

Experiencia en el tratamiento de tumores hepáticos mediante radioembolización con ⁹⁰Y-microesferas de resina

Experience in the treatment of liver tumor with ⁹⁰Y-resin microspheres radioembolization

Mar Soria-Merino¹, Mónica Romero-Otero¹, Roberto Maestre-Cutillas¹, Viviana Carrero-Vásquez², Adela Cánoves-Llombart², Carlos Alamán-Sánchez³, Héctor Rodríguez-Parra²

¹ Unidad de Radiofarmacia, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.

² Sección de Medicina Nuclear, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.

³ Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.

<http://dx.doi.org/10.30827/ars.v6i1i4.15642>

Artículo original Original Article

Correspondencia

Correspondence

Mónica Romero Otero

romero_monote@gva.es

Agradecimientos

A Juan Antonio Carbonell-Asíns (Bioinformatics and Biostatistics Unit, Biomedical Research Institute, INCLIVA) por su asesoramiento en el tratamiento estadístico de los datos.

Received: 07.07.2020

Accepted: 02.08.2020

RESUMEN

Introducción: La radioembolización transarterial (TARE) es una terapia alternativa para el tratamiento de tumores hepáticos no resecables.

Método: Estudio retrospectivo y descriptivo en 27 pacientes sometidos a TARE con microesferas de resina cargadas con Ytrio-90. Se estudiaron las características basales, demográficas y clínicas, y se analizó la supervivencia global a 18 meses mediante el método de Kaplan-Meier.

Resultados: La edad osciló entre 52-85 años, y el 81% de los pacientes fueron hombres. El 78% presentaron tumores hepáticos primarios, destacando el carcinoma hepatocelular estadio BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) B (CHC BCLC B) (44%). El origen del tumor hepático secundario más frecuente fue adenocarcinoma colorrectal. El ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) fue 0 para el 78% de los pacientes y los antecedentes alcoholismo (41%) y hepatitis C (56%). La media de actividad administrada fue 1,8 GBq. El 34% recibieron más de un tratamiento previo: resección quirúrgica (11%), embolización o quimioembolización transarterial (48%), ablación por radiofrecuencia (22%), inhibidores multiquinasas (15%). El 33% recibieron tratamiento posterior con inhibidores multiquinasas. La supervivencia global a 18 meses fue del 58,9%. En pacientes con CHC BCLC B, la mediana de supervivencia fue de 15,6 meses.

Conclusión: Los resultados de supervivencia concuerdan con los de otros estudios, aunque existen diferencias en algunas de las variables. Es necesario disponer de mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento para analizar su influencia en la supervivencia.

Palabras clave: Radioembolización; ⁹⁰Y microesferas de resina; tumor hepático; supervivencia global.

ABSTRACT

Introduction: Transarterial radioembolization (TARE) is an alternative therapy for the treatment of unresectable liver tumors.

Method: Retrospective and descriptive study in 27 patients undergoing TARE with Ytrio-90-loaded resin microspheres. Baseline, demographic and clinical characteristics were studied, and overall survival at 18 months was analyzed using the Kaplan-Meier method.

Results: Age ranged between 52-85 years, and 81% of patients were men. 78% presented primary liver tumors, highlighting hepatocellular carcinoma BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) stage B (HCC BCLC B) (44%). The origin of the most frequent secondary liver tumor was colorectal adenocarcinoma. The ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) was 0 for 78% of the patients and the antecedents were alcoholism (41%) and hepatitis C (56%). The average administered activity was 1.8 GBq. 34% received more than one previous treatment: surgical resection (11%), transarterial embolization or chemoembolization (48%), radiofrequency ablation (22%) or multi-kinase inhibitors (15%). 33% received subsequent treatment with multi-kinase inhibitors. The overall survival at 18 months was 58.9%. In patients with HCC BCLC B, the median survival was 15.6 months.

Conclusion: The survival results are in line with those of other studies, although there are differences in some of the variables. It is necessary to have more patients and follow-up time to analyze its influence on survival.

Key words: Radioembolization; ^{90}Y resin microspheres; liver tumor; overall survival.

INTRODUCCIÓN

El tumor hepático primario (THP) es el sexto tipo de cáncer más diagnosticado a nivel mundial y el tercero con mayor mortalidad. Al igual que otros tipos de cáncer gastrointestinal, la incidencia es 2-3 veces mayor en hombres y predomina en zonas geográficas en vías de desarrollo ^(1,2).

