intra-arterial administration of yttrium-90 loaded microspheres for tumor cell destruction through irradiation.

Yttrium-90 activity to be administered to the patient is, at the moment, usually prescribed using semi-empirical or barely personalized approaches that can be easily clinically implemented. New tools, similar to the ones used in external beam radiotherapy, are available today. These tools, which are not yet widely spread, require clinical feedback to show their benefits and guide the clinical application. Besides, a simulation stage is always performed before SIRT treatment itself. This two-step procedure implies differences (in terms of particles used, imaging modality, vascular flow modifications, etc.) that could potentially lead to absorbed dose deviations between planning and treatment. The thesis project comes within this scope, dealing with dosimetry optimization for hepatocellular carcinoma SIRT.

Delivered absorbed doses during 42 treatment procedures performed between 2012 and 2015 at Montpellier University Hospital, were retrospectively calculated at the voxel level using a dosimetry dedicated software (PLANET Dose, DOSIsoft, Cachan). Two complementary studies were carried out from this work. The first one analyzed absorbed dose data (average absorbed dose, dose volume histograms) versus patient follow-up including tumor response, liver toxicity and patient survival. The results obtained are consistent with the other teams, confirming the dose-effect relationship in SIRT. The second study highlighted the limitations of the BSA (body surface area) model that was used for activity planning. In particular, the limitations of this model to predict delivered absorbed dose and consequently treatment efficiency was quantitatively demonstrated. The lack of dosimetry and heterogeneity absorbed dose distribution considerations were also discussed. These two studies emphasized the interest for yttrium-90 activity planning based on individualized absorbed dose data.

A third study was conducted on a population of 23 patients treated between 2015 and 2018 at Montpellier University Hospital. The aim was to compare predictive and post-treatment dosimetry calculated at the voxel level. The clinical results were supported by phantom (simple and anthropomorphic) experimentations. A good correlation was observed highlighting the predictive value of dosimetry planning. However, a significant deviation was noticed and seems to be partly related to yttrium-90 PET quantification. In addition, it was also noted that the radiological gesture can affect particle distribution and consequently absorbed dose distribution, this is why reproducibility as perfect as possible is required between the two stages.

Key words : Radioembolization ; Yttrium-90 microspheres ; Dosimetry ; Dose-effect.

Table des matières

Résumé **3**

Abstract **5**

Liste des abréviations **13**

Introduction générale **17**

1 État de l'art de la radiothérapie interne sélective **19**

1 Le carcinome hépatocellulaire 20

1.1 Le foie, un organe vital 20

1.2 Épidémiologie 21

1.3 Étiologie 22

1.4 Diagnostic et stadification 23

1.5 Prévention 25

1.6 Thérapies 26

1.6.1 Thérapies curatives 27

1.6.2 Thérapies palliatives 27

1.7 Pronostic et perspectives 28

2 La radiothérapie interne sélective 30

2.1 Principe général 30

2.2 Historique 31

2.3 Yttrium-90 32

2.4 Description des microsphères 33

2.4.1 Microsphères de résine 33

2.4.2 Microsphères de verre 34

2.4.3 Comparaison des deux types de microsphères d'yttrium-90 . . . 35
2.4.4 Microsphères d'holmium-166 . . . 36
2.5 Déroulement de la RTIS . . . 37
2.5.1 Décision et préparation du traitement . . . 37
2.5.2 Le work-up . . . 38
2.5.3 Le traitement . . . 39
2.6 Évaluation de la réponse au traitement . . . 41
2.7 Essais cliniques . . . 43
3 L'imagerie en RTIS . . . 48
3.1 Imagerie de simulation . . . 48
3.1.1 En radiologie . . . 48
3.1.2 En médecine nucléaire . . . 48
3.2 Imagerie post-traitement . . . 49
3.2.1 TEMP par rayonnement de freinage . . . 49
3.2.2 TEP à l'yttrium-90 . . . 49
3.2.3 Imagerie post-traitement : TEMP vs. TEP . . . 50
4 La planification d'activité . . . 52
4.1 Shunt hépato-pulmonaire . . . 52
4.2 Approches empirique et semi-empirique . . . 55
4.2.1 Méthode empirique . . . 55
4.2.2 Modèle BSA . . . 55
4.3 Approches dosimétriques . . . 57
4.3.1 Formalisme de la dosimétrie interne : définitions et principe général . . . 57
4.3.2 Formalisme de la dosimétrie interne : application à la RTIS . . . 58
4.3.3 Dosimétrie à l'échelle de l'organe . . . 59
4.3.4 Dosimétrie à l'échelle du voxel . . . 61
5 État de l'art de la relation dose absorbée-effet . . . 65
5.1 Dose absorbée à la tumeur . . . 65
5.1.1 Pour les microsphères de résine . . . 65
5.1.2 Pour les microsphères de verre . . . 67
5.2 Dosimétrie des organes à risque . . . 69

5.2.1 Les poumons 69
5.2.2 Le parenchyme hépatique 70
5.3 A l'échelle microscopique 72
5.4 Quelques mots de radiobiologie 75
5.5 Parallèle avec la radiothérapie externe et conclusions 78

2 Relation dose absorbée-effet **81**
Introduction 82
1 Dosimétrie personnalisée 83
1.1 Définition des volumes 83
1.2 Recalage d'images 86
1.3 Quantification à visée dosimétrique 88
1.3.1 Imagerie TEP aux microsphères d'yttrium-90 88
1.3.2 Imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA 88
1.4 Calcul de dose absorbée et outils d'analyse 91
1.5 Les sources d'incertitude 96
2 Relation dose absorbée-effet et limitations du modèle BSA 100
2.1 Préambule 100
2.2 Tumor targeting and three-dimensional voxel-based dosimetry to predict tumor response toxicity and survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization in hepatocellular carcinoma 102
2.2.1 Abstract 103
2.2.2 Introduction 103
2.2.3 Materials and methods 103
2.2.4 Results 105
2.2.5 Discussion 107
2.2.6 Conclusion 110
2.3 Retrospective voxel-based dosimetry for assessing the ability of the body-surface-area model to predict delivered dose and radioembolization outcome 115
2.3.1 Abstract 115
2.3.2 Introduction 115
2.3.3 Materials and methods 115
2.3.4 Results 117

2.3.5 Discussion . . . 119
2.3.6 Conclusion . . . 120
Conclusion . . . 122

3 Comparaison des dosimétries prédictive et post-traitement 125
Introduction . . . 126
1 Évaluation de la quantification . . . 128
1.1 Mesures avec le fantôme NEMA . . . 128
1.1.1 Description du fantôme . . . 128
1.1.2 Préparation du fantôme . . . 129
1.1.3 Imagerie . . . 130
1.1.4 Facteur de calibration TEMP . . . 132
1.1.5 Activité totale en TEP à l'yttrium-90 . . . 132
1.1.6 Segmentation des sphères . . . 133
1.1.7 Facteurs de recouvrement . . . 134
1.1.8 Évaluation de la qualité d'image en TEP . . . 137
1.1.9 Impact de la durée d'acquisition . . . 140
1.1.10 Discussion et conclusion . . . 141
1.2 Mesures avec le fantôme anthropomorphique . . . 143
1.2.1 Description du fantôme . . . 143
1.2.2 Préparation du fantôme . . . 146
1.2.3 Imagerie . . . 147
1.2.4 Activité totale en TEP à l'yttrium-90 . . . 147
1.2.5 Segmentation des sphères . . . 148
1.2.6 Facteurs de recouvrement . . . 149
1.2.7 Analyse visuelle des sphères complexes . . . 149
1.2.8 Impact de la durée d'acquisition . . . 150
1.2.9 ^{99m}Tc-TEMP vs. ^{90}Y-TEP . . . 151
1.2.10 Discussion et conclusion . . . 155
1.3 Mesure de l'activité . . . 158
2 Dosimétries ^{99m}Tc-MAA vs. microsphères d'yttrium-90 . . . 160
2.1 Préambule à l'article "Analysis of differences between ^{99m}Tc-MAA SPECT and ^{90}Y-microsphere PET based dosimetry for hepatocellular carcinoma selective internal radiation therapy". . 160

2.2 Analysis of differences between ^{99m}Tc-MAA SPECT and ^{90}Y-microsphere PET based dosimetry for hepatocellular carcinoma selective internal radiation therapy 164
2.2.1 Abstract 165
2.2.2 Introduction 165
2.2.3 Materials and methods 166
2.2.4 Results 171
2.2.5 Discussion 178
2.2.6 Conclusion 180
2.3 Notes concernant l'article 184

Conclusion générale, limitations et perspectives **187**

Annexes **191**

Bibliographie **209**

Liste des figures **237**

Liste des tableaux **239**

Liste des abréviations

ALARA : As low as reasonably achievable

BCLC : Barcelona-Clinic Liver Cancer

BED : Biological effective dose

BSA : Body surface area (surface corporelle)

BV : Background variability (variabilité du fond)

CAC : Carte d'activité cumulée

CE : Conformité Européenne

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CHU : Centre hospitalier universitaire

CNEDiMTS : Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé

CR : Complete response (réponse complète)

CRC : Contrast recovery coefficient (facteur de recouvrement de contraste)

CTCAE : Common terminology criteria for adverse events (critères communs pour les événements indésirables)

DICOM : Digital imaging and communications in medicine

DPK : Dose point kernel

DTPA : Diethylenetriaminepentaacetic acid

EASL : European Association for the Study of the Liver

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

EUBED : Equivalent uniform biologically effective dose

FDA : Food and Drug Administration

FNT : Foie non tumoral

FOV : Field of view (champ de vue)

FS : Fraction de shunt hépato-pulmonaire

FSV : Facteur S-voxel

HAS : Haute Autorité de Santé

HDV : Histogramme dose-volume

IEC : International Electrotechnical Commission

IRM : Imagerie à résonance magnétique

LMH : Largeur à mi-hauteur

LSO : Lutetium orthosilicate

LYSO : Lutetium yttrium orthosilicate

^{99m}Tc-MAA : Macroaggrégats d'albumine marqués au technétium-99 métastable

MIRD : Medical internal radiation dose

mRECIST : RECIST modifié

NASH : Non alcoholic steatohepatitis (stéatohépatite non alcoolique)

NEMA : National Electrical Manufacturers Association

NR : Non-responding (non-répondeur)

NTCP : Normal tissue complication probability (probabilité de complications du tissu sain)

OR : Objective response (réponse objective)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PD : Progressive disease (progression de la maladie)

PR : Partial response (réponse partielle)

QUEST : Quantitative uptake evaluation in SIR-Spheres therapy

RECIST : Response evaluation criteria in solid tumors (critères d'évaluation de la réponse pour les tumeurs solides)

REILD : Radioembolization-induced liver disease (maladie induite par la radioembolisation)

ROI : Region of interest (région d'intérêt)

RTIS : Radiothérapie interne sélective

SD : Stable disease (stabilité de la maladie)

TCP : Tumor control probability (probabilité de contrôle tumoral)

TDM : Tomodensitométrie

TEMP : Tomographie par émission monophotonique

TEP : Tomographie par émission de positons

TPS : Treatment planning system (système de planification de traitement)

TVP : Thrombose de la veine porte

T/N ratio : Tumor-to-normal tissue ratio (rapport de répartition entre le foie tumoral et le foie non-tumoral)

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

WHO : World Health Organization

Introduction générale

Le cancer primaire du foie est considéré comme le deuxième cancer le plus mortel chez l'homme et le sixième chez la femme, à l'échelle mondiale [Torre et al., 2015]. A un stade précoce, les patients qui en sont atteints sont éligibles à des thérapies curatives dont la résection chirurgicale ou la transplantation hépatique. Cependant, peu de patients atteints de cancer du foie peuvent en réalité bénéficier de ces thérapies en raison du stade trop avancé de leur maladie au moment du diagnostic. Pour les stades intermédiaire ou avancé, les traitements de référence sont alors la chimioembolisation transartérielle ou la chimiothérapie. Une alternative thérapeutique, développée dans les années 1990, s'est fortement répandue ces dernières années : *la radiothérapie interne sélective (RTIS)*.

A l'interface entre la radiologie interventionnelle et la médecine nucléaire, le principe de la RTIS repose sur l'administration par voie intra-artérielle de microsphères chargées d'yttrium-90 qui se retrouvent piégées dans la microvascularisation tumorale avec pour objectif la destruction des cellules tumorales par irradiation.

Si le traitement par RTIS a longtemps été planifié sans considérations dosimétriques, la dosimétrie est aujourd'hui un impératif légal d'après la directive européenne 2013/59/Euratom entrée en vigueur le 6 février 2018 [Eur, 2014]. En effet, dans l'article 56 "Optimisation" du chapitre VII intitulé "Exposition à des fins médicales", il est cité : *"For all medical exposure of patients for radiotherapeutic purposes, exposures of target volumes shall be individually planned and their delivery appropriately verified taking into account that doses to non-target volumes and tissues shall be as low as reasonably achievable and consistent with the intended radiotherapeutic purpose of the exposure"*. Le terme "radiotherapeutic" est défini dans l'article 4 du chapitre II de cette même directive comme se rapportant à la radiothérapie, y compris la médecine nucléaire à des fins thérapeutiques.

Cette directive met ainsi en avant la nécessité de préserver tant que possible les tissus sains en délivrant la dose absorbée la plus faible possible, en phase avec l'objectif thérapeutique. La dosimétrie pourrait alors modifier la prise en charge du patient à condition qu'une relation dose absorbée-effet existe. Cette relation signifie que l'efficacité du traitement reposerait sur la délivrance d'une dose absorbée tumoricide et à l'inverse, qu'une dose absorbée aux tissus sains supérieure à un certain seuil limite pourrait conduire à une toxicité. Si une telle relation est montrée, la planification de l'activité à administrer devrait alors reposer sur une planification dosimétrique. Or la

RTIS se déroule en deux étapes qui ne sont pas nécessairement reproductibles soulevant la question de la faisabilité et de la prédictivité des modalités de planification de la thérapie.

C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail de thèse portant sur l'optimisation dosimétrique pour le carcinome hépatocellulaire (CHC) en RTIS, présenté ici en trois chapitres. Ce travail a été réalisé au sein du département de médecine nucléaire du centre hospitalier universitaire (CHU) de Montpellier en collaboration avec la société DOSIsoft permettant ainsi de bénéficier d'une part, de l'expérience et de l'apport de données cliniques et d'autre part, d'outils et d'expertise logiciels et dosimétriques.

Le premier chapitre est consacré à la présentation d'un état de l'art de la RTIS. Plus précisément, une première partie présente le CHC : l'épidémiologie, l'étiologie, le diagnostic et la stadification couramment utilisée, les mesures de prévention, les thérapies possibles en fonction du stade de la maladie ainsi que le pronostic et les perspectives. Une deuxième partie aborde les aspects généraux (notamment le principe, le déroulement, les essais cliniques) de la RTIS en se focalisant sur son application au CHC. Les troisième et quatrième parties concernent l'imagerie utilisée et les différentes approches de planification de l'activité à administrer pour cette thérapie. Enfin, une cinquième partie expose un résumé bibliographique des études de relation entre la dose absorbée et les effets engendrés en RTIS pour le CHC.

Dans le deuxième chapitre, après avoir détaillé la procédure de dosimétrie à l'échelle du voxel mise en place au CHU de Montpellier dans le cadre de cette thèse, les résultats dosimétriques obtenus rétrospectivement sur une population traitée par microsphères de résine au CHU sont présentés et confrontés à la réponse au traitement, à la survie et à la toxicité hépatique. Une dernière partie de ce chapitre met en évidence les limitations du modèle de planification d'activité fondé sur la surface corporelle du patient, longtemps recommandé pour les traitements par microsphères de résine et encore appliqué actuellement dans de nombreux centres.

Enfin, le troisième et dernier chapitre est dédié à la comparaison des dosimétries prédictive et post-traitement en RTIS. Une première partie rapporte les résultats expérimentaux obtenus sur fantôme. Ceux-ci contribuent à la compréhension des observations cliniques étudiées qui sont présentées dans une seconde partie.

Chapitre 1

État de l'art de la radiothérapie interne sélective

1 Le carcinome hépatocellulaire

1.1 Le foie, un organe vital

Le foie est un organe abdominal logé chez l'homme dans l'hypocondre droit et qui assure des fonctions vitales pour l'organisme. Il s'agit de fonctions de synthèse, de métabolisme, de dégradation et d'excrétion [Société Française de Gastro-Entérologie, 2014]. Le foie est divisé fonctionnellement en deux entités : le foie droit, vascularisé par la branche porte droite et le foie gauche, vascularisé par la branche porte gauche [Lafortune et al., 2007]. Cette division chirurgicale est à différencier de la division anatomique qui sépare le foie en lobes droit et gauche de part et d'autre du ligament falciforme.

L'anatomiste Couinaud a décrit le foie comme étant divisé en 8 unités fonctionnelles indépendantes : les segments hépatiques, numérotés de I à VIII [Couinaud, 1957] (voir Figure 1.1). Le foie gauche comporte alors le lobe gauche et le segment IV.

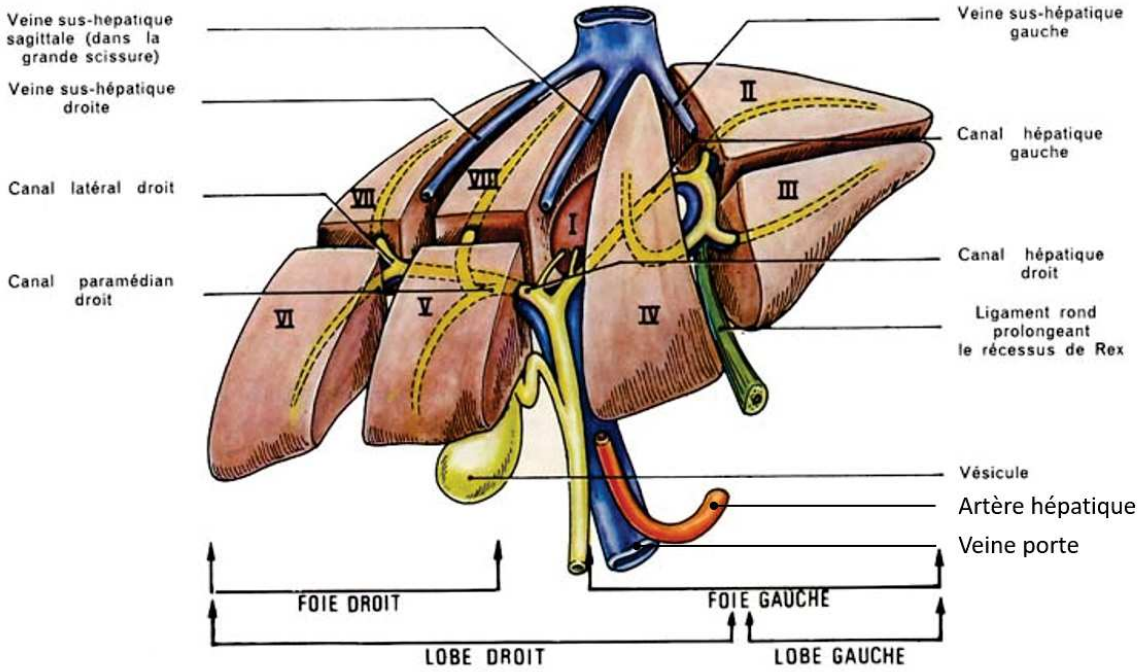

FIGURE 1.1 – Schéma de l'anatomie du foie, représentant la segmentation de Couinaud [Couinaud, 1957].
Source : Adapté du schéma disponible sur http ://hepatoweb.com/anatomobase/foie.htm

1.2 Épidémiologie

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) ou hépatocarcinome est un cancer primitif du foie qui se développe à partir des cellules hépatiques principales : les hépatocytes. Le CHC est le cancer primitif du foie le plus courant représentant 85-90% de l'ensemble des cancers du foie [Lafaro et al., 2015]. Ainsi, les données épidémiologiques du cancer de foie reflètent celles du CHC et inversement.

En 2012, avec 782 500 nouveaux cas dans le monde, le cancer du foie est classé comme le cinquième cancer le plus fréquent chez l'homme et le neuvième cancer chez la femme. Presque autant de décès liés à cette pathologie (745 500 cas) ont été recensés la même année et il constitue ainsi, comme mentionné dans l'introduction, la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme et la sixième chez la femme à l'échelle mondiale [Torre et al., 2015]. Ces données varient fortement selon la région (Figure 1.2) : plus de 80% des nouveaux cas et des décès liés au cancer du foie sont recensés dans les pays en développement. En particulier, la Chine compte environ 50% du nombre de cas dans le monde [Lafaro et al., 2015].

Cependant, les tendances des trente dernières années montrent une diminution du nombre de cas dans les zones à forte incidence [Gao et al., 2012, Wiangnon et al., 2012] et une augmentation dans les régions où l'incidence est habituellement plus faible [Altekruse et al., 2009, Dunbar et al., 2013]. Ces tendances peuvent s'expliquer en partie par les mesures de prévention mises en place dans les pays en développement et l'augmentation de l'incidence de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et de la prévalence de l'obésité dans les pays développés [Torre et al., 2015, Wallace et al., 2015].

En France, l'incidence annuelle du CHC en 2012 était de 12,1/100 000 chez l'homme et 2,4/100 000 chez la femme, soit un rapport homme/femme de 5,04. Le nombre de nouveaux cas en France est passé de 1800 en 1980 à 7100 en 2008 et 8723 en 2012 [Blanc et al., 2017]. Cette évolution est liée à plusieurs facteurs [Binder-Foucard et al., 2013, Trinchet, 2009] :

- L'augmentation de l'incidence des maladies chroniques du foie liées à l'alcool, au VHB (virus de l'hépatite B), au VHC et aux stéatopathies ;
- Une meilleure identification diagnostique ;
- L'amélioration de la prise en charge de la cirrhose qui laisse le temps au cancer de se développer ;
- Les facteurs environnementaux, nutritionnels et métaboliques.

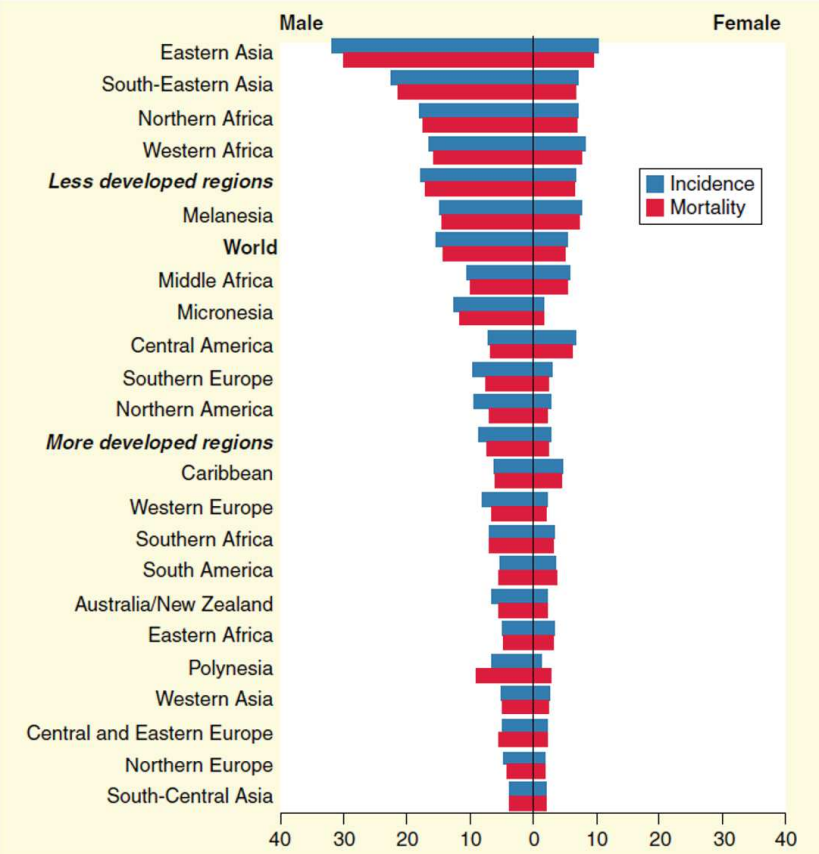

FIGURE 1.2 – Taux d'incidence et de mortalité standardisés selon l'âge pour 100 000 personnes pour le cancer primitif du foie en 2012 en fonction de la zone géographique et du genre.
Source : Figure de Wallace et al. [Wallace et al., 2015], adaptée de Globocan [Torre et al., 2015].

1.3 Étiologie

Dans 75-80% des cas, le CHC se développe sur une cirrhose [Blanc et al., 2017]. Ainsi, les facteurs étiologiques sont principalement ceux de la cirrhose hépatique.

Les facteurs de risque les plus communs sont les infections virales chroniques (VHB et VHC), la consommation excessive d'alcool, la stéatohépatite non alcoolique (non alcoholic steatohepatitis, NASH en anglais) et l'hémochromatose héréditaire [Lafaro et al., 2015, Torre et al., 2015, Mak et al., 2018].

Le classement de ces facteurs de risque dépend de la zone géographique expliquant la forte variabilité de la distribution du CHC à l'échelle mondiale mentionnée précédemment. A titre d'exemple, l'infection par le VHB est à l'origine de 60% des CHC en Afrique et en Asie [EASL - EORTC, 2012]. Dans les pays occidentaux en revanche, seulement 20% des CHC peuvent être attribués à cette cause et les facteurs prédominants sont l'infection par le VHC et des facteurs liés au mode de vie : la consommation excessive d'alcool, l'obésité, le diabète de type 2, la NASH et le tabac [Torre et al.,

2015]. En particulier, en France, la consommation excessive d'alcool est en première position [Blachier et al., 2013].

1.4 Diagnostic et stadification

Le dépistage du CHC est basé sur un examen d'imagerie avec l'échographie en première intention, généralement dans le cadre de la surveillance d'une maladie hépatique chronique ou par la présence de symptômes si le stade est avancé.

La procédure recommandée par le groupe de travail français de cancérologie digestive est résumée par la Figure 1.3 [Blanc et al., 2017]. Après la découverte d'un nodule, il est recommandé en fonction de sa taille : s'il est < 1 cm, une surveillance tous les 3 mois par échographie et s'il est > 1 cm, l'acquisition d'un examen en coupes multiphasique. Dans ce deuxième cas, si le nodule apparaît hypervascularisé avec réhaussement sur la phase artérielle et en wash-out au temps portal et/ou tardif, le CHC est confirmé (voir Figure 1.4). Si l'image n'est pas typique, la réalisation d'une biopsie doit confirmer le CHC. Cela consiste en l'analyse histologique d'un fragment tumoral obtenu par ponction dirigée sous échographie ou scanner, comparé, chaque fois que c'est possible, à un fragment de foie non tumoral prélevé simultanément.

L'utilisation de techniques non-invasives en remplacement d'une biopsie est controversée [EASL - EORTC, 2012, Blanc et al., 2017] mais le groupe de travail recommande la pratique de la biopsie tant que possible pour éviter les erreurs de diagnostic et permettre de choisir le traitement le mieux adapté.

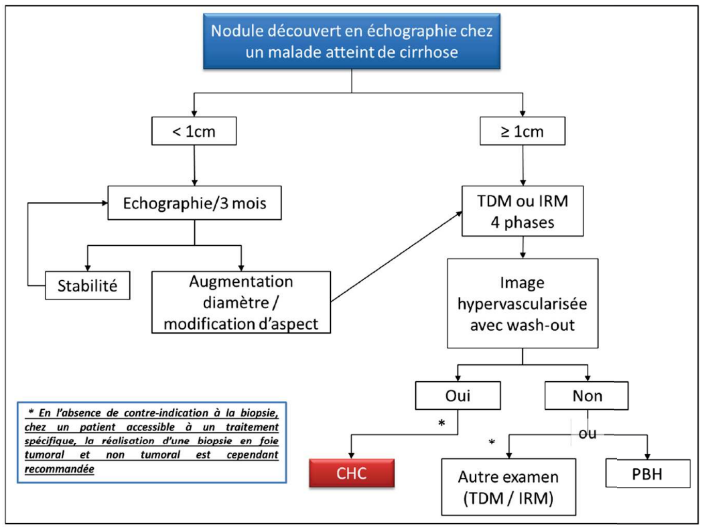

FIGURE 1.3 – Recommandations pour le diagnostic du carcinome hépatocellulaire à partir d'un nodule découvert en échographie chez un patient cirrhotique.
Abréviations : CHC : carcinome hépatocellulaire, TDM : tomodensitométrie, IRM : imagerie par résonance magnétique, PHB : ponction biopsie hépatique.
Source : Figure issue du chapitre concernant le carcinome hépatocellulaire dans le Thésaurus National de Cancérologie Digestive par Blanc et al. [Blanc et al., 2017].

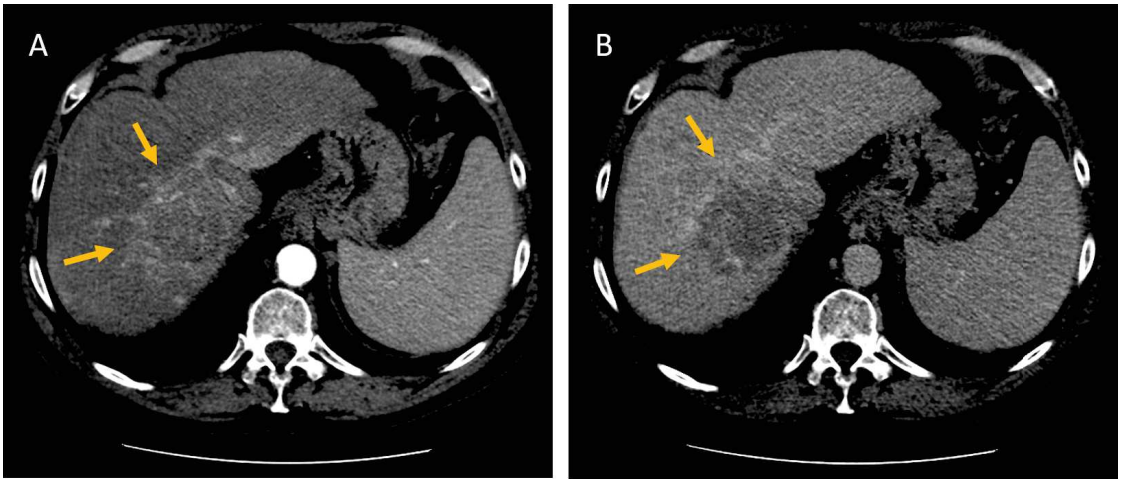

FIGURE 1.4 – Illustration du diagnostic du carcinome hépatocellulaire (flèches) à partir de l'acquisition d'un examen de tomodensitométrie avec injection de produit contraste : apparaissant hypervascularisé au temps artériel (A) et en washout au temps tardif (B).

La stadification du CHC est utile pour l'aide à la décision thérapeutique et à l'évaluation pronostique de la pathologie. Si plusieurs classifications ont été proposées dans la littérature [Okuda et al., 1985, The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators, 1998, Chevret et al., 1999], celle retenue par l'association européenne de l'étude du foie (European Association for the Study of the Liver, EASL en anglais) et l'organisation européenne de la recherche et du traitement du cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC en anglais) [EASL - EORTC, 2012] et qui est la plus utilisée aujourd'hui est la classification du groupe Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) [Llovet et al., 2004] (voir Figure 1.6). Elle classifie le CHC selon 5 stades (0 : très précoce, A : précoce, B : intermédiaire, C : avancé et D : terminal) en considérant :

- le stade de la cirrhose évalué selon le score Child-Pugh [Pugh et al., 1973] (voir Figure 1.5),
- le nombre de lésions et leur taille,
- la présence de métastases,
- l'envahissement vasculaire,
- et l'état général de santé du patient via l'échelle de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) adoptée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) [Oken et al., 1982] (voir Figure 1.1).

Calcul du score de Child Pugh

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie (grade)	Absente	Grade I et II	Grade III et IV
Ascite	Absente	Minime	Modérée
Bilirubine totale (µmol/l)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28 à 35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40 à 50	< 40

La gravité est croissante avec la valeur du score :
- entre 5 et 6 points : **classe A**
- entre 7 et 9 points : **classe B**
- entre 10 et 15 points : **classe C**

FIGURE 1.5 – Evaluation du score Child-Pugh [Pugh et al., 1973].
Source : Figure issue des "Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée" de la Haute Autorité de Santé (HAS) [HAS, 2006].

	Index de performance de l'OMS
0	Patient entièrement actif, capable d'effectuer les mêmes activités pré-morbides sans restriction
1	Patient restreint dans ses activités physiques, mais ambulatoires et capables d'effectuer des activités légères ou sédentaires, par ex : travaux ménagers légers ou tâches administratives
2	Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui, mais incapable d'effectuer des activités. Debout > 50 % de la journée
3	Patient capable de soins limités, alité ou au fauteuil > 50 % de la journée
4	Patient complètement handicapé, ne pouvant s'occuper de lui. Totalement alité ou confiné au fauteuil
5	Mort

Tableau 1.1 – Échelle de performance de l'ECOG/OMS [Oken et al., 1982].
Source : https ://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status, traduction en français.

1.5 Prévention

Dans les pays de forte endémie, le programme de vaccination infantile contre le VHB introduit dans les années 80 [World Health Organization, 2019] laisse espérer une forte diminution du virus et par conséquent du taux de CHC [Lafaro et al., 2015, Torre et al., 2015, Mak et al., 2018].

En revanche, aucun vaccin contre le VHC n'est disponible aujourd'hui. La prévention contre le VHC peut se faire par le contrôle des pratiques médicales, le dépistage sanguin chez les donneurs de sang ou d'organes, le changement de seringues pour les consommateurs de drogue ainsi que par la surveillance des populations à risque [Torre et al., 2015, Mak et al., 2018].

Les thérapies anti-virales contre le VHB et le VHC contribuent également à réduire efficacement l'incidence du CHC [Lu et al., 2013] avec notamment des analogues de nucléosides [Cho et al., 2018], l'interféron pegylé [Knop et al., 2016] et l'émergence d'agents antiviraux directs [Ioannou et al., 2017].

Dans les pays développés, la prévention repose essentiellement sur une meilleure hygiène de vie (limitation de la consommation d'alcool et de tabac, perte de poids, activité physique, etc.) et le développement potentiel de nouveaux médicaments contre la NASH [Mak et al., 2018].

1.6 Thérapies

En pratique, la décision thérapeutique est prise en réunion de concertation pluridisciplinaire où différentes spécialités sont représentées : oncologie, radiologie, anatomopathologie, chirurgie, etc. [Gish et al., 2012]. Le schéma thérapeutique à visée curative ou palliative y est élaboré en s'appuyant sur l'algorithme de la Figure 1.6 et en tenant compte du dossier clinique du patient (extension tumorale, état du foie sous-jacent, thérapies antérieures, état général du patient, etc.) [Blanc et al., 2017].

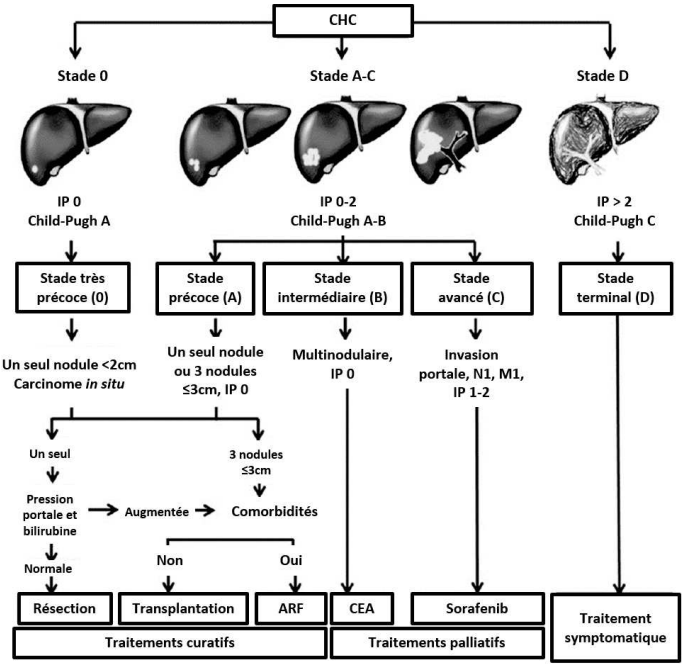

FIGURE 1.6 – Stadification du carcinome hépatocellulaire selon le BCLC et algorithme thérapeutique recommandé par l'EASL-EORTC [Llovet et al., 2004, EASL - EORTC, 2012].

Abréviations : CHC : carcinome hépato-cellulaire, IP : index de performance, N : ganglion lymphatique, M : métastase, ARF : ablation par radiofréquence, CEA : chimioembolisation transartérielle

Source : Figure (traduite en français) issue de Mak et al. [Mak et al., 2018] adaptée du guide pratique clinique de l'EASL et l'EORTC [EASL - EORTC, 2012].

1.6.1 Thérapies curatives

Seulement 10 à 13 % des CHC peuvent être guéris par transplantation hépatique, résection chirurgicale ou par thérapie ablative (radiofréquence ou alcoolisation) [Motola-Kuba et al., 2006].

La résection chirurgicale ou la transplantation sont les traitements privilégiés pour le CHC à stade précoce [Mak et al., 2018] :

— *La résection chirurgicale* est le traitement de premier choix lorsque la tumeur est solitaire, de petite taille (< 2 cm) et unilobaire [Blanc et al., 2017].

— *La transplantation hépatique* est indiquée chez les patients atteints de cirrhose, permettant de traiter la tumeur et sa cause. Les critères les plus couramment utilisés pour décider d'une transplantation hépatique sont ceux de Milan : une seule tumeur < 5 cm ou jusqu'à 3 nodules < 3 cm [Mazzaferro et al., 1996].

L'ablation par radiofréquence et l'alcoolisation percutanée sont les traitements de référence pour les CHC de petite taille (stades BCLC 0 ou A) et non éligibles à la chirurgie [EASL - EORTC, 2012] :

— *L'ablation par radiofréquence* est la thérapie ablative privilégiée dans le cas d'une lésion > 2 cm ou en cas de lésions multiples avec une fonction hépatique préservée [Brunello et al., 2008].

— *L'alcoolisation percutanée* est indiquée comme alternative si la radiofréquence est impossible pour les CHC < 2 cm [Blanc et al., 2017].

1.6.2 Thérapies palliatives

En cas de contre-indications aux thérapies curatives, un traitement palliatif peut être proposé. Les thérapies palliatives les plus répandues sont les thérapies loco-régionales (chimioembolisation et radioembolisation transartérielles) et le sorafénib selon le stade du CHC.

— *La chimioembolisation transartérielle* couple l'effet cytotoxique de la chimiothérapie à l'effet ischémique de l'embolisation. Il s'agit du traitement le plus répandu pour les CHC inopérables. L'indication est le traitement palliatif de première ligne des CHC évolués, en l'absence de métastases et d'anomalie significative du flux portal, chez les malades Child-Pugh A ou B7, asymptomatiques et en bon état général (OMS 0) [Blanc et al., 2017, Sieghart et al., 2015].

— *Le sorafénib* est un inhibiteur de tyrosine-kinase, considéré comme traitement de référence pour les CHC de forme avancée (BCLC C). Suite à l'essai SHARP [Llovet et al., 2008], le sorafénib a reçu l'autorisation de mise sur le marché en 2008 avec comme indication : le traitement palliatif du CHC non éligible pour un traitement spécifique (transplantation hépatique, résection chirurgicale, destruction percutanée, chimioembolisation) ou en récidive après traitement spécifique, chez les malades en état généralement conservé (OMS 0-2) et Child-Pugh A [Boige et al., 2008].

— *La radiothérapie externe*, seule ou en combinaison avec d'autres thérapies, est indiquée dans un traitement du cancer sur deux dans les pays développés [Atun et al., 2015]. Son principe consiste à délivrer une dose absorbée tumoricide tout en épargnant le tissu sain avoisinant. Son utilisation est néanmoins limitée dans le cas de lésions hépatiques à cause de la radiosensibilité élevée du parenchyme hépatique, notamment dans le cas de lésions multifocales ou envahissant une grande partie du foie. En effet, la dose absorbée maximale tolérée au foie sain de 40 Gy est généralement atteinte avant de pouvoir délivrer l'objectif de dose absorbée à la tumeur [Murthy et al., 2008]. Cependant, l'amélioration considérable de la radiothérapie externe ces dernières années permettant notamment une meilleure planification thérapeutique et une gestion du mouvement respiratoire ainsi que le développement de techniques modernes telle que la radiothérapie stéréotaxique ont montré des résultats prometteurs que ce soit pour le cancer du foie primitif ou les métastases hépatiques [Wulf et al., 2006, Katz et al., 2007, Andolino et al., 2011, Keane and Hong, 2017].

— *La radio-embolisation trans-artérielle ou RTIS* fait l'objet de cette thèse et son principe est détaillé dans la section 2. La deuxième appellation est à privilégier, le caractère emboligène de cette technique étant limité [Edeline, 2018]. Cette thérapie sera donc désignée comme RTIS dans le reste du manuscrit. La RTIS ne figure pas dans l'algorithme thérapeutique de la Figure 1.6. Cependant, l'efficacité et la bonne tolérance de cette thérapie ont été démontrées récemment à travers différentes études cliniques (voir section 2.7). De plus, cette thérapie est en amélioration constante ces dernières années que ce soit au niveau du geste radiologique que de la personnalisation de l'activité à administrer. Pour ces raisons, l'algorithme thérapeutique va très probablement être amené à évoluer en proposant la RTIS comme alternative pour les stades intermédiaires ou avancés (BCLC B et C). En effet, la RTIS présenterait comme avantages majeurs de pouvoir être réalisée en ambulatoire et de pouvoir être indiquée chez des patients atteints de thrombose de la veine porte où la chimioembolisation transartérielle serait contre-indiquée.

1.7 Pronostic et perspectives

Le CHC se développant majoritairement sur une maladie du foie préexistante, le pronostic est conditionné par le stade et la sévérité de chacune de ces deux maladies.

Le pronostic global des patients atteints de CHC est généralement mauvais, se comptant en mois le plus souvent. Le guide pratique clinique de l'EASL-EORTC recense, à partir de la littérature, la survie globale médiane et la survie à 5 ans en fonction du stade du CHC et de la thérapie employée [EASL - EORTC, 2012] :

— *Pour le stade BCLC 0*, la survie à 5 ans est de 80-90% dans le cas de résection ou transplantation et 70% dans le cas d'ablation locale.

— *Pour le stade BCLC A*, la survie à 5 ans est de 50-70% dans le cas de résection, transplantation ou ablation locale avec une survie globale médiane de 36 mois.

— *Pour le stade BCLC B*, la survie globale médiane est de 16 mois et atteint 20 mois dans le cas de traitement par chimioembolisation avec une grande hétérogénéité selon la réponse au traitement (11 à 45 mois).

— *Pour le stade BCLC C*, la survie globale médiane varie de 5 à 7 mois selon la fonction hépatique avec une survie à 1 an de 25% mais est allongée à 11 mois dans le cas de traitement par sorafénib.

— *Pour le stade BCLC D*, la survie globale médiane est de 3-4 mois et la survie à 1 an de 11%.

Les taux élevés d'incidence et de mortalité du CHC à l'échelle mondiale, son évolution ces dernières décennies, ainsi que sa nature agressive et hétérogène en font un défi de santé publique. Cependant, les mesures de prévention, la généralisation du dépistage, l'émergence de nouvelles thérapies et l'amélioration de celles existantes dessinent déjà la tendance positive attendue dans les années à venir. Comme mentionné par Bruix et Sherman en 2011, *"pendant la dernière décennie, le CHC est passé d'une condamnation à mort à un cancer qui peut être prévenu, détecté précocement et efficacement traité"* [Bruix and Sherman, 2011].

Aujourd'hui, le CHC est encore souvent diagnostiqué à un stade intermédiaire ou avancé où les thérapies curatives ne peuvent être prescrites directement. Deux schémas peuvent alors s'appliquer : le "downstaging" (c'est-à-dire, améliorer l'état de la maladie pour la faire passer à un stade inférieur) en vue d'une thérapie curative par la suite ou le traitement palliatif pour améliorer et allonger les derniers mois de vie du patient. Dans un cas comme dans l'autre, les thérapies loco-régionales dont la RTIS semblent les plus adaptées pour répondre à ces besoins, permettant de traiter les lésions tout en préservant la fonction hépatique.

2 La radiothérapie interne sélective

Ces vingt dernières années, la RTIS aux microsphères d'yttrium-90 a connu un fort développement, son efficacité et sa tolérabilité ayant été démontrées à travers de nombreux essais cliniques (voir section 2.7).

2.1 Principe général

La RTIS représente une option thérapeutique pour les tumeurs hépatiques primitives et secondaires inopérables. Elle consiste en l'administration locale (par cathétérisme) de microsphères chargées d'yttrium-90 qui délivrent un rayonnement de haute énergie afin de détruire les cellules tumorales.

Son efficacité repose sur la spécificité de la vascularisation hépatique qui est double : à la fois provenant de l'artère hépatique et de la veine porte. Le tissu hépatique sain est principalement vascularisé à 70-80 % par la veine porte et le reste par l'artère hépatique. Au contraire, le CHC et les métastases hépatiques de plus de 3 mm sont vascularisées à 80-100 % par l'artère hépatique [Dieterich et al., 2016]. De plus, les microsphères sont conçues avec un diamètre d'une trentaine de μm en moyenne, leur permettant d'être piégées dans la micro-vascularisation tumorale. Ainsi, les microsphères radioactives peuvent être délivrées par l'artère hépatique afin d'irradier sélectivement les lésions tumorales tout en épargnant le parenchyme sain (Figure 1.7).

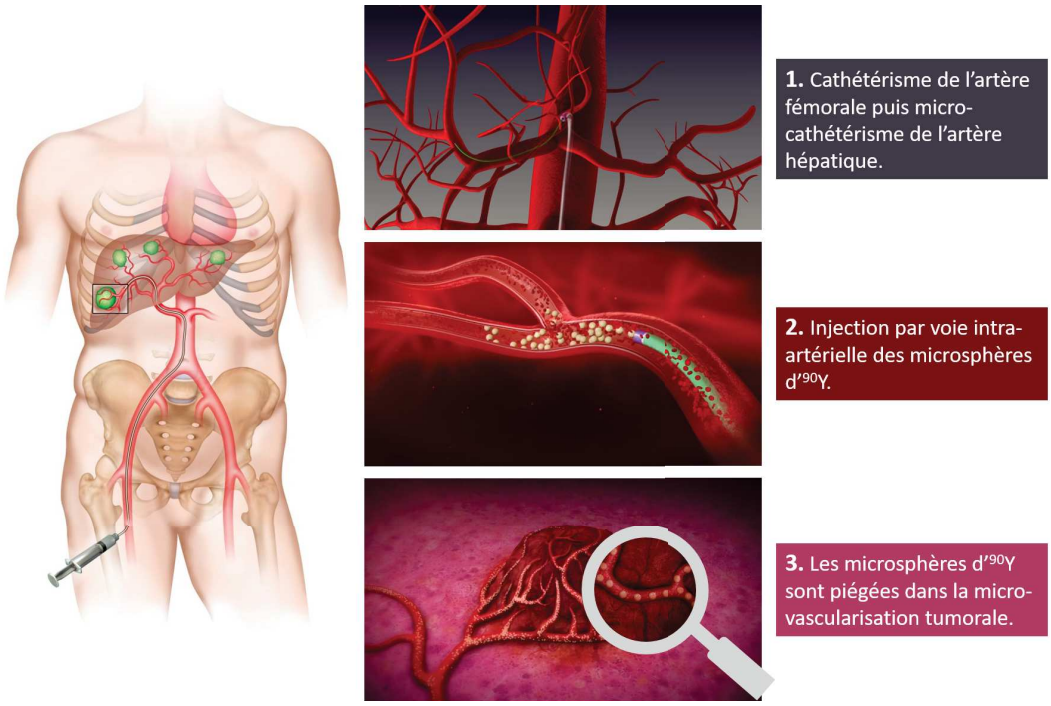

FIGURE 1.7 – Illustration du principe de la radiothérapie interne sélective.
Source : Images issues de la vidéo disponible sur le site :
https ://www.sirtex.com/eu/clinicians/about-sir-spheres-microspheres/mode-of-action

2.2 Historique

L'émergence de thérapies hépatiques par voie artérielle dont la RTIS est liée à la mise en évidence de la vascularisation artérielle des tumeurs hépatiques. Ceci a été démontré par angiographie en 1951 par Bierman [Bierman et al., 1951] puis confirmé par Breedis et Young en 1954 [Breedis and Young, 1954].

Le développement de la RTIS a démarré avec le lipiodol marqué à l'iode-131 (anciennement commercialisé sous le nom de Lipiocis® par Cis Bio International, France). Des études prospectives ont montré une efficacité du lipiodol marqué à l'iode-131 comparable à celle de la chimio-embolisation avec une meilleure tolérance et la possibilité de traiter des CHC avec thrombose de la veine porte [Raoul et al., 1997, Raoul et al., 2010]. Cependant, l'énergie du rayonnement β^- émis est faible (énergie moyenne de 0,192 MeV [Garin, 2006]) et le parcours dans les tissus est court (parcours moyen de 0,4 mm [Raoul et al., 2010]), entraînant une irradiation hétérogène et une faible efficacité sur les petites lésions tumorales [Hadid, 2011]. De plus, l'utilisation de l'iode-131, qui émet un rayonnement γ de haute énergie (raie principale de 364 keV), nécessite des dispositions de radioprotection : une hospitalisation d'au moins une semaine en chambre plombée [Edeline, 2018, Garin, 2006]. En conséquence, le développement de ce produit et sa commercialisation se sont arrêtés au profit des microsphères chargées d'yttrium-90 qui ne présentent pas ces inconvénients.

Dans les années 60, de premières études sur animal ont montré la faisabilité de traiter des tumeurs avec de l'yttrium-90. En 1968, Simon *et al.* ont rapporté les résultats sur 5 patients et discuté les points clés de la thérapie [Simon et al., 1971]. En 1987, Meade et *al.* ont évalué expérimentalement sur des rats la répartition tumeur/foie sain pour différentes tailles de microsphères (15, 32,5 et 50 μm) injectées par voie artérielle. Ils en ont conclu que la répartition se faisait préférentiellement dans la tumeur pour les microsphères de 15 ou 32,5 μm mais pas pour les microsphères de 50 μm où la répartition était alors équivalente entre le foie sain et la tumeur [Meade et al., 1987].

En 1989, Burton et *al.* sont parmi les premiers à réaliser une étude dosimétrique sur des échantillons humains. Ils ont obtenu un ratio dosimétrique tumeur/foie sain de 6 : 1 et montré que pour une même activité injectée, la distribution de dose absorbée était différente selon les patients [Burton et al., 1989]. En 1991, Anderson et *al.* ont étudié à leur tour l'influence de la taille et de la concentration des microsphères et ont montré qu'une suspension de 20 mg/mL de microsphères de 40 μm avait la distribution tumeur/foie sain la plus favorable [Anderson et al., 1991].

C'est dans les années 90, que la technique s'est réellement développée et a pris le nom de RTIS (ou SIRT pour selective internal radiation therapy en anglais). En 2001, Gray et *al.* ont présenté les résultats de leur essai randomisé contrôlé sur 70 patients présentant des métastases de cancer colorectal. Les patients qui avaient reçu une RTIS aux microsphères de résine (voir section 2.4.1) couplée à une infusion artérielle mensuelle de floxuridine ont montré une réponse tumorale significativement plus élevée et un délai de progression plus long comparé aux patients qui n'avaient reçu que l'infusion de floxuridine [Gray et al., 2001].

Suite à ces résultats, en 2002 la FDA (US Food and Drug Administration) a délivré un accord avant commercialisation pour l'utilisation des microsphères de résine avec comme indication le traitement de métastases hépatiques inopérables de cancer primitif colorectal avec une thérapie adjuvante de chimiothérapie artérielle de floxuridine. Les principales études cliniques qui ont été menées depuis sont résumées dans la section 2.7.

2.3 Yttrium-90

Le nom donné à l'élément yttrium vient du nom du village Ytterby en Suède où Carl Arrhenius y a fait la découverte d'un minerai en 1787. Ce minéral était composé de plusieurs éléments dont un jusqu'alors inconnu qui a été nommé yttrium [Westcott et al., 2016].

L'yttrium-90 n'est pas présent à l'état naturel. Il peut être produit par capture neutronique ^{89}Y(n,γ)^{90}Y ou ^{89}Zr(n,p)^{90}Y, ou par désintégration β^- du strontium-90 avec une période radioactive de 28 ans : $^{90}\text{Sr} \xrightarrow{\beta^-} {}^{90}\text{Y}$.

L'yttrium-90 se désintègre en zirconium-90 par émission β^- avec une période radioactive de 64,1 heures : $^{90}\text{Y} \xrightarrow{\beta^-} {}^{90}\text{Zr}$. Les émissions β^- ont une énergie moyenne de 0,934 MeV et une énergie maximale de 2,28 MeV [LNE-LNHB/CEA, 2019, HPS Specialist in Radiation Protection, 2019]. Le parcours moyen et maximal dans les tissus mous des électrons est de 2,5 et 11 mm respectivement [D'Arienzo et al., 2013].

Bien que longtemps considéré comme émetteur β^- pur, l'yttrium-90 a également une faible branche de désintégration en un premier état excité 0^+ du zirconium-90 stable suivie d'une émission β^+/β^- avec un très faible rapport d'embranchement de $31{,}86.10^{-6}$ [Selwyn et al., 2007, D'Arienzo, 2013] (Figure 1.8). Cette création de paire permet l'acquisition d'images tomographiques par émission de positons (TEP) (voir section 3.2).

Les propriétés physiques de l'yttrium-90 en font un isotope idéal pour la RTIS. En effet, le parcours et l'énergie des émissions β^- permet un dépôt de dose absorbée élevée et homogène [Pasciak et al., 2014]. De plus, l'absence d'émissions γ qui est un inconvénient pour l'imagerie, présente néanmoins comme avantage que le patient traité peut être libéré dans les heures qui suivent l'injection, ne nécessitant pas de dispositions de radioprotection spécifiques.

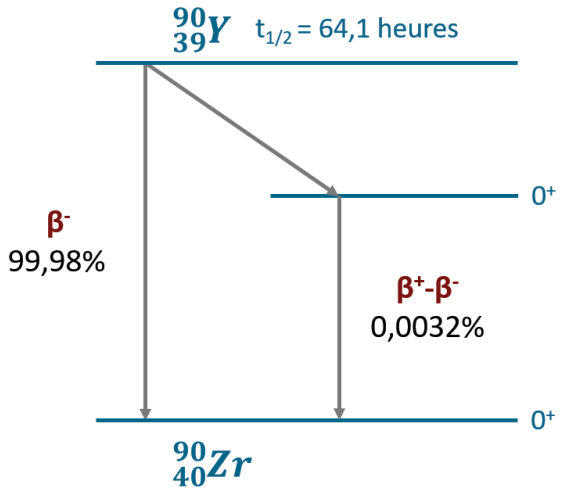

FIGURE 1.8 – Illustration de la désintégration de l'yttrium-90 [LNE-LNHB/CEA, 2019].

2.4 Description des microsphères

Deux types de microsphères chargées d'yttrium-90 sont disponibles aujourd'hui sur le marché : les microsphères de résine et les microsphères de verre. Leurs caractéristiques principales sont résumées dans le Tableau 1.2.

Ces dernières années, des microsphères chargées d'holmium-166 ont été développées comme alternative aux microsphères d'yttrium-90.

Les microsphères de résine et de verre sont biocompatibles mais ne sont pas biodégradables et restent implantées de manière permanente dans la microvascularisation tumorale. Les microsphères d'holmium-166, en revanche, sont constituées d'acide poly-L lactique qui est biodégradable. Ces trois types de microsphères sont décrits ci-dessous. Les travaux rapportés ici concernant uniquement les microsphères d'yttrium-90, il sera sous-entendu qu'il s'agit de microsphères d'yttrium-90 lorsque l'élément radioactif ne sera pas précisé.

2.4.1 Microsphères de résine

Les microsphères de résine (SIR-Sphere®, Sirtex Medical, Sydney, Australie) sont livrées sous la forme d'un flacon contenant une activité d'yttrium-90 de 3 GBq ± 10 % dans une solution d'eau stérile de 5 mL. L'activité souhaitée doit être prélevée manuellement et administrée dans les 24 h suivant la calibration [Westcott et al., 2016, Dezarn et al., 2011].

En France, en mars 2015, la HAS (Haute Autorité de Santé) a retenu comme indication, pour qu'un remboursement soit possible, le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique [HAS, 2015]. Plus récemment, en novembre 2018, le traitement par microsphères de résine a reçu un avis favorable de la

Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) en vue de sa prise en charge dans le traitement du CHC [HAS, 2018a].

Aux Etats-Unis, l'indication est le traitement de métastases hépatiques inopérables de cancer primitif colorectal avec comme thérapie adjuvante, une chimiothérapie intra-artérielle hépatique à la floxuridine [Sirtex Medical Limited, North Sydney, 2017].

2.4.2 Microsphères de verre

Les microsphères de verre (TheraSphere®, BTG Biocompatibles Ltd, Farnham, Royaume-Uni) sont livrées sous la forme d'une solution de 0,6 mL d'eau stérile dans un flacon d'activité fixe. Les microsphères étant produites au Canada, l'activité est calibrée le dimanche à 12h sur le fuseau horaire de l'est (eastern time zone en anglais). Les microsphères de verre sont administrées directement à partir du flacon (sans prélèvement manuel préalable) dans les 12 jours suivant la calibration.

En France, suite à l'avis favorable de la CNEDiMTS en février 2018, BTG a annoncé le 21 décembre 2018 le remboursement du traitement par microsphères de verre avec pour indication le traitement palliatif des CHC, de stade BCLC B/C, avec thrombose portale, chez des patients ayant un état général conservé (score ECOG/OMS 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et non éligibles ou en échec au sorafénib [HAS, 2018b, BTG Biocompatibles Ltd, 2019a].

Aux Etats-Unis, l'indication est le traitement radiatif ou néoadjuvant à la chirurgie ou à la transplantation chez des patients atteints de CHC inopérables pour lesquels le positionnement d'un cathéter artériel hépatique peut être correctement réalisé [BTG Biocompatibles Ltd, 2019b].

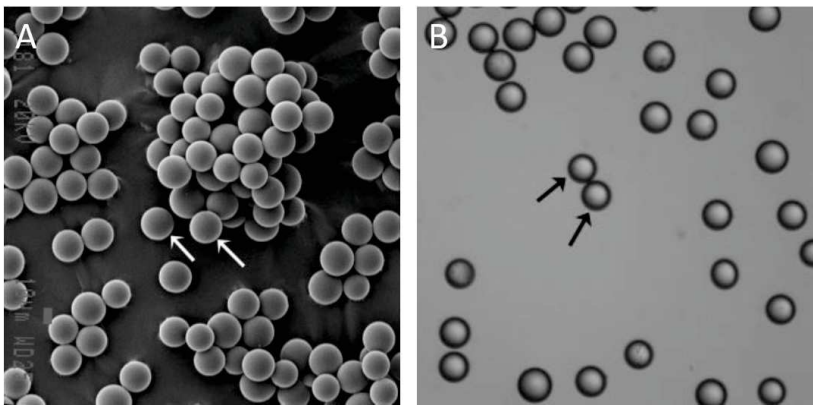

FIGURE 1.9 – Microsphères de résine (A) et de verre (B) au microscope électronique.
Source : figures issues de Murthy et al. [Murthy et al., 2008]

2.4.3 Comparaison des deux types de microsphères d'yttrium-90

Les microsphères de verre et de résine diffèrent par leurs propriétés physiques mais également par certains aspects pratiques (voir Tableau 1.2). L'une des différences les plus notables, qui nous intéresse particulièrement ici pour ses conséquences dosimétriques (abordées dans le Chapitre 2), est le nombre de microsphères pour une activité donnée. Ceci est lié à deux propriétés sous-jacentes : l'activité par microsphère et la commande d'activité.

En effet, pour les microsphères de résine, l'activité par microsphère est de 50 Bq soit un nombre de microsphères par GBq de 20 millions. Le flacon livré ayant une activité fixe de 3 GBq, le nombre maximal de microsphères de résine administrées est de 60 millions.

En revanche, l'activité par microsphère de verre est de 2500 Bq à l'heure de calibration, soit 400 000 microsphères/GBq [Spreafico et al., 2014]. Le traitement pouvant avoir lieu jusqu'à 12 jours après le jour de calibration, le rapport entre le nombre de microsphères de résine et le nombre de microsphères de verre pour une activité donnée varie de 50 à 2,2 [Cremonesi et al., 2014]. La possibilité de commander un flacon de microsphères de verre d'activité maximale de 20 GBq qui peuvent être administrées jusqu'à 12 jours suivant la calibration permet au praticien d'avoir une flexibilité quant au nombre de microsphères injectées. Lewandowski *et al.* ont montré la faisabilité d'utiliser cette propriété pour augmenter le nombre de microsphères qui devrait théoriquement permettre d'avoir une répartition plus homogène des microsphères [Lewandowski et al., 2014].

En comparaison avec les microsphères de verre, le plus grand nombre de microsphères de résine injectées devrait permettre une répartition plus homogène de celles-ci avec un effet biologique plus élevé (toxicité et efficacité) [Giammarile et al., 2011] mais pourrait également augmenter le risque de stase et de reflux pendant l'injection [Spreafico et al., 2014, Hilgard et al., 2010].

	Microsphères de résine	**Microsphères de verre**
Nom commercial	SIR-Sphere®	TheraSphere®
Fabricant	Sirtex Medical, Sydney, Australie	BTG Biocompatibles, Farnham, RU
Type de marquage	^{90}Y lié à la résine à la surface de la sphère	^{90}Y intégré dans la matrice de verre
Production	Générateur, ^{90}Sr (β^-) ^{90}Y	Réacteur, ^{89}Y (n, γ) ^{90}Y
Diamètre (μm)	32,5 ± 2,5 (20-60)	25 ± 5 (20-30)
Densité (g/mL)	1,6	3,6
Activité par sphère (Bq)	50	2500
Nombre de sphères/GBq	20 millions	0,4 million
Activité par flacon disponible (GBq)	3 (prélèvement manuel)	3-20 par pas de 0,5 (flacon d'activité fixe)
Durée de vie	24 h	12 jours

Tableau 1.2 – Caractéristiques des deux types de microsphères disponibles sur le marché [Cremonesi et al., 2014, Dezarn et al., 2011].

2.4.4 Microsphères d'holmium-166

Les microsphères d'holmium-166 ont le même mode d'action que les microsphères d'yttrium-90 : elles sont piégées dans la microvascularisation tumorale.

Plus précisément, il s'agit de microsphères d'acide poly-L lactique contenant de l'holmium-166. Elles ont été développées au centre médical de l'université d'Utrecht (University Medical Center Utrecht) aux Pays-Bas et ont été utilisées pour la première fois pour traiter un patient en 2009. En 2013 la société Quirem Medical BV (Utrecht, Pays-Bas) a été fondée et les microsphères d'holmium-166 (QuiremSpheres®) ont reçu le marquage CE (Conformité Européenne) deux ans plus tard. En 2017, le premier patient a été traité en dehors du cadre de la recherche.

Le processus de fabrication des microsphères a été décrit en 1999 par Mumper et *al.* [Mumper et al., 1999]. 600 mg de microsphères d'holmium-165 non-radioactif sont empaquetés dans des flacons de haute densité de polyéthylène. Les microsphères sont ensuite activées par bombardement neutronique dans un réacteur nucléaire, pour obtenir des microsphères d'holmium-166 radioactif. Le diamètre moyen des microsphères est de 30 μm (avec une amplitude de 20 à 50 μm) [Smits et al., 2013]. Elles sont fournies avec une activité standard de 12 GBq à l'heure de calibration, correspondant en moyenne à environ 30 millions de microsphères.

L'holmium-166 est un isotope, émetteur β^- de haute énergie (énergie maximale de 1,85 MeV (50,0%) et 1,77 MeV (48,7%)) de période 26,8 heures. Le parcours moyen et maximal des particules β^- émises est de 2,5 et 8,7 mm dans les tissus mous respectivement. L'émission β^- est accompagnée d'une émission de photons γ de 81 keV (6,7%) [Smits et al., 2013, Gates et al., 2011].

Les propriétés physiques des microsphères d'holmium-166 permettent de les visua-

liser avec différentes modalités d'imagerie :

— l'imagerie par résonance magnétique (IRM) grâce aux propriétés paramagnétiques [Van De Maat et al., 2012] ;

— la tomographie par émission monophotonique (TEMP) grâce à l'émission γ lors de la désintégration de l'holmium-166 [Vente et al., 2010].

La tolérance et l'efficacité de la RTIS aux microsphères d'holmium-166 a été évaluée à travers deux essais cliniques de phase I et II : Hepar I [Smits et al., 2012] et Hepar II [Prince et al., 2018] respectivement.

Par ailleurs, la faisabilité d'utiliser une faible activité (250 MBq) de microsphères d'holmium-166 pour simuler le traitement a été validée cliniquement [Smits et al., 2013, Braat et al., 2018, Dassen et al., 2018] et le produit concerné, QuiremScout™ (Quirem Medical BV, Utrecht, Pays-Bas), a reçu le marquage CE en janvier 2019.

Si les propriétés physiques des microsphères d'holmium-166 semblent présenter de nombreux avantages en comparaison aux microsphères d'yttrium-90 avec de premiers résultats cliniques prometteurs [Van De Maat et al., 2012, Prince et al., 2015, Elschot et al., 2014, Braat et al., 2018, Dassen et al., 2018, Prince et al., 2018, Radosa et al., 2019], certains aspects nécessitent encore d'être éclaircis. Braat *et al.* ont conclu de leur étude sur 82 patients que les fixations extra-hépatiques observées sur 6 patients n'ont entraîné aucun événement indésirable [Braat et al., 2018]. Cependant, comme ils le mentionnent, une évaluation préalable aux ^{99m}Tc-MAA avait exclu 5 patients pour un shunt hépato-pulmonaire excessif ou la présence de fixations extra-hépatiques. La possibilité de remplacer, de manière sûre, l'utilisation des ^{99m}Tc-MAA n'a donc pas été réellement montrée. De plus, l'argument fréquemment avancé de pouvoir réaliser toute la procédure en un jour soulève la question de la commande du flacon de microsphères avec possibilité d'une phase de simulation non concluante. Par ailleurs, d'un point de vue pratique, la courte demi-vie de l'holmium-166 nécessiterait un court délai d'acheminement du réacteur au patient [Gates et al., 2011].

2.5 Déroulement de la RTIS

Le déroulement de la RTIS est largement décrit dans la littérature [Dezarn et al., 2011, Denys et al., 2015, Salem and Thurston, 2006, Murthy et al., 2008, Kennedy et al., 2007]. Il est résumé ci-dessous et illustré par la Figure 1.12 dans la configuration appliquée au CHU de Montpellier. L'aspect dosimétrique est détaillé dans le Chapitre 2.

2.5.1 Décision et préparation du traitement

Comme mentionné précédemment (voir section 1.6), la stratégie thérapeutique est élaborée lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction du contexte clinique du patient (traitements antérieurs, stade de la maladie, fonction hépatique, état de santé général du patient, etc.).

Lorsque le traitement par RTIS est envisagé, un examen d'imagerie en coupes est réalisé : tomodensitométrie (TDM) ou IRM. Les objectifs sont de déterminer les volumes à cibler et à épargner, la perméabilité de la veine porte et l'extension extra-hépatique éventuelle. La procédure thérapeutique se fait ensuite en deux étapes majeures : le work-up et le traitement.

2.5.2 Le work-up

La première étape, appelée le "work-up", correspond à une simulation du traitement et une vérification de l'éligibilité du patient. Le patient est pris en charge par la radiologie interventionnelle. A l'aide d'une angiographie, le radiologue peut visualiser la vascularisation hépatique du patient, repérer d'éventuelles variantes anatomiques, identifier la vascularisation tumorale et emboliser les éventuels vaisseaux alimentant des segments du foie sain à épargner. La position optimale du cathéter (retenue comme position de référence) est ensuite déterminée. Il s'agit de la position permettant de cibler préférentiellement les lésions tout en épargnant tant que possible le parenchyme sain.

A partir de cette position de référence, une activité standard de 185 MBq (5 mCi) de macroagrégats d'albumine humaine (MAA) marqués au technétium-99 métastable (^{99m}Tc) (notés ^{99m}Tc-MAA) est injectée par le radiologue. Ces particules, utilisées pour simuler les microsphère d'yttrium-90, ont un diamètre variable inférieur à 150 μm avec 90 % d'entre elles qui ont un diamètre compris entre 10 et 90 μm [Smits et al., 2015]. Dans l'heure qui suit, le patient est pris en charge par le service de médecine nucléaire pour réaliser des examens d'imagerie : acquisitions scintigraphiques planaires et TEMP couplées à un examen de tomodensitométrie (TEMP/TDM) (voir section 3.1).

Ces acquisitions peuvent avoir plusieurs objectifs :

— Évaluer le shunt hépato-pulmonaire, c'est-à-dire la fraction de particules qui shuntent le réseau capillaire et se déposent dans les poumons (voir section 4.1) ;

— Vérifier l'absence de fixations extra-hépatiques qui pourraient contre-indiquer le traitement ;

— Vérifier le ciblage préférentiel des lésions à traiter ;

— Réaliser un calcul de dose absorbée prévisionnelle, c'est-à-dire estimer l'énergie qui sera déposée dans les tissus cibles et non-cibles, pour planifier l'activité d'yttrium-90 à administrer lors du traitement. Ce point est développé ultérieurement dans une section qui lui est dédiée (voir section 4).

Ces évaluations peuvent alors mettre en évidence certaines contre-indications au traitement dont les principales sont :

— Une dose absorbée aux poumons > 30 Gy [Sirtex Medical Limited, North Sydney, 2017, BTG Biocompatibles Ltd, 2019b] pour le risque de pneumopathie radique ;

— Une fixation extra-hépatique (à noter : une fixation de la vésicule biliaire ou du ligament falciforme peuvent être tolérées) ;

— Un ciblage tumoral non-optimal qui ne permettrait pas d'atteindre l'objectif dosimétrique à la tumeur tout en respectant le seuil de tolérance au parenchyme hépatique.

En cas de contre-indications au traitement, un deuxième work-up peut être envisagé si nécessaire pour corriger le geste radiologique (embolisations, modifications de la position du cathéter, etc.). Le shunt hépato-pulmonaire est en revanche considéré comme non-corrigeable.

De manière plus générale, les principales contre-indications cliniques sont : un score Child-Pugh > 7, une hyperbilirubinémie (> 35 μmol/L), une présence d'ascite, une grossesse et un faible statut de performance (ECOG/OMS >2) [Boas et al., 2017, Edeline, 2018, Murthy et al., 2008].

2.5.3 Le traitement

Le traitement aux microsphères d'yttrium-90 est programmé généralement une à deux semaines après le work-up dans les mêmes conditions. Le patient est de nouveau pris en charge par la radiologie interventionnelle. Le radiologue positionne le micro-cathéter à la position de référence à l'aide d'une angiographie. En coopération avec le médecin nucléaire, les microsphères d'yttrium-90 sont injectées. Une acquisition TEMP par rayonnement de freinage ou TEP, toutes deux couplées à un examen de tomodensitométrie (TEP/TDM) peuvent ensuite être réalisées (voir section 3.2). Cela va permettre de vérifier la distribution des microsphères d'yttrium-90 et de réaliser une dosimétrie post-traitement.

De plus, une mesure de l'activité d'yttrium-90 résiduelle qui n'a pu être administrée est recommandée [Chiesa et al., 2011]. La procédure décrite par les fabricants de microsphères consiste à mesurer le débit de dose absorbée du flacon de microsphères seul avant l'injection et du flacon avec le matériel radiologique utilisé après l'injection. Plus précisément, le débit de dose absorbée est mesuré dans les deux cas avec un débitmètre à une distance de 30 cm en quatre points de mesure espacés de 90 ° (0 °, 90 °, 180 °, 270 °) (voir Figure 1.10). Ces quatre mesures sont moyennées et ramenées à la même heure (correction de la décroissance) ; le pourcentage d'activité résiduelle $P_{act\ rés}$ est alors :

$$P_{act\ rés}[\%] = \frac{Débit\ de\ dose\ déchets}{Débit\ de\ dose\ flacon} \times 100 \tag{1.1}$$



FIGURE 1.10 – Mesure du débit de dose des déchets (flacon + matériel radiologique utilisé).

Une alternative pour l'estimation de l'activité résiduelle pourrait consister en l'acquisition d'une image TEP/TDM du flacon de microsphères avec le matériel d'injection utilisé. L'activité résiduelle pourrait alors être évaluée comme l'activité totale dans le champ de vue de l'image de ces déchets. L'image permettrait d'apporter, en plus du gain en précision, une information visuelle sur la localisation de l'activité qui n'a pu être administrée et contribuer à l'amélioration de la procédure d'injection (voir Figure 1.11).

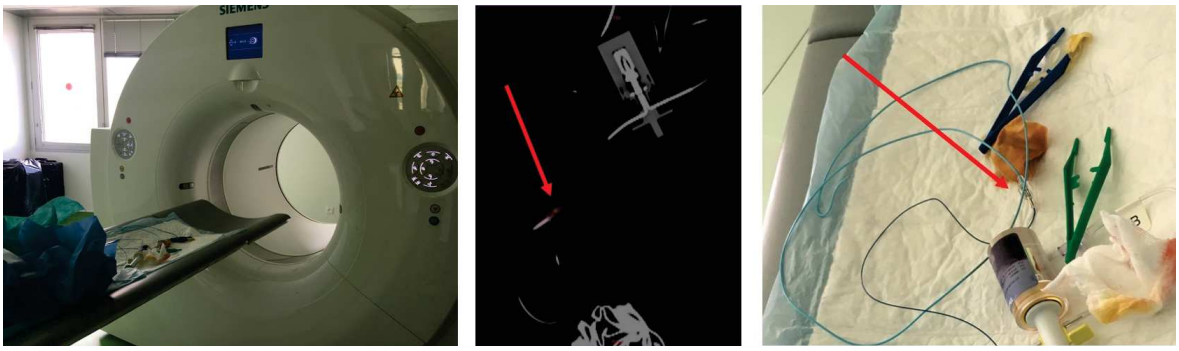

FIGURE 1.11 – Acquisition d'images TEP des déchets (flacon + matériel radiologique utilisé) et localisation de l'activité qui n'a pu être administrée (identifiée par les flèches rouges).

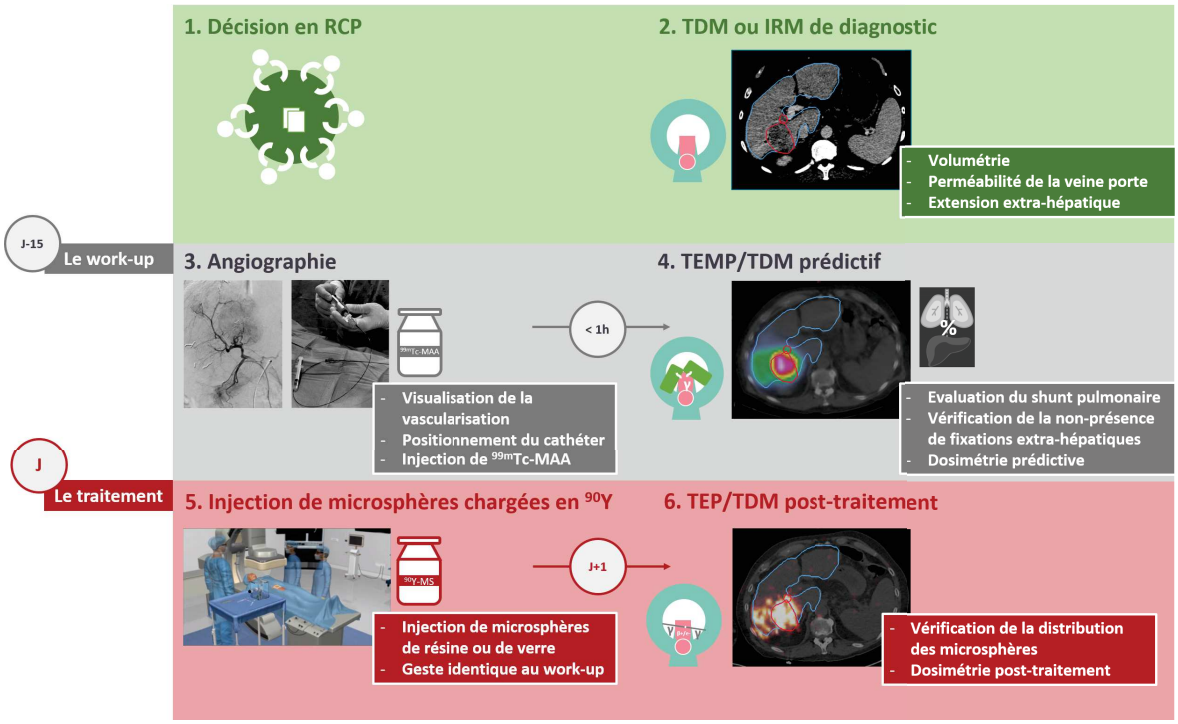

FIGURE 1.12 – Déroulement de la radiothérapie interne sélective au centre hospitalier universitaire de Montpellier.

2.6 Évaluation de la réponse au traitement

L'évaluation de la réponse au traitement a une place fondamentale dans le cadre du suivi thérapeutique des patients atteints de cancer. Afin de standardiser les critères d'évaluation de la réponse, des recommandations connues sous le nom de RECIST (response evaluation criteria in solid tumors en anglais pour critères d'évaluation de la réponse pour les tumeurs solides) ont été publiées en l'an 2000 [Therasse et al., 2000]. Ces critères sont basés sur la modification de taille des lésions après traitement, mesurées sur des images TDM ou IRM. Les recommandations ont été revues en 2009 sous le nom de RECIST 1.1 [Eisenhauer et al., 2009]. Les critères WHO (World Health Organization en anglais, organisation mondiale de la santé) sont similaires mais basés sur une mesure bidimensionnelle [Miller et al., 1981] (voir Tableau 1.3).

Cependant, plusieurs équipes ont montré que les critères RECIST, bien qu'ils soient les plus répandus, ne sont pas adaptés lorsqu'il s'agit de traitements loco-régionaux comme la chimioembolisation transartérielle ou la RTIS [Forner et al., 2009, Keppke et al., 2007, Shim et al., 2012]. En effet, les critères RECIST ou WHO ne tiennent pas compte des changements de la viabilité tumorale (définie par les zones de réhaussement au temps artériel) qui est l'objectif de ces thérapies. Ainsi, les critères qui combinent taille et portion viable sont à privilégier : mRECIST (modified RECIST en anglais, RECIST modifié, spécifiquement pour le CHC) et EASL [Lencioni and Llovet, 2010, Bruix et al., 2001]. Les premiers sont basés sur une mesure unidimensionnelle, les

seconds sur une mesure bidimensionnelle.

Le délai pour évaluer la réponse tumorale dépend des critères utilisés : quatre à six mois après la thérapie pour les critères basés sur la variation de taille des lésions alors que l'apparition de nécrose peut être plus précoce (un à deux mois après le traitement) [Keppke et al., 2007, Salem et al., 2010].

Les quatre types de critères (RECIST, mRECIST, WHO et EASL) sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1.3) et illustrés par la Figure 1.13.

		RECIST 1.1	mRECIST	WHO	EASL
	Type de mesure	Unidimensionnelle		Bidimensionnelle	
	Critère d'évaluation (comparaison avant et après thérapie)	Plus grande dimension de chaque lésion	Plus grande dimension de chaque lésion mesurée sur la portion viable	Produit des plus grandes dimensions de chaque lésion	Produit des plus grandes dimensions de chaque lésion évaluée sur la portion viable
Réponse objective	**Réponse complète**	Disparition complète			
Réponse objective	**Réponse partielle**	Réduction ≥ 30 %		Réduction ≥ 50 %	
Non-réponse	**Stabilité**	Non qualifiable de réponse partielle ni de progression			
Non-réponse	**Progression**	Augmentation ≥ 20 % ou apparition de nouvelle lésion		Augmentation ≥ 25 % ou apparition de nouvelle lésion	

Tableau 1.3 – Résumé des quatre types de critères d'évaluation de la réponse tumorale. Pour chacun de ces critères, en présence de plusieurs lésions, il s'agit de sommer les mesures faites sur les différentes lésions et de calculer la différence avant/après thérapie.

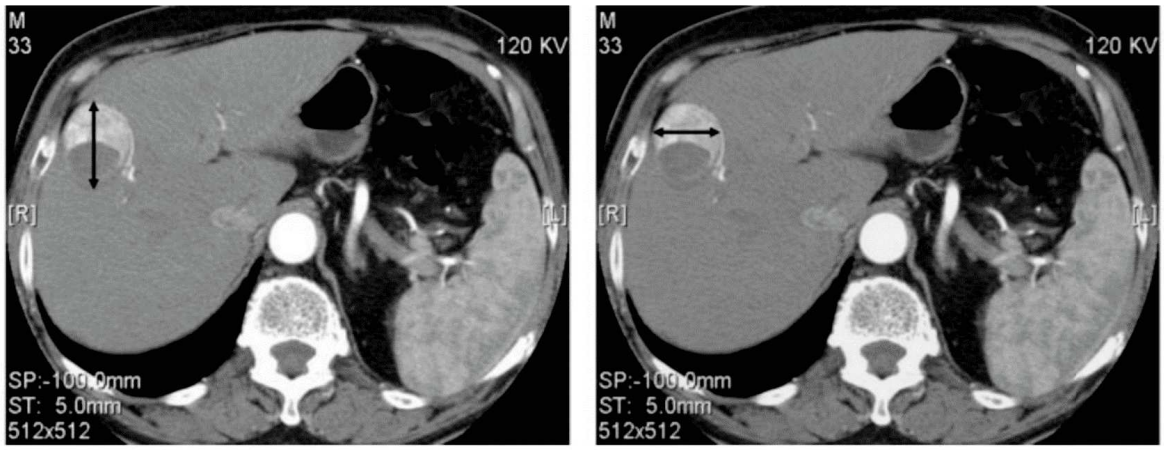

FIGURE 1.13 – Illustration de l'évaluation de la réponse tumorale pour le carcinome hépatocellulaire selon les critères mRECIST (modified response evaluation criteria in solid tumors en anglais pour critères modifiés d'évaluation de la réponse pour les tumeurs solides). Évaluation du diamètre le plus grand de la tumeur selon les critères conventionnels RECIST (à gauche) et de la portion viable de la tumeur selon les critères mRECIST (à droite).
Source : Figure de Lencioni et Llovet [Lencioni and Llovet, 2010].

