

Unité d'évaluation des technologies et
des modes d'intervention en santé (UETMIS)

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

L'YTTRIUM-90 DANS LA PRISE EN CHARGE DE CARCINOMES HÉPATOCELLULAIRES

Note de synthèse

Préparée par

Imane Hammana
Luigi Lepanto



Février 2020

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Ce document est également offert en format PDF sur le site Web du CHUM.

Auteurs : Imane Hammana, Ph. D.
Luigi Lepanto, M.D., M. Sc., FRCP (C)

Pour se renseigner sur cette publication ou sur toute autre activité de l'UETMIS, s'adresser à :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS)
Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Bureau 4902
1001, rue Saint-Denis
Montréal (Québec) H2X 3H9
Téléphone : 514 890-8000, poste 36132
Télécopieur : 514 412-7460
Courriel : detmis.chum@ssss.gouv.qc.ca

Comment citer ce document :

« Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS). Centre hospitalier de l'Université de Montréal. *L'Yttrium-90 dans la prise en charge de carcinomes hépatocellulaires*. Note de synthèse. Préparée par Imane Hammana et Luigi Lepanto. Février 2020 ».

ISBN 978-2-89528-132-0

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|----|
| TABLE DES MATIÈRES | 3 |
| MISSION..... | 4 |
| ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES | 5 |
| AVANT-PROPOS..... | 6 |
| 1 INTRODUCTION..... | 7 |
| 1.1 Rappel physiologique et technique | 7 |
| 1.2 Question de recherche | 7 |
| 1.3 Les objectifs | 8 |
| 2 MÉTHODOLOGIE | 8 |
| 2.1 Recherche bibliographique..... | 8 |
| 2.2 Sélection des études..... | 8 |
| 2.3 Évaluation de la qualité des études..... | 8 |
| 3 ÉTUDES SÉLECTIONNÉES..... | 8 |
| 3.1 Rapports d'agences..... | 9 |
| 3.1.1 Le rapport du CADTH 2016 [15]..... | 9 |
| 3.1.2 Le rapport Nice 2016 : TheraSphere for treating operable and inoperable hepato-cellular carcinoma, 2016, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016 #39} | 9 |
| 3.2 Revues systématiques | 9 |
| 3.2.1 La revue systématique de Yi Yang et coll., 2018 [6] | 9 |
| 3.2.2 La revue systématique du groupe Cochrane publiée en 2016 [2]..... | 9 |
| 3.2.3 La revue systématique de Pyeong Hwa Kim, 2018 [17]..... | 10 |
| 3.2.4 La revue systématique de Richard Finn et coll., 2018 [18]..... | 10 |
| 3.3 Les études contrôlées à répartition aléatoire..... | 10 |
| 3.3.1 L'étude SARAH, décembre 2017 [4]..... | 10 |
| 3.4 Résultats | 11 |
| 4 DISCUSSION ET CONCLUSION..... | 14 |
| 5 ÉTUDES EN COURS | 15 |
| 6 RÉFÉRENCES..... | 16 |
| ANNEXE 1 : STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE | 19 |
| ANNEXE 2 : CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION | 19 |
| ANNEXE 3 : DONNÉES DES RÉSULTATS DES ÉTUDES CADTH 2016 [16] | 20 |
| Tableau 1 - Caractéristiques des microbilles chargées Y ⁹⁰ [9]..... | 7 |

MISSION

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) a pour mission de conseiller les décideurs du CHUM dans leurs choix de technologies et de modes d'intervention en santé, en basant sa méthodologie sur les données probantes, les pratiques les plus efficaces dans le domaine de la santé et l'état des connaissances actuelles. En outre, en conformité avec la mission universitaire du CHUM, elle travaille à diffuser les connaissances acquises au cours de ses évaluations, tant au sein de la communauté du CHUM qu'à l'extérieur, contribuant ainsi à l'implantation d'une culture d'évaluation et d'innovation.

En plus de s'associer aux médecins, aux pharmaciens, aux membres du personnel infirmier et aux autres professionnels du CHUM, l'UETMIS travaille de concert avec la communauté de pratique. Cette dernière est composée des unités d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé des autres centres hospitaliers universitaires, de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) ainsi que du Réseau universitaire intégré de santé de l'Université de Montréal (RUIS de l'UdeM).

L'UETMIS participe également au processus permanent d'amélioration continue de la performance clinique. Elle travaille de concert avec l'équipe de la gestion de l'information à élaborer des tableaux de bord permettant une évaluation critique et évolutive des secteurs d'activités cliniques. L'UETMIS propose des pistes de solution, contribuant à accroître la performance clinique par une analyse des données probantes et des lignes directrices cliniques, de même que des pratiques exemplaires. Cette démarche est réalisée en collaboration avec les gestionnaires (administratifs et cliniques).

Divulgence de conflit d'intérêts

Aucun conflit à signaler

ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

| | |
|------|---------------------------------------|
| EHS | Métastases extrahépatiques |
| EI | Incidence des événements indésirables |
| PVTT | Thrombose de la veine porte |
| TACE | Chimioembolisation |
| TARE | Radiothérapie transartérielle |
| TTP | Temps avant progression |
| Y-90 | Yttrium-90 |

AVANT-PROPOS

Si la chirurgie, lorsqu'elle est possible, reste le traitement le plus efficace prouvé pour réduire le risque de récurrence à long terme du carcinome hépatocellulaire, une standardisation de la classification de la maladie et l'émergence de nouveaux traitements en radiologie interventionnelle telles que la radiofréquence, la chimio-embolisation intra-artérielle et plus récemment, la radio-embolisation à l'Yttrium 90 viennent s'ajouter comme options additionnelles possibles parmi l'éventail d'options en ce qui concerne la prise en charge de cette maladie.

Le but de ce document est d'explorer, à travers des données probantes tirées de publications de haut niveau, la pertinence de l'utilisation des billes chargées d'Yttrium90 actuellement disponibles pour la prise en charge des patients avec CHC non admissibles à la résection hépatique. On proposera des pistes de réflexion à la suite de l'estimation des complications, des taux d'échecs et de récurrences.

