

Résultats et perspectives de la radioembolisation du carcinome hépatocellulaire

Results and prospects of selective internal radiation therapy of hepatocellular carcinoma

Olivier Rosmorduc¹
Hicham Kobeiter²
Mohamed Bouattour³

¹ Hôpital Paul-Brousse, Centre hépato-biliaire (CBH), 12-14 avenue Paul Vaillant-Couturier, 94800 Villejuif

² Hôpital Henri-Mondor, Service d'imagerie médicale, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil

³ Hôpital Beaujon, Service d'oncologie digestive, 100 boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy

@ Correspondance : O. Rosmorduc
olivier.rosmorduc@aphp.fr

▼ Résumé

La radioembolisation (RE) ou radiothérapie interne sélective (SIRT) est une technique de destruction tumorale hépatique par voie endovasculaire intrahépatique utilisant des microbilles contenant de l'Yttrium-90 et agissant par radionécrose capillaire et tumorale locale. La SIRT nécessite une coordination multidisciplinaire afin de déterminer avec précision la dose à injecter et vérifier l'absence de shunt (en particulier digestif ou pulmonaire) à l'origine de complications potentiellement graves. Plusieurs études rétrospectives ont montré que la SIRT avait des résultats similaires à la chimioembolisation chez les patients BCLC B et au sorafénib chez les patients BCLC C avec une tolérance supérieure. Il a également été mis en évidence que la SIRT pouvait apporter un bénéfice en présence d'une thrombose portale partielle et en termes de temps à progression (TTP) en particulier dans l'attente d'une transplantation (TH). Les études randomisées plus récentes comparant le sorafénib avec la SIRT ou avec la combinaison SIRT + sorafénib n'ont cependant pas mis en évidence de supériorité de la SIRT par rapport au traitement systémique. En raison de l'ensemble des données d'efficacité et de tolérance disponibles, les recommandations internationales estiment que la place de la radioembolisation n'est pas encore parfaitement déterminée. Pour ces raisons, la Haute Autorité de santé (HAS) a retenu une indication limitée au cas des carcinomes hépatocellulaires (CHC) au stade BCLC B/C en échec du sorafénib. L'utilisation de la SIRT devrait rapidement bénéficier d'améliorations liées à la meilleure sélection des patients (fonction hépatique, absence de thrombose portale tronculaire), à la dosimétrie absorbée par la tumeur (traitement hypersélectif, > 100 Gy) et à la combinaison avec d'autres traitements (chirurgie, TH, immunothérapie) en situation adjuvante ou néoadjuvante.

• **Mots clés** : traitement endovasculaire, shunts, Yttrium-90, réunions multidisciplinaires de concertation, BCLC B/C, injection hypersélective, dosimétrie absorbée

▼ Abstract

Radioembolization (RE) or Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) is a technique for intrahepatic endovascular liver tumor destruction using microbeads containing Yttrium-90 and acting by capillary and tumor radionecrosis. SIRT requires multidisciplinary coordination in order to accurately determine the dose to be injected and to verify the absence of shunts (in particular digestive or pulmonary) leading to potentially serious complications. Several retrospective studies have shown that SIRT has similar results to chemoembolization in BCLC B patients and to sorafenib in BCLC C patients with a higher tolerance. It has also been shown that SIRT can provide a benefit in the presence of partial portal thrombosis and in terms of time to progression (TTP) especially in waiting list for a transplantation (TH). More recent randomized trials comparing sorafenib with SIRT or with the combination

Pour citer cet article : Rosmorduc O, Kobeiter H, Bouattour M. Résultats et perspectives de la radioembolisation du carcinome hépatocellulaire. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 925-936. doi : 10.1684/hpg.2019.1824

(SIRT + sorafenib), however, showed no superiority of SIRT over systemic therapy. Because of all available efficacy and safety data, the international recommendations consider that the place of radioembolization is not yet fully determined. For these reasons, HAS (Haute Autorité de Santé) only retained an indication for BCLC B/C stage CHC after sorafenib failure. The use of SIRT should rapidly benefit from improvements in patient selection (liver function, absence of complete portal thrombosis), dosimetry absorbed by the tumor (hyperselective injection, > 100 Gy) and probably in combination with other treatments (surgery, TH, immunotherapy) in adjuvant or neoadjuvant settings.

• **Key words:** endovascular treatment, Yttrium-90, shunts, BCLC B/C, multidisciplinary meetings, absorbed dosimetry, hyperselective injection

Introduction

La radioembolisation, ou plus précisément, la radiothérapie interne sélective (*selective internal radiation therapy* pour les Anglo-Saxons : SIRT), est une technique endovasculaire de destruction tumorale hépatique consistant en l'administration de microsphères contenant de l'Yttrium-90 (^{90}Y) par voie intra-artérielle hépatique. Une fois injectées, ces particules doivent suivre préférentiellement le flux sanguin tumoral pour aller se bloquer dans les capillaires tumoraux et entraîner une irradiation des cellules tumorales. Le rayonnement β - de l'Yttrium-90 (demi-vie : 64,1 heures) émis par les microsphères est délivré au plus près des cellules tumorales en épargnant au maximum le foie sain. Une fois les microsphères localisées dans le foie tumoral, elles ne sont ni métabolisées ni excrétées et y séjournent définitivement. Deux types de sphères sont actuellement commercialisés : 1) SIR-Spheres[®] (Sirtex), qui sont des microsphères de résine inerte biocompatibles et non résorbables chargées d'Yttrium-90. Leur diamètre est d'environ 30 microns et elles ont une activité de 50 Bq par sphère à calibration. Chaque flacon contient 40 à 80 millions de sphères avec une activité globale de 3 GBq à calibration. 2) TheraSphere[®] (BTG International), sont des sphères de verre contenant l'Yttrium-90. Elles mesurent 25-30 microns et renferment une activité de 2 500 Bq par sphère à calibration (une dose de 3 GBq correspond à 1,2 millions de sphères). L'objectif de cette mini-revue est de faire un focus sur les résultats actuels et la place future de la SIRT dans la prise en charge thérapeutique des tumeurs hépatiques.

/// **La radiothérapie interne sélective est une technique de destruction tumorale hépatique par voie endovasculaire intrahépatique** ///

Indications retenues par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2019

Carcinome hépatocellulaire (CHC)

Depuis janvier 2019, les TheraSphere[®] sont inscrites sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) avec l'intitulé suivant « *TSTM peut être proposé dans le*

traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires de stade BCLC B/C après échec ou en cas de non éligibilité au sorafenib chez des patients avec thrombose portale ayant un état général conservé (ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) ». Pour SIR-Spheres[®], l'inscription sur la liste LPPR date du 7 mars 2019 avec un intitulé un peu différent « *Traitement palliatif des CHC de stade BCLC B/C, sans occlusion complète du tronc porte, chez des patients ayant un état général conservé (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et non éligibles ou en échec au sorafenib* ».

