

## **Avis du Comité Scientifique de l'ASN relatif à l'utilisation de microsphères marquées par de l'yttrium 90**

L'utilisation de microsphères marquées par de l'yttrium 90 (ci-après désigné « Y-90 ») est une technique de radiothérapie sélective interne (SIRT: Selective Internal Radiation Therapy), plus généralement nommée radiothérapie interne vectorisée (RIV).

Les indications thérapeutiques reconnues à ce jour sont des tumeurs hépatiques primaires ou métastatiques à un stade avancé. La technique consiste à injecter, à l'aide d'un cathéter, au plus près de la tumeur des microsphères d'Y-90 qui vont s'accumuler dans les vaisseaux intra-tumoraux ; les particules  $\beta$ -émises par l'Y-90 vont donc irradier sélectivement la tumeur, en limitant l'exposition des tissus sains. Cette technique est nommée radio-embolisation.

Le traitement est bien toléré et son efficacité se traduit principalement par une nette amélioration de la qualité de vie des patients. Cette activité est en développement et l'application à d'autres localisations tumorales est envisagée.

Toutefois, c'est une activité à risque pour les patients et les travailleurs. C'est particulièrement important pour les patients car l'activité injectée est élevée (chiffrée en GBq) et la dose, délivrée en une seule fois, est comprise entre 100 et plus de 200 Gy selon le type de microsphères. Il est donc important que les microsphères d'Y-90 soient injectées au plus près de la tumeur. Pour les professionnels, le risque principal est, lors de l'injection, celui de projections accidentelles de liquide radioactif et donc d'une contamination importante du personnel soignant et du local.

C'est notamment à la suite de la déclaration de plusieurs évènements significatifs de radioprotection que le Comité scientifique a été sollicité sur ce sujet.

### Propositions de recommandations de recherche

L'utilisation de microsphères marquées à l'Y-90 est une pratique courante de RIV, les propositions d'axes de recherches à développer concernent des aspects fondamentaux qui permettraient d'améliorer la pratique de la RIV :

- Encourager la poursuite des recherches pour améliorer l'évaluation dosimétrique sur la base des techniques d'imagerie ;
- Promouvoir des travaux visant à évaluer la possibilité de définir des conditions de réalisation d'une dosimétrie "personnalisée " simplifiée afin qu'elle soit effectuée pour tous les patients ;
- Promouvoir la poursuite des recherches pour identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques (autre radionucléide...);
- Soutenir les programmes de recherche visant à identifier les patients répondeurs et les non-répondeurs;
- Encourager le renforcement des interactions entre les établissements mettant en œuvre les mêmes approches thérapeutiques.

Pour les microsphères marquées à l'Y-90 :

- inciter à l'évaluation de la contribution respective de l'irradiation et de l'embolisation dans l'effet thérapeutique ;
- Inciter à la réalisation d'une inter-comparaison des différents logiciels de dosimétrie ;
- Soutenir la poursuite des travaux de recherche visant à une meilleure estimation de l'hétérogénéité de fixation ;
- Inciter à l'identification de la(des) cause(s) de la différence de dose "seuil d'efficacité" qui est environ 2 fois plus élevée pour TheraSphere que pour SIR-Spheres : effet embolisation plus importante pour les SIR-Sphères, distribution plus hétérogène des TheraSphere, modèle dosimétrique utilisé...

### Autres recommandations

Par ailleurs, le comité scientifique souhaite formuler d'autres recommandations, sans lien direct avec les programmes de recherche, mais qui lui semblent importantes :

- Promouvoir, autant que possible, une harmonisation/standardisation des méthodes de calculs dosimétriques avec une estimation des incertitudes et une validation des logiciels dosimétriques ;
- Contribuer à l'amélioration des essais cliniques en les conditionnant à la réalisation d'une évaluation dosimétrique de qualité ;
- Encourager à la réalisation d'un bilan, à l'échelle de la France, du traitement par microsphères marqués à l'Y-90 : nombre de patients traités, type(s) de microsphères utilisé(s), méthodologie(s) pour déterminer la dose à administrer, imagerie post-thérapeutique, et participer aux éventuels groupes de travail ;
- Renforcer les aspects relatifs à la radioprotection des patients dans les demandes d'autorisation, par exemple en demandant :
  - Un document indiquant les modalités suivant lesquelles sont déclinés localement le principe d'optimisation et l'information des patients ;
  - Le suivi des formations des professionnels à la radioprotection des patients ;
- Appliquer le principe d'optimisation prescrit, pour les expositions de patients à des fins radiothérapeutiques, dans l'article R1333-62 (version en vigueur depuis 2018) du Code de la santé publique : "Pour les actes de radiothérapie externe, de curiethérapie et de radiothérapie interne vectorisée, les expositions des tissus et organes visés par le rayonnement sont évaluées et planifiées au cas par cas, en maintenant au niveau le plus faible possible les doses reçues par les organes et tissus autres que ceux faisant directement l'objet du rayonnement tout en atteignant l'objectif thérapeutique de l'exposition. La mise en œuvre de l'exposition est contrôlée à chaque étape de l'exposition dans le cadre de procédures décrites dans le système d'assurance de la qualité.", transposition en droit français de l'obligation d'optimisation décrite dans l'article 56 de la directive 2013/59/EURATOM.