2.7 Essais cliniques

Plusieurs équipes ont montré l'efficacité et la sécurité de la RTIS pour le CHC intermédiaire ou avancé à travers des études rétrospectives ou prospectives observationnelles [Salem et al., 2010, Hilgard et al., 2010, Mazzaferro et al., 2013, Sangro et al., 2011, Edeline et al., 2015]. Les conclusions tirées qui sont très proches d'une étude à l'autre peuvent être résumées :

- Le taux de réponse de la RTIS dépend fortement des critères de réponse utilisés.
- La survie globale dépend fortement du stade de la maladie et notamment de la présence ou non d'une thrombose de la veine porte.
- Les événements indésirables les plus courants sont : de la fatigue, des douleurs abdominales, des nausées/vomissements.
- Des essais prospectifs randomisés sont nécessaires.

La survie globale médiane et le taux de réponse pour les trois études rétrospectives comportant les plus larges effectifs sont présentés dans le Tableau 1.4.

Etude	Sous-population	Nombre de patients	Survie globale médiane (mois)	Taux de réponse
Salem *et al.* [Salem et al., 2010] 2010	Child-Pugh A	116	17,2	n = 273 42 % (WHO) 57 % (EASL)
	Absence de TVP	81	22,1	
	Présence de TVP	35	10,4	
	Child-Pugh B	122	7,7	
	Absence de TVP	65	14,9	
	Présence de TVP	57	5,6	
Hilgard *et al.* [Hilgard et al., 2010] 2010	Tous les patients	108	16,4	n = 62 16 % (RECIST) 15 % (WHO) 41 % (mRECIST) 40 % (EASL)
	Child-Pugh A	84	17,2	
	Child-Pugh B	24	6	
	Absence de TVP	75	16,4	
	Présence de TVP	33	10,0	
Sangro *et al.* [Sangro et al., 2011] 2011	Tous les patients	325	12,8	–
	BCLC A	52	24,4	
	BCLC B	87	16,9	
	BCLC C	183	10,0	

Tableau 1.4 – Résumé de la survie globale médiane et du taux de réponse pour les études rétrospectives de larges effectifs (n > 100). Résultats présentés pour les sous-groupes évalués dans chaque étude : en fonction du stade la cirrhose (score Child-Pugh), du stade du carcinome hépato-cellulaire (stades BCLC) et de la présence ou non de thrombose de la veine porte (TVP).
Source : Tableau adapté de Tong et al. [Tong et al., 2016].

Les principaux essais cliniques prospectifs randomisés concernant la RTIS du CHC intermédiaire ou avancé (stade BCLC B ou C) sont résumés dans le Tableau 1.5.

Nom de l'essai	Randomisation	Type de microsphères	Critère d'évaluation principal	Critères d'évaluation secondaires	Nombre de patients inclus	Date d'achèvement prévue	Résultats généraux
PREMIERE : CE vs. radioembolisation pour le traitement de patients atteints de cancer du foie non traitable par radiofréquence ou chirurgie	CE vs. RTIS	Verre	Délai avant progression	- EI - Réponse tumorale (WHO et EASL) - Qualité de vie	45	Août 2016	- Délai avant progression significativement prolongé pour le bras radioembolisation. - Meilleur contrôle tumoral pour la radioembolisation.
SIRveNIB : Etude pour comparer la RTIS vs. le sorafenib pour le CHC localement avancé	Sorafenib vs. RTIS	Résine	Survie globale	- SSP dans le foie - SSP globale - Taux de réponse (RECIST 1.1) - EI - Qualité de vie - Taux de résection hépatique - Taux de transplantation - Délai avant progression - Taux de contrôle de la maladie	360	Juillet 2018	- Survie globale non significativement différente dans les 2 bras - Taux de réponse tumorale meilleur dans le bras RTIS - Taux d'événements indésirables inférieurs dans le bras RTIS - SARAH : meilleure qualité de vie - SIRveNIB : durée de toxicité sévère inférieure et qualité de vie sans symptômes ou toxicité plus longue dans le bras RTIS
SARAH : Sorafenib vs. radioembolisation pour le CHC avancé	Sorafenib vs. RTIS	Résine	Survie globale	- SSP - EI - Taux de réponse (RECIST 1.1 et EASL) - Qualité de vie - Coût	496	Avril 2016	
YES-P : Evaluation de l'efficacité de TheraSphere pour traiter le cancer du foie inopérable avec TVP	Sorafenib vs. RTIS	Verre	Survie globale	- Délai avant progression - Délai d'aggravation de la TVP - Taux de réponse (RECIST 1.1, mRECIST, EASL) - Délai avant progression symptomatique - Qualité de vie - EI	36	Décembre 2017	Non disponibles (décembre 2019)
SORAMIC : Sorafenib et micro-thérapie guidée par IRM au Primovist chez les patients atteints de cancer du foie inopérable	Sorafenib vs. sorafenib + RTIS	Résine	Survie globale	- Qualité de vie - EI	529	Mars 2018	- Survie globale non significativement différente avec l'ajout de la RTIS - Survie globale prolongée avec l'ajout de la RTIS dans certains sous-groupes
DOSISPHERE : Radiothérapie interne pour le CHC avec TheraSphere : dosimétrie optimisée vs. dosimétrie standard	Dosimétrie standard vs. dosimétrie optimisée	Verre	Taux de réponse (EASL)	- SSP - Survie globale - EI - Dosimétrie post-traitement mesurée sur le TEP/TDM	210	Juillet 2018	Non disponibles
STOP-HCC : Evaluation de l'efficacité de TheraSphere pour les patients atteints de CHC non-résécable	Sorafenib vs. sorafenib + RTIS	Verre	Survie globale	- Délai avant progression - Délai avant progression non traitable - Délai avant progression symptomatique - Réponse tumorale (RECIST 1.1) - Qualité de vie - EI	526	Avril 2019	Non disponibles (octobre 2019)

Tableau 1.5 – Principaux essais cliniques prospectifs randomisés concernant la radiothérapie interne sélective pour le carcinome hépatocellulaire [PREMIERE, 2016, DOSISPHERES, 2018, SORAMIC, 2018, YES-P, 2017, SIRveNIB, 2018, STOP-HCC, 2019, SARAH, 2016].

Abréviations : CE = chimioembolisation, EI = événements indésirables, SSP = survie sans progression, TVP = thrombose de la veine porte, RF = radiofréquence.

Les essais SARAH, SIRveNIB, STOP-HCC et YES-P sont des essais de phase III dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la RTIS aux microsphères de résine (SARAH et SIRveNIB) ou de verre (STOP-HCC et YES-P) par comparaison avec le traitement de référence au sorafénib par évaluation de la survie globale [Vilgrain et al., 2014, Gandhi et al., 2016, Chauhan et al., 2018, YES-P, 2017]. Les résultats de SARAH et SIRveNIB n'ont pas montré de différence significative pour la survie globale entre le bras RTIS et le bras sorafénib. En revanche, les résultats sont positifs pour la RTIS concernant le taux de réponse tumorale et la tolérance du traitement [Chow et al., 2017, Vilgrain et al., 2017]. Les résultats de YES-P et STOP-HCC ne sont pas encore disponibles.

Les résultats de la partie concernant la RTIS de l'essai de phase II SORAMIC n'ont également pas montré de différence significative pour la survie globale entre le bras "sorafénib seul" et le bras "RTIS en association au sorafénib". La survie globale est cependant prolongée avec l'ajout de la RTIS dans certains sous-groupes (âge < 65 ans, cirrhose non-alcoolique, foie non cirrhotique) [EASL, 2018]. Les premiers résultats sur 40 patients avaient montré une tolérance comparable pour les patients qui avaient reçu une RTIS après traitement au sorafénib par rapport aux patients traités par sorafénib seul [Ricke et al., 2015]. Les résultats complets n'ont pas encore été publiés pour confirmer ou non ces résultats préliminaires.

L'essai PREMIERE de phase II de faible effectif dont l'objectif principal était d'étudier l'efficacité de la RTIS en comparaison avec la chimioembolisation transartérielle a montré un délai de progression prolongé pour le bras RTIS et donc un meilleur contrôle tumoral [Salem et al., 2016].

Si aucun de ces essais prospectifs n'a montré aujourd'hui une survie globale prolongée pour les patients traités par RTIS les meilleures tolérance et qualité de vie pourraient aider au choix thérapeutique [Vilgrain et al., 2017]. Par ailleurs, plusieurs hypothèses peuvent être citées afin d'expliquer la négativité de ces études :

— La non-infériorité n'avait pas été prévue et doit être étudiée dans un nouvel essai clinique [Llovet and Finn, 2018] ;
— Les populations incluses étaient hétérogènes. Des études se focalisant sur les situations à bénéfice plus probable pourraient montrer de meilleurs résultats [Edeline, 2018] ;
— La prise en charge à un stade trop avancé de la maladie ;

De plus, qu'il s'agisse de ces essais ou de ceux concernant les métastases hépatiques, la question de ce qu'auraient été les résultats si une dosimétrie personnalisée avait été appliquée a été soulevée dans la littérature [Bastiaannet et al., 2018, Braat et al., 2017, Saini et al., 2019]. Seul l'essai DOSISPHERES prend cet aspect en considération ; l'objectif principal étant précisément de comparer l'efficacité de la RTIS lorsqu'elle est appliquée avec une dosimétrie optimisée par rapport à une dosimétrie standard (voir Tableau 1.6) [DOSISPHERES, 2018]. Les résultats de cette étude n'ont pas encore été publiés mais seront présentés à la conférence européenne d'oncologie interventionnelle (ECIO pour European Conference on Interventional Oncology) en avril 2019. Sur une

cohorte de 56 patients atteints de CHC, le taux de réponse est significativement plus élevé dans le bras "dosimétrie optimisée" versus le bras "dosimétrie standard" (71,4 % vs. 35,7 %, $p = 0{,}007$) [Garin et al., 2019].

Bras "dosimétrie standard"	Bras "dosimétrie optimisée"
Dose absorbée de 120 ± 20 Gy au volume traité (quelle que soit la dose absorbée à la tumeur)	- Dose absorbée à la tumeur ≥ 205 Gy et si possible ≥ 250 Gy voire ≥ 300 Gy - Dose au foie sain traité < 120 Gy dans le cas d'un traitement lobaire - Dose au foie sain traité pouvant être > 120 Gy dans le cas d'un traitement segmentaire avec une réserve hépatique > 30%
Dose aux poumons < 30 Gy pour un traitement et dose cumulée < 50 Gy dans le cas de multiples traitements	

Tableau 1.6 – Résumé des deux bras de l'essai clinique DOSISPHERES [DOSISPHERES, 2018].

3 L'imagerie en RTIS

L'imagerie joue un rôle clé tout au long du processus de la RTIS pour le CHC que ce soit pour le diagnostic, la planification du traitement, le contrôle *in vivo* ou encore le suivi dans le temps. Différentes modalités d'imagerie sont utilisées en fonction des informations requises :

— En *radiologie* : IRM, TDM et angiographie pour recueillir les informations anatomiques nécessaires au diagnostic, à la définition des volumes, au guidage du geste et à l'évaluation de la réponse tumorale ;

— En *médecine nucléaire* : TEMP et TEP pour recueillir les informations visuelles et quantitatives de distribution des ^{99m}Tc-MAA et des microsphères d'yttrium-90 et permettre la réalisation de dosimétries prévisionnelles et post-traitement.

Les modalités d'imagerie sont présentées succinctement ci-dessous dans l'ordre de la réalisation de la RTIS. Un rappel complémentaire des principales interactions rayonnement-matière et une définition de l'effet de volume partiel sont donnés en annexe.

3.1 Imagerie de simulation

3.1.1 En radiologie

Pendant la phase de work-up, l'équipe de radiologie interventionnelle réalise une angiographie afin de cartographier la vascularisation tumorale et prévoir la position optimale du cathéter pour l'injection ultérieure des microsphères d'yttrium-90. Les tumeurs hépatiques étant vascularisées préférentiellement par voie artérielle, il s'agit plus spécifiquement d'une artériographie. Le principe repose sur l'injection d'un produit de contraste (l'iode qui est radio-opaque) par cathétérisme artériel afin de pouvoir visualiser les vaisseaux artériels aux rayons X. L'angiographie classique est obtenue à partir d'un capteur plan mais il est également possible d'acquérir des images tridimensionnelles avec un cone beam (ou CBCT pour cone beam computed tomography en anglais) où le tube à rayons X et le détecteur tournent autour du patient.

3.1.2 En médecine nucléaire

Après injection par voie intra-artérielle de ^{99m}Tc-MAA pour simuler les microsphères d'yttrium-90, il est possible de réaliser des images scintigraphiques grâce à une gamma caméra afin de visualiser et quantifier leur distribution au sein du patient. Le technétium-99m est un isotope radioactif, produit fils de la désintégration du molybdène-99. Il se trouve dans un état métastable, c'est-à-dire un état excité de longue durée. En se désexcitant, il cède son excès d'énergie par émission de photons γ avec une période de 6,02 heures. Le principe de la scintigraphie est de détecter les photons γ émis par le radiotraceur injecté au patient, localiser les points d'émission de ces photons et fournir une image de leur distribution dans le patient.

Les gammas caméras ont connu une grande évolution technologique ces dernières décennies. Plusieurs modes d'acquisition peuvent être réalisés : statique, dynamique, balayage, tomographique, synchronisé. On ne s'intéressera ici qu'aux modes statique et tomographique qui sont utilisés pour la RTIS :

— Le mode *statique* signifie simplement que la tête de détection conserve une position fixe par rapport au patient pendant l'acquisition. En RTIS, l'acquisition de deux incidences (face antérieure, face postérieure) permet d'évaluer le shunt hépato-pulmonaire (voir section 4.1) ;

— Le mode *tomographique* (appelé TEMP) consiste en l'acquisition d'une succession d'images statiques selon différentes angulations. La ou les têtes de détection effectuent ainsi une rotation autour du patient permettant d'obtenir après reconstruction, un volume d'images en trois dimensions à partir des différentes projections.

Par ailleurs, depuis le début des années 2000 des gammas caméras couplées à des scanners sont commercialisées. L'ajout de la modalité TDM permet de fournir les informations anatomiques complémentaires à l'imagerie fonctionnelle, d'obtenir la carte des coefficients d'atténuation afin de pouvoir appliquer une correction d'atténuation.

3.2 Imagerie post-traitement

Le jour du traitement ce sont les mêmes modalités qui sont utilisées en radiologie pour guider le geste que celles utilisées pendant la phase de work-up (angiographie et éventuellement CBCT).

Après injection des microsphères d'yttrium-90, il est possible de réaliser des acquisitions en médecine nucléaire permettant de visualiser et quantifier leur distribution. Deux modalités sont alors possibles : la TEMP/TDM ou la TEP/TDM.

3.2.1 TEMP par rayonnement de freinage

La modalité d'imagerie post-traitement en RTIS la plus répandue est la TEMP pour sa disponibilité, son coût et sa facilité d'exécution en routine clinique [Pasciak et al., 2014]. Ceci est rendu possible parce qu'en se désintégrant, l'yttrium-90 émet des électrons (β^-) de haute énergie. Au voisinage d'un noyau, ceux-ci peuvent alors être déviés et ralentis produisant du rayonnement de freinage (voir Annexe). Les photons de freinage alors émis rendent possible l'acquisition d'images TEMP.

3.2.2 TEP à l'yttrium-90

Ces dernières années de nombreuses équipes ont mis en évidence sur fantômes et patients la faisabilité de réaliser une imagerie TEP post-traitement [Lhommel et al., 2010,Gates et al., 2011,Bagni et al., 2012,Kao et al., 2013b,Kao et al., 2013a], le premier

cas ayant été décrit en 2009 par Lhommel *et al.* [Lhommel et al., 2009]. En effet, comme décrit précédemment (voir section 2.3), le noyau d'yttrium-90 a une faible branche de désintégration en un premier état excité 0^+ du zirconium-90. La transition 0^+-0^+ qui suit résulte en une création de paire β^+-β^- avec un rapport d'embranchement encore plus faible ($31{,}86.10^{-6}$) [Selwyn et al., 2007] qui permet d'avoir un signal faible mais détectable en TEP [Carlier et al., 2015].

Tout comme la TEMP/TDM, à partir de 2000, les premières TEP/TDM sont installées permettant de combiner les informations anatomiques aux informations fonctionnelles et métaboliques et de pouvoir appliquer une correction d'atténuation. Plus récemment, certains centres se sont équipés de machines hybrides TEP/IRM présentant comme avantages majeurs une plus faible irradiation et un meilleur contraste dans les tissus mous. En revanche, l'imagerie TEP/TDM permet d'obtenir une meilleure correction d'atténuation et un temps d'acquisition plus court [Knesaurek et al., 2018].

3.2.3 Imagerie post-traitement : TEMP vs. TEP

Si l'imagerie TEMP par rayonnement de freinage a longtemps été considérée comme la modalité de choix en RTIS pour la vérification visuelle de la distribution des microsphères d'yttrium-90 [Salem et al., 2011], l'imagerie TEP est de plus en plus recommandée pour sa meilleure précision tant d'un point de vue qualitatif que quantitatif.

En effet, d'un point de vue qualitatif, l'activité apparaît lissée et diffuse sur l'imagerie TEMP par rayonnement de freinage avec des limites difficiles à déterminer [Kao et al., 2013b]. La supériorité de l'imagerie TEP pour la vérification visuelle *in vivo* de la distribution des microsphères d'yttrium-90 a été montrée par plusieurs équipes [Kao et al., 2013b, Elschot et al., 2013b, Bagni et al., 2012, Padia et al., 2013, Zade et al., 2013], soulignant notamment sa meilleure résolution spatiale. Un cas clinique décrit par Kao *et al.* comparant les deux modalités (TEMP par rayonnement de freinage et TEP) est présenté sur la Figure 1.14 [Kao et al., 2011b]. Il peut être noté que l'image TEP à l'yttrium-90 apparaît fortement bruitée notamment dans les régions où la concentration d'activité est plus faible (parenchyme sain). Si cet aspect "tacheté" est souvent attribué à du bruit statistique, certains auteurs ont montré que cela reflète un réel phénomène physiologique visible grâce à la bonne résolution spatiale de la TEP. En particulier, Kennedy *et al.* ont mis en évidence l'effet de "clusters" des microsphères sur quatre échantillons de foie [Kennedy et al., 2004] et Walrand *et al.* ont confirmé ces observations par simulation virtuelle de l'arbre artériel à l'échelle microscopique [Walrand et al., 2014a].

D'un point de vue quantitatif, l'imagerie TEMP par rayonnement de freinage est défavorablement influencée par plusieurs facteurs : la résolution spatiale, la pénétration septale, la diffusion, la nature continue du spectre d'énergie et son étendue (0 - 2,3 MeV) ainsi que l'inefficace production de rayonnement de freinage [Gates et al., 2011, Lhommel et al., 2010, Elschot et al., 2013b, Kao et al., 2013b, Smits et al., 2015, Knesaurek et al., 2018]. Cette quantification imprécise remet en question la possibilité de réaliser une dosimétrie post-traitement à partir de cette imagerie. Cependant, des algorithmes

de reconstruction avancés ont été développés pour répondre à cette problématique. Ceux-ci intègrent des modèles de réponse du système détecteur-collimateur et de correction de diffusion et d'atténuation qui dépendent de l'énergie des photons [Rong et al., 2012, Elschot et al., 2013a]. Reposant sur des méthodes Monte-Carlo, ils ne sont que peu répandus à l'heure actuelle [Bastiaannet et al., 2018]. Par ailleurs, la possibilité d'utiliser l'imagerie TEP aux microsphères d'yttrium-90 pour réaliser une dosimétrie post-traitement a été largement montrée dans la littérature [D'Arienzo et al., 2012, D'Arienzo et al., 2013, Chan et al., 2018, Kao et al., 2013a, Chang et al., 2013, Lea et al., 2014, Attarwala et al., 2014, Pasciak et al., 2014]. Cette application ainsi que ses limitations seront discutés dans le Chapitre 3.

Depuis l'implémentation de la RTIS au CHU de Montpellier, l'imagerie de contrôle *in vivo* est réalisée systématiquement par TEP/TDM. Cet examen est programmé le lendemain de l'injection des microsphères pour répondre à un besoin pratique de disponibilité de la machine. Par conséquent, le travail présenté ici concernera uniquement cette modalité d'imagerie post-thérapie.

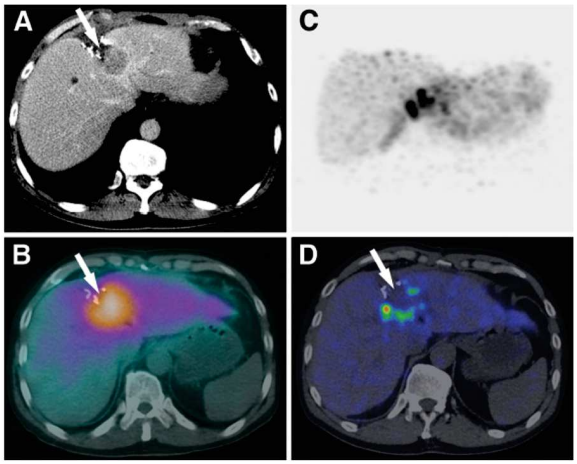

FIGURE 1.14 – Cas clinique mettant en évidence la supériorité de l'imagerie TEP sur l'imagerie TEMP par rayonnement de freinage. A : TDM, phase tardive montrant le CHC (flèche), B : TEMP/TDM par rayonnement de freinage, 15 heures après l'injection de 0,9 GBq de microsphères de résine chargées d'yttrium-90, montrant une fixation satisfaisante de la région ciblée (flèche), C : projection d'intensité maximale de TEP/TDM montrant la distribution des microsphères, D : TEP/TDM montrant une distribution préférentielle des microsphères en périphérie de la tumeur avec une bonne résolution spatiale. La région où la distribution est sous-optimale (flèche) n'était pas détectable sur l'imagerie TEMP par rayonnement de freinage.

Source : Cas clinique présenté par Kao et al. [Kao et al., 2011b].

4 La planification d'activité

S'il semble aujourd'hui évident de planifier le traitement de radiothérapie externe à partir d'une dosimétrie précise et personnalisée, ce n'est pas encore le cas en RTIS. En effet, pendant de nombreuses années, les méthodes recommandées pour la planification de l'activité d'yttrium-90 à administrer au patient n'étaient pas basées sur un calcul de dose absorbée. Ces méthodes qualifiées d'"empiriques" ou "semi-empiriques" sont encore aujourd'hui très répandues pour le traitement par microsphères de résine [Sjögreen Gleisner et al., 2017]. Cependant, un nombre croissant d'études mettent en évidence une relation dose absorbée-effet en RTIS soulignant l'intérêt de réaliser une dosimétrie optimisée pour chaque patient (voir Chapitre 2).

Après avoir décrit la méthode d'estimation du shunt hépato-pulmonaire, les différentes approches de planification de l'activité d'yttrium-90 à administrer seront présentées.

4.1 Shunt hépato-pulmonaire

L'évaluation du shunt hépato-pulmonaire constitue une étape indispensable lors de la planification du traitement de RTIS. Cela consiste à déterminer la fraction de particules qui se déposent dans les poumons par rapport au foie. Ce phénomène est lié à des shunts artério-veineux sus-hépatiques qui surviennent préférentiellement dans les tumeurs hypervasculaires comme le CHC. Ceci permet, lors de la détermination de l'activité d'yttrium-90 à administrer, d'estimer la dose absorbée que recevront les poumons et de réduire l'activité à administrer en fonction pour prévenir l'apparition d'une pneumopathie radique [Leung et al., 1995].

La méthode la plus répandue est basée sur l'acquisition, après l'injection des ^{99m}Tc-MAA, d'images scintigraphiques planaires (antérieure et postérieure) couvrant le foie et les poumons. Le médecin nucléaire délimite plusieurs régions d'intérêt : poumon droit, poumon gauche, foie et médiastin (Figure 1.15). Pour chacune de ces régions, le nombre de coups et le nombre de pixels sont relevés.

Le médiastin, région dans laquelle les particules ne peuvent se déposer, est utilisé afin d'estimer le bruit de fond à soustraire (pixel à pixel) dans les poumons et le foie.

La proportion de particules présente dans les poumons par rapport au foie, notée FS pour fraction du shunt, est ensuite estimée en calculant le rapport des moyennes géométriques du nombre de coups dans les poumons (α) et dans le foie (β) préalablement corrigés du bruit de fond :

$$FS[\%] = \left(\frac{\alpha}{\alpha + \beta}\right) \times 100 \tag{1.2}$$

avec :

$$\alpha = \sqrt{(poumons\ droit + gauche)_{ant} \times (poumons\ droit + gauche)_{post}}$$

$$\beta = \sqrt{foie_{ant} \times foie_{post}}$$

La dose absorbée approximative aux poumons peut ensuite être estimée par :

$$D_{poumons}[Gy] = 50 \times \frac{A_{totale}[GBq] \times FS/100}{m_{poumons}[kg]} \tag{1.3}$$

avec A_{totale} l'activité totale d'yttrium-90 à administrer.

La masse des poumons est en général approximée par 1 kg [Snyder et al., 1975,Sirtex Medical Limited, North Sydney, 2017, BTG Biocompatibles Ltd, 2019b].

Un shunt hépato-pulmonaire excessif constitue une contre-indication au traitement par RTIS. Le shunt excessif peut se définir de deux manières : un indice de shunt supérieur à 20% ou une dose absorbée aux poumons supérieure à 30 Gy (pour un traitement unique et 50 Gy en dose absorbée cumulative dans le cas de plusieurs traitements) [Sirtex Medical Limited, North Sydney, 2017, BTG Biocompatibles Ltd, 2019b, Kennedy et al., 2012]. Le seuil de dose absorbée limite semble plus cohérent pour prévenir des complications pulmonaires plutôt qu'un pourcentage ne dépendant pas de l'activité administrée [Ho et al., 1997]. Bien que discutable [Salem et al., 2008], le seuil de dose absorbée de 30 Gy est celui recommandé aujourd'hui par les deux fabricants de microsphères [Sirtex Medical Limited, North Sydney, 2017, BTG Biocompatibles Ltd, 2019b]. En reprenant la formule précédente (1.3), le seuil de dose absorbée maximale aux poumons de 30 Gy revient à une activité maximale délivrée aux poumons de 600 MBq.

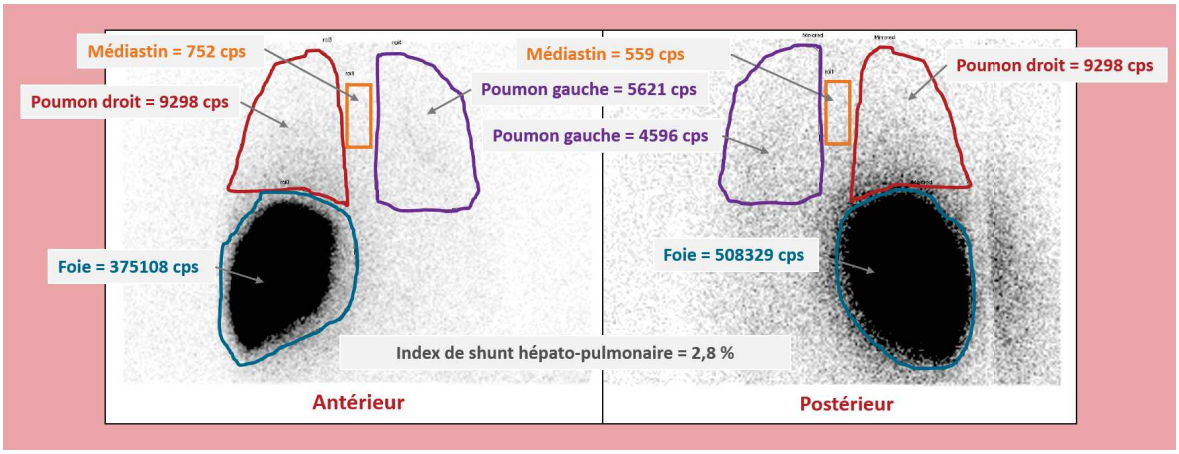

FIGURE 1.15 – Exemple d'évaluation du shunt hépato-pulmonaire.
Abréviation : cps = coups

La méthode d'évaluation du shunt hépato-pulmonaire la plus couramment utilisée aujourd'hui en routine clinique est celle décrite précédemment basée sur l'imagerie planaire. Il est également possible d'utiliser l'imagerie TEMP qui offre une plus grande

précision tant pour la délimitation des organes que pour la quantification grâce à l'apport de l'information tridimensionnelle et aux corrections d'atténuation et de diffusion. Ceci a d'autant plus d'intérêt à l'interface entre le dôme hépatique et la base pulmonaire droite. De nombreux outils logiciels utilisés en radiologie ou médecine nucléaire offrent la possibilité de délimiter des régions d'intérêt coupe à coupe. La fraction de shunt hépato-pulmonaire et la dose absorbée peuvent alors être calculées à partir du nombre de coups présents dans les régions correspondant aux poumons et au foie, définies tridimensionnellement. Il faut néanmoins prêter attention lors de la définition des volumes au décalage potentiel entre l'imagerie TEMP et TDM lié à la respiration du patient qui pourrait induire une erreur sur la localisation des coups, impliquant une surestimation ou sous-estimation de la fraction de shunt hépato-pulmonaire [Allred et al., 2018, Kao et al., 2012b].

En effet, plusieurs études ont montré que l'évaluation à partir d'images planaires surestime systématiquement la fraction de shunt hépato-pulmonaire [Elschot et al., 2014, Dittmann et al., 2018, Yu et al., 2013, Kao et al., 2014, Allred et al., 2018]. Ces auteurs ainsi que d'autres préconisent l'évaluation à partir d'images TEMP avec correction d'atténuation et de diffusion [Kao et al., 2014, Yu et al., 2013, Allred et al., 2018, ODoherty et al., 2011, Chiesa et al., 2011]. Une surestimation de la dose absorbée aux poumons pourrait avoir des conséquences importantes sur la prise en charge du patient, puisqu'elle pourrait à tort contre-indiquer un traitement par RTIS ou impliquer une réduction d'activité. De plus, la valeur standard supposée d'1 kg pour la masse des poumons ne tient pas compte de la variabilité inter-patients et ne permet pas une estimation dosimétrique personnalisée [Dittmann et al., 2018, Kao et al., 2014].

L'évaluation de la fraction de shunt hépato-pulmonaire est basée sur l'imagerie aux ^{99m}Tc-MAA et suppose que cette fraction serait identique avec les microsphères d'yttrium-90. Les différences de forme et taille entre les MAA et les microsphères ainsi que la variabilité de taille des MAA soulèvent la question de la reproductibilité du shunt pour ces deux types de particules différentes. S'il est facile d'estimer la fraction de shunt sur l'imagerie scintigraphique planaire ou tomographique, il est en revanche plus compliqué de le faire sur l'imagerie post-traitement. D'une part, pour éviter une durée d'acquisition qui serait trop longue pour le patient, le champ d'acquisition de l'imagerie TEP aux microsphères d'yttrium-90 ne couvre en général pas les poumons. D'autre part, la concentration d'activité minimale détectable sur l'imagerie TEP aux microsphères d'yttrium étant de 1 MBq/mL (démontrée par Carlier *et al.* [Carlier et al., 2013]), l'évaluation de l'activité d'yttrium-90 dans les poumons pourrait être imprécise avec une possible surestimation [Smits et al., 2015]. En effet, la concentration d'activité dans les poumons est en général inférieure ; avec un volume moyen de poumons de 3 L observé en clinique et une activité de 600 MBq considérée comme seuil limite pour le traitement (comme mentionné précédemment), cela correspondrait à une activité de 0,2 MBq/mL. Carlier *et al.* ont montré la présence de signal considéré comme "faux-positif" pour des concentrations inférieures à 1 MBq/mL [Carlier et al., 2013]. A ce jour, seule l'étude récente de Allred *et al.* a comparé la fraction de shunt évaluée sur l'imagerie de planification aux ^{99m}Tc-MAA (planaire et tomographique) et l'imagerie post-traitement (TEP aux microsphères d'yttrium-90) [Allred et al., 2018].

Cette équipe n'a pas rapporté de différence significative des fractions de shunt évaluées sur les imageries TEMP aux ^{99m}Tc-MAA et TEP aux microsphères d'yttrium-90 sur les 20 patients étudiés. De nouvelles études sont nécessaires pour confirmer ou non ces résultats.

Après avoir évalué cette fraction de shunt hépato-pulmonaire, plusieurs méthodes de planification d'activité plus ou moins avancées peuvent être appliquées.

4.2 Approches empirique et semi-empirique

4.2.1 Méthode empirique

Si la méthode empirique n'est plus aujourd'hui recommandée par les fabricants de microsphères, elle l'était il y a encore quelques années et est encore pratiquée par certains centres. Il s'agit de proposer trois valeurs d'activité à administrer en fonction de l'envahissement tumoral du foie. De plus, une réduction de l'activité à administrer est recommandée en fonction du shunt hépato-pulmonaire (Tableau 1.7). Cette approche est simple et facile à appliquer mais évidemment peu personnalisée. Elle ne tient pas compte notamment des volumes du foie et des lésions à traiter ni du rapport de fixation entre la tumeur et le foie sain.

Calcul d'activité	
Envahissement tumoral (%)	**Activité recommandée (GBq)**
<25	2,0
25-50	2,5
>50	3,0
Réduction d'activité	
Shunt hépato-pulmonaire (%)	**Réduction d'activité recommandée (%)**
<10	0
10-15	20
15-20	40
>20	100 (pas de traitement)

Tableau 1.7 – Planification d'activité : la méthode empirique [Murthy et al., 2008, Cremonesi et al., 2014].

4.2.2 Modèle BSA

L'une des deux méthodes de planification d'activité recommandées par le fabricant de microsphères de résine est basée sur la surface corporelle ; il s'agit du *modèle BSA* (pour body surface area en anglais). Dans le modèle BSA, l'activité à administrer se calcule avec la formule suivante [Sirtex Medical Limited, North Sydney, 2017] :

$$\boxed{A[GBq] = (BSA - 0,2) + \frac{V_{Tumeur}}{V_{Foie\ total}}} \tag{1.4}$$

avec :

$$BSA[m^2] = 0,20247 \times taille[m]^{0,725} \times poids[kg]^{0,425} \tag{1.5}$$

V_{Tumeur} et $V_{Foie\ total}$ correspondant aux volumes anatomiques du foie tumoral et du foie total, respectivement.

Une approche plus récente de Kennedy et *al.* [Kennedy et al., 2012], désignée comme le BSA modifié, propose différentes formules à appliquer en fonction du ciblage du traitement.

Pour un traitement ciblant le foie total :

$$A[GBq] = (BSA - 0,2) + \frac{V_{Tumeur}}{V_{Foie\ total}} \tag{1.6}$$

Pour un traitement de ciblage lobaire :

$$A[GBq] = \left((BSA - 0,2) + \frac{V_{Tumeur\ lobe}}{V_{Lobe\ total}}\right) \times \frac{V_{Lobe\ total}}{V_{Foie\ total}} \tag{1.7}$$

Pour un traitement de ciblage segmentaire :

$$A[GBq] = \left((BSA - 0,2) + \frac{V_{Tumeur\ segment}}{V_{Segment\ total}}\right) \times \frac{V_{Segment\ total}}{V_{Foie\ total}} \tag{1.8}$$

Toujours avec :

$$BSA[m^2] = 0,20247 \times taille[m]^{0,725} \times poids[kg]^{0,425}$$

Avec V_{Tumeur}, le volume tumoral, $V_{Foie\ total}$, le volume du foie total, $V_{Tumeur\ lobe}$ le volume tumoral au sein du lobe, $V_{Lobe\ total}$ le volume du lobe traité, $V_{Tumeur\ segment}$ le volume tumoral au sein du segment traité et $V_{Segment\ total}$ le volume du segment traité.

De même que pour la méthode empirique, une contrainte supplémentaire avait été recommandée par le fabricant de microsphères de résine pour réduire l'activité en fonction de la fraction du shunt hépato-pulmonaire [Cremonesi et al., 2014, Kennedy et al., 2012] mais n'est plus donnée aujourd'hui explicitement dans les instructions [Sirtex Medical Limited, North Sydney, 2017].

Considérée comme semi-empirique, l'approche BSA est basée sur la surface corporelle du patient, supposant une proportionnalité entre le volume du foie et celle-ci

comme cela a été montré dans une population saine [Vauthey et al., 2002]. Cependant, ceci n'est pas toujours applicable dans une population atteinte de pathologies hépatiques. Les limitations de l'approche BSA font l'objet du Chapitre 2.

Que ce soit dans la méthode empirique ou l'approche BSA, la planification d'activité ne tient pas compte de la perfusion des lésions ciblées et du foie sain et aucune considération dosimétrique (exceptée pour les poumons) n'est prise en compte.

4.3 Approches dosimétriques

4.3.1 Formalisme de la dosimétrie interne : définitions et principe général

Les formules établies par Marinelli *et al.*, présentées en 1948 [Marinelli et al., 1948a, Marinelli et al., 1948b], ont été développées par Ellet *et al.* [Ellet et al., 1964,Ellet et al., 1965] en 1964 et 1965. C'est sur ce travail que Loevinger et Berman se sont fondés pour aboutir au formalisme du comité du MIRD (pour medical internal radiation dose en anglais) en 1968 [Loevinger and Berman, 1968] permettant de normaliser les pratiques et de définir les principes de base de la dosimétrie interne. Depuis sa création, le comité du MIRD, a publié 26 rapports (appelés pamphlets) qui constituent des guides de référence dans le domaine de la dosimétrie des traitements par radionucléides.

Les grandeurs dosimétriques telles qu'elles sont définies dans le formalisme du MIRD sont :

— La *fraction absorbée* $\phi(k \leftarrow h)$, sans unité, qui exprime la fraction d'énergie E_0 émise par un organe source h et absorbée dans un organe cible k :

$$\phi(k \leftarrow h) = \frac{E}{E_0} \tag{1.9}$$

— La *fraction absorbée massique* $\Phi(k \leftarrow h)$, exprimée en kg^{-1}, est la fraction absorbée normalisée par la masse de l'organe cible m_k :

$$\Phi(k \leftarrow h) = \frac{\phi(k \leftarrow h)}{m_k} \tag{1.10}$$

— L'*activité cumulée* $\tilde{A}_h$, exprimée en $Bq.s$, représente le nombre total de désintégrations radioactives survenues dans une source h. Elle est obtenue par intégration de l'activité A_h en fonction du temps :

$$\tilde{A}_h = \int_0^\infty A_h(t)dt \tag{1.11}$$

— La *dose absorbée moyenne* s'exprime en *gray (Gy)* ; 1 Gy équivalant à une énergie d'1 joule déposée dans un volume d'une masse de 1 kilogramme (1 Gy = 1 J.kg^{-1}). Le formalisme du MIRD permet de calculer la dose absorbée moyenne $\bar{D}(k \leftarrow h)$

par la cible k à partir d'une source h émettrice de rayonnements de types i [Howell et al., 1999] :

$$\bar{D}(k \leftarrow h) = \tilde{A}_h \sum_i \Delta_i \Phi_i(k \leftarrow h) \tag{1.12}$$

Avec Δ_i, appelée constante de dose absorbée, correspondant à l'énergie moyenne émise par désintégration par les particules de type i : $\Delta_i = n_i E_i$.

— Le *facteur S*, exprimé en $Gy.Bq^{-1}.s^{-1}$, introduit par Snyder *et al.* dans le pamphlet n°11 permet de simplifier les formules de dosimétrie interne [Snyder et al., 1975]. Le facteur S est défini pour un radionucléide, un couple source-cible et un modèle anthropomorphique donnés tel que :

$$S(k \leftarrow h) = \sum_i \Delta_i \Phi_i(k \leftarrow h) \tag{1.13}$$

La dose absorbée moyenne s'exprime alors comme le produit de l'activité cumulée et du facteur S :

$$\bar{D}(k \leftarrow h) = \tilde{A}_h \times S(k \leftarrow h) \tag{1.14}$$

4.3.2 Formalisme de la dosimétrie interne : application à la RTIS

Dans le cas de la RTIS, plusieurs facteurs permettent de simplifier considérablement le formalisme :

— Les microsphères d'yttrium-90 sont implantées de manière permanente dans la microvascularisation tumorale. Ainsi, contrairement aux autres radiopharmaceutiques utilisés en médecine nucléaire que ce soit pour le diagnostic ou la thérapie, aucune modélisation de l'élimination biologique n'est nécessaire ici, seule la décroissance physique de l'yttrium-90 doit être considérée. On a donc :

$$\tilde{A}_h = \int_0^\infty A_0 e^{-\lambda t} dt = \frac{A_0 \times t_{1/2}}{\ln 2} \tag{1.15}$$

avec λ, la constante radioactive telle que : $\lambda = \frac{\ln 2}{t_{(1/2)}}$ où $t_{1/2}$ représente la période radioactive ou demi-vie de l'yttrium-90

— Lorsque le formalisme est appliqué à l'échelle de l'organe (le foie), l'organe source et l'organe cible sont confondus ($h = k$). La totalité de l'énergie émise est absorbée dans l'organe et la fraction absorbée est alors égale à 1.

— L'énergie déposée par les photons de freinage étant négligée, seule l'énergie déposée par les particules β^- est considérée pour le calcul de dose absorbée.

Ainsi, en appliquant le formalisme du MIRD dans le cas de la RTIS, la dose absorbée moyenne $\bar{D}$ dans un volume de masse m pour une activité source d'yttrium-90 A_0 s'exprime :

$$\bar{D} = \frac{A_0 \times t_{1/2} \times E}{m \times \ln 2} \tag{1.16}$$

avec E l'énergie moyenne de la particule β^- émise lors de la désintégration de l'yttrium-90.

On peut alors exprimer la dose absorbée moyenne en fonction de A_0 et m :

$$\bar{D}[Gy] = C \times \frac{A_0[GBq]}{m[kg]} \tag{1.17}$$

avec C le coefficient de dose absorbée de l'yttrium-90 exprimé en $Gy.kg.GBq^{-1}$ ou $J.kg^{-1}$.

Ce coefficient de dose absorbée peut être calculé :

$$C = \frac{t_{1/2} \times E}{\ln 2} = 49,80\ Gy.kg.GBq^{-1}$$

avec :
$t_{1/2} = 64,1\ h$ soit $230\ 760\ s$
$E = 0,9337\ MeV$ et $1\ eV = 1,6022.10^{-19}\ J$

Différentes valeurs de ce coefficient de dose absorbée sont données dans la littérature : 49,38 [Dezarn et al., 2011], 49,67 [Ho et al., 1996] ou 49,9 [Kennedy et al., 2012] $Gy.kg.GBq^{-1}$. Ceci est lié aux variations de la valeur de l'énergie moyenne des particules β émises et de la période radioactive de l'yttrium-90 prises en compte selon les auteurs. On notera dans la suite la dose absorbée moyenne D et on retiendra pour simplifier :

$$\boxed{D[Gy] = 50 \times \frac{A_0[GBq]}{m[kg]}} \tag{1.18}$$

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

4.3.3 Dosimétrie à l'échelle de l'organe

Deux méthodes sont proposées pour appliquer le formalisme du MIRD à l'échelle de l'organe en RTIS : les modèles monocompartimental et multicompartimental qui considèrent comme leur nom l'indique un seul ou plusieurs compartiments respectivement.

Le *modèle monocompartimental* recommandé par le fabricant de microsphères de verre consiste à fixer un objectif de dose absorbée au foie ciblé de 80-150 Gy et d'en

déduire l'activité totale à administrer pour atteindre cet objectif [BTG Biocompatibles Ltd, 2019b] :

$$\boxed{A[GBq] = \frac{D_{foie\ ciblé}[Gy] \times m_{foie\ ciblé}[kg]}{50 \times (1 - FS/100)}} \tag{1.19}$$

$$\text{Avec } 80\ Gy \leq D_{foie\ ciblé} \leq 150\ Gy$$

Ce modèle ne différencie pas la dose absorbée à la tumeur de la dose absorbée au parenchyme sain [Chiesa et al., 2015]. De plus, la proportion de volume de foie irradié par rapport au volume de foie total n'est pas prise en compte [Dawson et al., 2001, Dawson and Ten Haken, 2005].

Le *modèle multicompartimental ou modèle à partition* consiste à définir différents compartiments, à appliquer le formalisme du MIRD décrit précédemment dans chacun d'entre eux et à planifier l'activité d'yttrium-90 à administrer en fonction des doses absorbées estimées pour ces compartiments. Généralement, les compartiments considérés sont : les poumons, le foie sain et la tumeur [Ho et al., 1996]. Ainsi, la planification d'activité est basée sur une optimisation dosimétrique pour atteindre le seuil minimal de dose absorbée aux lésions tout en conservant une dose absorbée aux organes à risque (les poumons et le foie sain) inférieure aux seuils limites de toxicité. Le modèle à partition se base sur la distribution des ^{99m}Tc-MAA, c'est-à-dire en supposant que la distribution des microsphères d'yttrium-90 sera similaire (ceci fait l'objet du Chapitre 3).

Les différents compartiments peuvent être définis idéalement sur les images anatomiques (TDM ou IRM avec injection de produit de contraste) recalées sur les images TEMP de distribution des ^{99m}Tc-MAA ou de manière fonctionnelle sur les images scintigraphiques. Il est ensuite possible d'estimer le rapport T/N (de l'anglais tumor-to-normal tissue ratio) de répartition des microsphères entre le foie tumoral et le foie non-tumoral à partir de la distribution des ^{99m}Tc-MAA :

$$T/N = \frac{A_T/m_T}{A_{NT}/m_{NT}} \tag{1.20}$$

avec A_T et m_T, l'activité et la masse de la tumeur et A_{NT} et m_{NT}, l'activité etla masse du foie non-tumoral.

En utilisant l'équation 1.19 appliquée au foie non-tumoral et l'équation 1.20 du rapport T/N, on en déduit que l'activité à administrer peut se calculer à partir de l'équation suivante :

$$\boxed{A[GBq] = D_{NT}[Gy]\ \frac{m_{NT}[kg] + T/N \times m_T[kg]}{50 \times (1 - FS/100)}} \tag{1.21}$$

Considéré comme "supérieur techniquement" et qualifié de "plus scientifique et personnalisé" par Kao *et al.* [Kao et al., 2011a] en comparaison avec l'approche BSA, le modèle à partition présente néanmoins quelques limitations pour son utilisation en routine

clinique. En effet, il n'est pas recommandé dans le cas de lésions infra-centimétriques ou dont les limites sont difficiles à définir rendant l'estimation du rapport T/N imprécise. Dans cette situation, le modèle BSA semble être une meilleure option [Kao et al., 2011a]. Le modèle à partition est également limité dans le cas de multiples lésions où la question de la moyenne utilisée dans le rapport T/N est discutable [Bastiaannet et al., 2018]. De plus, pour sa mise en oeuvre, le modèle à partition requiert plus de ressources et d'expérience que l'approche simpliste BSA. Enfin, l'hypothèse sous-jacente du modèle à partition est que la répartition de la dose absorbée au sein du compartiment est homogène. Or, l'implantation des microsphères sous forme de clusters hétérogènes (s'étendant de 20 à 1500 μm) a été montrée à l'échelle macroscopique et microscopique avec un dépôt préférentiel en périphérie de la tumeur [Kennedy et al., 2004, Fox et al., 1991, Campbell et al., 2000, Campbell et al., 2001]. Cette approximation permet tout de même une estimation dosimétrique contrairement au modèle BSA. Cependant, pour un gain en précision, seule la dosimétrie appliquée à l'échelle du voxel permet de tenir compte de l'hétérogénéité de la répartition de la dose absorbée.

4.3.4 Dosimétrie à l'échelle du voxel

Les modèles de calcul de dose absorbée

Les méthodes de calcul de dose absorbée à l'échelle du voxel en RTIS peuvent être regroupées en deux familles :

- Les méthodes Monte-Carlo qui simulent directement le transport des particules dans la matière ;
- Les méthodes dites de convolution incluant le DPK (pour dose point kernel en anglais), le FSV (pour facteurs S voxel) et le collapsed-cone.

Le DPK représente la fonction de transfert d'énergie radiale autour d'une source de rayonnement ponctuelle isotrope dans un milieu homogène infini [Bolch et al., 1999]. Pour pouvoir effectuer ce calcul, le volume source est considéré comme la juxtaposition de sources ponctuelles et l'énergie absorbée en un point cible est alors la superposition des contributions de toutes les sources ponctuelles autour de ce point cible. La distribution de la dose absorbée est alors obtenue en convoluant la distribution d'activité par le DPK calculé au préalable pour le type de particule ou de radionucléide concerné. La distribution de l'activité au sein de l'image de médecine nucléaire TEMP ou TEP étant définie à l'échelle du voxel, la méthodologie DPK a été adaptée pour calculer le transfert d'énergie pour un voxel source isotrope situé dans un milieu homogène infini dans un nombre de voxels cibles avoisinants.

L'approche FSV

Dans le pamphlet n°17 du MIRD [Bolch et al., 1999], Bolch *et al.* ont décrit la méthodologie de calcul de facteurs S à l'échelle du voxel, dits FSV. Ceux-ci ont été calculés et tabulés pour plusieurs radionucléides, dont l'yttrium-90, avec le code Monte Carlo EGS4 pour des voxels cubiques de 3 mm et 6 mm de côté. En adaptant l'équation 1.14, la dose absorbée moyenne d'un voxel cible k provenant de la contribution de N

voxels source h voisins incluant le voxel cible lui-même (h=0) peut se calculer à partir de l'équation suivante. Le voxel source et le voxel cible étant considérés dans un milieu homogène infini.

$$\bar{D}(voxel_k) = \sum_{h=0}^{N} \tilde{A}_h \times S(voxel_k \leftarrow voxel_h) \tag{1.22}$$

Avec comme nous l'avons vu précédemment (voir l'équation 1.15), la simplification suivante en RTIS : $\tilde{A}_h = \frac{A_0 \times t_{1/2}}{\ln 2}$

Afin de pouvoir adapter les FSV à des cartes d'activité provenant de n'importe quel système d'imagerie, Dieudonné *et al.* ont proposé une nouvelle méthodologie en 2010 permettant un calcul de facteurs S pour toute taille et forme de voxel (cubique et non cubique) [Dieudonne et al., 2010]. Le principe de calcul est résumé dans la Figure 1.16 tirée de Dieudonné et al. [Dieudonne et al., 2012]. Les FSV ont été calculés par simulation Monte Carlo (MCNPX, Los Alamos National Laboratory, New Mexico, Etats-Unis) à un échantillonnage fin pour les émissions photoniques ($1\ mm \times 1\ mm \times 1\ mm$) et électroniques ($0,5\ mm \times 0,5\ mm \times 0,5\ mm$) de plusieurs radionucléides (dont l'yttrium-90) dans un milieu de densité uniforme ($\rho = 1{,}04\ g/cm^3$ [International Commission on Radiation Units and Measurements, 1992]). La matrice de FSV à échantillonnage fin peut ainsi être rééchantillonnée à la taille des voxels de l'image de médecine nucléaire. Cette image est, quant à elle, convertie en carte d'activité cumulée (CAC). La CAC et les FSV étant représentés par des matrices, l'équation 1.22 s'applique en convoluant la CAC par la matrice FSV rééchantillonnée pour obtenir la dose absorbée reçue dans chaque voxel.

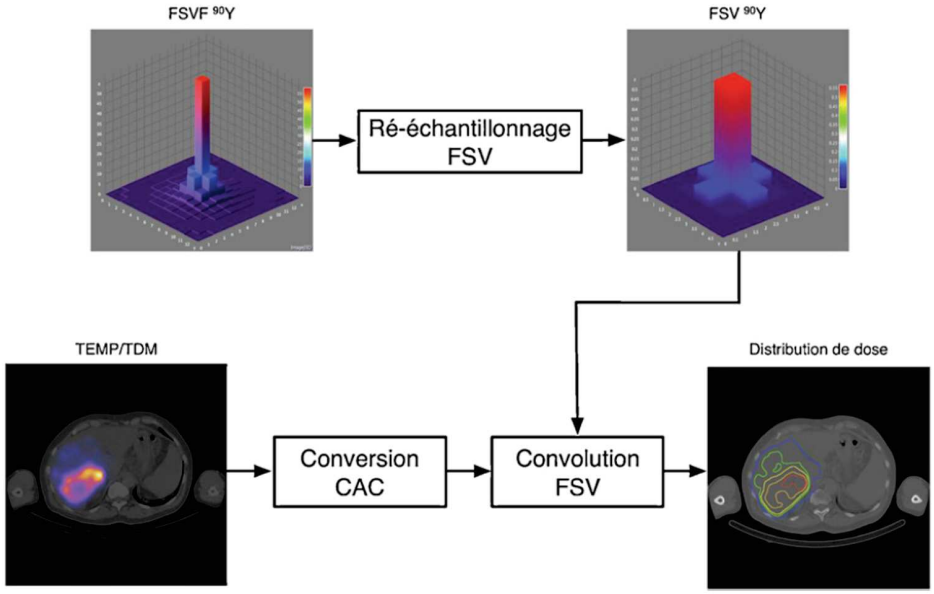

FIGURE 1.16 – Illustration du principe du calcul de dose absorbée à l'échelle du voxel.
Abréviations : FSV = facteurs S voxel, FSVF = facteurs S voxel à échantillonnage fin, CAC = carte d'activité cumulée.
Source : Figure issue de Dieudonné et al. [Dieudonne et al., 2012]

L'approche "dépôt local"

L'approche "dépôt local" est la méthode de calcul à l'échelle du voxel la plus simple [Dewaraja et al., 2012]. Il s'agit d'une alternative à l'approche "convolution" où il est considéré que toute l'énergie du voxel source est déposée au sein même de ce voxel, sans contribution sur les voxels voisins (source = cible).

Selon les dimensions des voxels de l'image de médecine nucléaire, la contribution énergétique du voxel source sur les voxels voisins est plus ou moins importante. De plus, l'activité présente dans le voxel est en réalité l'activité convoluée par la fonction d'étalement du point (connue sous l'acronyme de PSF pour point spread function en anglais) du système d'imagerie. Certains auteurs estiment alors que cette convolution (intrinsèque au processus de formation de l'image) correspond approximativement à la convolution par le kernel de transfert d'énergie et qu'il est ainsi possible de considérer uniquement le dépôt d'énergie au sein même du voxel [Kao et al., 2013a, Pasciak and Erwin, 2009, Pasciak et al., 2014, Chiesa et al., 2015]. La dose absorbée en chaque voxel peut alors être calculée simplement en appliquant l'équation 1.18 avec la masse du voxel :

$$\boxed{D_{voxel}[Gy] = 50 \times \frac{A_{voxel}[GBq]}{m_{voxel}[kg]}} \tag{1.23}$$

Avec $m_{voxel}[kg] = V_{voxel}[mL] \times \rho_{tissu}[kg/mL]$ où V_{voxel} et ρ_{tissu} représentent le volume du voxel et la densité du tissu hépatique respectivement.

Les différents modèles de planification d'activité et les hypothèses sur lesquels ils se basent sont résumés dans le Tableau 1.8. Au fil des années, les méthodes proposées permettent de gagner en précision et en personnalisation du traitement mais nécessitant de plus en plus de ressources matérielles et humaines.

Modèle de planification d'activité	Fabricant de microsphères recommandant le modèle	Détermination de l'activité d'yttrium-90 à administrer		Limitations
Empirique	-- (dans le passé : résine)	**Envahissement tumoral** *< 25 %* *25-50 %* *> 50 %*	**Activité planifiée** *2,0 GBq* *2,5 GBq* *3,0 GBq*	Ne tient pas compte du volume du foie
BSA/BSA modifié	Résine	**BSA** $A\,[GBq] = BSA - 0.2 + \frac{V_{Tumeur}}{V_{Foie\ total}}$	**BSA modifié** $A\,[GBq] = BSA - 0.2 + \frac{V_{Tumeur}}{V_{Foie\ total}}$ $A\,[GBq] = \left(BSA - 0.2 + \frac{V_{Tumeur\ lobe}}{V_{Lobe\ total}}\right) \times \frac{V_{Lobe\ total}}{V_{Foie\ total}}$ $A\,[GBq] = \left(BSA - 0.2 + \frac{V_{Tumeur\ segment}}{V_{Lobe\ total}}\right) \times \frac{V_{Segment\ total}}{V_{Foie\ total}}$	Le volume du foie est proportionnel à la surface corporelle dans la population saine.
		Avec : $\text{BSA}\,[m^2] = 0.20247 \times taille^{0,725}[m] \times poids^{0,425}[kg]$		
Monocompartimental	Verre	$A\,[GBq] = \frac{D_{Foie\ ciblé}\,[Gy] \times m_{Foie\ ciblé}\,[kg]}{50 \times (1 - FS/100)}$		Distribution spatiale de la dose au sein du volume ciblé (lésions vs. foie sain) non considérée.
Multicompartimental	Résine	$A\,[GBq] = D_{NT}[Gy]\,\frac{m_{NT}\,[kg] + TN \times m_T\,[kg]}{50 \times (1 - FS/100)}$ Avec : $T/N = \frac{{}^{AT}/_{m_T}}{{}^{ANT}/_{m_{NT}}}$		Distribution de la dose supposée homogène dans le compartiment.
Dosimétrie à l'échelle du voxel	--	Optimisation de l'activité en fonction des doses estimées à la tumeur et aux organes à risque, calculées à l'échelle du voxel : $D(voxel_k) = \sum_{h=0}^{N} \tilde{A} \times S(voxel_k \leftarrow voxel_h)$		Outils spécifiques nécessaires.

Tableau 1.8 – Résumé des méthodes de planification d'activité en radiothérapie interne sélective de la plus simple à la plus avancée (de haut en bas) et des limitations majeures de chacune d'entre elles.

5 État de l'art de la relation dose absorbée-effet

Des études de plus en plus nombreuses mettent en évidence la relation dose absorbée-effet dans le cadre du traitement du CHC par RTIS. Connaître les seuils de dose absorbée de réponse et de toxicité est primordial pour optimiser le traitement. Les études principales menées jusqu'à présent sont résumées ci-dessous puis les explications données dans la littérature pour expliquer les différences observées cliniquement entre les deux types de microsphères sont résumées.

5.1 Dose absorbée à la tumeur

5.1.1 Pour les microsphères de résine

La première étude montrant une relation dose absorbée-effet pour le CHC traité par microsphères de résine est celle de Lau *et al.* publiée en 1994 [Lau et al., 1994]. Ils ont mesuré une réponse partielle selon les critères WHO pour 7 patients sur les 8 qui ont reçu une dose absorbée > 120 Gy pour toutes les tumeurs. A l'inverse, ils n'ont mesuré une réponse partielle que pour un patient sur les 8 dont la dose absorbée était < 120 Gy pour au moins une tumeur. L'activité d'yttrium-90 administrée avait été planifiée avec le modèle empirique et la dose absorbée a été mesurée avec une sonde β intra-opératoire. Dans leur article paru en 2012, article de référence pour la planification d'activité [Lau et al., 2012], le seuil de dose absorbée recommandé est toujours celui de 120 Gy.

Ho *et al.* ont étudié la relation dose absorbée-effet dans une cohorte de 71 patients atteints de CHC [Ho et al., 1997]. La dose absorbée a été calculée rétrospectivement par le modèle multicompartimental à partir de l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA. 37 % des patients ont montré une réponse partielle (critères WHO) pour une dose absorbée moyenne à la tumeur > 225 Gy et 10 % dans le cas d'une dose absorbée ≤ 225 Gy. En prenant un seuil limite de 300 Gy, la survie globale médiane était de 11 et 7 mois pour les patients dont la dose absorbée était respectivement supérieure et inférieure à ce seuil (sans différence significative).

En 2010, Strigari *et al.* ont réalisé une étude dosimétrique à l'échelle du voxel rétrospective sur l'imagerie post-traitement TEMP par rayonnement de freinage. Cette étude a été menée sur une cohorte de 73 patients dont l'activité avait été planifiée avec le modèle BSA [Strigari et al., 2010]. Ils ont indiqué qu'une valeur médiane de dose absorbée moyenne à la tumeur > 97 Gy permettait d'avoir une réponse partielle ou complète selon les critères EASL.

Kao *et al.* ont, quant à eux, utilisé l'imagerie TEP aux microsphères d'yttrium-90 et ont publié deux études avec un faible nombre de patients [Kao et al., 2012a, Kao et al., 2013a]. La dosimétrie rétrospective réalisée à l'échelle du voxel a permis de présenter pour la première fois, en plus de la dose absorbée moyenne, un paramètre issu de l'HDV. En effet, après avoir montré que pour une dose absorbée moyenne supérieure à 91 Gy

ils obtenaient 100 % de réponse, ils ont recommandé pour un traitement efficace que 70 % du volume tumoral (D_{70}) reçoive une valeur de dose absorbée supérieure à 100 Gy. Le choix de cet indicateur n'a pas été déterminé à partir d'une étude dédiée. Des études supplémentaires sur de plus larges effectifs sont nécessaires pour valider ce seuil ou proposer d'autres recommandations à partir des HDV.

Ces résultats sont résumés dans le Tableau 1.9 où dans chaque cas sont précisés : le nombre de patients, la méthode de planification d'activité, la modalité et le calcul de dose absorbée utilisés, les critères de réponse ainsi que les seuils de dose absorbée qui en ressortent.

Auteur (Année)	Nombre de patients	Planification d'activité	Modalité	Calcul de dose rétrospectif	Critères de réponse	Seuil de dose
Lau (1994)	18	Modèle empirique	--	Sonde β intra-opératoire	WHO	RP : 87,5% des patients qui ont reçu une dose > **120** Gy pour toutes les tumeurs RP : 12,5% des patients qui ont reçu une dose < 120 Gy pour au moins une tumeur
Ho (1997)	71	Modèle empirique	^{99m}Tc-MAA TEMP	Contours anatomiques Multicompartimental	WHO (mesure des volumes au lieu des diamètres)	$D_{moyenne}$ > **225** Gy RP : 37,5% $D_{moyenne}$ ≤ 225 Gy RP : 10,3%
Strigari (2010)	73	Modèle BSA	^{90}Y-MS TEMP	Contours anatomiques MIRD à l'échelle du voxel (convolution)	RECIST EASL	Médiane pour avoir RP + RC : $D_{moyenne}$ > **97** Gy (EASL) $D_{moyenne}$ > 99 Gy (RECIST)
Kao (2012)	10	Multicompartimental	^{90}Y-MS TEP	Contours anatomiques MIRD à l'échelle du voxel (dépôt local)	mRECIST	$D_{moyenne}$ > **91** Gy réponse : 100%
Kao (2013)	8	Multicompartimental	^{90}Y-MS TEP	Contours anatomiques MIRD à l'échelle du voxel (dépôt local)	mRECIST	D_{70} > 100 Gy

Tableau 1.9 – Liste non-exhaustive des études de relation dose absorbée-effet pour la tumeur dans le cas de CHC traités par microsphères de résine.
Abréviations : ^{99m}Tc-MAA : macroagrégats d'albumine marqués au technétium-99m, TEMP : tomographie par émission monophotonique, ^{90}Y-MS : microsphères chargées d'yttrium-90, TEP : tomographie par émission de positons, BSA : body surface area (surface corporelle en anglais) D_{70} correspond à la dose absorbée minimale reçue par 70 % du volume, RP : réponse partielle, RC : réponse complète.
Références (le premier auteur est donné dans la première colonne) : Lau (1994) [Lau et al., 1994], Ho (1997) [Ho et al., 1997], Strigari (2010) [Strigari et al., 2010], Kao (2012) [Kao et al., 2012a], Kao (2013) [Kao et al., 2013a].

Plus récemment, une étude rétrospective centralisée a été réalisée concernant les doses absorbées des patients inclus dans l'essai clinique prospectif multicentrique français SARAH. Les résultats de cette étude dosimétrique n'ont pas encore été publiés mais ont été présentés à plusieurs conférences françaises et internationales en 2018. Sur les 184 patients qui ont reçu un traitement par RTIS, 109 ont été éligibles pour l'étude de relation dose-réponse et 121 pour l'étude dose-survie ; l'écart étant lié à la disponibilité des données complètes. Pour tous les patients de l'essai traités par RTIS, l'activité avait été planifiée avec le modèle BSA. La réponse a été mesurée en utilisant

les critères RECIST 1.1 sur l'imagerie de suivi à 6 mois. Les patients ont été classés en deux groupes : le groupe "contrôle" correspondant à une réponse complète, partielle ou une stabilité de la maladie en opposition au groupe "non contrôle" où une progression de la maladie a pu être mesurée. La dosimétrie rétrospective a été réalisée à partir de l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA par calcul de dose absorbée à l'échelle du voxel avec l'approche convolution. Un score qualitatif a été également établi afin de comparer l'imagerie post-traitement à l'imagerie prédictive. Dans le cas d'une correspondance optimale entre ces deux imageries (c'est-à-dire lorsque la distribution des ^{99m}Tc-MAA est prédictive de celle des microsphères d'yttrium-90), la dose absorbée dans le groupe de patients "contrôle" était significativement différente (p = 0,002) du groupe "non contrôle". La valeur médiane de la dose absorbée moyenne à la tumeur est de 129 Gy et 74 Gy dans les groupes "contrôle" et "non contrôle" respectivement. De plus, les résultats rapportés ont également montré que la survie globale était significativement associée à la dose absorbée à la tumeur (24,9 mois pour une dose absorbée $\geq$ 100 Gy vs. 6,7 mois pour une dose absorbée $<$ 100 Gy pour les patients avec une correspondance optimale entre les imageries pré et post-traitement). Ainsi, le seuil de dose absorbée de 100 Gy établi sur l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA, avec bonne correspondance entre les imageries pré et post-traitement, a été retenu comme prédictif d'une meilleure réponse tumorale et d'une meilleure survie globale.

5.1.2 Pour les microsphères de verre

Les études de relation dose absorbée-effet pour les microsphères de verre sont plus récentes. Une liste non-exhaustive est présentée dans le Tableau 1.10.

Garin *et al.* ont publié en 2012 une étude préliminaire sur une cohorte de 36 patients [Garin et al., 2012]. En suivant les recommandations du fabricant de microsphères de verre, l'activité avait été planifiée avec le modèle monocompartimental ayant pour objectif une dose absorbée de 120 $\pm$ 20 Gy au lobe traité. La dose absorbée à la tumeur a été calculée rétrospectivement en appliquant le modèle multicompartimental sur l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA. En prenant un seuil de 205 Gy, ils ont observé une différence significative (p $<$ 0,0001) entre le groupe de répondeurs et non-répondeurs définis selon les critères EASL évalués sur l'imagerie de suivi à 3 mois après le traitement par microsphères de verre. Le seuil de 205 Gy a été évalué comme prédictif de la réponse tumorale avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 91 %. De plus, la survie sans progression était de 5,2 mois lorsque la dose absorbée à la tumeur était estimée inférieure à 205 Gy versus 14 mois pour une dose absorbée supérieure à ce seuil (p = 0,0003).

Ces résultats ont ensuite été confirmés dans une seconde étude avec une population plus large de 71 patients [Garin et al., 2013]. Dans cette étude, un nouveau concept "d'intensification" a été également introduit. Au lieu de délivrer une dose absorbée de 120 $\pm$ 20 Gy au lobe injecté (approche standard), l'activité est planifiée pour délivrer une dose absorbée de 205 Gy à la tumeur tout en conservant une dose absorbée au foie sain traité $<$ 120 Gy. Au total, 38 % des patients de cette étude ont reçu un traitement

"intensifié". Le taux de réponse était significativement supérieur par comparaison avec l'approche standard : 86 % versus 55 % ($p = 0{,}01$). Ce concept a été décrit comme particulièrement bénéfique pour les patients qui ont une thrombose de la veine porte, ce qui a été confirmé dans une étude dédiée avec 41 patients [Garin et al., 2015].

L'étude monocentrique la plus récente de cette même équipe incluant 85 patients a permis de confirmer à nouveau le seuil de dose absorbée de réponse tumorale de 205 Gy selon leur méthodologie [Garin et al., 2017]. Les conditions de l'étude étaient similaires aux études précédentes (c'est-à-dire : critères de réponse EASL à 3 mois, dosimétrie rétrospective avec le modèle multicompartimental sur l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA) et l'activité planifiée était conformément aux recommandations du fabricant de microsphères avec un objectif de 80-150 Gy au lobe traité. Pour les patients avec une dose absorbée à la tumeur $\geq$ 205 Gy le taux de réponse était de 89,7 % versus 9,1 % lorsque la dose absorbée tumorale était $<$ 205 Gy ($p < 10^{-7}$). De plus, les résultats ont confirmé la valeur prédictive de la dose absorbée à la tumeur pour la survie globale.

Plusieurs équipes ont utilisé un calcul de dose absorbée à l'échelle du voxel ou le modèle multicompartimental et ont obtenu une valeur médiane de dose absorbée moyenne à la tumeur dans le groupe de patients répondeurs entre 209 et 225 Gy [Srinivas et al., 2014, Chan et al., 2018, Kappadath et al., 2018]. Parmi ces équipes, celle de Chan *et al.* a réalisé une étude dosimétrique sur 27 patients [Chan et al., 2018] de manière similaire à l'étude de Kao *et al.* [Kao et al., 2013a] avec un calcul de dose absorbée à l'échelle du voxel par l'approche convolution sur l'imagerie TEP aux microsphères d'yttrium-90. La valeur médiane de la dose absorbée minimale reçue par 70 % du volume tumorale était de 140 Gy. Comme pour les microsphères de résine, de nouvelles études sur de larges effectifs sont attendues pour exploiter les HDV.

Les équipes de Mazzaferrro *et al.* et Chiesa *et al.* montrent un seuil de dose absorbée pour les répondeurs bien plus élevé ($>$ 500 Gy) [Mazzaferro et al., 2013, Chiesa et al., 2015]. Ces deux études portent sur une cohorte de 52 patients avec une planification d'activité ayant pour objectif de délivrer 120 Gy au lobe traité, un calcul de dose absorbée rétrospectif à l'échelle du voxel en appliquant l'approche dépôt local basé sur l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA et la tumeur étant définie sur l'imagerie fonctionnelle.

Auteur (Année)	Nombre de patients	Planification d'activité	Modalité	Calcul de dose rétrospectif	Critères de réponse	Seuils de dose
Mazzaferro (2013)	52	Monocompartimental (120 Gy au lobe traité)	^{99m}Tc-MAA TEMP	Contours fonctionnels MIRD à l'échelle du voxel (dépôt local)	EASL	Seuil de dose de **500** Gy pour avoir une réponse objective
Srinivas (2014)	56	Monocompartimental (120 Gy au lobe traité)	^{90}Y-MS TEP	Contours anatomiques Multicompartimental	mRECIST	Moyenne groupe répondeurs : $D_{moyenne}$ = **215** Gy
Chiesa (2015)	52	Monocompartimental (120 Gy au lobe traité)	^{99m}Tc-MAA TEMP	Contours anatomiques ou fonctionnels MIRD à l'échelle du voxel (dépôt local)	EASL	Médiane groupe répondeurs : Volumes anatomiques : $D_{moyenne}$ = 339 Gy | $BED_{moyenne}$ = 553 Gy Volumes fonctionnels : $D_{moyenne}$ = **522** Gy | $BED_{moyenne}$ = 987 Gy
Garin (2016)	85	Monocompartimental (80-150 Gy au lobe traité)	^{99m}Tc-MAA TEMP	Contours fonctionnels Multicompartimental	EASL	$D_{moyenne}$ ≥ **205** Gy → Réponse 89,7% $D_{moyenne}$ < 205 Gy → Réponse 9,1%
Chan (2018)	27	Monocompartimental (120 Gy au lobe traité)	^{90}Y-MS TEP	Contours anatomiques MIRD à l'échelle du voxel (convolution)	mRECIST	Médiane groupe répondeurs : $D_{moyenne}$ = **225** Gy D_{70} = 140 Gy
Kappadath (2018)	34	Monocompartimental (80-150 Gy au lobe traité)	^{90}Y-MS TEMP	Contours anatomiques MIRD à l'échelle du voxel (dépôt local)	mRECIST	Médiane groupe répondeurs : $D_{moyenne}$ = **209** Gy $BED_{moyenne}$ = 259 Gy

Tableau 1.10 – Liste non-exhaustive des études de relation dose absorbée-effet pour la tumeur dans le cas de CHC traités par microsphères de verre.
Abréviations : ^{90}Y-MS : microsphères chargées d'yttrium-90, TEP : tomographie par émission de positons, ^{99m}Tc-MAA : macroagrégats d'albumine marqués au technétium-99m, TEMP : tomographie par émission monophotonique, D_{70} correspond à la dose absorbée minimale reçue par 70 % du volume, BED : biological effective dose (dose biologique efficace en anglais) (voir section 5.4). Références (le premier auteur est donné dans la première colonne) : Mazzaferro (2013) [Mazzaferro et al., 2013], Srinivas (2014) [Srinivas et al., 2014], Chiesa (2015) [Chiesa et al., 2015], Garin (2016) [Garin et al., 2016b], Chan (2018) [Chan et al., 2018], Kappadath (2018) [Kappadath et al., 2018].

5.2 Dosimétrie des organes à risque

En faisant le parallèle avec la radiothérapie externe, l'optimisation dosimétrique se fait entre les lésions hépatiques et les organes à risque qui sont ici principalement le parenchyme hépatique et les poumons.

5.2.1 Les poumons

Comme décrit dans le Chapitre 1, la dose absorbée prévisionnelle aux poumons est un critère d'éligibilité du patient au traitement. Le seuil de dose absorbée maximale aux poumons recommandé le plus largement dans la littérature [Kennedy et al., 2007, Dezarn et al., 2011] et par les fabricants de microsphères [BTG Biocompatibles Ltd, 2019b, Sirtex Medical Limited, North Sydney, 2017] est de 30 Gy pour un traitement unique (50 Gy en dose absorbée cumulative dans le cas de plusieurs traitements). Lau *et al.* préconisent un seuil plus conservateur de 20 Gy de préférence et ne dépassant jamais 25 Gy [Lau et al., 2012]. Les études principales concernant la relation dose absorbée-effet pour les poumons sont résumées dans le Tableau 1.11. Si Goin *et al.* ainsi que

Ho *et al.* recommandent également un seuil de 30 Gy [Goin et al., 2005, Ho et al., 1997], Salem *et al.* n'ont en revanche observé aucune complication pulmonaire dans leur sous-groupe de 58 patients ayant reçu une dose absorbée aux poumons $>$ 30 Gy et concluent que ces seuils doivent être redéfinis plus précisément [Salem et al., 2008]. Par ailleurs, Cremonesi *et al.*, recommandent de corriger ces valeurs d'un facteur 0,6 [Cremonesi et al., 2014] estimé par Chiesa *et al.* [Chiesa et al., 2011] car la correction d'atténuation n'avait pas été prise en compte. Ceci signifie que la limite de 30 Gy deviendrait 18 Gy. Les autres imprécisions sont, comme mentionné dans le Chapitre 1, la masse standard des poumons de 1 kg sans considération des variations individuelles [Dittmann et al., 2018] et l'évaluation d'une dose absorbée moyenne sans tenir compte de l'hétérogénéité de répartition de la dose absorbée [Salem et al., 2008]. Sur ce dernier point, par comparaison avec la radiothérapie externe, l'utilisation de paramètres issus des HDV (comme le pourcentage de volume recevant une dose absorbée supérieure à une certaine valeur) semble être plus pertinente [Graham et al., 1999, Seppenwoolde et al., 2003, Claude et al., 2004, Marks et al., 2010, Emami et al., 1991] et nécessite des études dédiées. Dans tous les cas, pour appliquer un seuil de dose absorbée maximale aux poumons, la méthodologie d'estimation de la dose absorbée aux poumons et celle utilisée pour définir le seuil doivent par évidence être similaires.

Type de microsphères	Auteur (année)	Nombre de patients		Patients qui ont développé une pneumopathie radique	Seuils
Résine	Leung (1995)	80 (CHC et métastases)		5 fraction de shunt de 13,1 à 45,6% dose aux poumons de 10 à 36 Gy	Fraction de shunt : **13 %**
	Ho (1997)	95 (89 CHC et 6 métastases)	Traitement unique : 74	**1** patient sur les 3 qui ont reçu une dose > 30 Gy	Dose aux poumons : **30 Gy**
			Traitement multiples : 21	**1** patient sur 2 qui ont reçu une dose > 50 Gy	Dose aux poumons : **50 Gy** (dose cumulative)
Verre	Salem (2008)	403 (CHC et métastases)		**0** patient sur les 58 qui ont reçu une dose > 30 Gy	Seuils à redéfinir avec une escalade de dose
	Goin (2005)	121 CHC		**1** (dose de 56 Gy)	**30 Gy**

Tableau 1.11 – Liste non-exhaustive des études de relation dose absorbée-effet pour les poumons.
Abréviation : CHC : carcinome hépato-cellulaire
Références : Leung (1995) [Leung et al., 1995], Ho (1997) [Ho et al., 1997], Salem (2008) [Salem et al., 2008], Goin (2005) [Goin et al., 2005].

5.2.2 Le parenchyme hépatique

Bien que généralement bien tolérée, la RTIS peut entraîner des complications lors d'une irradiation excessive du foie sain. Les syndromes conséquents à la RTIS (désignés comme REILD pour radioembolization-induced liver disease en anglais) ont été décrits par Sangro *et al.* [Sangro et al., 2008]. Ils se manifestent généralement cliniquement 4 à 8 semaines après le traitement par l'apparition d'ictère et la présence d'ascite

et biochimiquement par l'élévation de la bilirubine, de la phosphatase alcaline et/ou du taux de gamma glutamyl-transpeptidases [Cremonesi et al., 2014, Sangro et al., 2008]. Comme expliqué par Garin *et al.*, trois facteurs doivent être considérés lors de l'évaluation de la toxicité hépatique : l'imputabilité (compliquée à démontrer dans un contexte avec de nombreux facteurs de confusion possibles), la sévérité évaluée par les critères CTCAE (pour common terminology criteria for adverse events) et la réversibilité [Garin et al., 2016b]. La phase de work-up permet de prévenir cela en évaluant le ciblage tumoral et en permettant de calculer la dose absorbée prévisionnelle au foie sain. Cependant les études sur la relation dose absorbée-effet au foie sain sont encore trop rares.

Sangro *et al.* ont analysé l'apparition de REILD dans une cohorte de 45 patients ayant un CHC ou des métastases hépatiques. En comparant les patients ayant développé une REILD par rapport à ceux qui n'en ont pas développé, ils n'ont pas observé de différence significative d'activité administrée mais une dose absorbée au foie sain qui tendait à être plus élevée (37 Gy versus 26 Gy, $p < 0{,}1$) [Sangro et al., 2008]. De plus, avec une analyse multivariée sur l'ensemble de la cohorte, l'âge, la valeur de bilirubine, l'approche de traitement (foie total versus lobaire) et l'activité administrée rapportée au volume traité sont ressortis comme facteurs de risque indépendants pour le développement de REILD.

Lau *et al.* avaient recommandé en 1994 une dose absorbée maximale au foie sain de 70 Gy pour un foie cirrhotique et 80 Gy pour un foie non-cirrhotique [Lau et al., 1994]. En 2012, ils ont établi un guide pour la planification d'activité et la sélection des patients traités par microsphères de résine [Lau et al., 2012]. Ils recommandent lorsque la tumeur n'envahit pas le lobe entier, de ne jamais délivrer une dose absorbée > 70 Gy et de préférence < 50 Gy au foie sain. Ce seuil limite doit être réduit à 50 voire 40 Gy dans le cas où la fonction du parenchyme a été dégradée avant le traitement par RTIS. Dans le cas d'un choix thérapeutique de lobectomie radique (irradiation complète du lobe), la dose absorbée maximale recommandée au parenchyme sain du lobe traité est de 70 Gy. Enfin, si les lésions envahissent les deux lobes et que le traitement est possible, la dose absorbée limite au foie sain ne doit pas dépasser 50 Gy. Il est également précisé que la dose absorbée au foie sain doit être évaluée de préférence au lobe et non moyennée sur l'ensemble du foie.

Chiesa *et al.* ont présenté leur stratégie de planification pour les microsphères de verre en 2015 [Chiesa et al., 2015]. Ils considèrent un seuil maximal de dose absorbée moyenne au parenchyme total de 75 Gy qu'ils réduisent fortement si des patients ayant un score Child-Pugh B7 sont traités. Pour planifier l'activité à administrer ils distinguent deux types de traitement : curatif ou palliatif. Dans les cas favorables où la dose absorbée délivrée à la tumeur peut être aux alentours de 500 Gy et la perfusion de la thrombose porte est bonne, ils s'approchent de la dose absorbée limite de 75 Gy au foie sain. En revanche, dans les cas non-favorables (faible perfusion tumorale et/ou de la thrombose porte, larges volumes tumoraux, régions hypo-perfusées au sein de la tumeur, etc.), l'activité est réduite.