Les étapes de cette analyse sont comparables à celles d'une revue systématique; cependant, la recherche a été réduite en raison des contraintes liées au temps. On a donc procédé à une compilation des données dans des rapports d'agences d'évaluation des technologies de la santé, revues systématiques et méta-analyses, tout en tenant compte des biais et des controverses rapportées pour chacune des publications.

Cette synthèse analytique est présentée sous forme de compte-rendu narratif des données publiées dont l'objectif est d'éclairer la prise de décision dans le contexte actuel du CHUM.

1 INTRODUCTION

La radio-embolisation est une technique de radiologie interventionnelle oncologique. Cette technique suit le même principe que la chimio-embolisation dans la mesure où le traitement repose sur l'injection intra-artérielle hépatique de substances, qui dans ce cas sont des microsphères chargées d'un radio-isotope, l'Yttrium-90 (Y^{90}) qui cible directement la tumeur hépatique. L'yttrium est chargé soit sur des microsphères en verre ou en résine. La différence essentielle entre les 2 produits est la plus forte activité (50 fois supérieure) associée à chaque microsphère de verre comparativement aux sphères de résine [2-4].

La particularité de Y^{90} réside dans le pouvoir de pénétration relativement faible du rayonnement radioactif au niveau tissulaire qui est en moyenne de 2,5 mm avec une pénétration maximale de 10 mm, ce qui ne nécessite pas l'isolement du patient en chambre plombée. Aussi, les risques d'irradiation du foie non tumoral autour des lésions visées restent faibles [5]. La demi-vie de l' Y^{90} est de 64,1 heures et 6 % de ces billes sont actives après 11 jours.

Cette thérapie est conçue pour être utilisée chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire primitif avec ou sans thrombose de la veine porte. Le traitement est décrit comme étant une option intéressante s'il est fait en aval des tumeurs pour une résection ou une greffe du foie, ou en tant que passerelle vers une greffe [6-8].

Tableau 1 – Caractéristiques des microbilles chargées Y^{90} [9]

| | VERRE - THERASPHERE® BTG, ROYAUME-UNI | RÉSINE - SIR-SPHERES® SIRTEX, AUSTRALIE |
|--------------------------|--|--|
| Taille | 20-30 μm | 20-60 μm |
| Isotope | $90Y$ dans le verre | $90Y$ à la surface de la résine |
| Activité/sphère | 25 00 Bq | 50 Bq |
| Nb sphères/dose de 3 GBq | 1,2 million | 40-80 millions |

1.1 Rappel physiologique et technique

Préalablement à l'injection du produit, une cartographie des artères et des lésions hépatiques par scanner ou IRM est nécessaire.

Dans un deuxième temps, une artériographie est afin de déterminer le lieu d'injection. Le but étant d'identifier l'artère principale qui nourrit la tumeur et d'éliminer les risques d'injecter une artère naissant à proximité du site d'injection qui aurait pour conséquences la fixation des particules chargées dans des organes extrahépatiques, tel le pancréas et en particulier le tube digestif, dont l'artère gastrique droite. Si tel est le cas, une occlusion préventive par embolisation de ces artères est nécessaire [10-12].

Dans le cas où la tumeur est vascularisée par plusieurs artères, il s'agirait d'en conserver uniquement une afin de monopédiculiser l'apport artériel hépatique.

1.2 Question de recherche

- Quelle est l'efficacité clinique de la radio-embolisation par microsphères Y^{90} dans le traitement des tumeurs primitives ou secondaires du foie ?

- Quelles sont les lignes directrices fondées sur des preuves en matière de radio-embolisation par microsphère d'Yttrium-90 pour le traitement des tumeurs primitives ou secondaires du foie ?

1.3 Les objectifs

- La mortalité toutes causes confondues.
- La qualité de vie (telle que rapportée par les participants et évaluée par des systèmes de notation standard [par exemple, Évaluation fonctionnelle de la thérapie anticancéreuse pour le traitement du cancer, hépatobiliaire (FACT-Hep 2015¹]).
- Les effets indésirables graves tels que définis par la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH²).

2 MÉTHODOLOGIE

2.1 Recherche bibliographique

La recherche documentaire a été menée jusqu'à décembre 2018 sur des ressources clés, notamment PubMed, la Bibliothèque Cochrane, le Centre de révision et de diffusion (CRD) de l'Université de York, des agences de technologie de la santé canadiennes et internationales majeures, ainsi qu'une recherche Internet ciblée.

2.2 Sélection des études

Ce rapport de réponse rapide est organisé de sorte que les preuves de qualité supérieure soient présentées en premier. Par conséquent, l'ordre chronologique a été établi comme suit : les rapports d'évaluation des technologies de la santé, les revues systématiques et les méta-analyses, les essais contrôlés randomisés, les études non randomisées, les évaluations économiques et finalement les lignes directrices fondées sur des données probantes.

2.3 Évaluation de la qualité des études

L'appréciation des publications sélectionnées a été réalisée avec l'outil « AMSTAR2 » (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2*) pour l'évaluation des revues systématiques [13], Cochrane pour l'évaluation de la qualité des études à répartition aléatoire (RCT) ainsi que l'échelle Newcastle-Ottawa modifiée pour évaluer la qualité méthodologique des études observationnelles. La qualité des preuves a été évaluée en utilisant l'approche GRADE [14].

3 ÉTUDES SÉLECTIONNÉES

Deux rapports d'agences, 4 revues systématiques/méta-analyses et une étude contrôlée à répartition aléatoire ont été identifiées concernant l'efficacité clinique et le rapport coût-efficacité de la radio-embolisation de la microsphère d'Yttrium-90 dans le traitement du cancer du foie primaire ou secondaire.

¹ Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary Tumors (FACT-Hep). www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires (accessed 20 November 2015).