Les sociétés savantes et professionnelles compétentes pourraient être incitées à rédiger une charte des bonnes pratiques pour tous les actes de RIV, indiquant, en particulier, les cas où une dosimétrie personnalisée n'est pas indispensable (radiothérapie palliative...) ou pas possible du fait du radionucléide, du mode d'administration...

# **Avis du Comité Scientifique de l'ASN relatif à l'utilisation de microsphères marquées par de l'yttrium 90**

## **Annexe**

L'utilisation de microsphères marquées par de l'yttrium 90 (ci-après désigné Y-90 ou <sup>90</sup>Y) est une technique de radiothérapie sélective interne (SIRT: Selective Internal Radiation Therapy), plus généralement appelée radiothérapie interne vectorisée (RIV), qui permet une irradiation ciblée sur la tumeur en limitant l'exposition des tissus sains, ce qui lui octroie des perspectives de fort développement.

Cette approche thérapeutique est très intéressante, mais c'est une pratique complexe avec des risques d'incidents, voire d'accidents, en particulier, parce qu'une dose très élevée, de 100 Gy à plus de 200 Gy, est délivrée en une seule fois. Le comité scientifique a d'ailleurs été sollicité par l'ASN car plusieurs événements significatifs de radioprotection (patients et travailleurs) ont été déclarés.

Ce traitement est appliqué depuis de nombreuses années dans plusieurs établissements de soins publics et privés (à titre indicatif, ce traitement est mis en œuvre dans une quinzaine d'établissements de soins dépendant de la Division de Paris de l'ASN). Les microsphères marquées à l'Y-90 ne sont donc pas considérées comme un nouveau traitement (cf. le rapport d'expertise, rédigé par l'IRSN à la demande de l'ASN, sur les "Nouveaux radionucléides en médecine nucléaire). Les axes de recherches qui pourraient être développés ne sont donc pas en relation avec le développement d'un nouveau produit.

### **Principe thérapeutique**

Le principe est la radio-embolisation.

Il y a 2 sources d'irrigation sanguine du foie : l'artère hépatique et la veine porte. L'approche thérapeutique d'embolisation (chimio et radio-embolisation) est basée sur le fait que la vascularisation des tumeurs hépatiques provient davantage de l'artère hépatique alors que l'apport de sang au foie sain provient principalement de la veine porte.

Les microsphères radio-marquées sont injectées au niveau des vaisseaux irriguant la tumeur, à l'aide d'un cathéter monté par voie fémorale. Cela va entraîner une embolisation des micro-vaisseaux dans la tumeur, ce qui va provoquer une accumulation du radionucléide dans la tumeur et donc une irradiation localisée car l'yttrium 90 est principalement un émetteur  $\beta$ -

	<sup>90</sup> Y (période = 64,1 h)	
Rayonnement	$\beta^-$ ( $\approx 100\%$ ) Energie max : 2,28 MeV (moy : 0,94 MeV) Parcours dans l'eau (équivalent tissus mous) max : 11 mm (moy : 2,5 mm) Parcours dans le plexiglas $\approx 1$ cm	$e^-e^+$ ( $\approx 0,003\%$ )  $e^+ \rightarrow$ photons d'annihilation

L'embolisation va également entraîner un défaut d'oxygénation qui est néfaste pour la tumeur mais peut également entraîner une diminution de la radiosensibilité des cellules tumorales qui dépend de la pression partielle en oxygène.