De manière générale, le volume auquel se réfère le seuil de dose absorbée n'est

pas toujours clairement défini dans la littérature : foie total auquel les lésions définies anatomiquement ont été soustraites, foie sain dans le lobe injecté, lobe épargné, etc. Par ailleurs, la tolérance du foie sain est fortement liée à la réserve de fonction hépatique, elle-même liée au contexte de cirrhose, aux antécédents et aux thérapies antérieures. De plus, Dawson *et al.* ont mis en évidence un effet de volume pour la radiothérapie externe du foie [Dawson et al., 2001,Dawson et al., 2002,Dawson and Ten Haken, 2005]. Ils ont montré que lorsque le volume irradié représente moins de 25 % du volume du foie total, des doses absorbées très élevées peuvent être délivrées avec un risque faible de toxicité hépatique tant que la fonction hépatique est bonne. Un effet similaire est attendu en RTIS et la sélectivité du traitement (segmentaire, lobaire ou irradiant le foie total) doit alors être prise en compte dans le choix du seuil de dose absorbée maximale au foie sain à considérer [Chiesa et al., 2015, Giammarile et al., 2011, Cremonesi et al., 2014,Strigari et al., 2011]. Pour toutes ces raisons, il est difficile aujourd'hui de se référer à une valeur limite précise et de nouvelles études sont nécessaires pour confirmer et préciser les seuils établis en fonction de différents paramètres : type de microsphères utilisé, foie cirrhotique ou non, type de ciblage, traitements séquentiels, etc.

Pour conclure sur cette revue de la littérature sur la relation dose absorbée-effet, comme en radiothérapie externe, la planification du traitement repose sur le compromis entre la dose absorbée à la tumeur et aux organes à risque, c'est-à-dire entre efficacité et toxicité. La variabilité des seuils de dose absorbée obtenus dans la littérature est liée à l'hétérogénéité des méthodes utilisées dans les différentes études pour un même type de microsphères : définition des volumes, modalité d'imagerie utilisée, calibration de l'image, méthode de calcul de dose absorbée, critères et délai d'évaluation de la réponse. Ceci est souligné par Kappadath *et al.* qui mettent en garde sur l'interprétation des différents seuils de dose absorbée publiés qui dépendent fortement de la méthodologie appliquée [Kappadath et al., 2018]. Afin de comprendre les différences de seuils de dose absorbée obtenus entre la radiothérapie externe et la RTIS et entre les deux types de microsphères, plusieurs équipes ont étudié la distribution des microsphères à l'échelle microscopique et les effets radiobiologiques.

5.3 A l'échelle microscopique

L'une des premières études décrivant la distribution des microsphères *in vivo* est celle de Fox *et al.* en 1991 [Fox et al., 1991]. Ils ont montré que la distribution de dose absorbée est fortement hétérogène et estimé par exemple que 86,2 % du tissu hépatique sain reçoit une dose absorbée inférieure à celle qu'il recevrait si la distribution avait été homogène. Quelques années plus tard, Yorke *et al.* ont également cherché à comprendre l'absence de complications observées en clinique après RTIS par microsphères de verre à des seuils de dose absorbée connus pour induire des complications en radiothérapie externe [Yorke et al., 1999]. Leur étude basée à la fois sur des simulations numériques et des biopsies a permis de confirmer l'observation de Fox *et al.* : l'hétérogénéité de distribution de dose absorbée peut expliquer la plus grande tolérabilité de dose absorbée du tissu hépatique par comparaison avec la radiothérapie externe. En revanche, cette

hétérogénéité de distribution peut compromettre l'efficacité thérapeutique.

Par ailleurs, plusieurs équipes ont observé des coupes histologiques de tissu hépatique par microscope et ont mis en évidence la répartition des microsphères sous forme de clusters [Roberson et al., 1992, Zavgorodni, 1996, Campbell et al., 2000, Kennedy et al., 2004, Högberg et al., 2014]. Parmi ces équipes, Campbell *et al.* et Kennedy *et al.* ont également montré la distribution préférentielle des microsphères en périphérie de la tumeur [Campbell et al., 2000, Kennedy et al., 2004].

Gulec *et al.* ont développé un modèle de micro-anatomie hépatique et ont calculé la distribution de dose absorbée par simulation Monte Carlo [Gulec et al., 2010]. Le modèle représente le lobule hépatique qui est l'unité structurelle du tissu hépatique visible sur des coupes histologiques. La morphologie du lobule a été modélisée comme un prisme hexagonal (voir Figure 1.17). Chaque lobule est constitué d'hépatocytes disposés en direction radiaire à partir de la veine centrobulaire qui se situe comme son nom l'indique au centre du lobule. A chaque sommet du prisme est représenté l'espace porte partagé entre 3 lobules. Cet espace porte contient le triade porte : une veinule, une artériole et un canal biliaire. Le modèle considère un million de lobules (deux millions d'espaces portes) et suppose une distribution uniforme des microsphères alignées dans les artérioles finales, négligeant le phénomène de clustering. En utilisant ce modèle, Gulec *et al.* ont montré que la dose absorbée au foie (estimée par le modèle compartimental) et la dose absorbée au lobule (estimée par méthode Monte Carlo) sont identiques mais la dose absorbée estimée à la triade porte est significativement supérieure à la dose absorbée à la veine centrolobulaire et au parenchyme.

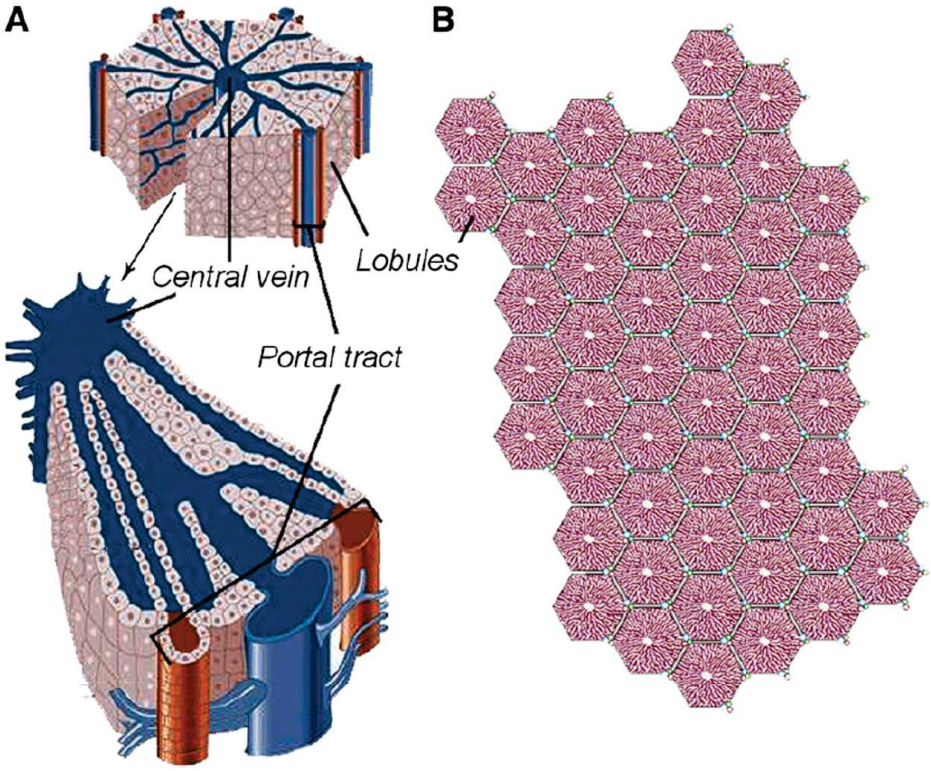

FIGURE 1.17 – Modélisation de l'architecture lobulaire du tissu hépatique par Gulec *et al.*. Le lobule hépatique est représenté par un prisme hexagonal constitué d'hépatocytes, d'une veine centrolobulaire en son centre et de triades portes à ses sommets (A). La répétition d'unités lobulaires forme le motif visible sur les coupes histologiques (B).
Traduction : central vein = veine centrolobulaire, portal tract : espace porte.
Source : Figure issue de Gulec et al. [Gulec et al., 2010]

Walrand *et al.* ont publié deux articles [Walrand et al., 2014b,Walrand et al., 2014a] sur un travail utilisant le modèle hépatique développé par Gulec *et al.* [Gulec et al., 2010], le kernel de distribution de la dose absorbée de Russell [Russell et al., 1988] et en adaptant l'arbre artériel simulé par Kennedy *et al.* [Kennedy et al., 2010]. Contrairement à l'étude de Gulec *et al.*, la répartition des microsphères à chaque bifurcation a été modélisée de manière symétrique et asymétrique. Ils ont montré que la dose absorbée reçue par les triades portes était similaire dans le cas des microsphères de verre et de résine pour une dose absorbée moyenne au foie trois fois supérieure dans le cas des microsphères de verre. Ils ont conclu que le nombre relativement faible de microsphères de verre injectées par comparaison avec le nombre de microsphères de résine donne lieu à une distribution non-uniforme des microsphères au sein des artérioles terminales justifiant la toxicité plus faible des microsphères de verre pour une même valeur de dose absorbée.

Les résultats de Walrand *et al.* ont été contredits par Högberg *et al.* qui ont élaboré une étude histologique [Högberg et al., 2015] puis confirmé leurs résultats mathémati-

quement [Högberg et al., 2016]. En effet, cette équipe a montré qu'une concentration plus élevée de microsphères (comme c'est le cas avec les microsphères de résine par comparaison avec celles de verre) augmente le phénomène de clustering résultant en une distribution de dose absorbée non-uniforme. Ils expliquent cette contradiction par le fait que Walrand *et al.* ont considéré les microsphères piégées uniquement dans les branches artérielles terminales.

Les travaux sont encore en cours sur cette problématique et des modèles de plus en plus réalistes permettront probablement de mieux comprendre la distribution des microsphères à l'échelle microscopique et les différents seuils de réponse résultants.

5.4 Quelques mots de radiobiologie

Si la comparaison de deux HDV s'interprète en général aisément (voir Figure 1.18 a), certains cas peuvent s'avérer plus complexes lors de distributions de dose absorbée hétérogènes avec des courbes se croisant (voir Figure 1.18 b). Dans une telle situation, c'est le type de tissu concerné qui peut permettre de lever l'ambiguïté sur la situation plus ou moins toxique ou tumoricide [Bastiaannet et al., 2018]. Des modèles radiobiologiques ont été proposés en radiothérapie externe pour permettre de répondre à ce type de problématique. De plus, modéliser l'effet biologique du rayonnement est également nécessaire pour comprendre les différences entre les seuils de dose absorbée obtenus en radiothérapie externe et interne et selon le type de microsphères en RTIS ainsi que plus généralement pour aider à prédire l'efficacité et la toxicité du traitement. En effet, une même valeur de dose absorbée ne provoque pas le même effet biologique, celui-ci est dépendant de nombreux facteurs comme le transfert d'énergie, le débit de dose absorbée, le fractionnement de la dose absorbée, l'oxygénation du tissu, le volume de tissu irradié, la radiosensibilité tissulaire, etc. [Spreafico et al., 2014, Pouget et al., 2015]. Les bases des modèles radiobiologiques, extrapolés de la radiothérapie externe pour être appliqués en RTIS, sont présentées brièvement ici.

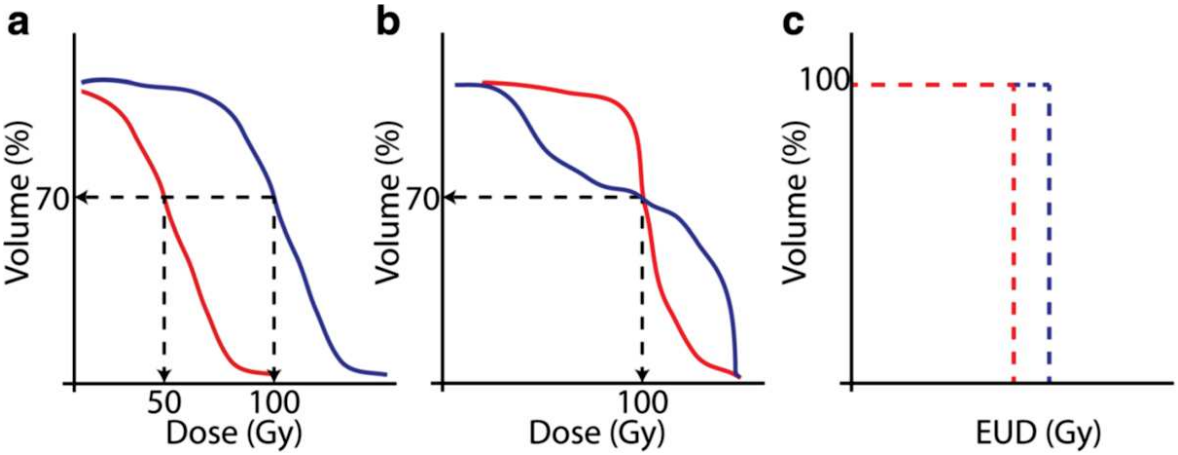

FIGURE 1.18 – a. La situation de la distribution de dose absorbée représentée en rouge aura probablement un plus faible impact sur le tissu considéré (moins toxique ou moins tumoricide). Les valeurs de D_{70} et V_{100} sont également moins élevées pour la courbe rouge. b. Dans des situations de distributions de dose absorbée hétérogène comme c'est souvent le cas en RTIS, deux courbes peuvent se croiser. Il est alors difficile de prévoir l'effet sur le tissu de l'une par rapport à l'autre (mêmes valeurs de D_{70} et V_{100}) qui dépend également du tissu considéré.
c. Différences hypothétiques dans le cas de doses uniformes équivalentes (EUD pour equivalent uniforme doses en anglais) à partir de la figure b. permettant de lever l'ambiguïté.
Source : Figure issue de Bastiaannet et al. [Bastiaannet et al., 2018]

Les mécanismes de radiobiologie sont communément décrits par les 4 "R" pour : réparation, repopulation, réoxygénation et redistribution [Strigari et al., 2011]. Le modèle le plus répandu en radiothérapie externe pour tenir compte de ces mécanismes et décrire la survie cellulaire est le modèle linéaire-quadratique [McMahon, 2018] où l'équation de fraction de survie cellulaire S après une irradiation instantanée de dose absorbée D est :

$$S(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2} \tag{1.24}$$

La composante α correspond aux lésions létales irréparables (cassures double-brin de l'ADN) et la composante β à l'accumulation de multiples lésions sublétales, réparables (cassures simple-brin de l'ADN). Dans un graphe semi-logarithmique, celles-ci sont respectivement linéairement et quadratiquement dépendantes de la dose absorbée D [Strigari et al., 2011] (voir Figure 1.19).

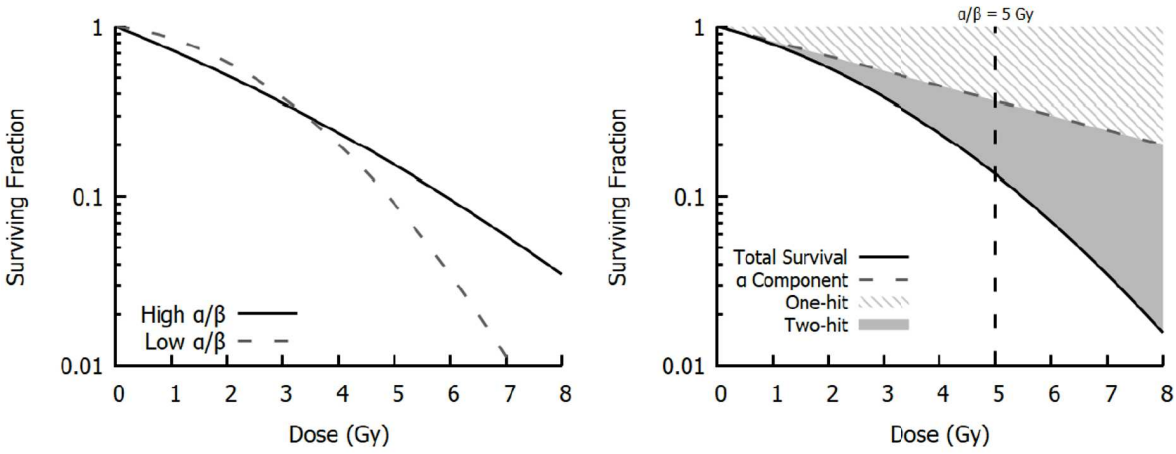

FIGURE 1.19 – Illustration du modèle linéaire-quadratique. A gauche, la fraction de survie cellulaire (surviving fraction en anglais) est représentée avec une échelle semi-logarithmique pour des rapports α/β élevé et faible. Avec cette échelle, les cellules de rapport α/β élevé ont un taux de mort cellulaire quasi constant en fonction de la dose absorbée alors que les cellules de rapport α/β faible ont un taux de mort cellulaire qui augmente plus vite en fonction de la dose absorbée. A droite, les deux composantes du modèle linéaire-quadratique sont représentées. Pour les faibles doses absorbées, la réponse est dominée par les lésions létales (one-hit) alors que pour des doses absorbées plus élevées les lésions multiples sont plus importantes. Ces effets sont égaux dans le cas présenté ici pour une dose absorbée D = α/β = 5 Gy.
Source : Figure issue de l'article de Mc Mahon [McMahon, 2018].

Lorsqu'une dose absorbée est délivrée sur une période T, le mécanisme de réparation devient prépondérant par rapport aux lésions provoquées par l'irradiation. Dans ce cas, un facteur correctif $g(T)$ sans dimension est introduit dans l'équation 1.24 [Strigari et al., 2011]. Lorsque la durée T est significativement plus longue que la période de réparation T_{rep}, ce facteur correctif peut être approximé par :

$$g(T >> T_{rep}) = \frac{T_{rep}}{T_{rep} + T_{eff}} \tag{1.25}$$

Avec T_{eff} la période effective (pour l'yttrium-90, elle est égale à la période ou demi-vie physique $t_{1/2}$).

La dose efficace biologique (désignée par l'acronyme anglais BED pour biological effective dose) dérive de ce modèle et permet de comparer des modalités d'irradiation différentes (comme la radiothérapie externe et la RTIS par exemple ici) produisant de mêmes effets biologiques en termes de survie cellulaire. De plus, la BED dépend du tissu irradié et peut être ainsi utilisée pour prédire l'effet biologique du tissu tumoral et du tissu sain et donc l'efficacité et la toxicité du traitement. Elle est définie par :

$$BED = -\frac{1}{\alpha} \ln S \tag{1.26}$$

Ainsi, la BED en RTIS peut se définir en reprenant les équations 1.24, 1.25 et 1.26 par :

$$BED = D\ (1 + \frac{D \times T_{rep}}{(T_{rep} + t_{1/2}) \times \alpha/\beta}) \tag{1.27}$$

Les valeurs couramment utilisées sont : α/β = 2,5 Gy et T_{rep} = 2,5 h pour le foie sain ; α/β = 10 Gy et T_{rep} = 1,5 h pour la tumeur [Cremonesi et al., 2014, Strigari et al., 2010]. Cependant, ces paramètres sont extrapolés de la radiothérapie externe et nécessitent d'être validés pour la RTIS où le débit de dose absorbée et le fractionnement diffèrent [Pouget et al., 2015, Garin et al., 2015].

Cependant, l'hétérogénéité de distribution de la dose absorbée (comme c'est le cas en RTIS) influence fortement la survie cellulaire. Pour en tenir compte, O'Donoghue a introduit le concept de EUBED (pour equivalent uniform biologically effective dose en anglais, la dose uniforme équivalente biologiquement efficace) [O'Donoghue, 1999]. Elle peut être utilisée pour la tumeur et les organes avec une structure parallèle (comme le foie ou les poumons) [Cremonesi et al., 2014]. L'EUBED correspond à la valeur de BED qui aurait donné le même effet biologique avec une irradiation non-uniforme, si l'irradiation avait été uniforme [Strigari et al., 2011].

Enfin, plusieurs modèles de TCP (pour tumor control probability en anglais, probabilité de contrôle tumoral) et NTCP (pour normal tissue complication probability en anglais, probabilité de complications du tissu sain) ont été proposés dans la littérature. En particulier, le modèle de Lyman est le plus largement utilisé en radiothérapie externe [Lyman, 1985]. Ce modèle suppose que la probabilité de complications suite à l'irradiation uniforme d'un volume spécifique d'un organe à risque suit une relation dose-réponse sigmoïde. Ce modèle peut être amélioré par la prise en compte de l'hétérogénéité de distribution avec les HDV [Burman et al., 1991].

Quelques équipes ont intégré une analyse de l'effet biologique dans leurs études mettant en évidence la relation dose absorbée-effet [Kappadath et al., 2018, Chiesa et al., 2012, Strigari et al., 2010].

L'application des modèles radiobiologiques en RTIS est encore au stade de recherche. Une meilleure compréhension des effets biologiques permettrait la transcription de concepts de radiothérapie externe comme le fractionnement par exemple qui repose sur le principe de repopulation et d'oxygénation entre deux séances de traitement pour augmenter l'effet tumoricide [Bastiaannet et al., 2018]. En effet, des essais cliniques comparant l'apport de traitements multiples par rapport à un traitement unique doivent être menés comme suggéré par Cremonesi *et al.* [Cremonesi et al., 2008].

5.5 Parallèle avec la radiothérapie externe et conclusions

La radiothérapie externe a connu un développement considérable ces dernières décennies : les connaissances et les techniques pour optimiser le traitement se sont multipliées. A ses débuts, l'efficacité se mesurait par la survie à cinq ans alors qu'aujourd'hui

il est parfois possible de parler de guérison. La RTIS est une technique qui ne s'est répandue que bien plus récemment. Elle présente comme avantage majeur le caractère sélectif de l'injection intra-artérielle. Cela lui permet de respecter d'autant plus facilement le principe d'efficacité de la radiothérapie externe, c'est-à-dire délivrer une dose absorbée tumoricide tout en limitant la toxicité des tissus sains avoisinants. Pourtant, malgré l'observation d'une meilleure réponse locale, aucune étude prospective n'a montré un délai de survie allongé après traitement par RTIS en comparaison avec le traitement de référence. La question de l'absence de considérations dosimétriques peut être soulevée.

Aujourd'hui de nombreux paramètres rentrent en compte lors de l'optimisation du plan de traitement en radiothérapie externe : fractionnement, énergie et nombre de faisceaux, taille de champ, technique d'irradiation, gestion de la respiration, etc. En RTIS en revanche, une fois le geste radiologique validé, le seul paramètre au coeur de la planification du traitement est l'activité d'yttrium-90 à administrer au patient. Dans le meilleur des cas, cette activité est optimisée en fonction du contexte clinique du patient (thérapies antérieures, fonction hépatique, état général, thérapies futures possibles, extension du cancer, etc.) et des doses absorbées estimées au parenchyme sain et aux lésions à traiter.

Cependant, l'approche dosimétrique n'est pas encore appliquée dans tous les centres ; plusieurs facteurs peuvent expliquer cela. Les thérapies mises en oeuvre en médecine nucléaire reposent en général sur la délivrance d'une activité fixe par patient. C'est le cas par exemple de l'iode-131 pour le traitement des pathologies thyroïdiennes ou encore des analogues de la somatostatine marqués au lutétium-177 pour le traitement des tumeurs neuro-endocrines. De plus, comme mentionné précédemment, jusqu'à très récemment, les fabricants de microsphères d'yttrium-90 ont recommandé dans leur manuel d'instructions des méthodes de planification d'activité simples et faciles à mettre en oeuvre en routine clinique, très éloignées d'une approche dosimétrique personnalisée. Enfin, la planification d'activité basée sur des données dosimétriques est plus complexe et consommatrice de temps.

Comme plusieurs auteurs l'ont déjà souligné [Tong et al., 2016, Braat et al., 2017, Bastiaannet et al., 2018, Chiesa et al., 2017, Kao et al., 2011a], contrairement à d'autres thérapies (chimio-embolisation, chimiothérapie, etc.), la RTIS présente comme avantage majeur d'avoir la possibilité de personnaliser et d'optimiser le traitement grâce à une dosimétrie basée sur l'imagerie de simulation (TEMP aux ^{99m}Tc-MAA) dans une approche théranostique. De plus, un nombre croissant d'études montrant une relation dose absorbée-effet sont publiées dans la littérature (voir Chapitre 2) et les fabricants de microsphères ont modifié leurs recommandations en faveur d'approches "plus" dosimétriques. Enfin, les centres commencent à s'équiper de solutions logicielles de dosimétrie.

Un développement semblable à celui de la radiothérapie externe est attendu qui pourrait faire passer la RTIS d'une thérapie palliative à une thérapie curative. Pour cela, la mise en place d'une *dosimétrie systématique, précise et personnalisée* semble pouvoir jouer un rôle majeur. Afin qu'elle puisse être mise en place de manière efficace, une

bonne *coopération* multidisciplinaire des équipes de médecine nucléaire et de radiologie est indispensable. Le physicien médical doit, quant à lui, s'assurer :

— Avant toute chose, de l'*optimisation et la validation* des protocoles d'acquisition et de reconstruction d'imagerie afin d'obtenir les meilleures données quantitatives d'imagerie à visée dosimétrique ;

— De disposer *d'outils de calcul, d'analyse et de traçabilité de dose absorbée* ;

— De mettre en place une procédure standardisée enrichie au fur et à mesure de son avancée sur la *courbe d'apprentissage* ;

— De sa capacité à *interpréter avec pertinence les différences* entre les dosimétries de planification et post-traitement.

C'est dans ce cadre que s'inscrivent les travaux de cette thèse. Après avoir mis en place une dosimétrie voxelisée et personnalisée dans le département de médecine nucléaire, il a été possible de vérifier la relation entre la dose absorbée et l'effet, d'évaluer la capacité du modèle de planification BSA et de la dosimétrie fondée sur l'imagerie aux ^{99m}-Tc MAA à prédire la dose absorbée délivrée.

Chapitre 2

Relation dose absorbée-effet

Introduction

Le résumé bibliographique du Chapitre 1 a montré que de plus en plus d'études cliniques concernant les aspects dosimétriques de la RTIS ont vu le jour ces dernières années. Cependant, si les études publiées de relation dose absorbée-effet sont nombreuses, peu de travaux concernent le traitement du CHC par RTIS aux microsphères de résine.

Par ailleurs, la planification de l'activité d'yttrium-90 en RTIS a longtemps été basée sur des approches empiriques ou semi-empiriques pour leur facilité à être appliquées en routine clinique. Parmi ces méthodes, l'approche BSA est aujourd'hui de plus en plus critiquée pour l'absence de prise en compte, entre autres, du rapport de distribution entre la tumeur et le foie sain (rapport T/N mentionné dans le Chapitre 1) [Kao et al., 2011a, Kao et al., 2012a, Traino et al., 2012, Song et al., 2015, Smits et al., 2015, Tong et al., 2016]. Par comparaison avec la radiothérapie externe où le traitement est planifié avec une approche dosimétrique personnalisée, la question du *sacrifice de la précision pour la simplicité* peut alors se poser comme souligné par Kao *et al.* [Kao et al., 2011a].

Le travail présenté dans ce chapitre a été mené pour essayer de répondre à deux questions qui s'inscrivent dans ce contexte :

— Existe-t-il une relation dose absorbée-effet dans le cadre du traitement du CHC par RTIS aux microsphères de résine ?

— Si cette relation est démontrée, la méthode de planification de l'activité d'yttrium-90 à administrer reposant sur la surface corporelle, permet-elle de prédire les doses absorbées reçues ; et par conséquent alors, la réponse au traitement ?

.

Dans une première partie, la méthodologie qui a été mise en place pour réaliser une dosimétrie personnalisée au CHU de Montpellier est décrite étape par étape. Elle constitue une partie du travail et permet de décrire plus en détails les méthodes communes aux différents résultats exposés (dans les Chapitres 2 et 3). Une seconde partie est dédiée aux résultats de l'étude rétrospective conduite sur une population de patients atteints de CHC traités par microsphères de résine au CHU. Cette étude est constituée de deux phases. Premièrement, les doses absorbées réellement reçues à la tumeur et au foie sain ont été confrontées à la réponse tumorale, à la toxicité hépatique et à la survie du patient. Dans un second temps, les limitations du modèle utilisé pour la planification de l'activité (modèle BSA) à prédire la dose absorbée délivrée ont été mises en évidence et discutées.

1 Dosimétrie personnalisée

La procédure utilisée pour la dosimétrie personnalisée telle qu'elle a été effectuée pour ce travail de thèse, et mise en place depuis au CHU de Montpellier en routine clinique, est décrite ci-dessous. Elle repose sur l'utilisation d'un logiciel qui peut être désigné comme en radiothérapie externe par l'acronyme TPS (pour treatment planning system en anglais, c'est-à-dire système de planification de traitement). Le logiciel utilisé ici est le logiciel PLANET® Dose (DOSIsoft, Cachan, France), TPS dédié aux thérapies par radionucléides et disponible dans le département de médecine nucléaire.

Pour chaque traitement par RTIS une étude spécifique est créée dans le TPS. Cette étude regroupe à la fois les dosimétries de planification et de contrôle *in vivo* du traitement. Elle comporte généralement trois séries d'examens :

— l'imagerie TDM ou IRM de diagnostic sur laquelle les volumes d'intérêt sont définis, considérée comme l'examen de référence ;

— l'imagerie TEMP/TDM aux ^{99m}Tc-MAA ;

— l'imagerie TEP/TDM aux microsphères d'yttrium-90.

1.1 Définition des volumes

La première étape consiste à définir les différents compartiments pour lesquels on souhaite calculer la dose absorbée prévisionnelle. Ceux-ci sont contourés coupe à coupe à partir de *l'imagerie anatomique (TDM ou IRM) ou fonctionnelle (TEMP ou TEP).*

Pour que cela soit fait de la manière la plus exacte possible, ce sont les praticiens de l'équipe de radiologie (département de radiologie diagnostique et interventionnelle, pôle digestif, hôpital Saint-Eloi, CHU de Montpellier) qui réalisent cette étape. Cela permet de bénéficier à la fois de leur expertise de la modalité et de leurs connaissances du dossier clinique du patient puisqu'il s'agit du département où le patient est suivi pour la RTIS. En pratique, le radiologue contoure coupe à coupe sur l'examen TDM ou IRM avec injection de produit de contraste (iodé pour la TDM et à base de gadolinium pour l'IRM) les volumes suivants (voir Figure 2.1) :

— le foie total,

— la ou les lésion(s),

— le volume traité (dans la majorité des traitements il s'agit du lobe traité),

— l'éventuelle thrombose de la veine porte.

Ces volumes sont ensuite transférés sur le TPS de médecine nucléaire sous un format DICOM (pour digital imaging and communications in medicine en anglais, la norme standard pour la gestion informatique des données issues de l'imagerie médicale) spécifique : RT-Struct.

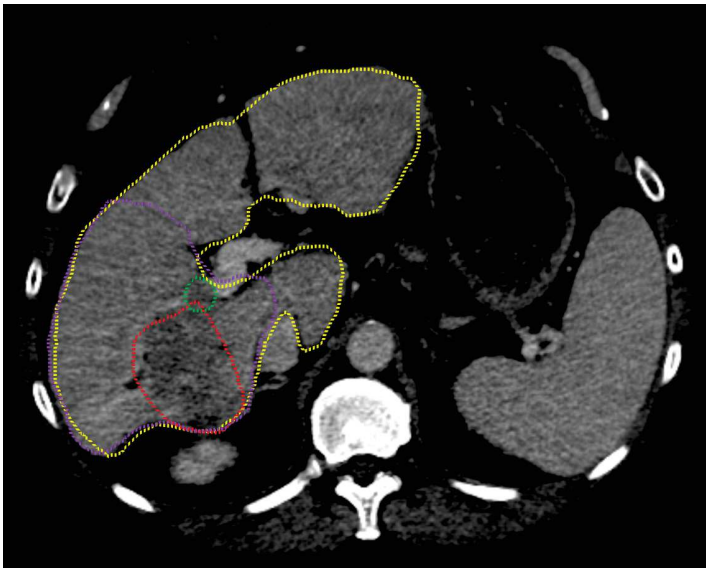

FIGURE 2.1 – Exemple de contours anatomiques du foie total (en jaune), de la tumeur (en rouge), du volume traité (en violet) et de la thrombose de la veine porte (en vert) établis sur l'examen de référence TDM avec injection de produit de contraste.

Des opérateurs (union, intersection, soustraction, etc.) peuvent ensuite être utilisés pour créer des volumes d'intérêt additionnels à partir de ceux existants. Le foie non tumoral total par exemple peut être obtenu en soustrayant les volumes des lésions au volume du foie total. De même, il est possible de définir le volume de foie sain dans le lobe traité. Il est également possible de contourer toute région d'intérêt directement dans le TPS. En routine, c'est le cas par exemple des poumons pour l'estimation du shunt hépato-pulmonaire comme décrit dans le Chapitre 1 à partir de l'imagerie TEMP/TDM aux ^{99m}Tc-MAA. De plus, selon les cas, il est parfois nécessaire de contourer une région de fixation des ^{99m}Tc-MAA non souhaitée afin d'estimer la dose absorbée reçue (par exemple : le ligament falciforme, la vésicule biliaire, etc.).

Par ailleurs, lorsque la tumeur comporte une zone de nécrose non-négligeable, celle-ci est délimitée par l'équipe de radiologie et transmise sur le TPS. Un nouveau volume tumoral dit "viable" peut alors être défini en retirant la zone nécrosée contourée (voir Figure 2.2). Ceci permet d'estimer la dose absorbée moyenne reçue à la tumeur de manière plus exacte comme le recommandent par exemple Chiesa *et al.* et Kao *et al.* [Chiesa et al., 2015, Kao et al., 2012b].

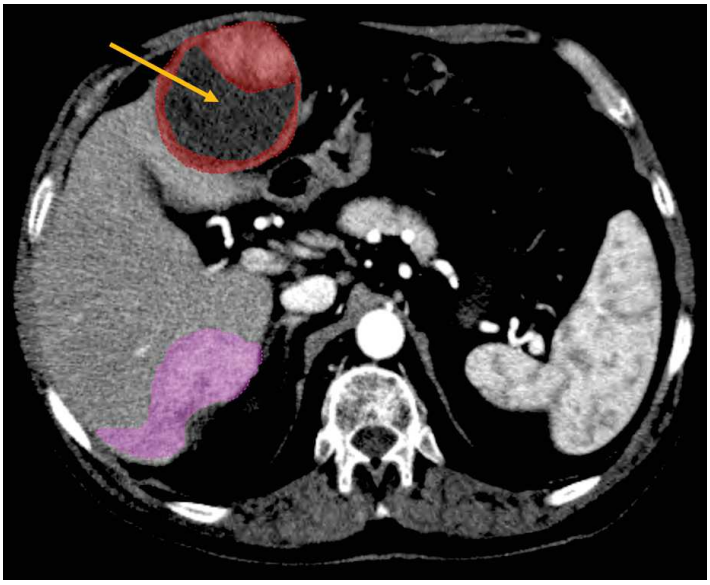

FIGURE 2.2 – Exemple de définition du volume tumoral viable à partir de l'imagerie TDM avec injection de produit de contraste en retirant le volume nécrosé (indiqué par la flèche).

Le volume de perfusion des ^{99m}Tc-MAA et des microsphères d'yttrium-90 peut être délimité sur l'imagerie TEMP lors de la planification du traitement et sur l'imagerie TEP lors de la vérification *in vivo* respectivement en utilisant des méthodes de seuillage (voir Figure 2.3). Cela permet par la suite de connaître les doses absorbées prévisionnelles et délivrées dans la région du foie traitée ainsi que dans la région du foie sain traitée (en soustrayant les lésions définies anatomiquement au volume du foie traité).

Une première méthode possible repose sur la définition d'un seuil fixe par l'utilisateur, correspondant, par exemple, à un pourcentage de la valeur maximale d'intensité dans une région d'intérêt. La valeur maximale s'exprimant dans l'unité du signal lu sur l'image, dans notre cas : en coups sur l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA, et en concentration d'activité (Bq/mL) sur l'imagerie TEP aux microsphères d'yttrium-90. L'utilisateur peut ensuite délimiter la région dont le signal est supérieur ou égal à ce seuil. Cette méthode, facile à appliquer est très dépendante de l'opérateur. En effet, le choix du seuil repose alors sur une appréciation visuelle de l'utilisateur pour englober la région souhaitée et dépend fortement de la saturation du signal appliquée.

Plusieurs méthodes plus avancées ont été proposées dans la littérature dont certaines ont été implémentées dans le TPS [Dewalle-Vignion et al., 2010, Black et al., 2004, Nestle et al., 2007]. Parmi celles-ci, la méthode de seuillage adaptatif, inspirée de la méthode de Daisne *et al.* [Daisne et al., 2003], a été développée pour l'imagerie TEP au ^{18}F-fluorodésoxyglucose et consiste à appliquer le seuil optimal de segmentation en fonction du contraste évalué de façon locale [Vauclin et al., 2009]. Ceci nécessite l'utilisation préalable d'un fantôme avec des sphères remplissables pour lequel plusieurs acquisitions sont réalisées en ajoutant de l'activité dans le fond afin d'obtenir différents contrastes. Ceci permet d'obtenir une courbe de calibration, utilisée ensuite par le TPS

afin de sélectionner automatiquement, par itérations, le seuil optimal par évaluation du contraste local dans la région d'intérêt choisie. Cette méthode n'a pas été appliquée jusqu'à présent dans le cadre de la RTIS au CHU de Montpellier ; une définition anatomique des volumes d'intérêt uniquement ayant été privilégiée.

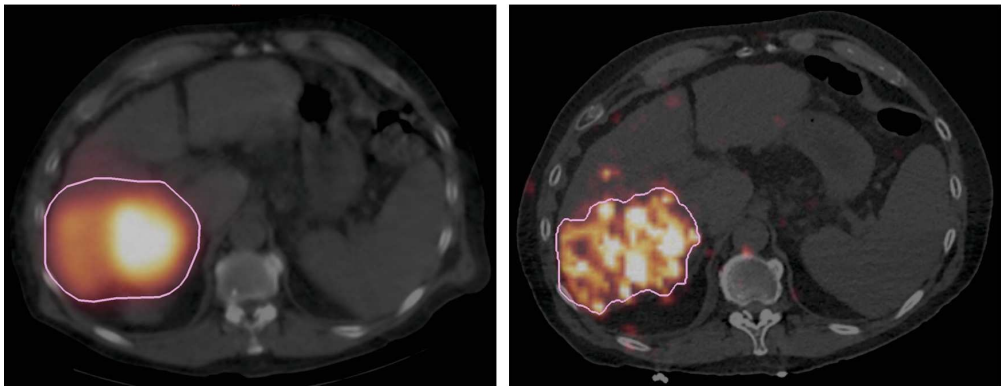

FIGURE 2.3 – Exemple de contours fonctionnels du volume de perfusion des ^{99m}Tc-MAA sur l'imagerie TEMP (seuil de 10% de la valeur maximale d'intensité) (à gauche) et des microsphères d'yttrium-90 sur l'imagerie TEP (seuil de 4% de la valeur maximale) (à droite).

Ainsi, les volumes d'intérêt peuvent être définis à partir de différentes modalités d'imagerie. Cette étape comporte, entre autres, inévitablement une incertitude inter-opérateurs [Traino et al., 2012], d'autant plus importante dans le cas d'un CHC infiltrant dont les limites sont difficiles à définir (voir section 1.5).

1.2 Recalage d'images

La deuxième étape de la procédure mise en place consiste à recaler les examens d'imagerie, c'est-à-dire les mettre en correspondance. Ceci permet de visualiser les volumes segmentés (Figure 2.4) et calculer la dose absorbée dans le même repère.

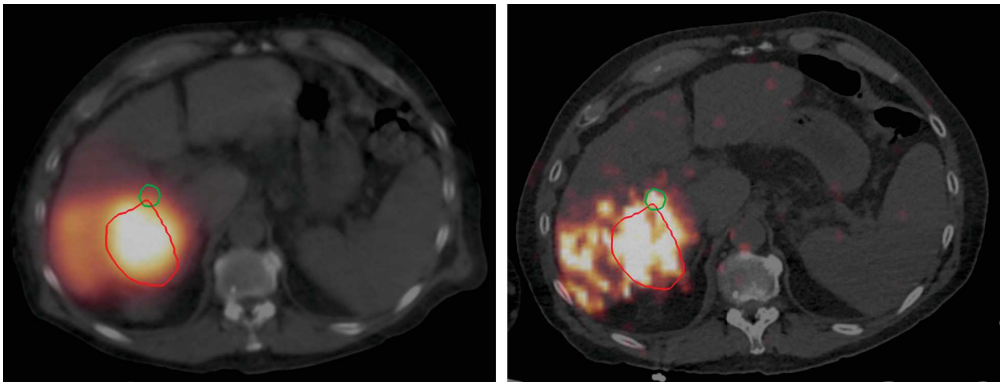

FIGURE 2.4 – Contours anatomiques de la tumeur (en rouge) et de la thrombose de la veine porte (en vert) définis sur l'examen de référence TDM injecté reportés sur les imageries TEMP aux ^{99m}Tc-MAA (à gauche) et TEP aux microsphères d'yttrium-90 (à droite) après application du recalage.

Deux types d'algorithmes peuvent être appliqués : *le recalage rigide (ou linéaire) et le recalage élastique (ou déformable)*. Le travail présenté ici a été réalisé par application du recalage rigide uniquement. L'algorithme de recalage rigide implémenté dans le TPS utilisé se base sur la méthode dite de "block-matching" [Ourselin et al., 2000, Isambert et al., 2008]. Brièvement, elle se compose de deux étapes. La première étape consiste, pour une sous-région de l'image de référence, à trouver la sous-région qui s'en rapproche le plus dans l'image à recaler en utilisant des critères de similarité. La deuxième étape consiste ensuite à calculer la transformation rigide permettant de passer d'une sous-région à l'autre. Le TPS calcule alors automatiquement la meilleure transformation basée sur l'information mutuelle et l'utilisateur peut ensuite ajuster manuellement (par translations et rotations) l'image à recaler sur l'image de référence (Figure 2.5). Cette étape peut s'avérer complexe et introduire des biais non-négligeables. En effet, il peut être difficile voire impossible d'aligner les examens avec exactitude. Ceci est lié principalement à des différences de position du corps du patient et à la respiration [Bastiaannet et al., 2018]. L'imagerie TDM diagnostique avec injection de produit de contraste est acquise en apnée, les bras levés alors que les imageries TEMP aux ^{99m}Tc-MAA et TEP aux microsphères d'yttrium-90 d'une durée d'acquisition de 15-20 minutes sont acquises en respiration libre les bras le long du corps pour le confort du patient. Le foie est particulièrement concerné par ces deux facteurs tant en forme qu'en position. En pratique, l'utilisateur a la possibilité de définir une région de l'image sur laquelle il souhaite que le recalage soit optimisé (en général ici il s'agit de la région du foie).

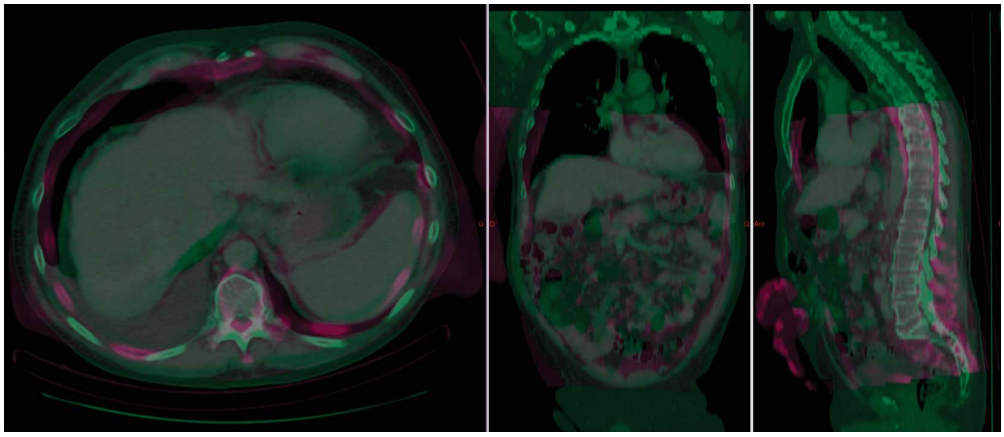

FIGURE 2.5 – Illustration du recalage rigide avec l'examen de référence (TDM de diagnostic en vert) et l'examen à recaler (TDM de médecine nucléaire couplée à l'acquisition TEMP aux ^{99m}Tc-MAA en rose).

1.3 Quantification à visée dosimétrique

1.3.1 Imagerie TEP aux microsphères d'yttrium-90

L'imagerie tridimensionnelle TEP aux microsphères d'yttrium-90, peut apporter en plus de l'information qualitative (liée à la bonne résolution spatiale de la machine), une information quantitative malgré la faible statistique de comptage. Ces aspects sont discutés dans le Chapitre 3. Une correction du rayonnement diffusé, de l'atténuation et des coïncidences fortuites est un préalable nécessaire pour la quantification. Il est alors possible de connaître l'activité dans le champ de vue total et dans chaque région d'intérêt préalablement contourée.

1.3.2 Imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA

S'il est possible aujourd'hui d'obtenir des données d'imagerie TEMP directement quantitatives sur de nouveaux dispositifs, ceci n'est pas encore le cas pour la majorité des sites, dont le CHU de Montpellier. Pour calculer la dose absorbée prévisionnelle à partir de l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA, deux méthodes sont proposées dans le TPS : la *calibration absolue* et la *calibration relative*. Dans les deux cas, l'hypothèse sous-jacente est que la répartition des particules entre les poumons et le foie est similaire pour les MAA et les microsphères.

Calibration absolue

La *calibration absolue* consiste à appliquer un facteur de calibration déterminé préalablement à partir d'acquisitions sur fantôme permettant de convertir les coups de technétium-99m mesurés sur l'image TEMP en activité.

Dans le cadre de la thèse, le facteur de calibration a été établi en utilisant le fantôme NEMA (pour National Electrical Manufacturers Association) 2007/IEC (International Electrotechnical Commission) 2008 PET Body Phantom (Data Spectrum Corporation, NC). Le fantôme ainsi que les conditions de l'expérimentation sont détaillées dans le Chapitre 3 où plus de résultats sont exploités. Brièvement, six sphères de diamètre allant de 1 à 3,7 cm ont été remplies avec une concentration d'activité de 144 kBq/mL de technétium-99m (voir Figure 2.6). Six acquisitions TEMP/TDM ont été réalisées sur la gamma caméra Symbia Intevo System (Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne) avec les rapports de concentration entre les sphères et le fond de 9,7 L suivants : infini, 20, 14, 8, 5 et 2. Le protocole d'acquisition utilisé en routine clinique a été appliqué (voir Tableau 2.1). Le facteur de calibration est alors obtenu en divisant l'activité totale injectée (dans les sphères et le fond) de technétium-99m rapportée à l'heure d'acquisition par le nombre de coups mesurés sur l'image dans tout le fantôme défini sur l'imagerie TDM. Ainsi, le facteur permettant de convertir les coups en becquerel, moyenné sur ces six acquisitions, est de $5,99 \pm 0,07$ Bq/coup.



FIGURE 2.6 – Illustration de la détermination du facteur de calibration sur la gamma caméra. Remplissage des six sphères avec la même concentration d'activité de technétium-99m de 144 kBq/mL (à gauche) et du fond avec de l'eau seulement pour l'acquisition avec un rapport de concentration sphères/fond infini (à droite).

Paramètres d'acquisition	Paramètres de reconstruction
— Fenêtre de 140 keV ± 7,5 %	— Flash 3D Iterative Reconstruction
— 32 projections, 25 s/projection	— 5 itérations / 8 subsets
— Matrice 128 x 128	— Taille des voxels : 4,79 mm x 4,79 mm x 4,79 mm
— Collimateur basse énergie	— Corrections d'atténuation et de diffusion

Tableau 2.1 – Paramètres d'acquisition et de reconstruction du protocole clinique appliqués pour déterminer le facteur de calibration.

Une simple relation de proportionnalité permet ensuite de déterminer dans chaque voxel l'activité prévisionnelle d'yttrium-90 en fonction de l'activité totale d'yttrium-90 prévisionnelle à administrer. Pour cela, l'activité de ^{99m}Tc-MAA injectée au patient doit également être saisie manuellement. L'activité présente dans le champ de vue (après conversion du nombre de coups total dans l'image en activité) est alors comparée à l'activité de technétium-99m injectée attendue. Ceci permet de tenir compte de l'activité de ^{99m}Tc-MAA éventuellement manquante dans le champ de vue acquis lors de la conversion en activité d'yttrium-90.

Pour choisir ce mode de calibration, l'activité de ^{99m}Tc-MAA doit être connue avec exactitude. Cette approche est limitée par l'incertitude sur l'activité exacte de ^{99m}Tc injectée liée à l'activité résiduelle dans le matériel d'injection utilisé et l'heure exacte d'injection. Par ailleurs, il est difficile d'appliquer rigoureusement un facteur de calibration établi dans des conditions d'expérimentation qui diffèrent de la réalité clinique notamment pour la distance source-détecteur, la profondeur des lésions/sphères et le volume étudié. De plus, le potentiel biais lié à la présence éventuelle de technétium-99m libre ne serait pas pris en compte en appliquant ce mode de calibration. Pour ces différentes raisons, la méthode de calibration relative a donc été privilégiée ici.

Calibration relative

La *calibration relative* permet de calculer la distribution de dose absorbée prévisionnelle directement à partir du nombre de coups de technétium-99m en s'affranchissant de la connaissance de l'activité de ^{99m}Tc-MAA injectée et de la détermination du facteur de calibration. Une méthode simple serait de normaliser le nombre de coups total dans l'image par l'activité totale d'yttrium-90 à administrer afin de convertir dans chaque voxel le nombre de coups en une activité d'yttrium-90 comme décrit par Flamen *et al.* par exemple [Flamen et al., 2008]. Cependant, la présence de technétium-99m libre dans l'image TEMP par comparaison avec l'implantation permanente des microsphères d'yttrium-90 introduirait un biais dans l'estimation de l'activité. Pour pallier ce biais, seuls les coups présents dans les compartiments où se déposeront les microsphères d'yttrium-90 peuvent être comptabilisés, c'est-à-dire le foie et les poumons (si les pou-

mons sont dans le champ de vue de l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA). Le nombre de coups dans chaque voxel peut alors être corrigé ($C_{voxel\ corr}$) du rapport entre le nombre de coups total dans le champ de vue (C_{FOV}) et le nombre de coups total comptés dans ces compartiments ($C_{mesurés}$) :

$$C_{voxel\ corr} = C_{voxel} \times \frac{C_{FOV}}{C_{mesurés}} \tag{2.1}$$

Après avoir appliqué cette correction, la carte d'activité d'yttrium-90 peut être calculée à partir de la distribution des ^{99m}Tc-MAA par application d'une simple relation de proportionnalité :

$$A^{^{90}Y}_{voxel} = A^{^{90}Y}_{totale} \times \frac{C_{voxel\ corr}}{C_{FOV}} \tag{2.2}$$

Avec $A^{^{90}Y}_{voxel}$ l'activité d'yttrium-90 prévisionnelle dans le voxel et $A^{^{90}Y}_{totale}$ l'activité d'yttrium-90 totale prévisionnelle ; $C_{voxel\ corr}$ et C_{FOV}, tels que définis précédemment, se rapportent au technétium-99m.

En pratique, une marge a été ajoutée sur les contours anatomiques du foie pour tenir compte des coups qui pourraient être localisés à tort en dehors de ces contours en raison des incertitudes de segmentation, de recalage d'images et d'étalement du signal.

1.4 Calcul de dose absorbée et outils d'analyse

Pour les calculs de dose absorbée prévisionnel et post-traitement, le TPS utilisé propose deux méthodes de calcul de dose absorbée à l'échelle du voxel reposant sur les principes décrits dans le Chapitre 1. L'une des deux méthodes consiste à convoluer la carte d'activité cumulée par les FSV (méthode dite de convolution) et l'autre méthode considère que toute l'énergie du voxel source est déposée au sein même de ce voxel (source = cible), sans contribution sur les voxels voisins (méthode dite du dépôt local). La résolution spatiale en milieu diffusant du dispositif TEMP utilisé et la valeur du parcours maximal des particules β^- étant toutes deux de l'ordre du centimètre d'une part, et la taille des voxels étant d'environ $4,79 \times 4,79 \times 4,79$ mm d'autre part, l'approche du dépôt local semblerait plus appropriée pour le calcul de dose absorbée prévisionnel. En revanche, la meilleure résolution spatiale en milieu diffusant du dispositif TEP d'environ 4 mm avec une taille de voxels d'environ $4,07 \times 4,07 \times 4,07$ mm justifie l'intérêt de prendre en compte la contribution énergétique d'un voxel sur les voxels voisins pour la dosimétrie post-traitement. Avec la volonté d'utiliser une méthode commune pour les deux dosimétries et la perspective d'amélioration technologique (vers de meilleures résolutions spatiales), la méthode de convolution a été retenue pour les études menées ici. Les deux méthodes de calcul de dose absorbée ont été comparées sur une cohorte de 23 patients traités par RTIS. L'écart entre les deux calculs de dose absorbée, pour les doses absorbées moyennes prévisionnelles et post-traitement pour la tumeur et le foie non tumoral étaient toujours inférieures à 5 %.

Le calcul de dose absorbée prévisionnel basé sur l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA est effectué en supposant une activité totale d'yttrium-90 à administrer. Dans le TPS utilisé, il est possible d'ajuster de deux façons l'activité souhaitée pour optimiser le traitement. La première méthode consiste à modifier l'activité à l'aide d'un curseur ou en saisissant manuellement la valeur d'activité souhaitée. La carte de dose absorbée à l'échelle du voxel est alors automatiquement générée en fonction de cette valeur d'activité. La deuxième méthode consiste à fixer une contrainte sous la forme d'une valeur de dose absorbée moyenne souhaitée dans l'un des compartiments ; l'activité d'yttrium-90 à administrer est alors calculée pour atteindre cet objectif et la carte de dose absorbée est également générée en fonction.

Le TPS utilisé propose plusieurs outils d'analyse du calcul de la dose absorbée similaires à ceux utilisés en radiothérapie externe :

— valeur de dose absorbée donnée en n'importe quel point de l'image choisi par l'utilisateur ;

— profil de dose absorbée établi dans une direction définie par l'utilisateur sur la coupe courante ;

— visualisation de courbes isodoses dans les trois plans (axial, coronal et sagittal) ;

— visualisation 3D des points recevant une dose absorbée comprise dans un intervalle choisi par l'utilisateur ;

— visualisation d'histogrammes dose-volume cumulatifs (HDV) ;

— tableau résumant les données statistiques principales issues des HDV (dose absorbée moyenne, dose absorbée médiane, dose absorbée maximale, dose absorbée minimale, etc.) pour chaque volume d'intérêt contouré au préalable.

Le panneau regroupant les outils principaux est représenté et décrit sur la Figure 2.7.

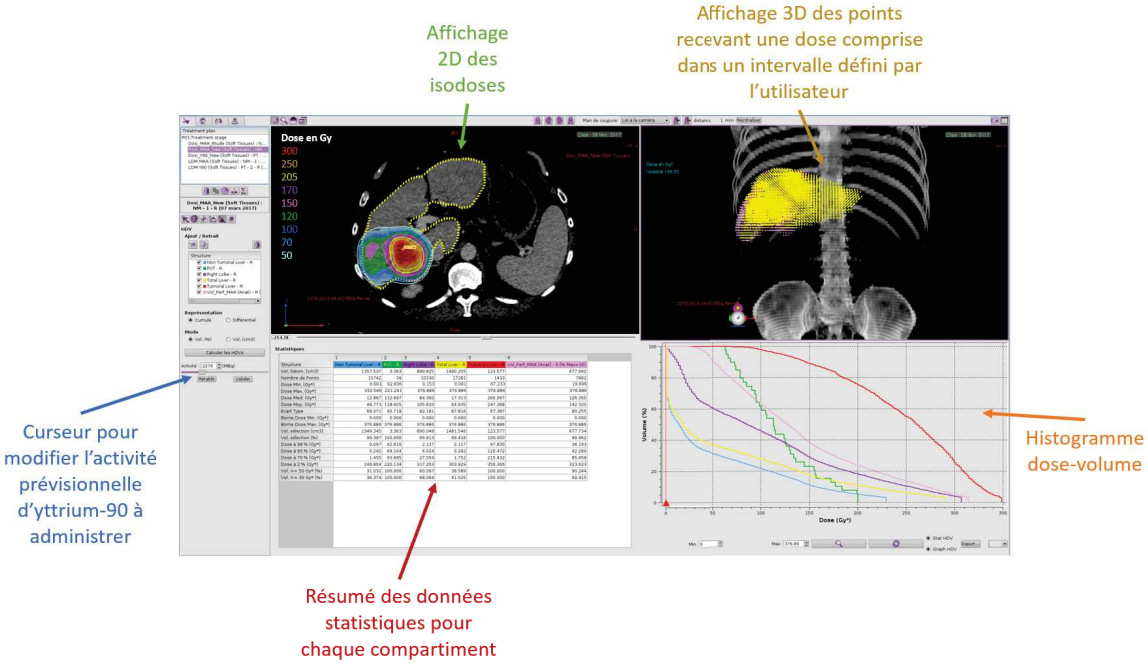

FIGURE 2.7 – Illustration du panneau principal d'analyse de la dose absorbée calculée. Exemple d'un calcul de dose absorbée prévisionnel à partir de l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA.

Lorsque la dose absorbée est calculée à l'échelle du voxel, une carte de dose absorbée tridimensionnelle est générée. Les *courbes isodoses*, couramment utilisées en radiothérapie externe sont définies comme l'ensemble des points de cette carte ayant une même valeur de dose absorbée. Différentes valeurs de dose absorbée peuvent être définies pour ces courbes isodoses qui, avec un code couleur, permettent d'interpréter plus facilement la carte de dose absorbée. Il est possible de superposer les contours des volumes d'intérêt aux courbes isodoses. Cela permet de visualiser facilement la distribution de dose absorbée dans les régions souhaitées (notamment la couverture du volume cible) et d'identifier des zones qui seraient sur ou sous-dosées [Sarfaraz et al., 2004, Petitguillaume et al., 2014].

L'*HDV* est également un outil très répandu en radiothérapie externe pour étudier l'hétérogénéité de distribution de la dose absorbée. La relation volume-effet a été mise en évidence, Emami *et al.* rapportant par exemple une TD5/5 (correspondant à la dose absorbée moyenne tolérée qui résulterait en une probabilité de complication de 5% sur 5 ans) de 50 Gy, 35 Gy et 30 Gy pour une irradiation d'1/3, 2/3 et 3/3 du foie respectivement [Emami et al., 1991]. L'HDV permet de représenter le pourcentage de volume qui reçoit au moins une certaine dose absorbée moyenne en fonction de cette dose absorbée. L'HDV idéal pour le volume cible montrerait que 100 % de ce volume reçoit la dose absorbée prescrite [Bolch et al., 1999]. A l'inverse, dans le cas des organes à risque comme le parenchyme sain, l'HDV idéal montrerait que 100 % du volume reçoit la dose absorbée minimale (voir Figure 2.8).

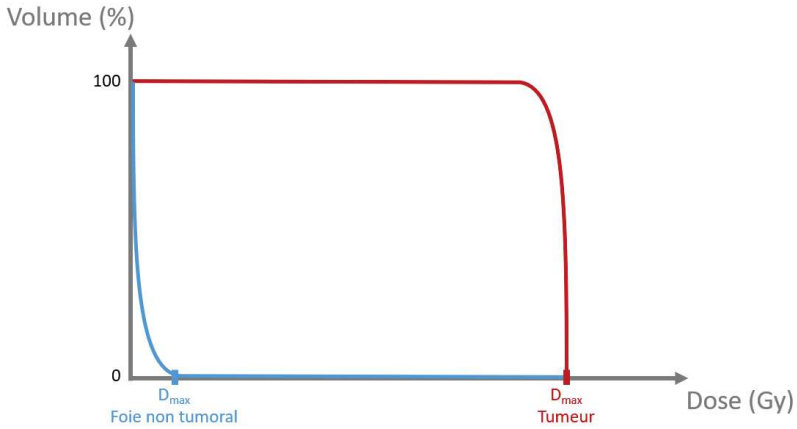

FIGURE 2.8 – Illustration de l'histogramme dose-volume idéal pour le volume cible comme la tumeur (en rouge) et les organes à risque comme le foie non tumoral (en bleu).

Après avoir réalisé les dosimétries prévisionnelle et post-traitement, il est aisément possible de comparer celles-ci avec les outils listés précédemment. Un exemple clinique de comparaison des courbes isodoses dans les trois plans est donné dans la Figure 2.9. La comparaison des HDV correspondants au même cas clinique est illustrée dans la Figure 2.10.

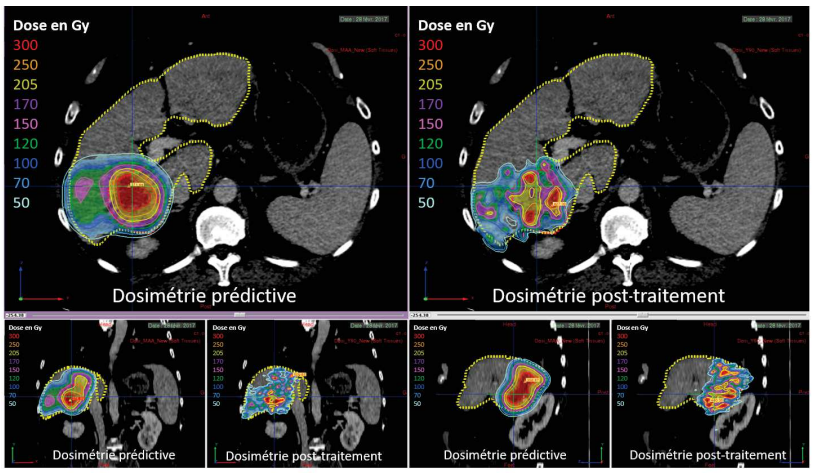

FIGURE 2.9 – Illustration de la comparaison des courbes isodoses pour le calcul de dose absorbée prévisionnel basé sur l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA (à gauche pour chaque plan) et post-traitement basé sur l'imagerie TEP aux microsphères d'yttrium-90 (à droite pour chaque plan). Les courbes isodoses sont représentées dans les deux cas sur l'imagerie de référence TDM et les contours des volumes d'intérêt y figurent en pointillés (foie total en jaune, tumeur en rouge et thrombose de la veine porte en vert). La plage verte représente par exemple, les voxels ayant une valeur de dose absorbée supérieure à 120 Gy mais inférieure à 150 Gy (courbe rose).

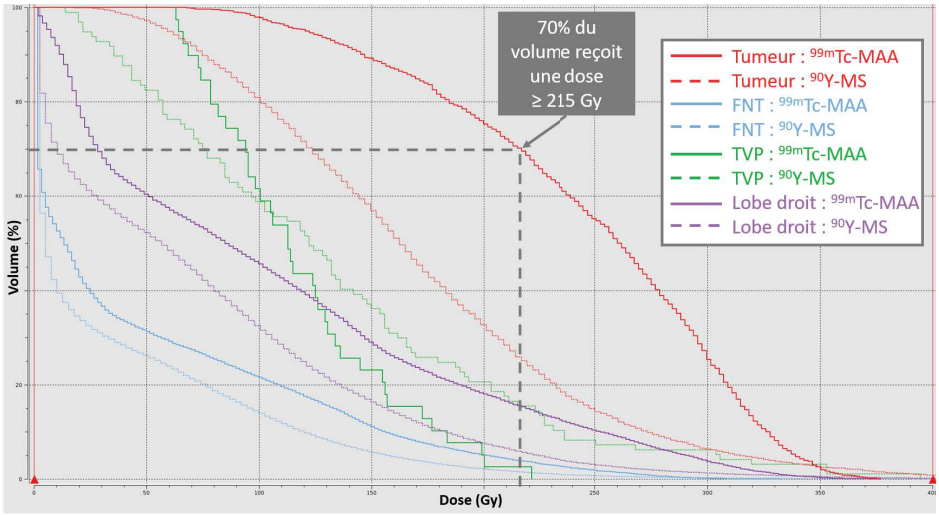

FIGURE 2.10 – Exemple de comparaison d'histogrammes dose-volume pour le calcul de dose absorbée prévisionnel basé sur l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA (en traits pleins) et post-traitement basé sur l'imagerie TEP aux microsphères d'yttrium-90 (en pointillés). Un exemple est donné pour comprendre l'interprétation de cette figure : 70 % du volume de la tumeur reçoit une dose absorbée prévisionnelle $\geq$ 215 Gy.
Abréviations : FNT = foie non tumoral, TVP = thrombose de la veine porte, ^{99m}Tc-MAA = macroagrégats d'albumine marqués au technétium-99m, ^{90}Y-MS = microsphères d'yttrium-90

Les seuils de dose absorbée établis dans la littérature qui permettent de guider la planification du traitement concernent uniquement la dose absorbée moyenne pour le moment. Cependant, des études de plus en plus nombreuses utilisent également les outils issus de la radiothérapie externe décrits précédemment : les courbes isodoses ainsi que les HDV [Bernardini et al., 2017, Kao et al., 2013a, D'Arienzo et al., 2013, Willowson et al., 2017, Levillain et al., 2018]. En effet, ces outils permettent d'apporter une information complémentaire et importante pour la prédiction de la réponse au traitement : l'évaluation de l'hétérogénéité de répartition de la dose absorbée.

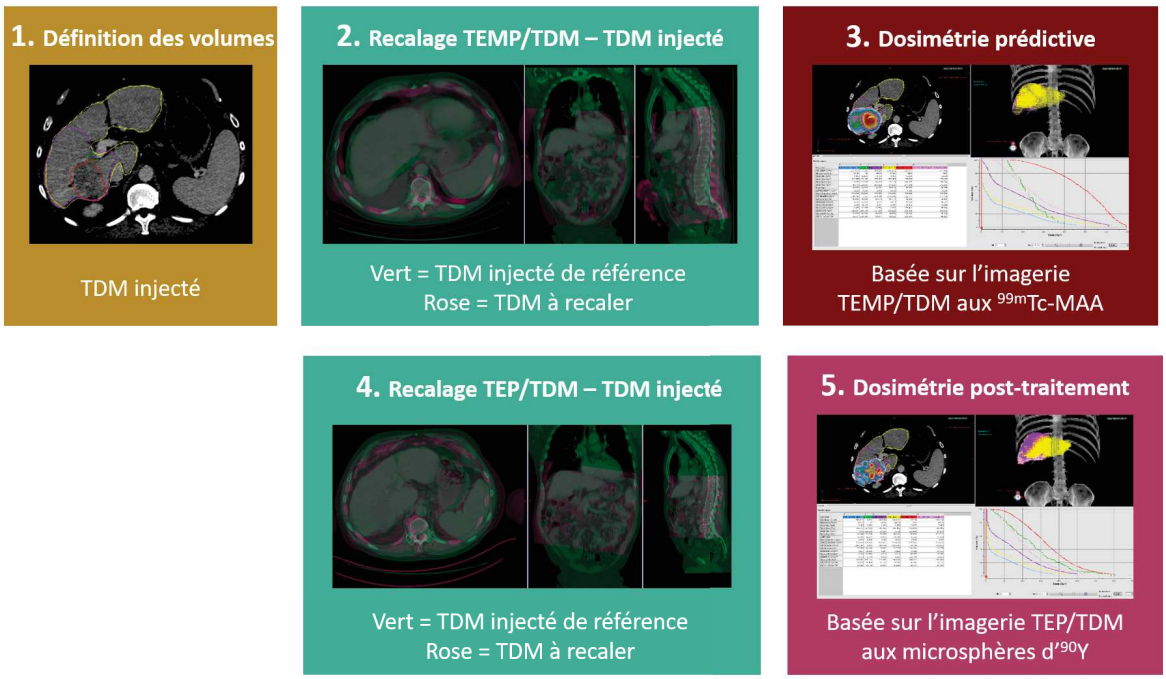

FIGURE 2.11 – Récapitulatif des étapes de la dosimétrie personnalisée, telle qu'elle est effectuée au CHU de Montpellier.

1.5 Les sources d'incertitude

Il est important de garder à l'esprit que chaque étape du processus de dosimétrie qui vient d'être décrit, peut introduire des biais qui affecteront les valeurs de dose absorbée calculées. La thématique de la dosimétrie en RTIS étant encore récente, peu d'études abordent cet aspect [Gear et al., 2018]. Les sources d'incertitudes sont généralement regroupées selon leur caractère aléatoire ou systématique. Les sources d'erreurs aléatoires peuvent être évaluées sur un grand nombre de données cliniques alors que les biais systématiques sont couramment estimés à partir d'expérimentations sur fantôme.

Comme mentionné précédemment, la *définition des volumes* est dépendante de l'opérateur. L'impact dosimétrique de la variation inter-observateur n'a pas pu être évalué de manière quantitative ici. Cependant, il est aisé d'imaginer que l'incertitude sur la définition des volumes peut avoir un impact sur l'estimation de la dose absorbée et que ceci est d'autant plus important que le volume considéré est petit. En particulier, la définition de la tumeur anatomique semble être fortement influencée par la série d'images utilisée (temps artériel ou portal) et par le choix du fenêtrage [Gotra et al., 2017] (voir Figure 2.12). Une recherche bibliographique sur cet aspect en RTIS n'a abouti qu'au seul résultat de Kappadath *et al.* qui mentionnent avoir observé une variation de l'ordre de 15 % sur la dose absorbée pour des variations de 5 mm sur la définition anatomique de la tumeur et que ce pourcentage s'élève à 50 % lorsque la tumeur est définie de manière fonctionnelle [Kappadath et al., 2018]. La mise en place d'une procédure de standardisation pour contourer les compartiments comme c'est le

cas en radiothérapie externe [Hong et al., 2014] pourrait probablement contribuer à la réduction de ce biais.

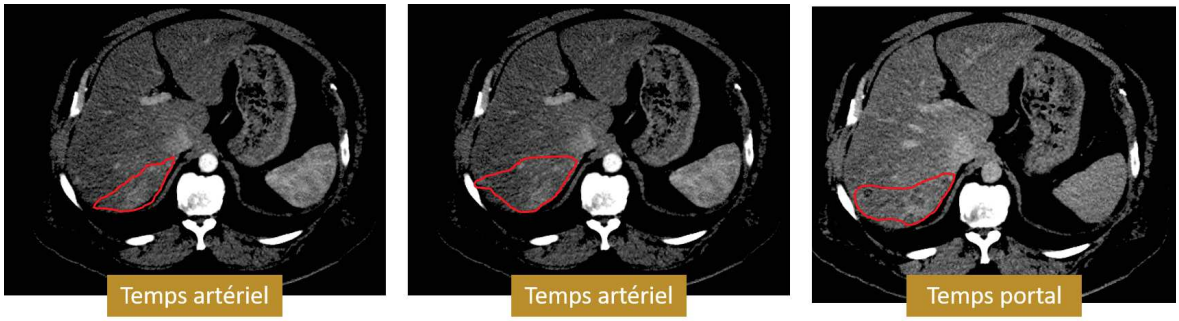

FIGURE 2.12 – Illustration de la variabilité de la définition du volume tumoral. Le contour (en rouge) peut être tracé différemment selon l'opérateur et selon le temps d'injection utilisé. Dans ce cas précis, l'idéal serait d'utiliser le temps portal où la délimitation de ce CHC infiltrant est plus facile tout en s'aidant du temps artériel.

Malgré l'implémentation de méthodes de *recalage* semi-automatiques dans les TPS actuels, un ajustement manuel de la part de l'utilisateur est souvent nécessaire que ce soit pour les méthodes de recalage rigide ou élastique. Cette tâche peut s'avérer complexe et chronophage, d'autant plus lorsque l'organe concerné est le foie dont la forme et la position peuvent être fortement modifiées entre deux acquisitions à cause de la respiration ou de la position des bras. Le résultat reste souvent imparfait et est sujet à un biais de subjectivité [Kao et al., 2012b]. Pour avoir une idée approximative de l'impact sur les doses absorbées calculées, dans le cadre de cette thèse, le recalage rigide a été réalisé rétrospectivement par deux opérateurs indépendants pour 14 patients atteints de CHC traités par microsphères de verre. Dans chaque cas, l'imagerie TEMP/TDM aux ^{99m}Tc-MAA a été recalée sur l'imagerie TDM avec injection de produit de contraste, sur laquelle la tumeur et le foie non tumoral ont été définis. Les mêmes volumes ont été considérés dans chaque cas et le calcul de dose absorbée avec l'approche convolution a été réalisé avec une même valeur d'activité d'yttrium-90. Les volumes moyens de la tumeur et du foie non tumoral étaient de 437 ± 314 mL et 1556 ± 379 mL respectivement. L'activité d'yttrium-90 prévisionnelle pour le calcul de dose absorbée était de 4036 ± 2023 MBq (sur les 14 patients). Les écarts relatifs (en valeur absolue) entre les deux opérateurs pour la dose absorbée moyenne à la tumeur et au foie non tumoral étaient de 7 ± 8 % et 8 ± 8 % respectivement. L'expérience et l'utilisation de critères de référence doit permettre de réduire ce biais. De plus, l'amélioration des algorithmes de recalage pour proposer une meilleure solution automatique pourrait diminuer cette incertitude et faire gagner du temps à l'utilisateur.

Haste *et al.* ont présenté les résultats de la variation inter-observateur qu'ils ont pu observer en comparant les doses absorbées moyennes à la tumeur et au foie non tumoral évaluées en aveugle par 3 observateurs indépendants. Les valeurs de dose absorbée prévisionnelles et post-traitement ont été calculées pour 73 patients atteints de CHC traités par microsphères de verre. Chaque observateur a recalé l'imagerie TEMP aux

^{99m}Tc-MAA et TEP aux microsphères d'yttrium-90 sur l'imagerie TDM avec injection de produit de contraste. La tumeur et le foie non tumoral total ont été définis sur l'imagerie TDM et les coups dans chaque volume ont été relevés. La dose absorbée moyenne a ensuite été calculée en appliquant le formalisme du MIRD à l'échelle de l'organe. Dans chaque cas, ils ont calculé un coefficient de reproductibilité comme étant le rapport maximal entre les doses absorbées calculées par deux observateurs distincts. Ils ont rapporté un écart inter-observateur plus important pour la dose absorbée moyenne à la tumeur (coefficient moyen de 2,4 pour la dose absorbée TEMP aux ^{99m}Tc-MAA et 1,6 pour la dose absorbée TEP aux microsphères d'yttrium-90) par comparaison à la dose absorbée moyenne au foie non tumoral (coefficient moyen de 1,4 à la fois pour les doses absorbées établies sur l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA et TEP aux microsphères d'yttrium-90). Ces écarts considérables peuvent être liés au recalage d'images ou à la définition des volumes [Haste et al., 2017].

La *calibration relative* de l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA introduit également un biais. Comme évoqué précédemment, si l'on se réfère aux contours du foie et des poumons pour indiquer les "coups réels", certains coups peuvent ne pas être pris en compte à tort à cause d'un décalage entre l'imagerie TEMP et l'imagerie TDM injectée (segmentation, recalage, étalement du signal).

Par ailleurs, comme décrit dans le Chapitre 1, la quantification de l'activité dans chaque voxel peut être plus ou moins affectée par l'*effet de volume partiel* qui dépend de la résolution spatiale de la machine. Cet effet est d'autant plus important sur de petites régions d'intérêt. La méthode la plus répandue pour compenser cet effet consiste à réhausser les valeurs en fonction de facteurs de recouvrement déterminés préalablement sur fantôme pour différentes tailles de sphères [Gear et al., 2018] (voir Chapitre 3). En pratique, à partir de l'analyse de ces facteurs de recouvrement, des lésions de diamètre inférieur à un certain seuil ne doivent pas être considérées pour une estimation dosimétrique fiable ou une compensation doit être appliquée. Dans notre cas, pour ces raisons et principalement afin de réduire le biais lié au recalage, le diamètre minimal choisi est de 2 cm. Sur les cohortes de CHC étudiées où les volumes des lésions étaient importants, les lésions qui n'ont pas été considérées pour l'analyse dosimétrique pour leurs faibles dimensions étaient peu nombreuses.

Enfin, le *mouvement respiratoire* du patient peut influencer indirectement les étapes de recalage et de définition des volumes comme évoqué précédemment et directement la quantification de l'imagerie TEMP et TEP comme montré par plusieurs auteurs [Siman et al., 2017, Ausland et al., 2018, Bastiaannet et al., 2017, Pasciak et al., 2014]. En particulier, Bastiaannet *et al.* concluent que "parmi les paramètres étudiés, la respiration est le plus grand facteur de détérioration de la quantification de l'imagerie TEMP" [Bastiaannet et al., 2017]. En routine clinique, cet effet est souvent compensé par l'application de méthodes de reconstruction tenant compte du mouvement respiratoire comme les méthodes de "gating" basées sur la phase du cycle respiratoire [Werner et al., 2009, Lupi et al., 2009, Suenaga et al., 2013]. Cependant, dans le cadre de l'imagerie TEP à l'yttrium-90, la faible statistique de comptage serait d'autant plus accentuée pour une acquisition en mode "gating" avec 2 à 5 fois moins de coups dans l'image

par comparaison à l'acquisition statique, résultant notamment en une augmentation du bruit et une durée d'acquisition nécessairement plus longue [Osborne et al., 2018]. Néanmoins, les premiers résultats sur l'évaluation de la faisabilité de reconstruire les images TEP/TDM aux microsphères d'yttrium-90 par un algorithme de gating basé sur l'amplitude sont prometteurs [Pasciak et al., 2014, Mamawan et al., 2013, Osborne et al., 2017, Osborne et al., 2018]. En particulier, Osborne *et al.* ont rapporté que les doses absorbées calculées lors d'une reconstruction en mode "gating" sont plus élevées tout en conservant une qualité d'image suffisante pour le diagnostic.

2 Relation dose absorbée-effet et limitations du modèle BSA

2.1 Préambule

Comme mentionné en introduction, si de nombreuses études ont démontré une relation dose absorbée-effet en RTIS, peu de publications concernent spécifiquement le CHC traité par microsphères de résine. Parmi ces quelques équipes, seule celle de Kao *et al.* a calculé la dose absorbée à l'échelle du voxel et à partir de l'imagerie TEP/TDM à l'yttrium-90 [Kao et al., 2012a, Kao et al., 2013a]. Comme ils le mentionnent eux-mêmes, leurs travaux sont limités par le faible nombre de patients (une dizaine) inclus et par la sélection de ceux-ci comme présentant les conditions dosimétriques optimales. De nouvelles études sur des populations plus larges sont nécessaires pour aborder les différents aspects de la relation dose absorbée-effet : réponse tumorale, toxicité, survie.

Le modèle BSA a été introduit pour la première fois en RTIS en 2004 dans l'essai clinique randomisé de phase 2 comparant la chimiothérapie avec RTIS aux microsphères de résine vs. la chimiothérapie seule pour les métastases de cancer colorectal [van Hazel et al., 2004]. Après avoir administré une activité fixe de 2,5 GBq aux 5 premiers patients inclus et observé l'apparition d'une hépatite radique pour l'un d'entre eux (de petit gabarit), l'approche BSA a été appliquée pour les patients suivants. Dans les années qui ont suivi, ce modèle a été largement répandu et recommandé par le fabricant de microsphères de résine. Kao *et al.* justifient le succès historique de ce modèle malgré sa nature semi-empirique, par sa simplicité d'application et sa capacité à prédire une activité d'yttrium-90 efficace et sûre pour des conditions "standards" [Kao and Lichtenstein, 2016]. En effet, en se basant sur l'étude de Van Hazel *et al.*, Kao *et al.* démontrent que pour des patients de taille et poids moyens, avec un envahissement tumoral de 20 % et une fraction de shunt hépato-pulmonaire de 7 %, le modèle BSA prescrirait une activité qui délivrerait une dose absorbée moyenne d'environ 104-107 Gy à la tumeur, 35-36 Gy au foie non tumoral et 8 Gy aux poumons, valeurs de dose absorbée connues pour obtenir une réponse tumorale et éviter une toxicité. Cependant, de nombreux patients peuvent présenter des caractéristiques physiques et un tableau clinique s'éloignant de ce scénario optimal et le modèle BSA n'en tenant pas compte, prédirait une activité non-optimale avec des conséquences pour le patient. De plus, Grosser *et al.* ont montré que le BSA et le volume du foie ne sont que modérément corrélés [Grosser et al., 2015]. Ils ont alors soulevé, comme plusieurs auteurs, la question du sous-dosage ou sur-dosage possible de l'approche BSA [Grosser et al., 2015, Bastiaannet et al., 2018, Braat et al., 2017, Giammarile et al., 2011]. Néanmoins, aucune étude n'a cherché à prouver ceci quantitativement [Pasciak and Bourgeois, 2016].

C'est dans ce contexte que s'inscrivent les travaux, effectués en collaboration entre les équipes de médecine nucléaire et de radiologie, qui ont fait l'objet en 2018 des deux publications présentées ci-dessous dans les revues : *Journal of Vascular Interventional Radiology* et *Journal of Nuclear Medicine* [Allimant et al., 2018, Kafrouni et al., 2018]. Ces deux études ont été menées sur une même population de patients atteints

de CHC à un stade intermédiaire ou avancé, traités par microsphères de résine entre février 2012 et décembre 2015 au CHU de Montpellier. Le premier article a pour objectif d'identifier les facteurs prédictifs du ciblage complet de la tumeur, du contrôle tumoral, de la survie sans progression, de la survie globale et de la toxicité à partir de la dosimétrie post-traitement calculée à l'échelle du voxel. Le deuxième article met en évidence quantitativement les limitations du modèle BSA à prédire la dose absorbée délivrée.

CLINICAL STUDY

Tumor Targeting and Three-Dimensional Voxel-Based Dosimetry to Predict Tumor Response, Toxicity, and Survival after Yttrium-90 Resin Microsphere Radioembolization in Hepatocellular Carcinoma

Carole Allimant, MD, Marilyne Kafrouni, MSc, Julien Delicque, MD, Diana Ilonca, MD, Christophe Cassinotto, MD, PhD, Eric Assenat, MD, PhD, Jose Ursic-Bedoya, MD, MSc, Georges-Philippe Pageaux, MD, PhD, Denis Mariano-Goulart, MD, PhD, Serge Aho, MD, PhD, and Boris Guiu, MD, PhD

ABSTRACT

Purpose: To identify predictive factors of tumor response, progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and toxicity using three-dimensional (3D) voxel-based dosimetry in patients with intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma (HCC) treated by yttrium-90 (^{90}Y) resin microspheres radioembolization (RE).