² ICH-GCP 1997 International Conference on Harmonisation Expert Working Group. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH harmonised tripartite guideline. Guideline for good clinical practice CFR & ICH Guidelines. Vol. 1, Pennsylvania: Barnett International/PAREXEL, 1997.

3.1 Rapports d'agences

3.1.1 *Le rapport du CADTH 2016 [15]*

En 2016, le CADTH a publié une mise à jour d'un rapport datant de 2011 [16]. Cette revue rapide compilait les études publiées sur le sujet entre mai 2011 et février 2016 et avait comme objectif d'examiner les preuves quant à l'efficacité clinique, au rapport coût-efficacité et aux avis des guides de pratique. Onze revues systématiques /méta-analyses et deux évaluations économiques ont été identifiées. Aucune évaluation des technologies de la santé ou de lignes directrices fondées sur des preuves n'a été identifiée.

3.1.2 *Le rapport Nice 2016 : TheraSphere for treating operable and inoperable hepatocellular carcinoma, 2016, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016 #39}*

Ce document, référé comme un *briefing* sur l'innovation, avait pour cible de présenter et d'examiner de manière critique les forces et les faiblesses des preuves pertinentes sans donner de recommandations. L'agence précise que cette synthèse ne constitue pas un rapport formel, comme établi par ces directives³.

Ce *briefing* a été développé pour NICE par CEDAR⁴. La déclaration intermédiaire sur les processus et les méthodes décrivant la démarche suivie sont présentées dans le document original [1].

À noter que ce rapport est une mise à jour des recommandations publiées par NICE en 2013 concernant l'efficacité et la sécurité de la radiothérapie sélective pour le carcinome hépatocellulaire primitif.

3.2 Revues systématiques

3.2.1 *La revue systématique de Yi Yang et coll., 2018 [6]*

La revue systématique de Yi Yang et coll., 2018 [6], ciblait la comparaison en matière d'efficacité et d'innocuité entre la chimio-embolisation transartérielle conventionnelle (cTACE) et la radio-embolisation transartérielle par Yttrium-90 [TARE (90Y)] dans la prise en charge du HCC.

Les auteurs avaient compilé les études parues entre 2009 et 2016. Une évaluation de la qualité des publications retenues a été réalisée selon l'échelle de Newcastle-Ottawa (NOS) qui donne un pointage sur 9 points pour les études observationnelles. Le risque de biais pour les études contrôlées à réparation aléatoire (RCT) a été évalué à l'aide de l'outil de collaboration Cochrane de RevMan.

3.2.2 *La revue systématique du groupe Cochrane publiée en 2016 [2]*

La revue systématique du groupe Cochrane publiée en 2016 [2] visait à déterminer les avantages et les inconvénients de la radio-embolisation transartérielle à microsphère d'Yttrium-90, soit en monothérapie ou en association avec d'autres thérapies systémiques ou locorégionales comparativement à une intervention avec

³ <http://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-advice/Medtech-innovation-briefings/MIB-interim-process-methods-statement.pdf>

⁴ Cedar est un centre d'évaluation universitaire du NHS qui fait partie du conseil de santé local de l'Université de Cardiff et de Vale et de l'Université de Cardiff. Cedar soutient la prise de décision en matière de santé en fournissant des informations et des recommandations concernant :

- Technologies de la santé émergentes
- Équipement médical
- Tests de diagnostic
- Interventions de santé
- Configuration du service NHS

placebo à l'absence de traitement ou à d'autres thérapies systémiques ou locorégionales similaires pour les personnes atteintes d'un carcinome hépatocellulaire non résécable.

Les études admissibles comprenaient tous les essais cliniques à répartition aléatoire (ECR) comparant la radio-embolisation par Y-90 aux thérapies citées.

La qualité des études a été évaluée avec l'outil GRADE.

3.2.3 La revue systématique de Pyeong Hwa Kim, 2018 [17]

L'objectif de cette RS était de comparer l'innocuité et l'efficacité de la radio-embolisation à celles du sorafénib dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) associé à une thrombose de la veine porte (PVTT).

Les études rapportant les résultats obtenus chez des patients atteints de CHC ou de PVTT traités par radio-embolisation ou par sorafénib ont été compilées. Des méta-analyses de la survie globale, des taux de survie en fonction du temps avant progression (TTP) et de l'incidence des événements indésirables (EI) ont été réalisées.

3.2.4 La revue systématique de Richard Finn et coll., 2018 [18]

La revue systématique de Richard Finn et coll., 2018 [18] visait la synthèse des données probantes relatives au traitement des patients atteints de CHC avancé présentant des facteurs pronostiques défavorables, tels qu'une invasion macrovasculaire et des métastases extrahépatiques (EHS) avec des scores de Child-Pugh (CP) de A et B. Les études incluses devaient comparer un traitement : soit le sorafénib, l'embolisation, la chimio-embolisation transartérielle, l'Yttrium-90/radiothérapie, l'ablation/résection (ou une association) et l'absence de traitement.

3.3 Les études contrôlées à répartition aléatoire

3.3.1 L'étude SARA, décembre 2017 [4]

Cette étude a été menée afin de comparer l'efficacité et la sécurité du sorafénib à celles de la radiothérapie interne sélective (SIRT) avec des microsphères de résine d'Yttrium-90 chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire. SARA est un essai de phase 3 multicentrique, ouvert, randomisé, contrôlé, mené dans 25 centres spécialisés dans les maladies du foie en France.

Les patients admissibles adultes devaient avoir une espérance de vie supérieure à 3 mois, un statut de performance ECOG de 0 ou 1, le score de la fonction hépatique de Child-Pugh de 7 ou moins en classe A ou B, un CHC localement avancé (stade BCLC), ou un nouveau carcinome hépatocellulaire non admissible à la résection chirurgicale, à la transplantation hépatique, ou à l'ablation thermique après un CHC précédemment éliminé (par une intervention chirurgicale ou un traitement thermoablatif), ou un CHC avec échec de deux cycles de chimio-embolisation transartérielle.