### Produits commercialisés

Deux types de microsphères radio-marquées sont disponibles :

	<b>SIR-Spheres</b>	<b>TheraSphere™</b>
Fabricant	SIRTEX	Boston Scientific
Matériel	Résine biocompatible	Verre biocompatible
Diamètre	20-60 $\mu\text{m}$	20-30 $\mu\text{m}$
Nombre de microsphères / 3 GBq	40 à 80 millions	1,2 millions
Activité / microsphère	50 Bq	2500 Bq
Marquage par l'Y-90	En surface de la microsphère	Dans la masse de la microsphère

La société Sirtex est détenue par China Grand Pharmaceutical and Healthcare Holdings Ltd. / CDH Genetech Ltc. et son siège social est aux USA.

Boston Scientific est une société anonyme avec appel public à l'épargne. Son siège social est à Natick (Etats-Unis).

Ces microsphères radio-marquées sont classées comme dispositifs médicaux et non comme médicaments radio-pharmaceutiques, elles ne sont donc pas soumises à une autorisation de mise sur le marché (AMM), mais disposent d'un marquage CE.

On les qualifie de dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA).

Comparaison entre les 2 types de microsphères :

	<b>SIR-Spheres</b>	<b>TheraSphere™</b>
Conditionnement	Activité d'un flacon permettant de traiter 2 ou 3 patients → manipulations pour préparer l'activité à injecter pour chaque patient	Monodose (1 patient)
Administration (temps de perfusion)	Faible activité par microsphère → nombre très élevé de microsphères injectées → risque de blocage dans cathéter et durée d'injection environ 20 min → risque de déplacement du cathéter	Volume < 1 ml → très rapide (~ 0,5 min)
Exposition des travailleurs	- Enceinte en plexiglas de conception assez rudimentaire - Préparation des solutions à injecter - Durée d'injection ~20 min - Risque de projection si cathéter bouché	- Enceinte en plexiglas bien conçue - Monodose (pas de préparation) - Injection brève
Patients	Douleurs possibles car ischémie brutale (l'effet embolisation est important du fait du nombre élevé de microsphères administrées)	
Dose "seuil d'efficacité"	100 à 120 Gy	Environ 200 Gy
Élimination urinaire	Oui	

Le coût d'un flacon, comparable pour les 2 produits, est d'environ 13 000 €.

L'élimination urinaire d'Y-90 après injection de SIR-Spheres suggère la présence d'Y-90 libre, dont le métabolisme dans l'organisme serait celui de l'yttrium. D'après la fiche IRSN-INRS sur l'Y-90, "De la fraction transférée au sang, environ un quart est excrété tandis que la majeure partie est retenue dans le squelette (50 %) et dans le foie (15 %), les 10 % restant retenus dans les autres organes."

L'exposition, qui serait due à de l'Y-90 libre, n'est pas souhaitable ; toutefois, les risques sanitaires qui pourraient en résulter sont faibles compte tenu des indications thérapeutiques (patients adultes avec un premier cancer à un stade avancé).

## **Indications**

SIR-Spheres (cf. avis de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé adopté le 24 mai 2022 sur le renouvellement et la modification des conditions d'inscription) :

- Traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires non résécables répondant à certains critères (stade du cancer...)
- Métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique

TheraSphere (arrêté du 20 mars 2020) :

- Traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires répondant à certains critères,
- Métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique
- Traitement palliatif des cholangiocarcinomes intrahépatiques naïfs

Date de fin de prise en charge : 1er janvier 2024

Une des conditions de l'indication thérapeutique est que l'état général du patient soit relativement bien conservé. D'autres critères doivent être respectés (fonction hépatique préservée, pas de localisation extra-hépatique, pas d'envahissement majeur du foie...). Il est bien sûr indispensable que la tumeur puisse être ciblée par voie artérielle.

Les indications et contre-indications thérapeutiques sur le plan générique sont du ressort de la Haute autorité de santé (HAS) et la décision pour chaque patient est prise lors de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) regroupant des radiologues interventionnels, médecins nucléaires, physiciens médicaux, hépatologues...

## **Résultats des essais cliniques**

Plusieurs essais cliniques ont été menés en France et à l'étranger pour évaluer l'efficacité de l'injection de microsphères marquées à l'Y-90, en traitement seul ou associé à la chimiothérapie.

L'effet le plus notable est une amélioration nette de la qualité de vie des patients, plus qu'une augmentation de survie. La tolérance au traitement est considérée comme bonne, et même meilleure par rapport à d'autres protocoles thérapeutiques, lorsque les critères d'indication sont respectés et lorsque l'injection des SIR-Spheres est lente pour éviter la douleur.

Dans certains cas, la réduction du volume tumoral permet ensuite une résection chirurgicale.