Materials and Methods: From February 2012 to December 2015, 45 ^{90}Y resin microspheres RE procedures were performed for HCC (Barcelona Clinic Liver Cancer stage B/C; n = 15/30). Area under the dose-volume histograms (AUDVHs) were calculated from 3D voxel-based dosimetry to measure ^{90}Y dose deposition. Factors associated with tumor control (ie, complete/partial response or stable disease on Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) at 6 months were investigated. PFS and OS analyses were performed (Kaplan-Meier). Toxicity was assessed by occurrence of radioembolization-induced liver disease (REILD).

Results: Tumor control rate was 40.5% (17/42). Complete tumor targeting (odds ratio = 36.97; 95% confidence interval, 1.83–747; $P < .001$) and $AUDVH_{tumor}$ (odds ratio = 1.027; 95% confidence interval, 1.002–1.071; $P = .033$) independently predicted tumor control. $AUDVH_{tumor} \geq 61$ Gy predicted tumor control with 76.5% sensitivity and 75% specificity. PFS and OS in patients with incomplete tumor targeting were significantly shorter than in patients with complete tumor targeting (median PFS, 2.7 months [range, 0.8–4.6 months] vs 7.9 months [range, 2.1–39.5 months], $P < .001$; median OS, 4.5 months [range, 1.4–23 months] vs 19.2 months [range, 2.1–46.9 months], $P < .001$). Patients with incomplete tumor targeting and $AUDVH_{tumor} < 61$ Gy, incomplete tumor targeting and $AUDVH_{tumor} > 61$ Gy, complete tumor targeting and $AUDVH_{tumor} < 61$ Gy, and $AUDVH_{tumor} > 61$ Gy had median PFS of 2.7, 1.8, 6.3, and 12.1 months ($P < .001$). REILD (n = 4; 9.5%) was associated with higher dose delivered to normal liver ($P = .04$).

Conclusions: Complete tumor targeting and ^{90}Y dose to tumor are independent factors associated with tumor control and clinical outcomes.

ABBREVIATIONS

AUDVH = area under the dose-volume histogram, BSA = body surface area, DVH = dose-volume histogram, EBRT = external-beam radiation therapy, HCC = hepatocellular carcinoma, OS = overall survival, PFS = progression-free survival, RE = radioembolization, REILD = radioembolization-induced liver disease, 3D = three-dimensional, TPS = treatment planning system, V = volume, ^{90}Y = yttrium-90

From the Departments of Radiology (C.A., J.D., C.C., B.G.), Digestive Oncology (E.A.), and Hepatology (J.U.-B., G.-P.P.), Saint-Eloi University Hospital, 80 avenue Augustin Fliche, Montpellier 34295, France; Department of Nuclear Medicine (M.K., D.I., D.M.-G.), Guy de Chauliac University Hospital, Montpellier, France; Department of Statistics and Epidemiology (S.A.), University Hospital of Dijon, Dijon, France; Montpellier Cancer Research Institute (B.G.), INSERM U1194, Montpellier, France; and PhyMedExp (D.M.-G.), INSERM U1046, CNRS UMR9214, University of Montpellier, Montpellier, France. Received January 20, 2018; final revision received July 4, 2018; accepted July 5, 2018. **Address correspondence to** B.G.; E-mail: B-guiu@chu-montpellier.fr

M.K. received research grants from DOSIsoft SA (Cachan, France) for this study. None of the other authors have identified a conflict of interest.

Appendix A and Figures E1–E4 can be found by accessing the online version of this article on *www.jvir.org* and clicking on the Supplemental Material tab.

© SIR, 2018

J Vasc Interv Radiol 2018; ■:1–9

https://doi.org/10.1016/j.jvir.2018.07.006

In daily practice, tumor response and clinical outcomes following radioembolization (RE) of hepatocellular carcinoma (HCC) can vary considerably, with excellent results in certain patients and no benefit from treatment in others (1,2). No survival benefit has been demonstrated so far in any phase III trial (3,4). Thus, there is an urgent need to identify predictive factors of efficacy to improve patient selection. Although there are some differences between RE and external-beam radiation therapy (EBRT), experience from the latter could be used to improve RE. Evaluation of dosimetry is central to EBRT and could be an attractive approach to understanding the differences in outcome and response following RE.

Two methods are recommended with RE using resin microspheres to calculate the activity to be injected (5): body surface area (BSA) method and partition model method. The former is semiempiric and considers only tumor and liver volumes (extrapolated from BSA), whereas the latter is based on medical internal radiation dose principles (6) and differentiates 3 discrete vascular compartments—lungs, tumor, and nontumoral liver parenchyma—and takes into account the avidity of each for albumin macroaggregates. However, the partition model method assumes that radiation is homogeneously distributed in each compartment, which actually is not the case. More recently, treatment planning systems (TPSs) have been applied to RE procedures. This approach, which has been used for many years in EBRT, allows three-dimensional (3D) dosimetry at the voxel level. A TPS can provide dose-volume histograms (DVHs) that show and measure the heterogeneity in the distribution of yttrium-90 (^{90}Y) microspheres in the different compartments. This type of dosimetric analysis could be helpful in the field of RE. The aim of this study was to evaluate 3D voxel-based dosimetry using TPS to identify the predictive factors of tumor control, survival, and toxicity in patients with HCC treated by ^{90}Y resin microspheres.

MATERIALS AND METHODS

Patient and Tumor Characteristics

The institutional review board approved this study. Written informed consent was obtained from all patients for treatment and research. From February 2012 to December 2015, all RE procedures using ^{90}Y resin microspheres for unresectable HCC performed in a single institution were analyzed. During this period, 38 patients underwent 45 RE procedures. Two thirds of the procedures (n = 31 of 45) were part of a randomized phase III trial comparing RE and sorafenib (3). Authorization for this ancillary study was obtained from the protocol promoter. Criteria for inclusion were Barcelona Clinic Liver Cancer stage C or Barcelona Clinic Liver Cancer stage B refractory to chemoembolization (ie, no objective response of the treated nodules after 2 sessions of chemoembolization), with preserved liver function (Child-Pugh status $\leq$ B7), Eastern Cooperative Oncology Group stage 0–1, and the absence of significant extrahepatic disease [lung nodules $<$ 1 cm and lymph nodes $<$ 2 cm were allowed as in the SARAH trial protocol (3)]. Patient and tumor characteristics are presented in **Table 1**.

Work-up Procedure

All procedures were performed by interventional radiologists with $>$ 10 years of experience in interventional radiology. The BSA method was used to calculate the required dose in all but 1 patient, who had an optimized dose calculation based on the partition model. More details are available in **Appendix A** (available online on the article's Supplemental Material page at *www.jvir.org*) (5,7–11).

Treatment

In 84% (38 of 45) of cases, the same interventional radiologist performed both the work-up before treatment and the treatment procedure. Procedures were lobar (n = 36), segmental (n = 7), or whole-liver (n = 2) treatments. When the tumor had invaded both lobes, treatment was performed with segmental split injections during the same procedure (n = 5) or sequential lobar treatments (n = 4).

3D Dosimetry on Positron Emission Tomography/Computed Tomography after ^{90}Y Injection

A positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scan was performed within 24 hours after ^{90}Y injection (acquisitions of 2 bed positions, 40 minutes on a Biograph PET/CT [Siemens Healthcare, Erlangen, Germany]) of all procedures. Dosimetry at the voxel level was retrospectively calculated in all patients using a TPS (PLANET Dose; DOSIsoft, Cachan, France). A radiologist with 5 years of experience in liver imaging who was not involved in the treatment procedures manually segmented the liver and tumors of all patients on the baseline CT scan using the AW Workstation (GE Healthcare, Waukesha, Wisconsin) for the purpose of the study. Baseline magnetic resonance imaging (available in 40 of 45 treatments) and imaging follow-up were also used to delineate tumors.

^{90}Y PET/CT images were co-recorded with baseline CT scan images in the TPS by a medical physicist and analyzed together with a nuclear medicine physician specializing (4 years of experience) in RE. Necrosis as a result of previous ablation or transarterial chemoembolization treatments was subtracted from the tumor and liver volume (V) so that only viable tumor and functional nontumoral parenchyma were considered. Treated liver volume ($V_{\text{irradiated liver}}$) was extracted from the TPS considering the lowest relevant isodose curve.

The nontumoral volume within the treated liver volume ($V_{\text{nontumoral irradiated}}$) was obtained by subtracting tumor volume (V_{tumor}) from $V_{\text{irradiated liver}}$ for toxicity assessment. DVHs of each anatomically defined volume (V_{tumor} and $V_{\text{nontumoral irradiated}}$) were obtained. Area under the dose-volume histogram ($AUDVH_{\text{tumor}}$ and $AUDVH_{\text{nontumoral irradiated}}$), expressed in

Table 1. Patient and Tumor Characteristics

Clinical Variable	Value
Treatments, n	45
Patients, n	38
Age, y, median ± SD	64 ± 11
Sex, n (%)	
Male	42 (0.93)
Female	3 (0.07)
Underlying liver disease, n (%)	
Alcohol	20 (0.44)
Hepatitis C	12 (0.27)
Hepatitis B	2 (0.04)
Hemochromatosis	2 (0.04)
Nonalcoholic steatohepatitis	6 (0.13)
Noncirrhotic	3 (0.07)
Child-Pugh score, n (%)	
A5	27 (0.60)
A6	12 (0.27)
B7	6 (0.13)
Performance status/ECOG, n (%)	
0	35 (0.78)
1	10 (0.22)
BCLC classification, n (%)	
B	15 (0.33)
C	30 (0.67)
Tumor distribution, n (%)	
Unifocal/multifocal	10/35 (0.22/0.78)
Unilateral/bilateral	19/26 (0.42/0.58)
Tumor phenotype, n (%)	
Infiltrative	26 (0.58)
Focal/encapsulated	19 (0.42)
Tumor size, cm, mean (range)	5 (2.8–11.44)
Prior therapy, n (%)	
Chemoembolization (transarterial chemoembolization)	23 (0.51)
Resection/ablation	18 (0.40)
Sorafenib	2 (0.04)
Combined treatments	17 (0.38)
None	15 (0.33)
AFP, n (%)	
< 200 ng/mL	36 (0.80)
≥ 200 ng/mL	9 (0.20)
Portal vein invasion	
Yes/no	20/25 (0.44/0.56)
Main	8 (0.18)
Right branch	5 (0.11)
Left branch	5 (0.11)
Segmental	2 (0.04)

AFP = α-fetoprotein; BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.

Gy, was calculated to measure the exposure of each tissue to ^{90}Y radiation (Fig 1a–d). More details are available in Appendix A (available online on the article's Supplemental Material page at *www.jvir.org*) (5,7–11).

Endpoints

Complete Tumor Targeting. Complete tumor targeting was defined as when 100% of V_{tumor} was included in the ^{90}Y-perfused volume ($V_{irradiated\ liver}$) (Fig 1a–d). Four cases of bilateral HCC were treated by 2 separate injections over an interval of 2–4 months. Targeting was considered to be complete when 100% of V_{tumor} was treated after both injections.

Tumor Control. All patients underwent a clinical examination and follow-up imaging with multiphasic CT scan 1, 3, and 6 months after treatment. Tumor control (complete/partial response or stable disease) was assessed on Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (12) after 6 months owing to the initially inflammatory changes and the well-known delayed response following RE (13). In patients who died within 6 months after treatment (n = 13), the most recent available examination was considered (median 2.5 months; range, 1–3 months). The evaluation was performed independently and blindly to clinical and follow-up data by two radiologists (5 and 6 years of experience in liver imaging). Any discordant case was reanalyzed until a consensus was reached. In the 4 cases with bilateral HCC, the response at 6 months to the first treatment was evaluated in the first treated part of the liver only. The response to the second treatment at 6 months was evaluated in the whole liver.

Progression-Free Survival. Progression-free survival (PFS) was defined as the time of the treatment procedure (the first one if repeated treatments) to disease progression or death.

Overall Survival. Overall survival (OS) was defined as the time of the treatment procedure (the first one if repeated treatments) to death (by any cause).

Toxicity. Clinical and biologic data were retrospectively collected at baseline and at 1-month intervals following treatment for up to 3 months. Liver toxicity was assessed clinically (ascites, esophageal varices, hemorrhage, hepatic encephalopathy) and biologically: albumin, total bilirubin, creatinine, international normalized ratio, and Child-Pugh and Model for End-stage Liver Disease scores were calculated. Liver toxicity was documented according to Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 criteria (14). Suspected toxicity was considered to be present in the absence of progressive hepatic disease. Radioembolization-induced liver disease (REILD) was defined according to the definition by Sangro et al (15) (Table 2).

Statistical Analysis

First, mean $AUDVH_{tumor}$ in patients with tumor control was compared with mean $AUDVH_{tumor}$ in patients with progressive disease using the Mann-Whitney test. Then,

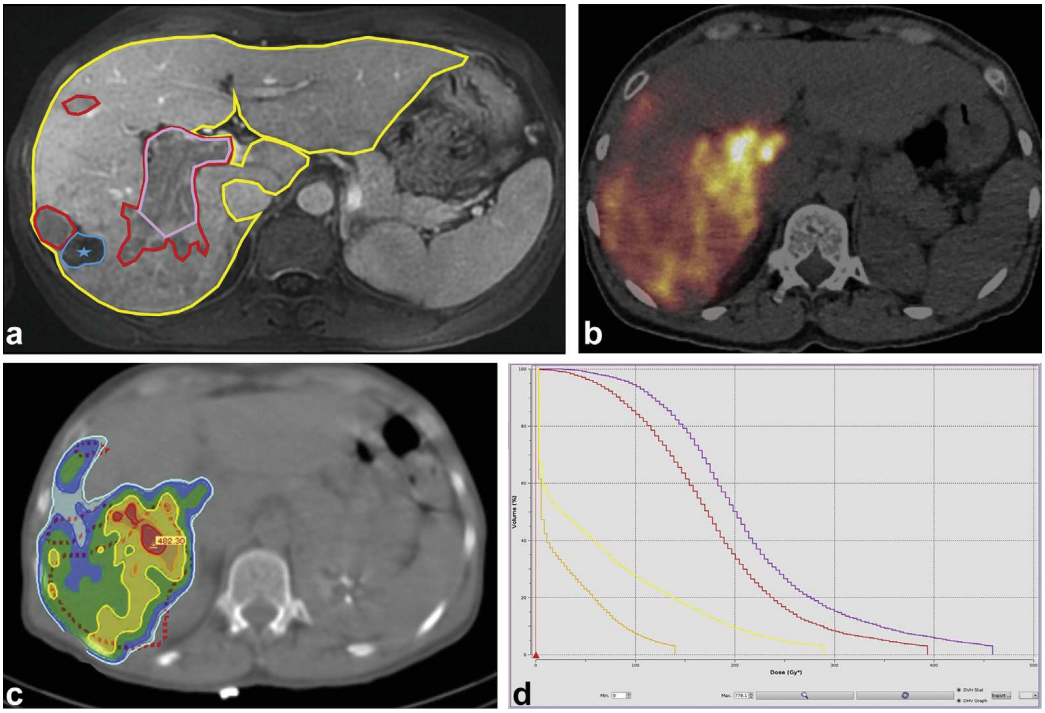

Figure 1. Example of TPS post-processing to obtain 3D voxel-based dosimetry and corresponding DVHs. **(a)** Baseline CT scan with manual segmentation of tumor (red), portal vein invasion (purple), and liver (yellow). We subtracted necrosis owing to previous ablation (blue). **(b)** ^{90}Y PET/CT imaging. **(c)** Screenshot of 3D voxel-based dosimetry with isodose curves on TPS (complete tumor targeting). **(d)** DVHs for tumor (red), portal vein invasion (purple), nontumoral irradiated liver (orange), and whole liver (yellow).

univariate and multivariate logistic regression were performed to compute corresponding odds ratios with 95% confidence intervals. Log-linearity was checked using fractional polynomials. Second, the dose-response relationship was determined using a nonlinear regression model (9). Several theoretical models were evaluated, including log-logistic with 4 or 5 parameters, Gompertz with 3 or 4 parameters, and exponential with 2 or 3 parameters. A model using fractional polynomials was also evaluated. The models were compared using residual variance Akaike information criterion. The most parsimonious model was adopted for these criteria. Receiver operating characteristic analysis was then performed to identify the optimal cutoff (defined by the Youden index) of AUDVH to predict tumor control. Finally, survival curves were estimated using the Kaplan-Meier method and compared using the log-rank test. All analyses were performed using Stata 14 (StataCorp LP, College Station, Texas) and R software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). $P < .05$ was considered to be significant. More details regarding statistical methodology are presented **Appendix A** (available online on the article's Supplemental Material page at *www.jvir.org*).

RESULTS

For dosimetric and survival analysis, 42 procedures in 37 patients were considered (**Fig 2**). More details are available in **Appendix A** (5,7–11) and **Figures E2–E4** (available online on the article's Supplemental Material page at *www.jvir.org*).

Table 2. REILD Criteria as Defined by Sangro et al (15)

4–8 weeks after treatment
Jaundice and ascites
Total bilirubin > 3 mg/dL or > 50 μmol/L
Elevation of GGT or ALP
No significant modification on AST/ALT
No tumor progression
No biliary obstruction

ALT = alanine aminotransferase; ALP = alkaline phosphatase; AST = aspartate aminotransferase; GGT = γ-glutamyltransferase; REILD = radioembolization-induced liver disease.

Complete Tumor Targeting, Tumor Control, and Tumor Dose

Complete targeting was obtained in 60% of cases (n = 25 of 42). All patients with incomplete targeting had disease progression within 6 months. Incomplete targeting (n = 17 of 42) was explained by the following: (*a*) very limited contralateral disease (ie, representing < 5% of total tumor volume) that was not treated to limit radiation exposure in the nontumoral liver (n = 16 of 17); (*b*) too selective treatment (n = 1 of 17) that did not fully cover all HCC nodules. An example of incomplete targeting is illustrated in **Figure E1a–c** (available online on the article's Supplemental Material page at *www.jvir.org*).

The 6-month tumor control rate was 40.5% (n = 17 of 42), including 1 patient with complete response, 12 patients with partial response, and 4 patients with stable disease

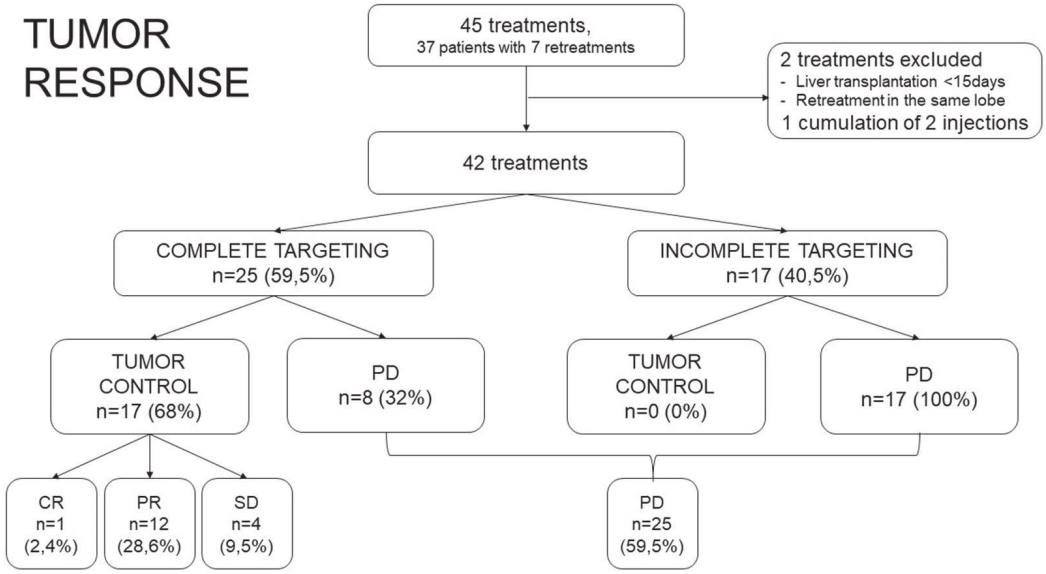

Figure 2. Flow chart showing complete targeting and tumor response. CR = complete response; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.

(Fig 2). Patient and tumor characteristics did not differ between the tumor control and the progressive disease group (Table 3).

The median administered activity calculated using the standard BSA method was 1.16 GBq (range, 0.29–2.11 GBq). The activity injected for the patient according to the partition model was 2.59 GBq. Mean dose deposition in all tumors in patients, represented by $AUDVH_{tumor}$, was 64 Gy ± 39. If only completely targeted patients were considered, the mean $AUDVH_{tumor}$ was significantly higher in the tumor control than in the progressive disease group (92 Gy ± 44 vs 43 Gy ± 18, $P = .0052$). Individual and model DVHs according to tumor control are presented in Figure 3a, b. Model DVHs significantly differed in the progressive disease vs tumor control groups ($P = .01$).

Complete tumor targeting and $AUDVH_{tumor}$ were significantly associated with tumor control on univariate logistic regression analysis, in contrast to age, sex, Child-Pugh status, Barcelona Clinic Liver Cancer stage, α-fetoprotein, multifocality, Eastern Cooperative Oncology Group status, prior therapy, and portal vein invasion. On multivariate analysis, both complete tumor targeting and $AUDVH_{tumor}$ independently predicted tumor control (Table 4). The area under the receiver operating characteristic curve of $AUDVH_{tumor}$ for predicting tumor control was 0.853 (95% confidence interval, 0.696–1). The optimal AUDVH cutoff was 61 Gy resulting in 76.47% sensitivity and 75% specificity for predicting tumor control (Fig E2 [available online on the article's Supplemental Material page at *www.jvir.org*]).

Survival Analysis

Median OS and PFS for the whole population was 10.2 months and 3.1 months, respectively. PFS and OS in patients with incomplete tumor targeting was significantly shorter (median PFS 2.7 months [range, 0.8–4.6 months] and median OS 4.5 months [range, 1.4–23 months]) than in patients with complete tumor targeting (median PFS 7.9 months [range, 2.1–39.5 months] and median OS 19.2 months [range, 2.1–46.9 months]) ($P < .001$ and $P < .001$ respectively) (Fig 4a–c). PFS and OS were significantly longer in patients with tumor control (median PFS 12.1 months vs 3 months, $P < .001$; median OS 24 months vs 6.5 months, $P = .002$) than in patients without tumor control. Patients with incomplete tumor targeting and $AUDVH_{tumor} < 61$ Gy, incomplete tumor targeting and $AUDVH_{tumor} > 61$ Gy, complete tumor targeting and $AUDVH_{tumor} < 61$ Gy, and complete tumor targeting and $AUDVH_{tumor} > 61$ Gy had median PFS of 2.7 months, 1.8 months, 6.3 months, and 12.1 months ($P < .001$) (Fig 4a–c).

Toxicity

Symptoms including fatigue, nausea, and abdominal pain were not examined in this study. No radiation pneumonitis was observed. One case of arterial spasm with gastroduodenal artery reflux occurred leading to duodenal radiation exposure observed on ^{90}Y PET/CT (calculated duodenal dose = 25.3 Gy). The patient presented 1 month after treatment with acute epigastric pain and anorexia owing to a large duodenal bulb ulcer (Forrest III) that was treated medically by high-dose proton pump inhibitors and eradication of *Helicobacter pylori*. Full symptomatic and endoscopic recovery occurred 8 months later.

Liver decompensation owing to RE (considering grade 3 or higher toxicity in tumor-controlled patients) occurred in 5 patients (11.9% of all treatments) (Fig E4 [available online on the article's Supplemental Material page at *www.jvir.org*]). Four patients responded to REILD criteria (9.5% of all treatments), and 1 patient had biliary obstruction. All patients died within 4 months after treatment.

Table 3. Patient Characteristics according to Tumor Control (CR+PR+SD) and Progressive Disease

Characteristic	CR+PR+SD	PD	*P* Value
Number (%)	17 (40)	25 (60)	
Age, y, median ± SD	67.5 ± 8	61.2 ± 12	.09
Sex, n (%)			.64
Male	16 (94)	23 (92)	
Female	1 (6)	2 (8)	
Underlying liver disease, n (%)			
Alcohol	7 (41)	10 (40)	1
Hepatitis C	4 (24)	8 (32)	1
Hepatitis B	2 (12)	0 (0)	1
Hemochromatosis	2 (12)	0 (0)	1
Nonalcoholic steatohepatitis	1 (6)	5 (20)	.37
Noncirrhotic	1 (6)	2 (8)	1
Child-Pugh score, n (%)			
A5	13 (76)	12 (48)	.11
A6	4 (24)	8 (32)	.73
B7	0 (0)	5 (20)	.07
Performance status/ ECOG, n (%)			1
0	13 (76)	18 (72)	
1	4 (24)	7 (28)	
BCLC classification, n (%)			.33
B	8 (47)	7 (28)	
C	9 (53)	18 (72)	
Tumor distribution, n (%)			
Unifocal/multifocal	6 (35)/11 (65)	3 (12)/22 (88)	.12
Unilateral/bilateral	10 (59)/7 (41)	7 (28)/18 (72)	.06
Prior therapy, n (%)			
Chemoembolization (transarterial chemoembolization)	12 (71)	10 (40)	.07
Resection/ablation	9 (53)	6 (24)	.1
Sorafenib	0 (0)	2 (8)	.51
Combined treatments	7 (41)	6 (24)	.31
None	2 (12)	13 (52)	.01
Portal vein invasion, n (%)			
Yes/no	7 (41)/10 (59)	11 (44)/14 (56)	1
Main	2 (12)	6 (24)	
Right branch	2 (12)	2 (8)	
Left branch	1 (6)	3 (12)	
Segmental	2 (12)	0 (0)	

BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer; CR = complete response; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.

Patients with REILD criteria received a mean dose of 78.9 Gy in the nontumoral irradiated liver ($AUDVH_{nontumoral\ irradiated}$) (Table 5), which was significantly greater than the mean dose in patients without REILD criteria (53.8 Gy; $P = .04$). There was no significant difference in the mean volume of nontumoral irradiated liver or in the percentage of irradiated liver parenchyma. Patients with REILD criteria had higher baseline bilirubin levels than patients without (mean 1.73 mg/dL and 1.12 mg/dL, respectively; $P = .04$).

DISCUSSION

This study confirms the importance of tumor targeting when performing RE. Tumor targeting may be incomplete for many reasons, such as difficult catheterization, presence of an extrahepatic feeder, safety considerations to spare the nontumoral liver, and poor patient selection. Cone-beam CT or CT angiography can be of great help as they are during transarterial chemoembolization by providing precise arterial mapping and identifying extrahepatic feeders (16). Although tumor response was recently suggested as a valid endpoint (17), RE has been considered to be only palliative treatment so far. For palliative treatments, tumor control (with a preserved quality of life) remains the main goal (18). For these reasons, tumor control was chosen as the main endpoint.

The second independent criterion predicting tumor control was the dose delivered to the tumor. Many retrospective studies, which have been clearly summarized in a review by Cremonesi et al (19), showed a good correlation between the mean absorbed dose in the tumor and the response to RE. The dose threshold to predict tumor control was 61 Gy for AUDVH with a specificity and sensitivity of 75%. This is difficult to compare with other studies because of different dose calculation methods or different endpoints. For example, in a similar population (n = 73 patients), Strigari et al (20) used ^{90}Y bremsstrahlung imaging to calculate mean tumor dose and showed that a 110-Gy threshold led to objective response in 74% of patients. All patients in the present study underwent imaging after treatment with PET/CT, which provides higher spatial resolution and more accurate quantitative data than ^{90}Y bremsstrahlung single photon emission computed tomography (SPECT) imaging (21). Imaging and quantification after ^{90}Y treatment is an exceptional situation in radio-oncology, as, in contrast to EBRT, it gives an overview of the dose deposition in tissue and allows a direct evaluation of dose effect.

Many authors more recently have focused on evaluation of DVHs. In contrast to the partition model, which incorrectly assumes that there is a uniform dose distribution, DVH analysis takes into account the heterogeneous deposition of ^{90}Y microspheres (22). Kao et al (23) introduced the notion of D70 (the minimum absorbed dose delivered to 70% of the tumor), which is already used in EBRT, and V100 (the percentage of the tumor volume receiving $\geq$ 100 Gy). Based on a very small cohort (n = 7 patients with HCC), they found that a complete response was generally obtained when D70 was > 100 Gy. In a small cohort of 26 patients, Fowler et al (24) presented a DVH graph that was similar to ours in both primary and secondary liver tumors with ^{90}Y PET/magnetic resonance imaging 3D dosimetry. This study analyzed only the mean dose and D70 and found

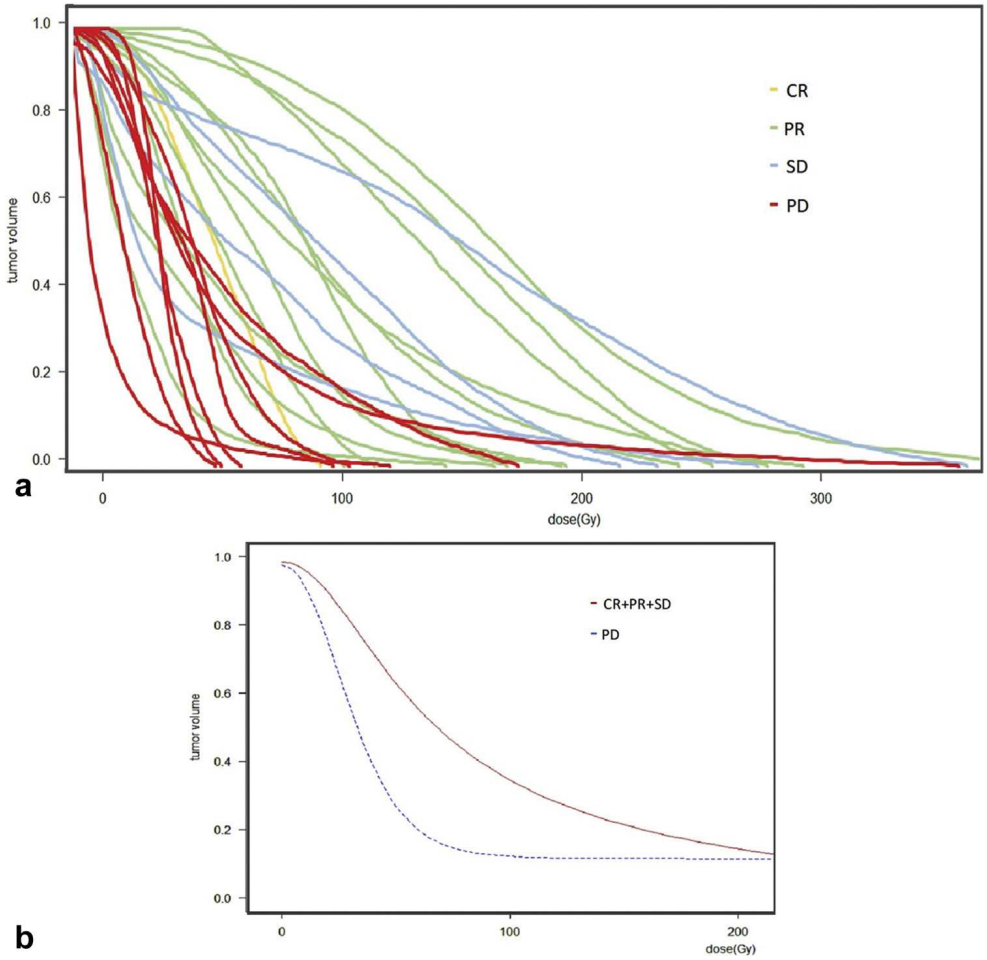

Figure 3. **(a)** DVHs of all 25 patients with complete targeting. **(b)** Model DVHs of tumor control vs progressive group ($P = .01$). CR = complete response; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.

Table 4. Univariate and Multivariate Analysis of Tumor Control

	Univariate		*P* Value	Multivariate		*P* Value
	OR	95% CI		OR	95% CI	
Age	1.069	0.993–1.152	.078			
Complete targeting	60.790	3.01–1227.16	< .001*	36.97	1.83–747.6	< .001*
$AUDVH_{tumor}$	1.043	1.017–1.083	.008*	1.027	1.002–1.071	.0325*
Sex	1.391	0.116–16.677	.794			
Child (B vs A)	0.25	0.158–2.426	.232			
AFP (≥ 200 ng/mL vs < 200 ng/mL)	0.71	0.32–2.182	.118			
Multifocal/unifocal	0.25	0.051–1.217	.086			
Portal vein invasion	0.694	0.195–2.472	.573			
Prior treatment	3.67	0.823–16.332	.088			
BCLC (C vs B)	0.72	0.23–2.387	.489			
ECOG (1 vs 0)	0.58	0.168–1.87	.399			

AFP = α-fetoprotein; AUDVH = area under the dose-volume histogram; BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; OR = odds ratio.
*Statistically significant.

that responders significantly differed from nonresponders except for patients with HCC given the small population size. AUDVH mathematically provides a better reflection of the actual dose received by the tumor than the commonly used mean dose, which does not take into account the heterogeneity of dose deposition. Of 42 cases, 3 were identified with poor agreement between AUDVH and the mean dose (overestimation by 200% using the mean dose).

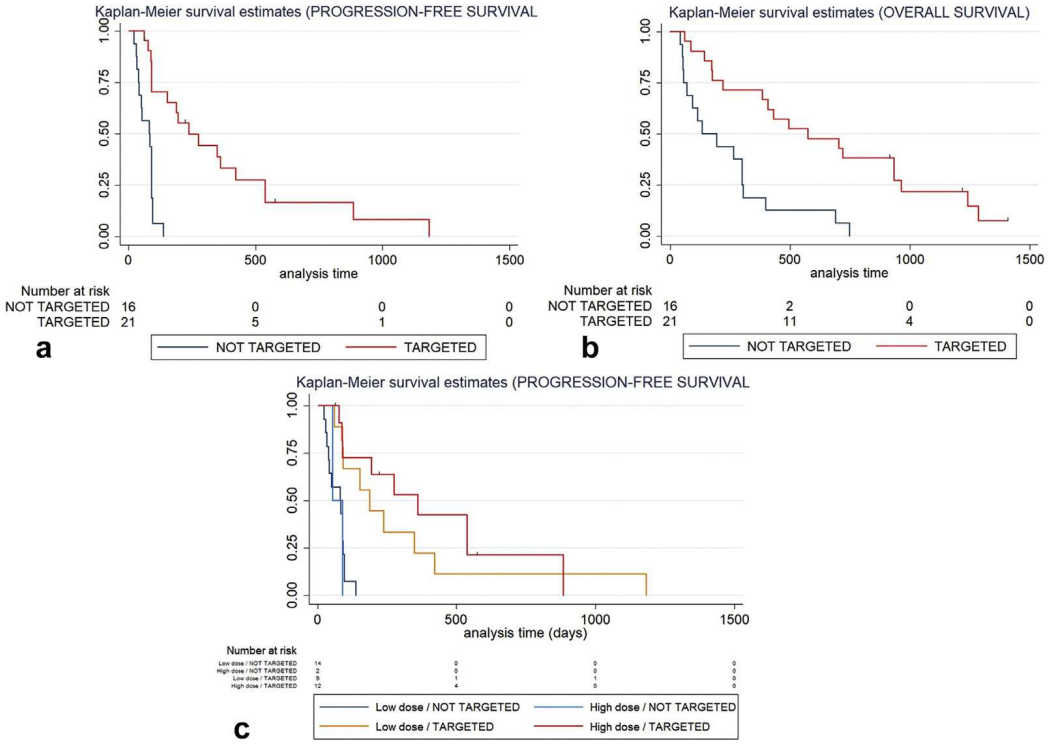

Figure 4. Kaplan-Meier estimates. **(a)** PFS in patients with complete vs incomplete tumor targeting ($P < .001$). **(b)** OS in patients with complete vs incomplete tumor targeting ($P = .001$). **(c)** PFS in patients depending on tumor targeting and a 61-Gy cutoff for $AUDVH_{tumor}$ ($P < .001$).

Because of the importance of complete targeting and tumor dose, special attention must be paid to toxicity. REILD is the critical level of toxicity in RE that results in severe and sometimes fatal consequences (15). Because most HCCs occur in patients with cirrhosis, it is difficult to determine whether liver decompensation is due to natural worsening of underlying liver function, disease progression, or treatment. Any adverse events that occurred within 3 months after treatment in the absence of tumor progression were considered to be treatment-related adverse events (25). Liver decompensation was defined as grade 3 or greater toxicity in Common Terminology Criteria for Adverse Events, resulting in a rate of toxicity of 11.9% (n = 5 of 42), which is close to the 8.5% reported by Garin et al (25) (n = 6 of 71) using the same definition. REILD occurred in 9.5% of patients (n = 4 of 42) in the present study, which is higher than the reported incidence rate of 0%–4% in large RE cohorts with mixed tumor types (15). However, if only HCC occurring in cirrhotic patients is considered, REILD was reported at a similar rate as in our study in the study by Gil-Alzugaray et al (26) (9.3% in 260 patients with comparable characteristics).

Normally, REILD should be related to both the percentage of treated liver and the dose delivered to the nontumoral liver. Although no difference was observed in nontumoral treated volumes, there was a higher dose deposition in the nontumoral liver in patients with REILD compared with others ($P = .04$). The dose in the nontumoral liver was > 58 Gy in all patients with REILD. In EBRT (27), 55 Gy is the limit for one third of total liver irradiation (which is comparable to RE in the left lobe) and 45 Gy for two thirds of the total liver (approximately equal to the right lobe) with a 50% probability of significant liver toxicity. In a previous study evaluating RE with resin microspheres for HCC, a dose > 52 Gy was associated with a 50% probability of complications based on the linear-quadratic radiobiologic model (20).

Table 5. REILD versus No REILD Dose and Volume in Nontumoral Irradiated Liver

Disease Controlled	No REILD	REILD	*P* Value
Number	14	4	
AUDVH nontumoral irradiated, Gy, mean	53.84	78.91	.04
Volume nontumoral irradiated, cm^3, mean	484	441	NS
Volume non tumoral irradiated, %, mean	32	30	NS

AUDVH = area under the dose-volume histogram; NS = not significant; REILD = radioembolization-induced liver disease.

This study has several limitations, including its retrospective design and its low number of patients. Also, evaluation of Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors may be difficult because of inflammatory response, ill-defined boundaries in infiltrative disease, and previously treated HCC with necrotic areas. This is the reason tumor control, which is easier to define, was chosen as the main endpoint. Heterogeneous dose calculation methodology was used, as all patients except 1 were treated based on BSA

method. Additionally, the BSA method may result in underdosing tumors, as previously demonstrated (28,29). Finally, this study focused only on the delivered dose based on ^{90}Y PET/CT. Although this makes it possible to evaluate actual delivered doses, dose prediction based on macroaggregated albumin SPECT results is crucial. However, the ability of macroaggregated albumin SPECT to actually predict the delivered dose is still a subject of debate in the literature (30).

In conclusion, complete tumor targeting and 3D voxel-based tumor dose represented by $AUDVH_{tumor}$ are independent factors associated with tumor control and clinical outcomes. Data collection regarding both complete targeting and tumor dose should be encouraged in ^{90}Y RE studies to validate these potential predictive factors.

REFERENCES

1. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona Clinic Liver Cancer stages: a European evaluation. Hepatology 2011; 54:868–878.
2. Salem R, Gordon AC, Mouli S, et al. Y90 radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2016; 151: 1155–1163.e2.
3. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18:1624–1636.
4. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, et al. SIRveNIB: selective internal radiation therapy versus sorafenib in Asia-Pacific patients with hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2018; 36:1913–1921.
5. Lau WY, Kennedy AS, Kim YH, et al. Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 82:401–407.
6. Ho S, Lau WY, Leung TWT, et al. Partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in treating hepatic tumours. Eur J Nucl Med 1996; 23:947–952.
7. Bolch WE, Bouchet LG, Robertson JS, et al. MIRD pamphlet No. 17: the dosimetry of nonuniform activity distributions—radionuclide S values at the voxel level. Medical Internal Radiation Dose Committee. J Nucl Med 1999; 40:11S–36S.
8. D'Arienzo M, Chiaramida P, Chiacchiararelli L, et al. 90Y PET-based dosimetry after selective internal radiotherapy treatments. Nucl Med Commun 2012; 33:633–640.
9. Ritz C, Baty F, Streibig JC, Gerhard D. Dose-response analysis using R. PLoS One 2015; 10:e0146021.
10. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986; 1:307–310.
11. Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. Biometrics 1989; 45:255–268.
12. European Association for the Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012; 56:908–943.
13. Atassi B, Bangash AK, Bahrani A, et al. Multimodality imaging following 90Y radioembolization: a comprehensive review and pictorial essay. Radiographics 2008; 28:81–99.
14. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. CTCAE_4.03_2010-06-14.xls. Available at: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html. Accessed June 14, 2010.
15. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors. Cancer 2008; 112:1538–1546.
16. Bapst B, Lagadec M, Breguet R, Vilgrain V, Ronot M. Cone beam computed tomography (CBCT) in the field of interventional oncology of the liver. Cardiovasc Intervent Radiol 2016; 39:8–20.
17. Riaz A, Gabr A, Abouchaleh N, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma: statistical confirmation of improved survival in responders by landmark analyses. Hepatology 2018; 67:873–883.
18. Salem R, Gilbertsen M, Butt Z, et al. Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11: 1358–1365.e1.
19. Cremonesi M, Chiesa C, Strigari L, et al. Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective. Front Oncol 2014; 4:210.
20. Strigari L, Sciuto R, Rea S, et al. Efficacy and toxicity related to treatment of hepatocellular carcinoma with 90Y-SIR spheres: radiobiologic considerations. J Nucl Med 2010; 51:1377–1385.
21. Elschot M, Vermolen BJ, Lam MG, de Keizer B, van den Bosch MA, de Jong HW. Quantitative comparison of PET and Bremsstrahlung SPECT for imaging the in vivo yttrium-90 microsphere distribution after liver radioembolization. PLoS One 2013; 8:e55742.
22. Lea WB, Tapp KN, Tann M, Hutchins GD, Fletcher JW, Johnson MS. Microsphere localization and dose quantification using positron emission tomography/CT following hepatic intraarterial radioembolization with yttrium-90 in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol 2014; 25:1595–1603.
23. Kao YH, Steinberg JD, Tay YS, et al. Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT—part 2: dose-response and tumor predictive dosimetry for resin microspheres. EJNMMI Res 2013; 3:57.
24. Fowler KJ, Maughan NM, Laforest R, et al. PET/MRI of hepatic 90Y microsphere deposition determines individual tumor response. Cardiovasc Intervent Radiol 2016; 39:855–864.
25. Garin E, Lenoir L, Edeline J, et al. Boosted selective internal radiation therapy with 90Y-loaded glass microspheres (B-SIRT) for hepatocellular carcinoma patients: a new personalized promising concept. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013; 40:1057–1068.
26. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Iñarrairaegui M, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. Hepatology 2013; 57:1078–1087.
27. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21:109–122.
28. Kao YH, Tan EH, Ng CE, Goh SW. Clinical implications of the body surface area method versus partition model dosimetry for yttrium-90 radioembolization using resin microspheres: a technical review. Ann Nucl Med 2011; 25:455–461.
29. Chang TT, Bourgeois AC, Balius AM, Pasciak AS. Treatment modification of yttrium-90 radioembolization based on quantitative positron emission tomography/CT imaging. J Vasc Interv Radiol 2013; 24:333–337.
30. Garin E, Rolland Y, Laffont S, Edeline J. Clinical impact of 99mTc-MAA SPECT/CT-based dosimetry in the radioembolization of liver malignancies with 90Y-loaded microspheres. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016; 43: 559–575.

APPENDIX A. MATERIALS AND METHODS

Work-up Procedure

All patients underwent arteriography before treatment (work-up) to prepare and simulate the ^{90}Y injection that was performed 1–2 weeks later during the treatment procedure. The same interventional radiologist who performed the work-up performed the treatment procedure in 84% of cases (n = 38 of 45). The operators used the same catheter, microcatheters, and position of injection during both work-up and treatment procedures except in 3 cases (an additional embolization was needed in 1 case, and a better injection position was found during treatment in 2 cases). All procedures (whole-liver treatments) were lobar or segmental treatments except 2. When the tumor had invaded both lobes, treatment was performed with split injections during the same procedure (n = 5) or sequential lobar treatments (n = 4).

Whole-body planar scintigraphy and hepatic SPECT/CT (Infinia Hawkeye 4; GE Healthcare) were performed within 1 hour after the technetium-99m macroaggregated albumin injection to calculate lung shunt fraction, exclude any extrahepatic deposition, and estimate intrahepatic radiopharmaceutical distribution. The BSA method was used to calculate the required dose as follows: Activity (GBq) = $[(\text{BSA} - 0.2) + (V_{\text{tumor lobe}}/V_{\text{lobe}})] \times (V_{\text{lobe}}/V_{\text{liver}})$, with BSA ($m^2$) = $0.20247 \times \text{height}^{0.725}(m) \times \text{weight}^{0.425}(kg)$, and according to volumes of tumor in the treated lobe (V_{tumor}) and treated lobe (V_{lobe}) and total liver (V_{liver}). RE was contraindicated if the liver-to-lung shunt would result in > 25 Gy to the lungs (5). The activity calculation for repeated treatments was based on the same method with no dose reductions.

3D Dosimetry on PET/CT after ^{90}Y Injection

A PET/CT scan was performed within 24 hours after ^{90}Y injection (acquisitions of 2 bed positions, 40 minutes on a Biograph PET/CT) of all procedures. The delay between ^{90}Y RE and PET/CT was entered in the TPS for each treatment to consider ^{90}Y radiation decay. The PET reconstruction parameters used for RE dosimetry were 3D ordered-subset expectation maximization reconstruction algorithm with point spread function compensation, attenuation correction, Gaussian filter, 1 iteration/8 subsets, 128 × 128 matrix, and voxel size of 5.3 × 5.3 × 3.4 mm. Tumors < 1 cm were not considered for dose assessment because of partial volume effects in PET/CT imaging. 3D dosimetry was calculated in each case using a kernel convolution algorithm at a voxel level, based on the medical internal radiation dose formalism detailed in the Pamphlet No. 17 (7,8).

Statistical Analysis

Categorical variables were described by percentage. Continuous variables were expressed as mean ± SD or median (range). Group comparisons were made using Fisher exact test for categorical variables and a 2-sided *t* test or Kruskal-Wallis test as appropriate for continuous variables. Survival curves were estimated using the Kaplan-Meier method and compared using log-rank tests.

First, we compared mean $\text{AUDVH}_{\text{tumor}}$ in patients with tumor control versus progressive disease using the Mann-Whitney test. Then, univariate and multivariate logistic regression were performed to compute corresponding odds ratios (with 95% confidence intervals). Log linearity was checked using fractional polynomials. Second, the dose-response relationship was determined using a nonlinear regression model (9). Several theoretical models were evaluated, including log-logistic with 4 or 5 parameters, Gompertz with 3 or 4 parameters, and exponential with 2 or 3 parameters. A model using fractional polynomials was also evaluated. The models were compared using residual variance Akaike information criterion. The most parsimonious model was adopted for these criteria. Third, Pearson correlation coefficient (and 95%confidence interval) was calculated between $\text{AUDVH}_{\text{tumor - PVI}}$ and $\text{AUDVH}_{\text{PVI}}$. Agreement was estimated using the 95% limit-of-agreement method developed by Bland and Altman (10). We also determined Lin's concordance coefficient correlation (ρc) (11), which combines the measurements of precision and accuracy to determine whether the observed data deviate significantly from the line of perfect concordance (ie, the 45° line). Receiver operating characteristic analysis was performed to identify the optimal cutoff (defined by the Youden index) of AUDVH to predict tumor control. Finally, survival curves were estimated using the Kaplan-Meier method and compared using the log-rank test. All analyses were performed using Stata 14 and R software. $P < .05$ was considered to be significant.

RESULTS

Two procedures were excluded because 1 patient underwent liver transplantation 2 weeks after treatment making it impossible to perform response and toxicity evaluations, and 1 patient had 2 repeated injections in the same lobe. Another patient had a large HCC on the Cantlie line that was vascularized from both the right and the left hepatic arteries. This was treated by 2 separate injections over a 2-month interval. No significant overlap of the 2 injections was identified on ^{90}Y PET, and complete tumor targeting was obtained, so we analyzed both injections as a single treatment based on fusion of the 2 ^{90}Y PET/CT acquisitions. Tumor recurrence occurred in the nontreated liver of 2 patients 9 and 14 months after the first treatment, respectively. Each treatment was considered independently as if it had been for different patients. Consequently, 42 procedures were considered for dosimetric analysis, and 37 patients were considered for survival analysis. None of the patients received sorafenib or any targeted therapy or immunotherapy during the selective internal radiation therapy procedure.

Dose to Portal Vein Invasion

Portal vein invasion (PVI) was segmented from the main portal vein to the sectorial portal branches before segmental bifurcations. Thus, the 3 volumes (V_{liver}, V_{tumor}, and V_{PVI}) were imported into the TPS. $V_{tumor\ -\ PVI}$ represented the tumor volume without venous invasion and was obtained by subtracting V_{PVI} from V_{tumor}. DVHs of each anatomically defined volume (V_{tumor}, V_{PVI}, and their subtraction $V_{tumor\ -\ PVI}$) were obtained. AUDVHs ($AUDVH_{tumor}$, $AUDVH_{PVI}$, $AUDVH_{tumor\ -\ PVI}$), expressed in Gy, were calculated to measure the exposure of each tissue to ^{90}Y radiation. Dose delivered to PVI ($AUDVH_{PVI}$) and dose delivered to the tumor ($AUDVH_{tumor\ -\ PVI}$) were both highly correlated ($r = 0.82$; $P < .001$) and concordant ($\rho c = 0.802$; $P < .001$) (Fig E3). On Bland-Altman analysis, 93.75% (15 of 16) of points were within the limits of agreement.

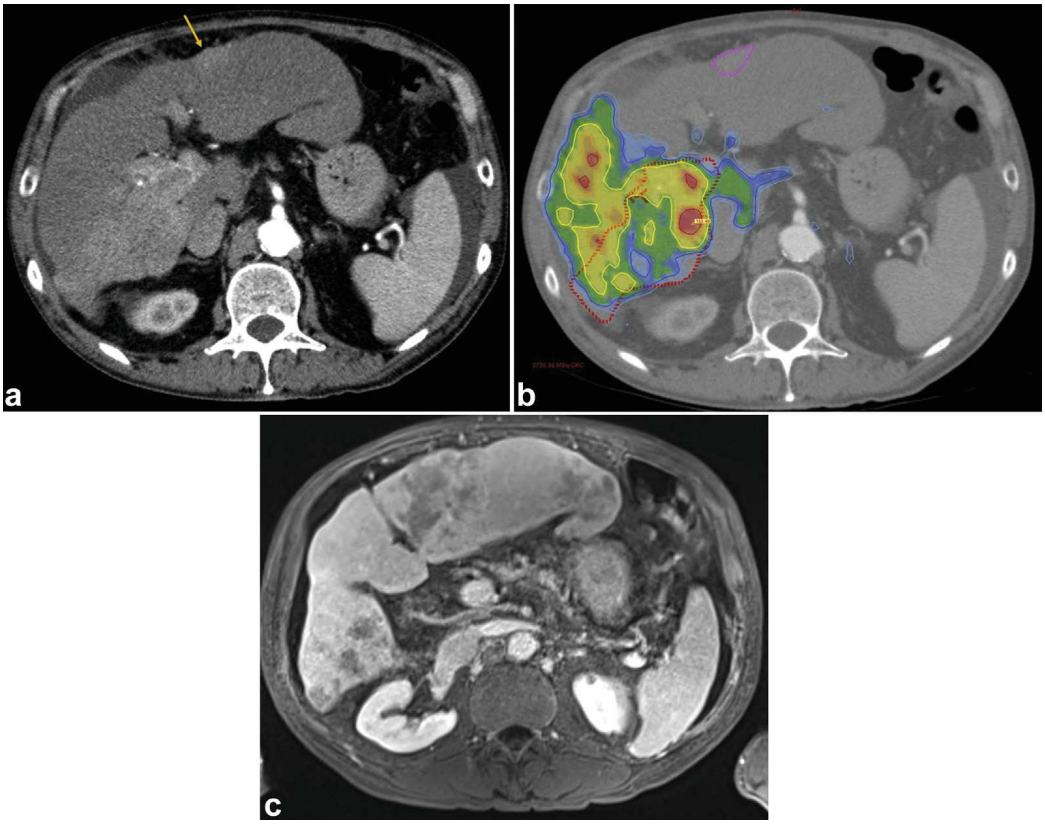

Figure E1. Example of incomplete targeting (limited contralateral disease). **(a)** Baseline CT scan with infiltrative HCC in the right lobe with right portal vein invasion and a small HCC nodule in the left lobe (arrow). **(b)** ^{90}Y PET/CT performed after RE in the right liver lobe shows good targeting of both infiltrative HCC and right portal vein invasion. **(c)** Magnetic resonance imaging performed 6 months after RE shows partial response in the right lobe but great progression of HCC in the left lobe.

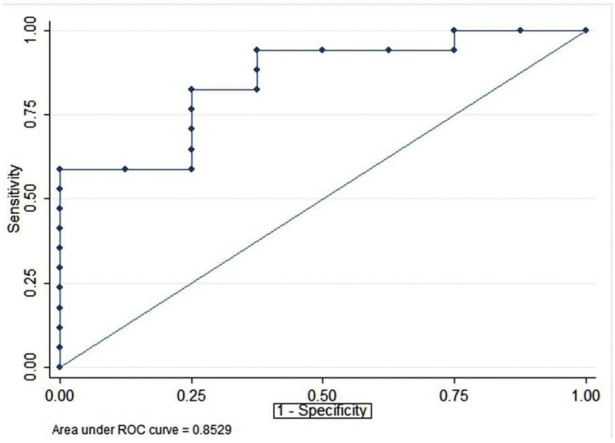

Figure E2. Receiver operating characteristic analysis for AUDVH to predict tumor control. ROC = receiver operating characteristic.

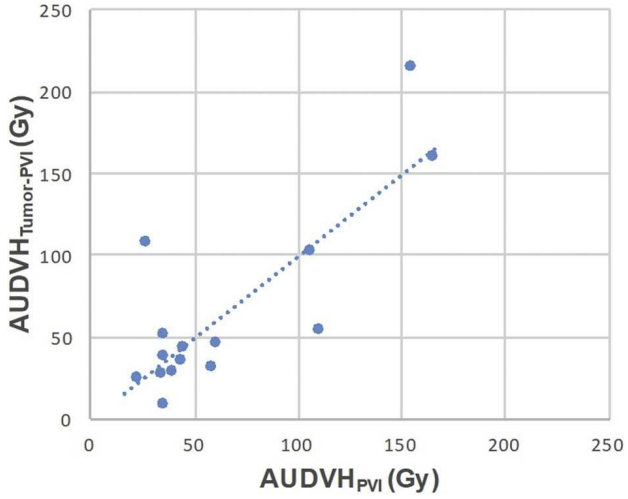

Figure E3. Correlation between the dose delivered to portal vein invasion ($AUDVH_{PVI}$) vs the tumor ($AUDVH_{tumor - PVI}$) ($r = 0.82$; $P < .001$).

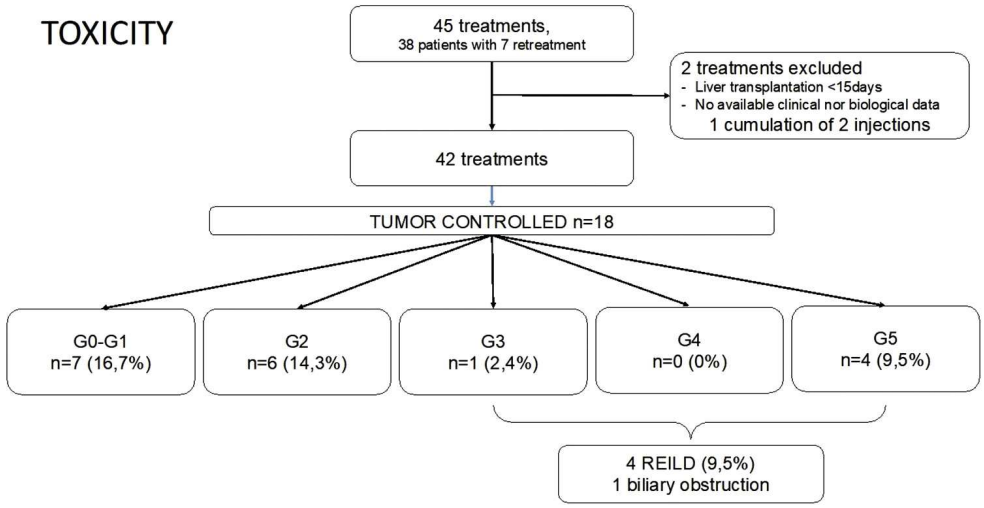

Figure E4. Flow chart showing Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 grading of patients with tumor controlled and REILD. G = grade.

Downloaded from jnm.snmjournals.org by INSERM DISC-IST on August 10, 2018. For personal use only.

Retrospective Voxel-Based Dosimetry for Assessing the Ability of the Body-Surface-Area Model to Predict Delivered Dose and Radioembolization Outcome

Marilyne Kafrouni[1–3], Carole Allimant[4], Marjolaine Fourcade[1], Sébastien Vauclin[2], Julien Delicque[4], Alina-Diana Ilonca[1], Boris Guiu[3,4], Federico Manna[5], Nicolas Molinari[3,5], Denis Mariano-Goulart[1,3,6], and Fayçal Ben Bouallègue[1,3,6]

[1]Department of Nuclear Medicine, Montpellier University Hospital, Montpellier, France; [2]DOSIsoft SA, Cachan, France; [3]University of Montpellier, Montpellier, France; [4]Department of Radiology, Montpellier University Hospital, Montpellier, France; [5]Department of Medical Information, Montpellier University Hospital, Montpellier, France; and [6]PhyMedExp, INSERM-CNRS, Montpellier University, Montpellier, France

The aim of this study was to quantitatively evaluate the ability of the body-surface-area (BSA) model to predict tumor-absorbed dose and treatment outcome through retrospective voxel-based dosimetry. **Methods:** Data from 35 hepatocellular carcinoma patients with a total of 42 ^{90}Y-resin microsphere radioembolization treatments were included. Injected activity was planned with the BSA model. Voxel dosimetry based on ^{99m}Tc-labeled macroaggregated albumin SPECT and ^{90}Y-microsphere PET was retrospectively performed using a dedicated treatment planning system. Average dose and dose–volume histograms (DVHs) of the anatomically defined tumors were analyzed. The selected dose metrics extracted from DVHs were minimum dose to 50% and 70% of the tumor volume and percentage of the volume receiving at least 120 Gy. Treatment response was evaluated 6 mo after therapy according to the criteria of the European Association for the Study of the Liver. **Results:** Six-month response was evaluated in 26 treatments: 14 were considered to produce an objective response and 12 a nonresponse. Retrospective evaluation of ^{90}Y-microsphere PET–based dosimetry showed a large interpatient variability with a median average absorbed dose of 60 Gy to the tumor. In 62% (26/42) of the cases, tumor, nontumoral liver, and lung doses would have complied with the recommended thresholds if the injected activity calculated by the BSA method had been increased. Average doses, minimum dose to 50% and 70% of the tumor volume, and percentage of the volume receiving at least 120 Gy were significantly higher in cases of objective response than in nonresponse. **Conclusion:** In our population, average tumor-absorbed dose and DVH metrics were associated with tumor response. However, the activity calculated by the BSA method could have been increased to reach the recommended tumor dose threshold. Tumor uptake, target and nontarget volumes, and dose distribution heterogeneity should be considered for activity planning.

Key Words: dosimetry; ^{90}Y-microspheres; radioembolization; BSA; hepatocellular carcinoma

J Nucl Med 2018; 59:1289–1295
DOI: 10.2967/jnumed.117.202937

Today, for ^{90}Y-resin microspheres (SIR-Spheres; SIRTeX Medical), 3 activity-planning methods are recommended by the manufacturer: the empiric model, the body-surface-area (BSA) model, and the partition model (*1,2*). The empiric model recommends exclusively 3 values of activity based on tumor involvement. The BSA method, which has been historically used for chemotherapy, is based on patient surface area and tumor involvement but neglects the tumor-to-normal liver (T/N) uptake ratio. The partition model, which is based on the MIRD principles and is considered more accurate and personalized, accounts for tumor avidity but assumes a uniform dose distribution in the tumor. Despite its semiempiric nature, the BSA method is the most widely used so far because of its simplicity.

Many authors have discussed BSA-model limitations, emphasizing the lack of correlation with liver volume, tumor avidity, and absorbed dose and recommending more accurate and personalized methods (*3–6*). However, these limitations have not been quantitatively addressed with a voxel-based dosimetry. This study was a retrospective 3-dimensional voxel-based dosimetry analysis of a hepatocellular carcinoma population treated by ^{90}Y-microsphere radioembolization with injected activity planned using the BSA-method calculation. The aim was to quantitatively evaluate the ability of the BSA method to predict tumor-absorbed dose and treatment outcome.

MATERIALS AND METHODS

Patient Characteristics

This study included 35 patients with unresectable hepatocellular carcinoma at our institution who underwent 42 treatments by radioembolization with ^{90}Y-resin microspheres from February 2012 to December 2015. Of these 35 patients, 23 were included in the "Sorafenib Versus Radioembolization in Advanced Hepatocellular Carcinoma" protocol. Authorization for an ancillary study was obtained from the principal investigator. All patients gave written informed consent to treatment and to retrospective analysis of their clinical and imaging data for research purposes. All procedures were performed in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and the Declaration of Helsinki.

The baseline characteristics for the treatments are reported in Table 1. In an individual patient, treatments targeting the right and left lobes separately or sequential treatments at more than a 6-mo interval were considered distinct procedures. There were 1 whole-liver, 35 lobar,

Received Sep. 27, 2017; revision accepted Dec. 30, 2017.
For correspondence or reprints contact: Marilyne Kafrouni, Nuclear Medicine Department, Gui de Chauliac University Hospital, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5, France.
E-mail: marilyne.kafrouni@gmail.com
Published online Mar. 15, 2018.
COPYRIGHT © 2018 by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.

Downloaded from jnm.snmjournals.org by INSERM DISC-IST on August 10, 2018. For personal use only.

TABLE 1
Baseline Characteristics for 42 Treatments

Clinical variable	Data
Mean age ± SD (y)	64 ± 11
Sex (*n*)	
Male	39
Female	3
WHO performance status (*n*)	
0	32
1	10
BCLC classification (*n*)	
B	14
C	28
Child classification (*n*)	
A5	24
A6	12
B7	6
Prior local therapy* (*n*)	
Yes	27
No	15
Tumor morphology (*n*)	
Infiltrative	21
Nodular	21
Portal vein thrombosis (*n*)	
Yes	21
No	21
Lesions > 2 cm (*n*)	
1	22
2–4	13
≥5	7
Tumor burden (%)	
<25	33
25–50	7
>50	2

*Chemoembolization or radiofrequency ablation.
WHO = World Health Organization; BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer.

and 6 segmental treatments. A retrospective dosimetric study was conducted on the 42 radioembolization sessions.

^{99m}Tc-Labeled Macroaggregated Albumin (^{99m}Tc-MAA) Imaging and Activity Planning

^{99m}Tc-MAA was injected into the hepatic artery as a ^{90}Y-microsphere surrogate. Planar and SPECT/CT images were acquired within an hour. This simulation step was used to estimate lung shunt fraction and to verify right targeting and absence of extrahepatic deposition.

SPECT/CT data were acquired using an Infinia Hawkeye IV (GE Healthcare) with the following parameters: spectroscopic window at 140 keV ± 10%, 32 projections, 25 s/projection, 128 × 128 matrix, 4.4 × 4.42 × 4.42 mm voxels, and low-energy high-resolution collimator. SPECT data were reconstructed on a Xeleris 3.0562 workstation (GE Healthcare) using ordered-subset expectation maximization with 5 iterations and 8 subsets, and attenuation and scatter were corrected using standard commercial solutions (GE Healthcare).

Activity was planned by using the ^{90}Y-microsphere manufacturer recommendations at that time. Following the most recent method proposed by Kennedy et al. (*7*), the BSA model was applied according to the type of treatment. For total liver treatment,

$$\text{Activity (GBq)} = \text{BSA} - 0.2 + \frac{V_{\text{tumor}}}{V_{\text{total liver}}};$$

for lobar treatment,

$$\text{Activity (GBq)} = \left(\text{BSA} - 0.2 + \left(\frac{V_{\text{tumor lobe}}}{V_{\text{total lobe}}}\right)\right) \times \left(\frac{V_{\text{total lobe}}}{V_{\text{total liver}}}\right);$$

and for segmental treatment,

$$\text{Activity(GBq)} = \left(\text{BSA} - 0.2 + \left(\frac{V_{\text{tumor segment}}}{V_{\text{total segment}}}\right)\right) \times \left(\frac{V_{\text{total segment}}}{V_{\text{total liver}}}\right),$$

where BSA (m^2) = 0.20247 × height$^{0.725}$ (m) × weight$^{0.425}$ (kg), V_{tumor} = tumor volume, $V_{\text{tumor lobe}}$ = tumor volume in treated lobe, $V_{\text{total lobe}}$ = lobe volume including tumor, $V_{\text{tumor segment}}$ = tumor volume in treated segment, $V_{\text{total segment}}$ = segment volume including tumor, and $V_{\text{total liver}}$ = total liver volume including tumor. These volumes were previously defined by radiologists on contrast-enhanced CT or MRI.

Lung shunt fraction was evaluated using anterior and posterior planar scans. A dose to the lungs of more than 25 Gy or the presence of significant focal extrahepatic uptake was considered a contraindication to treatment.

^{90}Y-Microsphere Imaging

^{90}Y-microsphere distribution was controlled for each treatment session by a PET/CT examination on the next day. Liver-centered PET/CT acquisitions were performed on a Biograph non–time-of-flight PET/CT device (Siemens Healthcare) for a total scan duration of 40 min. The PET reconstruction parameters for posttreatment dosimetry were 3-dimensional ordered-subset expectation maximization (1 iteration, 8 subsets) with point-spread-function compensation, attenuation correction, gaussian postfiltering of 4 mm in full width at half maximum, a 128 × 128 matrix, and a voxel size of 5.3 × 5.3 × 3.4 mm.

Retrospective Dosimetry

Retrospective ^{99m}Tc-MAA SPECT– and ^{90}Y-microsphere PET–based voxel dosimetry was performed using a treatment-planning system (PLANET Dose; DOSIsoft SA) following a process similar to the one used in external-beam radiation therapy (Fig. 1).

The first step was the anatomic segmentation of target volumes (considered one global unique volume) and whole-liver volume on contrast-enhanced CT or MR images by a single radiologist using the diagnostic workstation available in the radiology department (AW Workstation; GE Healthcare). When relevant (n = 2), any necrotic (i.e., nonenhancing) area was subtracted from the tumor volume to assess dose in the viable tumor only. Contours were then imported as RT-Struct sets in the treatment-planning system. Lesions smaller than 2 cm were not considered for dose assessment in order to limit bias induced by the partial-volume effect. The nontumoral liver (NTL) volume was defined in the treatment-planning system by subtracting the tumor volume from the total liver volume.

Downloaded from jnm.snmjournals.org by INSERM DISC-IST on August 10, 2018. For personal use only.

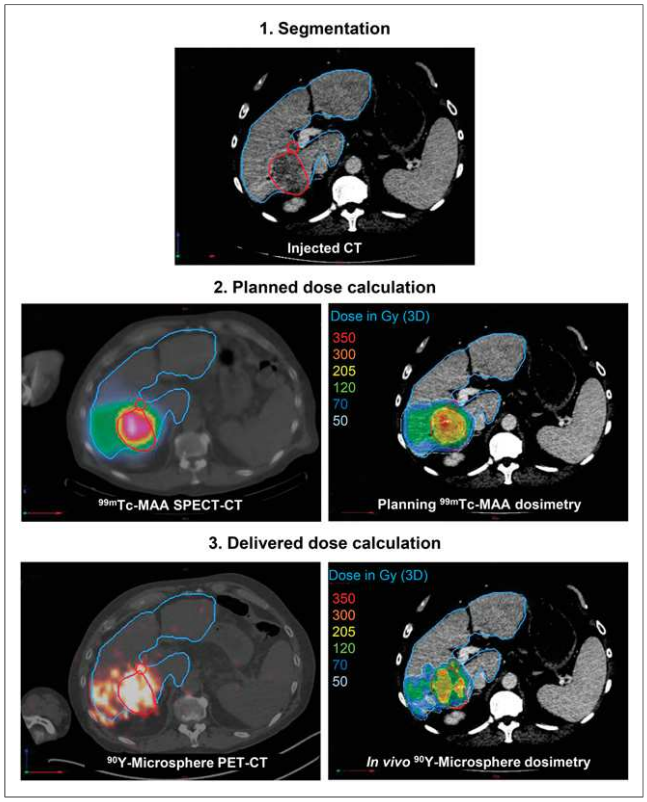

FIGURE 1. Process of retrospective pre- and posttreatment dosimetry. Tumor and NTL are delineated in red and blue, respectively.

^{99m}Tc-MAA SPECT/CT and ^{90}Y-microsphere PET/CT images were coregistered with the reference examination (contrast-enhanced CT or MRI). ^{99m}Tc-MAA SPECT images were normalized so that total hepatic uptake matched the actual therapeutic activity corrected for lung shunt fraction and residual activity.

A 3-dimensional dose map was calculated for pre- and posttreatment dosimetry using a kernel convolution algorithm at the voxel level based on the formalism detailed in MIRD pamphlet no. 17 (*8*). The dose to a given target voxel k from N surrounding source voxels h (including the target voxel itself, $h = 0$) is given by the equation

$$\text{Dose}\,(\text{voxel}_k) = \sum_{h=0}^{N} \tilde{A}_{(\text{voxel}_h)} \times S\,(\text{voxel}_k \leftarrow \text{voxel}_h),$$

where $\tilde{A}_{(\text{voxel}_h)}$ is the time-integrated activity within voxel h and $S\,(\text{voxel}_k \leftarrow \text{voxel}_h)$ is the absorbed dose per unit cumulated activity between each voxel pair (S value). This equation was implemented in the dose calculation algorithm as a discrete convolution between the time-integrated activity map containing each individual $\tilde{A}_{(\text{voxel}_h)}$ and the voxel S-value kernel.

The average dose to the tumor was studied, as well as 3 metrics extracted from dose–volume histograms (DVH): the minimum dose to 50% and 70% of the tumor volume (D_{50} and D_{70}, respectively) and the percentage of the volume receiving at least 120 Gy (V_{120}).

Therapy Response

Treatment response was evaluated on follow-up contrast-enhanced CT or MRI obtained 6 mo after radioembolization by 2 radiologists. Response was defined according to the recommendations of the European Association for the Study of the Liver (*9*). Tumor response was conventionally classified as complete response (absence of any enhancing tissue), partial response (≥50% decrease in enhancing tissue), progressive disease (≥25% increase in size of one or more measurable lesions or appearance of new lesions), or stable disease. Objective response (OR) was defined as either complete or partial response. Stable or progressive disease were considered a nonresponse (NR).

Statistical Analysis

The optimal-to-actual (BSA-planned) activity ratio was calculated for each evaluation based on ^{90}Y-microsphere PET dosimetry. Optimal activity was defined as the injected activity that would enable achievement of the tumor, NTL, and lung dose criteria (≥120, <50, and <30 Gy, respectively), as reported in the literature (*7,10*). For each case, the ratio lower bound corresponds to an optimal injected activity that would enable deliverance of 120 Gy to the tumor. The ratio upper bound represents the maximal activity complying with the 50-Gy limit to the NTL and the 30-Gy limit to the lungs. When the activity ratio based on the NTL or lung threshold was lower than the ratio based on the tumor threshold, only the NTL or lung tolerance criteria were considered.

Dose metrics based on ^{99m}Tc-MAA SPECT and ^{90}Y-microsphere PET were compared using paired Student t tests. ^{90}Y-microsphere–based dose metrics in OR and NR were compared using the Student t test. Pearson correlation and Bland–Altman analysis were used to evaluate the agreement between optimal activities based on ^{99m}Tc-MAA and ^{90}Y-microsphere dosimetry. A P value of 0.05 or less was considered significant.

RESULTS

Therapy Response

Six-month response assessment was available in 26 treatments because of early deaths that occurred before 6 mo ($n = 16$). The 6-mo response rate according to the criteria of the European Association for the Study of the Liver for these 26 treatments was 54%. There were 14 ORs, including 4 complete and 10 partial responses, and 12 NRs, including 5 cases of stable disease and 7 of progressive disease. For one patient, response was considered complete because his disease was downstaged and he benefited from a hepatectomy 4 mo after radioembolization.

Dosimetry

Table 2 summarizes the main dosimetric data over the analyzed treatments: injected activity, lung shunt fraction, treated tumor volume, average dose to the tumor and to the NTL, minimum dose to 50% and 70% of tumor volume, and percentage of volume receiving at least 120 Gy. Average dose to the tumor and all DVH indices based on ^{90}Y-microsphere PET dosimetry were significantly higher in OR than in NR (97 ± 53 Gy vs. 60 ± 24 Gy for average dose to tumor; 87 ± 49 Gy vs. 50 ± 21 Gy and 61 ± 38 Gy vs. 34 ± 17 Gy for minimum dose to 50% and 70%, respectively, of tumor volume; and 28% ± 28% vs. 9% ± 13% for percentage of volume receiving at least 120 Gy). The difference between ^{99m}Tc-MAA SPECT– and ^{90}Y-microsphere PET–based dosimetry was not significant for any metric except average dose to NTL.

Figure 2 shows the distribution of ^{90}Y-microsphere PET–based average tumor dose and DVH metrics in NR and OR treatments. Number and percentage of responding tumors are specified for stratified ranges of each dose metric, highlighting the dose–effect relationship.

Downloaded from jnm.snmjournals.org by INSERM DISC-IST on August 10, 2018. For personal use only.

TABLE 2
Dose Metrics for All Treatments and for Those with a 6-Month Tumor Response Evaluation*

Metric	All (n = 42)				OR (n = 14)		NR (n = 12)		
	Mean	SD	Median	Range	Mean	SD	Mean	SD	OR vs. NR (P)
Injected activity (GBq)	1.18	0.43	1.10	0.29–2.60	1.07	0.51	1.18	0.29	NS
Lung shunt (%)	6.8	4.0	5.9	1.73–18.6	6.4	4.0	6.5	3.0	NS
Tumor volume (cm^3)	407	462	213	8–2,043	214	175	385	374	NS
Mean dose (Gy)									
Tumor									
^{99m}Tc-MAA	77	51	52	19–212	104	58	68	41	0.09
^{90}Y-microspheres	74	47	60	23–197	97	53	60	24	0.04
P	NS				NS		NS		
NTL									
^{99m}Tc-MAA	16	9	17	0–38	17	7	16	9	NS
^{90}Y-microspheres	22	9	21	7–44	24	8	21	10	NS
P	0.003				0.02		NS		
DVH indices									
D_{50} (Gy)									
^{99m}Tc-MAA	61	49	43	9–219	92	62	50	27	0.04
^{90}Y-microspheres	66	46	48	15–200	87	49	50	21	0.02
P	NS				NS		NS		
D_{70} (Gy)									
^{99m}Tc-MAA	34	35	24	1–164	57	48	28	22	0.06
^{90}Y-microspheres	45	36	32	8–165	61	38	34	17	0.04
P	NS				NS		NS		
V_{120} (%)									
^{99m}Tc-MAA	19	23	8	0–83	33	27	13	16	0.04
^{90}Y-microspheres	19	25	8	0–87	28	28	9	13	0.05
P	NS				NS		NS		

*According to criteria of European Association for Study of Liver.
NS = not significant; D_{50} and D_{70} = minimum dose to 50% and 70%, respectively, of tumor volume; V_{120} = percentage of volume receiving at least 120 Gy.

Regarding ^{90}Y PET–based tumor dosimetry, for an average dose of 120 Gy or more, all treatments (n = 4) were found to result in an OR. In contrast, for an average dose of 40 Gy or less, all treatments (n = 3) resulted in a progressive disease state. For average doses ranging from 44 to 105 Gy, the treatments resulted in an OR (n = 10), stable disease (n = 5), or progressive disease (n = 4) state.

Regarding ^{90}Y PET–based D_{70}, for a dose of 80 Gy more, all treatments (n = 3) were found to result in an OR, with the average tumor dose ranging from 93 to 180 Gy. For doses of 20 Gy or less (which means 30% of the volume was receiving < 20 Gy), all treatments (n = 2) resulted in a progressive disease state, with the average tumor dose being 24–34 Gy. For doses ranging from 23 to 69 Gy, the treatments resulted in an OR (n = 11), stable disease (n = 5), or progressive disease (n = 5) state.

Optimal Activity

For each of the 42 treatments, the optimal activity to reach a dose of 120 Gy to the tumor was calculated using a proportionality relationship based on ^{90}Y-microsphere dosimetry and ranged from 0.43 to 7.8 GBq. When the 50- and 30-Gy limits were added to the NTL and lungs, respectively, the optimal activity ranged from 0.43 to 6.9 GBq.

The ratio of the optimal activity to the activity planned by the BSA model was calculated for each of the 26 treatments that were evaluated at 6 mo. Figure 3 shows the ratios according to tumor response. The ratios to reach an average dose of 120 Gy to the tumor while keeping the dose to the NTL and the lungs under the tolerance thresholds were significantly higher in the NR group (2.3 ± 1.1; range, 1.1−5.1) than in the OR group (1.4 ± 0.6; range, 0.6−2.7; P = 0.03). In 73% of the treatments (19/26), 120 Gy to the tumor could have been delivered while keeping the dose to the NTL and lungs less than 50 and 30 Gy, respectively. Considering all treatments, this proportion was 62% (26/42). In the remaining treatments, the 120-Gy objective would not have been achievable because of unfavorable tumor targeting.

Figure 4 shows the comparison (correlation plot and Bland–Altman diagram) between ^{99m}Tc-MAA SPECT– and ^{90}Y-microsphere PET–based optimal activities. The 2 dosimetric approaches agreed well overall (R = 0.86, P < 0.001).

Downloaded from jnm.snmjournals.org by INSERM DISC-IST on August 10, 2018. For personal use only.

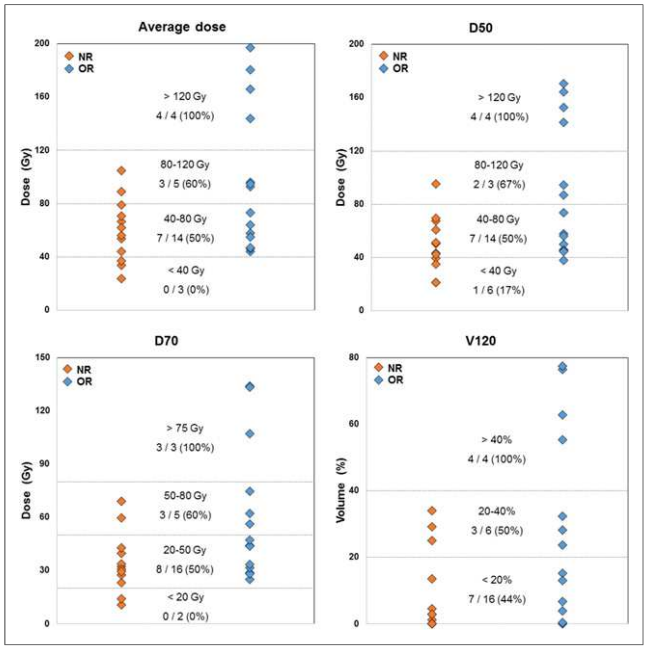

FIGURE 2. ^{90}Y-microsphere PET–based average tumor dose and DVH metrics in NR and OR treatments. Number and percentage of responding tumors are specified for stratified ranges of dose metrics, highlighting dose–effect relationship. D_{50} and D_{70} = minimum dose to 50% and 70%, respectively, of tumor volume; V_{120} = percentage of volume receiving at least 120 Gy.

DISCUSSION

Therapy Response

Tumor response was assessed according to the criteria of the European Association for the Study of the Liver as recommended in the literature. Keppke et al. showed that the use of combined criteria (size and necrosis) is more accurate for response assessment after radioembolization than the use of criteria based only on size (*11*). A 6-mo evaluation was chosen because the full response after radioembolization is supposed to be assessable 4–8 mo after therapy (*12*).

Retrospective evaluation of the 3-dimensional dose delivered to the tumor showed two main results—one regarding the BSA method and the other regarding the dose–effect relationship.

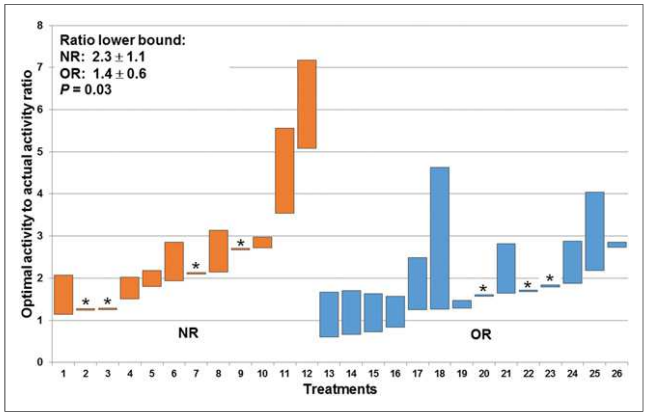

FIGURE 3. Optimal-to-actual (BSA-based) activity ratio for each of 26 treatments with 6-mo European Association for Study of Liver response evaluation. Lower bound corresponds to 120 Gy objective to tumor, upper bound to 50 and 30 Gy limitations to NTL and lungs, respectively. Treatments in which NTL and lung dose limitations would not allow 120 Gy to reach tumor are marked with asterisk.