Métastases hépatiques de cancer colorectal

Pour information, depuis le 16 février 2017, SIR-Spheres[®] est également inscrit sur la liste LPPR pour l'indication suivante : « *Métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique, en état général conservé (ECOG \leq 2), sans envahissement tumoral hépatique important (< 25 %), sans localisation extra-hépatique et réfractaires ou intolérants à l'ensemble des thérapeutiques IV ou orales reconnues. La progression tumorale sous chimiothérapie doit être documentée* ». Cette deuxième indication ne sera pas détaillée dans cette revue.

Aspects techniques

Une séance SIRT comprend deux phases séparées en moyenne de 8-10 jours : 1) une phase préparatoire d'hospitalisation (*work-up*) nécessaire pour mesurer l'importance des shunts hépatopulmonaires (non corrigéables) ou digestifs (corrigeables par embolisation artérielle sélective) afin de moduler la dose d'irradiation qui sera délivrée au foie tumoral et non tumoral en utilisant une scintigraphie aux macro-agrégats d'albumine marquée au technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$), puis 2) une phase de traitement nécessitant en moyenne deux jours d'hospitalisation. Le calcul de la dose délivrée est différent selon les sphères utilisées mais a pour objectif de délivrer une dose maximale dans la tumeur en maintenant une dose acceptable dans le foie non tumoral pour limiter la toxicité. Deux séances de SIRT à deux mois d'intervalle peuvent être parfois nécessaires en cas d'atteinte bilobaire. Les deux phases du traitement sont détaillées en *infra*.

/// Une séance de radiothérapie interne sélective comprend une phase préparatoire de mesure de l'importance des shunts hépatopulmonaires et une phase de traitement ///

Scintigraphie au ^{99m}Tc -MAA

Cent cinquante à 180 MBq de ^{99m}Tc -MAA sont injectés par voie intra-artérielle intrahépatique. L'acquisition des images se fait dans l'heure qui suit l'injection. Le rapport (fixation poumon)/(fixation poumon + foie) permet d'estimer le shunt pulmonaire. Si celui-ci est $> 10\%$, il est nécessaire de réduire la dose injectée (*i.e.* shunt de $10-15\%$: réduction de 20% , shunt de $15-20\%$: réduction de 40% , shunt $> 20\%$: contre-indication à la poursuite de la radioembolisation). La fusion des images de TDM et de scintigraphie permet de rechercher une fixation extrahépatique (gastroduodénale ou vésicule) nécessitant, si c'est techniquement possible, d'emboliser d'autres vaisseaux collatéraux à visée digestive et de mesurer la quantité de MAA fixées respectivement dans la tumeur, le foie non tumoral ou le poumon.

Détermination de la dose d'activité thérapeutique à injecter

Les volumes tumoraux et hépatiques sont mesurés sur le TDM. La dose à injecter est déterminée en fonction du volume du foie total, du volume du foie à traiter et du volume tumoral, du poids et de la taille du patient (méthode dite « BSA ») et du rapport des fixations en scintigraphie aux ^{99m}Tc -MAA (*i.e.* foie/poumon + foie). La dose reçue par le parenchyme sain ne doit pas dépasser 80 Gy (foie non cirrhotique), 70 Gy (foie cirrhotique) et 25 Gy (poumon). Trois méthodes permettent de calculer l'activité à administrer. La méthode de la surface corporelle (*Body Surface Area = BSA*) basée sur l'hypothèse que le volume du foie est proportionnel à la surface corporelle et que la dose reçue par le foie est proportionnelle à celle injectée au patient. Cette méthode est la plus utilisée. Elle nécessite le calcul volumétrique du foie et de la tumeur. L'activité (en GBq) est déterminée par la formule suivante $\text{Activité} = (\text{BSA} - 0,2) + (\text{V Tumeur}/(\text{V Tumeur} + \text{V Foie}))$. La méthode par partition est basée sur l'hypothèse de trois compartiments vasculaires (pulmonaire, tumoral et hépatique non tumoral) indépendants. Par la scintigraphie utilisant les ^{99m}Tc -MAA reproduisant la distribution des microsphères ^{90}Y , il est possible d'estimer le pourcentage d'activité qui va être distribuée au poumon, au foie, à la tumeur et d'évaluer ainsi le ratio tumeur/foie non tumoral. Actuellement, les résultats dans différents types de tumeurs suggèrent qu'il existe un lien entre la dose délivrée à la tumeur et l'efficacité oncologique ainsi qu'entre la dose délivrée au foie non tumoral et la toxicité. Les méthodes actuelles de détermination de la dose à injecter évoluent vers des dosimétries optimisées et personnalisées plus précises basées sur la dose tumorale

et la dose hépatique non tumorale absorbées. Elles utilisent la segmentation anatomique fonctionnelle 3D et tiennent compte d'autres facteurs tels que l'hétérogénéité de distribution de dose et le flux vasculaire par exemple. Ces calculs nécessitent des approches multidisciplinaires et surtout des logiciels dédiés (dosimétrie 3D) actuellement en évaluation.

La radiothérapie interne sélective en pratique clinique

L'indication de la SIRT dans le CHC doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Après validation de l'indication, le dossier médical du patient est réexaminé par les radiologues interventionnels pour planifier et valider l'intervention, notamment la complexité et la faisabilité : variante anatomique, choix du matériel de navigation et cathétérisme, nombre de doses de billes radioactives. Le patient est ensuite revu en consultation par le radiologue interventionnel pour lui expliquer l'intervention ainsi que les bénéfices et risques médicaux, les précautions et les mesures à prendre avant et après l'intervention, et répondre aux éventuelles questions du patient.

Le patient est hospitalisé la veille des interventions pour vérification de l'état clinico-biologique. Il sera préparé comme pour une intervention chirurgicale (douche et rasage des points de ponctions [1, 2]). Le patient est adressé en salle de radiologie interventionnelle. Le traitement se fait en deux interventions : une première intervention de préparation dite « *work-up* » et une autre de traitement proprement dit.

À chacune des interventions, on réalise une asepsie cutanée stricte des plis de l'aîne, une artère fémorale commune est ponctionnée avec une aiguille à cathéter de 18G permettant la mise en place d'un introducteur court de 5 French . Le tronc coélique puis l'artère hépatique sont alors cathétérisés à la sonde et au guide. Des images volumiques tridimensionnelles sont acquises par *Cone Beam Computed Tomography* (CBCT) après injection de produit de contraste iodé dans le cathéter de l'artère hépatique, permettant l'obtention d'images de type scanner [1, 2] ou scanner-like. Ces images seront traitées sur une console dédiée à l'aide d'un logiciel d'analyse vasculaire permettant de repérer toutes les branches nourricières, leur trajet peut être projeté et la superposition du volume obtenu sur les images de fluoroscopie créant une cartographie 3D des lésions et des artères nourricières. Le CBCT met également en évidence des branches à destinée extrahépatique (artère falciforme, artère gastrique droite, etc.), permettant ainsi une embolisation par coils pour exclure ces territoires et les protéger d'une irradiation par les billes et des complications qui peuvent survenir [1]. Un microcathéter est alors avancé en position idéale pour réaliser le traitement avec une couverture optimale de la ou des lésion(s) hépatique(s) à traiter.