Entre le 5 décembre 2011 et le 12 mars 2015, les patients admissibles au nombre de 467 ont été sélectionnés. Parmi ceux-ci, 459 patients ont été inclus (237 [52 %] dans le groupe Y-90 et 222 [48 %] dans le groupe sorafénib). Les participants avaient été assignés au hasard (1:1) pour recevoir soit le Y-90 avec des microsphères de résine chargées de Y-90 pour 2 à 5 semaines après la randomisation, soit le sorafénib par voie orale (400 mg deux fois par jour). La liste de randomisation a été générée par ordinateur selon la méthode du bloc permuté avec des tailles de bloc de deux et quatre. Les visites des patients étaient programmées mensuellement pour surveiller la sécurité, ainsi que les paramètres cliniques et biologiques.

Les patients ont été stratifiés en fonction du centre randomisant, de l'état de performance ECOG, de la TACE antérieure et de la présence d'une invasion vasculaire macroscopique.

La réponse tumorale a été évaluée chez les patients présentant une maladie mesurable au départ et au moins une autre évaluation radiologique au cours du suivi.

La survie globale était le critère d'évaluation principal.

3.4 Résultats

L'avis du rapport CADTH-2016 [15]

Ce rapport fait suite à celui publié en 2011 dont les conclusions étaient les suivantes :

La radio-embolisation par la microsphère Y-90 semble être un traitement sécuritaire pour les patients avec des tumeurs primitives ou secondaires du foie non résécables. Il n'est pas certain que ce traitement soit plus efficace que la chimio-embolisation (cTACE) lorsqu'on considère la survie globale médiane des patients. Il est proposé de combiner la radio-embolisation par Y-90 à une chimiothérapie systémique pour obtenir des résultats prometteurs.

Selon les auteurs du rapport, ce traitement est plus communément utilisé en dernier recours chez les patients présentant des tumeurs du foie réfractaires à d'autres traitements. Par conséquent et sur la base des données disponibles, sa place en tant que traitement de première ou de deuxième intention pour les tumeurs primitives ou secondaires du foie reste à déterminer.

En ce qui concerne les conclusions de la mise à jour de ce rapport en 2016, de nombreuses revues 1-2, 5-10 ont conclu que l'Yttrium-90 (Y90) constituait un traitement sécuritaire.

L'une des deux évaluations économiques incluses dans le rapport [19] a suggéré que l'Yttrium-90 était une option de traitement cliniquement rentable. La deuxième évaluation économique [20] avait calculé le coût médian pour deux traitements : pour ce qui est du Y90, le coût était de 25 243 \$/patient, tandis que pour les perles à élution médicamenteuse avec la DC Beads (doxorubicine), il était de 13 400 \$.

De ce fait, les deux traitements étaient sécuritaires, mais « la taille des lésions, le volume total des lésions et le coût du traitement doivent être pris en compte lors du choix de la méthode optimale ». Le tableau des études est présenté en annexe 3.

Avis du rapport Nice 2016 [1]

Pour cet avis, la classification de la stadification du cancer du foie a été basée sur les critères de la clinique de Barcelone (BCLC).

Les preuves présentées sont tirées de 11 études (n = 1089 patients) dont trois études comparatives à répartition aléatoire (ECR). Les résultats portaient sur les données comparatives du traitement par SIR-Spheres (Y-90) au traitement par TACE, DEBTACE, sorafénib conventionnel seul ou en association avec SIR-Spheres (Y-90). Aucun ECR n'a été mené à l'aveugle, ce qui pourrait fausser les résultats subjectifs tels que la qualité de vie liée à la santé. Toutes les études avaient rapporté les données sur la survie globale et la survie sans progression de la maladie.

Les preuves issues des études sont de qualité variable, celles-ci montrent que la durée de survie globale des patients traités par TheraSphere n'est pas significativement différente de celle des patients traités par chimio-embolisation transartérielle (cTACE)/lipiodol.

D'autre part, dépendamment de l'étude consultée, le délai de progression de la maladie et la qualité de vie étaient variables. En effet, ils se présentaient soit comme étant similaires ou améliorés chez les patients traités avec TheraSphere (Y-90) par rapport au traitement conventionnel cTACE.

Deux études ont montré que les patients traités avec TheraSphere avaient présenté un nombre d'événements indésirables inférieur ou similaire par rapport au traitement TACE conventionnel. Quatre études ont montré que la durée de séjour à l'hôpital était réduite pour les patients traités avec TheraSphere par rapport à ceux traités avec TACE conventionnel.

La revue systématique de Yi Yang et coll., 2018 [6]

Neuf études observationnelles de bonne qualité, une étude contrôlée à répartition aléatoire (ECR) à faible risque de biais et un ECR à risque modéré de biais avaient été inclus comptabilisant 1652 patients répartis comme suit : cTACE : 1124 patients; TARE (Y-90) : 528 patients.

L'analyse des données n'a pas permis de démontrer de différences significatives pour les taux de **survie globale (SG)** entre le traitement par TACE ou par TARE (Y-90) (OR * = 0,939, IC à 95 % : 0,705 à 1,251, p = 0,66) sur une année.

Les auteurs rapportent des améliorations significatives dans la plupart des rapports du sous-groupe d'études observationnelles sur deux ans qui donne un taux de survie plus élevé pour le groupe traité par TARE (90Y) (OR * = 0,575, IC 95 % : 0,336-0,984, p = 0,043). Par contre, aucune différence significative n'a été trouvée pour les groupes inclus dans les RCT ni au niveau des taux de SG (survie globale) combinés sur 2 ans que pour tous les groupes (OR global groupé * = 0,641, IC 95 % : 0,382-1,075, p = 0,092); il n'y avait pas de différences en ce qui concerne les taux d'effets indésirables sérieux/graves selon les critères établis [21] entre les groupes qu'ils soient traités par cTACE ou par TARE (Y-90).