Les résultats de ces essais ne remettent pas en cause la radio-embolisation ; d'autres indications thérapeutiques sont même envisagées.

La HAS base la reconnaissance, en termes de remboursement par la Sécurité sociale, des indications et leurs éventuelles évolutions sur l'analyse des résultats des essais cliniques.

## **Application en clinique**

### Protocole

Le protocole comporte 2 étapes, une étape diagnostic avec l'injection de macro-agrégats d'albumine marqués par du  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAA) et une étape thérapeutique avec l'injection de microsphères marquées à l'Y-90 :

- **La première étape** ("work-up") consiste d'abord en une angiographie, basée sur l'utilisation de produit de contraste, afin de visualiser la vascularisation de la tumeur et du foie. En effet, il y a de grandes variabilités anatomiques et parfois, plusieurs voies d'injection sont nécessaires pour l'administration des MAA et des microsphères.

Une solution de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA est injectée lorsque la position optimale du cathéter est déterminée. Le  $^{99m}\text{Tc}$  (période  $\approx 6$  h) est un émetteur  $\gamma$  ce qui permet de faire une scintigraphie et donc de réaliser une cartographie de la fixation du radionucléide (les MAA, bien que de nature très différente et de diamètre plus variable, sont supposés reproduire le comportement des microsphères). L'objectif est de confirmer l'indication thérapeutique (fixation importante et relativement homogène sur l'ensemble de la tumeur, fixation nulle ou faible dans le foie sain, absence de shunt digestif ou de shunt hépato-pulmonaire important, absence de fixation extra-hépatique,...) et de faire éventuellement une estimation dosimétrique pour déterminer l'activité d'Y-90 à injecter.

- **La deuxième étape**, après un intervalle de temps de 2 semaines au maximum, consiste en l'administration des microsphères marquées à l'Y-90. Il est essentiel que les conditions d'injection soient identiques à celles du work-up, ce qui est vérifié par une angiographie. La mesure de l'activité résiduelle dans le flacon et le matériel d'injection permet d'évaluer l'activité réellement administrée.

La cartographie de la fixation de l'Y-90 après administration des microsphères est très importante et doit être comparée à celle réalisé à l'aide de  $^{99m}\text{Tc}$  car la position du cathéter peut être différente entre le work-up et l'injection et les caractéristiques des MAA et des microsphères sont différentes<sup>1</sup>. De plus, cela peut permettre une dosimétrie rétrospective.

---

<sup>1</sup> L'utilisation de microsphères marquées par de l'holmium 166 qui émet des  $\beta$ - (permettant une application thérapeutique) et des  $\gamma$  (permettant la réalisation de scintigraphie) est envisagée mais cela complique la protection des travailleurs et l'administration de microsphères à une étape de planification pourrait modifier les flux sanguins.



Toutefois, la détection extra-corporelle de la fixation de l' $^{90}\text{Y}$  est difficile parce que basée :

- soit sur la réalisation de scintigraphie avec le rayonnement de freinage (spectre continu) produit par interactions des  $\beta^-$  dans le corps humain mais, compte tenu de la composition du corps humain (noyaux légers : C, O, H, N...) le rendement est faible ;
- soit sur la réalisation de scintigraphie ou de tomographie par émission de positons (TEP) avec les photons d'annihilation (monoénergétiques) produits par les  $e^+$  mais le taux d'émission par désintégration est extrêmement faible.

Dans les 2 cas, le temps de comptage doit être suffisamment long pour avoir une image satisfaisante.

La qualité de l'image est meilleure en TEP qu'en scintigraphie, mais tous les services de médecine nucléaire n'ont pas un appareil TEP et la charge d'utilisation de ces appareils est souvent très élevée.

Durant le work-up ou l'injection de microsphères, l'utilisation de cathéter peut induire l'apparition de spasme vasculaire compliquant l'injection.

La dextérité du radiologue interventionnel qui pratique les injections est cruciale car elle conditionne l'indication thérapeutique à la première étape et l'efficacité du traitement à la deuxième. Elle est d'autant plus essentielle qu'en cas d'administration erronée dans des tissus/organes autres que la tumeur, le traitement des conséquences ne peut être au mieux que symptomatique.

Dans les arrêtés relatifs à la prise en charge par la sécurité sociale du traitement par des microsphères- $^{90}\text{Y}$ , une des conditions de mise en œuvre de cette technique par un centre est que l'équipe comprenne "... un radiologue interventionnel ayant l'expertise de l'embolisation hépatique en cancérologie,..." , sans que soit précisé comment cette compétence est validée.