La phase « *work-up* » consiste à injecter une solution diluée à 10 mL de macro-agrégats d'albumine marquée au technétium 99 [3] et préparée par le service de médecine nucléaire dans un conteneur plombé. L'injection se fait à la main à travers le microcathéter en 4 à 5 minutes pour reproduire et simuler l'injection future des particules radioactives. Tout le matériel de navigation et cathétérisme est ensuite retiré en évitant une contamination par le produit radioactif et le point de ponction peut être fermé par un dispositif de fermeture percutanée. Le patient est ensuite transféré en service de médecine nucléaire pour avoir une scintigraphie de perfusion permettant d'estimer le shunt hépatopulmonaire, de rechercher des zones de fixations extrahépatiques (nécessitant une embolisation complémentaire) et la dose de particules radioactives nécessaire au traitement. En effet, un shunt délivrant une dose supérieure à 30 Gy aux poumons par traitement ou une dose cumulée de 50 Gy est une contre-indication au traitement [4], mettant le patient à risque de pneumopathie radique.

La phase « *work-up* » consiste à injecter une solution de macro-agrégats d'albumine marquée au technétium 99 pour reproduire et simuler l'injection future des particules radioactives

La phase de traitement a lieu 24 h ou une semaine après mais peut se faire le jour même, en fonction de l'organisation locale. Une deuxième ponction fémorale est nécessaire avec une reproduction de l'intervention du « *work-up* » avec la même position du microcathéter pour réaliser cette fois-ci le traitement par l'injection des particules de résine ou de verre de 20 à 60 µm et marquées à l'Yttrium-90 [3]. L'injection se fait d'une façon conjointe avec un radiologue interventionnel et un médecin nucléaire dans des conditions strictes d'asepsie et de radioprotection. L'injection dure entre 2 et 20 minutes en fonction du type de produit et de la dose à délivrer. À la fin de l'injection, le matériel est retiré en évitant une contamination radioactive et le point de ponction peut être fermé par un dispositif de fermeture percutanée. Le patient est adressé en médecine nucléaire après 24 h environ pour recevoir un TEP-scanner permettant d'évaluer la répartition de particules radioactives.

Il faut noter que l'isolement des patients dans une chambre plombée n'est pas nécessaire après la SIRT puisque la pénétration des émetteurs β- est très faible, de l'ordre de 2,5 mm. Un contrôle par TEP-scanner est réalisé à un mois pour juger de l'efficacité métabolique du traitement. Un contrôle par imagerie en coupe (scanner ou IRM) est réalisé régulièrement par la suite.

L'isolement des patients dans une chambre plombée n'est pas nécessaire après la radiothérapie interne sélective puisque la pénétration des émetteurs β- est très faible, de l'ordre de 2,5 millimètres

La radiothérapie interne sélective dans le traitement du carcinome hépatocellulaire

Plusieurs grandes cohortes rétrospectives ont depuis longtemps rapporté la faisabilité, la bonne tolérance et l'activité anti-tumorale de la SIRT dans le CHC. Certaines études rétrospectives comparant la SIRT à la chimioembolisation artérielle (CE) dans le CHC ont mis en évidence des résultats similaires en termes de survie globale mais un avantage en termes de temps à progression et de tolérance pour la SIRT. Dans certains cas, la SIRT a donné des résultats intéressants en termes de réponse tumorale, avec une réduction en taille et en nombres (« *down-staging/sizing* ») des tumeurs classées initialement hors des critères de Milan chez des patients non accessibles à une transplantation ou à une résection hépatique. La SIRT a montré dans plusieurs études un bon profil de sécurité. La toxicité la plus significative est le syndrome REILD (pour : *radioembolization-induced liver disease*), ou l'équivalent d'une hépatite induite par la SIRT. Cette complication reste peu fréquente et considérée comme grave (*i.e.* grade 3 ou 4) chez moins de 10 % des patients traités. Une bonne sélection des candidats au traitement (score de Child-Pugh < 8 et bilirubine < 3 mg = 51 µmol) permettrait de prévenir la survenue de cette toxicité.

Le syndrome de REILD, hépatite induite par la radiothérapie interne sélective, est une complication grave mais peu fréquente

La place de la SIRT dans l'algorithme thérapeutique du CHC aurait pu se situer entre les stades B et C de la classification BCLC (stades intermédiaires et stades avancés), avec la CE d'un côté et le traitement médical systémique (les inhibiteurs de tyrosine kinase) de l'autre. Cette projection de la place de la SIRT a été modifiée par les dernières études prospectives randomisées qui ont récemment remis en cause l'intérêt et la place potentielle de la SIRT dans l'arsenal thérapeutique du CHC. Les résultats de ces études sont détaillés dans la suite de cette mini-revue.

Études prospectives évaluant la radiothérapie interne sélective dans le carcinome hépatocellulaire (tableau 1)

• SARAH

L'étude SARAH est une étude française ouverte de supériorité multicentrique randomisée évaluant la SIRT (SIR-Spheres[®]) versus le sorafénib dans le CHC [5]. Cette étude a inclus 467 patients, dont 459 ont été randomisés, atteints de CHC intermédiaires, après échec de deux cures de CE, ou « localement » avancés (avec invasion tumorale portale, mais sans métastase extrahépatique). L'objectif

TABLEAU 1 • Études prospectives.

Études	Phase	Population	Nombre des patients inclus	Type de sphères	Bras expérimental et comparateur	Objectif Principal	Commentaire
SARAH	III	BCLC B/C* Child-Pugh \leq B7 ECOG \leq 1	467	Sphères de résine (SIR-Spheres)	SIRT vs. sorafénib	Survie globale 8,0 mois SIRT 9,9 mois sorafénib	L'objectif principal de supériorité de la survie globale n'a pas été atteint. Le sorafénib reste donc le traitement de référence pour cette population. La SIRT, qui a montré un meilleur contrôle tumoral local et une meilleure tolérance, peut être une alternative attractive pour les patients inéligibles, en échec ou intolérants au sorafénib. La Haute Autorité de Santé a récemment approuvé son remboursement sous réserve de l'absence d'une occlusion complète du tronc porte.
SIRveNIB	III	BCLC B/C* Child-Pugh \leq B7 ECOG \leq 1	360	Sphères de résine (SIR-Spheres)	SIRT vs. sorafénib	Survie globale 8,8 mois SIRT 10,0 mois	L'étude asiatique réalisée en parallèle de l'étude SARAH, confirme les mêmes données chez une population qui présente plus fréquemment une infection par le virus de l'hépatite B.
SORAMIC	III	BCLC A/B/C** Child-Pugh \leq B7 ECOG \leq 1	424	Sphères de résine (SIR-Spheres)	SIRT + sorafénib vs. sorafénib seul	Survie globale 12,1 mois SIRT + sorafénib 11,5 mois sorafénib	L'association SIRT et sorafénib n'a pas permis d'améliorer la survie. Les patients de moins de 65 ans, sans cirrhose ou avec une étiologie non alcoolique semblent mieux bénéficier de la SIRT. Il serait intéressant de prendre en considération ces données dans les indications de la SIRT afin d'optimiser les résultats du traitement chez les patients atteints de CHC.
PREMIERE	II	BCLC A/B Child-Pugh-A/B	45***	Sphères de verre (TheraSpheres)	SIRT vs. CE	Temps à progression SIRT : > 26 mois CE : 6,8 mois	Cette étude arrêtée prématurément (objectif initial d'inclure 258 patients) donne un signal de l'effet antitumoral local de la SIRT qui permet de prolonger le temps à progression. Malgré l'effet réduit de l'étude, la SIRT serait par exemple une alternative intéressante pour le traitement d'attente de greffe hépatique pour limiter le taux de sortie de liste à cause d'une progression « précoce ». Des études à plus larges échelles sont nécessaires.
STOP-HCC	III	BCLC B/C Child-Pugh-B \leq 7	520****	Sphères de verre (TheraSpheres)	SIRT + sorafénib vs. sorafénib	Survie globale	Les résultats de cette étude sont attendus pour fin 2019.
YES-P	III	BCLC (Thrombose porte) sans métastases Child-Pugh-A	360****	Sphères de verre (TheraSpheres)	SIRT vs. sorafénib	Survie globale	Étude arrêtée prématurément après inclusion de 36 patients.