The BSA Method: A Nondosimetry Approach

The first result relates to an overall analysis of delivered dose when activity was planned with the more recent version of the BSA method described by Kennedy et al. (*7*). In the literature, the recommended dose to be delivered to hepatocellular carcinoma tumors to achieve response with ^{90}Y-resin microsphere radioembolization is 120 Gy (*10*). In our population, the median value of the average dose was 60 Gy, which is half the recommended dose, and in only 6 cases (14% of the treatments) was the average tumor dose higher than the 120-Gy objective. As for the doses to the NTL, they were all lower than the 50-Gy threshold. Furthermore, in 26 of 42 treatments (62%), 120 Gy to the tumor could have been delivered while keeping the dose to the NTL and to the lungs less than 50 Gy and 30 Gy, respectively. The underdosing retrospectively observed in most of the cases could be related to the BSA calculation used, which is not a dosimetry-based method, as mentioned by Kao et al. (*3*). This possibility is illustrated by Figure 3, which shows that the optimal injected activity would be higher than the injected activity planned by the BSA model for all treatments that resulted in an NR (ratio $>$ 1). In the remaining 38% of treatments, the 120-Gy objective would not have been achievable because of unfavorable tumor targeting.

More recently, Kao et al. discussed the limitations of the BSA method by pointing out, particularly, the missing T/N ratio in the BSA formula (*13*). T/N ratio referring to the preferential ^{90}Y-microsphere implantation in the tumor is lesion-based and underlies radioembolization efficacy. Low dose-values are precisely due to unfavorable T/N ratios. Neglect of the T/N ratio could partly explain the high interpatient variability in average absorbed doses to tumor (for posttreatment dosimetry, 74 ± 47 Gy; range, 23−197 Gy) while the same planning objective was assumed when applying the BSA method. Also, as noted by several authors, the BSA method is not correlated with liver size. This method may be suitable in a healthy population but can lead to over- or underdosage in cancerous livers, especially in situations of extreme tumor burden (*5,14,15*) or atrophic liver related to chronic liver disease.

Moreover, Kao et al. interestingly noted that being based only on patient height, weight, and tumor involvement, the range of activities calculated by the BSA method would mainly be included between 1 and 3 GBq when considering extreme cases (*3*). In our population, to reach the 120-Gy mean absorbed dose to the tumor while keeping the dose to the NTL and the lungs below the respective 50- and 30-Gy tolerance thresholds, injected activity should have ranged from 0.43 to 6.5 GBq. This range of activity exceeds the activity vials available today. These theoretic values would need to be adjusted with consideration of other factors, such as patient baseline condition, remaining hepatic function, and tumor uptake (*1*); hence, multiplying the activity by a simple coefficient would likely not be adequate in most cases. The flaw is in the BSA formula itself, which is not adapted for this therapy because it disregards essential parameters such as T/N ratio, liver volume, and dose distribution heterogeneity. Today, only voxel-based dosimetry integrates all these variables, and its feasibility has already been proven (*16,17*).

Downloaded from jnm.snmjournals.org by INSERM DISC-IST on August 10, 2018. For personal use only.

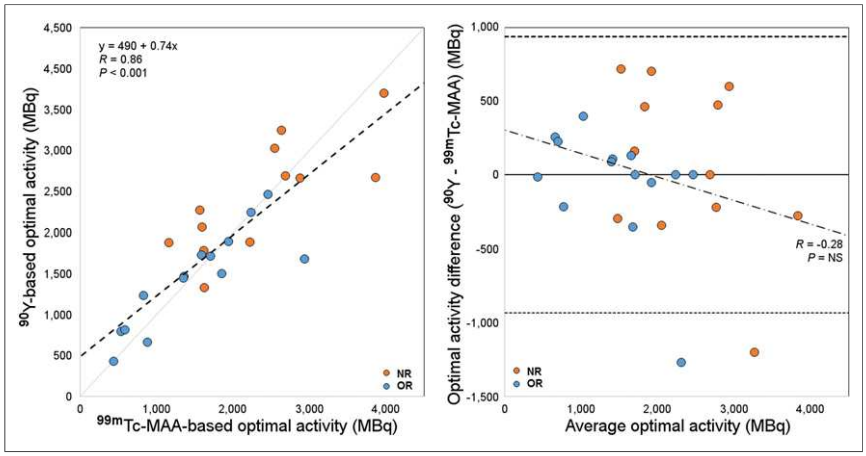

FIGURE 4. Comparison between optimal-activity calculations based on ^{99m}Tc-MAA and ^{90}Y-microsphere dosimetry. In scatterplot on left, dashed line stands for linear regression. In Bland–Altman diagram on right, solid line indicates mean difference and dashed lines 95% limits of agreement. NS = not significant.

Dose–Effect Relationship

The second interesting result regards the relationship between dose and treatment response for hepatocellular carcinoma patients. Average dose and all dose metrics extracted from DVHs were significantly higher in OR than in NR (Table 2).

Although the mean value of D_{70} was 45 Gy over the treatments we analyzed, a D_{70} higher than 80 Gy resulted in an OR for all treatments (n = 3). Kao et al., who were among the earliest authors to analyze DVHs for ^{90}Y-microsphere radioembolization, suggested a D_{70} 100 Gy objective for a complete response (*18*). Putting aside differences in methodology, discrepancies between the two thresholds can be explained by the fact that delivered doses were higher in their population and the selected patients were treated under highly favorable conditions. In both studies, this DVH analysis was performed on a small number of patients. A larger study is required to define dose thresholds from DVH as additional dosimetric indicators to the average dose commonly used. In agreement with the tumor-dose objectives given in the literature, all tumors (n = 4) receiving an average dose higher than 120 Gy were found to respond to treatment (*10*).

Therefore, combining average dose value and dose metrics extracted from DHVs could help to plan a suitable therapeutic activity and predict treatment response.

As reported by several authors, both the BSA and the partition models assume a homogeneous ^{90}Y-microsphere deposition (*6,19*). However, as Kao et al. pointed out, many studies have shown ^{90}Y-microsphere deposition heterogeneity at microscopic and macroscopic levels (*3,19–22*). For this reason, interest in voxel-based dosimetry for predicting tumor control is growing, as D'Arienzo et al. concluded in their case report (*23*). In addition to greater accuracy, dose map calculation provides analysis tools (dose profiles, isodose displays, DVHs) similar to those used in external-beam radiation therapy to help the medical team optimize treatment planning.

Limitations and Perspectives

Caution should be taken with the dose values given here, as they are only an indication of the dose–effect relationship. They cannot be taken for clinically applicable dose thresholds, because of two main limitations. First, a limited number of patients was included to ensure homogeneity of tumor histology, ^{90}Y-microsphere type, and planning methodology within the cohort. Second, ^{90}Y-microsphere PET–based dosimetry may suffer from variability due to image noise and free-breathing acquisitions, as well as bias related to the partial-volume effect and registration inaccuracies.

In this study, tumor dosimetry based on ^{99m}Tc-MAA did not significantly differ from that based on ^{90}Y-microspheres. Although ^{99m}Tc-MAA is not a perfect ^{90}Y-microsphere surrogate, as already discussed in the literature (*24,25*), it is today the only consensual method to assess dose before treatment and it plays a key role in planning the activity to inject. That is why the agreement between ^{99m}Tc-MAA SPECT and ^{90}Y-microsphere PET dosimetry needs to be investigated in more detail.

As is shown in Figure 3, in most cases there was a wide margin of decision between the two classic approaches discussed in the literature, that is, the minimal efficient activity (preserving the NTL as much as possible while delivering sufficient dose to the tumor) (*10*) and the maximal tolerable activity (*26*). Individual therapeutic decisions require a patient-based approach taking into account clinical status, hepatic functional reserve, and cumulative-dose issues if future therapies are considered.

CONCLUSION

This retrospective study yielded two main results. First, the activity to administer as calculated by the BSA method could have been increased in most cases to comply with the dose thresholds recommended in the literature. Second, in our population, tumor dosimetry (whether in terms of average dose or DVH metrics) was markedly associated with tumor response. The increasing interest in radioembolization is going to require dosimetry tools and reference levels that allow us to better personalize treatments.

DISCLOSURE

Marilyne Kafrouni is an employee of DOSIsoft SA (Cachan, France) as a PhD student. Sébastien Vauclin is an employee of DOSIsoft SA (Cachan, France). No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Cremonesi M, Chiesa C, Strigari L, et al. Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective. *Front Oncol.* 2014;4:210.
2. SIR-Spheres [package insert]. New South Wales, Australia: Sirtex Medical Limited; 2017.
3. Kao YH, Tan EH, Ng CE, Goh SW. Clinical implications of the body surface area method versus partition model dosimetry for yttrium-90 radioembolization using resin microspheres: a technical review. *Ann Nucl Med.* 2011;25:455–461.
4. Lam MG, Louie JD, Abdelmaksoud MH, Fisher GA, Cho-Phan CD, Sze DY. Limitations of body surface area-based activity calculation for radioembolization of hepatic metastases in colorectal cancer. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25:1085–1093.
5. Smits MLJ, Elschot M, Sze DY, et al. Radioembolization dosimetry: the road ahead. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38:261–269.
6. Claudio Traino A, Boni G, Mariani G. Radiodosimetric estimates for radioembolic therapy of liver tumors: challenges and opportunities. *J Nucl Med.* 2012;53:509–511.

Downloaded from jnm.snmjournals.org by INSERM DISC-IST on August 10, 2018. For personal use only.

7. Kennedy A, Coldwell D, Sangro B, Wasan H, Salem R. Radioembolization for the treatment of liver tumors: general principles. *Am J Clin Oncol.* 2012;35:91–99.
8. Bolch WE, Bouchet LG, Robertson JS, et al. MIRD pamphlet no. 17: the dosimetry of nonuniform activity distributions—radionuclide S values at the voxel level. Medical Internal Radiation Dose Committee. *J Nucl Med.* 1999;40:11S–36S.
9. Forner A, Ayuso C, Varela M, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer.* 2009;115:616–623.
10. Lau WY, Kennedy AS, Kim YH, et al. Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:401–407.
11. Keppke AL, Salem R, Reddy D, et al. Imaging of hepatocellular carcinoma after treatment with yttrium-90 microspheres. *AJR.* 2007;188:768–775.
12. Strigari L, Sciuto R, Rea S, et al. Efficacy and toxicity related to treatment of hepatocellular carcinoma with ^{90}Y-SIR spheres: radiobiologic considerations. *J Nucl Med.* 2010;51:1377–1385.
13. Kao YH, Lichtenstein M. Origin, dosimetric effect and clinical limitations of the semi-empirical body surface area method for radioembolisation using yttrium-90 resin microspheres. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2016;60:382–385.
14. Grosser OS, Gerhard U, Furth C, et al. Intrahepatic activity distribution in radioembolisation with yttrium-90-labeled resin microspheres using the body surface area method: a less than perfect model. *J Vasc Interv Radiol.* 2015;26:1615–1621.
15. Samim M, van Veenendaal LM, Braat MN, et al. Recommendations for radioembolisation after liver surgery using yttrium-90 resin microspheres based on a survey of an international expert panel. *Eur Radiol.* 2017;27:4923–4930.
16. Dieudonné A, Garin E, Laffont S, et al. Clinical feasibility of fast 3-dimensional dosimetry of the liver for treatment planning of hepatocellular carcinoma with ^{90}Y-microspheres. *J Nucl Med.* 2011;52:1930–1937.
17. Petitguillaume A, Bernardini M, Hadid L, de Labriolle-Vaylet C, Franck D, Desbrée A. Three-dimensional personalized Monte Carlo dosimetry in ^{90}Y resin microspheres therapy of hepatic metastases: nontumoral liver and lungs radiation protection considerations and treatment planning optimization. *J Nucl Med.* 2014;55:405–413.
18. Kao YH, Steinberg J, Tay Y, et al. Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT: part 2—dose-response and tumor predictive dosimetry for resin microspheres. *EJNMMI Res.* 2013;3:57.
19. Fowler KJ, Maughan NM, Laforest R, et al. PET/MRI of hepatic ^{90}Y microsphere deposition determines individual tumor response. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016;39:855–864.
20. Fox RA, Klemp PF, Egan G, Mina LL, Burton MA, Gray BN. Dose distribution following selective internal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21:463–467.
21. Campbell AM, Bailey IH, Burton MA. Analysis of the distribution of intra-arterial microspheres in human liver following hepatic yttrium-90 microsphere therapy. *Phys Med Biol.* 2000;45:1023–1033.
22. Kennedy AS, Nutting C, Coldwell D, Gaiser J, Drachenberg C. Pathologic response and microdosimetry of ^{90}Y microspheres in man: review of four explanted whole livers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:1552–1563.
23. D'Arienzo M, Filippi L, Chiaramida P, et al. Absorbed dose to lesion and clinical outcome after liver radioembolization with ^{90}Y microspheres: a case report of PET-based dosimetry. *Ann Nucl Med.* 2013;27:676–680.
24. Knesaurek K, Machac J, Muzinic M, DaCosta M, Zhang Z, Heiba S. Quantitative comparison of yttrium-90 (^{90}Y)-microspheres and technetium-99m (^{99m}Tc)-macroaggregated albumin SPECT images for planning ^{90}Y therapy of liver cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2010;9:253–262.
25. Wondergem M, Smits ML, Elschot M, et al. ^{99m}Tc macroaggregated albumin poorly predicts the intrahepatic distribution of ^{90}Y resin microspheres in hepatic radioembolization. *J Nucl Med.* 2013;54:1294–1301.
26. Chiesa C, Mira M, Maccauro M, et al. Radioembolization of hepatocarcinoma with 90-Y glass microspheres: development of an individualized treatment planning strategy based on dosimetry and radiobiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:1718–1738.

Conclusion

La relation dose absorbée-effet pour la tumeur et le foie non tumoral, pour les deux types de microsphères a été montrée à travers de nombreuses études depuis 25 ans [Lau et al., 1994]. Ceci a également été confirmé par les travaux présentés ici pour la RTIS par microsphères de résine en analysant la corrélation entre les doses absorbées réellement reçues (calculées à l'échelle du voxel à partir de l'imagerie post-traitement) à la réponse tumorale, la toxicité hépatique et la survie.

Cependant, malgré les nombreux résultats publiés sur cette thématique, il est encore aujourd'hui difficile en routine clinique de se fier à des seuils de dose absorbée de référence. Cela s'explique par la variabilité des seuils obtenus dans la littérature, elle-même liée à l'hétérogénéité des méthodes et données cliniques utilisées, aux incertitudes évoquées précédemment et à la nature rétrospective des études menées. La standardisation des pratiques, via une *guideline* établie par une institution internationale, paraît donc essentielle pour pouvoir exploiter le travail d'équipes diverses et guider la planification du traitement.

Par ailleurs, il a été montré ici que la méthode de planification de l'activité d'yttrium-90 à administrer basée sur la surface corporelle n'a pas permis dans de nombreux cas, d'atteindre le seuil de dose absorbée à la tumeur généralement recommandé alors que les doses absorbées au foie non tumoral et aux poumons étaient inférieures aux seuils de doses absorbées maximales préconisés. A partir de ces deux résultats majeurs (relation dose absorbée-effet et sous-dosage possible du modèle BSA), l'interrogation concernant l'approche BSA du *sacrifice de la précision pour la simplicité* peut alors être reformulée comme le *sacrifice de l'efficacité pour la simplicité*.

Aujourd'hui, dans l'ère de la médecine personnalisée, la planification de l'activité à administrer en RTIS doit être adaptée aux caractéristiques individuelles de chaque patient. Pour cela, l'application d'une approche dosimétrique semble indispensable pour tenir compte notamment du rapport T/N, représentatif de la distribution relative des particules entre la tumeur et le foie sain. En effet, ce rapport de distribution est dépendant du patient voire de la lésion et constitue un paramètre essentiel pour prédire l'efficacité thérapeutique [Kao et al., 2011a]. Les volumes des compartiments dans lesquels les microsphères se répartissent doivent également être considérés pour une approche personnalisée [Grosser et al., 2015].

La nécessité de mettre en place la dosimétrie pour les thérapies par radionucléides peut être contestée pour sa complexité et le besoin d'outils et de ressources qu'elle implique au profit de bénéfices qui n'ont pas été clairement démontrés [Brans et al., 2007, Giammarile et al., 2017]. Néanmoins, en RTIS, le calcul dosimétrique est simplifié, s'affranchissant de la modélisation de la pharmacocinétique grâce à l'implantation permanente des microsphères dans la microvascularisation hépatique. De plus, la dosimétrie peut être réalisée à plusieurs niveaux selon la disponibilité des outils et des ressources pour le faire ainsi que l'expérience de l'équipe. Ainsi, la dosimétrie à l'échelle de l'organe, au minimum, doit être privilégiée devant les approches empiriques et semi-empiriques. Si possible, une dosimétrie plus avancée, à l'échelle du voxel,

est recommandée pour prendre en compte l'hétérogénéité de distribution de la dose absorbée.

Dans la littérature, les seuils de dose absorbée ont été établis, dans la majorité des cas, à partir de la dosimétrie de planification basée sur l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA. L'analyse de l'efficacité et de la toxicité du traitement dépend, quant à elle, des dose absorbées réellement reçues. La corrélation entre les dosimétries de planification et post-traitement doit alors être évaluée.

Chapitre 3

Comparaison des dosimétries prédictive et post-traitement

Introduction

Comme décrit précédemment, la RTIS est composée de deux étapes majeures : la simulation du traitement (aussi appelée "le work-up") et le traitement lui-même. Les différences entre ^{99m}Tc-MAA et microsphères d'yttrium-90, les modifications de vascularisation et de geste radiologique éventuelles, les aléas cliniques, etc. sont tant de facteurs susceptibles d'influencer la reproductibilité entre le work-up et le traitement. Or, la planification du traitement, et notamment de l'activité à administrer, repose entièrement sur la supposition que le work-up est prédictif du traitement. De plus, les deux modalités d'imagerie utilisées pour évaluer les doses absorbées prédites et délivrées sont différentes (TEMP/TDM aux ^{99m}Tc-MAA versus TEP/TDM aux microsphères d'yttrium-90). Par conséquent, des écarts entre les dosimétries prédictive et post-traitement sont attendus. Il paraît alors essentiel de se demander : quels sont les différents facteurs pouvant entraîner des écarts dosimétriques ? Quelles sont leurs contributions respectives ?

En reprenant les définitions de Salem *et al.*, le *succès technique* se réfère au traitement correct (et total) de la tumeur en accord avec le protocole, évaluable par l'angiographie. Ils distinguent le succès technique du *succès clinique* qui s'évalue, quant à lui, par la réponse au traitement (par l'imagerie de suivi, les changements de marqueurs tumoraux, l'observation de pathologies) [Salem et al., 2011]. Plusieurs équipes précisent que l'évaluation du succès technique doit se faire par l'imagerie TEMP par rayonnement de freinage ou TEP aux microsphères d'yttrium-90 et non par l'angiographie seule [Kao et al., 2013b, Kao et al., 2013a, Pasciak et al., 2014, Tong et al., 2016]. Kao *et al.* modifient alors la définition du succès technique comme étant l'évaluation qualitative satisfaisante de la distribution de l'activité d'yttrium-90 en accord avec la planification, par l'imagerie TEP aux microsphères d'yttrium-90 [Kao et al., 2013b]. Mais qu'en est-il d'un point de vue quantitatif ? La dosimétrie post-traitement basée sur l'imagerie TEP aux microsphères d'yttrium-90 peut-elle permettre d'évaluer quantitativement le succès technique ?

Après avoir étudié dans le Chapitre 2 la question du succès clinique en se focalisant sur son lien avec la dose absorbée administrée, ce chapitre aborde la problématique du succès technique. Celui-ci est une condition nécessaire (mais non suffisante) au succès clinique. Plus précisément, l'objectif de ce chapitre est de comparer les dosimétries prédictive et post-traitement basées sur l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA et TEP aux microsphères d'yttrium-90 respectivement afin :

- D'évaluer le caractère prédictif de la dosimétrie aux ^{99m}Tc-MAA ;
- D'identifier les facteurs à l'origine des écarts observés ;
- D'estimer le poids respectif de ces facteurs sur les écarts observés pour aider à l'interprétation de la dosimétrie post-traitement.

Ce travail sur données cliniques a nécessité une étude préliminaire sur fantôme dont les résultats sont exposés dans une première partie. L'objectif est d'évaluer la quantification des deux modalités d'imagerie utilisées (TEMP aux ^{99m}Tc-MAA et TEP aux microsphères d'yttrium-90) et d'aider à l'interprétation des résultats obtenus sur

patients. La deuxième partie concerne l'analyse des différences entre les dosimétries basées sur les imageries TEMP aux ^{99m}Tc-MAA et TEP aux microsphères d'yttrium-90 pour la RTIS du CHC. Celle-ci est présentée sous la forme de l'article soumis à une revue internationale indexée de médecine nucléaire.

1 Évaluation de la quantification

Afin d'évaluer la quantification de l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA et TEP aux microsphères d'yttrium-90, des mesures sur fantôme ont été réalisées. Deux types de fantôme ont été utilisés : un fantôme conventionnel NEMA et un fantôme anthropomorphique spécifique. Le premier a permis d'appliquer la procédure utilisée dans l'étude multicentrique internationale QUEST (pour quantitative uptake evaluation in SIR-Spheres therapy en anglais) menée par Willowson *et al.* [Willowson et al., 2015]. L'étude QUEST a pour objectif d'analyser la précision de la quantification sur un large échantillon de machines TEP/TDM afin de mettre en place une approche uniforme pour préparer une large étude multicentrique concernant la relation dose absorbée-effet. Le deuxième fantôme, plus complexe, a été utilisé pour essayer de mieux comprendre les résultats obtenus en clinique notamment concernant la comparaison des dosimétries prédictive et post-traitement. Le traitement des données d'imagerie (définition des volumes d'intérêt, recueil de l'activité ou du nombre de coups dans ces régions, etc.) a été fait avec le logiciel de dosimétrie décrit dans le chapitre 2 (PLANET® Dose, DOSIsoft, Cachan). Certains résultats obtenus sur le fantôme anthropomorphique ont été comparés à ceux obtenus sur une cohorte de 24 patients atteints de CHC traités par RTIS par microsphères de verre au CHU de Montpellier (cohorte détaillée dans la section 2 de ce chapitre).

Pour chacun des deux fantômes, après avoir décrit le matériel utilisé, les résultats sont présentés puis interprétés dans le paragraphe "discussion" dédié.

1.1 Mesures avec le fantôme NEMA

1.1.1 Description du fantôme

Le fantôme NEMA 2007/IEC 2008 PET Body Phantom est un fantôme de référence pour le contrôle de la qualité de l'image TEP. Il est constitué de six sphères remplissables de diamètre allant de 1 à 3,7 cm qui peuvent être positionnées dans un même plan (voir Tableau 3.1 et Figure 3.1). Ces sphères sont utilisées ici pour simuler des lésions hépatiques ciblées en RTIS. Le volume total du fantôme vide est de 9,7 L. Un insert cylindrique central "froid" (sans activité) peut être positionné à l'intérieur de diamètre 51 mm et longueur 180 mm. Ce-dernier est utilisé ici pour évaluer le bruit de fond comme dans l'étude QUEST [Willowson et al., 2015].

Sphère	**Diamètre interne** (cm)	**Volume** (cm^3)
1	1	0,52
2	1,3	1,15
3	1,7	2,57
4	2,2	5,58
5	2,8	11,49
6	3,7	26,52

Tableau 3.1 – Diamètres et volumes des six sphères du fantôme NEMA.

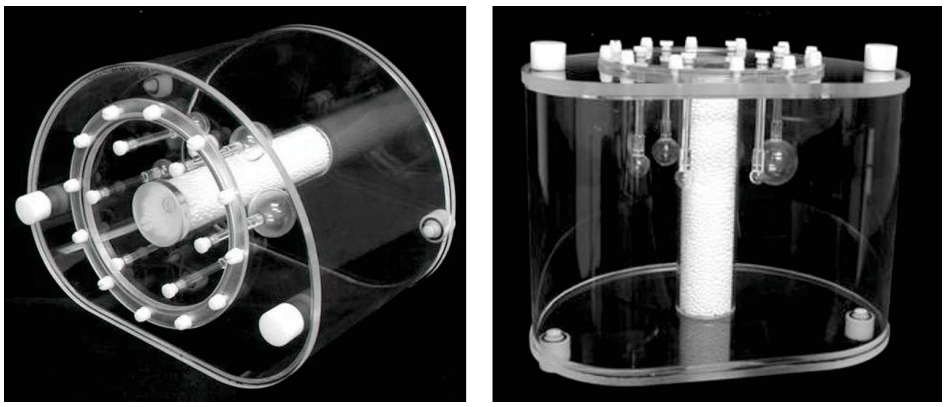

FIGURE 3.1 – Illustration du fantôme NEMA 2007 / IEC 2008.

1.1.2 Préparation du fantôme

Deux séries d'expérimentation ont été réalisées avec ce fantôme pour vérifier la quantification de l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA et TEP aux microsphères d'yttrium-90.

Dans le premier cas, les six sphères du fantôme ont été remplies avec une même concentration de technétium-99m de 128 kBq/mL (à l'heure de la première acquisition d'images). La première acquisition correspond à un rapport théorique infini, c'est-à-dire sans activité dans le fond du fantôme, celui-ci étant rempli seulement d'eau (voir Figure 3.2). Ensuite, une activité de technétium-99m a également été ajoutée dans le fond pour obtenir un rapport de concentration sphères/fond d'environ 8 (valeur exacte : 7,8) pour être dans des conditions similaires aux acquisitions TEP. L'activité de technétium-99m injectée a été déterminée pour que l'activité totale dans le fantôme (fond et sphères) soit proche de l'activité injectée en clinique pour le work-up (185 MBq).

Dans le deuxième cas, les six sphères du fantôme ont été remplies avec une même concentration d'une solution d'yttrium-90 (Ytracis® ($^{90}YCl_3$), Cis Bio International, Curium™, Gif-sur-Yvette, France) de 1101 kBq/mL (à l'heure de la première acquisition d'images). Une activité d'yttrium-90 de 1219 MBq a été injectée dans le fond du fantôme rempli d'eau permettant d'obtenir un rapport de concentrations sphères/fond de 8,4 pour se rapprocher des conditions de l'étude QUEST où le rapport est de 8

[Willowson et al., 2015]. L'activité totale injectée (1240 MBq) correspond à l'activité disponible pour l'expérimentation qui est en accord avec l'activité moyenne administrée en clinique. L'incertitude indiquée sur le certificat de livraison transmis par le fournisseur était de ± 3,5 %.

Dans les deux cas, du DTPA (diethylenetriaminepentaacetic acid) a été ajouté dans chaque seringue pour éviter que du technétium-99m ou de l'yttrium-90 n'adhère aux parois du fantôme. Les activités prélevées et résiduelles dans les seringues utilisées pour l'injection des produits ont été mesurées à chaque fois avec l'activimètre, avec une incertitude estimée < 5 %, afin de déterminer l'activité réellement injectée.

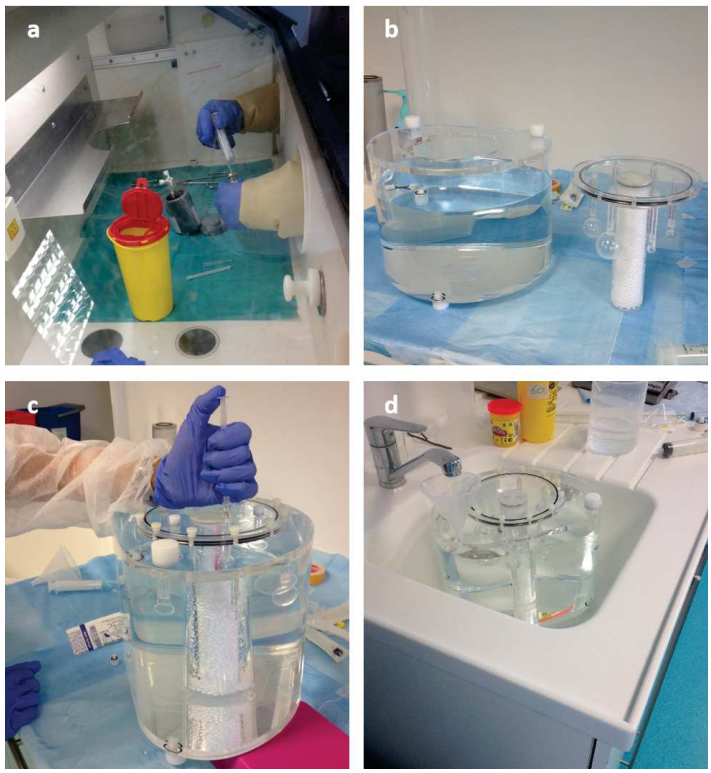

FIGURE 3.2 – Illustration des expérimentations avec le fantôme NEMA. a. Préparation de la seringue pour injecter la même concentration d'activité (de technétium-99m ou d'yttrium-90) dans les sphères. b. Mise en place des sphères et remplissage d'eau d'une partie du fond du fantôme. c. Injection de l'activité de technétium-99m ou d'yttrium-90 dans les sphères. d. Fin du remplissage du fond avec de l'eau.

1.1.3 Imagerie

Les images TEMP/TDM et TEP/TDM ont été acquises sur une machine Symbia Intevo™ et Biograph mCT Flow™ (Siemens, Erlangen, Allemagne) respectivement (voir Figure 3.3). Les paramètres d'acquisition et de reconstruction TEMP et TEP sont ceux utilisés en routine clinique (voir Tableau 3.2). Les paramètres TEP ont été confi-

gurés conformément aux résultats obtenus pour le modèle TEP concerné (Biograph^{TM} mCT, Siemens) dans l'étude QUEST [Willowson et al., 2015]. Dans le cas de l'yttrium-90, les images TEP ont été acquises à J0, J3 et J4 permettant l'évaluation avec différentes valeurs d'activité grâce à la décroissance physique. Ainsi l'activité totale dans le fantôme était de 1240 MBq pour la première acquisition (J0) puis 574 MBq et 451 MBq pour les deux autres acquisitions (J3 et J4). L'acquisition TEP en "list mode" a permis la reconstruction des images pour une durée de 20 min, 30 min et 40 min afin d'évaluer l'impact de la durée d'acquisition sur la quantification.

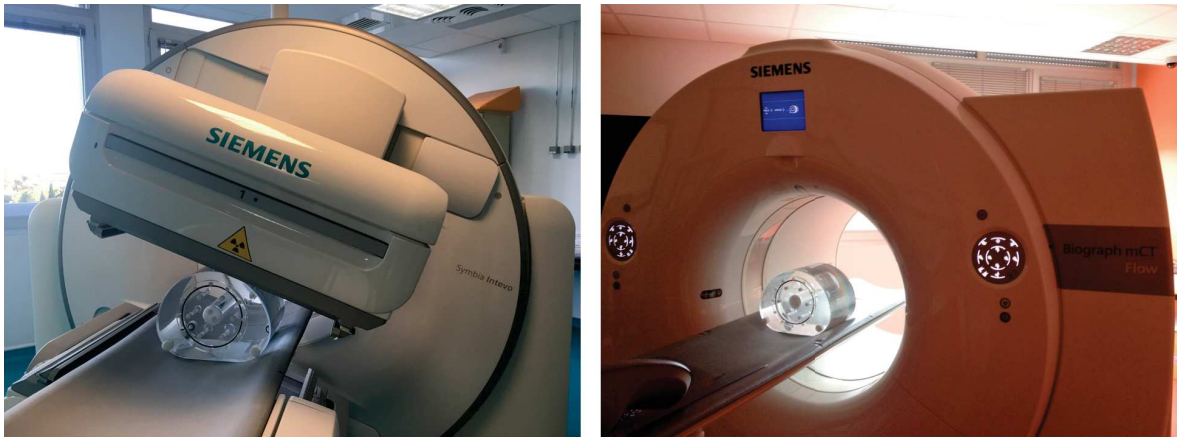

FIGURE 3.3 – Acquisition d'images TEMP (à gauche) et TEP (à droite) du fantôme NEMA.

	Paramètres d'acquisition	**Paramètres de reconstruction**
TEMP	— Fenêtre de 140 keV ± 7,5 %	— Flash 3D Iterative Reconstruction
	— 32 projections, 25 s/projection	— 5 itérations / 8 subsets
	— Matrice 128 × 128	— Taille des voxels : 4,79 mm × 4,79 mm × 4,79 mm
	— Collimateur basse énergie	— Corrections d'atténuation et de diffusion
TEP	— Matrice 200 × 200	— True X and Time Of Flight (TOF) reconstruction
	— Acquisition en "list mode" de 40 min	— OSEM (2 itérations / 21 subsets)
		— Taille des voxels : 4,07 mm × 4,07 mm × 2,03 mm
		— Filtre All Pass
		— Reconstruction de 20 min, 30 min, 40 min
		— Corrections d'atténuation, de diffusion et des coïncidences fortuites

Tableau 3.2 – Paramètres principaux d'acquisition et de reconstruction pour les images TEMP et TEP du fantôme NEMA.

1.1.4 Facteur de calibration TEMP

Comme décrit dans le Chapitre 2, le facteur de calibration permettant de convertir les coups lus sur l'image TEMP en activité a été établi. Pour rappel, le facteur de calibration est obtenu en divisant l'activité totale injectée (dans les sphères et le fond) de technétium-99m rapportée à l'heure d'acquisition par le nombre de coups mesurés sur l'image dans tout le fantôme défini en trois dimensions sur l'imagerie TDM. Il a été calculé pour différentes acquisitions correspondant à différents rapports de concentrations sphères/fond (infini, 20, 14, 8, 5 et 2) et la valeur moyenne a été retenue. Ainsi, la valeur moyenne du facteur de calibration déterminé sur l'imagerie TEMP avec le fantôme NEMA est de 5,99 ± 0,07 Bq/coup.

1.1.5 Activité totale en TEP à l'yttrium-90

Pour vérifier la quantification de l'imagerie TEP à l'yttrium-90, l'activité totale dans le champ de vue a été comparée à l'activité totale injectée dans le fantôme ramenée à l'heure d'acquisition. De plus, l'activité mesurée sur l'image spécifiquement dans le fantôme a également été comparée à l'activité totale attendue dans le fantôme à l'heure d'acquisition. Pour cela, le fantôme a été segmenté en trois dimensions sur l'imagerie TDM en retirant le volume correspondant à l'insert central froid. Enfin, l'activité mesurée dans le fantôme sur l'image a été comparée à l'activité dans le champ de vue total. Ces résultats sont présentés dans le Tableau 3.3. Comme dans l'étude QUEST, la différence entre l'activité totale dans le fantôme et l'activité reconstruite dans le champ de vue est acceptable (< 10 %) même en tenant compte d'une incertitude de 5 % sur l'activité injectée quelle que soit la durée d'acquisition et l'activité totale. Ce résultat est également comparable à l'étude de Willowson *et al.* qui obtiennent une moyenne de 5 % (intervalle [-6 % ;+4 %]) [Willowson et al., 2012]. L'écart entre l'activité mesurée dans le fantôme et l'activité dans le champ de vue total indique qu'une partie de l'activité sur les images reconstruites, se situe en dehors du fantôme. Il faut noter la grande différence de volume entre le fantôme et le foie d'un patient (environ 10 L vs. 2 L). Un écart plus grand entre l'activité mesurée dans le foie par rapport au champ de vue total est par conséquent attendu en clinique.

Date de l'acquisition	Activité attendue (MBq)	Ecart relatif entre l'activité reconstruite dans le FOV total et l'activité attendue			Ecart relatif entre l'activité mesurée dans le fantôme et l'activité attendue			Ecart relatif entre l'activité mesurée dans le fantôme et l'activité reconstruite dans le FOV total		
		20 min	30 min	40 min	20 min	30 min	40 min	20 min	30 min	40 min
J0	1240	-3,40 %	-3,38 %	-3,91 %	-6,61 %	-6,37 %	-6,61 %	-3,33%	-3,09%	-2,81%
J3	574	0,00 %	1,32 %	1,51 %	-5,75 %	-4,48 %	-3,64 %	-5,76%	-5,73%	-5,07%
J4	451	3,68 %	4,98 %	5,54 %	-4,54 %	-3,03 %	-1,41 %	-7,92%	-7,63%	-6,99%

Tableau 3.3 – Activité reconstruite dans le champ de vue total (FOV pour field of view en anglais) et dans le fantôme vs. activité attendue. Écart relatif entre l'activité mesurée dans le fantôme et l'activité reconstruite dans le champ de vue total. Tous les résultats sont donnés pour chacune des acquisitions TEP réalisées à J0, J3 et J4 et pour différentes durées d'acquisition (20, 30 et 40 min).

1.1.6 Segmentation des sphères

Les sphères ont été segmentées sur l'imagerie fonctionnelle (TEMP et TEP) pour éviter les problématiques de changement de résolution. Plus précisément, les sphères ont été segmentées sur les données scintigraphiques (avec l'aide visuelle de l'imagerie TDM) avec un outil de segmentation 3D permettant d'incrémenter le diamètre afin de se rapprocher le plus que possible du volume théorique en accord avec la résolution de l'imagerie de médecine nucléaire (Figure 3.4). Contrairement au guide du fantôme NEMA qui recommande l'analyse à partir de régions d'intérêt (ROI pour region of interest en anglais) en deux dimensions [National Electrical Manufacturers Association, 2012], les sphères ont été segmentées en trois dimensions comme dans l'étude QUEST et comme recommandé par Willowson *et al.* [Willowson et al., 2015, Willowson et al., 2012].

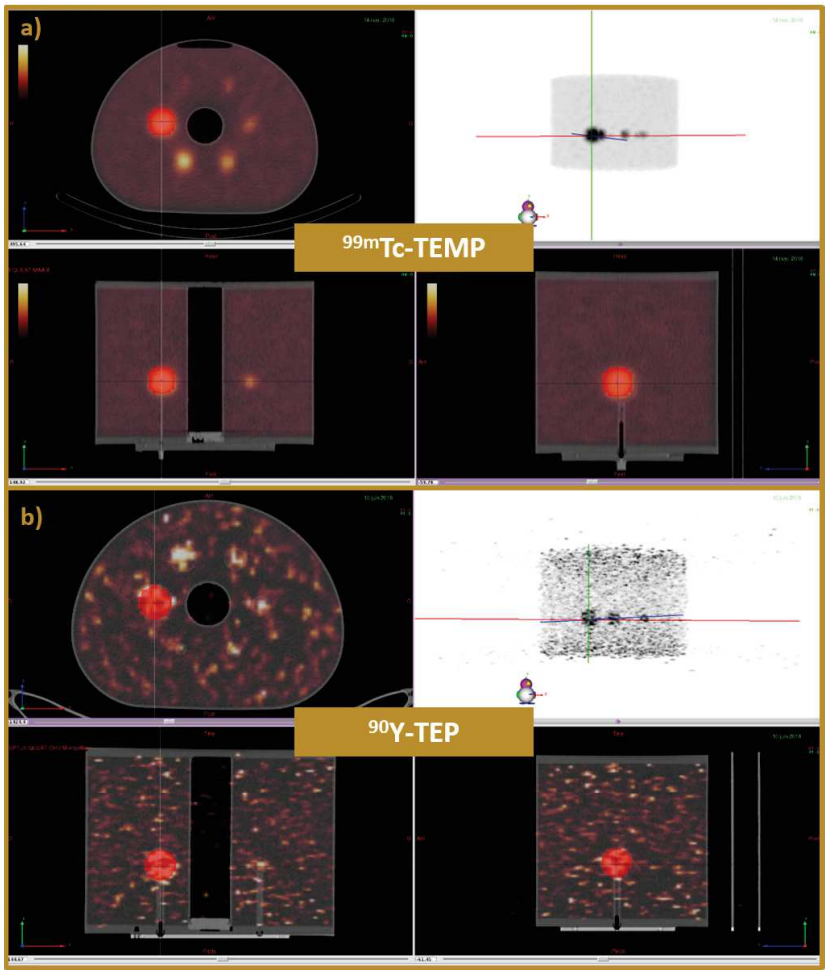

FIGURE 3.4 – Illustration de la segmentation de la sphère 6 (de diamètre 3,7 cm) sur l'imagerie TEMP au technétium-99m (a) et TEP à l'yttrium-90 (b).

Les différences entre les volumes segmentés des sphères et les volumes théoriques pour l'imagerie TEMP et TEP sont données dans le Tableau 3.4. Les écarts plus im-

portants sur les petites sphères sont liés à l'importance relative de la taille des voxels au regard du volume théorique attendu et entraînent un biais sur les mesures des facteurs de recouvrement.

	Diamètre interne (cm)	Volume théorique (cm^3)	Volume mesuré ^{99m}Tc-TEMP (cm^3)	Ecart relatif ^{99m}Tc-TEMP	Volume mesuré ^{90}Y-TEP (cm^3)	Ecart relatif ^{90}Y-TEP
Sphère 1	1	0,52	0,77	48%	0,57	10%
Sphère 2	1,3	1,15	1,43	24%	1,24	8%
Sphère 3	1,7	2,57	2,5	-3%	2,52	-2%
Sphère 4	2,2	5,58	6,28	13%	5,88	5%
Sphère 5	2,8	11,49	11,6	1%	11,6	1%
Sphère 6	3,7	26,52	27,68	4%	26,7	1%

Tableau 3.4 – Écarts relatifs entre les volumes théoriques des sphères du fantôme NEMA et les volumes segmentés sur l'imagerie TEMP au technétium-99m et TEP à l'yttrium-90.

1.1.7 Facteurs de recouvrement

Les facteurs de recouvrement sont couramment utilisés pour quantifier l'impact de l'effet de volume partiel en fonction de la taille de l'objet et permettre de compenser cet effet. Les facteurs de recouvrement (RC pour recovery coefficients en anglais) ont été calculés comme dans l'étude QUEST avec la formule suivante :

$$RC\ [\%] = \frac{concentration\ mesurée}{concentration\ réelle} \times 100 \tag{3.1}$$

Les facteurs de recouvrement déterminés pour chacune des sphères pour l'imagerie TEMP et TEP sont donnés dans le Tableau 3.5. Pour l'imagerie TEMP au technétium-99m, les résultats sont donnés pour les rapports de concentrations sphère/fond infini et de 8 (comparable aux mesures à l'yttrium-90). Pour l'imagerie TEP, les résultats sont donnés pour l'acquisition à J0 pour une durée d'acquisition de 20 min conforme à la routine clinique. Dans les deux cas, comme attendu ces facteurs décroissent (sont moins bons) lorsque le diamètre de la sphère diminue à cause de l'effet de volume partiel. Les valeurs des facteurs de recouvrement sont < 50 % pour un diamètre de sphère $< 1{,}7$ cm quelle que soit la modalité d'imagerie (^{99m}Tc-TEMP ou ^{90}Y-TEP). L'évaluation de la quantification pour des lésions de cet ordre de grandeur serait fortement imprécise avec une sous-estimation de l'activité et donc de la dose absorbée.

A titre de comparaison, les facteurs de recouvrement déterminés dans l'étude QUEST pour une machine TEP similaire (Biograph^{TM} mCT, Siemens) moyennés sur les 19 machines incluses dans l'étude sont donnés dans le Tableau 3.6 [Willowson et al.,

2015]. Dans l'étude QUEST, l'activité totale est de 3260 MBq et la durée d'acquisition est de 20 min/pas alors qu'ici l'activité totale est de 1240 MBq. Ce sont donc les facteurs de recouvrement déterminés sur l'acquisition de 40 min, pour avoir une statistique de comptage la plus comparable possible (parmi les données disponibles), qui sont présentés dans ce tableau.

Les facteurs de recouvrement déterminés sur l'imagerie TEMP au technétium-99m et TEP à l'yttrium-90 sont regroupés sur la Figure 3.5. Les facteurs de recouvrement déterminés sur l'imagerie TEP à l'yttrium-90 sont meilleurs (plus élevés) ou sensiblement égaux à ceux déterminés sur l'imagerie TEMP. Ceci s'explique par la meilleure résolution spatiale en TEP (4 mm environ) par rapport à la TEMP (1 cm environ). Il est difficile de comparer les valeurs des facteurs de recouvrement avec ceux des autres équipes donnés dans la littérature en raison des nombreuses différences concernant les paramètres d'imagerie (modèle TEP, nombre d'itérations, temps de vol ou non, type de cristal, etc.) et la méthode d'estimation de ces facteurs. Cependant, les résultats sont comparables aux travaux de Willowson *et al.* aux conditions les plus similaires, avec une sous-estimation minimale de l'ordre de 15-20 % pour la sphère de 3,7 cm de diamètre [Willowson et al., 2015, Willowson et al., 2012].

	Diamètre théorique (cm)	Facteurs de recouvrement ^{99m}Tc-TEMP		Facteurs de recouvrement ^{90}Y-TEP
		R = infini	R = 8	
Sphère 1	1	38 %	31 %	30 %
Sphère 2	1,3	41 %	38 %	40 %
Sphère 3	1,7	51 %	43 %	61 %
Sphère 4	2,2	63 %	57 %	67 %
Sphère 5	2,8	67 %	66 %	85 %
Sphère 6	3,7	79 %	78 %	82 %

Tableau 3.5 – Facteurs de recouvrement déterminés avec le fantôme NEMA pour chacune des six sphères pour l'imagerie TEMP au technétium-99m (pour les rapports de concentrations sphère/fond infini et de 8) et TEP à l'yttrium-90 (à J0). Ces résultats ont été obtenus en appliquant les protocoles d'imagerie utilisés en clinique (notamment une durée d'acquisition de 20 min pour l'imagerie TEP).

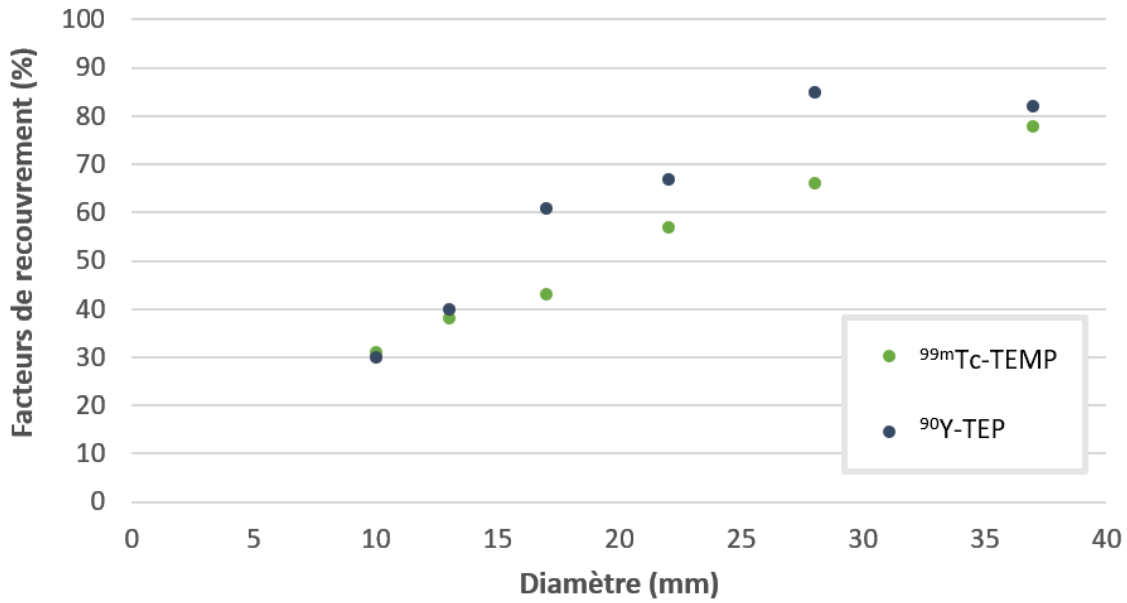

FIGURE 3.5 – Représentation des facteurs de recouvrement en fonction du diamètre de la sphère pour l'imagerie TEMP au technétium-99m (points verts) et TEP à l'yttrium-90 (points bleus) établis avec les protocoles d'imagerie utilisés en routine clinique et un rapport de concentrations sphère/fond de 8.

	Facteurs de recouvrement ^{90}Y-TEP	
	CHU de Montpellier A = 1240 MBq	QUEST A = 3260 MBq
Sphère 1	38 %	38 %
Sphère 2	43 %	50 %
Sphère 3	60 %	63 %
Sphère 4	67 %	76 %
Sphère 5	81 %	83 %
Sphère 6	83 %	88 %

Tableau 3.6 – Facteurs de recouvrement obtenus au CHU de Montpellier pour une durée d'acquisition de 40 min à J0 (activité totale dans le fantôme de 1240 MBq). Les facteurs de recouvrement obtenus dans l'étude QUEST pour une machine TEP similaire (moyennés sur les 19 machines évaluées) sont donnés à titre de comparaison (activité totale dans le fantôme de 3260 MBq) [Willowson et al., 2015].

1.1.8 Évaluation de la qualité d'image en TEP

Différentes grandeurs ont été utilisées pour évaluer la qualité d'image en TEP conformément à la procédure NEMA NU-2 2012 et aux travaux d'autres équipes : la variabilité du fond, le facteur de recouvrement de contraste, la concentration mesurée dans le fond et la concentration dans l'insert froid [National Electrical Manufacturers Association, 2012, Martí-climent et al., 2014, Willowson et al., 2015, Carlier et al., 2015, Strydhorst et al., 2016]. Ce travail a été effectué sur les acquisitions TEP réalisées à J0 avec, pour rappel, une concentration dans les sphères d'environ 1101 kBq/mL et d'environ 131 kBq/mL dans le fond.

Variabilité dans le fond

Pour calculer la variabilité dans le fond, qui est un indicateur de la non-uniformité locale [Carlier et al., 2015], la procédure NEMA NU2-2012 recommande de positionner des ROI circulaires de diamètre identique à celui de chacune des sphères sur la coupe centrale et sur les coupes à ± 1 cm et ± 2 cm. Cela a été réalisé seulement pour les quatre sphères les plus grandes c'est-à-dire de diamètre 1,7 cm, 2,2 cm, 2,8 cm et 3,7 cm. Plus précisément, pour chaque diamètre de sphère, 12 ROI ont été positionnées à plus de 1,5 cm des bords du fantôme et en veillant à être à une distance minimale de 1,5 cm des sphères (voir Figure 3.6). Un total de 60 ROI (12 ROI par coupe sur 5 coupes) par taille de sphère, soit 240 ROI ont donc été définies. L'activité d'yttrium-90 dans chacune de ces ROI a été relevée.



FIGURE 3.6 – Illustration du positionnement des ROI dans le fond du fantôme. 12 ROI de diamètre correspondant à celui de la sphère 6 (en bleu), de la sphère 5 (en jaune), de la sphère 4 (en vert) et de la sphère 3 (en rouge) sur cinq coupes différentes à plus ou moins 1 cm et 2 cm de la coupe centrale, soit un total de 60 ROI de taille identique.

La variabilité dans le fond (BV pour background variability) a été calculée pour chaque ROI de diamètre correspondant à une des sphères S du fantôme :

$$BV_S[\%] = \frac{SD_{fond,S}}{A_{fond,S}} \times 100 \tag{3.2}$$

Avec $SD_{fond,S}$ l'écart-type de l'activité mesurée dans les 60 ROI pour la sphère S et $A_{fond,S}$ la valeur moyenne de l'activité mesurée dans les 60 ROI.

Les valeurs de la variabilité dans le fond sont données en fonction du diamètre des ROI dans le Tableau 3.7. Comme attendu, la variabilité est plus importante lorsque la taille de la ROI utilisée pour la déterminer est petite. Une variabilité considérable est observée dans le fond mettant en évidence l'hétérogénéité de reconstruction dans le cas de faibles concentrations d'activité.

Facteurs de recouvrement de contraste

Les ROI positionnées dans le fond du fantôme ont également été utilisées pour calculer les facteurs de recouvrement de contraste (notés CRC pour contrast recovery coefficient en anglais). Celui-ci se calcule pour la ROI de diamètre identique à celui de la sphère S du fantôme par la formule suivante :

$$CRC_S[\%] = \frac{(C_{sphère,S} \ / C_{fond,S}) - 1}{R_{sphères/fond} - 1} \times 100 \tag{3.3}$$

Avec $C_{sphère,S}$, la concentration moyenne d'activité mesurée dans la ROI de diamètre identique à celui de la sphère S, $C_{fond,S}$ la concentration moyenne d'activité mesurée sur les 60 ROI de diamètre égal à celui de la sphère S et $R_{sphères/fond}$ le rapport de concentrations d'activité entre les sphères et le fond attendu (= 8,4).

Les valeurs des facteurs de recouvrement de contraste sont données en fonction du diamètre des sphères dans le Tableau 3.7. Ces valeurs tendent vers 100 % lorsque la taille de la sphère augmente. Autrement dit, la valeur mesurée du contraste est plus proche de celle attendue lorsque la taille de la sphère augmente. Inversement, pour les sphères de petites tailles (sphères 3 et 4), le contraste mesuré diffère de 40-50 % par rapport au contraste attendu ce qui se traduit en pratique par une difficulté possible à détecter les sphères et en clinique à potentiellement ne pas discerner le ciblage correct d'une lésion de cette taille.

	Diamètre théorique (cm)	Variabilité du fond	Facteur de recouvrement de contraste
Sphère 3	1,7	90 %	49 %
Sphère 4	2,2	75 %	58 %
Sphère 5	2,8	59 %	78 %
Sphère 6	3,7	36 %	81 %

Tableau 3.7 – Variabilité dans le fond et facteurs de recouvrement de contraste en fonction de la taille des sphères.

Concentration mesurée

Par ailleurs, la concentration mesurée dans le fond du fantôme dans les ROI de 3,7 cm a été comparée à la concentration attendue dans le fond. L'écart relatif obtenu est de -2 %. A titre de comparaison, pour les mêmes paramètres de reconstruction que ceux utilisés ici mais une concentration moyenne plus élevée (300 kBq/mL vs. 128 kBq/mL), une moyenne de -2 $\pm$ 6 % a été observée dans l'étude QUEST. Ce résultat confirme la possibilité d'utiliser l'imagerie TEP à l'yttrium-90 pour estimer la dose absorbée reçue au foie sain.

Coups mal-positionnés

Comme dans l'étude QUEST, l'insert froid central a été utilisé pour évaluer les coups mal positionnés [Willowson et al., 2015]. Le pourcentage de la concentration moyenne d'activité d'yttrium-90 dans l'insert froid par rapport à la concentration réelle d'activité dans le fond a été calculé pour chaque acquisition. Les résultats sont présentés dans la Figure 3.8 et sont en accord avec le pourcentage moyen de 30 % observé dans l'étude QUEST et par l'équipe de Attarwala *et al.* [Attarwala et al., 2014] ainsi qu'avec l'intervalle de 25 %-40 % observé par Willowson et al. en fonction de la concentration d'activité dans le fond [Willowson et al., 2012]. Ceci est discuté plus en détails dans la section 1.2.10.

Date de l'acquisition	Concentration réelle dans le fond (kBq/mL)	Proportion entre la concentration moyenne dans l'insert froid et la concentration réelle dans le fond		
		20 min	30 min	40 min
J0	127,90	21 %	19 %	20 %
J3	59,12	26 %	24 %	26 %
J4	46,42	35 %	34 %	30 %

Tableau 3.8 – Évaluation de la proportion (en %) entre la concentration moyenne dans l'insert froid et la concentration moyenne dans le fond réelle pour les différentes acquisitions à J0, J3 et J4.

1.1.9 Impact de la durée d'acquisition

Des reconstructions de 20, 30 et 40 min des images TEP du fantôme ont été réalisées afin d'observer l'éventuel impact qualitatif et quantitatif de la durée d'acquisition pour choisir le meilleur compromis pour la routine clinique. L'impact visuel est illustré par la Figure 3.7. Il peut être noté que seules les 4 sphères de plus grand diamètre peuvent être facilement distinguées du fond chaud et que les sphères de diamètre 1 cm et 1,3 cm sont difficilement détectables quelle que soit la durée d'acquisition. Les facteurs de recouvrement calculés pour chacune des sphères sont représentés sur le graphe de la Figure 3.8 pour les différentes durées d'acquisition. La durée d'acquisition ne semble pas améliorer la quantification, les fluctuations semblent correspondre à l'incertitude de mesure (dépendance de l'opérateur). Une durée de 20 min semble alors le meilleur compromis pour que cela soit le moins contraignant possible pour le patient mais que l'image soit qualitativement et quantitativement correcte. En effet, Goedicke *et al.* recommandent une durée d'acquisition minimale de 15 min pour pouvoir réaliser une dosimétrie [Goedicke et al., 2013]. Dans l'étude QUEST, une longue acquisition d'une durée de 8 heures a été réalisée afin d'évaluer l'impact d'une meilleure statistique de comptage en comparaison avec l'acquisition de 40 min. Ils ont rapporté que même avec une longue durée d'acquisition, l'activité mesurée dans les sphères est sous-estimée et attribuent cela aux méthodes de correction de diffusion et des événements fortuits qui ne sont pas adaptées à la faible statistique de comptage de l'yttrium-90 [Willowson et al., 2015].

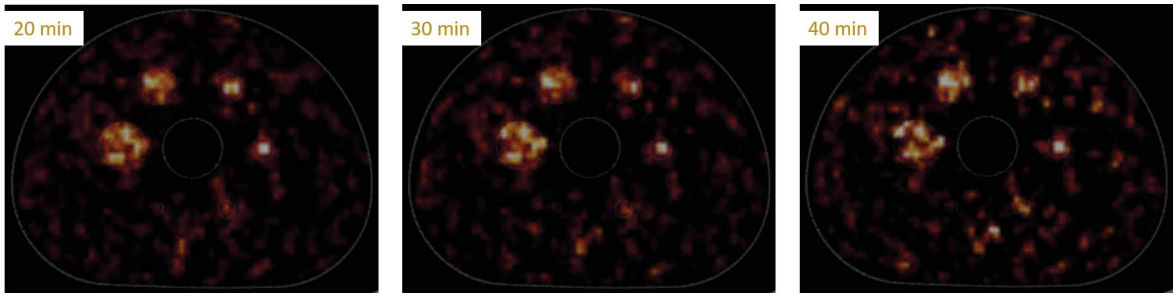

FIGURE 3.7 – Évaluation de l'impact visuel de la durée d'acquisition (20, 30 et 40 min) sur la coupe axiale passant par le centre des sphères.

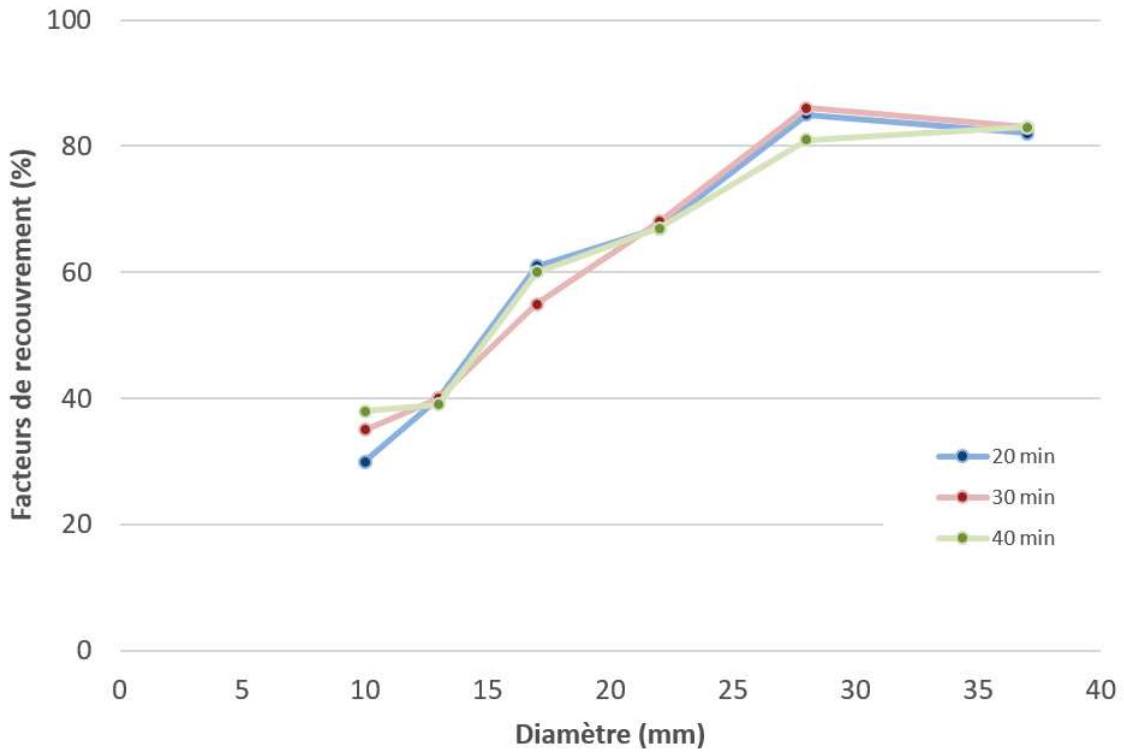

FIGURE 3.8 – Évaluation de l'impact quantitatif de la durée d'acquisition (20, 30 et 40 min) sur les facteurs de recouvrement établis pour les différentes tailles de sphère à J0 (activité totale dans le fantôme de 1240 MBq).

1.1.10 Discussion et conclusion

Les expérimentations menées sur le fantôme NEMA avaient pour objectif de vérifier, en comparaison avec les résultats obtenus dans l'étude QUEST, la quantification de l'imagerie TEP à l'yttrium-90 du département de médecine nucléaire du CHU de Montpellier. Ainsi, les conditions de l'étude ont été reproduites le plus fidèlement possible. Seule, l'activité disponible était inférieure à celle injectée dans le fantôme à J0

dans l'étude QUEST. Néanmoins, l'activité d'yttrium-90 injectée dans le fantôme de 1240 MBq est représentative de l'activité administrée en clinique pour un traitement par microsphères de résine. En effet, l'activité moyenne administrée sur une cohorte de 42 patients traités au CHU de Montpellier par microsphères de résine était de 1177 ± 430 MBq. De plus, les facteurs de recouvrement ont également été déterminés à partir des images TEP d'une durée d'acquisition de 40 min pour pouvoir se rapprocher des conditions d'expérimentation (statistique de comptage) de l'étude QUEST.

Les faibles écarts entre l'activité injectée dans le fantôme et l'activité totale reconstruite dans le champ de vue ainsi qu'entre les concentrations mesurées et attendues dans le fond du fantôme mettent en évidence la possibilité d'utiliser l'imagerie TEP à l'yttrium-90 à visée quantitative notamment pour réaliser une dosimétrie post-traitement, malgré les limites rapportées ici et dans la littérature. Ceci montre également qu'il est possible de vérifier que l'activité a été entièrement administrée en comparant l'activité reconstruite dans le champ de vue (corrigée de la décroissance) à l'activité injectée [Willowson et al., 2015, Carlier et al., 2015]. Cette vérification est particulièrement importante lorsqu'un phénomène de stase a lieu pendant l'injection qu'il est difficile de quantifier par la mesure de l'activité résiduelle recommandée par les fabriquants de microsphères comme évoqué dans le Chapitre 1.

Cependant, la concentration d'activité mesurée dans l'insert froid, mesurée également par d'autres équipes, est le reflet probable en partie de coups mal positionnés du fait de la convergence tronquée de l'algorithme itératif de reconstruction [Willowson et al., 2012, Willowson et al., 2015, Attarwala et al., 2014]. En pratique clinique, où la taille du foie est environ cinq fois inférieure à celle du fantôme, ce phénomène peut alors être à l'origine d'une sous-estimation de l'activité (et donc de la dose absorbée) dans le foie, un grand nombre de coups pouvant être positionnés en dehors de celui-ci. Une autre conséquence clinique concerne la difficulté à déterminer si la présence d'activité en dehors du foie est liée à ce phénomène ou à la présence de fixations extra-hépatiques des microsphères. Comme recommandé par Kao *et al.*, la réponse à cette question doit être apportée par l'analyse du motif de distribution des coups et leurs localisations par rapport à l'anatomie du patient et non par rapport à l'intensité visuelle [Kao et al., 2013b]. De plus, la grande variabilité mesurée dans le fond du fantôme montre l'hétérogénéité de la reconstruction de l'activité sur l'image TEP et la nécessité de considérer des ROI suffisamment grandes pour une évaluation précise de l'activité dans le foie sain par exemple.

Par ailleurs, les facteurs de recouvrement calculés sur l'imagerie TEMP au technétium-99m et TEP à l'yttrium-90 illustrent l'effet de volume partiel qui est d'autant plus important que la taille de l'objet diminue. Les faibles facteurs de recouvrement d'activité et recouvrement de contraste obtenus pour les sphères de petite taille montrent que la quantification n'est pas correcte pour des lésions de cet ordre de grandeur. De plus, le facteur de recouvrement établi sur l'imagerie TEP à l'yttrium-90 est de l'ordre de 80 % pour la sphère de plus grand diamètre (3,7 cm), en accord avec les résultats de l'étude QUEST. Ceci a également été mis en évidence par Carlier *et al.* dans leur étude sur fantôme rapportant une sous-estimation de l'ordre de 20 % sur un

insert de 5 cm de diamètre (activité injectée de 4183 MBq, durée d'acquisition de 60 min) [Carlier et al., 2015]. Cet écart doit être pris en compte lors de l'évaluation de la dose absorbée à la tumeur sur l'imagerie TEP à l'yttrium-90. En routine clinique, il a été choisi dans un premier temps de considérer uniquement les lésions de diamètre > 2 cm pour une évaluation dosimétrique pour ces raisons et pour l'incertitude de recalage évoquée dans le Chapitre 2. Une étude dédiée permettrait de définir plus précisément le seuil minimal le plus pertinent et d'investiguer les méthodologies de compensation de l'effet de volume partiel à visée dosimétrique.

Enfin, la durée d'acquisition ne semble pas avoir d'impact qualitatif ni quantitatif et par conséquent une acquisition courte (minimale de 15 min [Goedicke et al., 2013]) doit être privilégiée pour le confort du patient.

Ces expérimentations présentent quelques limitations :

— Les expérimentations avec l'yttrium-90 étaient limitées par la disponibilité du produit. Ainsi, une seule expérimentation était possible et la répétabilité de la mesure n'a pu être évaluée ;

— Contrairement à la situation clinique où ce sont des microsphères d'yttrium-90 qui sont administrées et qui sont piégées dans la microvascularisation tumorale, de l'yttrium-90 liquide a été utilisé pour l'expérimentation pour éviter un dépôt de microsphères dans le fond du fantôme. Ceci implique une répartition de l'activité plus homogène dans le fantôme (dans le fond et dans les sphères) par rapport à la réalité clinique ;

— Comme mentionné précédemment, le volume du fantôme est cinq fois plus grand que celui d'un foie moyen et n'est pas représentatif de sa géométrie.

Malgré ces limitations, les résultats obtenus, qui sont en accord avec ceux de l'étude QUEST, confirment la possibilité d'utiliser l'imagerie TEP/TDM quantitativement en complément de son intérêt pour la visualisation de la répartition des microsphères d'yttrium-90. Des mesures supplémentaires dans des conditions plus proches de la clinique pour valider ces résultats et aider à comprendre ce qui est observé sur les données patient.

1.2 Mesures avec le fantôme anthropomorphique

1.2.1 Description du fantôme

Le fantôme développé par Gear *et al.* a été prêté pour la réalisation de mesures dans une configuration plus réaliste. Ce fantôme a été conçu spécifiquement pour la validation quantitative en RTIS [Gear et al., 2016]. Le fantôme, nommé "Abdo-Man", a été réalisé avec une imprimante 3D à partir de l'acquisition d'images IRM de l'abdomen d'un volontaire (Figure 3.9 a). Les organes (foie, poumons, cavité abdominale) ont été délimités (Figure 3.9 b) pour reconstituer une nouvelle série d'images avec seulement ces organes. Le fantôme 3D contient ainsi une cavité remplissable représentant le foie et deux cavités pour les poumons. Le volume du "foie" est de 1783 cm^3. Des sphères

plus ou moins complexes peuvent être insérées dans le "foie" pour simuler des lésions hépatiques (Figure 3.9 c et d).

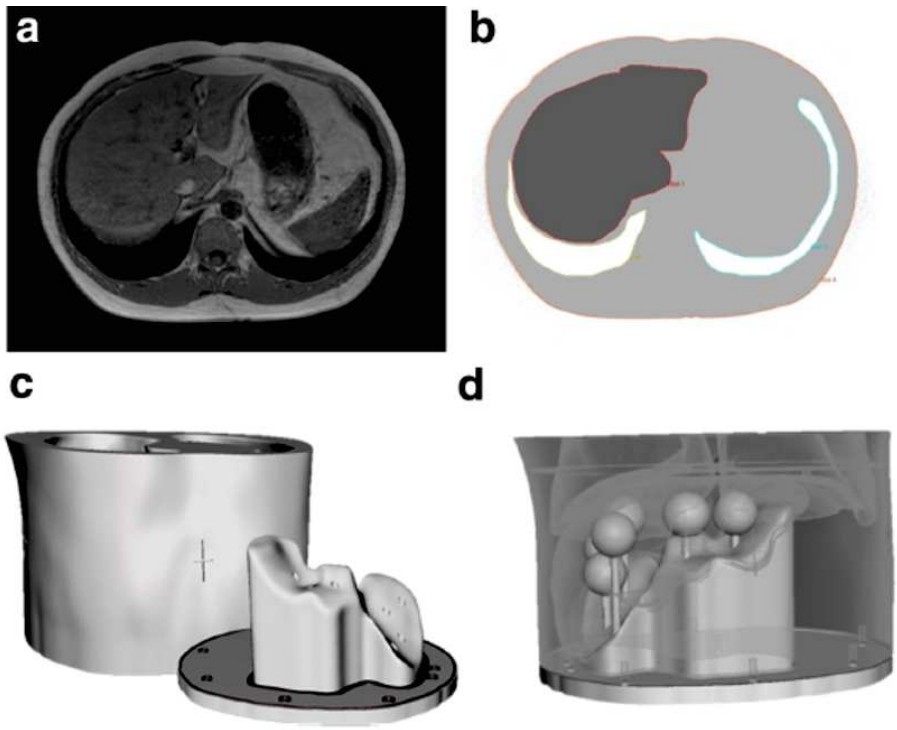

FIGURE 3.9 – Illustration de la conception du fantôme Abdo-Man. a. Coupe transverse de l'imagerie IRM du volontaire utilisée pour concevoir le fantôme. b. Délimitation des organes. c. Vue du fantôme et de sa base où peuvent s'insérer les sphères. d. Visualisation en transparence du fantôme contenant des sphères.
Source : Illustration de Gear et al. [Gear et al., 2016].

Au total, neuf sphères ont été conçues et mises à disposition avec le fantôme au moment de l'étude. Toutes les sphères s'insèrent sur la base du fantôme via des tiges sur lesquelles elles se vissent. Les sphères peuvent être positionnées en fonction de leurs diamètres à des profondeurs précises spécifiées dans le guide d'utilisation du fantôme. Cinq sphères, dites "simples", correspondent à des sphères remplissables de diamètre 10, 20, 30, 40 et 50 mm simulant une répartition homogène des particules (^{99m}Tc-MAA ou microsphères d'yttrium-90) au sein de la lésion. Quatre sphères sont dites "complexes", permettant de simuler des répartitions plus hétérogènes correspondant à des configurations observables en clinique (illustrées sur la Figure 3.10 et résumées dans le Tableau 3.9). Ces quatre sphères ont un diamètre de 40 mm.

— La première (sphère 6) contient une sphère solide de 25 mm de diamètre simulant une répartition des particules dans un anneau périphérique de la lésion. Cela simule le cas d'une lésion nécrosée en son centre, où les particules ne se déposeraient donc pas ;

— La deuxième (sphère 7) contient également une sphère solide de 25 mm de dia-

mètre et l'anneau périphérique est divisé en deux. Cela simule le cas d'une lésion alimentée par deux voies artérielles différentes ;

— La troisième (sphère 8) contient en plus de la sphère solide centrale de 25 mm de diamètre, également une région solide de 10 mm de diamètre dans l'anneau périphérique. Cela simule une petite région de la lésion où les particules ne se déposeraient pas ;

— La quatrième (sphère 9) contient une sphère centrale creuse de 25 mm de diamètre. Ainsi, les sphères interne et externe peuvent être remplies avec des concentrations différentes simulant une répartition hétérogène au sein de la lésion.

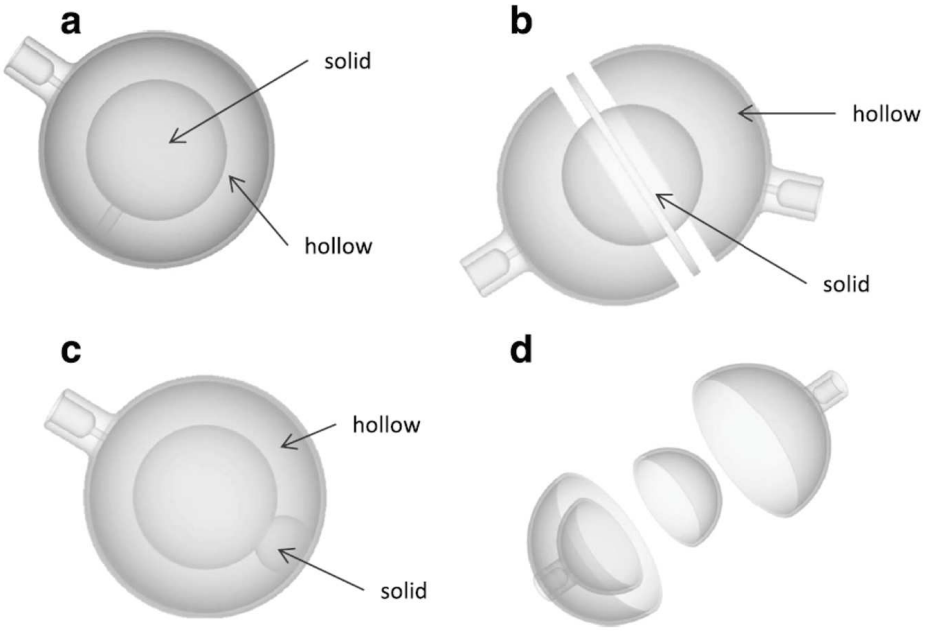

FIGURE 3.10 – Illustration des sphères "complexes" du fantôme Abdo-Man. a. Dépôt des particules dans l'anneau périphérique (sphère 6). b. Double vascularisation de la lésion (sphère 7). c. Région de la tumeur où les particules ne se déposent pas (sphère 8). d. Répartition hétérogène avec deux concentrations différentes au sein de la même lésion (sphère 9).

Source : Illustration de Gear et al. [Gear et al., 2016].

Sphère	Diamètre interne (mm)	Caractéristiques
1	10	Simple
2	20	Simple
3	30	Simple
4	40	Simple
5	50	Simple
6	40	Dépôt dans l'anneau périphérique
7	40	Double vascularisation
8	40	Région sans dépôt de particules
9	40	Deux concentrations différentes

Tableau 3.9 – Récapitulatif des diamètres et des caractéristiques des neuf sphères du fantôme Abdo-Man.

1.2.2 Préparation du fantôme

Plusieurs séries d'expérimentations ont été menées pour évaluer différentes configurations, en utilisant les différentes sphères à disposition :

- Les sphères 1 à 5 ont été remplies d'une solution de technétium-99m de concentration 121 kBq/mL et le fond du fantôme rempli uniquement d'eau (rapport de concentrations sphères/fond infini) pour déterminer les facteurs de recouvrement ;
- Les sphères complexes 7 et 8 ont également été remplies de technétium-99m pour une analyse visuelle. Pour la sphère 7, simulant une lésion qui serait alimentée par deux voies vasculaires différentes, chaque moitié (de même volume) a été remplie d'une solution de technétium-99m d'activités respectives 20 MBq et 100 MBq (rapport de concentrations de 5). La sphère 8, qui simule une lésion nécrosée en son centre avec une petite région en périphérie dans laquelle les microsphères ne se déposeraient pas, a été remplie d'une solution d'activité 100 MBq ;
- Les sphères 4 et 6 de même diamètre (40 mm) ont été remplies d'une solution de technétium-99m ; puis, dans la même configuration d'une solution d'yttrium-90 ($^{90}YCl_3$, PerkinElmer®, Waltham, Massachusetts, États-Unis). Un rapport de 5 entre les concentrations dans les sphères et dans le fond a été choisi après mesure sur une série de patients pour reproduire les conditions cliniques les plus courantes. Les activités de technétium-99m et d'yttrium-90 injectées ont également été choisies pour être représentatives d'un cas clinique où le foie total serait traité, avec une activité totale de technétium-99m de 314 MBq et d'yttrium-90 de 2604 MBq. Ces sphères ont été choisies pour représenter deux types de tumeurs fréquemment rencontrés en clinique : une lésion dans laquelle le dépôt de l'activité se ferait de manière homogène et une lésion nécrosée en son centre avec un dépôt en périphérie.

La majorité des expérimentations ont été réalisées en utilisant du technétium-99m plus facilement disponible (par rapport à l'yttrium-90). Comme décrit pour le fantôme

NEMA, du DTPA a été ajouté dans les solutions de technétium-99m et d'yttrium-90 liquide pour éviter que les particules n'adhèrent aux parois du fantôme.

1.2.3 Imagerie

Après la préparation du fantôme avec l'injection de l'activité souhaitée dans les sphères et dans le fond de technétium-99m et d'yttrium-90, des acquisitions d'imagerie TEMP/TDM et TEP/TDM respectivement ont été réalisées sur les machines utilisées en routine : Symbia Intevo^{TM} et Biograph^{TM} mCT (Siemens) (voir Figure 3.11). Les paramètres d'acquisition et de reconstruction pour l'imagerie TEMP/TDM et TEP/TDM sont ceux utilisés en routine clinique et pour les expérimentations avec le fantôme NEMA et sont résumés dans le Tableau 3.2. La seule différence concerne la durée d'acquisition TEP en "list mode" de 80 min avec des reconstructions de 80, 60, 40, 30 et 20 min.

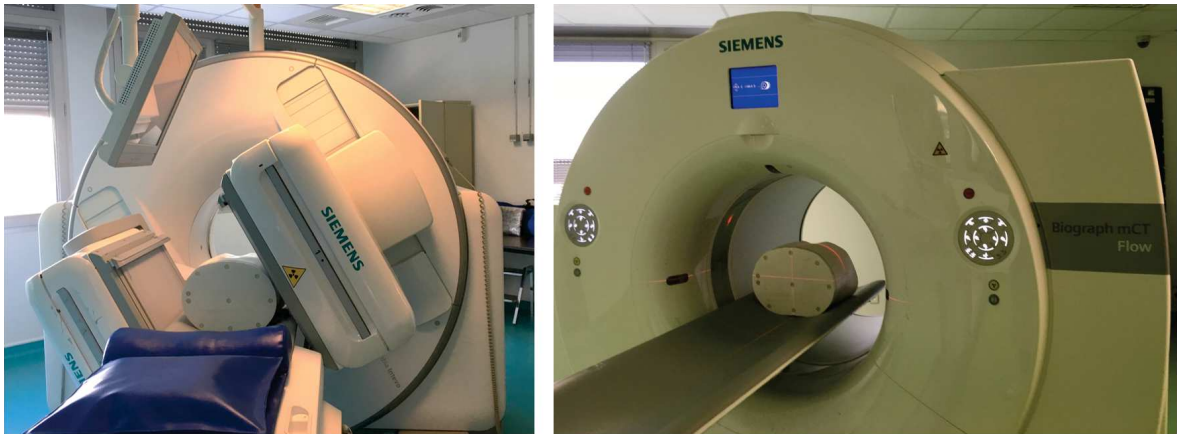

FIGURE 3.11 – Acquisition d'images TEMP/TDM (à gauche) et TEP/TDM (à droite) du fantôme Abdo-Man.

1.2.4 Activité totale en TEP à l'yttrium-90

L'activité totale mesurée dans le fantôme (segmenté sur l'imagerie TDM) a été comparée à l'activité reconstruite dans le champ de vue total. L'écart relatif de -15 % est plus élevé que ce qui avait été observé sur le fantôme NEMA mais proche de l'écart moyen observé sur une cohorte de 24 patients (-19 ± 8 %) (voir Tableau 3.10). L'écart positif entre l'activité reconstruite dans le champ de vue et l'activité injectée n'est pas cohérent avec les autres résultats. Ceci peut s'expliquer par l'incertitude de 10 % sur la mesure de l'activité injectée, information communiquée par le fournisseur du produit. Il n'était pas possible de mesurer l'activité du flacon livré, l'activimètre n'ayant pas été calibré pour ce type de flacon en particulier (contrairement aux expérimentations réalisées sur le fantôme NEMA). En effet, la mesure de l'activimètre est fortement influencée par l'épaisseur de verre du flacon lorsqu'il s'agit de mesurer des photons de freinage comme c'est le cas pour l'yttrium-90.

	Fantôme NEMA A_{tot} = 1240 MBq	Fantôme Abdo-Man A_{tot} = 2604 MBq	Cohorte patients (n = 24) A_{moy} = 3525 ± 1225 MBq
Ecart relatif entre l'activité mesurée dans le fantôme/foie et l'activité dans le FOV total	-3 %	-15 %	-19 ± 8 %
Ecart relatif entre l'activité mesurée dans le fantôme/foie et l'activité injectée	-7 %	-8 %	-24 ± 9 %
Ecart relatif entre l'activité dans le FOV total et l'activité injectée	-3 %	+8 %	-6 ± 11 %

Tableau 3.10 – Ecarts relatifs entre l'activité totale reconstruite dans le champ de vue (FOV pour field of view en anglais), l'activité mesurée dans le "foie" et l'activité injectée : comparaison entre le fantôme NEMA, le fantôme Abdo-Man et une cohorte de 24 patients.

1.2.5 Segmentation des sphères

Les sphères ont été définies sur l'imagerie TEMP ou TEP avec l'aide visuelle de l'imagerie TDM et en se rapprochant tant que possible du volume théorique comme pour l'analyse des expérimentations réalisées sur le fantôme NEMA (voir Figure 3.12). Dans le contexte de ce fantôme anthropomorphique, plus "réaliste", les sphères 4 et 6 ont également été segmentées sur l'imagerie anatomique (TDM) de manière similaire à la procédure mise en place en routine clinique. Comme pour le fantôme NEMA, les facteurs de recouvrement ont été calculés pour comparer l'activité mesurée sur l'image à celle attendue (Equation 3.1).