### Dose délivrée

Dans le cas d'applications thérapeutiques, il y a 2 risques, celui de surdosage avec des effets secondaires potentiellement graves et celui de sous-dosage avec une irradiation inefficace et une éventuelle perte de chance pour le patient.

Pour la radiothérapie externe et la curiethérapie, la dose à délivrer est planifiée pour chaque patient.

Pour le traitement par microsphères marquées à l' $^{90}\text{Y}$ , il y a deux approches :

- administration d'une activité déterminée approximativement,
- dosimétrie personnalisée.

Dans la première approche simple à mettre en œuvre, la valeur d'activité à administrer peut être déterminée à partir du rapport volume tumeur / volume du foie et modulée selon l'importance du shunt hépato-pulmonaire, cette technique est en principe abandonnée car trop approximative. Ce calcul peut être affiné par la prise en compte de la surface corporelle (méthode BSA pour Body Surface Area), en

considérant qu'elle est proportionnelle au volume du foie. La dose à la tumeur est estimée à l'aide du modèle dosimétrique du MIRD (Medical internal radiation dose) en supposant que toute l'activité administrée est fixée dans le volume perfusé.

**La dosimétrie personnalisée**, qui est plus complexe, nécessite des moyens humains et matériels importants, ce qui pourrait limiter sa mise en œuvre dans certains centres. Elle comporte deux étapes, la première permet de déterminer l'activité à administrer et la deuxième, après administration des microsphères, permet de contrôler les doses administrées :

- **La dosimétrie prévisionnelle** s'appuie sur une cartographie de fixation du  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, relativement simple à obtenir car le  $^{99m}\text{Tc}$  est le radionucléide le plus utilisé en diagnostic hors TEP. Par contre, pour évaluer l'activité d' $^{90}\text{Y}$  à injecter, il faut identifier le(les) volume(s) à traiter et convertir en activité l'intensité de fixation des  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA sur l'image scintigraphique, ce qui suppose une calibration. Le modèle dosimétrique du MIRD permet de calculer l'activité maximale qui peut être administrée, tout en respectant la dose maximale tolérable au foie sain et aux poumons pour éviter les effets secondaires (modèle à partition).

Différents logiciels de dosimétrie sont mis à disposition des professionnels de santé, mais ils sont considérés comme des boîtes noires par les utilisateurs.

- **La dosimétrie rétrospective** permet de vérifier la dose effectivement délivrée par l' $^{90}\text{Y}$  à la tumeur, au foie sain et aux poumons. Elle doit être réalisée dans de bonnes conditions : cartographie de la fixation par TEP plutôt que par scintigraphie et temps de comptage suffisant pour une image de qualité.

La dosimétrie est un élément essentiel en radiothérapie car la dose délivrée à la tumeur conditionne l'efficacité thérapeutique et la dose délivrée au foie sain et aux organes radiosensibles conditionne l'apparition d'effets secondaires.

Les résultats peu concluants de certaines études cliniques pourraient être dus à une estimation erronée de la dose délivrée à la tumeur. De plus, il est souhaitable de déterminer les histogrammes dose-volume et réaliser une dosimétrie 3D car de nombreuses études ont mis en évidence une grande hétérogénéité de distribution des microsphères dans les tissus.

La dose "seuil d'efficacité" est considérée égale à environ 200 Gy pour les microsphères TheraSphere et de 100 à 120 Gy pour les SIR-Spheres.

Dans les arrêtés relatifs au remboursement par la sécurité sociale du traitement par des microsphères- $^{90}\text{Y}$ , la mise en œuvre de la technique, aussi bien SIR-Spheres que TheraSphere, est conditionnée par la présence d'une équipe multidisciplinaire comprenant : un médecin nucléaire, un radiologue interventionnel ayant l'expertise de l'embolisation hépatique en cancérologie, un radiophysicien et un

radiopharmacien. Les compétences réunies permettent la réalisation d'une vraie dosimétrie, donc avec une réelle estimation de la dose reçue.

Les 4 services de médecine nucléaire contactés par le comité scientifique (Centre E. Marquis, hôpital Beaujon, Institut Gustave Roussy, CHU de Poitiers) ont déclaré effectuer une dosimétrie personnalisée. Qu'en est-il dans les autres centres ?