*Sans métastase extrahépatique. **Non éligible à une CE. ***Étude conçue initialement pour inclure 258 patients. ****Planifié. *****36 patients inclus. BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer. CE : chimioembolisation artérielle. ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group score. SIRT : radiothérapie interne sélective.

principal de l'étude était de comparer la survie globale entre la SIRT (SIR-Spheres) et le traitement de référence systémique par sorafénib. Les objectifs secondaires étaient de comparer entre les deux groupes, la survie sans progression, le taux de progression dans le foie/en dehors du foie, le taux de réponse tumoral, la tolérance et la qualité de vie. L'étude n'a pas atteint son objectif principal de supériorité prédéfini. En effet, la survie globale en ITT a été de 8,0 mois pour le bras SIRT et 9,9 mois pour le bras sorafénib ($p = 0,18$). Dans cette étude, le taux d'incidence des effets secondaires sévères ou graves (grade ≥ 3) était moindre les patients traités par la SIRT comparativement à ceux traités par sorafénib (40,7 vs. 63 %, respectivement). Un taux de contrôle de la maladie tumorale en intrahépatique était significativement en faveur de la SIRT (figure 1). Il semble intéressant de comprendre les raisons expliquant l'échec de la SIRT à démontrer une supériorité face au sorafénib dans cette indication. L'étude SARAH a été conçue il y a quelques années, au moment où une partie des centres français participant ont démarré progressivement dans l'implantation de la technique. La courbe d'apprentissage, qui nécessitait une très grande coordination entre les différentes spécialités, était indispensable pour certains centres et aurait pu augmenter « les contraintes techniques ». Parmi les 237 patients qui ont été randomisés dans le bras SIRT, seulement 174 (73 %) ont été finalement traités par la SIRT. Par ailleurs, l'étude a inclus une population de patients très hétérogène et probablement ne s'est pas focalisée sur les patients chez qui un bénéfice aurait pu être observé (tumeurs moins avancées, fonction hépatique plus conservée...). Des

pistes de réflexions pour optimiser les résultats de la SIRT sont discutées *en infra*.

/// L'étude SARAH a inclus une population très hétérogène de patients ///

SIRveNIB

L'étude SIRveNIB est une étude ouverte de supériorité, multicentrique, randomisée et contrôlée qui a comparé l'efficacité et la sécurité de la SIRT (SIR-Sphere) au sorafénib [6]. Dans cette étude asiatique, 360 patients avec CHC, non résecable, de stade intermédiaire ou localement avancés (sans métastase extrahépatique) ont été inclus. Dans cette étude de supériorité, le critère principal était la durée médiane de survie globale. Dans la population en intention de traitement (ITT), la durée médiane de survie a été de 8,8 mois dans le groupe SIRT et de 10 mois dans le groupe sorafénib ($p = 0,36$). Cette étude n'a pas permis de conclure à la supériorité de la RE par rapport au sorafénib (figure 2). À nouveau, la tolérance de la SIRT a été meilleure que celle du sorafénib (effets secondaires de grade ≥ 3 : 27,7 % vs. 50,6 % pour le sorafénib). Les résultats de l'étude SIRveNIB rejoignent donc ceux de l'étude SARAH avec la confirmation de la « non-supériorité » de la SIRT comparativement au sorafénib chez cette population de patients atteints de CHC [6, 7]. Les avantages de la SIRT dans ces deux études étaient une meilleure tolérance du traitement, un meilleur contrôle tumoral et une meilleure conservation de la qualité de vie chez certains patients atteints de CHC.

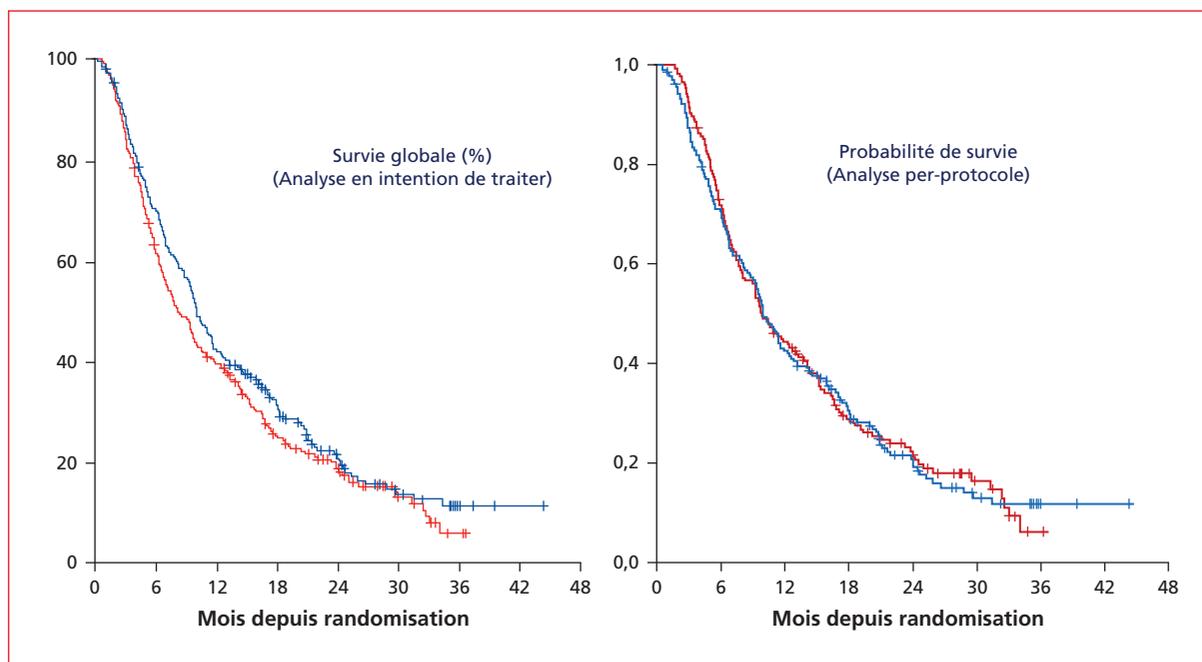


Figure 1 • Étude SARAH (adaptée de [7]).