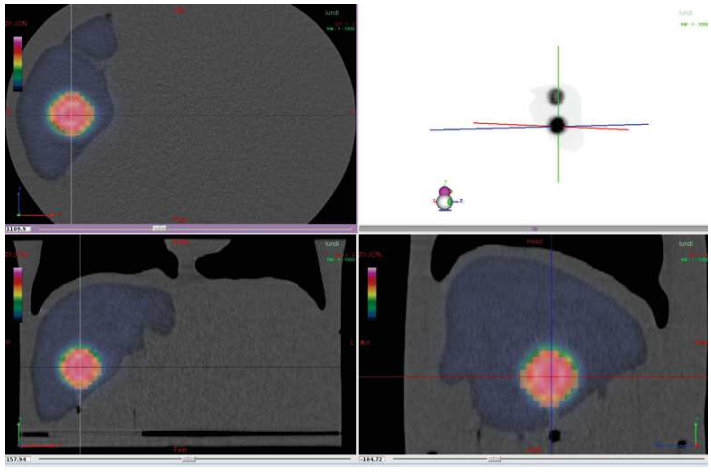

FIGURE 3.12 – Illustration de la définition de la sphère simple de diamètre 40 mm du fantôme Abdo-Man sur l'imagerie TEMP avec l'aide de l'image TDM et en utilisant le diamètre théorique.

1.2.6 Facteurs de recouvrement

Les facteurs de recouvrement ont été établis sur l'imagerie TEMP au technétium-99m sur les 5 sphères simples de diamètre respectif 10, 20, 30, 40 et 50 mm. Les valeurs obtenues sont représentées sur la Figure 3.13 avec celles obtenues sur le fantôme NEMA. Dans les deux cas, le rapport de concentrations sphères/fond est infini, c'est-à-dire sans activité dans le fond. Les résultats obtenus avec le fantôme Abdo-Man semblent valider les résultats obtenus avec le fantôme NEMA. En effet, les valeurs des facteurs de recouvrement sont plus faibles lorsque le diamètre de la sphère est plus petit à cause de l'effet de volume partiel. De plus, même pour une sphère de grand diamètre (5 cm), une sous-estimation du nombre de coups > 10 % est observée. Enfin, le facteur de recouvrement calculé pour une sphère de 1 cm de diamètre est < 40 % rendant la quantification impossible pour une lésion de cet ordre de grandeur en clinique.

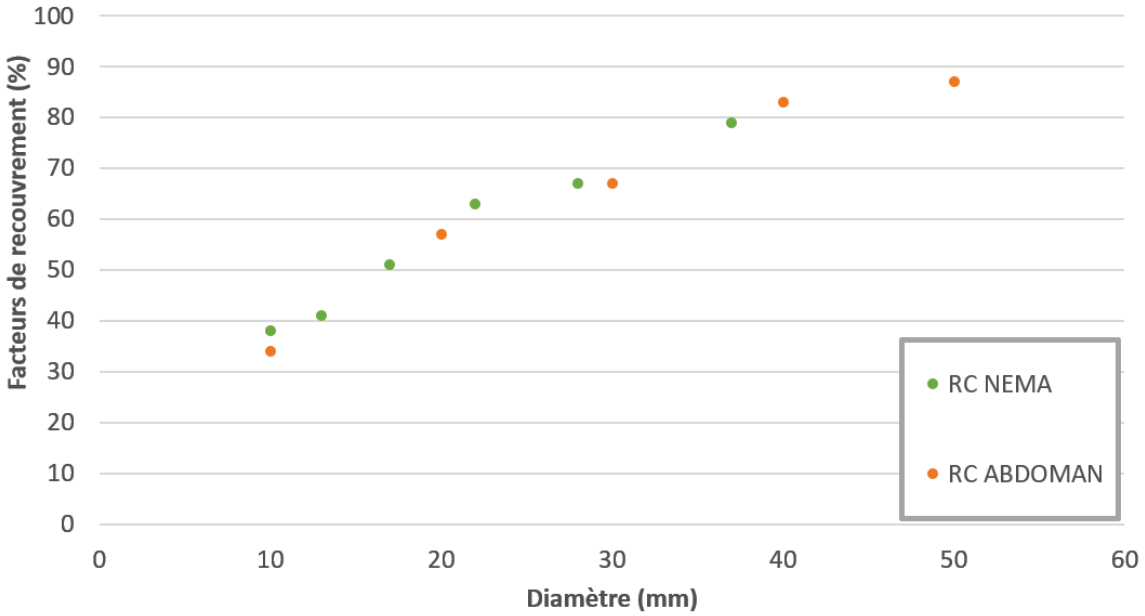

FIGURE 3.13 – Représentation graphique des facteurs de recouvrement (RC pour recovery coefficient en anglais) de l'imagerie TEMP pour les fantômes Abdo-Man (en orange) et NEMA (en vert) en fonction du diamètre des sphères pour des conditions d'acquisition identiques.

1.2.7 Analyse visuelle des sphères complexes

Les acquisitions des expérimentations des sphères 7 et 8 sont illustrées sur la Figure 3.14. Pour la sphère 7, les deux moitiés de la sphère remplies avec des concentrations différentes sont visibles à l'image. Le rapport de concentrations entre les deux moitiés de la sphère mesuré est environ de 4 alors que le rapport attendu est environ de 5. Pour la sphère 8, la zone froide (de 1 cm) dans l'anneau périphérique n'est pas visible sur

l'imagerie TEMP au technétium-99m (zone indiquée par la triangulation sur l'image). Pour les deux sphères (7 et 8), la zone centrale froide simulant une nécrose est bien visible à l'image.

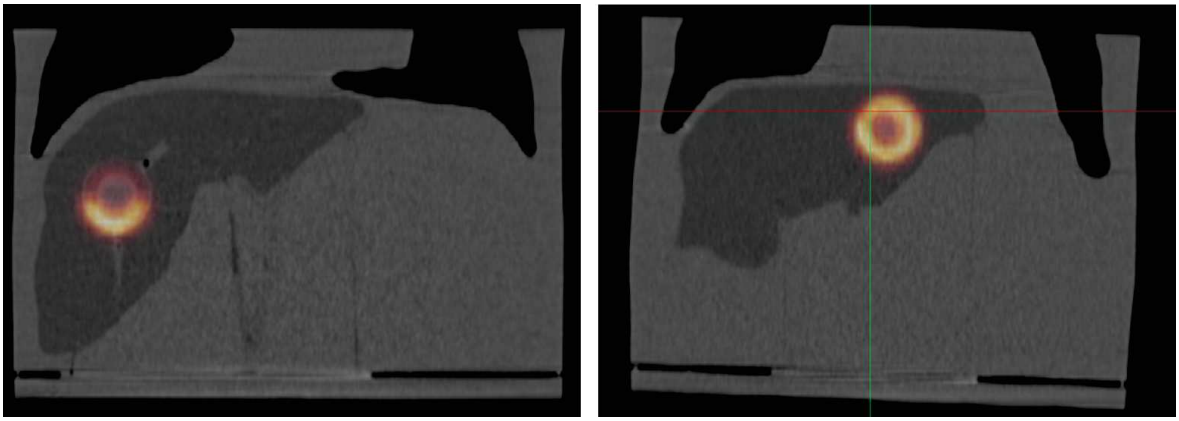

FIGURE 3.14 – Exemple d'images TEMP au technétium-99m des sphères 7 (à gauche) et 8 (à droite).

1.2.8 Impact de la durée d'acquisition

L'impact de la durée d'acquisition a été évalué par le calcul des facteurs de recouvrement pour les deux sphères 4 et 6 et le "foie" total sur les reconstructions de 20, 30, 40, 60 et 80 min. Les résultats sont présentés sur la Figure 3.15. La durée d'acquisition ne semble pas avoir d'impact quantitatif sur la mesure de l'activité, ce qui confirme les résultats obtenus sur le fantôme NEMA. La Figure 3.16 présente les coupes axiales passant par le centre de la sphère 6 en fonction de la durée d'acquisition pour évaluer l'impact de celle-ci sur la visualisation de la "nécrose". Si la durée d'acquisition ne semble pas avoir un impact quantitatif, elle semble ici avoir un faible impact qualitatif avec une nécrose de mieux en mieux visible lorsque la durée d'acquisition augmente.

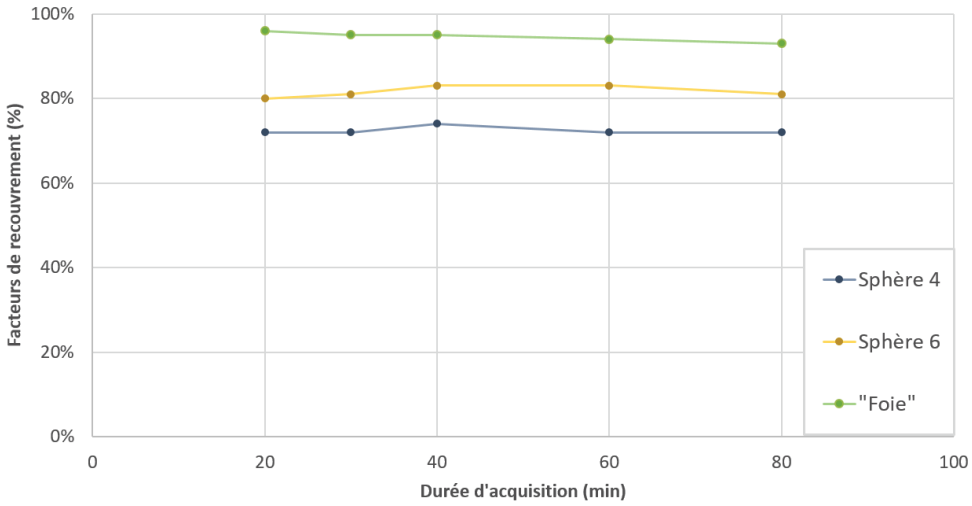

FIGURE 3.15 – Représentation graphique des facteurs de recouvrement pour les sphères 4 et 6 ainsi que le "foie" total du fantôme Abdo-Man en fonction de la durée d'acquisition à J0 (activité totale dans le fantôme de 2604 MBq).

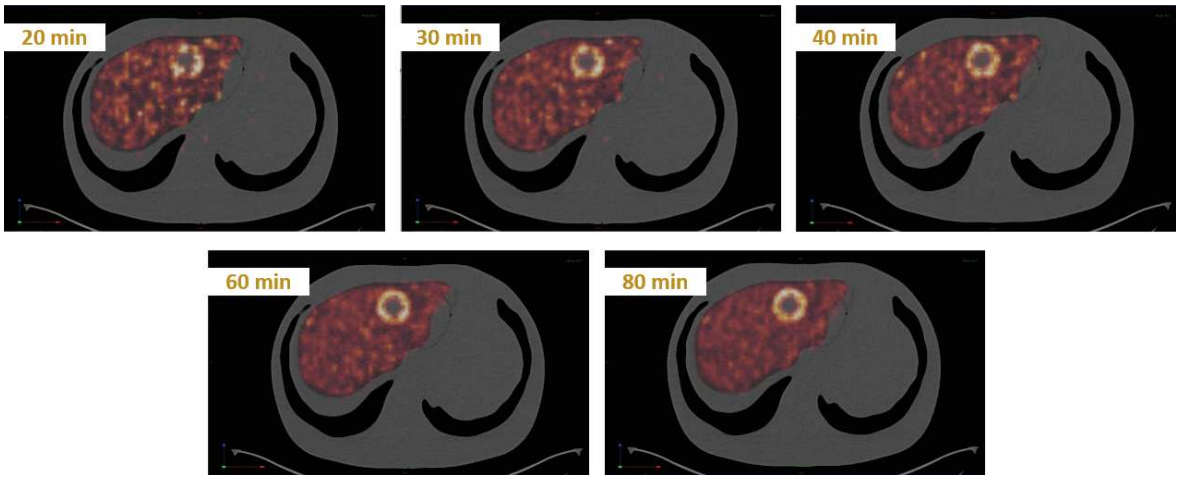

FIGURE 3.16 – Illustration de la visualisation de la sphère 6 simulant une lésion nécrosée en fonction de la durée d'acquisition : 20, 30, 40, 60 et 80 min.

1.2.9 ^{99m}Tc-TEMP vs. ^{90}Y-TEP

Les sphères 4 et 6 ont été positionnées dans le fantôme Abdo-Man afin d'évaluer la quantification de l'imagerie TEP à l'yttrium-90 et de comparer les dosimétries prédictive et post-traitement sur fantôme mais dans des conditions proches de la clinique. Un exemple d'acquisitions TEMP au technétium-99m et TEP à l'yttrium-90 de chacune des sphères est donné sur la Figure 3.17. Comme attendu, l'activité reconstruite apparaît plus hétérogène en TEP à l'yttrium-90 mais mieux résolue, notamment au niveau de la nécrose centrale de la sphère 6. Un exemple clinique de lésion nécrosée est

présenté sur la Figure 3.18 pour montrer que la sphère 6 est représentative de la réalité clinique.

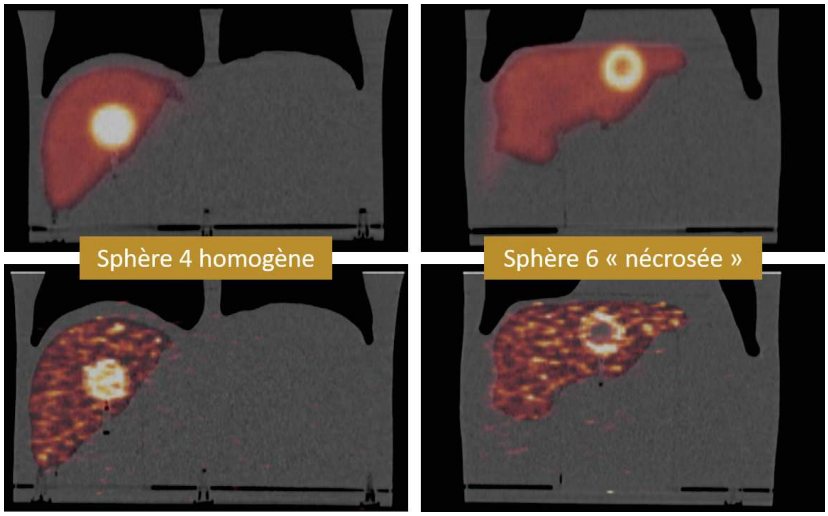

FIGURE 3.17 – Exemple de coupes frontales TEMP/TDM (en haut) et TEP/TDM (en bas) des sphères 4 (à gauche) et 6 (à droite) du fantôme Abdo-Man simulant une distribution homogène et uniquement dans l'anneau périphérique respectivement.

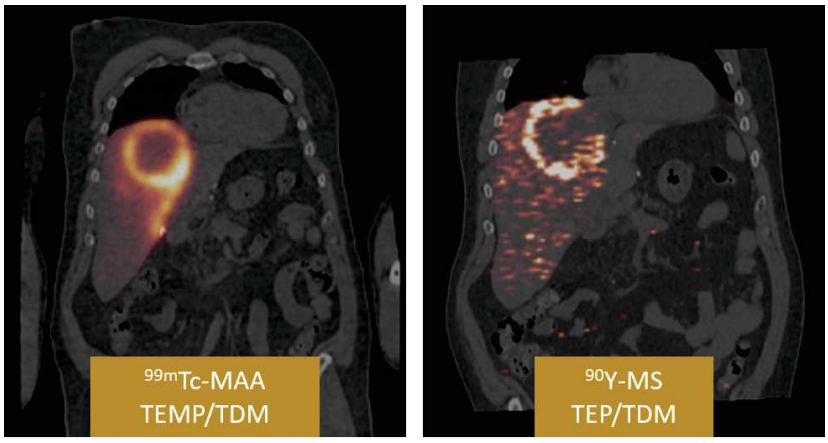

FIGURE 3.18 – Exemple de coupes frontales TEMP/TDM (à gauche) et TEP/TDM (à droite) d'un patient ayant une lésion nécrosée en son centre avec un dépôt des ^{99m}Tc-MAA et des microsphères (MS) d'yttrium-90 en périphérie, comparable à la sphère 6 du fantôme Abdo-Man.

Les facteurs de recouvrement ont été calculés pour les sphères 4 et 6 à partir des images TEMP au technétium-99m et TEP à l'yttrium-90 . Dans les deux cas, le rapport de concentrations sphères/fond était d'environ 5. Les résultats sont présentés dans le Tableau 3.11 pour les sphères contourées de manière fonctionnelle (imagerie TEMP et TEP) et anatomique (imagerie TDM). Pour la sphère 6, seul l'anneau périphérique

(où l'activité est présente) a été considéré même si, en toute rigueur, les facteurs de recouvrement ne sont valides que pour des sphères remplies uniformément.

En considérant les contours anatomiques, comme attendu les facteurs de recouvrement sont meilleurs (plus élevés) pour la sphère simple (sphère 4) que pour la sphère plus complexe (sphère 6). Pour la sphère 4 les facteurs de recouvrement sont sensiblement équivalents pour les deux modalités d'imagerie évaluées. En revanche, pour la sphère 6, le facteur de recouvrement établi sur l'imagerie TEMP au technétium-99m est moins bon (plus faible) que celui établi sur l'imagerie TEP à l'yttrium-90. Ceci peut s'expliquer par la différence de résolution spatiale entre les deux modalités d'imagerie. Enfin, les meilleurs facteurs de recouvrement obtenus pour une segmentation fonctionnelle par rapport à une segmentation anatomique s'expliquent par le rééchantillonnage et ses conséquences sur les volumes étudiés.

	Facteur de recouvrement ^{99m}Tc-TEMP	Facteur de recouvrement ^{90}Y-TEP
« Lésion homogène » (sphère 4)		
- Fonctionnelle	79 %	72 %
- Anatomique	72 %	70 %
« Lésion nécrosée » (sphère 6)		
- Fonctionnelle	71 %	75 %
- Anatomique	51 %	66 %

Tableau 3.11 – Facteurs de recouvrement pour les sphères 4 et 6 du fantôme Abdo-Man établis sur l'imagerie TEMP au technétium-99m et TEP à l'yttrium-90.

Les doses absorbées ont été calculées pour le fantôme Abdo-Man sur les imageries TEMP au technétium-99m et TEP à l'yttrium-90 afin de simuler des dosimétries prédictive et post-traitement et les comparer entre elles. La dose absorbée a été calculée avec le modèle de convolution à l'échelle du voxel pour les différents volumes d'intérêt définis de manière anatomique et fonctionnelle : les sphères 4 et 6 simulant les lésions homogène et nécrosée respectivement ainsi que pour le "foie total" et le "foie non tumoral". Ce dernier est défini comme le foie total auquel ont été soustraites les deux sphères. La sphère 6 a été contourée anatomiquement pour définir seulement "la portion viable", c'est-à-dire l'anneau périphérique. Pour le contour fonctionnel du "foie total", des isocontours avec des seuils de 5 % et 2 % de la valeur maximale d'intensité ont été utilisés sur les imageries TEMP et TEP respectivement. Le calcul de dose absorbée sur l'imagerie TEMP au technétium-99m a été réalisé en considérant une activité prévisionnelle d'yttrium-90 correspondant à l'activité injectée dans le fantôme (2604 MBq). Les valeurs des doses absorbées moyennes calculées pour ces volumes définis sur l'imagerie fonctionnelle (TEMP ou TEP) et anatomique (TDM) ainsi que l'écart relatif sont présentés dans le Tableau 3.12.

Les écarts de dose absorbée sont acceptables (< 10 %) pour la sphère 4, le "foie" total et le "foie non tumoral" qu'ils aient été définis de manière fonctionnelle ou anatomique. En revanche, pour la sphère 6, la dose absorbée moyenne calculée à partir de l'imagerie TEP à l'yttrium-90 est plus élevée que la dose absorbée calculée à partir de l'imagerie TEMP au technétium-99m. L'anneau périphérique étant "fin" (7,5 mm sur une coupe), ce résultat peut s'expliquer par la meilleure résolution spatiale de la TEP (environ 4 mm) par rapport à celle de la TEMP (environ 1 cm) et l'impact plus important du modèle de convolution pour une résolution spatiale plus grande (TEMP vs. TEP).

Un exemple d'isodoses et d'HDV pour les dosimétries "prédictive" et "post-traitement" est illustré sur la Figure 3.19.

	Dose moyenne (Gy) ^{99m}Tc-TEMP	Dose moyenne (Gy) ^{90}Y-TEP	Ecart relatif
« Lésion homogène » (sphère 4)			
- Fonctionnelle	242	227	-6 %
- Anatomique	242	225	-7 %
« Lésion nécrosée » (sphère 6)			
- « Portion viable » anatomique	182	211	16 %
- « Portion viable » fonctionnelle	180	204	13 %
« Foie total »			
- Fonctionnel	59	62	5 %
- Anatomique	66	63	-5 %
« Foie non tumoral »			
- Fonctionnel	55	57	4 %
- Anatomique	61	59	-3 %

Tableau 3.12 – Comparaison des dosimétries établies sur l'imagerie TEMP au technétium-99m et TEP à l'yttrium-90 pour les sphères 4 et 6, le "foie total" ainsi que le foie non tumoral.

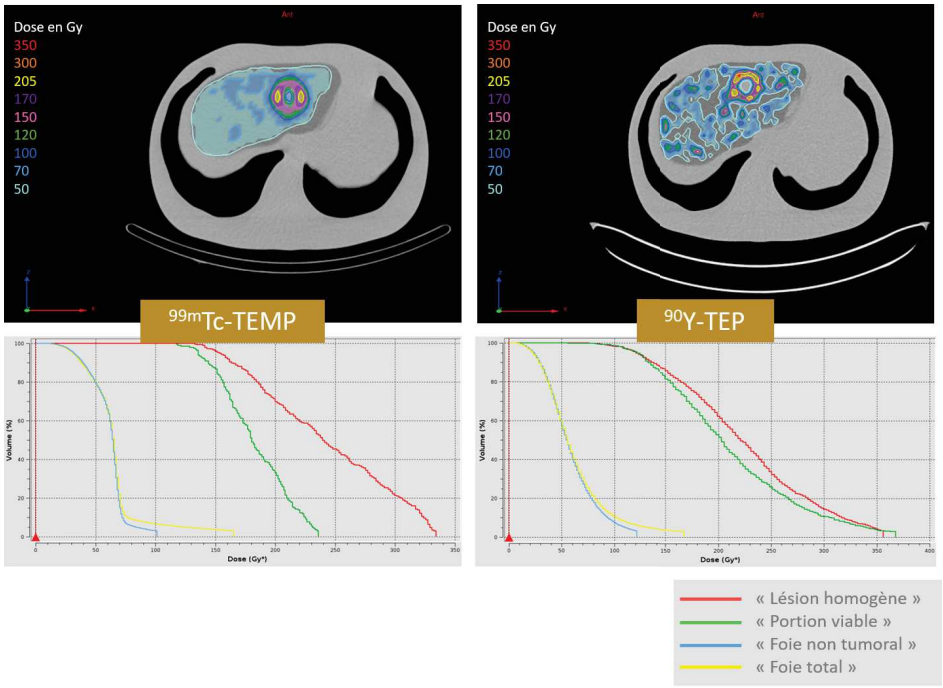

FIGURE 3.19 – Illustration des dosimétries "prédictive" et "post-traitement" calculées sur les imageries TEMP au technétium-99m (à gauche) et TEP à l'yttrium-90 (à droite) pour le fantôme Abdo-Man. Affichage des isodoses sur la coupe centrale de la "lésion nécrosée" (sphère 6) (en haut) et histogrammes dose-volume pour les différents volumes définis anatomiquement (en bas).

1.2.10 Discussion et conclusion

La comparaison entre l'activité reconstruite dans le champ de vue, l'activité injectée et l'activité mesurée dans le foie segmenté, évaluée sur les deux fantômes et sur une cohorte de patients (voir Tableau 3.10) présente un intérêt pour la compréhension générale des résultats dosimétriques obtenus en routine clinique. Les écarts entre l'activité reconstruite dans le champ de vue et l'activité injectée d'une part, et entre l'activité mesurée dans le fantôme et l'activité injectée d'autre part pour le fantôme Abdo-Man ne sont pas en accord avec le reste des résultats (fantôme NEMA et cohorte de patients). L'incertitude de 10 % sur l'activité d'yttrium-90 disponible pour les expérimentations pourrait expliquer que ce résultat en particulier soit difficilement interprétable.

L'écart entre l'activité dans le champ de vue et l'activité injectée semble plus élevé mais toujours acceptable sur la cohorte de patients par comparaison avec le fantôme NEMA. Très peu d'études cliniques ont présenté ce type de comparaison dans la littérature rendant l'analyse des résultats obtenus ici difficile. L'équipe de Willowson *et al.* a présenté un cas de patient pour lequel un écart de -9 % a été mesuré entre l'activité reconstruite dans le champ de vue et l'activité administrée [Willowson et al., 2012], ce qui est en accord avec notre écart moyen de -6 ± 11 %. Carlier *et al.* ont représenté

graphiquement l'activité reconstruite dans le champ de vue en fonction de l'activité injectée pour une cohorte de 32 patients [Carlier et al., 2015]. Ils en concluent une bonne concordance mais précisent que ni le shunt hépato-pulmonaire ni l'activité résiduelle n'ont été pris en compte.

L'écart entre l'activité mesurée dans le foie et l'activité injectée est plus important sur patients par rapport au fantôme NEMA (-24 ± 9 % vs. - 7 %). En clinique, la connaissance exacte de l'activité administrée dans le foie est biaisée par l'estimation difficile de l'activité résiduelle et de l'activité déposée dans les poumons. De plus, le contour anatomique du foie obtenu sur l'imagerie morphologique (TDM ou IRM) n'est pas parfaitement superposable au foie fonctionnel mesurable sur l'imagerie TEP. En effet, un biais non-négligeable introduit par le recalage d'images (lui-même influencé par le mouvement du foie avec la respiration du patient) a pour conséquence la non prise en compte à tort d'une partie de l'activité. Les seuls résultats comparables sont ceux de Marti-Climent *et al.* et ceux de Carlier *et al.*. Marti-Climent *et al.* ont mesuré un écart de 10,2 ± 14,7 % entre l'activité reconstruite dans le foie et l'activité administrée au foie. Cependant cette valeur correspond à l'écart minimal obtenu parmi plusieurs seuils d'isocontour évalués pour segmenter le foie de manière fonctionnelle et non anatomique comme c'est le cas ici [Martí-climent et al., 2014]. Carlier *et al.* ont obtenu un écart de -16 % en moyenne sur une cohorte de 32 patients (activité injectée moyenne de 1220 ± 618 MBq) [Carlier et al., 2015].

Enfin, l'écart entre l'activité mesurée dans le foie segmenté sur l'imagerie anatomique et l'activité dans le champ de vue total est un reflet des coups mal-positionnés décrits précédemment. Cet écart, plus important sur le fantôme Abdo-Man que sur le fantôme simple NEMA, peut s'expliquer par la différence considérable de volumes dans lesquels l'activité est injectée et la géométrie plus complexe du fantôme. L'écart encore plus important observé sur la cohorte de patients par comparaison au fantôme Abdo-Man peut s'expliquer par la mesure unique sur fantôme, l'activité potentiellement manquante dans le foie segmenté anatomiquement pour les patients et la variabilité clinique.

S'il a été montré que l'imagerie TEP à l'yttrium-90 peut être utilisée pour l'évaluation qualitative et quantitative du traitement par microsphères, certains points concernant l'effet des caractéristiques de la désintégration de l'yttrium-90 sur les processus d'imagerie et de reconstruction ne sont pas encore bien compris [Willowson et al., 2015]. Comme décrit par plusieurs auteurs, l'imagerie TEP à l'yttrium-90 est un défi à cause de plusieurs facteurs inhérents à la physique de la désintégration du radionucléide [Pasciak et al., 2014, Carlier et al., 2015, Strydhorst et al., 2016]. D'une part, le taux de vraies coïncidences est faible en raison du faible rapport d'embranchement (pour rappel environ $31,86.10^{-6}$), résultant en des images bruitées [Pasciak et al., 2014, Willowson et al., 2015]. D'autre part, le taux de coïncidences fortuites est élevé. En effet, les émissions γ du lutécium-176 présent dans le cristal LSO (pour lutetium orthosilicate) du TEP, qui sont en général ignorées pour les autres radionucléides, ne peuvent être négligées dans ce contexte de faible statistique de comptage. De plus, l'activité d'yttrium-90 thérapeutique délivrée étant élevée, un large flux de photons de freinage provenant des

particules β^- est généré et peut excéder le taux de vraies coïncidences. Ceci a été suspecté comme pouvant saturer les détecteurs mais il a été montré par plusieurs équipes que ce n'est pas le cas pour les machines équipées de cristaux LSO ou LYSO (lutetium yttrium orthosilicate) comme c'est le cas ici [Goedicke et al., 2013, D'Arienzo et al., 2012, Carlier et al., 2015, Lhommel et al., 2010]. Ces différents phénomènes pouvant être à l'origine de coïncidences détectées sont résumés sur la Figure 3.20 issue de l'article de Carlier *et al.* [Carlier et al., 2015]. Ils y expliquent que le biais quantitatif observé peut être lié à la fraction élevée de coïncidences fortuites combinée au taux de coïncidences vraies extrêmement faible et à la correction de diffusion, posant un sérieux défi pour la reconstruction. Enfin, plusieurs auteurs émettent l'hypothèse que les coups mal-positionnés seraient liés à l'algorithme de correction de diffusion qui ne serait pas adapté à une faible statistique de comptage comme c'est le cas avec l'yttrium-90 [Willowson et al., 2015, Carlier et al., 2015, Attarwala et al., 2014].

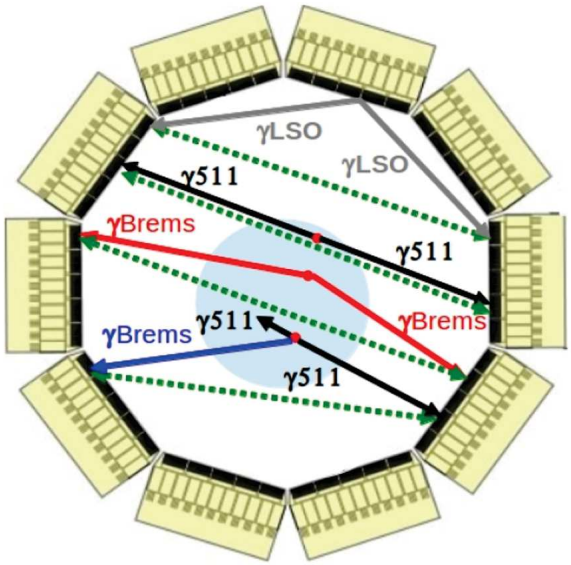

FIGURE 3.20 – Différents types de coïncidences détectées : deux photons γ de 511 keV détectés en coïncidence (en noir), deux photons γ de freinage détectés en coïncidence (en rouge), un photon γ de freinage et un photon γ de 511 keV détectés en coïncidence (en bleu et noir) et deux photons γ issus du cristal LSO (en gris). Les lignes de réponse pour les différentes coïncidences sont représentées en pointillés.
Source : Figure issue de l'article de Carlier et al. [Carlier et al., 2015].

Ces expérimentations comportent quelques limitations quant à leur représentativité de la réalité clinique :

— Dans la conception du fantôme, deux lobes distincts n'ont pas été prévus. En routine clinique, la grande majorité des traitements sont lobaires, quelques uns segmentaires mais très rarement ciblant le foie entier comme cela a été simulé ici. Ceci implique notamment des volumes de distribution très différents ;

— Les volumes des sphères complexes sont de 34 mL environ alors que le volume tumoral moyen mesuré sur 66 patients atteints de CHC est de 409 ± 412 mL avec

seulement 5 cas de volumes ≤ 34 mL. Ces volumes de sphères se rapprochent plus des volumes de métastases hépatiques ;

— Le mouvement respiratoire n'est pas simulé sur ce fantôme statique alors qu'il a été montré qu'il a un impact considérable sur la quantification [Bastiaannet et al., 2017] ;

— Comme pour les expérimentations sur le fantôme NEMA, la difficulté à disposer d'une solution d'yttrium-90 dans le cadre de la recherche a contraint la réalisation d'une mesure unique.

Les deux études sur fantômes confirment ce qui a été rapporté dans la littérature, la quantification de l'imagerie TEP à l'yttrium-90 est possible avec une précision raisonnable. Néanmoins, un biais systématique semble affecter la reconstruction de l'activité pour l'imagerie TEP qui doit être pris en compte lors de l'interprétation de la dosimétrie post-traitement et de la comparaison avec la dosimétrie prédictive. Ceci n'a cependant pas d'impact direct dans la planification de l'activité à administrer qui est basée sur des seuils de dose absorbée établis en majorité sur l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA. Pour conclure, la réalisation d'un examen TEP post-traitement peut présenter plusieurs intérêts : la vérification de la distribution réelle des microsphères, le contrôle de l'activité administrée et le calcul des doses absorbées réellement reçues dans le cadre du suivi du patient et de sa prise en charge thérapeutique éventuelle.

1.3 Mesure de l'activité

La planification d'activité ayant été basée sur des méthodes empiriques ou semi-empiriques pendant de nombreuses années, connaître avec exactitude la valeur de l'activité d'yttrium-90 administrée ne présentait alors pas d'intérêt majeur [Selwyn et al., 2008]. C'est probablement l'une des raisons pour lesquelles, les certificats fournis avec les flacons de microsphères de verre ne précisent pas l'incertitude sur la valeur d'activité du flacon indiquée. Les flacons de microsphères de résine sont, quant à eux, livrés avec une activité de 3 GBq $\pm$ 10 % [Selwyn et al., 2008]. De plus, à l'heure actuelle il n'existe pas de calibration de l'activimètre certifiée par l'organisme COFRAC pour les microsphères de verre. Comme évoqué précédemment, pour l'yttrium-90 la mesure de l'activimètre dépend fortement du type de flacon utilisé. En effet, le parcours des particules β^- émises étant faible, une partie importante de ces émissions n'atteint pas le gaz de la chambre d'ionisation. L'effet mesuré est alors principalement produit par le rayonnement de freinage créé dans la paroi de la chambre ou la paroi du conditionnement [CEA/LNHB et al., 2006]. L'intensité du rayonnement de freinage dépend largement du type de conditionnement et l'étalonnage de l'activimètre doit ainsi être réalisé pour chaque type de conditionnement. Au CHU de Montpellier, ceci a été fait pour chaque type de microsphères indépendamment, à partir d'un flacon de microsphères livré pour la thérapie sans connaissance avec précision de la valeur de l'activité livrée. Depuis, à la réception de chaque flacon, l'activité présente dans le flacon est mesurée par l'activimètre et l'écart par rapport à la valeur indiquée sur le certificat est estimé. Sur l'ensemble des mesures faites, cet écart a toujours été évalué comme

inférieur à 5 %.

Par ailleurs, la calibration du système TEP est contrôlée tous les deux mois pour le fluor-18. Lors d'acquisitions à l'yttrium-90, le rapport d'embranchement et la demi-vie de l'yttrium-90 sont pris en compte pour la reconstruction. Cependant, comme mentionné précédemment, la reconstruction du signal peut être rendue imprécise par la faible statistique de comptage.

Constatant des écarts systématiques entre l'activité reconstruite dans le champ de vue de l'imagerie TEP à l'yttrium-90 et l'activité supposée avoir été administrée au patient pendant le traitement (voir Tableau 3.10), des mesures supplémentaires ont été réalisées. Des acquisitions d'images TEP du flacon de microsphères ont été réalisées pour chaque type de microsphères suivant le protocole d'acquisition et de reconstruction utilisé en clinique. L'activité reconstruite dans le champ de vue de l'image TEP a pu alors être comparée à l'activité du flacon mesurée par l'activimètre. Des écarts de +11,5 % et -11,3 % ont été mesurés pour les microsphères de résine et de verre avec des activités de l'ordre de 2,2 GBq et 1,5 GBq dans le champ de vue au moment de l'acquisition respectivement. Une mesure additionnelle a pu être effectuée pour un flacon de microsphères de verre où l'écart obtenu était de -13,2 % environ pour une activité dans le champ de vue au moment de l'acquisition de l'ordre de 4,3 GBq. Les écarts entre la mesure du flacon par l'activimètre et celle indiquée sur le certificat étant faibles, un problème de fonctionnement de l'activimètre est exclu. L'écart considérable de 22 % observé entre les deux types de microsphères pour une activité du même ordre de grandeur, soulève alors la question de la précision de l'activité livrée par les deux fournisseurs de microsphères et la nécessité d'une calibration précise de l'activimètre pour les microsphères.

Dans le contexte d'un intérêt grandissant pour la dosimétrie personnalisée, il apparaît essentiel de pouvoir connaître avec précision l'activité d'yttrium-90 administrée. Pour cela, une calibration certifiée de l'activimètre pour chaque type de flacon est nécessaire. En attendant que cela soit mis en place, valider les résultats observés à travers l'acquisition d'images TEP de chaque nouveau flacon reçu pour la thérapie pourrait permettre d'estimer un biais constant facilitant l'interprétation de la dosimétrie post-traitement.

2 Dosimétries ^{99m}Tc-MAA vs. microsphères d'yttrium-90

2.1 Préambule à l'article "Analysis of differences between ^{99m}Tc-MAA SPECT and ^{90}Y-microsphere PET based dosimetry for hepatocellular carcinoma selective internal radiation therapy".

Le succès technique peut être évalué quantitativement par la dosimétrie post-traitement, elle-même pouvant être estimée à partir de l'imagerie TEP à l'yttrium-90 comme montré précédemment. En pratique, cela se traduit par comparer les doses absorbées délivrées aux volumes d'intérêt (notamment le foie sain et la tumeur) aux doses absorbées qui avaient été prédites en ces mêmes volumes lors de l'étape de planification du traitement. Aujourd'hui, l'interprétation des résultats obtenus pour cette comparaison peut s'avérer difficile alors qu'elle tient une place cruciale dans le cadre du suivi clinique et thérapeutique du patient. Ceci est lié, d'une part, au faible nombre de résultats publiés sur le sujet et d'autre part, à la multitude de facteurs pouvant expliquer les éventuelles différences observées.

En effet, peu d'études ont été publiées dans la littérature comparant les dosimétries prédictive et post-traitement. Ceci s'explique probablement par la difficulté à disposer à la fois de données d'imagerie quantitativement pertinentes (TEP à l'yttrium-90) et homogènes (même pathologie, même type de microsphères) sur une large cohorte ainsi que d'outils et ressources pour réaliser les dosimétries. Seules quelques publications (décrites ci-dessous) présentent les résultats d'une comparaison de dosimétries réalisées sur les imageries TEMP aux ^{99m}Tc-MAA et TEP aux microsphères d'yttrium-90 [Kao et al., 2013a, Song et al., 2015, Gnesin et al., 2016, Haste et al., 2017, Knesaurek et al., 2018].

Kao *et al.* ont présenté, en 2013, pour la première fois une comparaison de dosimétries réalisées sur les images TEMP aux ^{99m}Tc-MAA et TEP à l'yttrium-90. Ces résultats ont été obtenus pour un petit nombre de 6 patients atteints de CHC traités par microsphères de résine sélectionnés parmi une population plus large pour leurs conditions dosimétriques "presque idéales" [Kao et al., 2013a, Kao et al., 2012b]. Leurs premiers résultats montrent une bonne corrélation entre les dosimétries prédictive et post-traitement et une tendance de la dosimétrie prédictive à légèrement surestimer la dose absorbée moyenne à la tumeur post-traitement. Ces résultats doivent être confirmés, comme ils le mentionnent, par une étude sur un effectif plus large et qui n'aurait pas été pré-sélectionné. S'ils ont été les premiers à utiliser des indices dosimétriques extraits des HDV, leurs résultats ne portent que sur la tumeur et doivent être étendus au foie sain.

Song *et al.* ont comparé les dosimétries, déterminées par le modèle à partition, de 23 patients traités par microsphères de résine. Ils montrent que les doses absorbées établies sur l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA et TEP aux microsphères d'yttrium-90

sont corrélées pour la tumeur, le foie sain ciblé et les poumons. Cependant, ils observent une différence significative avec une dose absorbée moyenne déterminée sur l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA supérieure pour la tumeur et inférieure pour les poumons et le foie sain par comparaison à la dose absorbée moyenne établie sur l'imagerie TEP aux microsphères d'yttrium-90. Ils concluent que la planification d'activité basée sur l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA peut ainsi être utilisée comme méthode conservative. La tendance observée, contraire aux autres études, doit être validée sur une cohorte plus large. Une limitation à leur étude concerne l'absence de comparaison radiologique (opérateur, matériel, position du cathéter, etc.) entre le work-up et le traitement et l'exclusion de patients pour lesquels le site d'injection était significativement modifié.

Gnesin *et al.* ont ensuite publié en 2016 une comparaison dosimétrique réalisée à l'échelle du voxel sur 25 patients (27 traitements) atteints de CHC traités par microsphères de résine (n = 20) et de verre (n = 7) [Gnesin et al., 2016]. Il faut noter qu'ayant un écart d'activité d'yttrium-90 de 5-10 % pour des acquisitions TEP de fantôme, ils ont renormalisé leurs images TEP avec l'activité administrée pour cette étude de comparaison dosimétrique. Leurs résultats montrent une bonne corrélation des dosimétries prédictive et post-traitement avec pour la tumeur une tendance de la dosimétrie aux ^{99m}Tc-MAA à la surestimation (d'environ 30 %) et à l'inverse une légère sous-estimation pour le foie sain (d'environ 10 %). Un test statistique n'a pas été appliqué pour évaluer si les écarts observés étaient significatifs. Comme ils le soulignent, ces écarts peuvent être importants pour certains patients avec des rapports *dose absorbée moyenne prédite/dose absorbée moyenne délivrée* à la tumeur allant de 0,6 à 2,5. Ces résultats intéressants nécessitent d'être confirmés sur une plus large cohorte, notamment pour les microsphères de verre. De plus, ils évoquent de nombreux facteurs susceptibles d'être à l'origine des écarts observés mais leur impact n'a pas été analysé.

Récemment, Knesaurek *et al.* ont publié une nouvelle étude de comparaison [Knesaurek et al., 2018] des dosimétries prédictive et post-traitement avec la particularité que cette dernière a été évaluée à partir d'acquisitions TEP à l'yttrium-90 couplées à l'IRM. 32 patients atteints de CHC ou de métastases hépatiques traités par microsphères de verre (n = 25) et résine (n = 7) ont été inclus. Leurs résultats montrent une bonne corrélation et un faible écart entre les dosimétries prédictive et post-traitement. Les valeurs de dose absorbée calculées sur l'imagerie TEP/IRM à l'yttrium-90 sont légèrement supérieures à celles calculés sur l'imagerie TEMP/TDM aux ^{99m}Tc-MAA dans 75 % des cas. Cependant, il faut noter que le logiciel utilisé pour réaliser les dosimétries à l'échelle du voxel applique une renormalisation de l'image TEP par l'activité administrée saisie par l'utilisateur, aux coups localisés à l'intérieur du patient. Ce n'est donc pas l'activité directement lue dans les voxels de l'image qui est utilisée pour calculer la dose absorbée post-traitement.

Par ailleurs, de nombreux facteurs peuvent être à l'origine des différences dosimétriques observées entre planification et contrôle *in vivo*. En effet, la procédure en deux temps est, par essence, un réel défi de reproductibilité tant au niveau du geste radiologique que des conditions cliniques du patient. De plus, le choix des ^{99m}Tc-MAA comme substituts aux microsphères d'yttrium-90, pour leur disponibilité en routine cli-

nique et leurs caractéristiques proches de celles des microsphères, est toujours débattu dans la littérature [Wondergem et al., 2013, Ulrich et al., 2013, Ilhan et al., 2015, Garin et al., 2016a, Sancho et al., 2017]. Enfin, les modalités d'imagerie utilisées sont différentes (TEMP au technétium-99m vs. TEP à l'yttrium-90). Les différents facteurs, fréquemment cités dans la littérature sous forme hypothétique [Chiesa et al., 2011, Kao et al., 2013a, Song et al., 2015, Gnesin et al., 2016, Pasciak et al., 2014, Knesaurek et al., 2010, Knesaurek et al., 2018], sont résumés dans la liste non-exhaustive ci-dessous :

— Malgré les efforts entrepris pour minimiser les différences entre le work-up et le traitement, le *geste radiologique* peut différer lorsque l'opérateur et le matériel utilisés ne sont pas les mêmes et, avec un impact plus important, lorsque la position de l'extrémité du cathéter varie notamment par rapport à la lumière de l'artère et à la distance de bifurcations vasculaires [Jiang et al., 2012, Wondergem et al., 2013] ;

— Les deux étapes étant espacées dans le temps d'un certain délai (en général 1 à 2 semaines) pour pouvoir commander le produit et planifier la procédure, des *modifications internes au foie* peuvent avoir lieu. Il peut s'agir, par exemple, de changements vasculaires ou de variations de volumes liés à l'évolution de la maladie ;

— Il est difficile de prédire avec exactitude l'*activité d'yttrium-90* qui sera délivrée dans le foie. En effet, l'activité réellement administrée dépend de l'heure réelle d'injection, de l'activité résiduelle dans le matériel employé, du risque de spasme pendant l'injection, etc. De plus, pour les microsphères de verre, l'activité commandée est soumise à la contrainte du choix du flacon d'activité fixe et peut ainsi différer légèrement de l'activité réellement souhaitée ;

— L'utilisation de MAA est primordiale pour pouvoir simuler le traitement sans toxicité. Cependant, les deux types de particules (*MAA vs. microsphères*) présentent des caractéristiques (taille, densité, dissociation, nombre de particules injectées, microsphères implantées de manière permanente vs. MAA phagocytés et éliminés dans les urines) et des conditions d'injection différentes (volume et débit d'injection). Ceci peut entraîner des variations de biodistribution et de la fraction de shunt hépato-pulmonaire ;

— Les *modalités d'imagerie* sur lesquelles sont basées les dosimétries prédictive et post-traitement (TEMP au technétium-99m vs. TEP à l'yttrium-90 respectivement) diffèrent (sensibilité, résolution spatiale, bruit, contraste, etc.) ;

— La comparaison des doses absorbées prédites et délivrées peut être fortement influencée par le *recalage d'images* (lui-même impacté par la respiration et le positionnement du patient) [Haste et al., 2017].

C'est dans ce contexte que s'inscrit le travail présenté dans l'article ci-dessous "Analysis of differences between ^{99m}Tc-MAA SPECT and ^{90}Y-microsphere PET based dosimetry for hepatocellular carcinoma selective internal radiation therapy". L'article a été accepté en juin 2019 pour publication dans la revue *EJNMMI Research*. L'objectif de ce travail était dans un premier temps de comparer les résultats des dosimétries

prédictive et post-traitement calculées à l'échelle du voxel sur les imageries TEMP aux ^{99m}Tc-MAA et TEP aux microsphères d'yttrium-90 respectivement afin de vérifier la valeur prédictive de la dosimétrie de planification. Pour cela 23 patients atteints de CHC traités par microsphères de verre ont été inclus et différents paramètres dosimétriques ont été considérés. Dans un second temps, l'objectif était d'étudier l'impact de certains paramètres cliniques et techniques sur les différences observées. Ceci a été réalisé en isolant et analysant les facteurs principaux évoqués précédemment (geste radiologique, activité administrée vs. activité souhaitée, imagerie) et en s'appuyant sur les résultats obtenus sur fantôme présentés dans la section précédente.

Analysis of differences between ^{99m}Tc-MAA SPECT and ^{90}Y-microsphere PET based dosimetry for hepatocellular carcinoma selective internal radiation therapy

Running title: ^{99m}Tc-MAA vs. ^{90}Y-microsphere dosimetry

Marilyne Kafrouni[1,2,3], Carole Allimant[4], Marjolaine Fourcade[1], Sébastien Vauclin[3], Boris Guiu[2,4], Denis Mariano-Goulart[1,2], Fayçal Ben Bouallègue[1,2]

[1] Department of Nuclear Medicine, Montpellier University Hospital, Montpellier, France

[2] PhyMedExp, Montpellier University, INSERM, CNRS, Montpellier, France

[3] DOSIsoft SA, Cachan, France

[4] Department of Radiology, Montpellier University Hospital, Montpellier, France

ABSTRACT

Background: The aim of this study was to compare predictive and post-treatment dosimetry and analyze the differences, investigating clinical and technical factors. **Methods:** Twenty-three HCC patients treated by selective internal radiation therapy with ^{90}Y glass microspheres were included in this study. Predictive and post-treatment dosimetry were calculated at the voxel level based on ^{99m}Tc-MAA SPECT/CT and ^{90}Y microsphere PET/CT, respectively. Dose distribution was analyzed through: mean dose, metrics extracted from dose volume histograms, and Dice similarity coefficients applied on isodoses. Reproducibility of the radiological gesture and its influence on dose deviation was evaluated. **Results:** Predictive and post-treatment dosimetry showed a good correlation for the tumor and normal liver (Pearson's ρ=0.82 ($P=10^{-6}$) and ρ=0.90 ($P=2.10^{-9}$), respectively). However, predictive doses were significantly higher than post-treatment doses for all dose metrics evaluated. This was mainly explained by differences inherent to the imaging modality used. Mean tumor dose deviation was lower when catheter position was identical than when it differed (16 Gy vs. 37 Gy, P=0.007). Concordance between predictive and post-treatment dosimetry, evaluated with Dice similarity coefficients applied on isodoses, significantly correlated with the distance of the catheter position from artery bifurcation (P=0.04, 0.0004, and 0.05, for 50 Gy, 100 Gy, and 150 Gy isodoses respectively). **Conclusions:** Comparison of predictive and post-treatment dosimetry showed a good correlation, highlighting the predictive value of ^{99m}Tc MAA SPECT/CT based dosimetry. Besides, reproducibility of catheter tip position appears critical in the agreement between predictive and actual dose distribution.

Keywords MAA - Y-90 microspheres - SIRT - Dosimetry - Hepatocellular carcinoma

BACKGROUND

Selective internal radiation therapy (SIRT) is a valuable locoregional therapeutic option for inoperable hepatocellular carcinoma (HCC). Injection of ^{99m}Tc labeled macroaggregated albumin (MAA) followed by planar scintigraphy and SPECT acquisitions prior to therapy (referred as the "simulation" phase) is part of SIRT general procedure. The aim is to assess lung shunt fraction, detect any extrahepatic uptake and predict ^{90}Y-microsphere distribution. However, although largely discussed in the literature (1-6), the ability of the ^{99m}Tc-MAA simulation to predict actual ^{90}Y microsphere therapy is still debated.

Interest for activity planning using MAA-based personalized dosimetry is growing in SIRT (2,6,7). Physical property differences between MAA and microspheres (size/shape, density, amount of particles injected, etc.) (1), the

two-stage procedure and the different imaging modalities used lead to expect variations in dosimetry estimations. A few studies have addressed this issue so far. Gnesin et al. compared predictive and delivered doses to the tumor and normal liver (NL) calculated at the voxel level based on the ^{99m}Tc-MAA SPECT/CT and ^{90}Y-microsphere PET/CT (5). They concluded that the predictive dose based on the ^{99m}Tc-MAA SPECT/CT is a valuable predictor of post-treatment dosimetry with discrepancies in some specific patient cases. Contrariwise, Haste et al. concluded that ^{99m}Tc-MAA SPECT/CT is a poor predictor of ^{90}Y-microsphere tumor dose but can be used for NL dose prediction (3). Song et al. used the partition model to report a good correlation between pre and post treatment doses despite significant differences, and suggested to use MAA planning as a conservative planning method (4). According to Gnesin et al. and Song et al., discrepancies between pre and post treatment dose estimates may be attributed to different factors which respective influence remain unclear: flow differences between MAA and microspheres, catheter position deviations, differences between imaging modalities used, etc.

The aim of this study was to analyze the differences between ^{99m}Tc-MAA SPECT/CT and ^{90}Y-microsphere PET/CT dosimetry investigating imaging and clinical factors based on an HCC patient cohort treated with glass microspheres and phantom measurements.

METHODS

Patient Characteristics

Twenty-three unresectable HCC patients treated at our institution by SIRT using ^{90}Y glass microspheres from October 2015 to September 2018 were considered for this retrospective study. Among them nine and four patients were included in DOSISPHERE and STOPHCC trial respectively (8,9). Authorization for ancillary study was obtained from the principal investigators.

All the patients received the injection of microspheres in a single session except for one patient who underwent two sequential SIRT due to a reflux during injection at the first session. For this ^{99m}Tc-MAA/^{90}Y microsphere dosimetry comparison, these two sessions were considered as distinct procedures. All selected patients were at an intermediate or advanced stage of the disease. Baseline characteristics of the patients included are summarized in Table 1.

Clinical Variable	Value
Age (years)	63 ± 9
Sex (n)	
Male	21
Female	2
Child-Pugh class(*) (n)	
A5	19
A6	2
B7	1
BCLC stage (n)	
B	2
C	21
Prior local therapy(**) (n)	
Yes	6
No	17
Tumor morphology (n)	
Infiltrative	15
Nodular	8
Portal Vein Thrombosis (n)	
Yes	20
No	3
Tumor volume (mL)	
Mean	437 ± 344
Range	58 - 1250
Liver tumor involvement (n)	
<25%	15
25-50%	8
Treatment (n+1)	
Whole-liver	1
Sectorial	4
Lobar	17
Segmental	2

Table 1. Baseline characteristics for the 23 patients. WHO = World Health Organization. BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer.

General Procedure

SIRT was applied following the general procedure described in the literature (10). Prior to the treatment, an angiography was performed for hepatic vasculature mapping, potential coil embolization of extrahepatic vessels, and determination of optimal catheter position. This was followed by injection of 185 MBq of ^{99m}Tc-MAA and acquisition within an hour of planar images for assessment of lung shunting and SPECT/CT for visualization of potential extrahepatic microsphere deposition and tumor targeting, and for activity planning. For patients included in trials, the activity to be delivered was planned according to the protocol instructions i.e. delivering 120 Gy to the treated liver or more than 205 Gy to the tumor (standard vs. optimized dosimetry arm of DOSISPHERE trial (8)). For patients not included in any trials, activity was planned using personalized dosimetry with a 205 Gy minimum dose objective to the tumor (2) and a maximum dose of 50 Gy and 30 Gy to the NL and to the lungs respectively. ^{90}Y glass microspheres (TheraSphere®, BTG Biocompatibles Ltd, Farnham, UK) were ordered through the form provided by the manufacturer and delivered 18 ± 7 days after the simulation stage (range 12-37 days). ^{90}Y PET/CT images were acquired on the following day. Residual activity in the vial and the radiology material used was systematically assessed following the manufacturer recommendations (11) i.e. considering the ratio of the mean dose rate measured at four 90°-spaced points after and before injection. An estimated 2% residual activity was always taken into account when ordering the ^{90}Y activity. Delivered activity was 3.6 ± 1.2 GBq with a range of 0.9-6.6 GBq.

The ^{90}Y activity wished to be delivered while planning the treatment was compared to the actual delivered activity to include all the clinical hazards: vial selection, actual time of injection vs. expected time, residual activity.

For each treatment, data related to radiological gesture were compared by a single expert radiologist between simulation and treatment stages using patient records and angiographic images: operator, radiology material used, catheter position, distance to major bifurcation, volumes of injection, and potential vascularization modifications. Difference of catheter tip position was considered when a deviation > 5mm was measured between simulation and therapy angiographic data. Distance to major bifurcation was estimated on dynamic planar (11/24) or CT (13/24) angiographic data when available and classified as: ≤ 5 mm, ≈ 10 mm, ≈ 15 mm, ≈ 20 mm, and ≥ 20 mm.

Imaging

SPECT/CT data were acquired on a Symbia Intevo system (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) with the following parameters: window of 140 keV ± 7.5%, 32 projections, 25s/projection, matrix 128 x 128, voxel size

4.79 mm x 4.79 mm x 4.79 mm, low energy collimator. SPECT/CT data were reconstructed with Flash 3D Iterative Reconstruction using 5 iterations/8 subsets, attenuation and scatter corrections.

PET/CT data were obtained on a Biograph mCT (Siemens) with twenty minute liver-centered (one bed) image acquisitions. The PET/CT reconstruction parameters used for SIRT dosimetry were: True X + time of flight reconstruction algorithm (Siemens), all-pass filter, 2 iterations, 21 subsets, matrix 200 x 200, and voxel size 4.07 mm x 4.07 mm x 2.03 mm. ^{90}Y PET image quantification was verified beforehand applying the QUEST study by Willowson et al. using a NEMA 2007/IEC 2008 PET Body Phantom (Data Spectrum Corporation, NC) (12).

Dosimetry

Predictive and post-treatment dose calculations were carried out based on the ^{99m}Tc-MAA SPECT/CT and ^{90}Y-microsphere PET/CT images respectively using a dedicated software (PLANET® Dose, DOSIsoft SA, Cachan, France). The general workflow applied was similar to the one described in a previous study (13). Briefly, tumor and NL were defined manually by an expert radiologist using prior morphologic imaging data (contrast-enhanced CT or magnetic resonance imaging). Only lesions larger than 2 cm located in the targeted lobe were considered in order to limit bias induced by partial-volume effect. ^{99m}Tc-MAA SPECT/CT and ^{90}Y-microsphere PET/CT were rigidly co-registered with the imaging exam used for volume delineation. Thus, the same tumor and NL contours were used for both ^{99m}Tc-MAA SPECT/CT and ^{90}Y-microsphere PET/CT based dose calculations. Three-dimensional dose maps at the voxel level were calculated for predictive and post-treatment dosimetry using a Voxel S-Values dose kernel convolution algorithm.

In order to assess separately dosimetric discrepancies related to the shift between planned and measured activity and those related to differences in dose spatial distribution, ^{99m}Tc-MAA SPECT was normalized so that the total liver activity corresponds to that measured in the liver on ^{90}Y PET (designated as normalized ^{99m}Tc-MAA SPECT to be distinguished from the standard ^{99m}Tc-MAA SPECT).

The following metrics extracted from ^{90}Y-microsphere PET, standard ^{99m}Tc-MAA SPECT, and normalized ^{99m}Tc-MAA SPECT dosimetry were used for comparison: mean dose to the tumor (D_T) and to the NL (D_{NL}), as well as dose volume histogram based minimal dose to 70% and 50% of the tumor volume (D_{70} and D_{50} respectively) and percentage of the tumor volume receiving at least 205 Gy (V_{205}).

Isodose volumes from normalized predictive and post-treatment dosimetry were compared using Dice similarity coefficient (14). Assessed isodoses corresponded to 50, 100 and 150 Gy referred as DC_{50}, DC_{100} and DC_{150} respectively.

Phantom Evaluation

Phantom experimentations were conducted using the "Abdo-Man" phantom, a 3D-printed liver phantom designed by Gear *et* al. (15). Measurements were performed using ^{99m}Tc and ^{90}Y chloride solutions adding DTPA as an anti-binding agent. An aqueous solution of ^{90}Y was used instead of ^{90}Y-microspheres to avoid microsphere settlement. Two 40-mm diameter spheres were inserted in the liver phantom, the first one representing a simple homogeneous lesion and the second one representing a necrotic lesion with an inner 25-mm diameter cold sphere. The volume of the background, representing the NL, was 1716 mL. A total activity of 315 MBq and 2.6 GBq of ^{99m}Tc and ^{90}Y respectively were injected in the phantom achieving a lesion-to-NL activity concentration ratio of approximately 5 to reproduce realistic HCC uptake conditions (16). ^{99m}Tc SPECT/CT and ^{90}Y PET/CT images were acquired and reconstructed complying with our clinical imaging protocols, described above.

Statistical Analysis

Dose metrics based on ^{99m}Tc-MAA SPECT and ^{90}Y-microsphere PET were compared using paired Student t tests. Pearson's correlation coefficient (ρ), Bland-Altman analysis, and Lin's concordance coefficient (ρ_c) were used to evaluate the agreement between predictive and post-treatment dosimetry.

The following parameters were investigated as potential determinants of predictive versus post-treatment dose disparity in univariate and multivariate analysis: sex, age, body mass index, Child-Pugh class, BCLC stage, delay between simulation and treatment, type of tumor (infiltrative vs nodular), portal vein thrombosis, tumor volume, liver volume, type of targeting (segmental, sectorial, lobar, or whole liver), lung shunt fraction, administered activity, difference between delivered and planned activity, and radiological gesture data (including operator identity, type of material, difference in catheter position, and distance from major bifurcation at treatment).

Predictive vs. post-treatment dose disparity was measured through the absolute difference for dose metrics (D_T, D_{NL}, D_{50}, D_{70}, and V_{205}) and isodose Dice similarity (DC_{50}, DC_{100}, DC_{150}). Overall, a P value of 0.05 or less was considered significant.

RESULTS

Wished vs. Delivered vs. Measured Activity

^{90}Y delivered activity was lower than expected in 67% (16/24) of the cases. The difference between the exact activity wished to be delivered and the one ordered selecting the closest vial was -69 ± 133 MBq (-2 ± 4%). Injection time was always later than expected except for two treatments. The delay between expected and actual time of injection was 1:29 ± 55 min, resulting in a difference of activity of -1.6 ± -1%. The residual activity measured after ^{90}Y-microsphere injection was 6 ± 7% including three cases with a substantial (> 10%) residual activity. Relative deviation between the actual delivered activity and the activity wished to be delivered was -148 ± 491 MBq (-3 ± 9%).

The activity measured from PET acquisition in the whole field of view (FOV) (covering mainly the liver) and only inside the liver as well as the actually delivered activity in the liver are given in Table 2 and compared to the activity wished to be delivered.

Difference between the actual delivered activity and the PET's FOV one was -6 ± 11%. Besides, a substantial difference of -20 ± 8% could be noticed between the activity measured in the liver on the PET and the total activity in the PET's FOV. As for the phantom experimentations, a deviation of -15% between the activity in the liver of the phantom and in the total PET's FOV was observed.

	Mean ± SD	Absolute deviation	Relative deviation
Activity wished to be delivered in the liver in MBq	3673 ± 1387	-	-
Activity actually delivered in the liver in MBq	3525 ± 1225	-148 ± 491	-3 ± 9%
Activity measured in the PET's FOV in MBq	3301 ± 1162	-372 ± 534	-9 ± 12%
Activity in the liver measured from PET in MBq	2663 ± 1002	-1010 ± 579	-27 ± 10%

Table 2. Comparison between the activity wished to be delivered, the actual delivered activity, the activity measured in the PET's FOV, and the activity in the liver measured from PET. All activities are given at the same time of injection. Deviation is computed with respect to the activity wished to be delivered. SD = standard deviation; FOV = field of view.

Dosimetry Comparison (standard ^{99m}Tc-MAA SPECT)

Predictive and post-treatment dosimetry showed a good correlation for the tumor and NL (Pearson's ρ=0.82 ($P=10^{-6}$) and ρ=0.90 ($P=2.10^{-9}$), respectively) (Figure 1). Bland-Altman plot did not show any correlation between dose deviation and dose value. However, predictive doses were significantly higher than post-treatment doses for all dose metrics evaluated on the tumor and the NL (Table 3).

The type of treatment targeting (whole liver, lobar, sectorial or segmental) was significantly associated with differences in D_T and D_{50} (P=0.01 and P=0.03, respectively) in both univariate and multivariate analyses (Figure 2). Globally, large targeting (lobar or whole liver) induced smaller differences than limited targeting (sectorial or segmented). Difference between delivered and planned activity was determinant on D_T (P=0.03), D_{50} (P=0.009), and D_{70} (P=0.02) deviations. Deviation in D_{NL} was significantly higher when the operator differed between simulation and treatment (P=0.05). None of the other tested parameters was significantly associated with tumor dosimetric differences.

	^{90}Y-MS PET	Standard ^{99m}Tc-MAA SPECT			Normalized ^{99m}Tc-MAA SPECT		
	Mean ± SD	**Mean ± SD**	**Bias [95% CI]**	**Pearson's correlation ‡**	**Mean ± SD**	**Bias [95% CI]**	**Pearson's correlation ‡**
D_T (Gy)	165 ± 47	211 ± 55	46 [33 ; 59] †	0.82	169 ± 40	4 [-5 ; 13]	0.87
D_{50} (Gy)	144 ± 51	195 ± 60	52 [65 ; 68] †	0.72	156 ± 44	12 [0 ; 25]	0.79
D_{70} (Gy)	91 ± 38	130 ± 48	40 [24 ; 55] †	0.63	104 ± 36	13 [1 ; 25] *	0.67
V_{205} (%)	30 ± 16	43 ± 19	13 [7 ; 19] †	0.68	30 ± 18	0 [-3 ; 4]	0.85
D_{NL} (Gy)	34 ± 15	43 ± 17	9 [6 ; 12] †	0.90	36 ± 16	1 [-1 ; 4]	0.91

Table 3. Planned and delivered dose results based on standard/normalized ^{99m}Tc-MAA-SPECT and ^{90}Y-microsphere-PET, respectively. MS = microsphere; MAA = macroaggregated albumin; SD = standard deviation; D_T = mean dose to the tumor; D_{50} = minimum dose to 50% of the tumor volume; D_{70} = minimum dose to 70% of the tumor volume; V_{205} = percentage of the volume receiving more than 205 Gy; D_{NL} = mean dose to the normal liver. Bias and correlation is with respect to ^{90}Y-MS PET.

*: $p \leq 0.05$; †: $p \leq 0.001$; ‡: all $p \leq 0.001$.

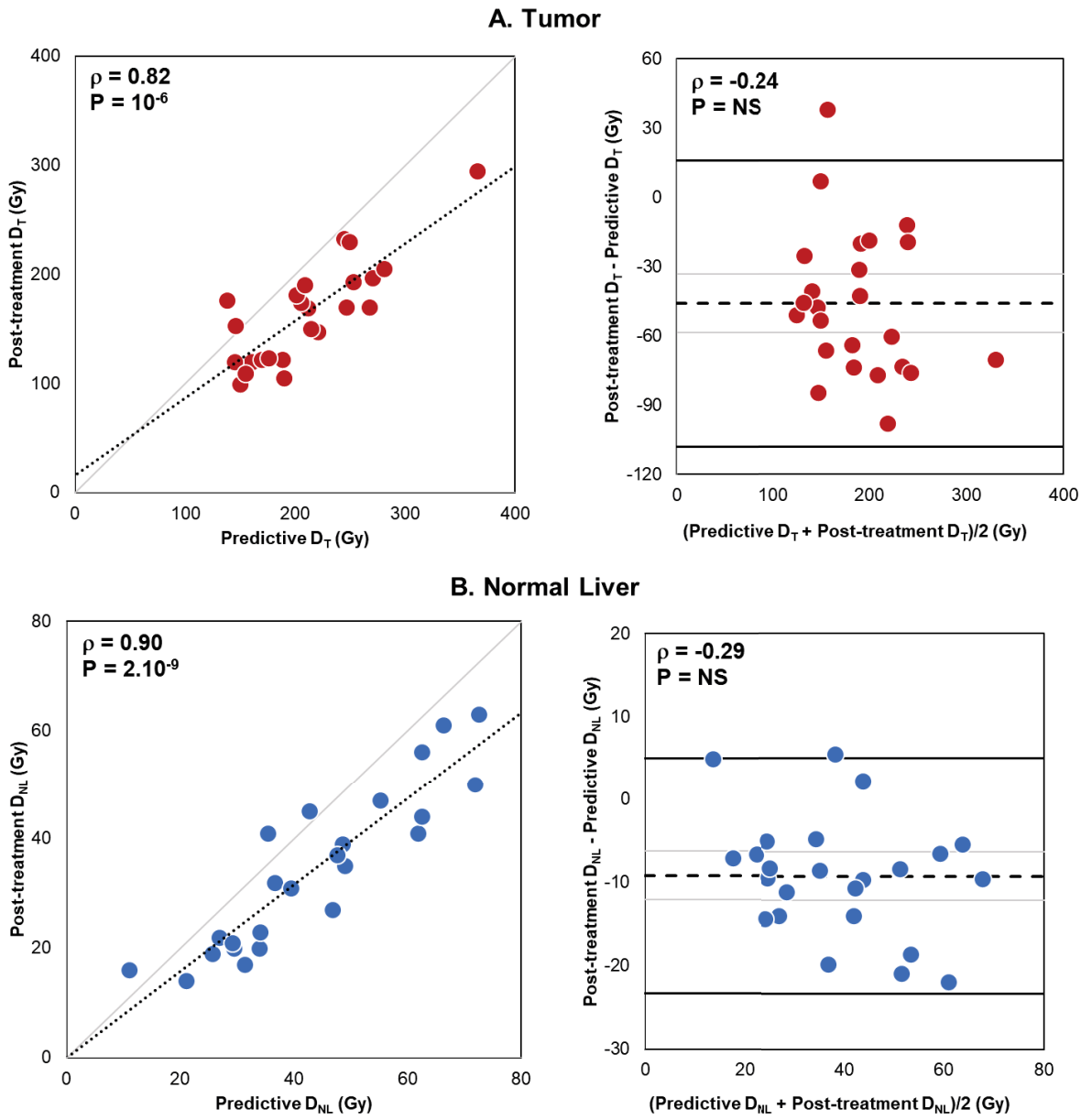

FIGURE 1. Post-treatment vs. predictive dosimetry (standard configuration) based on ^{99m}Tc-MAA SPECT and ^{90}Y-microsphere PET respectively for tumor (top) and normal liver (bottom). Left: scatter plots. The dotted lines stand for the linear regression (ρ: Pearson's correlation). Right: Bland-Altman diagrams. The dashed lines indicate the mean bias (greyed is the 95% confidence interval) and the plain lines the 95% limits of agreement. D_T=mean dose to the tumor; D_{NL}=mean dose to the normal liver.

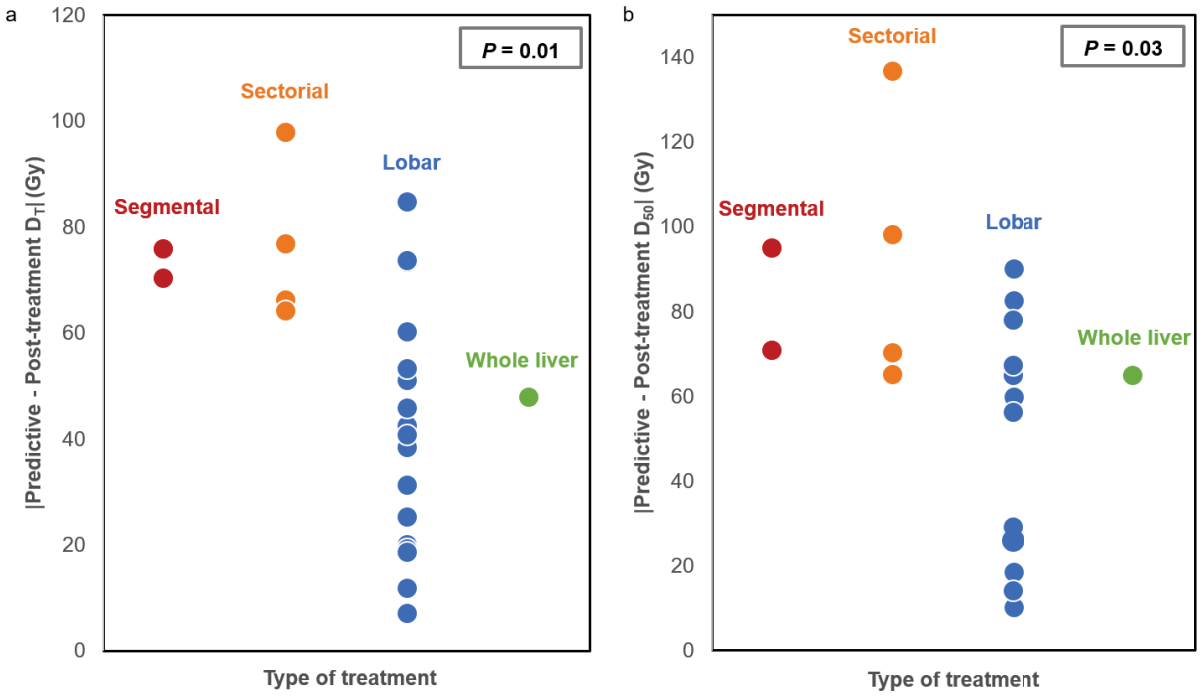

FIGURE 2. D_T (A) and D_{50} (B) absolute differences between predictive and post-treatment dosimetry based on standard ^{99m}Tc-MAA SPECT and ^{90}Y-microsphere PET respectively according to the type of treatment: segmental, sectorial, lobar or whole-liver. D_T = mean dose to the tumor; D_{50} = minimal dose to 50% of the tumor volume. *P* values remained significant in multivariate analysis.

Dosimetry Comparison (normalized ^{99m}Tc-MAA SPECT)

After normalization, ^{99m}Tc-MAA SPECT dosimetry was highly correlated and concordant with ^{90}Y-microsphere PET dosimetry for D_T (ρ=0.87, ρ_c=0.86, P=3.10^{-8}) and for D_{NL} (ρ=0.91, ρ_c=0.90, P=6.10^{-10}). No significant difference was found between ^{99m}Tc-MAA SPECT and ^{90}Y-microsphere PET dose metrics except a minimal difference in D_{70} (15 Gy, P=0.04) (Table 3).

Details regarding radiological gesture are summarized in Table 4. In four scenarios, a 5-French catheter was used for simulation and a 4-French was used for therapy or vice versa but the same microcatheter was used for both procedures. In two scenarios, both the catheter and the microcatheter differed between simulation and therapy. Catheter details were missing for one patient. No modification of tumor vascularization was observed between simulation and

therapy for the patients included in this study. The injected volume was always different between simulation and therapy: 5 mL of ^{99m}Tc-MAA solution vs. 60 mL of ^{90}Y-microspheres including rinsing.

	N (%)
Same operator	9/24 (38%)
Same material	16/23* (70%)
Same catheter position	21/24 (88%)
Distance from main artery bifurcation at treatment	
≤ 5 mm	4/24 (17%)
≈ 10 mm	4/24 (17%)
≈ 15 mm	3/24 (13%)
≈ 20 mm	4/24 (17%)
> 20 mm	9/24 (38%)

Table 4. Details of radiological gesture regarding operator, material, and catheter position similarity between simulation and treatment, and distance from major bifurcation at treatment. *Details regarding the material used were missing for one procedure.

Regarding tumor dosimetry, the sole parameter that was found to be predictive of D_T difference in both univariate and multivariate analyses was catheter position between simulation and therapy. Mean dose deviation was lower when catheter position was identical than when it differed (16 Gy vs. 37 Gy, P=0.007) (Figure 3A). Besides D_T difference was negatively correlated with the catheter tip distance from major artery bifurcation (P=0.03, no longer significant after multivariate adjustment).

Dice coefficients calculated on the volumes extracted from 50 Gy and 100 Gy isodoses were significantly higher when catheter tip position was identical for simulation and therapy than when it differed (0.77 vs. 0.56; P=0.001, and 0.68 vs. 0.53; P=0.01 for DC_{50} and DC_{100} respectively) (Figure 3 B and C). Spatial concordance between predictive and post-treatment dosimetry also significantly correlated with the distance of the catheter position from artery bifurcation (P=0.04, 0.0004, and 0.05, for DC_{50}, DC_{100} and DC_{150} respectively) (Figure 4).

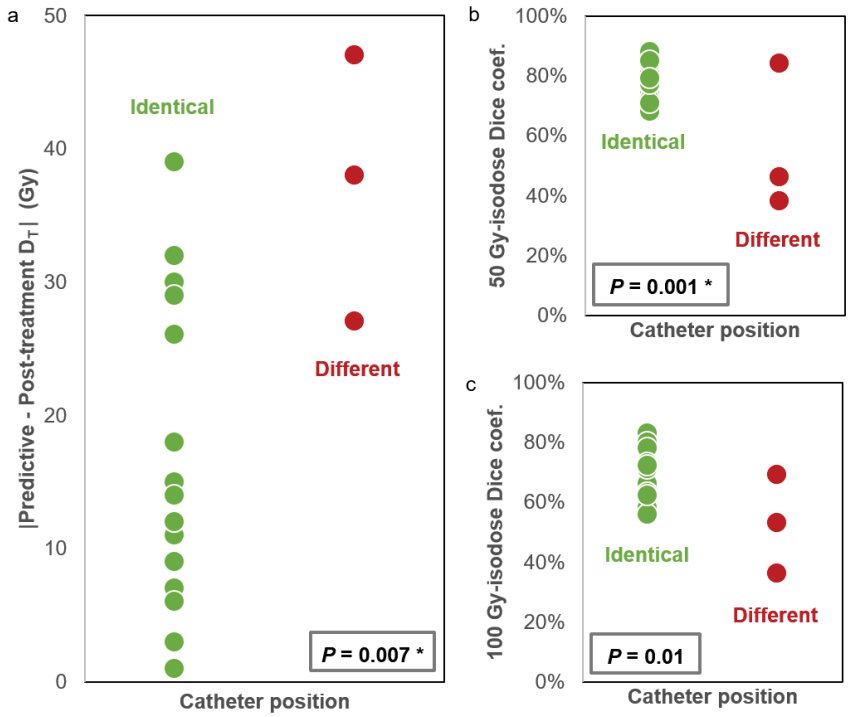

FIGURE 3. Difference in dose distribution between normalized ^{99m}Tc-MAA SPECT and ^{90}Y-microsphere PET. (A) Absolute mean dose difference according to catheter position. Dice coefficient similarity according to catheter position for 50 Gy isodoses (B) and 100 Gy isodoses (C). Asterisks (*) indicate *P* values that remained significant in multivariate analysis.

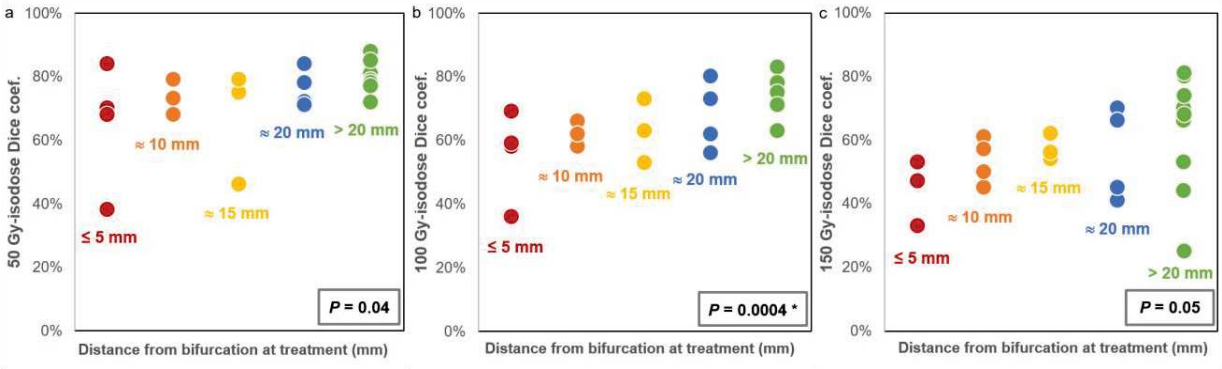

FIGURE 4. 50 Gy (A), 100 Gy (B) and 150 Gy (C) isodose Dice coefficient similarity according to the catheter tip distance from major artery bifurcation at treatment. Asterisk (*) indicates *P* value that remained significant in multivariate analysis.

DISCUSSION

The objective of the study was to compare predictive and post-treatment dosimetry calculated at the voxel level based on ^{99m}Tc-MAA SPECT and ^{90}Y-microsphere PET respectively. On the one hand, comparison between predictive and post-treatment dosimetry showed a good correlation in agreement with other authors (5-6). This result emphasizes the predictive value of ^{99m}Tc-MAA SPECT based dosimetry. On the other hand, ^{90}Y PET based doses were significantly lower than expected for both the tumor and the NL. We tried to investigate and analyze the impact of clinical (delivered activity, radiological gesture) and technical (particle distribution, imaging modality) factors on dose deviations.

Clinical Factors

In clinical routine, there is a bias between the ^{90}Y activity wished to be delivered while performing predictive dosimetry and the activity actually delivered to the patient due to clinical hazards. This is mainly explained by the difficulty to predict the exact residual activity in the lines and the time of injection.

Moreover, perfect reproducibility of the radiological gesture is challenging. In our population, reproducibility of the catheter tip position between simulation and therapy was good in most of the procedures evaluated. However, dose distribution was significantly impacted when catheter tip position differed by a few millimeters between simulation and treatment (higher difference in terms of D_T and lower isodose Dice similarity).

Besides, for catheter position closer to a major artery bifurcation, D_T differences tended to be higher and isodose Dice similarity were lower. Dice coefficient calculated on the isodoses extracted from predictive and post-treatment dosimetry enabled to compare quantitatively spatial dose distribution. Reproducibility of catheter position and its distance to an artery bifurcation were shown as having an influence on dose distribution deviations. These results are in agreement with the literature (1,17-19) and lead to two main recommendations. First, catheter tip position should be reproduced as identical as possible and far from major bifurcation if possible. Second, on-table changes should not be made on the day of therapy without a new simulation stage.

Even if one could overcome these human factors, deviations between ^{99m}Tc-MAA SPECT and ^{90}Y-microsphere PET based dosimetry would remain significant. This is likely to be attributed to flow differences and differences inherent to the imaging modality used.

Technical Factors

In addition to the radiological gesture previously discussed, other factors inherent to the particles differences and the injection procedure can influence particle biodistribution and consequently cause dose distribution variations. As mentioned by several authors (1,4-6,18,19) the main ones are: the number of particles injected, the injection volume and velocity, the particle physical properties (size/shape, density), the possible progress of disease, the occurrence of vasospasm during injection, etc. These factors cannot be easily quantified, hence analyzing their impact was beyond the scope of the present study.