A la dose délivrée par les microsphères radio-marquées, il faut ajouter celles dues aux :

- actes de radiologie interventionnelle (angiographies, positionnement du cathéter) ;
- tomodensitométries (TDM) car l'image fonctionnelle, obtenue par scintigraphie ou TEP et traduisant la localisation et l'intensité de fixation des radionucléides, doit être associée à une image anatomique obtenue par TDM (même si, dans ce cas, l'exposition peut être réduite puisque ces examens n'ont pas pour objectif un diagnostic) ;
- <sup>99m</sup>Tc-MAA injectés, dose qui est faible comparativement à celle délivrée par les microsphères marquées à l'Y-90.

### **Autorisation ASN**

La détention et l'utilisation de microsphères marquées à l'Y-90 doivent être autorisées par l'ASN. Le formulaire de demande d'autorisation est standard pour toutes les activités de médecine nucléaire. Il est basé principalement sur les dispositions permettant d'assurer la radioprotection des travailleurs et de la population : gestion des sources et des effluents et déchets radioactifs, analyse des postes de travail, zonage radiologique, présence de conseiller(s) en radioprotection et de professionnel(s) de santé, prévention des actes de malveillance, ...

Pour la radioprotection des patients, les exigences, plus limitées, sont en termes de qualification des professionnels et d'organisation de la physique médicale de l'établissement<sup>2</sup>.

Les inspections permettent de vérifier les dispositions prises pour la radioprotection des travailleurs, des patients et de la population, en particulier la préparation à la gestion d'incidents et d'accidents.

---

<sup>2</sup> "Dispositions concourant à la radioprotection des patients

Les pièces A30 et A31 sont à transmettre pour chaque physicien médical et chaque radiopharmacien concerné par l'activité

<sup>2</sup> "Dispositions concourant à la radioprotection des patients

Les pièces A30 et A31 sont à transmettre pour chaque physicien médical et chaque radiopharmacien concerné par l'activité

A30- Un document attestant de la qualification du physicien médical (diplôme, notification d'agrément ou autorisation d'exercice délivrée par le préfet).

A31- Un document attestant de la qualification du radiopharmacien.

A32- Le document décrivant l'organisation de la physique médicale de l'établissement."

### Propositions de recommandations de recherche

L'utilisation de microsphères marquées à l'Y-90 est une pratique courante de RIV, les propositions d'axes de recherches à développer concernent des aspects fondamentaux qui permettraient d'améliorer la pratique de la RIV:

- Encourager la poursuite des recherches pour améliorer l'évaluation dosimétrique sur la base des techniques d'imagerie;
- Promouvoir des travaux visant à évaluer la possibilité de définir des conditions de réalisation d'une dosimétrie "personnalisée " simplifiée afin qu'elle soit effectuée pour tous les patients;
- Promouvoir la poursuite des recherches pour identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques (autre radionucléide...);
- Soutenir les programmes de recherche visant à identifier les patients répondeurs et les non-répondeurs;
- Encourager le renforcement des interactions entre les établissements mettant en œuvre les mêmes approches thérapeutiques.

Pour les microsphères marquées à l'Y-90 :

- inciter à l'évaluation de la contribution respective de l'irradiation et de l'embolisation dans l'effet thérapeutique;
- Inciter à la réalisation d'une inter-comparaison des différents logiciels de dosimétrie ;
- Soutenir la poursuite des travaux de recherche visant à une meilleure estimation de l'hétérogénéité de fixation ;
- Inciter à l'identification de la(des) cause(s) de la différence de dose "seuil d'efficacité" qui est environ 2 fois plus élevée pour TheraSphere que pour SIR-Spheres : effet embolisation plus importante pour les SIR-Sphères, distribution plus hétérogène des TheraSphere, modèle dosimétrique utilisé...

### Autres recommandations

Par ailleurs, le comité scientifique souhaite formuler d'autres recommandations, sans lien direct avec les programmes de recherche, mais qui lui semblent importantes :