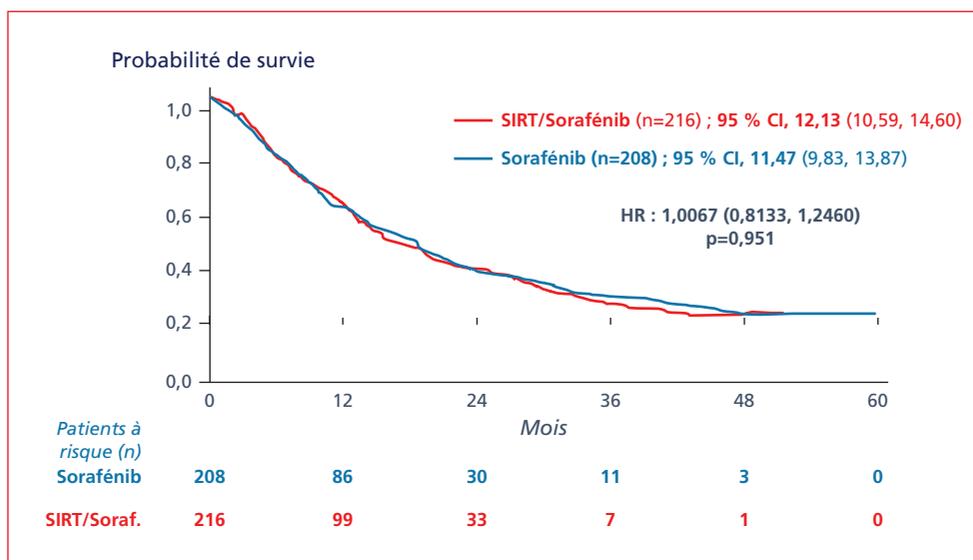


Figure 2 • Étude SORAMIC (adaptée de Ricke, EASL 2018).

/// Les résultats de l'étude SIRveNIB rejoignent ceux de l'étude SARAH ///

• SORAMIC

Il s'agit d'une étude ouverte de phase III multicentrique randomisée en trois étapes : 1) diagnostic (Primovist MRI vs. contrast-enhanced multislice CT), 2) traitement curatif (RFA + sorafénib vs. RFA + placebo) et 3) traitement palliatif (RE + sorafénib vs. sorafénib seul) (Ricke, EASL 2018). La partie « palliative » de l'étude a permis d'inclure 424 patients. Le critère de jugement était la médiane de survie globale. Celle-ci a été en ITT de 12,13 mois pour la combinaison SIRT et sorafénib vs. 11,47 mois pour le sorafénib seul ($p = 0,951$). Le même résultat a été observé en population per-protocole. Une analyse en sous-groupe a retrouvé un bénéfice en termes de survie pour les patients : 1) non cirrhotiques, 2) avec une étiologie non alcoolique et 3) ayant moins de 65 ans. Il n'y avait pas de différence de tolérance entre les deux groupes de traitement. Cette étude de stratégie thérapeutique a répondu négativement à la question de l'intérêt en termes de survie globale d'associer à la SIRT un traitement systémique par sorafénib (figure 3). Elle a souligné par contre l'intérêt d'identifier un ou plusieurs sous-groupes de patients atteints de CHC qui pourraient bénéficier le plus de la SIRT.

/// L'étude SORAMIC a souligné l'intérêt d'identifier un sous-groupe de patients pouvant bénéficier le plus de la radiothérapie interne ///

Les études antérieures rétrospectives (tableau 2)

• Études comparant radiothérapie interne sélective et chimioembolisation

La SIRT étant un traitement locorégional, il était logique et intéressant de la comparer aux autres techniques de même nature. Des études prospectives de grande envergure comparant la SIRT à la CE sont difficiles à réaliser car elles nécessiteraient l'inclusion d'un grand nombre de patients et un financement très important. Par ailleurs, contrairement à la CE, qui est une technique déjà implantée dans la majorité des centres dans le monde, la SIRT reste l'apanage de certains centres experts chez qui les conditions de réalisation doivent être réunies. La majorité des études actuellement disponibles sont donc rétrospectives avec tous les biais qui sont inhérents à leur caractère rétrospectif.

Une cohorte européenne multicentrique rétrospective européenne (ENRY) a inclus 325 patients atteints de CHC tous stades confondus. La survie en fonction du stade BCLC a été de 24,4 mois pour les stades BCLC A de 16,9 mois, pour les stades BCLC B de 10 mois pour les stades BCLC C et de 5,2 mois pour les BCLC D. Dans cette étude, l'extension vasculaire impactait négativement la survie globale (10 mois en cas d'atteinte de la veine porte vs. 15,3 en l'absence d'extension à la veine porte ; $p = 0,003$). Les facteurs pronostiques corrélés à la survie dans cette étude étaient le stade BCLC, un INR > 1,2, une maladie bilobaire et la bilirubinémie > 30 $\mu\text{mol/L}$ chez les patients BCLC B [8].

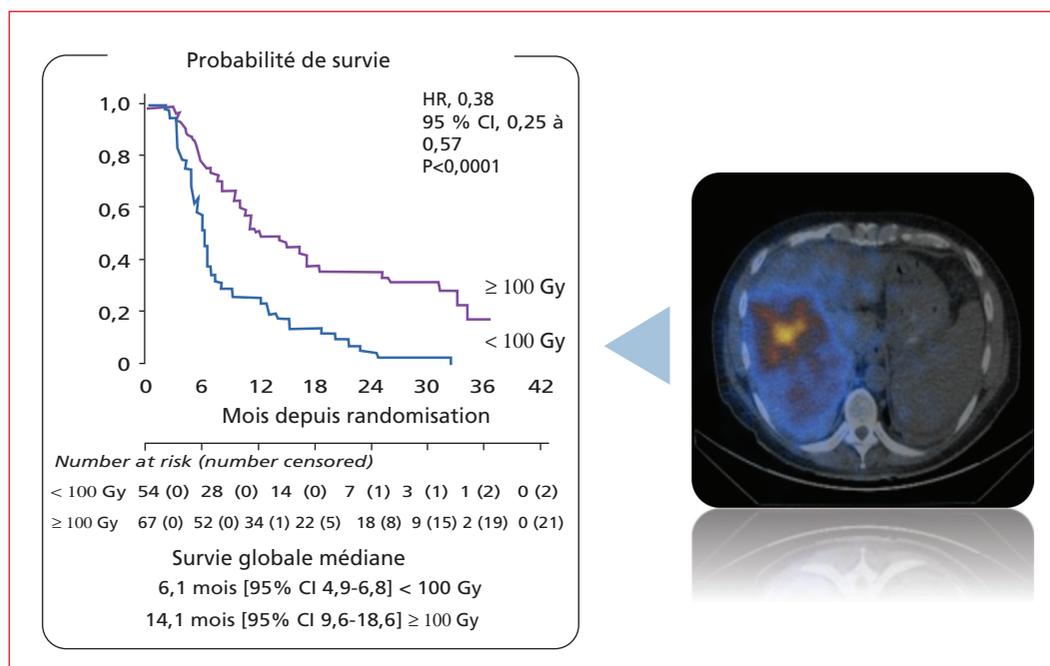


Figure 3 • Étude SARAH. Probabilité de survie en fonction de la dose absorbée par la tumeur (adaptée de Hermann, EASL 2018).