Los carcinomas hepatocelulares (CHC) representan el mayor subtipo histológico de THP y se han atribuido a la infección crónica por el virus de la hepatitis C o B (VHB o VHC), la exposición a aflatoxinas, el alcoholismo, la obesidad, la diabetes tipo II y el tabaquismo ⁽³⁾. Diferentes estudios confirman que el daño crónico causado por estos factores da lugar a una cirrosis que evoluciona a CHC en el 1-8% de los pacientes cada año ^(4,6). Asimismo, los colangiocarcinomas intrahepáticos, otro subtipo histológico minoritario de THP, se han asociado a diferentes patologías como la colangitis esclerosante primaria, las enfermedades hepáticas fibroquísticas, las infecciones parasitarias como las producidas por *Opisthorchis viverrini* y la litiasis biliar ⁽⁷⁾. Por otro lado, los tumores hepáticos secundarios (THS) corresponden a las metástasis hepáticas, principalmente procedentes del cáncer de colon, recto, pulmón y mama ⁽⁸⁾. En el caso del cáncer colorrectal, un tercio de los pacientes presentan metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico y la mitad restante las desarrolla en el curso de la enfermedad, siendo el fallo hepático producido por estas lesiones la principal causa de muerte ⁽⁹⁾.

La detección temprana de estos tumores sigue representando hoy en día un reto. En los países de Occidente, únicamente el 5-10% de los pacientes con CHC son diagnosticados en la etapa más temprana de la enfermedad (estadio BCLC 0). La gran mayoría son diagnosticados en etapas más avanzadas ⁽¹⁰⁾.

Existe un consenso generalizado que busca tratar los THP y THS principalmente mediante resección quirúrgica. Esto es posible en lesiones aisladas y de pequeño tamaño, como los CHC de estadios BCLC 0 y A. No obstante, esta opción puede estar limitada por la edad, el estado general, la presencia de comorbilidades o de estructuras anatómicas críticas adyacentes en el paciente y por una dimensión demasiado extensa de la lesión hepática. En estos casos no resecables

se emplean terapias alternativas más localizadas como la ablación por radiofrecuencia o microondas, la embolización o quimioembolización transarterial (TAE o TACE) y la radioterapia. Incluso se recurre a terapias sistémicas mediante inhibidores multiquinasas como Sorafenib, Regorafenib, Lenvatinib o Cabozantinib ⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Otro tipo de terapia localizada es la radioembolización transarterial (TARE) con microesferas de resina o de vidrio cargadas con Ytrio-90. Esta técnica emplea la diferente vascularización de los tumores hepáticos, arterial en el tejido tumoral y portal en el tejido hepático sano, para llevar a cabo un tipo especial de braquiterapia. Como consecuencia, se produce daño del tejido hepático tumoral con mínima afectación del tejido sano ⁽¹⁴⁾. En el caso de las microesferas de resina cargadas con Ytrio-90 (^{90}Y -MER), la actividad requerida para el tratamiento de la lesión tumoral puede ser calculada de distintas formas. El método empírico, actualmente relegado; el método de la superficie corporal, más empleado; y el método de partición, más realista. En este último método, la distribución de las partículas no se considera uniforme sino dependiente de las características del paciente y requiere cuantificación previa de la comunicación hepato-pulmonar, de la carga tumoral y de los volúmenes hepático y tumoral ⁽¹⁴⁾.

Existen diferentes situaciones que contraindican el tratamiento de tumores hepáticos mediante TARE. Entre ellas se encuentran el tratamiento previo con radioterapia, la presencia de ascitis o de insuficiencia hepática, la existencia de una comunicación hepato-pulmonar significativa o la presencia de anomalías de vascularización no embolizables que puedan producir un reflujo de sangre arterial hepática a otros órganos ⁽¹²⁾. Por ello, es necesario el análisis previo de la vascularización hepática mediante arteriografía hepática y la simulación de la distribución de las ^{90}Y -MER mediante gammagrafía con macroagregados de albúmina marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para la preparación y planificación del paciente, lo que requiere la coordinación de un equipo sanitario multidisciplinar ⁽¹⁴⁾.