- Promouvoir, autant que possible, une harmonisation/standardisation des méthodes de calculs dosimétriques avec une estimation des incertitudes et une validation des logiciels dosimétriques ;
  - Contribuer à l'amélioration des essais cliniques en les conditionnant à la réalisation d'une évaluation dosimétrique de qualité ;
  - Encourager à la réalisation d'un bilan, à l'échelle de la France, du traitement par microsphères marquées à l'<sup>90</sup>Y : nombre de patients traités, type(s) de microsphères utilisé(s), méthodologie(s) pour déterminer la dose à administrer, imagerie post-thérapeutique, et participer aux éventuels groupes de travail ;
  - Renforcer les aspects relatifs à la radioprotection des patients dans les demandes d'autorisation, par exemple en demandant :
    - Un document indiquant les modalités suivant lesquelles sont déclinés localement le principe d'optimisation et l'information des patients ;
    - Le suivi des formations des professionnels à la radioprotection des patients;
  - Appliquer le principe d'optimisation prescrit, pour les expositions de patients à des fins radiothérapeutiques, dans l'article R1333-62 (version en vigueur depuis 2018) du Code de la santé publique : "Pour les actes de radiothérapie externe, de curiethérapie et de radiothérapie interne vectorisée, les expositions des tissus et organes visés par le rayonnement sont évaluées et planifiées au cas par cas, en maintenant au niveau le plus faible possible les doses reçues par les organes et tissus autres que ceux faisant directement l'objet du rayonnement tout en atteignant l'objectif thérapeutique de l'exposition. La mise en œuvre de l'exposition est contrôlée à chaque étape de l'exposition dans le cadre de procédures décrites dans le système d'assurance de la qualité.", transposition en droit français de l'obligation d'optimisation décrite dans l'article 56 de la directive 2013/59/EURATOM.
- Les sociétés savantes et professionnelles compétentes pourraient être incitées à rédiger une charte des bonnes pratiques pour tous les actes de RIV, indiquant, en particulier, les cas où une dosimétrie personnalisée n'est pas indispensable (radiothérapie palliative...) ou pas possible du fait du radionucléide, du mode d'administration...

### **Sources d'informations**

Ce document a été élaboré à partir de la fiche de synthèse rédigée par l'ASN, de bilans bibliographiques, d'entretiens avec un expert dans le domaine de l'exposition interne à l'IRSN et des professionnels de santé dans 3 établissements de référence dans l'utilisation de ces microsphères radio-marquées et une mise en situation, ainsi que d'échanges avec des professionnels de santé d'un CHU.

### Entretiens

16/03/2021 : réunion avec David Broggio - chef du Laboratoire de dosimétrie interne de l'IRSN

27/05/2021 : réunion avec Carole Mazelier - chargée d'affaires à la Division de Paris de l'ASN (précédemment manipulatrice d'électroradiologie médicale (MERM) en médecine nucléaire à l'Institut Gustave Roussy)

23/06/2021 : réunion avec le Dr Y. Rolland - radiologue interventionnel au Centre Eugène Marquis de Rennes

12/07/2021 : réunion avec la Pr V. Vilgrain<sup>3</sup> - responsable du service d'imagerie à l'Hôpital Beaujon

Mai 2022 : échanges avec le Pr R. Perdrisot - responsable du service de médecine nucléaire-, Dr Claire Latappy - assistante des Hôpitaux universitaires - et Christelle Gallais - radiophysicienne, secteur imagerie - CHU Poitiers

### Mise en situation

19/10/2021 : A l'Institut Gustave Roussy, quelques membres du Comité Scientifique ont pu assister à un work-up sur un patient déjà traité une première fois par radio-embolisation : pose du cathéter et injection de <sup>99m</sup>Tc-MAA en service de radiologie, scintigraphie et évaluation dosimétrique en service de médecine nucléaire, avec des échanges avec Pr T. de Baere (chef de service d'imagerie thérapeutique), Dr L. Tselikas et Dr C. Roux (radiologues interventionnels), Dr C. Garcia (médecin nucléaire), des physiciens médicaux et des MERM.

### Références bibliographiques

Arrêté du 1<sup>er</sup> mars 2019 portant modification des conditions d'inscription des microsphères d'Yttrium-90 SIR-SPHERES de la société SIRTEX MEDICAL EUROPE GmbH inscrit au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale [https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=lTP5GYr1CM-kwqAXJBzihLLRPUtKNSw\\_DzSHjt1DoHk=](https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=lTP5GYr1CM-kwqAXJBzihLLRPUtKNSw_DzSHjt1DoHk=)

Arrêté du 20 mars 2020 portant modification des conditions d'inscription des microsphères d'Yttrium-90 THERASPHERE du groupe BTG International inscrits au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale

---

<sup>3</sup> Le projet de recherche hospitalo-universitaire OPERANDI, coordonné par la Pr Valérie Vilgrain, a obtenu, du programme Investissements d'Avenir, une contribution de plus de 8,5 M€ sur un budget total de près de 26 M€. L'objectif de ce projet est l'optimisation et l'amélioration de l'efficacité des thérapies ciblées par radionucléides dans les cancers digestifs par imagomics. <https://hupnvs.aphp.fr/rhu-operandi/>