Il est à noter que l'étude n'a pas fragmenté les résultats selon les stades de la maladie. On constate aussi la présence de plusieurs limitations dont celle d'hétérogénéité des 9 études observationnelles et ECR, le nombre limité de ECR (deux études incluses), l'hétérogénéité des technologies, de chimiothérapie et des doses administrées et de l'origine des études (différents pays), ce qui introduit nécessairement des biais de sélection.

Tableaux détaillés des résultats de la méta-analyse [6]

| | SURVIE GLOBALE SUR 2 ANS | EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES |
|---|--|---|
| Études observationnelles | 0,575; 95 % CI : 0,336-0,984, P = 0,043 | 1,925; 95 % CI : 0,978-3,788, P = 0,058 |
| RCT | 0,641; 95 % CI : 0,382-1,075, P = 0,346 | RR = 0,680, 95 % C : 0,325-1,423, P = 0,306 |
| Effet combiné (études observationnelles et RCT) | 0,781; 95 % CI : 0,454-1,343, P = 0,371 | 1,477; 95 % CI : 0,864-2,526, P = 0,154 |
| Selon les critères mRECIST | OR = 0,584, 95 % CI : 0,349-0,976, P = 0,040 | |
| Selon les critères OMS | 1,065; 95 % CI : 0,500-2,268, P = 0,870 | |

La revue systématique de Pyeong Hwa Kim;-2018 [17]

Les auteurs avaient compilé dix-sept études, dont quatre sur la radio-embolisation, 10 sur le sorafénib et trois comparant les deux. Les taux de la survie globale étaient plus élevés dans le groupe de radio-embolisation, notamment à 6 mois {76 % (intervalle de confiance à 95 % [IC], 64-85 %) par rapport à 54 % (IC à 95 %, 45-62 %)} et à un an (47 % [IC 95 %, 38-57 %] vs 24 % [IC 95 %, 18-30 %]); le temps de progression était également plus long avec la radio-embolisation.

Par contre, la proportion de patients avec le statut de Child-pugh 0 (p < 0,0001), Child-Pugh A (p < 0,0001), métastases extra-hépatiques (p = 0,0012) et antécédents de traitement du cancer (p = 0,0048) était plus élevée dans le groupe subissant une radio-embolisation, ce qui représente une source significative d'hétérogénéité pour le calcul de la survie globale à 1 an. La radio-embolisation était associée à une incidence plus faible d'effets indésirables de grade 3 et 4 que le sorafénib (9 % [IC95 %, 3-27 %] vs 28 % [IC95 %, 17-43 %]).

La revue systématique de Richard Finn et coll., 2018 [18]

La sélection des études a permis d'inclure 14 études, dont trois ECR et 11 études observationnelles.

Pour les ECR, toutes les études ont rapporté des données complètes. Deux études ont rapporté l'utilisation de séquences aléatoires et une répartition à l'aveugle des participants et du personnel. Aussi, les résultats ont été compilés à l'aveugle pour une étude. Pour ce qui est des études observationnelles, le risque global de biais était élevé en raison du biais de sélection des cohortes, de l'évaluation des résultats, du suivi et du manque de déclaration des sources de financement.

L'étude rapporte que 2 ECR comparant le sorafénib aux soins de soutien, avaient mis en évidence une amélioration constante de la survie globale chez les patients présentant un CHC avancé et une invasion vasculaire métastatique et/ou une maladie hépatique traités avec sorafénib (risque relatif, 0,66 [95 % intervalle de confiance, 0,51-0,87]; $I^2=0$ %).

Plusieurs études observationnelles ont évalué les thérapies locorégionales seules en combinaison avec d'autres traitements dont une seule comparant le traitement par Y-90 par rapport au TACE. Ces études présentaient des niveaux de preuves très faibles.

La RS conclut que chez les patients présentant une fonction hépatique avancée du HCC (avec une fonction hépatique de grade de Child-Pugh [A]), le sorafénib est le seul traitement qui a démontré une amélioration de la survie globale dans les études randomisées. Le recours à d'autres modalités thérapeutiques, notamment des associations avec le sorafénib, le TACE et la radio-embolisation, n'a pas été étayé par des preuves concluantes. Pour ces raisons, des données de haute qualité pour appuyer l'utilisation d'autres modalités de traitement restent nécessaires dans ce contexte ou chez les patients présentant une moins bonne préservation de la fonction hépatique.

Revue systématique du groupe Cochrane 2016 [2]

Deux essais cliniques randomisés avec 68 participants remplissaient les critères d'inclusion. Les deux essais présentaient un risque élevé de biais.

L'évaluation du niveau de la preuve avait démontré que celle-ci était de très faible qualité. L'un des essais inclus comparait la radio-embolisation à la chimio-embolisation d'un carcinome hépatocellulaire au stade intermédiaire selon les critères de classification du CHC de la clinique de Barcelone (BCLC); alors que la deuxième comparait les résultats chez des participants atteints d'un carcinome hépatocellulaire au stade avancé selon les critères de la BCLC. Les données disponibles étaient insuffisantes pour effectuer les analyses statistiques.

Aucun des deux essais n'a rapporté de données sur la mortalité toutes causes confondues, la mortalité liée au cancer ou le délai avant la progression de la tumeur. L'essai comparant la radio-embolisation à la chimio-embolisation faisait état de la qualité de vie et d'événements indésirables graves. Il n'existait aucune différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui concerne ces résultats à 12 semaines de suivi.

La radio-embolisation suivie par le sorafénib semblait être aussi bien tolérée que le sorafénib seul pour le CHC au stade avancé, mais les données étaient insuffisantes pour exclure cette différence.