^{90}Y PET imaging feasibility and accuracy to assess microsphere distribution and perform post-treatment dosimetry has already been demonstrated (12,20). In our study, when normalizing the ^{99m}Tc-MAA SPECT images with the activity measured in ^{90}Y PET images, no significant difference was found between predictive and post-treatment dosimetry (Table 3). In addition, for both the phantom and patient-based results, a comparable deviation between the activity in the liver and the total activity in the PET's FOV was observed and seems to partly correspond to misplaced counts as described by Willowson et al. (21). These observations support the challenging ^{90}Y PET quantification due to the very low ^{90}Y internal pair production branching ratio (31.86×10^{-6}) combined with the high random fraction. In these low true count statistics conditions, random and scatter corrections are more challenging resulting in noisy images and quantitative bias as reported by Carlier et al. (22). Thus, ^{90}Y-microsphere PET lower dose than expected as observed on Figure 1 was likely to be related to ^{90}Y PET activity underestimation. This was not specifically reported by other authors who rescaled the total PET signal or the signal included in the body contours to the administered activity contrary to our evaluation using directly the activity concentration measured on PET images (3,5,23).

In Practice

Overall, both predictive and post-treatment dosimetry are necessary. The first one is essential to optimize activity planning by predicting dose to target and non-target volumes. The second one, in addition to visual PET vs. SPECT image comparison, is the only way to quantify potential discrepancies between the two procedures and assess actual absorbed doses (particularly in case of technical failure as defined by Kao et al. (6)). In particular, it should be noted that the method used for residual activity measurement, as recommended by the manufacturer, is not sufficiently

accurate and induces uncertainties in evaluation of the actual delivered activity. Consequently, post-treatment dosimetry is essential for patient treatment follow-up and further potential therapeutic decision.

Limitations and Perspectives

Our findings support other studies but all are limited by a small number of patients. A larger cohort is required to establish reliable confidence intervals of expectable mean dose quantitative metrics deviation between ^{99m}Tc-MAA SPECT and ^{90}Y-microsphere PET dosimetry. Moreover, it should be noted that this study is based exclusively on an HCC population treated with glass microspheres and the results may not be valid in different conditions. Experimentations using the anthropomorphic phantom will be further analyzed in a dedicated study.

To conclude, as mentioned by Garin et al., not only the use of MAA as a good surrogate of microsphere is controversial but also the whole SIRT simulation stage (24). In recent years, ^{166}Ho-microspheres (QuiremSpheres®, Quirem Medical B.V., Utrecht, The Netherlands) have been developed as an alternative to ^{90}Y-microspheres. Their imaging properties, the ability to use a safe scout dose of the same particles for simulation as the ones used for therapy, and the possibility of a single day procedure lead us to expect promising results (25).

CONCLUSIONS

Our results showed a good correlation between predictive and post-treatment dosimetry, highlighting the predictive value of ^{99m}Tc-MAA SPECT dosimetry. ^{90}Y-microsphere PET doses were on average significantly lower than ^{99m}Tc-MAA doses for every dose metric considered due to inherent differences between ^{99m}Tc SPECT and ^{90}Y PET imaging, , especially systematic bias in ^{90}Y PET quantification due to low count and high random fraction. Additionally, reproducibility of radiological gesture reduced variability, in agreement with the literature. To minimize dose distribution deviations, the catheter tip position should be reproduced as identically as possible and as far from major bifurcation as possible.

LIST OF ABBREVIATIONS

SIRT: Selective internal radiation therapy; HCC: hepatocellular carcinoma; MAA: macroaggregated albumin; FOV: Field of view.

DECLARATIONS

Ethics approval and consent to participate

The institutional review board approved this study and all subjects gave written informed consent to treatment and retrospective analysis of their clinical and imaging data for research purpose. All procedures were performed in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and the Declaration of Helsinki.

Consent for publication

Consent has been obtained from participants to publish this work.

Availability of data and material

Please contact the author for data requests.

Competing interests

MK received research grant from DOSIsoft SA (Cachan, France) for her PhD. SV is an employee of DOSIsoft SA (Cachan, France). No other potential conflict of interest relevant to this article was reported**.**

Funding

This study was supported by the Montpellier University Hospital.

Authors' contributions

MK and MF designed the study. MK performed the dosimetry analysis and wrote the manuscript. MK, MF and DMG conducted the phantom measurements. FBB performed the statistical analysis of the data. SV and FBB contributed significantly in the revision of the manuscript. CA segmented the anatomical volumes. CA under the supervision of BG provided the radiological data and compared pre and post treatment gesture.

Acknowledgements

The authors thank Jonathan Gear and Glenn Flux for loaning the “Abdo-man” phantom for experiments.

REFERENCES

1. Wondergem M, Smits ML, Elschot M, et al. 99mTc macroaggregated albumin poorly predicts the intrahepatic distribution of 90Y resin microspheres in hepatic radioembolization. *J Nucl Med*. 2013;54:1294-1301
2. Garin E, Lenoir L, Rolland Y, et al. Dosimetry based on 99mTcmacroaggregated albumin SPECT/CT accurately predicts tumor response and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with 90Y-loaded glass microspheres: preliminary results. *J Nucl Med*. 2012;53:255-263.

3. Haste P, Tann M, Persohn S, et al. Correlation of technetium-99m macroaggregated albumin and Yttrium-90 glass microsphere biodistribution in hepatocellular carcinoma: a retrospective review of pretreatment single photon emission CT and posttreatment positron emission tomography/CT. *J Vasc Interv Radiol*. 2017;28:722-730.
4. Song YS, Paeng JC, Kim HC, et al. PET/CT-based dosimetry in 90Y-microsphere selective internal radiation therapy: single cohort comparison with pretreatment planning on (99m)Tc-MAA imaging and correlation with treatment efficacy. *Medicine*. 2015;94:e945.
5. Gnesin S, Canetti L, Adib S, et al. Partition model based 99mTc-MAA SPECT/CT predictive dosimetry compared to 90Y TOF PET/CT post-treatment dosimetry in radioembolisation of hepatocellular carcinoma: a quantitative agreement comparison. *J Nucl Med*. 2016;57:1672-1678.
6. Kao YH, Steinberg J, Tay Y, et al. Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT-part 2: dose-response and tumor predictive dosimetry for resin microspheres. *EJNMMI Res*. 2013;3:57.
7. Smits ML, Elschot M, Sze DY, et al. Radioembolization dosimetry: the road ahead. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38:261-9.
8. Centre Eugène Marquis. Internal radiation therapy for hepatocellular carcinomas with Therasphere: optimized dosimetry versus standard dosimetry. Accessed on: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02582034.
9. Chauhan N, Bukovcan J, Boucher E, et al. Intra-Arterial TheraSphere Yttrium-90 Glass Microspheres in the Treatment of Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Protocol for the STOP-HCC Phase 3 Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc.* 2018;7: e11234.
10. Dezarn WA, Cessna JT, DeWerd LA, et al. Recommendations of the American association of physicists in medicine on dosimetry, imaging, and quality assurance procedures for 90Y microsphere brachytherapy in the treatment of hepatic malignancies. *Med Phy*s. 2011;38:4824–4845.
11. TheraSphere® yttrium-90 glass microspheres [package insert], BTG Biocompatibles Ltd, Farnham, UK. Accessed on https://www.btg-im.com/BTG/media/TheraSphere-Documents/PDF/TheraSphere-Package-Insert_USA_Rev-14.pdf
12. Willowson K, Tapner M, Team TQI, Bailey D. A multicentre comparison of quantitative 90Y PET/CT for dosimetric purposes after radioembolisation with resin microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:1202–22.

13. Kafrouni M, Allimant C, Fourcade M, et al. Retrospective voxel-based dosimetry for assessing the body surface area model ability to predict delivered dose and radioembolization outcome. In press, *J Nucl Med*, 2018.
14. Dice LR. Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology*. 1945;26:297–302.
15. Gear JI, Cummings C, Craig AJ, et al. Abdo-man: a 3D-printed anthropomorphic phantom for validating quantitative SIRT. *EJNMMI Physics*. 2016;3:17.
16. Kao YH, Tan EH, Burgmans MC, et al. Image-guided personalized predictive dosimetry by artery-specific SPECT/CT partition modeling for safe and effective 90Y radioembolization. *J Nucl Med*. 2012;53:559–566.
17. Jiang M, Fischman A, Nowakowski FS, et al. Segmental perfusion differences on paired tc-99m macroaggregated albumin (MAA) hepatic perfusion imaging and yttrium-90 (Y-90) bremsstrahlung imaging studies in SIR-sphere radioembolization: associations with angiography. *J Nucl Med Radiat Ther*. 2012;3:122.
18. Chiesa C, Maccauro M, Romito R, et al. Need, feasibility and convenience of dosimetric treatment planning in liver selective internal radiation therapy with (90)Y microspheres: the experience of the National Tumor Institute of Milan. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011,55:168–197.
19. Knesaurek K, Machac J, Muzinic M, DaCosta M, Zhang Z, Heiba S. Quantitative comparison of yttrium-90 (90Y)-microspheres and technetium-99m (99mTc)-macroaggregated albumin SPECT images for planning 90Y therapy of liver cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2010;9:253–262.
20. Lhommel R, Elmbt L, Goffette P, Eynde M, Jamar F, Pauwels S, Walrand S. Feasibility of 90Y TOF PET-based dosimetry in liver metastasis therapy using SIR-Spheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1654–1662.
21. Willowson K, Forwood N, Jakoby BW, Smith AM, Bailey DL. Quantitative 90Y image reconstruction in PET. *Med Phys.* 2012;39:7153–7159.
22. Carlier T, Willowson KP, Fourkal E, Bailey DL, Doss M, Conti M. (90)Y -PET imaging: exploring limitations and accuracy under conditions of low counts and high random fraction. *Med Phys*. 2015;42:4295–309.
23. Knesaurek K, Tuli A, Pasik SD, Heiba S, Kostakoglu L. Quantitative comparison of pre-therapy 99mTc-macroaggregated albumin SPECT/CT and post-therapy PET/MR studies of patients who have received intra-arterial radioembolization therapy with 90Y microspheres. Eur J Radiol. 2018;109:57-61.

24. Garin E, Edeline J, Rolland Y. High impact of preferential flow on 99mTc-MAA and 90Y-loaded microsphere uptake correlation. *J Nucl Med*. 2016;57:1829-1830.
25. Prince JF, van Rooij R, Bol GH, de Jong HWAM, van den Bosch MAAJ, Lam MGEH. Safety of a Scout Dose Preceding Hepatic Radioembolisation with 166Ho Microspheres. *J Nucl Med*. 2015;56:817–823.

2.3 Notes concernant l'article

Ce travail de comparaison des dosimétries prédictive et post-traitement basées sur les imageries TEMP/TDM aux ^{99m}Tc-MAA et TEP/TDM aux microsphères d'yttrium-90 a fourni plusieurs résultats comme discuté dans l'article :

- Une très bonne corrélation a été observée que ce soit pour la tumeur ou le foie sain ($\rho = 0{,}82$ avec $p = 10^{-6}$ et $\rho = 0{,}90$ avec $p = 2.10^{-9}$ respectivement) confirmant le caractère prédictif de la dosimétrie de planification basée sur l'imagerie TEMP/TDM aux ^{99m}Tc-MAA ;
- Les doses absorbées réellement reçues calculées à partir de l'imagerie TEP/TDM aux microsphères d'yttrium-90 étaient significativement inférieures aux doses absorbées planifiées quels que soient les paramètres dosimétriques considérés (voir Tableau 3 de l'article). Après renormalisation de l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA pour que l'activité dans le foie totale corresponde à l'activité d'yttrium-90 lue dans le foie sur l'imagerie TEP, les écarts doses absorbées prédites/doses absorbées délivrées n'étaient plus significatifs. Deux hypothèses peuvent alors être émises. La première serait que cela peut être expliqué par les différences entre l'activité souhaitée et l'activité administrée mentionnées dans l'article. Cependant, en renormalisant l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA par l'activité administrée les écarts subsistent (résultat non présenté dans l'article). La deuxième hypothèse, qui semble donc la plus juste, est que ces écarts pourraient être attribués à l'imagerie et notamment aux "coups mal-positionnés" (décrits précédemment) par un algorithme itératif de reconstruction (OSEM) stoppé avant convergence, pour éviter de subir les effets du mauvais conditionnement du problème tomographique. Ce biais est cependant encore mal compris et plus d'investigations sont requises pour pouvoir interpréter de manière fiable les résultats dosimétriques établis sur cette imagerie ;
- En s'affranchissant de ce biais, les résultats ont montré qu'une différence de position de l'extrémité du cathéter était prédictif d'une différence de dose absorbée moyenne à la tumeur ($p = 0{,}007$) et plus globalement d'une différence de distribution de dose absorbée (analyse avec le coefficient de Dice calculé pour les volumes extraits des isodoses 50 et 100 Gy) (voir Figure 3 de l'article). Une distance croissante de la position du cathéter par rapport à une bifurcation vasculaire a également été montrée comme étant un facteur prédictif d'une meilleure concordance de distributions de dose absorbée (voir Figure 4 de l'article).

Comme évoqué dans le préambule, le succès technique de la RTIS dépend de nombreuses variables. L'équipe médicale doit mettre en oeuvre tous les moyens pour garantir ce succès technique et optimiser ainsi le succès clinique de cette thérapie. En pratique, cela passe par la prise en compte de certains écarts à partir de l'analyse de données antérieures comme par exemple prévoir une proportion d'activité résiduelle lors de la commande de l'activité ou bien le délai entre l'heure prévue et l'heure réelle d'injection. D'un point de vue radiologique, il s'agit de reproduire tant que possible le geste à l'identique (même opérateur, même matériel, même position du cathéter) et si possible de définir la position de référence du cathéter éloignée (> 2 cm) d'une bifurca-

tion vasculaire. Toute modification volontaire doit être évaluée par un second work-up avant le jour du traitement. Cependant, certains facteurs ne peuvent être (ou difficilement) anticipés dont principalement le flux vasculaire ou les aléas cliniques. C'est pourquoi l'évaluation qualitative et quantitative de la distribution des microsphères d'yttrium-90 par comparaison avec la dosimétrie de planification est indispensable.

Conclusion générale, limitations et perspectives

Dans le cadre de la directive européenne 2013/59/Euratom entrée en vigueur en février 2018, il est demandé que l'exposition des volumes cibles soit planifiée individuellement et vérifiée en tenant compte, pour les tissus non-ciblés, du principe ALARA (as low as reasonably achievable). Ceci s'applique aux traitements par radiothérapie incluant ceux pratiqués en médecine nucléaire dont, par conséquent, la RTIS. De nombreux paramètres peuvent alors être inclus pour répondre à cette exigence d'"individualisation" tels que les données d'anatomie et d'histologie, la distribution de l'activité et donc de la dose absorbée, les paramètres biologiques, les antécédents médicaux et thérapeutiques, etc.

Plusieurs axes autour de la dosimétrie personnalisée en RTIS pour le CHC ont été abordés dans ce travail de thèse.

Le modèle de planification de l'activité d'yttrium-90 à administrer basé sur la surface corporelle *(modèle BSA)* est de plus en plus critiqué par la communauté scientifique pour son approche semi-empirique et pour ne pas considérer les aspects dosimétriques bien connus comme étant le fondement de l'efficacité du traitement par radiothérapie externe. Il a été démontré ici de manière quantitative que ce modèle n'est pas adapté dans de nombreuses situations cliniques en RTIS. Plus précisément, il a été montré que dans la majorité des cas, l'activité calculée par le modèle BSA n'a pas permis d'atteindre les seuils de dose absorbée généralement recommandés pour obtenir une réponse tumorale alors qu'ils auraient pu l'être avec une approche dosimétrique tout en conservant les doses absorbées au foie sain et aux poumons inférieures aux limites de toxicité connues.

La relation dose absorbée-effet aujourd'hui incontestable en radiothérapie externe est une thématique émergente en médecine nucléaire où une activité thérapeutique fixe est en général prescrite. Un nombre croissant d'études sur le sujet ont vu le jour ces dernières années, majoritairement basées sur l'imagerie prédictive aux ^{99m}Tc-MAA. Une dosimétrie à l'échelle du voxel a été appliquée de manière rétrospective ici afin de déterminer les doses absorbées réellement reçues à partir de l'imagerie post-traitement et les confronter à la réponse tumorale, à la toxicité hépatique et à la survie du patient. Les résultats obtenus ont confirmé, en accord avec la littérature, l'existence d'une relation entre la dose absorbée délivrée et l'effet engendré.

Ainsi, ces deux études ont souligné la nécessité d'optimiser l'activité d'yttrium-90 à administrer en fonction d'une *dosimétrie individualisée* pour gagner en efficacité et prévenir la toxicité. Celle-ci peut être effectuée à plusieurs niveaux selon les ressources matérielles et humaines disponibles. La dosimétrie à l'échelle du voxel est aujourd'hui la méthode, applicable en routine clinique, qui offre la plus grande précision et le plus grand nombre d'outils et indices d'évaluation de la distribution de la dose absorbée. Ces outils (HDV et isodoses principalement) ne sont pas encore suffisamment exploités par manque de valeurs de référence, nécessitant des études spécifiques. Différents algorithmes de calcul de dose absorbée ont été développés mais les avantages et inconvénients des uns par rapport aux autres n'ont pas été assez documentés pour aider l'utilisateur à choisir l'algorithme le mieux adapté à sa configuration et ses besoins. Enfin, avec l'intérêt grandissant pour la dosimétrie en RTIS, une évaluation des incertitudes introduites à chaque étape devient indispensable.

Par ailleurs, *les dosimétries prédictives et post-traitement* basées sur les imageries TEMP aux ^{99m}Tc-MAA et TEP aux microsphères d'yttrium-90 respectivement, ont été rétrospectivement comparées. Les résultats obtenus alimentent le débat concernant la valeur prédictive des ^{99m}Tc-MAA, mettant en évidence une bonne corrélation entre les doses absorbées prédites à partir de la distribution des ^{99m}Tc-MAA et les doses absorbées réellement délivrées par les microsphères d'yttrium-90. Des écarts ont tout de même été observés et attribués à différents facteurs cliniques et techniques dont certains sont inévitables. En particulier, une partie de ces écarts est liée à la différence de modalité d'imagerie utilisée et aux limites de la quantification de l'imagerie TEP dans des conditions de faible statistique de comptage comme c'est le cas pour l'yttrium-90. L'imagerie TEP à l'yttrium-90 reste, à l'heure actuelle, la modalité de choix pour l'évaluation quantitative post-traitement. Avec l'évolution technologique très rapide de ces dernières décennies en imagerie tant matérielle que logicielle, des algorithmes de reconstruction dédiés tenant compte de ces problématiques verront probablement le jour bientôt. Par ailleurs, certains écarts sont inhérents à la procédure en deux temps et aux différences entre les MAA et les microsphères, accentuant le besoin de réaliser une dosimétrie post-traitement. Une solution possible pour réduire ces écarts consiste en l'utilisation de microsphères d'holmium-166. Les études menées jusqu'à présent avec ce type de microsphères présentent des résultats prometteurs. Les bénéfices de ce type de microsphères dont la possibilité d'utiliser les mêmes particules pour le work-up et le traitement, doivent être pesés contre le risque de toxicité en cas de fixations extra-hépatiques et la logistique d'acheminement des microsphères sur site compte tenu de la plus faible demi-vie (26,8 heures pour l'holmium-166 vs. 64,1 heures pour l'yttrium-90) [Cosimelli, 2012, Bogni and Pascali, 2018].

Plus généralement, ce travail de thèse a permis *d'appliquer* rapidement les observations et résultats obtenus, dans l'objectif d'améliorer les pratiques cliniques. Ceci est décrit ci-après de façon non-exhaustive. Au CHU de Montpellier, l'activité d'yttrium-90 à administrer était planifiée conformément aux essais cliniques dans lesquels les patients étaient inclus, selon le modèle BSA puis selon le modèle multicompartimental avec une définition des volumes de manière fonctionnelle. L'implémentation du logiciel de dosimétrie dédié, au démarrage du projet de thèse, a conduit à changer le workflow

à plusieurs niveaux. Lors de l'étape du work-up, une dosimétrie individualisée basée sur l'imagerie TEMP aux ^{99m}Tc-MAA a été mise en place de manière systématique en considérant les volumes anatomiques définis par l'équipe de radiologie interventionnelle. Petit à petit, cela a eu une influence sur la sélection des patients pour le traitement par RTIS. En effet, après la phase de work-up, lorsque le seuil de dose absorbée de réponse tumorale semble ne pouvoir être atteint tout en préservant le foie sain et les poumons, le dossier est discuté par les différents spécialistes médicaux et une alternative thérapeutique est en général proposée. Le logiciel a facilité l'estimation du shunt hépato-pulmonaire en 3D à partir de l'imagerie TEMP et a permis un calcul de dose absorbée prévisionnelle aux poumons plus précis et individualisé. Une dosimétrie post-traitement basée sur l'imagerie TEP aux microsphères d'yttrium-90 est maintenant aussi réalisée après chaque traitement afin d'évaluer les doses absorbées réellement reçues. Dans le cas de traitements séquentiels, les doses absorbées reçues sont cumulées avec les nouvelles dosimétries prédictives pour veiller notamment à ne pas dépasser les seuils de dose absorbée au foie sain et aux poumons. Par ailleurs, la collaboration avec le département de radiologie interventionnelle a révélé l'effet des différences de geste entre le work-up et le traitement et renforcé le souci de reproductibilité. De manière plus générale, après avoir identifié les différents éléments conduisant à des écarts entre les doses absorbée prédites et délivrées, une réflexion sur les modifications possibles des pratiques pour minimiser ces écarts a été entreprise. Enfin, la mesure de l'activité résiduelle dans le matériel utilisé pour l'administration des microsphères, qui était jusqu'alors réalisée selon les recommandations des fabricants de microsphères, a été complétée (et sera peut-être remplacée à l'avenir) par l'acquisition d'images TEP dont la mesure semble plus fiable.

Le travail présenté comporte plusieurs *limitations* dont les principales sont résumées ici. Premièrement, les études menées ont été limitées par le faible nombre de patients inclus, lié à la disponibilité des données cliniques et à la nécessité d'étudier des cohortes de patients homogènes (même pathologie, même type de microsphères). Des populations plus nombreuses sont nécessaires pour pouvoir évaluer et confirmer les seuils de dose absorbée de réponse tumorale et de toxicité hépatique obtenus dans la littérature. De plus, pour les patients traités par microsphères de résine, l'activité d'yttrium-90 administrée avait été planifiée par le modèle BSA ne permettant pas d'obtenir de bons paramètres statistiques (sensibilité, spécificité) pour la recherche de seuils de dose absorbée. Celle-ci devrait préférablement être établie à partir de dosimétries personnalisées. Deuxièmement, le dispositif TEP du département de médecine nucléaire ayant été remplacé en 2015, les données liées à l'imagerie TEP à l'yttrium-90 avant et après 2015, ne sont pas directement comparables. En particulier, l'ancien dispositif ne comprenait pas la technique de temps de vol (disposant cependant de la compensation de la fonction d'étalement du signal). Enfin, l'activité d'yttrium-90 disponible pour les mesures sur le fantôme anthropomorphique avait une incertitude de l'ordre de 10 % induisant un biais dans l'interprétation des analyses expérimentales.

Plusieurs thématiques qui n'ont pas été développées dans ce travail peuvent être envisagées comme perspectives.

Concernant *l'imagerie*, outre les algorithmes de reconstruction pour tenir compte de la faible statistique de comptage, d'autres corrections doivent être investiguées pour améliorer l'imagerie en RTIS de manière qualitative et quantitative. Particulièrement, une réflexion doit être menée sur les meilleures méthodologies à appliquer pour compenser de l'effet de volume partiel ainsi que pour corriger le mouvement respiratoire et les coïncidences fortuites. Les méthodes applicables actuellement pour le diagnostic de médecine nucléaire, doivent être adaptées aux particularités de la RTIS.

Les aspects radiobiologiques n'ont pas été explorés ici mais méritent un travail à part entière. Les effets biologiques induits par l'irradiation dépendent non seulement de la dose absorbée et de l'hétérogénéité de distribution mais également de facteurs radiobiologiques tels que le débit de dose, la radiosensibilité des tissus, la vitesse de réparation et de repopulation, etc. Dans le futur, des paramètres radiobiologiques comme la dose efficace biologique ou la dose équivalente uniforme par exemple, pourraient être inclus dans la planification du traitement dans une optique de personnalisation encore plus avancée.

Comme évoqué à plusieurs reprises dans ce manuscrit, comme en radiothérapie externe, la *standardisation des pratiques* est primordiale pour comparer les résultats de différentes équipes et améliorer le processus de RTIS et par conséquent les résultats cliniques. Cela concerne tous les aspects de la thérapie : des protocoles d'imagerie au modèle de planification d'activité, en passant par la spécification des méthodes de segmentation et de recalage, les indices dosimétriques utilisés ainsi que la stratification des populations étudiées.

Enfin, ces dernières années, une nouvelle branche de l'analyse en imagerie s'est fortement développée, désignée par le terme *radiomique*. Il s'agit de l'analyse quantitative, ultraperformante et non-invasive (contrairement à la biopsie) de la tumeur [Bourgier et al., 2015]. Plus précisément, cela consiste en l'extraction de multiples données numériques à partir de l'imagerie médicale (TEP, TDM, IRM, etc.) telles que l'intensité, la forme, la taille ou encore la texture qui peuvent aider à la prise de décision diagnostique ou thérapeutique et au suivi dans le temps [Gillies et al., 2016]. L'extraction des paramètres de texture les plus courants est déjà disponible dans le logiciel de planification de traitement utilisé pour ce travail de thèse mais l'étude de leur valeur prédictive de la réponse tumorale et pronostique de la survie n'a pu être exploitée par manque de temps. Ce travail nécessite sans doute une étude voire un nouveau projet de thèse dédié. Ces données, couplées à celles de génomique et de protéomique, avec en surcroît la possibilité d'utiliser de l'apprentissage automatique (connu sous le nom anglais de *machine learning*) promettent un traitement de plus en plus personnalisé.

En conclusion, les travaux présentés ici et ces pistes de recherche ont pour objectif commun le gain en précision et la personnalisation de la dosimétrie en RTIS et, par conséquent, la probable amélioration de la réponse tumorale et de la survie globale. Ce traitement, appliqué aujourd'hui majoritairement à visée palliative, pourrait alors basculer dans la catégorie des thérapies curatives.

Annexes

Rappels des principales interactions rayonnement-matière

Les trois principales interactions photons-matière sont :

— L'*effet photoélectrique* : un photon incident éjecte un électron de l'atome en lui transférant l'intégralité de son énergie puis un électron d'une couche plus externe vient occuper la lacune laissée par l'électron éjecté avec émission d'un photon ;

— L'*effet de diffusion Compton* : un photon de haute énergie interagit avec un électron des couches externes de l'atome auquel il cède une partie de son énergie. L'électron est éjecté et le photon incident est diffusé avec une énergie moindre ;

— L'*effet création de paires ou de matérialisation* : au voisinage d'un noyau, un photon incident de haute énergie ($>$ 1,022 MeV) se matérialise sous forme d'un électron (e^-) et d'un positon (e^+). Le positon s'annihile avec un électron du milieu produisant deux photons d'annihilation de 511 keV, émis dans deux directions opposées (angle de 180°).

La prédominance de ces effets dépend de l'énergie des photons incidents et du numéro atomique (Z) de la matière traversée (voir Figure A.1).

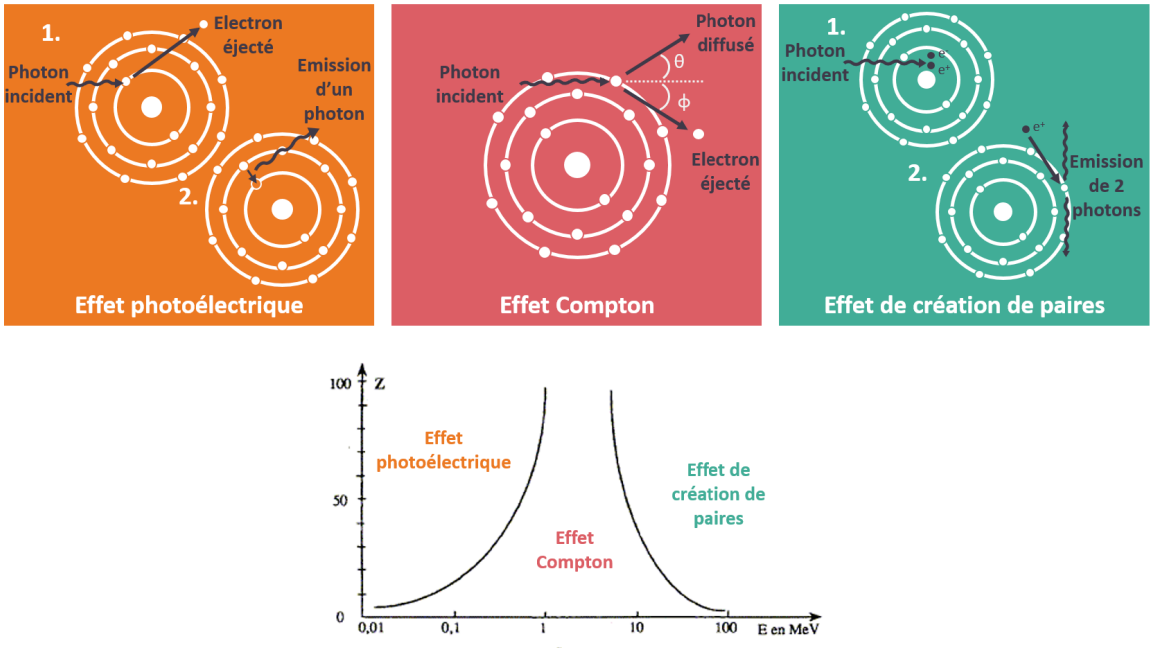

FIGURE A.1 – Illustration des principales interactions photons-matière.

Les interactions électrons-matière principales sont :

— Le *rayonnement de freinage* : lorsqu'un électron passe au voisinage d'un noyau, il est attiré par ce dernier. Il subit ainsi une déviation importante et est ralenti. Cette décélération entraîne une perte d'énergie émise sous forme de rayonnement électromagnétique dit rayonnement de freinage (connu sous le nom allemand de Bremsstrahlung). L'énergie du rayonnement émis dépend de l'énergie des électrons incidents et du numéro atomique de la cible ; elle est caractérisée par un spectre continu.

— L'*interaction électron-électron* : lorsque l'énergie d'un électron incident est supérieure à l'énergie de liaison d'un électron lié, celui-ci est arraché du cortège électronique. Si l'électron arraché provient d'une couche interne de l'atome il entraînera un réarrangement électronique : un électron d'une couche externe changera d'orbite pour occuper la place vacante en perdant de l'énergie émise sous forme d'un photon. Ce rayonnement émis est caractérisé par un spectre de raies caractéristique de la cible (voir Figure A.2).

En raison des diffusions que subissent les électrons dans la matière (inélastiques = freinage mais aussi élastiques sur les noyaux et les électrons cible), la trajectoire d'un faisceau d'électron est une ligne brisée assez imprévisible, caractérisée seulement par une portée (pénétration maximale) bien supérieure aux parcours des particules chargées plus lourdes (alpha, proton).

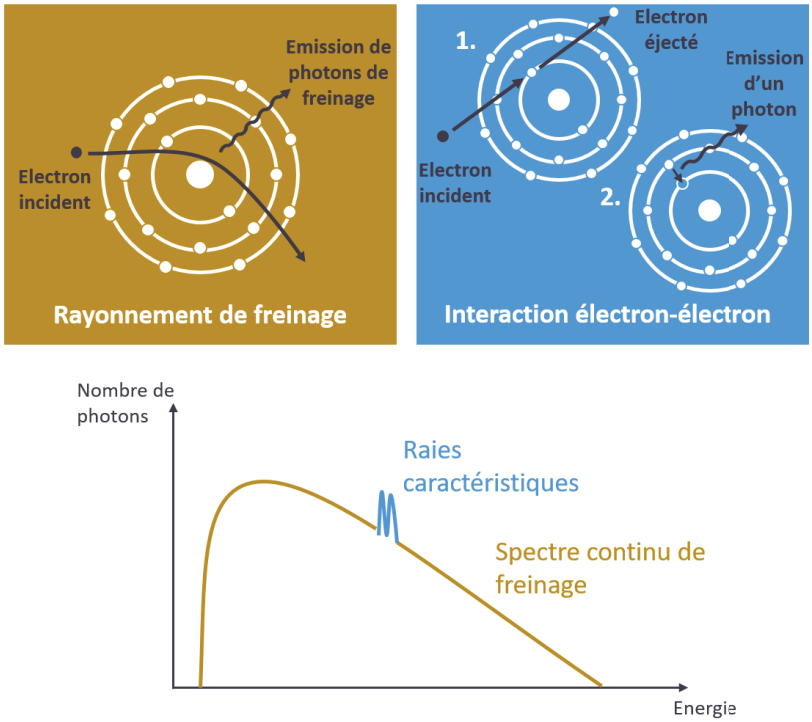

FIGURE A.2 – Illustration des interactions électrons-matière.

Effet de volume partiel

Il convient de définir *l'effet de volume partiel* qui peut affecter particulièrement la dosimétrie basée sur l'imagerie de médecine nucléaire. Pour comprendre ce phénomène, il faut avoir en tête le principe de formation d'une image : chaque pixel de l'image est déterminé par le produit de convolution du signal mesuré par la réponse impulsionnelle de l'appareil d'imagerie. En reprenant l'explication du chapitre "introduction au traitement numérique des images médicales" [Mariano-Goulart, 2015], ce produit de convolution s'identifie à une moyenne pondérée des valeurs des pixels de l'objet au voisinage du pixel considéré. La plupart des réponses impulsionnelles peuvent être modélisées par une fonction de Gauss dont le support (c'est-à-dire l'intervalle où une fonction prend des valeurs non nulles) peut être assimilé à un intervalle de longueur égale au double de la largeur à mi-hauteur (LMH). Dans ces conditions, la valeur s(i) du pixel image i ne peut traduire l'intégralité de l'intensité d'un signal physique p(i) au sein d'une structure homogène que si le point i est au centre d'une plage de l'objet qui contient le support de la réponse impulsionnelle h. *Une transmission sans atténuation (au moins au centre) d'un objet homogène dont on enregistre une image nécessite donc que cet objet présente des dimensions au moins égales au double de la LMH de l'appareil d'imagerie (voir Figure A.3).* Si cette condition n'est pas vérifiée, ou si le point i se trouve sur les bords d'un objet dont on enregistre l'image, la moyenne pondérée qui construit la valeur du pixel s(i) sera faite sur des signaux physiques internes et externes à l'objet. Lorsque l'objet présente un signal supérieur au signal de fond, s(i) sous-estimera p(i). C'est cette sous-estimation qui est désignée par le terme d'effet de volume partiel. L'incapacité de certains appareils d'imagerie à détecter des objets de petite taille est donc liée à la sous-estimation de plus en plus importante des valeurs des pixels associés à ces objets lorsque leurs dimensions diminuent en dessous du double de la LMH.

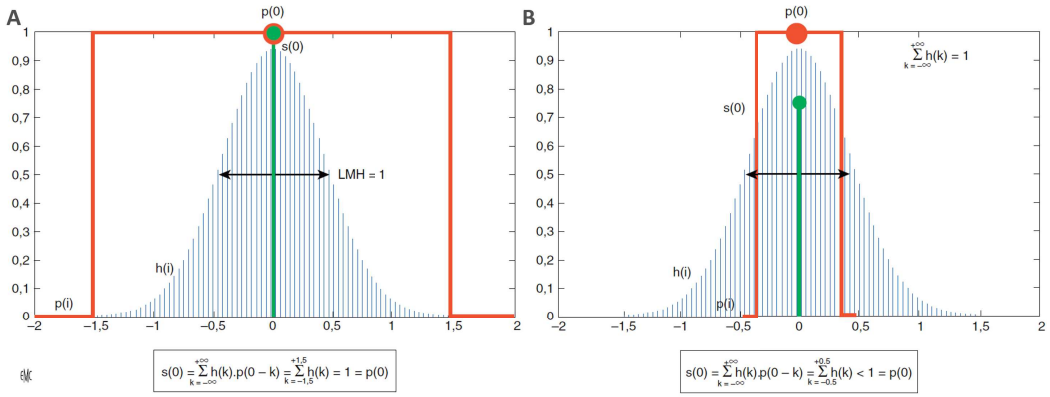

FIGURE A.3 – Illustration de l'atténuation d'un signal par effet de volume partiel. A : le signal physique p(i) de largeur $3 > 2 \times$ LMH (largeur à mi-hauteur) est transmis sans atténuation au centre de l'image. B : le signal physique p(i) de largeur $1 < 2 \times$ LMH est transmis avec atténuation au centre de l'image.

Source : Figure extraite du chapitre "Introduction au traitement numérique des images médicales" du livre "Radiologie et imagerie médicale - principes et techniques - radioprotection" [Mariano-Goulart, 2015].

Cas clinique présenté au congrès de l'ALFIM 2016

13 Congreso Argentino de Física Médica, 7 Congreso Latinoamericano de Física Médica.
Villa Carlos Paz, Cordoba, Argentina, Septiembre 4 - 7, 2016

DOSIMETRÍA 3D EN RADIOEMBOLIZACIÓN HEPÁTICA CON MICROESFERAS CARGADAS CON YTRIO-90: REPORTE DE CASO

3D Dosimetry for Selective Internal Radiation Therapy of Unresectable Liver Cancers using Yttrium-90 loaded Microspheres: Case Report

Marilyne Kafrouni[1,2], Carole Allimant[1], Marjolaine Fourcade[1], Sébastien Vauclin[2], Alina-Diana Ilonca[1], Fayçal Ben Bouallègue[1], Boris Guiu[1] and Denis Mariano-Goulart[1]

[1]CHRU of Montpellier
371, avenue du doyen Gaston Giraud
34295 Montpellier cedex 5, France
marilyne.kafrouni@gmail.com

[2]DOSIsoft SA
45/47, avenue Carnot
94230 Cachan, France
info@dosisoft.com

ABSTRACT

Hoy, en Radioterapia Interna Selectiva (SIRT), la actividad a inyectar está planificada con métodos fácilmente aplicables en clínica. Sin embargo, interés está creciendo por herramientas de dosimetría avanzados ya que varios estudios señalan la relación dosis-efecto. El objetivo de este estudio es de describir la implementación y el potencial de la dosimetría personalizada en 3D voxel, comparada al rumbo estándar. Eso se hace con el reporte de un paciente de 68 años con metástasis hepáticas de un carcinoma colorrectal. Radioembolización del hígado entero con microesferas de resina (SIR-Spheres®, SIRTeX, North Sydney, Australia) fue realizado con una dosis límite de 30 Gy en el hígado no tumoral (HNT) para preservar bastante reserva hepática.
Por una parte, el modelo de partición basado en el MIRD, considerado como enfoque estándar, fue aplicado sobre el volumen de captación que fue definido utilizando el programa Syngo (Siemens, Erlangen, Alemania). Por otra parte, ambas dosimetrías predictiva y de control in vivo fueron realizadas utilizando un planificador de tratamiento (TPS) (PLANET® Dose, DOSIsoft, Cachan, France) sobre los volúmenes en el HNT anatómico y funcional. Los cálculos estándar y del TPS estimaron una dosis media planeada cercana al umbral de 30 Gy.
Las dosis planeadas en el hígado tumoral calculadas por el modelo de partición a escala del órgano y por el TPS a escala del voxel eran de 118 and 71 Gy respectivamente. Diferencias entre ambos métodos estaban parcialmente relacionadas con la definición de los volúmenes. Los detalles proporcionados por el TPS permitieron de ajustar la actividad para suministrar una dosis suficiente en el hígado tumoral y preservar el HNT en lo posible. Dosimetría in vivo fue también realizada a partir de las imágenes PET cuantificadas en 90Y con el TPS y permitieron conocer la dosis suministrada en cada región, lo que es importante en el seguimiento del paciente y para considerar otros tratamientos. El TPS de SIRT parece como una herramienta de decisión clínica optimizando los riesgos/beneficios. El estudio seguirá con más pacientes para abrir el camino a dosimetrías más personalizadas.

Palabras claves: Radioembolización, Cancer del hígado, Microesferas de Ytrio-90, Dosimetria 3D.

Today, in selective internal radiation therapy (SIRT), activity to inject is planned by standardized approaches that can be easily applied in everyday clinical workflow. However, interest for advanced dosimetry tools is growing since dose-effect relationship has been highlighted in the literature by different studies. This work aims at describing the implementation

and potential of 3D voxel-based personalized dosimetry compared to standard approach. This is done through the report of a 68-year-old male patient with liver metastasis from colorectal carcinoma. A whole liver radioembolization using resin microspheres (SIR-Spheres®, SIRTeX, North Sydney, Australia) was performed with a narrow dose constraint of 30 Gy to non-tumoral liver (NTL) to preserve enough hepatic integrity. On one hand, the MIRD-based partition model, considered as standard approach, was applied on the uptake volume defined using Syngo®.via software solution (Siemens, Erlangen, Germany). On the other hand, both predictive and *in vivo* control dosimetries were carried out using a SIRT treatment planning system (TPS) (PLANET® Dose, DOSIsoft, Cachan, France) on anatomical and functional volumes. The standard and TPS calculations estimated an average planned dose to NTL close to 30 Gy. Planned doses to the tumoral liver calculated by the partition model applied at the organ level and by the 3D TPS calculation at voxel level were 118 and 71 Gy respectively. Differences between both methods were partly related to the volume definition. Additional information provided by the TPS allowed to slightly adjust the activity to be injected delivering sufficient dose to tumoral liver while saving NTL as much as possible. *In vivo* dosimetry was performed on ^{90}Y quantified PET images with the SIRT TPS and allowed to know the dose delivered to each region. This had an interest for the patient follow-up analysis and to consider later another possible treatment. SIRT TPS seemed to be a clinical decision-making tool thanks to the possible risk/benefit balance optimization. The study will be carried out with further patients to open the way to more personalized SIRT dosimetry.

1. INTRODUCTION

Selective internal radiation therapy (SIRT) is a loco-regional therapeutic option for unresectable primary and secondary liver cancers. Yttrium-90 (^{90}Y) loaded microspheres are injected in the hepatic artery and trapped in the tumor microvasculature. ^{90}Y is used for its tumoricidal β^- emission with maximum and average β^- energies of 2.28 MeV and 934 keV respectively, a mean range in soft tissue of 4.1 mm and half-life of 64.2 hours [1]. ^{90}Y also allows PET imaging thanks to its minor positron emission (branching ratio of $31.86 \pm 0.47 \times 10^{-6}$ [2]). In the last few years, many studies have reported ^{90}Y SIRT therapeutic efficacy [3]-[5]. This efficacy is partly related to the unique dual vascular supply of the liver that enables to provide high radiation doses to tumoral hepatic tissue while sparing the surrounding normal liver tissue [6][7].
Internal dose calculation is commonly based on methods easy to apply clinically. Since several studies highlight dose-effect relationship for SIRT [8]-[14], interest is now growing for advanced calculations and dose analysis tools as the ones used in external beam radiation therapy (EBRT).
Today, new systems are available to address these needs. The Nuclear Medicine department of Montpellier University Hospital implemented one of them for treatment planning and *in vivo* dose control purposes. This study reports a clinical case in order to illustrate the potential of 3 dimensional (3D) voxel-based personalized dosimetry compared to standard approach.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Patient Characteristics

The study reports the case of a 68-year-old male patient with bilobar metastasis from colorectal carcinoma. Four lesions were visible on the magnetic resonance imaging (MRI) exam and are referred in this paper according to their location in the liver: “central” (in the segment I, close to the inferior vena cava), “III” (in the segment III), “V” (in the segment V) and “VII” (in the segment VII).
Therapeutic options were discussed in multidisciplinary staff meeting. The patient had been treated by systemic chemotherapy and intra-arterial chemotherapy. His “central” lesion was unresectable because of its location right next to the inferior vena cava. The decision of whole liver radioembolization was taken.

2.2. SIRT Workflow

2.2.1. The "workup"

First, therapy session was simulated by the planning "workup". 209 MBq of $^{99}Tc^{m}$-labeled macroaggregated albumin (MAA) were administered in the hepatic artery by an interventional radiologist. Nuclear medicine imaging was done within one hour after the intervention. The aim of the workup was to assess the lung shunt fraction (LSF), the extra-hepatic uptake and the activity of ^{90}Y to inject based on MAA distribution. LSF was evaluated to 0.3% using anterior and posterior planar scans (acquisition parameters: window 140 keV +/- 7.5%, matrix 256 x 256, 5 min, low energy collimator). SPECT/CT data were acquired on a Symbia Intevo system (Siemens, Erlangen, Germany) with the following parameters: window of 140 keV± 7.5%, 32 projections, 25s/projection, matrix 128 x 128, voxel size 4.79 mm x 4.79 mm x 4.79 mm, low energy collimator. SPECT data were reconstructed using Flash 3D Iterative Reconstruction (Siemens) with 5 iterations/8 subsets, attenuation and scatter corrections. Data were then visualized and analyzed by the nuclear medicine physician and the medical physicist. The activity to administer was determined using the standard approach and adjusted with the analysis at the voxel level.

2.2.2. Pre-implantation dosimetry at organ level

Dosimetry was first assessed using the partition model, considered in this paper as the "standard approach". Tumoral liver (TL) and injected liver (IL) uptakes were quantitatively assessed using Syngo®.via software solution (Siemens, Erlangen, Germany) following Garin *et al.* methodology [15]. In this particular case, the injected liver is the whole liver. The functional TL and IL volumes ($V_{TL\text{-}uptake}$ and $V_{IL\text{-}uptake}$) were delineated using an isocontour method (Figure 1). This was done by adjusting the uptake threshold (% of maximum intensity) making volumes match, visually speaking, with the anatomical boundaries visible on the MRI exam (Figure 2). TL volume was defined on the central lesion uptake. Volumes (V) and their associated number of counts (N) were: $V_{TL\text{-}uptake}$ = 111 mL /$N_{TL\text{-}uptake}$ = 2910 counts and $V_{IL\text{-}uptake}$ = 3552 mL /$N_{IL\text{-}uptake}$ = 874 counts

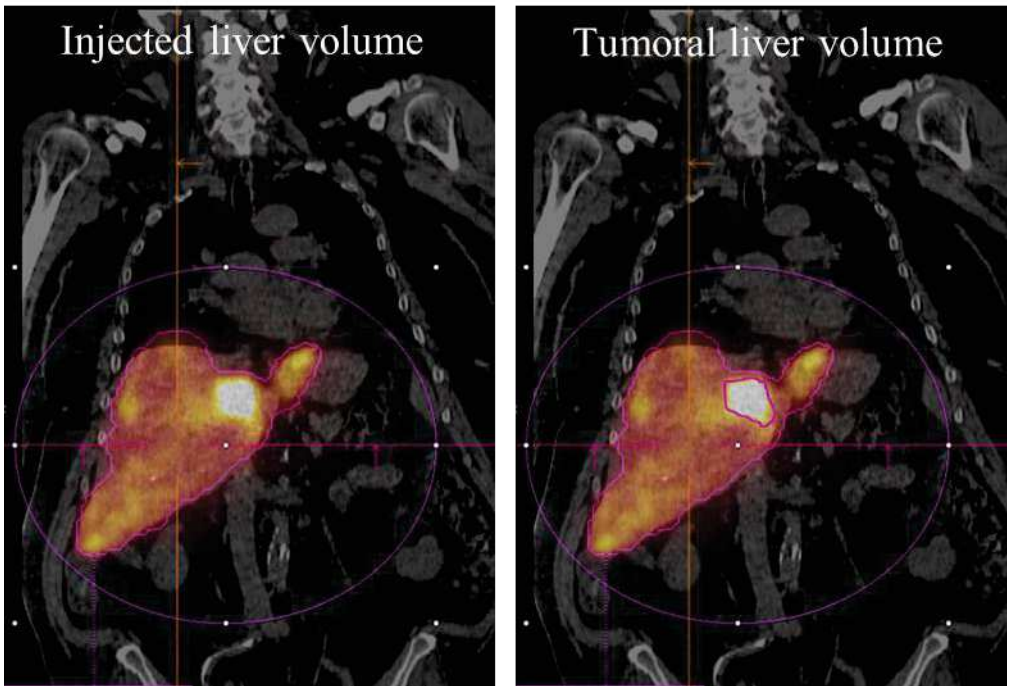

Figure 1: Partition model: IL (on the left) and TL (on the right) volume definition using uptake isocontour (Syngo®.via, Siemens).

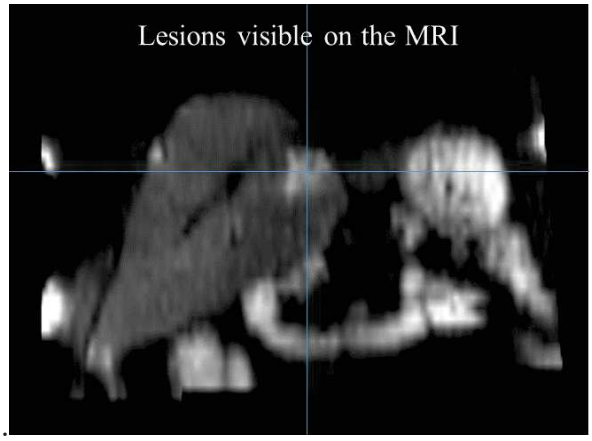

Figure 2: Lesions visible on the diagnostic MRI used as a support for uptake volume definition.

The patient had been recently treated by intensified hepatic intra-arterial chemotherapy with risk of hepatic function damage. In this context, a narrow dose constraint of 30 Gy to non-tumoral liver (NTL) was set to preserve hepatic function as much as possible. The NTL volume was defined as $V_{NTL-uptake} = V_{IL-uptake} - V_{TL-uptake}$.

Based on MAA distribution the planned activity of ^{90}Y to administer was determined according to this 30 Gy constraint by applying the partition model.

Activity and dose to each compartment C (TL and NTL) were calculated by the Medical Internal Radiation Dose (MIRD) formalism [16]:

$$A_{C\ (GBq)} = \frac{N_C}{N_{TL}+N_{NTL}} \times A_{to\ inject\ (GBq)} \times (1 - LSF) \quad (1)$$

$$D_{C\,(Gy)} = \frac{A_C(GBq) \times 50}{m_{C\,(kg)}} \qquad (2)$$

where N_{TL}/N_{NTL} are respectively the counts in the TL and NTL uptake volumes, LSF is the lung shunt fraction (in %), N_C the counts in the compartment, m_C the compartment mass, A_C the compartment activity, D_C the dose to the compartment.

2.2.3. Pre-implantation dosimetry at voxel level

Up to March 2016, dosimetry at Montpellier University Hospital was only performed according to the MIRD-based method as described in the previous section. From this point, dosimetry planning was also conducted using a 3D TPS (PLANET® Dose, DOSIsoft, Cachan, France) and following a whole process similar to EBRT (Figure 3).

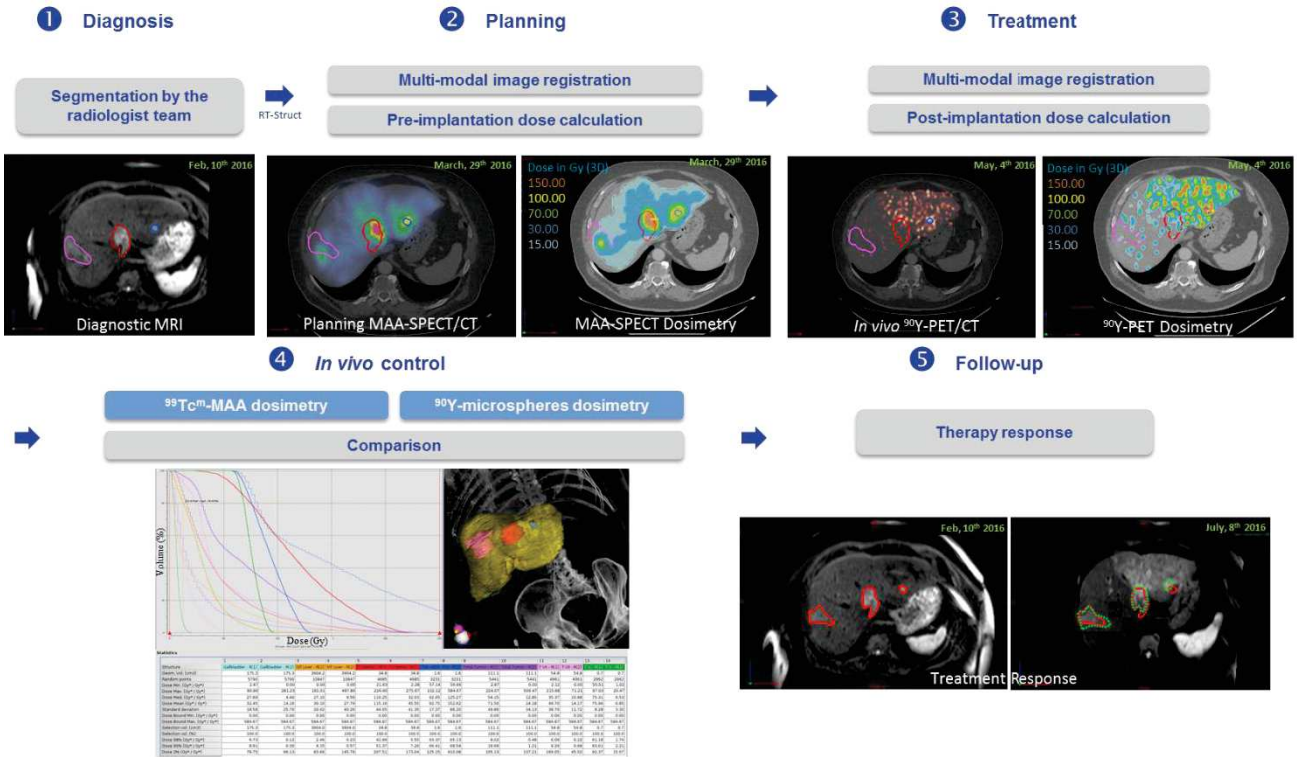

Figure 3: SIRT workflow using a TPS (PLANET® Dose, DOSIsoft). Three lesions are visible in the slice chosen here: VII (pink), central (red) and III (blue). The tumor VII MAA uptake is not significant in this particular slice but this lesion was targeted.

The first step was the anatomical segmentation by the radiologist of the whole liver and TL volumes on MRI scan using the diagnostic workstation available in the radiology department (AW Workstation, GE Healthcare, Waukesha, WI, USA). Contours were then imported as RT-Structure set format in the 3D TPS. Then, multimodality image registration allowed to get the contours from MRI exam to the MAA-SPECT/CT space and sampling. In the clinical context of this patient, the gallbladder and the NTL anatomical volumes (respectively $V_{gallbladder-anat}/V_{NTL-anat}$) were also segmented using the TPS. In this case (whole liver treatment), the anatomical NTL volume was defined by subtracting the anatomical TL volume (sum of the 4 lesions) to the whole liver volume.

3D Dose calculation was then performed using a kernel convolution algorithm at voxel level as described by Dieudonné *et al.* [17]. It is based on the MIRD formalism detailed in the Pamphlet No. 17 [18]. The dose to a given target voxel k from N surrounding source voxels h (including dose contributions from the target voxel itself, h=0) can be summarized by the equation (3):

$$D(voxel)_k = \sum_{h=0}^{N} \tilde{A}_{(voxel_h)} \times S(voxel_k \leftarrow voxel_h) \qquad (3)$$

where $\tilde{A}_{(voxel)h}$ is the time-integrated activity (TIA) within voxels h and $S(voxel_k \leftarrow voxel_h)$ is the absorbed dose per unit cumulated activity between each voxel.

This was implemented in the dose calculation algorithm as a discrete convolution between the TIA map containing each individual $\tilde{A}_{(voxel)h}$ and the Voxel S Value map.

Dosimetry data were then analyzed using EBRT tools: dose distribution with isodose display and dose volume histogram (DVH).

2.2.4. Treatment

The treatment consisted in the intra-arterial injection of 2619 MBq of ^{90}Y-loaded resin microspheres (SIR-Spheres®, SIRTeX Medical, North Sydney, Australia). Residual activity was measured by the pharmacist and was estimated to 1.93%. Microsphere distribution was controlled by a PET/CT exam on the next day. PET/CT acquisition of 1 bed (20 min) was done on a Biograph mCT (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). The PET reconstruction parameters used for SIRT dosimetry were based on the QUEST study by Willowson *et al.* [19]: True X + time of flight reconstruction algorithm (Siemens), all-pass filter, 2 iterations, 21 subsets, matrix 200 x 200, voxel size 2.04 mm x 2.04 mm x 2.03 mm.

2.2.5. Post-implantation control dosimetry

Post-treatment dosimetry was performed using the SIRT TPS. The methodology was similar to the one used for the MAA-SPECT/CT but the difference was that the activity in PET images is directly quantified in Bq/mL.

Pre and post treatment dosimetries were compared: visually in terms of dose distribution and quantitatively using DVH.

3. RESULTS

Dose results obtained by the partition model and the TPS approach described in the previous sections are summarized in Table 1. As a reminder, volumes defined by the partition model are only based on the ^{99}Tc^{m} MAA uptake whereas the volumes used in the TPS were anatomically defined on the MRI images and functionally on the MAA-SPECT exam.

3.1. Pre-implantation Dosimetry

Activity planning was based on the partition model and was adjusted with the additional information provided by the TPS with as main objective to preserve the NTL tissue. The mean dose to the NTL was close to 30 Gy whether it was calculated by the standard approach or by the 3D voxel-based

calculation. In addition, the DVH provided by the TPS showed that about 60% of the NTL volume would receive less than 30 Gy (Figure 4). As described previously, the TL MAA uptake volume used for the partition model correspond to the central lesion. The mean dose value to the TL calculated by the partition model was close to the one obtained by the TPS on the anatomical central tumor (respectively $D_{TL-MAA-uptake} = 119\ Gy$ vs. $D_{Central-MAA-anat} = 115\ Gy$). Planned doses to the other lesions were evaluated using the TPS. In the clinical context of this patient, the planned dose to the gallbladder (defined anatomically) was of interest too and was estimated to 32 Gy.
Doses to the MAA-uptake volumes (V_{NTL} and V_{TL}) were more or less similar for both calculation methods (organ and voxel level).

	Volumes	Mean planned dose (Gy)	Mean delivered dose (Gy)
Partition model at organ level	$V_{TL-uptake}$	119	-
	$V_{NTL-uptake}$	32	-
3D TPS at voxel level	$V_{TL-uptake}$	98	
	$V_{NTL-uptake}$	34	
	$V_{TL-anat}$	72	24
	$V_{central-anat}$	115	46
	$V_{VII-anat}$	50	14
	$V_{III-anat}$	93	153
	V_{V-anat}	76	7
	$V_{total\ liver-anat}$	31	28
	$V_{NTL-anat}$	30	28
	$V_{Gallbladder-anat}$	32	14

Table 1: Dose results for the partition model (organ level) and for the 3D TPS calculation (voxel level). The planned dose was calculated prior to the treatment based on the MAA-SPECT scan while the *in vivo* delivered dose was calculated by the TPS on the ^{90}Y-PET scan. As a reminder, $V_{TL-anat}$ was the sum of the 4 lesions whereas $V_{TL-uptake}$ was defined on the central lesion uptake; $V_{NTL-uptake}$ was defined as $V_{IL-uptake} - V_{TL-uptake}$ whereas $V_{NTL-anat}$ was defined as $V_{total\ liver\ -anat} - V_{TL-anat}$.

3.2. *In vivo* Control vs. Planning Dosimetry

Compared to the ^{99}Tc^{m}-labeled MAA, the distribution of ^{90}Y-loaded microspheres was visually very poor in the right liver and was preferential in the left liver. Real delivered doses were only calculated by the TPS using the ^{90}Y quantified PET images. The mean delivered dose to the NTL was close to what was expected. Moreover, about 70% of the NTL volume received less than 30 Gy.
For the TL, the mean delivered dose to the anatomical central lesion was much lower than predicted ($D_{central-90Y-anat} = 46\ Gy$ vs. $D_{central-MAA-anat} = 115\ Gy$). The same trend was observed for the tumors of the segment VII and V. On the contrary, mean dose delivered to the lesion of the segment III was higher than expected ($D_{III-90Y-anat} = 153\ Gy$ vs. $D_{III-MAA-anat} = 93\ Gy$).
The gallbladder received about twice less dose than what was expected from the MAA analysis.

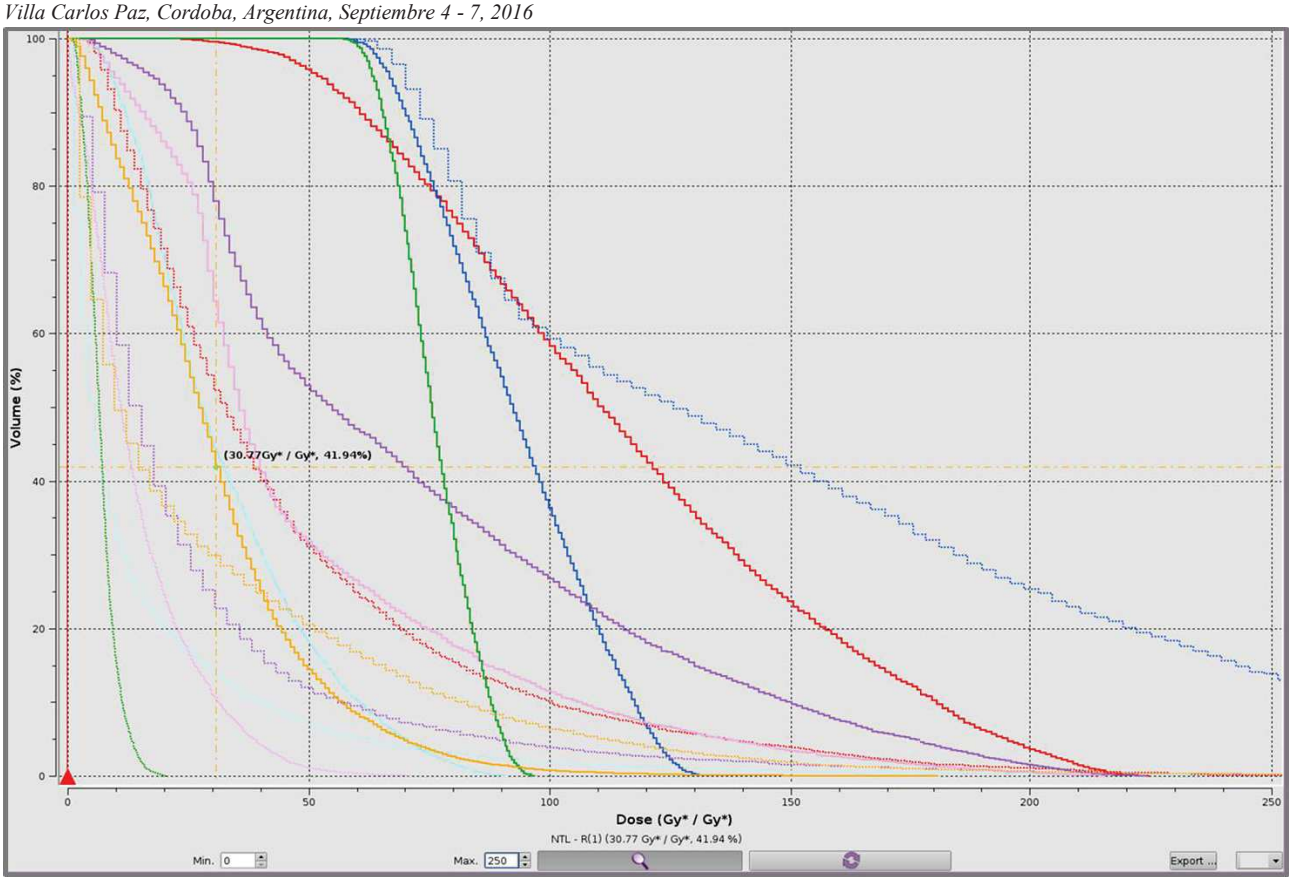

Figure 4: DVH comparing pre and post treatment dosimetries (PLANET® Dose, DOSIsoft). Solid lines and columns (1) of the table refer to the MAA-planning while dashed lines and columns (2) of the table refer to the *in vivo* control. Volumes represented on this DVH are: gallbladder (light blue), NTL (orange), central tumor (red), tumor III (dark blue), total tumor (purple), tumor VII (pink), tumor V (green).

4. DISCUSSION

Dosimetry for this patient was assessed by two different methods. Differences in terms of planned dose were additionally to the different calculation method related to the volume definition. Only the central lesion was included in the MAA-uptake volume used as TL in the standard approach while the anatomical TL was composed of the four lesions. In the case described here, the TL uptake volume was defined in this way in the standard approach to get an initial activity estimation on the central lesion which was then adapted with the additional information provided by the TPS. This was a good example to show that the partition model used so far can be easily and efficiently applied when the uptake volume matches well the anatomical volume but has some limitations otherwise. The small difference (4 Gy) between the doses calculated to the MAA-uptake NTL volumes ($V_{TL-uptake}$) by the 2 methods is mainly due to the isocontour method used. In the TPS, the isocontour can be limited to the anatomical boundaries of the liver volume so that lung or extrahepatic uptake cannot be taken into account in the delineated volume.

In vivo dosimetry was not performed using the standard approach because of the complicated delineation of volumes on the ^{90}Y PET exam due to the low signal, the intrinsic noise and the availability of delineation tools apart from the isocontouring method.

Qualitative deviations between $^{99}Tc^{m}$-labeled MAA and ^{90}Y-loaded microspheres distributions were quantitatively confirmed by 3D TPS pre and post treatment dosimetry comparison. These differences could be explained by the operating differences observed during the therapeutic intervention. Before injecting the microspheres the interventional radiologist temporarily embolized the cystic artery to preserve the gallbladder. Besides, a vasospasm of the right hepatic artery occurred making the microsphere flow go preferentially to the left liver.

In addition to the mean planned and delivered dose values to the NTL, the DVH was helpful to evaluate that about 60% of the volume was planned to receive less than 30 Gy and that about 70% actually received less than 30 Gy. This can be explained by the NTL volume as defined for this patient case that includes a part of the perfusion volume and the non-target liver as well.

The patient had a MRI control exam 2 months after the injection of microspheres. Compared with the diagnostic MRI, lesions were on average stable with a slight size increase for the lesions of the right liver and a slight size decrease for the lesions of the left liver. Moreover, the patient got a radiation hepatitis in the left liver. These results are compliant with the *in vivo* dosimetry.

Due to their small size, the lesions V (2 mL) and III (3 mL) are significantly affected by the partial volume effect. This should be taken into account in the ^{90}Y DVH analysis and will be corrected for future analysis with the recovery coefficients calculated in accordance with Willowson *et al.* paper [19].

Although the treatment did not happened like expected, ^{90}Y dosimetry allowed to quantify the real delivered dose to each volume of interest (lesions, NTL and gallbladder) for the patient follow-up and to possibly consider another treatment (second radioembolization or other therapy).

Other patient cases were studied retrospectively and prospectively. In addition to dosimetry optimization like in EBRT, using a 3D TPS for SIRT highlighted other advantages.
For planning purpose, when the LSF was significant, 3D estimation of this factor (which is one of the constraints of this treatment technique) is quantitatively more precise than the planar image analysis that does not take into account scatter and diffusion corrections and that is based on inaccurate contours.
The TPS allows activity assessment in the ^{90}Y PET field of view and per volume of interest. In two cases studied so far, post-treatment dosimetry highlighted significant differences with the planning one related to the delivered activity that was lower than expected. This could be hardly quantified with the standard process.
3D dosimetry proved to be particularly interesting in the case of multiple small uptakes that would not be easily and accurately evaluated with the isocontour method.
The question of NTL volume definition to assess liver toxicity will also be studied. When the injection is not in the whole liver, toxicity volume will be defined as the subtraction “perfusion volume – anatomical TL”.

Implementing a new system for SIRT planning and *in vivo* control not only help the department regarding the dosimetry analysis but also gathering the expertise of each medical field.

This paper aimed at describing a new methodology for SIRT dosimetry through a unique example. Dose-effect relationship will be studied on a large number of patients to improve this methodology and identify the relevant dosimetry parameters to be analyzed and taken into account for this therapy.

5. CONCLUSION

SIRT TPS seemed to be a clinical decision-making tool thanks to the possible risk/benefit balance optimization. This can be especially interesting for patients with limited liver integrity. It can also help assessing dose to anatomical tumors which are sometimes partially targeted. The study will be carried out with further patients to open the way to more personalized SIRT dosimetry.

REFERENCES

[1] M. Cremonesi, C. Chiesa, L. Strigari, et al., "Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective", *Front* Oncol, **4**:210 (2014).
[2] RG. Selwyn, RJ. Nickles, BR. Thomadsen, LA. DeWerd, JA. Micka, "A new internal pair production branching ratio of 90Y: the development of a non-destructive assay for 90Y and 90Sr", *Appl Radiat Isot*, **65**, pp.318–27 (2007).
[3] A. Kennedy, D. Coldwell, B. Sangro, et al., "Radioembolization for the treatment of liver tumors general principles", *Am J Clin Oncol*, **35**, pp.91-99 (2012).
[4] B. Sangro, R. Salem, A. Kennedy, et al., "Radioembolization for hepatocellular carcinoma: a review of the evidence and treatment recommendations", *Am J Clin Oncol*, **34**, pp. 422-31 (2011).
[5] R. Murthy, P. Kamat, R. Numez, et al. "Radioembolization of yttrium-90 microspheres for hepatic malignancy", *Semin Intervent Radiol*, **25**, pp.48-57 (2008).
[6] C. Breedis C, G. Young. "The blood supply of neoplasms in the liver", *Am J Pathol*, **30**, pp.969-84 (1954).
[7] MA. Burton, B. Gray, PF. Klemp, DK. Kelleher, N. Hardy, "Selective Internal Radiation Therapy: Distribution of radiation in the liver", *Eur J Cancer Clin Oncol*, **25**, pp.1487-91 (1991).
[8] AF. Van den Hoven, C. Rosenbaum, SG. Elias et al., "Insights into the dose-response relationship of radioembolization with resin yttrium-90 microspheres: a prospective cohort study in patients with colorectal can liver metastases", *J Nucl Med*, **57**, pp.1014-19 (2016).
[9] E. Garin, L. Lenoir, Y. Rolland, J. Edeline, H. Mesbah, S. Laffon, et al., "Dosimetry based on ^{99m}Tc-macroaggregaetd albumin SPECT/CT accurately predicts tumor response and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with ^{90}Y-loaded glass microspheres: preliminary results", *J Nucl Med*, **53**, pp.255-63 (2012).
[10] YH. Kao, JD. Steinberg, YS. Tay, GK. Lim, J. Yan, DW. Townsend, et al. "Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT - part 2: dose-response and tumor predictive dosimetry for resin microspheres", *EJNMMI Res*, **3**, pp.559-66 (2013).
[11] S. Ho, WY. Lau, TW. Leung, M. Chan, PJ. Johnson, AK. Li, "Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer", *Eur J Nucl Med*, 24, pp.293-8 (1997).
[12] JM. Campbell, CO. Wong, O. Muzik, B. Marples, M. Joiner, J. Burmeiste, "Early dose response to yttrium-90 microsphere treatment of metastatic liver cancer by a patient-specific method using single photon emission computed tomography and positron emission tomography", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **74**, pp.313-20 (2009).
[13] L. Strigari, R. Sciuto, S. Rea, L. Carpanese, G. Pizzi, A. Soriani, et al., "Efficacy and toxicity related to treatment of hepatocellular carcinoma with 90Y-SIR spheres: radiobiologic considerations", *J Nucl* Med, **51**, pp.1377-85 (2010).

[14] P. Flamen, B. Vanderlinden, P. Delatte, G. Ghanem, L. Ameye, M. Van Den Eynde, et al., "Multimodality imaging can predict the metabolic response of unresectable colorectal liver metastases to radioembolization therapy with yttrium-90 labeled resin microspheres", *Phys Med Biol*, **53**, pp.6591–603 (2008).

[15] E. Garin, Y. Rolland, L. Lenoir, et al. "Utility of quantitative Tc-MAA SPECT/CT for yttrium-labelled microsphere treatment planning: calculating vascularized hepatic volume and dosimetric approach", *Int J Mol Imaging*, **53**, pp.255-263(2011).

[16] R. Loevinger, TF. Budinger, EE. Watson, *MIRD primer for absorbed dose calculations*. *Revised.* The Society of Nuclear Medicine, New York, NY, USA (1991).

[17] A. Dieudonne, RF. Hobbs, WE. Bolch, G. Sgouros, I. Gardin, "Fine-resolution voxel S values for constructing absorbed dose distributions at variable voxel size", *J Nucl Med*, **51**, pp.1600-07 (2010).

[18] WE. Bolch, LG. Bouchet, JS. Robertson, et al., "MIRD pamphlet No. 17: the dosimetry of nonuniform activity distributions—radionuclide S values at the voxel level", Medical Internal Radiation Dose Committee, *J Nucl Med*, **40** (1999).

[19] KP. Willowson, M. Tapner, DL. Bailey, The QUEST Investigator Team, "A multicentre comparison of quantitative ^{90}Y PET/CT for dosimetric purposes after radioembolization with resin microspheres", *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **42**, pp.1202-1222 (2015).