[https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id= bhGSZpQEI4f\\_HjbyCJsdArdqDgSPcexM8tJlO8cYec](https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id= bhGSZpQEI4f_HjbyCJsdArdqDgSPcexM8tJlO8cYec)

≡

Avis adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (HAS) le 24 mai 2022 : SIR-SPHERES - Microsphères d'Yttrium 90 - Renouvellement et modification des conditions d'inscription

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6667\\_SIR-SPHERES\\_\(6667\).pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6667_SIR-SPHERES_(6667).pdf)

Drescher R. *et al.* Renal and Intestinal Excretion of <sup>90</sup>Y and <sup>166</sup>Ho After Transarterial Radioembolization of Liver Tumors. *American Journal of Roentgenology* 214: 1158-1164, 2020

Edeline J. *et al.* Chimioembolisation et radioembolisation dans le carcinome hépatocellulaire. *La Lettre de l'Hépatogastroentérologue*, 2017

El Fouly A. Radioembolization of Yttrium 90 Glass Microspheres in Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Thèse, Faculty of Medicine Ain Shams University, 2010

Formulaire ASN (AUTO-MED-MEDNU) : "Demande d'autorisation de détention et d'utilisation de radionucléides et d'appareils électriques émettant des rayonnements ionisants pour une activité de médecine nucléaire et/ou de diagnostic en biologie médicale incluant la recherche impliquant la personne humaine"

<https://www.asn.fr/content/download/50930/file/AUTO-MED-MEDNU.pdf>

Garin E. *et al.* Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *The Lancet – Gastroenterology et Hepatology* 6: 17-29, 2021

[IAEA. Medical Physics Staffing Needs in Diagnostic Imaging and Radionuclide Therapy: An Activity Based Approach, 2018](#)

[IAEA. Roles and Responsibilities, and Education and Training Requirements for Clinically Qualified Medical Physicists, 2013](#)

INRS-IRSN – Fiche Y-90 (<https://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ED/TI-ED-4310/ed4310.pdf>)

IRSN - Rapport d'expertise sur les nouveaux radionucléides en médecine nucléaire (3 parties), 2021

[https://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports\\_expertise/radioprotection-homme/Pages/Nouveaux-radionucleides-medecine-nucleaire-pour-actes-diagnostique-ou-therapeutique.aspx](https://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports_expertise/radioprotection-homme/Pages/Nouveaux-radionucleides-medecine-nucleaire-pour-actes-diagnostique-ou-therapeutique.aspx)

Kalfrouni M. Relation dose-effet et optimisation de la dosimétrie en radiothérapie interne sélective du carcinome hépatocellulaire. Thèse en Biologie Santé - U. de Montpellier, 2019

- Kappadath S. *et al.* Hepatocellular Carcinoma Tumor Dose Response After  $^{90}\text{Y}$ -radioembolization With Glass Microspheres Using  $^{90}\text{Y}$ -SPECT/CT-Based Voxel Dosimetry. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* 102 (2), 451-461, 2018
- Kim S.P., Claire Cohalanb C., Neil Kopekc N., Shirin A. Enger S.A. A guide to  $^{90}\text{Y}$  radioembolization and its dosimetry. *Physica Medica* 68, 132-145, 2019
- Knešaurek K. Comparison of posttherapy  $^{90}\text{Y}$  positron emission tomography/computed tomography dosimetry methods in liver therapy with  $^{90}\text{Y}$  microspheres. *World Journal of Nuclear Medicine* 9:359-65, 2020
- Loffroy R. *et al.* Short-term Safety and Quality of Life Outcomes Following Radioembolization in Primary and Secondary Liver Tumours: a Multi-centre Analysis of 200 Patients in France. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 44: 36-49, 2021
- Petitguillaume A. Dosimétrie Monte Carlo personnalisée pour la planification et l'évaluation des traitements de radiothérapie interne : développement et application à la radiothérapie interne sélective (SIRT). Thèse de Physique, U. Paris Sud, 2014
- Saini A. History and Evolution of Yttrium-90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma. *J. of Clinical Medicine*, 8, 55, 2019
- Subreville C. Apport de la dosimétrie personnalisée dans l'adaptation de la posologie d'une radiothérapie interne sélective: étude rétrospective des patients traités par microsphères marquées à l'yttrium-90. Thèse de Pharmacie - U. de Bordeaux, 2019