(SARAH) : An open-label randomised controlled phase 3 trial [4]

Entre le 5 décembre 2011 et le 12 mars 2015, 237 candidats ont été assignés au traitement par SIRT (Y-90) et 222 au sorafénib. Dans le groupe Y-90, 53 (22 %) des 237 patients n'ont pas reçu de Y-90; 26 (49 %) de ces 53 patients ont été traités avec le sorafénib. Le suivi médian était de 27,9 mois (IQR 21,9-33,6) dans le groupe Y-90 et de 28,1 mois (20,0-35,33) dans le groupe sorafénib. La survie globale médiane était de 8,0 mois (IC 95 % 6,7-9,9) dans le groupe Y-90 versus 9,9 mois (8,7-11,4) dans le groupe sorafénib (ratio de risque 1,15 [95 % IC 0,91-1,41] pour Y-90 vs sorafénib; $p = 0,18$). Dans la population en sécurité, au moins un événement indésirable grave a été signalé chez 174 (77 %) des 226 patients du groupe Y-90 et chez 176 (82 %) des 216 patients du

groupe du sorafénib. Les effets indésirables de grade 3 ou plus graves liés au traitement les plus fréquents étaient la fatigue (20 [9 %] contre 41 [19 %]), une dysfonction hépatique (25 [11 %] contre 27 [13 %]), une augmentation des valeurs hépatiques de laboratoire (20 [9 %] vs 16 [7 %]), des anomalies hématologiques (23 [10 %] vs 30 [14 %]), de la diarrhée (trois [1 %] vs 30 [14 %]), des douleurs abdominales (six [3 %] vs 14 [6 %]), une augmentation de la créatinine (quatre [2 %] vs 12 [6 %]) et une réaction cutanée main-pied (un [<1 %] vs 12 [6 %]). 19 décès dans le groupe Y-90 et 12 dans le groupe sorafénib ont été considérés comme liés au traitement.

Interprétation : chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire localement avancé ou intermédiaire après échec de la chimio-embolisation transartérielle, la survie globale n'a pas différé de manière significative entre les deux groupes. La qualité de vie et la tolérance peuvent aider à choisir entre les deux traitements.

4 DISCUSSION ET CONCLUSION

Bien que l'utilisation de l'Y⁹⁰-SIRT dans le traitement des tumeurs malignes du foie remonte aux années 1960 [22,23], ce n'est que depuis ces dernières années que son utilisation comme solution thérapeutique prometteuse pour les patients atteints d'un CHC intermédiaire et avancé a commencé à être envisagé (8). Une étude rétrospective récente impliquant une analyse sur une période de 10 ans avec plus de 1000 patients atteints de CHC ayant reçu TARE dans le cadre d'une vaste étude transversale nationale aux États-Unis a rapporté que l'utilisation de TARE a augmenté tout au long de la période étudiée, avec un taux d'utilisation quasiment multiplié par cinq en 2012 par rapport à 2003 [24]. Plusieurs études suggèrent que l'Y⁹⁰-SIRT donnerait des résultats supérieurs par rapport au TACE en ce qui concerne la réponse tumorale et les symptômes post-embolisation. Par contre, son impact sur l'amélioration de la survie globale, soit l'objectif principal du traitement n'a pas été démontré.

De ce fait, l'EASL, l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer et l'Association américaine pour l'étude des maladies du foie ne recommandent pas actuellement l'Y⁹⁰-SIRT comme traitement standard de première intention pour le HCC intermédiaire ou avancé en dehors des essais cliniques (70). Ce manque d'approbation est dû à l'absence de recherche et de preuves issues d'essais contrôlés randomisés concluants rapportant les bénéfices sur l'amélioration de la durée de survie par rapport à des traitements plus conventionnels, tel que l'embolisation, le suivi seul ou la TACE à grande échelle.

Parallèlement, une publication par Salem R et coll. [25] présente les résultats de survie globale (SG) d'une cohorte compilée sur une période de 15 ans, soit entre le 1^{er} décembre 2003 et le 31 mars 2017 impliquant 1000 patients atteints de CHC traités avec TARE dans le cadre d'une étude de cohorte prospective sans données de traitements comparateurs. Un examen complet de la toxicité et des résultats de survie a été réalisé (intention de traité). Tous les traitements étaient en ambulatoire, avec une médiane d'un traitement par patient. La stratification des atteintes hépatiques a été effectuée selon les critères de Child-Pugh et du Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).

La majeure partie des patients appartenait au groupe BCLC C et D. Par contre, la durée de survie la plus longue avait été observée pour le groupe BCLC A avec une médiane de 47,3 mois (intervalle de confiance [IC], 39,5-80,3). Quarante-neuf (5 %) et 110 (11 %) patients ont développé des toxicités d'albuminémie et de bilirubine de grade 3 et 4, respectivement.

Néanmoins et sur la base de ces données, le Centre a décidé d'adopter le traitement par TARE en tant que thérapie locorégionale transartérielle de première ligne pour les patients atteints de CHC. Selon les auteurs, la décision a été éclairée par des données prospectives et progressivement rapportées.

C'est également le cas de certaines sociétés savantes telles la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) et la Société européenne d'oncologie digestive (ESDO), qui en se basant sur des preuves de niveau 2 et 3 indiquent que le traitement par microsphère Y-90 peut être une option pour un sous-ensemble de patients atteints de CHC intermédiaire à avancé pour lesquels le TACE ou le sorafénib sont recommandés (Verslype et coll., 2012) (21).

5 ÉTUDES EN COURS

- **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. Nikhil Chauhan et coll., 2018.

Le but principal de l'étude STOP-HCC est de comparer la survie globale des patients recevant le sorafénib seul à la survie globale des patients recevant TARE avec des microsphères TheraSphere Yttrium-90 suivies de sorafénib.

ClinicalTrials.gov NCT01556490; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01556490> (Archived by WebCite at <http://www.webcitation.org/7188iygKs>).