En este trabajo se estudian las características basales, demográficas y clínicas, así como la supervivencia global de los pacientes sometidos a TARE mediante ^{90}Y -MER para el tratamiento de tumores hepáticos no resecables en el Hospital Clínico Universitario de Valencia.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo, entre febrero de 2016 y febrero de 2020, de 27 pacientes con THP y THS sometidos a TARE mediante ^{90}Y -MER (SIR-Spheres®, SIRTEX Medical, Sídney, Australia) en el Hospital Clínico Universitario de Valencia. El seguimiento de los pacientes

fue de 18 meses. La recopilación de los datos se llevó a cabo a través de los registros electrónicos de la Unidad de Radiofarmacia y del sistema de información clínico-asistencial Orion Clinic.

Las características basales observadas para cada paciente fueron el sexo, la edad, el estado funcional según la escala ECOG, el tipo de lesión tumoral y la presencia de alcoholismo y/o de infección por VHC. También se estudiaron la actividad administrada calculada mediante el método de partición, el número total de TAREs recibidos y la aplicación de otros tratamientos. Se determinaron frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y medias y rangos para las variables numéricas. El análisis de supervivencia se llevó a cabo mediante el método de Kaplan-Meier. El tiempo de supervivencia se calculó midiendo el tiempo transcurrido entre la primera TARE y la fecha de muerte o de fin de seguimiento. Se consideró como evento "muerte" aquellas causas de muerte relacionadas únicamente con la enfermedad y se calculó la mediana de supervivencia. El análisis estadístico se realizó con el programa Prism version 7.00 for Windows, GraphPad Software, La Jolla California USA, www.graphpad.com.

RESULTADOS

Los resultados del análisis descriptivo (Tabla 1) mostraron una población mayoritariamente masculina (81%, n= 22), con una edad comprendida entre 52 y 85 años. La mayor parte de los pacientes fueron diagnosticados de THP (78%, n= 21), destacando el CHC en estadio BCLC B (44%, n= 12). Una minoría de los pacientes (22%, n= 6) presentaron THS, especialmente a partir de adenocarcinoma colorrectal.

El 78% de los pacientes (n= 21) fueron capaces de realizar las actividades básicas de la vida diaria (ECOG 0), mientras que el resto presentaron síntomas de la enfermedad que lo impidió (ECOG \geq 1). Un 41% de los pacientes (n= 11) afirmaron haber llevado un consumo abusivo de alcohol y un 56% (n= 15) habían contraído el VHC en el pasado.

La media de la actividad administrada en cada TARE fue de 1,8 GBq, con un máximo de 3,4 GBq y un mínimo de 0,9 GBq. Un tercio de los pacientes (34%, n= 9) recibieron más de un tratamiento debido a las lesiones tumorales incidentes o de nueva aparición.

Los tratamientos previos a la TARE utilizados se muestran en la Tabla 1. El 11% (n= 3) de los pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica, el 48% (n= 13) a TACE o TAE, un tercio de ellos en más de una ocasión (31%, n=4), y el 22% (n= 6) a ablación por radiofrecuencia, la mitad de ellos

hasta en dos ocasiones. Se administró tratamiento con inhibidores multiquinasas en 14 pacientes, en cinco de ellos previamente a la TARE (sorafenib, uno de ellos junto con Regorafenib) y en nueve posteriormente a la TARE (8 sorafenib y uno Regorafenib).

Tabla 1: Características demográficas y clínico-patológicas de los pacientes sometidos a TARE mediante ⁹⁰Y-MER.

SEXO	HOMBRE	22 (81%)
	MUJER	5 (19%)
EDAD	Años	67 (52 - 89)
ACTIVIDAD ADMINISTRADA	GBq	1,8 (0,9 - 3,4)
TOTAL DE TRATAMIENTOS TARE RECIBIDOS	1	19 (70%)
	2	7 (26%)
	3	1 (4%)
TIPO DE TUMOR HEPÁTICO	CARCINOMA HEPATOCELULAR ESTADÍO 0	0 (0%)
	CARCINOMA HEPATOCELULAR ESTADÍO A	5 (19%)
	CARCINOMA HEPATOCELULAR ESTADÍO B	12 (44%)
	CARCINOMA HEPATOCELULAR ESTADÍO C	3 (11%)
	HEPATOCOLANGIOMIOMA	1 (4%)
	METÁSTASIS HEPÁTICAS	6 (22%)
ESTADIO ECOG	0	21 (78%)
	\geq 1	6 (22%)
PATOLOGÍAS ASOCIADAS	ENOLISMO	11 (41%)
	INFECCIÓN POR VHC	15 (56%)
OTROS TRATAMIENTOS	RESECCIÓN QUIRÚRGICA PREVIA	3 (11%)
	TACE / TAE PREVIA	13 (48%)
	ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA PREVIA	6 (22%)
	SORAFENIB / REGORAFENIB PREVIO	4 (15%)
	SORAFENIB / REGORAFENIB POSTERIOR	9 (33%)

En cuanto al análisis de supervivencia global del total de pacientes, la mayoría permanecieron con vida a los 18 meses, con un porcentaje de supervivencia del 58,9%, por lo que no fue posible calcular la mediana. Este análisis se muestra en la Figura 1. Los resultados del análisis de supervivencia global de los pacientes diagnosticados de CHC estadio BCLC B mostraron una mediana de supervivencia de 15,6 meses. Este análisis se representa en la Figura 2.