Une cohorte américaine a inclus 1 000 patients et exploré l'efficacité en termes de survie et la tolérance de la SIRT en fonction du score de Child-Pugh chez les patients CHC stade BCLC B et BCLC C. Chez les patients BCLC B, la survie n'a pas été significativement différente entre les patients Child-Pugh-A et Child-Pugh-B (30 mois vs. 16 mois, respectivement $p = 0,2$). Par contre, chez les patients BCLC C, les patients Child-Pugh-A avaient une survie globale significativement supérieure aux patients Child-Pugh-B (16,6 mois vs. 8,4 mois, respectivement $p : 0,001$) [9].

Une autre étude rétrospective a comparé la SIRT (123 patients) et la CE (122 patients) chez des patients atteints de CHC principalement unilobaire (65 %) et majoritairement BCLC B (53 %). La réponse objective selon les critères EASL (European Association for the Study of the Liver) n'a pas été différente entre le groupe SIRT et CE (72 % et 69 %, respectivement, $p = ns$). La survie a été de 20,5 mois pour le groupe SIRT comparativement à 17,4 mois pour la CE ($p = 0,23$) [10].

Dans une étude prospective monocentrique randomisée de phase II, « Première », la SIRT a été comparée à la CE chez les patients BCLC A/B en attente de greffe hépatique. Le temps à progression médian était significativement supérieur dans le groupe SIRT comparativement au groupe CE (> 26 mois, vs. 6,8 mois, $p = 0,007$). Par contre, la survie globale n'était pas différente entre les deux groupes (CE 17,7 mois vs. RE 18,6 mois) [11].

L'amélioration du temps à progression par la SIRT a été retrouvée dans au moins deux autres études rétrospectives avec un TTP à 33,3 mois vs. 18,2 et avec un TTP 13,3 vs. 6,8 mois) [12, 13]. Ces résultats suggèrent que la SIRT pourrait être une bonne alternative à la CE pour le *downsizing/staging* tumoral dans l'attente d'une TH par un meilleur contrôle local de la tumeur et une meilleure tolérance. Des études prospectives évaluant la SIRT dans cette indication en perspective de la TH ou de la résection hépatique, avec corrélation historadiologique, seraient intéressantes.

Radiothérapie interne sélective, extension de l'invasion portale tumorale et fonction hépatique

Une cohorte rétrospective a évalué la SIRT chez 185 patients atteints de CHC avec invasion portale tumorale sans métastase extrahépatique, et l'impact de la fonction hépatique sur son efficacité. Les auteurs concluaient que la SIRT était une technique intéressante en cas d'extension vasculaire et qui serait encore supérieure si la fonction hépatique était conservée (survie de 13,3 mois pour les Child-Pugh-A, de 6,9 mois pour les Child-Pugh-B 7 et de 3,9 mois pour les Child-Pugh-B ≥ 8). Cependant, un bénéfice significatif en termes de survie a été observé entre une atteinte segmentaire et une atteinte lobaire/tronculaire, uniquement pour les Child-Pugh-B > 7 [14].

TABLEAU 2 • Cohortes rétrospectives.

Type de sphères	Population de l'étude	Nombre de patients	Taux de réponse objective (%)	Survie globale (mois)	Références			
Sphères de résine (SIR-Spheres)	Stade BCLC	325		12,8	Sangro (ENRY) 2011			
	A	52		24,4				
	B	87		16,9				
	C	183		10				
	D	3		5,2				
Sphères de verre (TheraSpheres)	Stade BCLC	291			Salem 2010			
	A	48	78*	26,9				
	B	83	70	17,2				
	C	152	44	7,3				
	D	8	20	2,5				
Sphères de verre (TheraSpheres)	Stade BCLC	1 000			Salem (Hepatology 2018)			
	A	263		47,3 (Child-A) 27,0 (Child-B)				
	B	152		25,0 (Child-A) 15,0 (Child-B)				
	C	541		15,0 (Child-A) 8,0 (Child-B)				
	D	44		4,6**				
Sphères de verre (TheraSpheres)	Stade BCLC	245			Salem (Gastroenterology 2011)			
		CE	SIRT	CE*		SIRT	CE	SIRT
	A	47	43	69		72	17,4	20,5
	B	61	65					
	C	13	12					
Sphères de résine (SIR-Spheres)	Stade BCLC C***	104		11,9	Golfieri (Future Onco 2015)			
	A	4		41,2				
	B	37		19,6				
	C	71		9,2				
Sphères de verre (TheraSpheres)	Stade BCLC C ***	185		13,3 CP-A 6,9 CP-B 7 3,9 CP-B ≥ 8	Abouchaleh N (J Nuc Med 2018)			

*Critères EASL (European Association for the Study of the Liver). **Pour les 30 patients non greffés. ***Avec thrombose porte sans métastase. BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer.

Une autre étude rétrospective monocentrique avec 104 patients inclus (principalement BCLC C : 60 %) a également comparé la survie globale après SIRT en fonction du type de l'extension vasculaire portale (segmentaire, lobaire ou tronculaire). La survie médiane a été de 17 mois pour les patients sans TP, de 17 mois avec une TP segmentaire, de 6,4 mois avec une TP lobaire et de 5,4 mois avec une TP tronculaire ($p = 0,0047$) [15]. Ces résultats confirment que la présence d'une TP tronculaire est une très mauvaise indication de RE.

Enfin, une étude multicentrique prospective évaluant la SIRT vs. sorafénib chez les patients atteint de CHC

avec thrombose porte a été planifiée (étude YES-P), mais les inclusions dans cet essai ont été arrêtées prématurément.

Autres indications potentielles de la radiothérapie interne sélective dans le carcinome hépatocellulaire

Certaines études suggèrent que la SIRT permettait d'obtenir une hypertrophie hépatique du lobe controlatéral au lobe traité (contenant la tumeur) dans la perspective d'une hépatectomie pour CHC [16]. Cet effet

a été obtenu sans utiliser de dose supra-thérapeutique (i.e. 4 GBq).

Récemment, une étude rétrospective a comparé un groupe de patients traités par SIRT (n = 35) et un autre par embolisation portale (PVE) (n = 141) avec une activité médiane injectée de 1,2 GBq. Il a été effectivement observé une hypertrophie du lobe controlatéral à l'injection mais moindre qu'avec la PVE (+ 29 % vs. + 61,5 % ; p > 0,001) qui reste donc la méthode de référence. Par contre, la RE est une alternative qui permet de détruire des lésions tumorales qui risqueraient de devenir non résécables après la PVE. Cette expérience clinique a été confirmée dans une étude en ITT pour obtenir une hypertrophie controlatérale avant une résection pour CHC chez 13 patients. Une hypertrophie d'environ 30 % a effectivement été obtenue après 40 jours et tous les patients étaient R0 [17], ce qui confirme l'intérêt de cette approche en néo-adjuvant.