- **Yttrium Y 90 Glass Microspheres in Treating Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma**
Dr Armeen Mahvash; Anderson Cancer Center; États-Unis-Texas
Non randomisée

Objectifs principaux :

- Superviser le traitement avec les microsphères de verre Yttrium Y-90 (TheraSphere) aux patients admissibles atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) du foie qui ne sont pas candidats à la résection chirurgicale.
- Évaluer l'expérience du patient, les toxicités et la survie globale associée au traitement TheraSphere.

ClinicalTrials.gov Identifiant : NCT01176604

- **Y90-Radioembolization With Nivolumab** : 3 études en cours non randomisées

Study of Y90-Radioembolization With Nivolumab in Asians With Hepatocellular Carcinoma
National Cancer Centre - Singapore, Singapore

Objectifs :

- Taux de réponse
- Temps de réponse
- Durée de réponse

ClinicalTrials.gov Identifiant : NCT03033446

Nivolumab and Yttrium-90 in Treating Patients with Liver Cancer Undergoing Surgical Resection
Northwestern University. Chicago, Illinois, United States

Objectifs A : (ClinicalTrials.gov Identifiant : NCT02837029)

- Dose maximale tolérée (MTD)
- Taux de réponse objective (ORR)
- Incidence des événements indésirables

Objectifs B : (ClinicalTrials.gov Identifiant : NCT03812562)

- Taux de récurrence

- Incidence d'événements indésirables
- Survie globale (OS)
- Augmentation globale du restant du foie (FLR)

■ **TheraSphere for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma**

Thomas Jefferson University: Philadelphia, Pennsylvania, United States
Non randomisée

Objectifs :

- Taux de réponse
- Sécurité
- Temps de survie
(ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01349075)

6 RÉFÉRENCES

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), U., SIR-Spheres for treating inoperable hepatocellular carcinoma. 2016: <http://nice.org.uk/guidance/mib63>.
2. Abdel-Rahman, O.M. and Z. Elsayed, Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 2: p. CD011313.
3. Sato, K., et al., Treatment of unresectable primary and metastatic liver cancer with yttrium-90 microspheres (TheraSphere): assessment of hepatic arterial embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2006. 29(4): p. 522-9.
4. Vilgrain, V., et al., Radioembolisation with yttrium90 microspheres versus sorafenib for treatment of advanced hepatocellular carcinoma (SARAH): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 2014. 15: p. 474.
5. Dezarn, W.A., 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 Phys*, 2011. 38(8): p. 4824-45.
6. Yang, Y. and T. Si, Yttrium-90 transarterial radioembolization versus conventional transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Biol Med*, 2018. 15(3): p. 299-310.
7. Titano, J., A. Noor, and E. Kim, Transarterial Chemoembolization and Radioembolization across Barcelona Clinic Liver Cancer Stages. *Semin Intervent Radiol*, 2017. 34(2): p. 109-115.
8. Retracted article: Radioembolization using Yttrium-90 microspheres in 58 patients with liver metastases from breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012. 138 (10): p. 1779.
9. Sacco, R., et al., Transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma: An update and perspectives. *World J Gastroenterol*, 2015. 21(21): p. 6518-25.
10. Venkatanarasimha, N., et al., Radioembolisation of hepatocellular carcinoma: a primer. *Clin Radiol*, 2017. 72 (12) : p. 1002-1013.
11. Klompenhouwer, E.G., et al., Safety and Efficacy of Transarterial Radioembolisation in Patients with Intermediate or Advanced Stage Hepatocellular Carcinoma Refractory to Chemoembolisation. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2017. 40(12): p. 1882-1890.

12. Holt, A., et al., Transarterial radioembolization with Yttrium-90 for regional management of hepatocellular cancer: the early results of a nontransplant center. *Am Surg*, 2010. 76(10): p. 1079-83.
13. Shea, B.J., et al., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, 2017. 358: p. j4008.
14. Zhang, Y., E.A. Akl, and H.J. Schunemann, Using systematic reviews in guideline development: the GRADE approach. *Res Synth Methods*, 2018.
15. Ottawa, C.D.T.H., Yttrium-90 Microsphere Radioembolization for the Treatment of Primary or Secondary Liver Cancer: Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. 2016.
16. C.A.f.D.a.T.i.H.C., Yttrium-90 Microspheres for Cancer Patients with Primary or Secondary Liver Tumors: Clinical and Cost-Effectiveness. 13 June 2011, canadian agency for drugs and technologies in health.
17. Kim, P.H., et al., Comparison of Radioembolization and Sorafenib for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Safety and Efficacy. *Korean J Radiol*, 2019. 20(3): p. 385-398.
18. Finn, R.S., et al., Therapies for advanced stage hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion or metastatic disease: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 2018. 67(1): p. 422-435.
19. Pennington, B., et al., Cost-effectiveness of selective internal radiation therapy using yttrium-90 resin microspheres in treating patients with inoperable colorectal liver metastases in the UK. *J Med Econ*, 2015. 18(10): p. 797-804.
20. Whitney, R., et al., Transarterial chemoembolization and selective internal radiation for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: a comparison of efficacy and cost. *Oncologist*, 2011. 16(5): p. 594-601.
21. Trotti, A., et al., CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*, 2003. 13(3): p. 176-81.
22. Westcott, M.A., et al., The development, commercialization, and clinical context of yttrium-90 radiolabeled resin and glass microspheres. *Adv Radiat Oncol*, 2016. 1(4): p. 351-364.
23. Tong, A.K., et al., Yttrium-90 hepatic radioembolization: clinical review and current techniques in interventional radiology and personalized dosimetry. *Br J Radiol*, 2016. 89 (1062): p. 20150943.
24. Tohme, S., et al., Yttrium-90 radioembolization as a bridge to liver transplantation: a single-institution experience. *J Vasc Interv Radiol*, 2013. 24(11): p. 1632-8.
25. Salem, R., 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(4): p. 1429-1440.

ANNEXES

ANNEXE 1 : STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Nous avons recherché dans les bases de données PubMed, Embase, EBSCO, Bibliothèque Cochrane, Web of Science et MedLine des études publiées entre janvier 2009 et juillet 2018 sur les effets et la sécurité du traitement impliquant le TARE (90Y) pour le CHC.