Bibliographie

[Eur, 2014] (2014). Council Directive 2013/59/Euratom. *Off J Eur Union*. 17

[Allimant et al., 2018] Allimant, C., Kafrouni, M., Delicque, J., Ilonca, D., Cassinotto, C., Assenat, E., Ursic-Bedoya, J., Pageaux, G. P., Mariano-Goulart, D., Aho, S., and Guiu, B. (2018). Tumor targeting and three-dimensional voxel-based dosimetry to predict tumor response, toxicity, and survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization in hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*, 29(12) :1662–1670. 100

[Allred et al., 2018] Allred, J. D., Niedbala, J., Mikell, J. K., Owen, D., Frey, K. A., and Dewaraja, Y. K. (2018). The value of 99mTc-MAA SPECT/CT for lung shunt estimation in90Y radioembolization : a phantom and patient study. *EJNMMI Res*, 8(1). 54

[Altekruse et al., 2009] Altekruse, S. F., McGlynn, K. A., and Reichman, M. E. (2009). Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol*, 27(9) :1485–1491. 21

[Anderson et al., 1991] Anderson, J. H., Angerson, W. J., Willmott, N., Kerr, D. J., McArdle, C. S., and Cooke, T. G. (1991). Regional delivery of microspheres to liver metastases : The effects of particle size and concentration on intrahepatic distribution. *Br J Cancer*, 64(6) :1031–1034. 31

[Andolino et al., 2011] Andolino, D. L., Johnson, C. S., Maluccio, M., Kwo, P., Tector, A. J., Zook, J., Johnstone, P. A., and Cardenes, H. R. (2011). Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 81(4) :447–453. 28

[Attarwala et al., 2014] Attarwala, A. A., Molina-Duran, F., Büsing, K.-A., Schönberg, S. O., Bailey, D. L., Willowson, K., and Glatting, G. (2014). Quantitative and qualitative assessment of Yttrium-90 PET/CT imaging. *PloS one*, 9(11) :e110401. 51, 139, 142, 157

[Atun et al., 2015] Atun, R., Jaffray, D. A., Barton, M. B., Bray, F., Baumann, M., Vikram, B., Hanna, T. P., Knaul, F. M., Lievens, Y., Lui, T. Y., Milosevic, M., O'Sullivan, B., Rodin, D. L., Rosenblatt, E., Van Dyk, J., Yap, M. L., Zubizarreta, E., and Gospodarowicz, M. (2015). Expanding global access to radiotherapy. *Lancet Oncol*, 16(10) :1153–1186. 28

[Ausland et al., 2018] Ausland, L., Revheim, M.-e., Skretting, A., and Stokke, C. (2018). Respiratory motion during 90 Yttrium PET contributes to underestima-

tion of tumor dose and overestimation of normal liver tissue dose. *Acta Radiol*, 59(2) :132–139. 98

[Bagni et al., 2012] Bagni, O., D'Arienzo, M., Chiaramida, P., Chiacchiararelli, L., Cannas, P., D'Agostini, A., Cianni, R., Salvatori, R., and Scopinaro, F. (2012). 90Y-PET for the assessment of microsphere biodistribution after selective internal radiotherapy. *Nucl Med Commun*, 33(2) :198–204. 49, 50

[Bastiaannet et al., 2018] Bastiaannet, R., Kappadath, S. C., Kunnen, B., Braat, A. J. A. T., Lam, M. G. E. H., and Jong, H. W. A. M. D. (2018). The physics of radioembolization. *EJNMMI Physics*, 5(1). 46, 51, 61, 75, 76, 78, 79, 87, 100

[Bastiaannet et al., 2017] Bastiaannet, R., Viergever, M. A., and Jong, H. W. A. M. (2017). Impact of respiratory motion and acquisition settings on SPECT liver dosimetry for radioembolization. *Med Phys.* 98, 158

[Bernardini et al., 2017] Bernardini, M., Thevenet, H., Berthold, C., Desbrée, A., Smadja, C., Desiré, C., Bianciardi, M., and Ghazzar, N. (2017). Optimisation of reconstruction , volumetry and dosimetry for Tc-SPECT and 90 Y-PET images : Towards reliable dose-volume histograms for selective internal radiation therapy with Y-microspheres. *Physica Medica.* 95

[Bierman et al., 1951] Bierman, H. R., Byron, R. L., Kelley, K. H., and Grady, A. (1951). Studies on the blood supply of tumors in man. III. Vascular patterns of the liver by hepatic arteriography in vivo. *J Natl Cancer Inst*, 12 :107–131. 31

[Binder-Foucard et al., 2013] Binder-Foucard, F., Belot, A., Delafosse, P., Remontet, L., Woronoff, A., and Bossard, N. (2013). Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. *Saint Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire*, page 122. 21

[Blachier et al., 2013] Blachier, M., Leleu, H., Peck-Radosavljevic, M., Valla, D.-C., and Roudot-Thoraval, F. (2013). The burden of liver disease in Europe : A review of available epidemiological data. *J Hepatol*, 58(3) :593–608. 23

[Black et al., 2004] Black, Q. C., Grills, I. S., Kestin, L. L., Wong, C. Y. O., Wong, J. W., Martinez, A. A., and Yan, D. (2004). Defining a radiotherapy target with positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60(4) :1272–1282. 85

[Blanc et al., 2017] Blanc, J., Barbare, J., Baumann, A., Boige, V., Boudjema, K., Bouattour, M., Crehange, G., Dauvois, B., Decaens, T., Dewaele, F., Farges, O., Guiu, B., Hollebecque, A., Merle, P., Roth, G., Ruiz, I., and Selves, J. (2017). Carcinome hépatocellulaire. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, [En ligne]. 21, 22, 23, 26, 27

[Boas et al., 2017] Boas, F. E., Bodei, L., and Sofocleous, C. T. (2017). Radioembolization of colorectal liver metastases : indications, technique, and outcomes. *J Nucl Med*, 58(Supplement 2) :104S–111S. 39

[Bogni and Pascali, 2018] Bogni, A. and Pascali, C. (2018). Medical Devices for Radioembolization. In *Clinical Applications of Nuclear Medicine Targeted Therapy*, pages 107–118. 188

[Boige et al., 2008] Boige, V., Barbare, J. C., and Rosmorduc, O. (2008). Utilisation du sorafénib (Nexavar®) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire : recommandations Prodige Afef. *Gastroenterol Clin Biol*, 32(1) :3–7. 27

[Bolch et al., 1999] Bolch, W. E., Bouchet, L. G., Robertson, J. S., Wessels, B. W., Siegel, J. a., Howell, R. W., Erdi, a. K., Aydogan, B., Costes, S., and Watson, E. E. (1999). MIRD pamphlet No. 17 : the dosimetry of nonuniform activity distributions–radionuclide S values at the voxel level. Medical Internal Radiation Dose Committee. *J Nucl Med*, 40(1) :11S–36S. 61, 93

[Bourgier et al., 2015] Bourgier, C., Colinge, J., Aillères, N., Fenoglietto, P., and Brengues, M. (2015). Définition et applications cliniques des radiomics. *Cancer Radiothérapie*, 19(6-7) :532–537. 190

[Braat et al., 2018] Braat, A., Prince, J., van Rooij, R., Bruijnen, R., van den Bosch, M., and Lam, M. (2018). Safety analysis of holmium-166 microsphere scout dose imaging during radioembolisation work-up : A cohort study. *Eur Radiol*, 28(3) :920–928. 37

[Braat et al., 2017] Braat, A. J. A. T., Kappadath, S. C., Bruijnen, R. C., van den Hoven, A. F., Mahvash, A., de Jong, H. W. A. M., and Lam, M. G. E. H. (2017). Adequate SIRT activity dose is as important as adequate chemotherapy dose – Authors' reply. *The Lancet Oncology*, 18(11) :e637. 46, 79, 100

[Brans et al., 2007] Brans, B., Bodei, L., Giammarile, F., Linden, O., Luster, M., Oyen, W. J. G., and Tennvall, J. (2007). Clinical radionuclide therapy dosimetry : The quest for the "Holy Gray". *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34(5) :772–786. 122

[Breedis and Young, 1954] Breedis, C. and Young, G. (1954). The blood supply of neoplasms in the liver. *The American journal of pathology*, 30(5) :969–77. 31

[Bruix and Sherman, 2011] Bruix, J. and Sherman, M. (2011). Management of hepatocellular carcinoma : An update. *Hepatology*, 53(3) :1020–1022. 29

[Bruix et al., 2001] Bruix, J., Sherman, M., Llovet, J. M., Beaugrand, M., Lencioni, R., Burroughs, A. K., Christensen, E., Pagliaro, L., Colombo, M., and Rodés, J. (2001). Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol*, 35(3) :421–430. 41

[Brunello et al., 2008] Brunello, F., Veltri, A., Carucci, P., Pagano, E., Ciccone, G., Moretto, P., Sacchetto, P., Gandini, G., and Rizzetto, M. (2008). Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma : A randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 43(6) :727–735. 27

[BTG Biocompatibles Ltd, 2019a] BTG Biocompatibles Ltd (2019a). Press release : BTG annonce le remboursement de TheraSphere au niveau national en France. *Accessible en 2019 sur : https ://btgplc.com/fr-FR/BTG-Corporate/Investors-Media/Press-Releases/View ?press=BTG-announces-National-Reimbursement-for-TheraSphe.* 34

[BTG Biocompatibles Ltd, 2019b] BTG Biocompatibles Ltd (2019b). TheraSphere yttrium-90 glass microspheres [package insert]. *Accessible en 2019*

sur : https ://btgplc.com/BTG/media/TheraSphere-Documents/PDF/TheraSphere-Package-Insert_ USA_ Rev-14.pdf. 34, 38, 53, 60, 69

[Burman et al., 1991] Burman, C., Kutcher, G. J., Emami, B., and Goitein, M. (1991). Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 21(1) :123–135. 78

[Burton et al., 1989] Burton, M. A., Gray, B. N., Klemp, P. F., Kelleher, D. K., and Hardy, N. (1989). Selective internal radiation therapy : Distribution of radiation in the liver. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 25(10) :1487–1491. 31

[Campbell et al., 2000] Campbell, A. M., Bailey, I. H., and Burton, M. A. (2000). Analysis of the distribution of intra-arterial microspheres in human liver following hepatic yttrium-90 microsphere therapy. *Phys Med Biol*, 45(4) :1023–1033. 61, 73

[Campbell et al., 2001] Campbell, A. M., Bailey, I. H., and Burton, M. A. (2001). Tumour dosimetry in human liver following hepatic yttrium-90 microsphere therapy. *Phys Med Biol*, 46 :487–498. 61

[Carlier et al., 2013] Carlier, T., Eugène, T., Bodet-milin, C., Garin, E., Ansquer, C., Rousseau, C., Ferrer, L., Barbet, J., Schoenahl, F., and Kraeber-bodéré, F. (2013). Assessment of acquisition protocols for routine imaging of Y-90 using PET/CT. *EJNMMI Res*, 3 :1–12. 54

[Carlier et al., 2015] Carlier, T., Willowson, K. P., Fourkal, E., Bailey, D. L., Doss, M., and Conti, M. (2015). (90)Y -PET imaging : Exploring limitations and accuracy under conditions of low counts and high random fraction. *Med Phys*, 42(7) :4295. 50, 137, 142, 143, 156, 157

[CEA/LNHB et al., 2006] CEA/LNHB, SFPM, and SoFRA (2006). Guide d'utilisation et de contrôle qualité des activimètres. *NT LNHB 2006/033*. 158

[Chan et al., 2018] Chan, K. T., Alessio, A. M., Johnson, G. E., Vaidya, S., Kwan, S. W., Monsky, W., Wilson, A. E., Lewis, D. H., and Padia, S. A. (2018). 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*. 51, 68, 69

[Chang et al., 2013] Chang, T. T., Bourgeois, A. C., Balius, A. M., and Pasciak, A. S. (2013). Treatment modification of yttrium-90 radioembolization based on quantitative positron emission tomography/CT imaging. *J Vasc Interv Radiol*, 24(3) :333–337. 51

[Chauhan et al., 2018] Chauhan, N., Bokovcan, J., Boucher, E., Cosgrove, D., Edeline, J., Hamilton, B., Kulik, L., Master, F., and Salem, R. (2018). Intra-arterial TheraSphere yttrium-90 glass microspheres in the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma : protocol for the STOP-HCC phase 3 randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc*, 7(8) :e11234. 46

[Chevret et al., 1999] Chevret, S., Trinchet, J. C., Mathieu, D., Abou Rached, A., Beaugrand, M., and Chastang, C. (1999). A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 31(1) :133–141. 24

[Chiesa et al., 2017] Chiesa, C., Gleisner, K. S., Flux, G., Gear, J., Walrand, S., Bacher, K., Eberlein, U., Visser, E. P., Chouin, N., Ljungberg, M., Bardies, M., Lassmann, M., Strigari, L., and Konijnenberg, M. W. (2017). The conflict between treatment optimization and registration of radiopharmaceuticals with fixed activity posology in oncological nuclear medicine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 79

[Chiesa et al., 2011] Chiesa, C., Maccauro, M., Romito, R., Spreafico, C., Pellizzari, S., Negri, A., Sposito, C., Morosi, C., Civelli, E., Lanocita, R., Camerini, T., Bampo, C., Bhoori, S., Seregni, E., Marchiano, A., Mazzaferro, V., and Bombardieri, E. (2011). Need, feasibility and convenience of dosimetry treatment planning in liver selective internal radiation therapy with 90Y microspheres : the experience of the National Cancer Institute of Milan. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 55(2) :168–97. 39, 54, 70, 162

[Chiesa et al., 2012] Chiesa, C., Mira, M., Maccauro, M., Romito, R., Spreafico, C., Sposito, C., Bhoori, S., Morosi, C., Pellizzari, S., Negri, A., Civelli, E., Lanocita, R., Camerini, T., Bampo, C., Carrara, M., Seregni, E., Marchiano, A., Mazzaferro, V., and Bombardieri, E. (2012). A dosimetric treatment planning strategy in radioembolization of hepatocarcinoma with 90Y glass microspheres. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 56(6) :503–508. 78

[Chiesa et al., 2015] Chiesa, C., Mira, M., Maccauro, M., Spreafico, C., Romito, R., Morosi, C., Camerini, T., Carrara, M., Pellizzari, S., Negri, A., Aliberti, G., Sposito, C., Bhoori, S., Facciorusso, A., Civelli, E., Lanocita, R., Padovano, B., Migliorisi, M., De Nile, M. C., Seregni, E., Marchianò, A., Crippa, F., and Mazzaferro, V. (2015). Radioembolization of hepatocarcinoma with 90Y glass microspheres : development of an individualized treatment planning strategy based on dosimetry and radiobiology. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 42(11) :1718–1738. 60, 63, 68, 69, 71, 72, 84

[Cho et al., 2018] Cho, H., Ahn, H., Lee, D. H., Lee, J. H., Jung, Y. J., Chang, Y., Nam, J. Y., Cho, Y. Y., Ee, D. H., Cho, E. J., Yu, S. J., Lee, J. M., Kim, Y. J., and Yoon, J. H. (2018). Entecavir and tenofovir reduce hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence more effectively than other antivirals. *J Viral Hepat*, 25(6) :707–717. 26

[Chow et al., 2017] Chow, P. K. H., Gandhi, M., and Gebski, V. (2017). The SIRveNIB and SARAH trials and the role of SIR-Spheres®Y-90 resin microspheres in the management of hepatocellular carcinoma. *Future Oncol*, 13(25) :2213–2216. 46

[Claude et al., 2004] Claude, L., Pérol, D., Ginestet, C., Falchero, L., Arpin, D., Vincent, M., Martel, I., Hominal, S., Cordier, J. F., and Carrie, C. (2004). A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer : Clinical and dosimetric factors analysis. *Radiother Oncol*, 71(2) :175–181. 70

[Cosimelli, 2012] Cosimelli, M. (2012). The evolution of radioembolisation. *Lancet Oncology*, 13(10) :965–966. 188

[Couinaud, 1957] Couinaud, C. (1957). *Le foie : études anatomiques et chirurgicales.* Masson edition. 20

[Cremonesi et al., 2014] Cremonesi, M., Chiesa, C., Strigari, L., Ferrari, M., Botta, F., Guerriero, F., De Cicco, C., Bonomo, G., Orsi, F., Bodei, L., Di Dia, A., Grana, C. M., and Orecchia, R. (2014). Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective. *Frontiers in oncology*, 4(August) :210. 35, 36, 55, 56, 70, 71, 72, 78

[Cremonesi et al., 2008] Cremonesi, M., Ferrari, M., Bartolomei, M., Orsi, F., Bonomo, G., Aricò, D., Mallia, A., De Cicco, C., Pedroli, G., and Paganelli, G. (2008). Radioembolisation with 90Y-microspheres : dosimetric and radiobiological investigation for multi-cycle treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 35(11) :2088–2096. 78

[Daisne et al., 2003] Daisne, J. F., Sibomana, M., Bol, A., Doumont, T., Lonneux, M., and Grégoire, V. (2003). Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios : Influence of reconstruction algorithms. *Radiother Oncol*, 69(3) :247–250. 85

[D'Arienzo, 2013] D'Arienzo, M. (2013). Emission of $\beta+$ particles via internal pair production in the $0+ - 0+$ transition of 90Zr : historical background and current applications in nuclear medicine imaging. *Atoms*, 1(1) :2–12. 32

[D'Arienzo et al., 2012] D'Arienzo, M., Chiaramida, P., Chiacchiararelli, L., Coniglio, A., Cianni, R., Salvatori, R., Ruzza, A., Scopinaro, F., and Bagni, O. (2012). 90Y PET-based dosimetry after selective internal radiotherapy treatments. *Nucl Med Commun*, 33 :633–640. 51, 157

[D'Arienzo et al., 2013] D'Arienzo, M., Filippi, L., Chiaramida, P., Chiacchiarrarelli, L., Cianni, R., Salvatori, R., Scopinaro, F., and Bagni, O. (2013). Absorbed dose to lesion and clinical outcome after liver radioembolization with 90 Y microspheres : a case report of PET-based dosimetry. *Ann Nucl Med*, 27 :676–680. 32, 51, 95

[Dassen et al., 2018] Dassen, M., Smits, M., Braat, A., Prince, J., Beijst, C., Bruijnen, R., and Lam, M. (2018). The predictive value of the intrahepatic distribution of 99mTc-macroaggregated albumin and holmium-166 scout dose prior to holmium-166 radioembolization. *CIRSE Conference*. 37

[Dawson et al., 2001] Dawson, L. A., Haken, R. K. T., and Lawrence, T. S. (2001). Partial Irradiation of the Liver. *Semin Radiat Oncol*, 11(3) :240–246. 60, 72

[Dawson et al., 2002] Dawson, L. A., Normolle, D., Balter, J. M., McGinn, C. J., Lawrence, T. S., and Ten Haken, R. K. (2002). Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53(4) :810–821. 72

[Dawson and Ten Haken, 2005] Dawson, L. A. and Ten Haken, R. K. (2005). Partial volume tolerance of the liver to radiation. *Semin Radiat Oncol*, 15(4) :279–283. 60, 72

[Denys et al., 2015] Denys, A., Pracht, M., Duran, R., Guiu, B., Adib, S., Boubaker, A., and Bize, P. (2015). How to Prepare a Patient for Transarterial Radioembolization ? A Practical Guide. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 38(4) :794–805. 37

[Dewalle-Vignion et al., 2010] Dewalle-Vignion, A. S., El Abiad, A., Betrouni, N., Hossein-Foucher, C., Huglo, D., and Vermandel, M. (2010). Les méthodes de seuillage en TEP : Un état de l'art. *Medecine Nucleaire*, 34(2) :119–131. 85

[Dewaraja et al., 2012] Dewaraja, Y. K., Frey, E. C., Sgouros, G., Brill, A. B., Roberson, P., Zanzonico, B., and Ljungberg, M. (2012). MIRD Pamphlet No. 23 : quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy. *J Nucl Med*, 53(8) :1310–1325. 63

[Dezarn et al., 2011] Dezarn, W. a., Cessna, J. T., DeWerd, L. a., Feng, W., Gates, V. L., Halama, J., Kennedy, A. S., Nag, S., Sarfaraz, M., Sehgal, V., Selwyn, R., Stabin, M. G., Thomadsen, B. R., Williams, L. E., and Salem, R. (2011). Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on dosimetry, imaging, and quality assurance procedures for 90Y microsphere brachytherapy in the treatment of hepatic malignancies. *Med Phys*, 38(8) :4824–4845. 33, 36, 37, 59, 69

[Dieterich et al., 2016] Dieterich, S., Ford, E., Pavord, D., and Zeng, J. (2016). *Practical radiation oncology physics : A companion to Gunderson & Tepper's Clinical radiation oncology*. Elsevier, Philadelphia, PA. 30

[Dieudonne et al., 2012] Dieudonne, A., Gardin, I., Ben Reguiga, M., Sebahoun, S., Legendre, S., Le Guludec, D., and Lebtahi, R. (2012). Dosimétrie personnalisée en radiothérapie interne vectorisée : Exemple du traitement des carcinomes hépatocellulaires par microsphères marquées à l'yttrium 90. *Medecine Nucleaire*, 36(4) :215–221. 62

[Dieudonne et al., 2010] Dieudonne, A., Hobbs, R. F., Bolch, W. E., Sgouros, G., and Gardin, I. (2010). Fine-resolution voxel S values for constructing absorbed dose distributions at variable voxel size. *J Nucl Med*, 51(10) :1600–1607. 62

[Dittmann et al., 2018] Dittmann, H. J. M. H., Kopp, D., Kupferschlaeger, J., Feil, D., Groezinger, G., Syha, R., Weissinger, M., and La Fougère, C. (2018). A prospective study of quantitative SPECT/CT for evaluation of hepatopulmonary shunt fraction prior to SIRT of liver tumors. *J Nucl Med*, 59(9) :1366–1372. 54, 70

[DOSISPHERES, 2018] DOSISPHERES (2018). Internal radiation therapy for hepatocellular carcinomas with Therasphere : optimized dosimetry versus standard dosimetry. *Accessible en 2019 sur : https ://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02582034*. 45, 46, 47

[Dunbar et al., 2013] Dunbar, J. K., Dillon, J., Garden, O. J., and Brewster, D. H. (2013). Increasing survival of hepatocellular carcinoma patients in Scotland : A review of national cancer registry data. *HPB*, 15(4) :279–285. 21

[EASL, 2018] EASL (2018). Selective internal radiation therapy (SIRT) falls to extend survival in the SORAMIC study palliative cohort [press release]. *Accessible en 2019 sur : https ://www.eurekalert.org/pub_releases/2018-04/eaft-sir041318.php*. 46

[EASL - EORTC, 2012] EASL - EORTC (2012). EASL – EORTC Clinical Practice Guidelines : Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 56(4) :908–943. 22, 23, 24, 26, 27, 28

[Edeline, 2018] Edeline, J. (2018). Radioembolisation des tumeurs hépatiques. *Post'U - Association Française de Formation Médicale Continue en Hépato-Gastro-Entérologie*. 28, 31, 39, 46

[Edeline et al., 2015] Edeline, J., Gilabert, M., Garin, E., Boucher, E., and Raoul, J. L. (2015). Yttrium-90 microsphere radioembolization for hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*, 4(1) :16–25. 43

[Eisenhauer et al., 2009] Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D., and Verweij, J. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours : Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*, 45(2) :228–247. 41

[Ellet et al., 1964] Ellet, W., Callahan, A., and Brownell, G. (1964). Gamma-ray dosimetry of internal emitters. I. Monte Carlo calculations of absorbed dose from point sources. *Br J Radiol*, 37 :45–52. 57

[Ellet et al., 1965] Ellet, W., Callahan, A., and Brownell, G. (1965). Gamma-ray dosimetry of internal emitters. II. Monte Carlo calculations of absorbed dose from uniform sources. *Br J Radiol*, 38 :541–544. 57

[Elschot et al., 2013a] Elschot, M., Lam, M. G. E. H., van den Bosch, M. A. A. J., Viergever, M. A., and de Jong, H. W. A. M. (2013a). Quantitative Monte Carlo-based 90Y SPECT reconstruction. *J Nucl Med*, 54(9) :1557–1563. 51

[Elschot et al., 2014] Elschot, M., Nijsen, J. F. W., Lam, M. G. E. H., Smits, M. L. J., Prince, J. F., Viergever, M. A., van den Bosch, M. A. A. J., Zonnenberg, B. A., and Jong, H. W. A. M. D. (2014). Tc-MAA overestimates the absorbed dose to the lungs in radioembolization : a quantitative evaluation in patients treated with 166 Ho-microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 41 :1965–1975. 37, 54

[Elschot et al., 2013b] Elschot, M., Vermolen, B. J., Lam, M. G. E. H., Keizer, B. D., van den Bosch, M. A. A. J., and de Jong, H. W. A. M. (2013b). Quantitative comparison of PET and bremsstrahlung SPECT for imaging the in vivo Yttrium-90 microsphere distribution after liver radioembolization. *PloS one*, 8(2) :e55742. 50

[Emami et al., 1991] Emami, B., Lyman, J., Brown, A., Coia, L., Goiten, M., Munzenrider, J., Shank, B., Solin, L., and Wesson, M. (1991). Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 21 :109–122. 70, 93

[Flamen et al., 2008] Flamen, P., Vanderlinden, B., Delatte, P., Ghanem, G., Ameye, L., van den Eynde, M., and Hendlisz, A. (2008). Multimodality imaging can predict the metabolic response of unresectable colorectal liver metastases to radioembolization therapy with Yttrium-90 labeled resin microspheres. *Phys Med Biol*, 53 :6591–6603. 90

[Forner et al., 2009] Forner, A., Ayuso, C., Varela, M., Rimola, J., Hessheimer, A. J., De Lope, C. R., Reig, M., Bianchi, L., Llovet, J. M., and Bruix, J. (2009). Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 115(3) :616–623. 41

[Fox et al., 1991] Fox, R. A., Klemp, P. F. B., Egan, G., Mina, L. L., Burton, M. A., and Gray, B. N. (1991). Internal radiation therapy (brachytherapy). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 21 :463–467. 61, 72

[Gandhi et al., 2016] Gandhi, M., Choo, S. P., Thng, C. H., Tan, S. B., Low, A. S. C., Cheow, P. C., Goh, A. S. W., Tay, K. H., Lo, R. H. G., Goh, B. K. P., Wong, J. S., Ng, D. C. E., Soo, K. C., Liew, W. M., and Chow, P. K. H. (2016). Single administration of Selective Internal Radiation Therapy versus continuous treatment with sorafeNIB in locally advanced hepatocellular carcinoma (SIRveNIB) : Study protocol for a phase iii randomized controlled trial. *BMC Cancer*, 16(1) :856. 46

[Gao et al., 2012] Gao, S., Yang, W.-S., Bray, F., Va, P., Zhang, W., Gao, J., and Xiang, Y.-B. (2012). Declining rates of hepatocellular carcinoma in urban Shanghai : incidence trends in 1976–2005. *Eur J Epidemiol*, 27(1) :39–46. 21

[Garin, 2006] Garin, E. (2006). Le traitement par Lipiocis iode-131. *Accessible en 2019 sur : https ://www.sfmn.org/index.php/contacts/70-societe/guides-des-procedures/traitements/215-le-traitement-par-lipiocis-iode-131 ?showall=1.* 31

[Garin et al., 2016a] Garin, E., Edeline, J., and Rolland, Y. (2016a). Letter : High impact of preferential flow on MAA and 90Y loaded microsphere uptake correlation. *J Nucl Med*, pages 1829–1831. 162

[Garin et al., 2013] Garin, E., Lenoir, L., Edeline, J., Laffont, S., Mesbah, H., Poree, P., Sulpice, L., Boudjema, K., Mesbah, M., Guillygomarc'H, A., Quehen, E., Pracht, M., Raoul, J. L., Clement, B., Rolland, Y., and Boucher, E. (2013). Boosted selective internal radiation therapy with 90Y-loaded glass microspheres (B-SIRT) for hepatocellular carcinoma patients : A new personalized promising concept. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 40(7) :1057–1068. 67

[Garin et al., 2012] Garin, E., Lenoir, L., Rolland, Y., Edeline, J., Mesbah, H., Laffont, S., Poree, P., Clement, B., Raoul, J.-L., and Boucher, E. (2012). Dosimetry Based on 99mTc-Macroaggregated Albumin SPECT/CT Accurately Predicts Tumor Response and Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with 90Y-Loaded Glass Microspheres : Preliminary Results. *J Nucl Med*, 53(2) :255–263. 67

[Garin et al., 2015] Garin, E., Rolland, Y., Edeline, J., Icard, N., Lenoir, L., Laffont, S., Mesbah, H., Breton, M., Sulpice, L., Boudjema, K., Rohou, T., Raoul, J. L., Clement, B., and Boucher, E. (2015). Personalized dosimetry with intensification using 90Y-loaded glass microsphere radioembolization induces prolonged overall survival in hepatocellular carcinoma patients with portal vein thrombosis. *J Nucl Med*, 56(3) :339–346. 68, 78

[Garin et al., 2016b] Garin, E., Rolland, Y., Laffont, S., and Edeline, J. (2016b). Clinical impact of 99mTc-MAA SPECT/CT-based dosimetry in the radioembolization of liver malignancies with 90Y-loaded microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 43(3) :559–575. 69, 71

[Garin et al., 2017] Garin, E., Rolland, Y., Pracht, M., Le Sourd, S., Laffont, S., Mesbah, H., Haumont, L. A., Lenoir, L., Rohou, T., Brun, V., and Edeline, J. (2017). 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*, 37 :101–110. 68

[Garin et al., 2019] Garin, E., Tselikas, L., Guiu, B., Chalaye, J., Edeline, J., Laffont, S., De Baère, T., Cassinotto, C., Tacher, T., Terroir-Cassou-Mounat, M., Ben Boual-

lègue, F., Amadeo, G., Palard, X., Campillo-Gimenez, B., and Rolland, Y. (2019). Major impact of personalized dosimetry on the targeted tumor response using 90Y loaded glass microspheres SIRT in HCC : results of a prospective and multicentric randomized study. *ECIO Conference*. 47

[Gates et al., 2011] Gates, V. L., Esmail, A. A. H., Marshall, K., Spies, S., and Salem, R. (2011). Internal pair production of 90Y permits hepatic localization of microspheres using routine PET : proof of concept. *J Nucl Med*, 52(1) :72–76. 36, 37, 49, 50

[Gear et al., 2018] Gear, J. I., Cox, M. G., Gustafsson, J., Gleisner, K. S., Murray, I., Glatting, G., Konijnenberg, M., and Flux, G. D. (2018). EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 45(13) :2456–74. 96, 98

[Gear et al., 2016] Gear, J. I., Cummings, C., Craig, A. J., Divoli, A., Long, C. D. C., Tapner, M., and Flux, G. D. (2016). Abdo-Man : a 3D-printed anthropomorphic phantom for validating quantitative SIRT. *EJNMMI physics*, 3(1) :17. 143, 144, 145

[Giammarile et al., 2011] Giammarile, F., Bodei, L., Chiesa, C., Flux, G., Forrer, F., Kraeber-Bodere, F., Brans, B., Lambert, B., Konijnenberg, M., Borson-Chazot, F., Tennvall, J., and Luster, M. (2011). EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 38(7) :1393–1406. 35, 72, 100

[Giammarile et al., 2017] Giammarile, F., Muylle, K., Bolton, R. D., Kunikwska, J., Haberkorn, U., and Oyen, W. (2017). Dosimetry in clinical radionuclide therapy : the devil is in the detail. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, pages 3–5. 122

[Gillies et al., 2016] Gillies, R. J., Kinahan, P. E., and Hricak, H. (2016). Radiomics : Images are more than pictures, they are data. *Radiolo*, 278(2) :563–577. 190

[Gish et al., 2012] Gish, R. G., Lencioni, R., Di Bisceglie, A. M., Raoul, J.-L., and Mazzaferro, V. (2012). Role of the multidisciplinary team in the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 6(2) :173–185. 26

[Gnesin et al., 2016] Gnesin, S., Canetti, L., Adib, S., Cherbuin, N., Silva-Monteiro, M., Bize, P., Denys, A., Prior, J. O., Baechler, S., and Boubaker, A. (2016). Partition model based 99mTc-MAA SPECT/CT predictive dosimetry compared to 90Y TOF PET/CT post-treatment dosimetry in radioembolisation of hepatocellular carcinoma : A quantitative agreement comparison. *J Nucl Med*, page jnumed.116.173104. 160, 161, 162

[Goedicke et al., 2013] Goedicke, A., Berker, Y., Verburg, F. A., Behrendt, F. F., Winz, O., and Mottaghy, F. M. (2013). Study-Parameter Impact in Quantitative 90-Yttrium PET imaging for radioembolization treatment monitoring and dosimetry. *IEEE Trans Med Imaging*, 32(3) :485–492. 140, 143, 157

[Goin et al., 2005] Goin, J. E., Salem, R., Carr, B. I., Dancey, J. E., Soulen, M. C., Geschwind, J. F. H., Goin, K., Van Buskirk, M., and Thurston, K. (2005). Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres : A risk-stratification analysis. *J Vasc Interv Radiol*, 16(2 I) :195–203. 70

[Gotra et al., 2017] Gotra, A., Sivakumaran, L., Chartrand, G., Vu, K.-n., Vandenbroucke-Menu, F., Kauffmann, C., Kadoury, S., Gallix, B., de Guise, J. A., and Tang, A. (2017). Liver segmentation : indications, techniques and future directions. *Insights Imaging*, 8 :377–392. 96

[Graham et al., 1999] Graham, M., Purdy, J., Emami, B., Harms, W., Bosch, W., Lockett, M., and Perez, C. (1999). Clinical Dose – Volume Histogram Analysis for Pneumonitis After 3D Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer (Nsclc). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 45(2) :323–329. 70

[Gray et al., 2001] Gray, B., Van Hazel, G., Hope, M., Burton, M., Moroz, P., Anderson, J., and Gebski, V. (2001). Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol*, 12 :1711–1720. 31

[Grosser et al., 2015] Grosser, O. S., Ulrich, G., Furth, C., Pech, M., Ricke, J., Amthauer, H., and Ruf, J. (2015). Intrahepatic activity distribution in radioembolization with Yttrium-90 – Labeled resin microspheres using the body surface area method — A less than perfect model. *J Vasc Interv Radiol*, 26(11) :1615–1621. 100, 122

[Gulec et al., 2010] Gulec, S. A., Sztejnberg, M. L., Siegel, J. A., Jevremovic, T., and Stabin, M. (2010). Hepatic Structural Dosimetry in 90Y Microsphere Treatment : A Monte Carlo Modeling Approach Based on Lobular Microanatomy. *Journal of Nuclear Medicine*, 51(2) :301–310. 73, 74

[Hadid, 2011] Hadid, L. (2011). *Optimisation de la radioprotection en médecine nucléaire : de la dosimétrie de référence à la dosimétrie personnalisée.* PhD thesis, Univesité Paris Diderot - Paris 7. 31

[HAS, 2006] HAS (2006). Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée. *Accessible en 2019 sur : https ://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fs_ cirrhose_ web.pdf.* 25

[HAS, 2015] HAS (2015). Avis de la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé - SIR-Spheres, microsphères d'Yttrium-90. *Accessible en 2019 sur : https ://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4825_ SIR-SPHERES_ 24_ mars_ 2015_ (4825)_ avis.pdf.* 33

[HAS, 2018a] HAS (2018a). Avis de la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé. *Accessible en 2019 sur : https ://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_ 2892909/fr/sir-spheres ?cid=fc_ 1249932.* 34

[HAS, 2018b] HAS (2018b). Avis de la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé - Therasphere, microsphères d'Yttrium-90. *Accessible en 2019 sur : https ://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5476_ THERASPHERE_ 20_ février_ 2018_ (5476)_ avis.pdf.* 34

[Haste et al., 2017] Haste, P., Tann, M., Persohn, S., Laroche, T., Aaron, V., Mauxion, T., Chauhan, N., Dreher, M. R., and Johnson, M. S. (2017). Correlation of

technetium-99m macroaggregated albumin and yttrium-90 glass microsphere biodistribution in Hepatocellular carcinoma : a retrospective review of pretreatment single photon emission CT and posttreatment positron emission tomography/CT. *J Vasc Interv Radiol*, 28(5) :722–730. 98, 160, 162

[Hilgard et al., 2010] Hilgard, P., Hamami, M., Fouly, A. E., Scherag, A., Müller, S., Ertle, J., Heusner, T., Cicinnati, V. R., Paul, A., Bockisch, A., Gerken, G., and Antoch, G. (2010). Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma : European experience on safety and long-term survival. *Hepatology*, 52(5) :1741–1749. 35, 43, 44

[Ho et al., 1997] Ho, S., Lau, W. Y., Leung, T. W. T., Chan, M., Johnson, P. J., and Li, A. K. C. (1997). Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from Y90 microspheres in the treatment of hepatic cancer. *Eur J Nucl Med*, 24(3) :293–298. 53, 65, 66, 70

[Ho et al., 1996] Ho, S., Lau, W. Y., Leung, T. W. T., Chan, M., Ngar, Y. K., Johnson, P. J., and Li, A. K. C. (1996). Partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in treating hepatic tumours. *Eur J Nucl Med*, 23(8) :947–952. 59, 60

[Högberg et al., 2014] Högberg, J., Rizell, M., Hultborn, R., Svensson, J., Henrikson, O., Mölne, J., Gjertsson, P., and Bernhardt, P. (2014). Heterogeneity of microsphere distribution in resected liver and tumour tissue following selective intrahepatic radiotherapy. *EJNMMI Res*, 4(1) :48–57. 73

[Högberg et al., 2015] Högberg, J., Rizell, M., Hultborn, R., Svensson, J., Henrikson, O., Mölne, J., Gjertsson, P., and Bernhardt, P. (2015). Increased absorbed liver dose in selective internal radiation therapy (SIRT) correlates with increased sphere-cluster frequency and absorbed dose inhomogeneity. *EJNMMI Physics*, 2(1). 74

[Högberg et al., 2016] Högberg, J., Rizell, M., Hultborn, R., Svensson, J., Henrikson, O., Mölne, J., Gjertsson, P., and Bernhardt, P. (2016). Simulation model of microsphere distribution for selective internal radiation therapy agrees with observations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 96(2) :414–421. 75

[Hong et al., 2014] Hong, T. S., Bosch, W. R., Krishnan, S., Kim, T. K., Mamon, H. J., Shyn, P., Ben-Josef, E., Seong, J., Haddock, M. G., Cheng, J. C., Feng, M. U., Stephans, K. L., Roberge, D., Crane, C., and Dawson, L. A. (2014). Interobserver variability in target definition for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosus : radiation therapy oncology group consensus guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 89(4) :804–813. 97

[Howell et al., 1999] Howell, R. W., Wessels, B. W., and Loevinger, R. (1999). The MIRD Perspective 1999. *J Nucl Med*, 40(1) :3S–10S. 58

[HPS Specialist in Radiation Protection, 2019] HPS Specialist in Radiation Protection (2019). Radionuclide decay data. *Accessible en 2019 sur : http ://hps.org/publicinformation/radardecaydata.cfm*. 32

[Ilhan et al., 2015] Ilhan, H., Goritschan, A., Paprottka, P., Jakobs, T., Fendler, W., Todica, A., Bartenstein, P., Hacker, M., and Haug, A. (2015). Predictive value of

99mTc-MAA SPECT for 90Y-labeled resin microsphere distribution in radioembolization of primary and secondary hepatic tumors. *J Nucl Med*, 56(11) :1654–1660. 162

[International Commission on Radiation Units and Measurements, 1992] International Commission on Radiation Units and Measurements (1992). Photon, electron, proton and neutron interaction data for body tissues. *ICRU*, Report 46. 62

[Ioannou et al., 2017] Ioannou, G. N., Green, P. K., and Berry, K. (2017). HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 17. 26

[Isambert et al., 2008] Isambert, A., Bonniaud, G., Lavielle, F., Malandain, G., and Lefkopoulos, D. (2008). A phantom study of the accuracy of CT, MR and PET image registrations with a block matching-based algorithm. *Cancer Radiothérapie*, 12(8) :800–808. 87

[Jiang et al., 2012] Jiang, M., Fischman, A., Nowakowski, F. S., Heiba, S., Zhang, Z., Knesaurek, K., Weintraub, J., and Machac, J. (2012). Segmental perfusion differences on paired Tc-99m macroaggregated albumin (MAA) hepatic perfusion imaging and Yttrium-90 (Y-90) bremsstrahlung imaging studies in SIR-Sphere radioembolization : associations with angiography. *J Nucl Med Radiat Ther*, 3(1) :122. 162

[Kafrouni et al., 2018] Kafrouni, M., Allimant, C., Fourcade, M., Vauclin, S., Delicque, J., Ilonca, A.-D., Guiu, B., Manna, F., Molinari, N., Mariano-Goulart, D., and Ben Bouallegue, F. (2018). Retrospective voxel-based dosimetry for assessing the body surface area model ability to predict delivered dose and radioembolization outcome. *J Nucl Med*. 100

[Kao et al., 2012a] Kao, Y. H., Hock Tan, A. E., Burgmans, M. C., Irani, F. G., Khoo, L. S., and Gong Lo, R. H. (2012a). Image-guided personalized predictive dosimetry by artery-specific SPECT/CT partition modeling for safe and effective 90Y radioembolization. *J Nucl Med*. 65, 66, 82, 100

[Kao et al., 2012b] Kao, Y. H., Hock Tan, A. E., Burgmans, M. C., Irani, F. G., Khoo, L. S., Gong Lo, R. H., Tay, K. H., Tan, B. S., Hoe Chow, P. K., Eng Ng, D. C., and Whatt Goh, A. S. (2012b). Image-guided personalized predictive dosimetry by artery-specific SPECT/CT partition modeling for safe and effective 90Y radioembolization. *J Nucl Med*, 53(4) :Suppl. 54, 84, 97, 160

[Kao and Lichtenstein, 2016] Kao, Y. H. and Lichtenstein, M. (2016). Origin, dosimetric effect and clinical limitations of the semi-empirical body surface area method for radioembolisation using yttrium-90 resin microspheres. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 60(3) :382–385. 100

[Kao et al., 2014] Kao, Y. H., Magsombol, B. M., Toh, Y., Tay, K. H., Chow, P. K. H., Goh, A. S. W., and Ng, D. C. E. (2014). Personalized predictive lung dosimetry by technetium-99m macroaggregated albumin SPECT/CT for yttrium-90 radioembolization. *EJNMMI Res*, 4(33). 54

[Kao et al., 2013a] Kao, Y.-H., Steinberg, J. D., Tay, Y.-S., Lim, G. K., Yan, J., Townsend, D. W., Budgeon, C. a., Boucek, J. a., Francis, R. J., Cheo, T. S., Burgmans, M. C., Irani, F. G., Lo, R. H., Tay, K.-H., Tan, B.-S., Chow, P. K., Satchithanantham, S., Tan, A. E., Ng, D. C., and Goh, A. S. (2013a). Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT - part 2 : dose-response and tumor predictive dosimetry for resin microspheres. *EJNMMI Res*, 3(1) :57. 49, 51, 63, 65, 66, 68, 95, 100, 126, 160, 162

[Kao et al., 2013b] Kao, Y.-h., Steinberg, J. D., Tay, Y.-s., Lim, G. K. Y., Yan, J., Townsend, D. W., Takano, A., Burgmans, M. C., Irani, F. G., Teo, T. K. B., Yeow, T.-n., Gogna, A., Lo, R. H. G., Tay, K.-h., Tan, B.-s., Chow, P. K. H., Satchithanantham, S., Tan, A. E. H., Ng, D. C. E., and Goh, A. S. W. (2013b). Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT - part 1 : diagnostic reporting. *EJNMMI Res*, 3(1) :56. 49, 50, 126, 142

[Kao et al., 2011a] Kao, Y. H., Tan, E. H., Ng, C. E., and Goh, S. W. (2011a). Clinical implications of the body surface area method versus partition model dosimetry for yttrium-90 radioembolization using resin microspheres : a technical review. *Ann Nucl Med*, 25 :455–461. 60, 61, 79, 82, 122

[Kao et al., 2011b] Kao, Y. H., Tan, E. H., Ng, C. E., and Goh, S. W. (2011b). Yttrium-90 time-of-flight PET/CT is superior to bremsstrahlung SPECT/CT for postradioembolization imaging of microsphere biodistribution. *Clin Nucl Med*, 36(12) :186–187. 50, 51

[Kappadath et al., 2018] Kappadath, S. C., Mikell, J., Balagopal, A., Baladandayuthapani, V., Kaseb, A., and Mahvash, A. (2018). Hepatocellular Carcinoma Tumor Dose Response After90Y-radioembolization With Glass Microspheres Using90Y-SPECT/CT-Based Voxel Dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 102(2) :451–461. 68, 69, 72, 78, 96

[Katz et al., 2007] Katz, A. W., Carey-Sampson, M., Muhs, A. G., Milano, M. T., Schell, M. C., and Okunieff, P. (2007). Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67(3) :793–798. 28

[Keane and Hong, 2017] Keane, F. K. and Hong, T. S. (2017). Role and future directions of external beam radiotherapy for primary liver cancer. *Cancer Control*, 24(3) :1–12. 28

[Kennedy et al., 2012] Kennedy, A., Coldwell, D., Sangro, B., Wasan, H., and Salem, R. (2012). Radioembolization for the treatment of liver tumors. *Am J Clin Oncol*, 35(1) :91–99. 53, 56, 59

[Kennedy et al., 2007] Kennedy, A., Nag, S., Salem, R., Murthy, R., McEwan, A. J., Nutting, C., Benson, A., Espat, J., Bilbao, J. I., Sharma, R. A., Thomas, J. P., and Coldwell, D. (2007). Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy : a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 68(1) :13–23. 37, 69

[Kennedy et al., 2010] Kennedy, A. S., Kleinstreuer, C., Basciano, C. A., and Dezarn, W. A. (2010). Computer Modeling of Yttrium-90-Microsphere Transport in the Hepatic Arterial Tree to Improve Clinical Outcomes. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 76(2) :631–637. 74

[Kennedy et al., 2004] Kennedy, A. S., Nutting, C., Coldwell, D., Gaiser, J., and Drachenberg, C. (2004). Pathologic response and microdosimetry of 90Y microspheres in man : review of four explanted whole livers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60(5) :1552–1563. 50, 61, 73

[Keppke et al., 2007] Keppke, A. L., Salem, R., Reddy, D., Huang, J., Jin, J., Larson, A. C., and Miller, F. H. (2007). Imaging of hepatocellular carcinoma after treatment with yttrium-90 microspheres. *American Journal of Roentgenology*, 188(3) :768–775. 41, 42

[Knesaurek et al., 2010] Knesaurek, K., Machac, J., Muzinic, M., Dacosta, M., Zhang, Z., and Heiba, S. (2010). Quantitative comparison of yttrium-90 microspheres and technetium-99m macroaggregated albumin SPECT images for planning 90Y therapy of liver cancer. *Technol Cancer Res Treat*, 9(3) :253–262. 162

[Knesaurek et al., 2018] Knesaurek, K., Tuli, A., Pasik, S. D., Heiba, S., and Kostakoglu, L. (2018). Quantitative comparison of pre-therapy 99mTc-macroaggregated albumin SPECT/CT and post-therapy PET/MR studies of patients who have received intra-arterial radioembolization therapy with 90Y microspheres. *Eur Radiol*, 109 :57–61. 50, 160, 161, 162

[Knop et al., 2016] Knop, V., Hoppe, D., Welzel, T., Vermehren, J., Herrmann, E., Vermehren, A., Friedrich-Rust, M., Sarrazin, C., Zeuzem, S., and Welker, M. W. (2016). Regression of fibrosis and portal hypertension in HCV-associated cirrhosis and sustained virologic response after interferon-free antiviral therapy. *J Viral Hepat*, 23(12) :994–1002. 26

[Lafaro et al., 2015] Lafaro, K. J., Demirjian, A. N., and Pawlik, T. M. (2015). Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*, 24 :1–17. 21, 22, 25

[Lafortune et al., 2007] Lafortune, M., Denys, A., Sauvanet, A., and Schmidt, S. (2007). Anatomie du foie : ce qu'il faut savoir. *Journal de Radiologie*, 88(7-8) :1020–1035. 20

[Lau et al., 2012] Lau, W. Y., Kennedy, A. S., Kim, Y. H., Lai, H. K., Lee, R. C., Leung, T. W. T., Liu, C. S., Salem, R., Sangro, B., Shuter, B., and Wang, S. C. (2012). Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82(1) :401–407. 65, 69, 71

[Lau et al., 1994] Lau, W. Y., Leung, W. T., Ho, S., Leung, N. W., Chan, M., Lin, J., Metreweli, C., Johnson, P., and Li, a. K. (1994). Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma with intrahepatic arterial yttrium-90 microspheres : a phase I and II study. *Br J Cancer*, 70(5) :994–999. 65, 66, 71, 122

[Lea et al., 2014] Lea, W. B., Tapp, K. N., Tann, M., Hutchins, G. D., Fletcher, J. W., and Johnson, M. S. (2014). Microsphere localization and dose quantification using positron emission tomography/CT following hepatic intraarterial radioembolization with yttrium-90 in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*, 25(10) :1595–1603. 51

[Lencioni and Llovet, 2010] Lencioni, R. and Llovet, J. M. (2010). Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*, 30(212) :52–60. 41, 43

[Leung et al., 1995] Leung, T. W., Lau, W. Y., Ho, S. K., Ward, S. C., Chow, J. H., Chan, M. S., Metreweli, C., Johnson, P. J., and Li, A. K. (1995). Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 33(4) :919–924. 52, 70

[Levillain et al., 2018] Levillain, H., Derijckere, I. D., Marin, G., Guiot, T., Vouche, M., Reynaert, N., Hendlisz, A., Vanderlinden, B., and Flamen, P. (2018). 90Y-PET/CT-based dosimetry after selective internal radiation therapy predicts outcome in patients with liver metastases from colorectal cancer. *EJNMMI Res*, 8(1) :60. 95

[Lewandowski et al., 2014] Lewandowski, R. J., Minocha, J., Memon, K., Riaz, A., Gates, V. L., Ryu, R. K., Sato, K. T., Omary, R., and Salem, R. (2014). Sustained safety and efficacy of extended-shelf-life 90 Y glass microspheres : long-term follow-up in a 134-patient cohort. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 41 :486–493. 35

[Lhommel et al., 2010] Lhommel, R., Elmbt, L. V., Goffette, P., van den Eynde, M., Jamar, F., Pauwels, S., and Walrand, S. (2010). Feasibility of 90 Y TOF PET-based dosimetry in liver metastasis therapy using SIR-Spheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37 :1654–1662. 49, 50, 157

[Lhommel et al., 2009] Lhommel, R., Goffette, P., van den Eynde, M., Jamar, F., Pauwels, S., Bilbao, J. I., and Walrand, S. (2009). Yttrium-90 TOF PET scan demonstrates high-resolution biodistribution after liver SIRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 36(10). 50

[Llovet et al., 2008] Llovet, J., Ricci, S., Mazzaferro, V., Hilgard, P., Gane, E., Blanc, J., Oliveira, A., Santoro, A., Raoul, J., Forner, A., Schwartz, M., Porta, C., Zeuzem, S., Bolondi, L., Greten, T., Galle, P., Seitz, J., Borbath, I., Haussinger, D., Giannaris, T., Shan, M., Moscovici, M., Voliotis, D., and Bruix, J. (2008). Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 359(4) :378–390. 27

[Llovet and Finn, 2018] Llovet, J. M. and Finn, R. S. (2018). Negative phase 3 study of90Y microspheres versus sorafenib in HCC. *Lancet Oncol*, 19(2) :e69. 46

[Llovet et al., 2004] Llovet, J. M., Fuster, J., and Bruix, J. (2004). The Barcelona approach : diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation*, 10(2) :115–120. 24, 26

[LNE-LNHB/CEA, 2019] LNE-LNHB/CEA (2019). Table de radionucléides. *Accessible en 2019 sur : http ://www.nucleide.org/DDEP_ WG/Nuclides/Y-90_ tables.pdf*. 32, 33

[Loevinger and Berman, 1968] Loevinger, R. and Berman, M. (1968). A schema for absorbed-dose calculations for biologicallydistributed radionuclides. MIRD Pamphlet No.1. *J Nucl Med*, 9(1) :7–14. 57

[Lu et al., 2013] Lu, T., Seto, W., Zhu, R., Lai, C., and Yuen, M. (2013). Prevention of hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis B and C infection. *World J Gastroenterol*, 19(47) :8887–8894. 26

[Lupi et al., 2009] Lupi, A., Zaroccolo, M., Salgarello, M., Malfatti, V., and Zanco, P. (2009). The effect of 18 F-FDG-PET/CT respiratory gating on detected metabolic activity in lung lesions. *Ann Nucl Med*, 23 :191–196. 98

[Lyman, 1985] Lyman, J. T. (1985). Complication Probability as assessed from Dose-Volume Histograms. *Radiation Research*, 104 :S13–S19. 78

[Mak et al., 2018] Mak, L.-y., Cruz-ramón, V., Chinchilla-lópez, P., Torres, H. A., Loconte, N. K., Rice, J. P., Foxhall, L. E., Sturgis, E. M., Merrill, J. K., Bailey, H. H., Méndez-sánchez, N., Yuen, M.-F., and Hwang, J. P. (2018). Global epidemiology, prevention and management of hepatocellular carcinoma. *ASCO Educational Book*. 22, 25, 26, 27

[Mamawan et al., 2013] Mamawan, M. D., Ong, S. C., and Senupe, J. M. (2013). Post-90Y radioembolization PET/CT scan with respiratory gating using time-of-flight reconstruction. *J Nucl Med Technol*, 41(1) :1018–1019. 99

[Mariano-Goulart, 2015] Mariano-Goulart, D. (2015). Introduction au traitement numérique des images médicales. In *EMC - Radiologie et imagerie médicale - principes et technique - radioprotection*. 195, 196

[Marinelli et al., 1948a] Marinelli, L., Quimby, E., and Hine, G. (1948a). Dosage determination with radioactive isotopes I. *Nucleonics*, 2 :56–66. 57

[Marinelli et al., 1948b] Marinelli, L., Quimby, E., and Hine, G. (1948b). Dosage determination with radioactive isotopes. II. Practical considerations in therapy and protection. *Am J Roentg Radiat Ther*, 59 :260–280. 57

[Marks et al., 2010] Marks, L., Bentzen, S., Deasy, J., Kong, F., Bradley, J., Vogelius, I., El Naqa, I., Hubbs, J., Lebesque, J., Timmerman, R., Martel, M., and Jackson, A. (2010). Radiation Dose – Volume Effects in the Lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76(3) :70–76. 70

[Martí-climent et al., 2014] Martí-climent, J. M., Prieto, E., Elosúa, C., Rodríguez-fraile, M., Domínguez-prado, I., Vigil, C., García-velloso, M. J., Arbizu, J., Peñuelas, I., and Richter, J. A. (2014). PET optimization for improved assessment and accurate quantification of 90Y-microsphere biodistribution after radioembolization. *Med Phys*, 41(9) :92503. 137, 156

[Mazzaferro et al., 1996] Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., Andreola, S., Pulvirenti, A., Bozzetti, F., Montalto, F., Ammatuna, M., Morabito, A., and Gennari, L. (1996). Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 334(11) :693–699. 27

[Mazzaferro et al., 2013] Mazzaferro, V., Sposito, C., Bhoori, S., Romito, R., Chiesa, C., Morosi, C., Maccauro, M., Marchianò, A., Bongini, M., Lanocita, R., Civelli,

E., Bombardieri, E., Camerini, T., and Spreafico, C. (2013). Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma : A phase 2 study. *Hepatology*, 57(5) :1826–1837. 43, 68, 69

[McMahon, 2018] McMahon, S. (2018). The linear quadratic model : usage, interpretation and challenges. *Phys Med Biol*. 76, 77

[Meade et al., 1987] Meade, V. M., Burton, M. A., Gray, B. N., and Self, G. W. (1987). Distribution of different sized microspheres in experimental hepatic tumours. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 23(1) :37–41. 31

[Miller et al., 1981] Miller, A., Hoogstraten, B., Staquet, M., and Winkler, A. (1981). Reporting Results of Cancer Treatment. *Cancer*, 47 :207–14. 41

[Motola-Kuba et al., 2006] Motola-Kuba, D., Zamora-Valdes, D., Uribe, M., and Medenz-Sanchez, N. (2006). Hepatocellular carcinoma. An overview. *Ann Hepatol*, 5(1) :16–24. 27

[Mumper et al., 1999] Mumper, R. J., Ryo, U. Y., and Jay, M. J. (1999). Neutron-activated holmium-166-poly (L-lactic acid) microspheres : a potential agent for the internal radiation therapy of hepatic tumors. *J Nucl Med*, 32(11) :1239–43. 36

[Murthy et al., 2008] Murthy, R., Kamat, P., Nun, R., and Salem, R. (2008). Radioembolization of Yttrium-90 microspheres for hepatic malignancy. *Semin Intervent Radiol*, 25(1) :48–57. 28, 34, 37, 39, 55

[National Electrical Manufacturers Association, 2012] National Electrical Manufacturers Association (2012). NEMA NU 2-2012 : Performance measurements of positron emission tomographs. In *Rosslyn : National Electrical Manufacturers Association*, chapter 7. 133, 137

[Nestle et al., 2007] Nestle, U., Schaefer-Schuler, A., Kremp, S., Groeschel, A., Hellwig, D., Rübe, C., and Kirsch, C. M. (2007). Target volume definition for 18F-FDG PET-positive lymph nodes in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34(4) :453–462. 85

[ODoherty et al., 2011] ODoherty, J., Scuffham, J., and Hinton, P. (2011). The importance of scatter correction for the assessment of lung shunting prior to yttrium-90 radioembolization therapy. *Nucl Med Commun*, 32(7) :628–634. 54

[O'Donoghue, 1999] O'Donoghue, J. A. (1999). Implications of nonuniform tumor doses for radioimmunotherapy. *J Nucl Med*, 40(8) :1337–1341. 78

[Oken et al., 1982] Oken, M., Creech, R., Tormey, D., Horton, J., Davis, T., McFadden, E., and Carbone, P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. 24, 25

[Okuda et al., 1985] Okuda, K., Ohtsuki, T., Obata, H., Tomimatsu, M., Okazaki, N., Hasegawa, H., Nakajima, Y., and Ohnishi, K. (1985). Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer*, 56 :918–928. 24

[Osborne et al., 2017] Osborne, D. R., Acuff, S., Neveu, M., Kaman, A., Syed, M., and Fu, Y. (2017). 90Y liver radioembolization imaging using amplitude-based gated PET / CT. *Clin Nucl Med*, 42(5) :373–374. 99

[Osborne et al., 2018] Osborne, D. R., Acuff, S. N., Neveu, M. L., Syed, M., Kaman, A. D., and Fu, Y. (2018). Feasibility assessment of yttrium-90 liver radioembolization imaging using amplitude-based gated PET/CT. *Nucl Med Commun*, 39(3) :222–227. 99

[Ourselin et al., 2000] Ourselin, S., Roche, A., Prima, S., and Ayache, N. (2000). Block matching : a general framework to improve robustness of rigid registration of medical images. *MICCAI 2000*, 1935 :557–566. 87

[Padia et al., 2013] Padia, S. A., Alessio, A., Kwan, S. W., Lewis, D. H., Vaidya, S., and Minoshima, S. (2013). Comparison of positron emission tomography and bremsstrahlung imaging to detect particle distribution in patients undergoing yttrium-90 radioembolization for large hepatocellular carcinomas or associated portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol*, 24(8) :1147–1153. 50

[Pasciak and Bourgeois, 2016] Pasciak, A. S. and Bourgeois, A. C. (2016). Comments on : Intrahepatic activity distribution in radioembolization with yttrium-90-labeled resin microspheres using the body surface area method — A less than perfect model. *J Vasc Interv Radiol*, 27(2) :297–298. 100

[Pasciak et al., 2014] Pasciak, A. S., Bourgeois, A. C., Mckinney, J. M., Chang, T. T., Osborne, D. R., Acuff, S. N., and Bradley, Y. C. (2014). Radioembolization and the dynamic role of 90Y PET/CT. *Front Oncol*, 4 :38. 32, 49, 51, 63, 98, 99, 126, 156, 162

[Pasciak and Erwin, 2009] Pasciak, A. S. and Erwin, W. D. (2009). Effect of voxel size and computation method on Tc-99m MAA SPECT/CT-based dose estimation for Y-90 microsphere therapy. *IEEE Trans Med Imaging*, 28(11) :1754–1758. 63

[Petitguillaume et al., 2014] Petitguillaume, A., Bernardini, M., Hadid, L., Labriollevaylet, C. D., Franck, D., and Desbree, A. (2014). Three-dimensional personalized monte carlo dosimetry in 90Y resin microspheres therapy of hepatic metastases : considerations and treatment planning optimization. *J Nucl Med*, 55(3) :405–414. 93

[Pouget et al., 2015] Pouget, J.-P., Lozza, C., Deshayes, E., Boudousq, V., and Navarro-Teulon, I. (2015). Introduction to radiobiology of targeted radionuclide therapy. *Front Med*, 2(12). 75, 78

[PREMIERE, 2016] PREMIERE (2016). Chemoembolization versus radioembolization in treating patients with liver cancer that cannot be treated with radiofrequency ablation or surgery. *Accessible en 2019 sur : https ://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00956930.* 45

[Prince et al., 2015] Prince, J. F., Rooij, R. V., Bol, G. H., De Jong, H. W. A. M., and van den Bosch, Maurice A A J Lam, M. G. E. H. (2015). Safety of a scout dose preceding hepatic radioembolization with 166Ho microspheres. *J Nucl Med*, 56(6) :817–824. 37

[Prince et al., 2018] Prince, J. F., van den Bosch, M. A., Nijsen, J., Smits, M. L. J., van den Hoven, A. F., Nikolakopoulos, S., Wessels, F. J., Bruijnen, R. C., Braat, M.,

Zonnenberg, B. A., and Lam, M. (2018). Efficacy of radioembolization with holmium-166 microspheres in salvage patients with liver metastases : a phase 2 study. *J Nucl Med*, 59(4) :582–588. 37

[Pugh et al., 1973] Pugh, R., Murray-Lyon, I., Dawson, J., Pietroni, M., and Williams, R. (1973). Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit J Surg*, 60(8) :646–649. 24, 25

[Radosa et al., 2019] Radosa, C. G., Radosa, J. C., Jens, P., and Zo, K. (2019). Holmium-166 radioembolization in hepatocellular carcinoma : feasibility and safety of a new treatment option in clinical practice. *Cardiovasc Intervent Radiol, in press*. 37

[Raoul et al., 2010] Raoul, J.-L., Boucher, E., Rolland, Y., and Garin, E. (2010). Treatment of hepatocellular carcinoma with intra-arterial injection of radionuclides. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 7(1) :41–49. 31

[Raoul et al., 1997] Raoul, J. L., Guyader, D., Bretagne, J. F., Heautot, J. F., Duvauferrier, R., Bourguet, P., Bekhechi, D., Deugnier, Y. M., and Gosselin, M. (1997). Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of 131I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 26(5) :1156–1161. 31

[Ricke et al., 2015] Ricke, J., Bulla, K., Kolligs, F., Peck-Radosavljevic, M., Reimer, P., Sangro, B., Schott, E., Schütte, K., Verslype, C., Walecki, J., and Malfertheiner, P. (2015). Safety and toxicity of radioembolization plus Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma : Analysis of the European multicentre trial SORAMIC. *Liver International*, 35(2) :620–626. 46

[Roberson et al., 1992] Roberson, P. L., Ten Haken, R. K., McShan, D. L., McKeever, P. E., and Ensminger, W. D. (1992). Three-dimensional tumor dosimetry for hepatic yttrium-90-microsphere therapy. *J Nucl Med*, 33(5) :735–738. 73

[Rong et al., 2012] Rong, X., Du, Y., Ljungberg, M., Rault, E., Vandenberghe, S., and Frey, E. (2012). Development and evaluation of an improved quantitative 90Y bremsstrahlung SPECT method. *Med Phys*, 39(5) :2346–2358. 51

[Russell et al., 1988] Russell, J. L., Carden, J. L., and Herron, H. L. (1988). Dosimetry calculations for Ytrrium-90 used in the treatment of liver cancer. *Endocuriether Hyperther Oncol*, 4(July) :171–186. 74

[Saini et al., 2019] Saini, A., Wallace, A., Alzubaidi, S., Knuttinen, M. G., Naidu, S., Sheth, R., Albadawi, H., and Oklu, R. (2019). History and evolution of yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Clin Med*, 8(1). 46

[Salem et al., 2016] Salem, R., Gordon, A. C., Mouli, S., Hickey, R., Kallini, J., Gabr, A., Mulcahy, M. F., Baker, T., Abecassis, M., Miller, F., Yaghmai, V., Sato, K., Desai, K., Thornburg, B., Benson, A. B., Rademaker, A., Gagner, D., Kulik, L., and Lewandowski, R. J. (2016). Y90 Radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 151(6) :1155–1163. 46

[Salem et al., 2011] Salem, R., Lewandowski, R. J., Gates, V. L., Charles, W., Murthy, R., Rose, S. C., Soulen, M. C., Geschwind, H., Kulik, L., Kim, Y. H., and Spreafico, C. (2011). Research reporting standards for radioembolization of hepatic malignancies. *J Vasc Interv Radiol*, 22(3) :265–278. 50, 126

[Salem et al., 2010] Salem, R., Lewandowski, R. J., Mulcahy, M. F., Riaz, A., Ryu, R. K., Ibrahim, S., Atassi, B., Baker, T., Gates, V., Miller, F. H., Sato, K. T., Wang, E., Gupta, R., Benson, A. B., Newman, S. B., Omary, R. A., Abecassis, M., and Kulik, L. (2010). Radioembolization for hepatocellular carcinoma using yttrium-90 microspheres : a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology*, 138(1) :52–64. 42, 43, 44

[Salem et al., 2008] Salem, R., Parikh, P., Atassi, B., Lewandowski, R. J., Ryu, R. K., Sato, K. T., Gates, V. L., Ibrahim, S., Mulcahy, M. F., Kulik, L., Liu, D. M., Riaz, A., Omary, R. A., and Kennedy, A. S. (2008). Incidence of radiation pneumonitis after hepatic intra-arterial radiotherapy with yttrium-90 microspheres assuming uniform lung distribution. *Am J Clin Oncol*, 31(5) :431–438. 53, 70

[Salem and Thurston, 2006] Salem, R. and Thurston, K. G. (2006). Radioembolization with 90yttrium microspheres : a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. *J Vasc Interv Radiol*, 17 :1251–1278. 37

[Sancho et al., 2017] Sancho, L., Rodriguez-fraile, M., Bilbao, J. I., Arteta, C. B., Inarrairaegui, M., Moran, V., and Sangro, B. (2017). Is a technetium-99m macroaggregated albumin scan essential in the workup for selective internal radiation therapy with yttrium-90 ? An analysis of 532 patients. *J Vasc Interv Radiol*, 28 :1536–1542. 162

[Sangro et al., 2011] Sangro, B., Carpanese, L., Cianni, R., Golfieri, R., Gasparini, D., Ezziddin, S., Paprottka, P. M., Fiore, F., Van Buskirk, M., Ignacio Bilbao, J., Maria Ettorre, G., Salvatori, R., Giampalma, E., Geatti, O., Wilhelm, K., Thorsten Hoffmann, R., Izzo, F., Iñarrairaegui, M., Ludovico Maini, C., Urigo, C., Cappelli, A., Vit, A., Ahmadzadehfar, H., Franz Jakobs, T., and Lastoria, S. (2011). Survival after Yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages : A European evaluation. *Hepatology*, 54(3) :868–878. 43, 44

[Sangro et al., 2008] Sangro, B., Gil-Alzugaray, B., Rodriguez, J., Sola, I., Martinez-Cuesta, A., Viudez, A., Chopitea, A., Iñarrairaegui, M., Arbizu, J., and Bilbao, J. I. (2008). Liver disease induced by radioembolization of liver tumors : Description and possible risk factors. *Cancer*, 112(7) :1538–1546. 70, 71

[SARAH, 2016] SARAH (2016). Sorafenib versus radioembolization in advanced hepatocellular carcinoma (SARAH). *Accessible en 2019 sur : https ://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01482442 ?term=SIRspheres.* 45

[Sarfaraz et al., 2004] Sarfaraz, M., Kennedy, A. S., Lodge, M. A., Li, X. A., Wu, X., and Yu, C. X. (2004). Radiation absorbed dose distribution in a patient treated with yttrium-90 microspheres for hepatocellular carcinoma. *Med Phys*, 31(9) :2449–2453. 93

[Selwyn et al., 2008] Selwyn, R., Micka, J., Dewerd, L., Nickles, R., and Thomadsen, B. (2008). Technical note : The calibration of 90Y-labeled SIR-Spheres using a nondestructive spectroscopic assay. *Med Phys*, 35(4) :1278–79. 158

[Selwyn et al., 2007] Selwyn, R. G. Ã., Nickles, R. J., Thomadsen, B. R., Dewerd, L. A., and Micka, J. A. (2007). A new internal pair production branching ratio of 90Y : The development of a non-destructive assay for 90Y and 90Sr. *Appl Radiat Isot*, 65 :318–327. 32, 50

[Seppenwoolde et al., 2003] Seppenwoolde, Y., Lebesque, J. V., De Jaeger, K., Belderbos, J. S. A., Boersma, L. J., Schilstra, C., Henning, G. T., Hayman, J. A., Martel, M. K., and Ten Haken, R. K. (2003). Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 55(3) :724–735. 70

[Shim et al., 2012] Shim, J. H., Lee, H. C., Kim, S.-O., Shin, Y. M., Kim, K. M., Lim, Y.-S., and Suh, D. J. (2012). Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization ? *Radiology*, 262(2). 41

[Sieghart et al., 2015] Sieghart, W., Hucke, F., and Peck-Radosavljevic, M. (2015). Transarterial chemoembolization : Modalities, indication, and patient selection. *J Hepatol*, 62(5) :1187–1195. 27

[Siman et al., 2017] Siman, W., Mawlawi, O. R., Mikell, J. K., Mourtada, F., and Kappadath, S. C. (2017). Effects of image noise, respiratory motion, and motion compensation on 3D activity quantification in count-limited PET images. *Phys Med Biol*, 62 :448–464. 98

[Simon et al., 1971] Simon, N., Silverstone, S. M., Road, L. C., Warner, R. R., Baron, M. G., and Rudavsky, A. Z. (1971). Intra-arterial irradiation of carcinoid tumors of the liver. *AM J Roentgenol*, 102 :552–561. 31

[Sirtex Medical Limited, North Sydney, 2017] Sirtex Medical Limited, North Sydney, A. (2017). SIR-Spheres Y-90 resin microspheres [package insert]. *Accessible en 2019 sur : https ://www.sirtex.com/us/clinicians/package-insert/.* 34, 38, 53, 55, 56, 69

[SIRveNIB, 2018] SIRveNIB (2018). Study to compare selective internal radiation therapy (SIRT) versus sorafenib in locally advanced hepatocellular carcinoma (HCC) (SIRveNIB). *Accessible en 2019 sur : https ://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01135056 ?term=SIRspheres.* 45

[Sjögreen Gleisner et al., 2017] Sjögreen Gleisner, K., Spezi, E., Solny, P., Gabina, P. M., Cicone, F., Stokke, C., Chiesa, C., Paphiti, M., Brans, B., Sandström, M., Tipping, J., Konijnenberg, M., and Flux, G. (2017). Variations in the practice of molecular radiotherapy and implementation of dosimetry : results from a European survey. *EJNMMI Physics*, 4(1) :28. 52

[Smits et al., 2013] Smits, M., Elschot, M., van den Bosch, M., van de Maat, G., van het Schip, A., Zonnenberg, B., Seevinck, P., Verkooijen, H., Bakker, C., de Jong, H., Lam, M., and Nijsen, J. (2013). In vivo dosimetry based on SPECT and MR imaging of 166Ho-microspheres for treatment of liver malignancies. *J Nucl Med*, 54(12) :2093–2101. 36, 37

[Smits et al., 2012] Smits, M., Nijsen, J., van den Bosch, M., Lam, M., Vente, M., Mali, W., van het Schip, A., and Zonnenberg, B. (2012). Holmium-166 radioembolisation in patients with unresectable, chemorefractory liver metastases (HEPAR trial) : a phase 1, dose-escalation study. *Lancet Oncol*, 13 :1025–1034. 37

[Smits et al., 2015] Smits, M. L. J., Elschot, M., Sze, D. Y., Kao, Y. H., Nijsen, J. F. W., Iagaru, A. H., de Jong, H. W. A. M., van den Bosch, M. A. A. J., and Lam, M. G. E. H. (2015). Radioembolization dosimetry : the road ahead. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 38 :261–269. 38, 50, 54, 82

[Snyder et al., 1975] Snyder, W., Ford, M., Warner, G., and Watson, S. (1975). MIRD Pamphlet No11 : "S", Absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. *Society of Nuclear Medicine*. 53, 58

[Société Française de Gastro-Entérologie, 2014] Société Française de Gastro-Entérologie (2014). Foie - voies biliaires. In *Les fondamenteux de la pathologie digestive*, chapter 6. Elesevier- edition. 20

[Song et al., 2015] Song, Y. S., Paeng, J. C., Kim, H.-C., Chung, J. W., Cheon, G. J., Chung, J.-K., Lee, D. S., and Kang, K. W. (2015). PET/CT-based dosimetry in 90Y-microsphere selective internal radiation therapy. *Medicine*, 94(23) :e945. 82, 160, 162

[SORAMIC, 2018] SORAMIC (2018). Sorafenib and micro-therapy guided by Primovist enhanced MRI in patients with inoperable liver cancer (SORAMIC). *Accessible en 2019 sur : https ://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01126645 ?term=soramic&rank=1.* 45

[Spreafico et al., 2014] Spreafico, C., Maccauro, M., Mazzaferro, V., and Chiesa, C. (2014). The dosimetric importance of the number of 90Y microspheres in liver transarterial radioembolization (TARE). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 41 :634–638. 35, 75

[Srinivas et al., 2014] Srinivas, S. M., Natarajan, N., Kuroiwa, J., Gallagher, S., Nasr, E., Shah, S. N., DiFilippo, F. P., Obuchowski, N., Bazerbashi, B., Yu, N., and McLennan, G. (2014). Determination of Radiation Absorbed Dose to Primary Liver Tumors and Normal Liver Tissue Using Post-Radioembolization 90Y PET. *Front Oncol*, 4 :255. 68, 69

[STOP-HCC, 2019] STOP-HCC (2019). Efficacy evaluation of TheraSphere in patients with inoperable liver cancer. *Accessible en 2019 sur : https ://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01556490 ?term=NCT01556490&rank=1.* 45

[Strigari et al., 2011] Strigari, L., Benassi, M., Chiesa, C., Cremonesi, M., Bodel, L., and D'andrea, M. (2011). Dosimetry in nuclear medicine therapy : radiobiology application and results. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 55 :205–221. 72, 76, 77, 78

[Strigari et al., 2010] Strigari, L., Sciuto, R., Rea, S., Carpanese, L., Pizzi, G., Soriani, A., Iaccarino, G., Benassi, M., Ettorre, G. M., and Maini, C. L. (2010). Efficacy and toxicity related to treatment of hepatocellular carcinoma with 90 Y-SIR spheres : radiobiologic considerations. *J Nucl Med*, 51(9) :1377–1386. 65, 66, 78

[Strydhorst et al., 2016] Strydhorst, J., Carlier, T., Dieudonne, A., Conti, M., and Buvat, I. (2016). A gate evaluation of the sources of error in quantitative 90Y PET. *Med Phys*, 43(10) :5320. 137, 156

[Suenaga et al., 2013] Suenaga, Y., Kitajima, K., Aoki, H., Okunaga, T., Kono, A., Matsumoto, I., Fukumoto, T., Tanaka, K., and Sugimura, K. (2013). Respiratory-gated 18 F-FDG PET/CT for the diagnosis of liver metastasis. *Eur J Radiol*, 82(10) :1696–1701. 98

[The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators, 1998] The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators (1998). A new prognostic system for hepatocellular carcinoma : a retrospective study of 435 patients : the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology*, 28(3) :751–755. 24

[Therasse et al., 2000] Therasse, P., Arbuck, S., Eisenhauer, E., Wanders, J., Kaplan, R., Rubinstein, L., Verweij, J., van Glabbeke, M., van Oosterom, A., Christian, M., and Gwyther, S. (2000). New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst*, 92(3) :205–16. 41

[Tong et al., 2016] Tong, A. K., Kao, Y. H., Too, C., Chin, K. F., Ng, D. C., and Chow, P. K. (2016). Yttrium-90 hepatic radioembolization : clinical review and current techniques in interventional radiology and personalized dosimetry. *Br J Radiol*, 89 :20150943. 44, 79, 82, 126

[Torre et al., 2015] Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., and Ferlay, J. (2015). Global cancer statistics, 2012. *Ca Cancer J Clin*, 65(2) :87–108. 17, 21, 22, 25

[Traino et al., 2012] Traino, A. C., Boni, G., and Mariani, G. (2012). Radiodosimetric estimates for radioembolic therapy of liver : challenges and opportunities. *J Nucl Med*, 53(4) :509–512. 82, 86

[Trinchet, 2009] Trinchet, J. C. (2009). Carcinome hépatocellulaire : une incidence croissante, une prise en charge « optimisée ». *Gastroenterol Clin Biol*, 33(8-9) :830–839. 21

[Ulrich et al., 2013] Ulrich, G., Dudeck, O., Furth, C., Ruf, J., Grosser, O. S., Adolf, D., Stiebler, M., Ricke, J., and Amthauer, H. (2013). Predictive value of intratumoral 99mTc-macroaggregated albumin uptake in patients with colorectal liver metastases scheduled for radioembolization with 90Y-microspheres. *J Nucl Med*, 54(4) :516–522. 162

[Van De Maat et al., 2012] Van De Maat, G., Seevinck, P., Elschot, M., Smits, M., De Leeuw, H., Van Het Schip, A., Vente, M., Zonnenberg, B., De Jong, H. W., Lam, M. G., Viergever, M. A., Van Den Bosch, M. A., Nijsen, J. F., and Bakker, C. J. (2012). MRI-based biodistribution assessment of holmium-166 poly(L-lactic acid) microspheres after radioembolisation. *Eur Radiol*, 23(3) :827–835. 37

[van Hazel et al., 2004] van Hazel, G., Blackwell, A., Anderson, J., Price, D., Moroz, P., Bower, G., Cardaci, G., and Gray, B. (2004). Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus Fluorouracil/Leucovorin chemotherapy versus Fluorouracil/Leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol*, 88 :78–85. 100

[Vauclin et al., 2009] Vauclin, S., Doyeux, K., Hapdey, S., Edet-Sanson, A., Vera, P., and Gardin, I. (2009). Development of a generic thresholding algorithm for the delineation of 18 FDG-PET-positive tissue : application to the comparison of three thresholding models. *Phys Med Biol*, 54(22) :6901–6916. 85

[Vauthey et al., 2002] Vauthey, J. N., Abdalla, E. K., Doherty, D. A., Gertsch, P., Fenstermacher, M. J., Loyer, E. M., Lerut, J., Materne, R., Wang, X., Encarnacion, A., Herron, D., Mathey, C., Ferrari, G., Charnsangavej, C., Do, K. A., and Denys, A. (2002). Body surface area and body weight predict total liver volume in western adults. *Liver Transplant*, 8(3) :233–240. 57

[Vente et al., 2010] Vente, M., De Wit, T., Van Den Bosch, M., Bult, W., Seevinck, P., Zonnenberg, B., De Jong, H., Krijger, G., Bakker, C., Van Het Schip, A., and Nijsen, J. (2010). Holmium-166 poly(L-lactic acid) microsphere radioembolisation of the liver : Technical aspects studied in a large animal model. *Eur Radiol*, 20(4) :862–869. 37

[Vilgrain et al., 2014] Vilgrain, V., Abdel-Rehim, M., Sibert, A., Ronot, M., Lebtahi, R., Castéra, L., and Chatellier, G. (2014). Radioembolisation with yttrium-90 microspheres versus sorafenib for treatment of advanced hepatocellular carcinoma (SARAH) : Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 15 :474. 46

[Vilgrain et al., 2017] Vilgrain, V., Pereira, H., Assenat, E., Guiu, B., Ilonca, A. D., Pageaux, G.-p., Sibert, A., Bouattour, M., Lebtahi, R., Allaham, W., Barraud, H., Laurent, V., Mathias, E., Bronowicki, J.-P., and Tasu, J.-P. (2017). Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH) : an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 18(12) :1624–1637. 46

[Wallace et al., 2015] Wallace, M. C., Preen, D., Jeffrey, G. P., and Adams, L. A. (2015). The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma : A global perspective. *Expert Rev of Gastroenterol Hepatol*, 9(6) :765–779. 21, 22

[Walrand et al., 2014a] Walrand, S., Hesse, M., Chiesa, C., Lhommel, R., and Jamar, F. (2014a). The low hepatic toxicity per Gray of 90Y glass microspheres is linked to their transport in the arterial tree favoring a nonuniform trapping as observed in posttherapy PET imaging. *J Nucl Med*, 55(1) :135–140. 50, 74

[Walrand et al., 2014b] Walrand, S., Hesse, M., Jamar, F., and Lhommel, R. (2014b). A Hepatic Dose-Toxicity Model Opening the Way Toward Individualized Radioembolization Planning. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, pages jnumed.113.135301–. 74

[Werner et al., 2009] Werner, M. K., Parker, J. A., Kolodny, G. M., English, J. R., and Palmer, M. R. (2009). Respiratory gating enhances imaging of pulmonary nodules and measurement of tracer uptake in FDG PET/CT. *AJR*, 193(6) :1640–1645. 98

[Westcott et al., 2016] Westcott, M. A., Coldwell, D. M., Liu, D. M., and Zikria, J. F. (2016). The development, commercialization, and clinical context of yttrium-90 radiolabeled resin and glass microspheres. *Adv Radiat Oncol*, 1(4) :351–364. 32, 33

[Wiangnon et al., 2012] Wiangnon, S., Kamsa-Ard, S., Suwanrungruang, K., Promthet, S., Kamsa-Ard, S., Mahaweerawat, S., and Khuntikeo, N. (2012). Trends in incidence of hepatocellular carcinoma, 1990 - 2009, Khon Kaen, Thailand. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 13(3) :1065–1068. 21

[Willowson et al., 2012] Willowson, K., Forwood, N., Smith, A. M., and Bailey, D. L. (2012). Quantitative 90Y image reconstruction in PET. *Med Phys*, 39(11) :7153–7159. 132, 133, 135, 139, 142, 155

[Willowson et al., 2017] Willowson, K. P., Hayes, A. R., Chan, D. L. H., Tapner, M., Bernard, E. J., Maher, R., Pavlakis, N., Clarke, S. J., and Bailey, D. L. (2017). Clinical and imaging-based prognostic factors in radioembolisation of liver metastases from colorectal cancer : a retrospective exploratory analysis. *EJNMMI Res*, 7(1) :46. 95

[Willowson et al., 2015] Willowson, K. P., Tapner, M., and The QUEST Investigator Team (2015). A multicentre comparison of quantitative 90Y PET/CT for dosimetric purposes after radioembolization with resin microspheres : The QUEST Phantom Study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 42(8) :1202–1222. 128, 130, 131, 133, 134, 135, 136, 137, 139, 140, 142, 156, 157

[Wondergem et al., 2013] Wondergem, M., Smits, M. L. J., Elschot, M., de Jong, H. W. A. M., Verkooijen, H. M., Maurice, A. A. J., van den Bosch, M. A. A. J., Nijsen, J. F. W., and Lam, M. G. E. H. (2013). 99mTc-Macroaggregated albumin poorly predicts the intrahepatic distribution of 90Y resin microspheres in hepatic radioembolization. *J Nucl Med*, 54(8) :1294–1302. 162

[World Health Organization, 2019] World Health Organization (2019). Immunization, vaccines and biologicals : hepatitis B. *Accessible en 2019 sur : http ://www.who.int/immunization/diseases/hepatitisB/en/.* 25

[Wulf et al., 2006] Wulf, J., Guckenberger, M., Haedinger, U., Oppitz, U., Mueller, G., Baier, K., and Flentje, M. (2006). Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncologica*, 45(7) :838–847. 28

[YES-P, 2017] YES-P (2017). Efficacy evaluation of TheraSphere to treat inoperable liver cancer with blockage of the portal vein (YES-P). *Accessible en 2019 sur : https ://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01887717.* 45, 46

[Yorke et al., 1999] Yorke, E., Jackson, A., Fox, R. A., Wessels, B. W., and Gray, B. (1999). Can current models explain the lack of liver complications in Y-90 microsphere therapy ? *Clin Cancer Res*, 5 :3024–3030. 72

[Yu et al., 2013] Yu, N., Srinivas, S. M., Difilippo, F. P., Shrikanthan, S., Levitin, A., Mclennan, G., Xia, P., and Wilkinson, A. (2013). Lung dose calculation with SPECT/CT for radioembolization of liver cancer yittrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 85(3) :834–839. 54

[Zade et al., 2013] Zade, A. A., Rangarajan, V., Purandare, N. C., Shah, S. A., Agrawal, A. R., Kulkarni, S. S., and Shetty, N. (2013). 90Y microsphere therapy : Does 90Y PET/CT imaging obviate the need for 90Y Bremsstrahlung SPECT/CT imaging ? *Nucl Med Commun*, 34(11) :1090–1096. 50

[Zavgorodni, 1996] Zavgorodni, S. F. (1996). A model for dose estimation in therapy of liver with intraarterial microspheres. *Phys Med Biol*, 41(11) :2463–2480. 73

Liste des figures

1.1 Anatomie du foie 20
1.2 Taux d'incidence et de mortalité pour le cancer primitif du foie 22
1.3 Recommandations pour le diagnostic du CHC 23
1.4 Illustration du diagnostic du carcinome hépatocellulaire 24
1.5 Score Child-Pugh 25
1.6 Stadification BCLC du carcinome hépatocellulaire 26
1.7 Principe de la RTIS 30
1.8 Désintégration de l'yttrium-90 33
1.9 Microsphères de résine et de verre 34
1.10 Mesure de l'activité résiduelle 40
1.11 Image de l'activité résiduelle 40
1.12 Déroulement de la RTIS 41
1.13 Illustration des critères mRECIST 43
1.14 Cas clinique TEP vs. TEMP par rayonnement de freinage 51
1.15 Evaluation du shunt hépato-pulmonaire 53
1.16 Calcul de dose absorbée à l'échelle du voxel 62
1.17 Modélisation du lobule hépatique 74
1.18 Comparaison d'histogrammes dose-volume 76
1.19 Illustration du modèle linéaire-quadratique 77

2.1 Exemple de contours anatomiques 84
2.2 Exemple de définition du volume tumoral viable 85
2.3 Exemple de contours fonctionnels 86
2.4 Contours anatomiques visibles sur l'imagerie fonctionnelle 87
2.5 Illustration du recalage 88

2.6 Illustration de la détermination du facteur de calibration 89
2.7 Panneau de dosimétrie du TPS 93
2.8 Illustration de l'histogramme dose-volume idéal 94
2.9 Illustration des isodoses 94
2.10 Exemple clinique d'histogramme dose-volume 95
2.11 Étapes de la dosimétrie personnalisée 96
2.12 Illustration de la variabilité de la définition du volume tumoral 97

3.1 Illustration du fantôme NEMA 2007 / IEC 2008 129
3.2 Illustration des expérimentations avec le fantôme NEMA 130
3.3 Acquisition d'images du fantôme NEMA 131
3.4 Segmentation des sphères sur l'imagerie TEMP et TEP 133
3.5 Représentation graphique des facteurs de recouvrement TEMP et TEP 136
3.6 Illustration du positionnement des ROI dans le fond du fantôme 137
3.7 Évaluation de l'impact visuel de la durée d'acquisition 141
3.8 Évaluation de l'impact quantitatif de la durée d'acquisition 141
3.9 Illustration de la conception du fantôme Abdo-Man 144
3.10 Sphères complexes du fantôme Abdo-Man 145
3.11 Acquisition d'images TEMP et TEP du fantôme Abdo-Man 147
3.12 Illustration de la définition des sphères du fantôme Abdo-Man 148
3.13 Représentation graphique des facteurs de recouvrement de l'imagerie TEMP pour les fantômes Abdo-Man et NEMA 149
3.14 Images TEMP des sphères 7 et 8 du fantôme Abdo-Man 150
3.15 Facteurs de recouvrement en fonction de la durée d'acquisition 151
3.16 Visualisation de la sphère "nécrosée" en fonction de la durée d'acquisition151
3.17 Illustration d'images TEMP et TEP des sphères homogène et "nécrosée" 152
3.18 Exemple d'images cliniques d'un patient ayant une lésion nécrosée . . . 152
3.19 Dosimétries calculées pour le fantôme Abdo-Man 155
3.20 Différents types de coïncidences détectées 157
A.1 Interactions photons-matière 193
A.2 Interactions électrons-matière 194
A.3 Illustration de l'effet de volume partiel 196

Liste des tableaux

1.1 Échelle de performance de l'ECOG/OMS 25
1.2 Caractéristiques des microsphères 36
1.3 Critères d'évaluation de la réponse tumorale 42
1.4 Études rétrospectives 44
1.5 Essais cliniques prospectifs pour le CHC 45
1.6 Essai clinique DOSISPHERES 47
1.7 Méthode empirique 55
1.8 Méthodes de planification d'activité 64
1.9 Seuils de dose absorbée à la tumeur pour les microsphères de résine . . 66
1.10 Seuils de dose absorbée à la tumeur pour les microsphères de verre . . . 69
1.11 Seuils de dose absorbée aux poumons 70

2.1 Paramètres d'imagerie pour déterminer le facteur de calibration 90

3.1 Spécifications des sphères du fantôme NEMA 129
3.2 Paramètres d'acquisition et de reconstruction pour le fantôme NEMA . 131
3.3 Activité totale mesurée vs. activité attendue 132
3.4 Volumes théoriques des sphères du fantôme NEMA vs. volumes segmentés sur l'imagerie TEMP et TEP 134
3.5 Facteurs de recouvrement pour l'imagerie TEMP et TEP 135
3.6 Facteurs de recouvrement TEP - Comparaison avec l'étude QUEST . . 136
3.7 Variabilité et contraste 139
3.8 Concentration dans l'insert froid 140
3.9 Spécifications des sphères du fantôme Abdo-Man 146
3.10 Activité totale mesurée dans le fantôme Abdo-Man vs. activité attendue 148
3.11 Facteurs de recouvrement pour les sphères 4 et 6 du fantôme Abdo-Man 153

3.12 Résultats dosimétriques pour le fantôme Abdo-Man 154