Enfin, des observations de traitement radical à « visée curative » avec la RE ont été rapportées. Dans une série de 102 patients avec CHC solitaire (i.e. taille de 2,6 cm) sans possibilité de traitement par RF, la SIRT a permis d'obtenir une réponse complète dans 52 % des cas et une réponse supérieure à 90 % dans tous les cas (contrôle sur les foies explantés lorsque les patients ont été transplantés ensuite) [18]. Parmi les facteurs prédictifs de nécrose totale, il faut noter une dose administrée à la tumeur > 190 Gy. Dans une autre série, 70 patients avec CHC solitaire (< 50 mm) ont également été traités avec une dose > 190 Gy afin d'obtenir « une segmentectomie radique ». La survie globale médiane a été de 6,7 ans [19]. Ceci confirme le concept de « segmentectomie radique » curative par RE.

Avis des sociétés savantes

À partir des études détaillées ci-dessus, différentes sociétés savantes ont essayé de proposer une place pour la RE dans le traitement du CHC entre 2017 et 2018 :

Le TNCD 2017, qui tient compte des résultats des essais SARAH et SIRveNIB chez des patients en échappement de la CE et en indication du traitement systémique par sorafénib) indique que la place de la radioembolisation dans la stratégie thérapeutique n'est pas définie et que sa place comme alternative au sorafénib ne peut être déterminée.

Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2018) considère que la RE est une option thérapeutique en cas de CHC chez les patients inéligibles à la TH ou à la résection et sans dissémination extrahépatique (consensus d'experts).

L'EASL 2018 (groupe d'experts) considère que la RE, comparée à la CE chez les patients BCLC B et au sorafénib chez les patients BCLC C, a montré un bon profil de tolérance et un bon contrôle local de la tumeur mais pas de bénéfice sur la survie globale. Le sous-groupe de patients qui pourrait bénéficier de la RE reste à définir.

L'AASLD (2018) (groupe d'experts) considère que le manque de données ne permet pas de faire de la RE une option à recommander.

Perspectives d'amélioration des résultats et de la tolérance

Parmi les modalités d'optimisation possibles du traitement par SIRT, il faut mettre en avant : 1) une approche

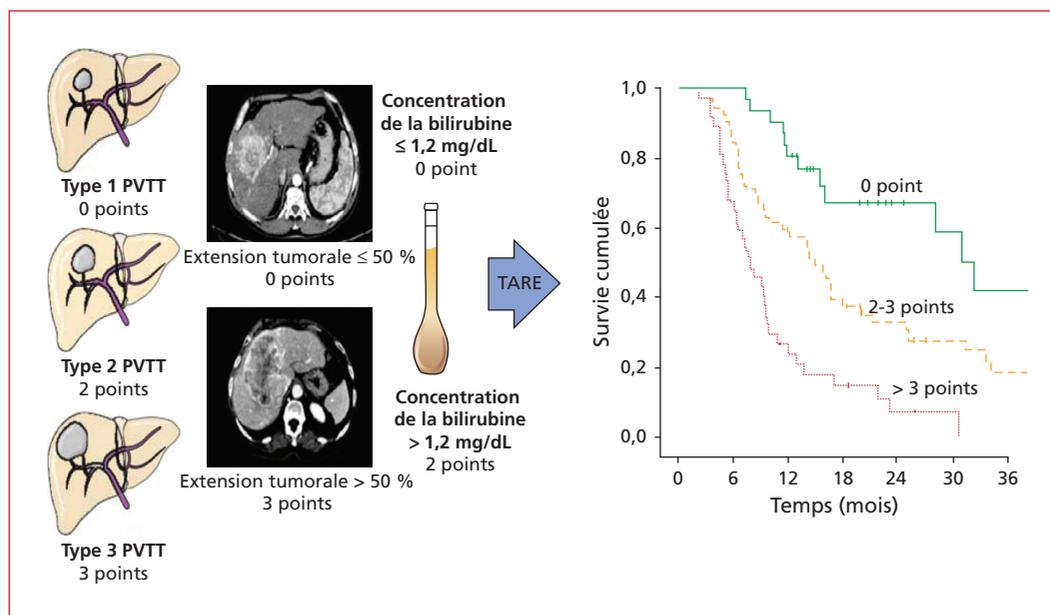


Figure 4 • Score prédictif de la réponse à la radiothérapie interne sélective (SIRT) chez les patients avec thrombose portale (adaptée de [23]). PVTT : thrombus tumoral de la veine porte. TARE : trans-arteriel radioembolisation.

thérapeutique plus sélective permettant de préserver au maximum le parenchyme sain et de cibler plus efficacement la zone tumorale, 2) des modalités de planification du traitement optimisées en utilisant mieux les données de la phase préparatoire et en visant une dose dans la tumeur > 100 Gy (SIR-Spheres) (ou > 190-200 Gy (TheraSphere), et 3) une sélection stricte des patients, en particulier sur la fonction hépatique (score ALBI probablement plus performant que le score de CP pour prédire la survie spontanée des patients avec CHC intermédiaires [20]).

/// Il existe plusieurs pistes d'optimisation du traitement avec notamment une sélection stricte des patients sur leur fonction hépatique ///

Il existe en effet une relation entre la réponse au traitement et la survie. Une des principales études rétrospectives a montré que la réponse tumorale objective (RO+) était un facteur pronostique majeur en termes de survie quel que soit le stade BCLC [21] : BCLC A, survie de 30,2 vs. 17 mois ($p = 0,003$), BCLC B, survie de 29,6 vs. 9,6 mois et BCLC C, 14,1 vs. 5,3 mois. Plus récemment, ceci a été confirmé dans l'étude SARAH [7] en montrant une corrélation entre l'importance de la dosimétrie tumorale (> 100 Gy absorbée) et la survie (Hermann. EASL 2018). Cette étude a permis également de définir un score prédictif indépendant de survie : basé sur la masse tumorale (> ou < 25 %) (HR 1,85), la fonction hépatique (ALBI A1 vs. A2) (HR 1,91) et la dose absorbée par la tumeur (> ou < 100 Gy) (HR 2,70). Ainsi la survie a été de 5,8 mois (95 % CI : 4,47-6,67) sans facteur prédictif de survie et de 33,9 mois (95 % CI, 9,46-NA) lorsque les trois facteurs favorables étaient réunis.

Parmi les autres perspectives d'optimisation du traitement, il faut noter l'intérêt potentiel du coefficient de diffusion apparent en IRM (ADC) qui pourrait être corrélé à la réponse et à la PFS [22] avec un HR à 4,4 ($p = 0,03$). D'autre part, un score prédictif de réponse à la SIRT a été proposé chez les patients avec TP tumorale [23]. Ce score est basé sur le type de thrombose, la masse tumorale et la bilirubine et définit un risque élevé d'échec (score > 3) ; intermédiaire (score 2-3) et un score faible d'échec (score 0) (figure 4). D'autres méthodes plus sophistiquées pourraient également permettre de prédire la survie [24] comme l'analyse radiomique basée sur une signature en TEP-FDG. Enfin, l'association de la SIRT avec d'autres traitements, en particulier adjuvants comme l'immunothérapie, pourrait permettre de prolonger le bénéfice observé en termes de réponse et améliorer également la survie globale des patients avec CHC intermédiaire. Cette hypothèse est actuellement testée dans différents essais cliniques de combinaison.