Nous avons sélectionné des études et des essais sur l'homme afin d'obtenir des données et des informations utiles. Nous avons aussi effectué une recherche dans ClinicalTrials.gov afin d'obtenir les résultats disponibles des études en cours.

Mots-clés :

“carcinoma , hepatocellular”, “HCC ” ,“Chemoembolization, Therapeutic”, “TACE”, “transcatheter arterial chemoembolization” , “transarterial chemoembolization”, “TARE”, “transcatheter arterial radioembolization”, “transarterial radioembolization”, “90Y”, “Y90” et “Yttrium-90”.

PubMed search :

(Carcinomas, Hepatocellular [Text Word] OR Hepatocellular Carcinomas [Text Word] OR “Liver Cell Carcinoma, Adult” [Text Word] OR “Liver Cancer, Adult” [Text Word] OR Adult Liver Cancer [Text Word] OR Adult Liver Cancers [Text Word] OR “Cancer, Adult Liver” [Text Word] OR “Cancers, Adult Liver” [Text Word] OR “Liver Cancers, Adult” [Text Word] OR Liver Cell Carcinoma [Text Word] OR “Carcinoma, Liver Cell” [Text Word] OR “Carcinomas, Liver Cell” [Text Word] OR “Cell Carcinoma, Liver” [Text Word] OR “Cell Carcinomas Liver” [Text Word] OR Liver Cell Carcinomas [Text Word] OR Hepatocellular Carcinoma [Text Word] OR Hepatoma [Text Word] OR Hepatomas [Text Word] OR “Carcinoma, Hepatocellular” [Mesh Terms]) AND (TACE [Text Word] OR transcatheter arterial chemoembolization [Text Word] OR transarterial chemoembolization [Text Word] OR transarterial chemoembolization [Text Word]) AND (Therapeutic Chemoembolization [Text Word] OR “Chemoembolizations, Therapeutic” [Text Word] OR Therapeutic Chemoembolizations [Text Word] OR “Chemoembolization, Therapeutic” [Mesh Terms]) AND (90Y [Text Word] OR Yttrium-90 [Text Word] OR TARE [Text Word] OR transcatheter arterial radioembolization [Text Word] OR transarterial radioembolization [Text Word] OR radioembolization [Text Word]).

ANNEXE 2 : CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

- Les critères d'inclusion étaient les suivants :
 - Essais contrôlés randomisés (ECR), études d'observation et études cliniques
 - Les patients ont reçu un diagnostic de CHC
 - cTACE ou TARE (90Y) en monothérapie
 - A montré les effets et/ou la sécurité après traitement avec cTACE ou TARE (90Y)

- Les critères d'exclusion étaient les suivants :
 - Critiques, commentaires, rapports de cas, résumés de réunions
 - Pas de comparaison entre TARE (90Y) et d'autres thérapies alternatives
 - cTACE combiné avec TARE (90Y)
 - Manque de données clés sur les résultats après traitement avec cTACE ou TARE (90Y)

ANNEXE 3 : DONNÉES DES RÉSULTATS DES ÉTUDES CADTH 2016 [16]

| Table 2: Summary of Systematic Reviews/Meta-Analyses | | | |
|---|---|----------------------|--|
| Author, Year | Number of Included studies; Number of Patients (n) | Comparator(s) | Outcomes |
| Teo, 2016 ¹ | 7 studies; n=312 | No comparator | “Unilobar Y90 SIRT results in significant hypertrophy of the contralateral liver lobe. The rate of hypertrophy seems to be slower than that achieved by other methods” |
| Al-Adra, 2015 ² | 12 studies; n=NR | No comparator | “The use of [Y90] should be considered in the list of available treatment options for ICC” |
| Boehm, 2015 ³ | 20 studies; n=657 | HAI, TACE, DEB-TACE | “For patients with unresectable ICC treated with HAT, HAI offered the best outcomes in terms of tumor response and survival but may be limited by toxicity” |
| Kuei, 2015 ⁴ | NR | No comparator | NR |
| Zhang, 2015 ⁵ | 8 studies; n=1,499 | TACE | “...TARE (Y90) is significantly better in OS, 3-year OS rates, TTP, hospitalization time days and some complications for patients with HCC” |
| Devicic, 2014 ⁶ | 12 studies; n=NR | No comparator | “This meta-analysis confirms radioembolization to be an effective treatment option for patients with hepatic mNET. The pooled data demonstrated a high response rate and improved survival for patients responding to therapy” |
| Saxena, 2014 ⁷ | 20 studies; n=979 | No comparator | “[Y90] is a safe and effective treatment of CRCLM in the salvage setting and should be more widely utilized” |
| Rosenbaum, 2013 ⁸ | n=13, n=NR | No comparator | “...approximately 50% of salvage patients with colorectal cancer liver metastases survive more than 12 mo after treatment with [Y90], either as monotherapy or in combination with chemotherapy.” |
| Smits, 2013 ⁹ | n=6, n=198 | No comparator | “The results from the analyzed studies consistently show that [Y90] is a safe and effective treatment option for BCLM patients” |
| Lau, 2011 ¹⁰ | NR | No comparator | “[Y90] microspheres are a safe and well-tolerated therapy for unresectable HCC” |
| Nachtnebel, 2011 ¹¹ | NR | NR | NR |

BCLM = Breast cancer liver metastases; DEB-TACE = Drug-eluting bead TACE; HAI = Hepatic arterial infusion; HAT = Hepatic artery based therapies; HCC = Hepatocellular carcinoma; ICC = Intrahepatic cholangiocarcinoma; mNET = Metastatic neuroendocrine tumors; NR = Not reported; OS = Overall survival; SIRT = Selective internal radiation therapy; TACE = Transcatheter arterial chemoembolization; TARE = Transarterial radioembolization; TTP = Time to progression; Y90 = Yttrium 90