→ TAKE HOME MESSAGES

- Place de la radiothérapie interne sélective (SIRT) en néo-adjuvant : éviter le *drop-out* sur liste de transplantation hépatique :
 - permettre un contrôle tumoral prolongé dans les critères de Milan (temps à progression supérieur pour la SIRT) ;
 - permettre un *downsizing* pour les patients hors des critères de Milan (si contre-indication/échec de la chimioembolisation transartérielle (TACE)).
- Place de la SIRT dans le carcinome hépatocellulaire intermédiaire ou avancé : en échec de la TACE (BCLC B) ou du sorafénib (BCLC C).
 - Chez les patients BCLC B (score ALBI 1 ou CP A5 meilleur pronostic que ALB 2 ou CP A6) :
 - après échec de deux séances de TACE (éviter la dégradation de la fonction hépatique) ;
 - mauvais candidats à la TACE (tumeurs > 5 cm et/ou > 5 lésions et/ou bilobaires et/ou avec une thrombose segmentaire ou lobaire).
 - Chez les patients BCLC C (score ALBI 1 ou CP A5 meilleur pronostic que ALB 2 ou CP A6) :
 - en échec, en intolérance ou non éligibles au sorafénib ;
 - avec thrombose segmentaire ou lobaire (mais pas tronculaire).
- Réunions multidisciplinaires dédiées à la SIRT en complément de la réunion dédiée à la prise en charge des tumeurs hépatiques : deux étapes spécifiques :
 - réunion de concertation pluridisciplinaire de validation médicale de l'indication (avant le *work-up*) ;
 - *work-up* : pas d'embolisation systématique et intérêt du guidage 3D ;
 - réunion d'experts pour la faisabilité et la réalisation technique (après le *work-up*).
- Optimisation dans la réalisation du traitement : la dosimétrie intra-tumorale :
 - traitement le plus hypersélectif possible ;
 - adapter le traitement à la pathologie sous-jacente (cirrhose) ;
 - logiciels de dosimétrie pour optimiser l'effet thérapeutique.
- Optimisation du bénéfice thérapeutique : les combinaisons ? :
 - traitement oncolytique avec contrôle tumoral prolongé via la réponse immunitaire ;
 - pas de bénéfice démontré en association avec les inhibiteurs de tyrosine kinase ;
 - possible avec l'immunothérapie (relargage d'épitopes ou immuno-stimulation par la SIRT) ?

 **Soutien :**

Cet article a été sponsorisé par SIRTEX Medical Europe GmbH.

 **Liens d'intérêts :**

OR déclare des interventions ponctuelles en tant que conférencier pour Bayer, SIRTEX et être membre de comités scientifiques pour EISAI et BMS. MB déclare des interventions ponctuelles en tant que conférencier pour Bayer, SIRTEX Medical, BMS, IPSEN et être membre d'un comité scientifique pour Bayer, SIRTEX Medical. HK déclare être consultant pour SIRTEX et bénéficie d'un soutien-recherche par Philips Healthcare.

Références

1 • Louie JD, Kothary N, Kuo WT, *et al.* Incorporating cone-beam CT into the treatment planning for yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2009 ; 20 : 606-13.

2 • van den Hoven AF, Prince JF, de Keizer B, *et al.* Use of C-Arm Cone Beam CT During Hepatic Radioembolization : Protocol Optimization for Extrahepatic Shunting and Parenchymal Enhancement. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016 ; 39 : 64-73.

3 • Kallini JR, Gabr A, Salem R, *et al.* Transarterial Radioembolization with Yttrium-90 for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Adv Ther* 2016 ; 33 : 699-714.

4 • Lewandowski RJ, Salem R. Yttrium-90 radioembolization of hepatocellular carcinoma and metastatic disease to the liver. *Semin Intervent Radiol* 2006 ; 23 : 64-72.

5 • Vilgrain V, Abdel-Rehim M, Sibert A, *et al.* Radioembolisation with yttrium-90 microspheres versus sorafenib for treatment of advanced hepatocellular carcinoma (SARAH) : study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2014 ; 15 : 474.

6 • 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.

7 • 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.

8 • 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 : 868-78.

9 • Salem R, Gabr A, Riaz A, *et al.* Institutional decision to adopt Y90 as primary treatment for hepatocellular carcinoma informed by a 1,000-patient 15-year experience. *Hepatology* 2018 ; 68 : 1429-40.

10 • Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, *et al.* Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011 ; 140 : 497-507.

11 • 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 : 1155-63.

12 • El Fouly A, Ertle J, El Dorry A, *et al.* In intermediate stage hepatocellular carcinoma : radioembolization with yttrium 90 or chemoembolization? *Liver Int* 2015 ; 35 : 627-35.

13 • Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, *et al.* A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma : chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant* 2009 ; 9 : 1920-8.

14 • Abouchaleh N, Gabr A, Ali R, *et al.* (90)Y Radioembolization for Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Thrombosis : Long-Term Outcomes in a 185-Patient Cohort. *J Nucl Med* 2018 ; 59 : 1042-8.

15 • Golfieri R, Mosconi C, Cappelli A, *et al.* Efficacy of radioembolization according to tumor morphology and portal vein thrombosis in intermediate-advanced hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2015 ; 11 : 3133-42.

16 • Gulec SA, Pennington K, Hall M, *et al.* Preoperative Y-90 microsphere selective internal radiation treatment for tumor downsizing and future liver remnant recruitment : a novel approach to improving the safety of major hepatic resections. *World J Surg Oncol* 2009 ; 7 : 6.

17 • Lewandowski RJ, Donahue L, Chokeychachaisakul A, *et al.* (90) Y radiation lobectomy : Outcomes following surgical resection in patients with hepatic tumors and small future liver remnant volumes. *J Surg Oncol* 2016 ; 114 : 99-105.

18 • Vouche M, Habib A, Ward TJ, *et al.* Unresectable solitary hepatocellular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation : multicenter radiology-pathology correlation and survival of radiation segmentectomy. *Hepatology* 2014 ; 60 : 192-201.

19 • Lewandowski RJ, Gabr A, Abouchaleh N, *et al.* Radiation Segmentectomy : Potential Curative Therapy for Early Hepatocellular Carcinoma. *Radiology* 2018 ; 287 : 1050-1058.

20 • Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, *et al.* Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma : a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 550-8.

21 • Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, *et al.* Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: A comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010 ; 138 : 52-64.

22 • Niekamp A, Abdel-Wahab R, Kuban J, *et al.* Baseline apparent diffusion coefficient as a predictor of response to liver-directed therapies in hepatocellular carcinoma. *J Clin Med* 2018 ; 7.

23 • Spreafico C, Sposito C, Vaiani M, *et al.* Development of a prognostic score to predict response to Yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. *J Hepatol* 2018 ; 68 : 724-732.

24 • Blanc-Durand P, Van Der Gucht A, Jreige M, *et al.* Signature of survival: A (18)F-FDG PET based whole-liver radiomic analysis predicts survival after (90)Y-TARE for hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2018 ; 9 : 4549-58.