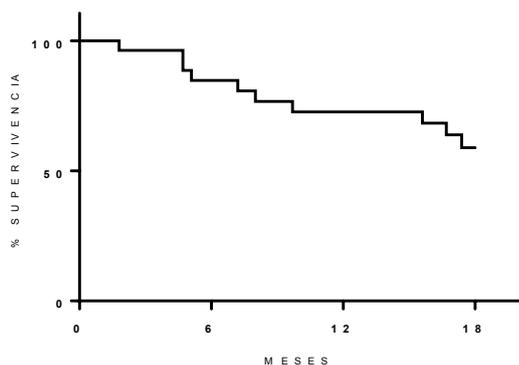


Figura 1: Curva de supervivencia global del total de pacientes sometidos a TARE mediante ⁹⁰Y-MER.

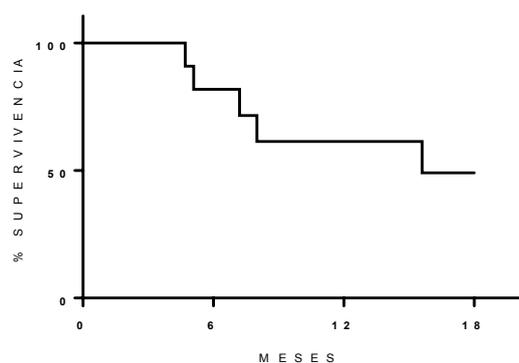


Figura 2: Curva de supervivencia global de los pacientes con CHC BCLC B sometidos a TARE mediante ⁹⁰Y-MER.

DISCUSIÓN

Al igual que en este trabajo, los estudios publicados muestran un mayor número de casos de tumores hepáticos en hombres, con porcentajes comprendidos entre el 57 y el 80%⁽¹⁵⁻²⁰⁾. En estos estudios, el rango de edad es muy variable, con un mínimo de 31 años⁽¹⁶⁾ y un máximo de 87⁽²⁰⁾, y una edad media de 64 años^(15, 18-20). Este último valor es próximo al obtenido en nuestro análisis (67 años), aunque nuestro intervalo es más reducido (52 a 85 años).

En cuanto al tipo de tumor hepático, el predominio de THP (78%) también se reporta en otros estudios en los que llega a alcanzar el 87% de los casos^(19, 20), si bien en otras series predominan los THS^(15-18, 21), alcanzando hasta el 91% de los casos⁽¹⁷⁾.

El 78% de los pacientes de nuestro estudio mostraron autonomía y capacidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria (valor 0 en la escala ECOG) frente al 50%⁽¹⁸⁾ y 30%⁽²⁰⁾ observado en otros estudios.

Diferentes series describen los porcentajes de pacientes sometidos a resección quirúrgica, obteniendo valores del 13%⁽¹⁷⁾, 31%⁽²¹⁾ y 53%⁽¹⁹⁾. Estos valores son superiores al obtenido en nuestro análisis (11%). Otro tipo de terapia localizada descrita es la ablación por radiofrecuencia. En una de las series, hasta el 48% de los pacientes fueron sometidos a este procedimiento⁽²¹⁾, valor también superior al obtenido en nuestro análisis (22%). Igualmente, otra serie describe el uso de la ablación por radiofrecuencia o de la TACE en el 26% de los pacientes, aunque no queda bien esclarecido qué cantidad de pacientes son sometidos a un procedimiento u otro. En cuanto al uso de terapias sistémicas, diferentes series describen el tratamiento previo con quimioterapia en el 100% de los pacientes, sin especificar qué citostáticos se emplean^(17, 21) y otra serie nombra un pequeño porcentaje de pacientes sometidos a inhibidores multiquinasa después de la TARE en el 20% de sus pacientes.

Pese a seguir los mismos criterios de inclusión y exclusión entre estudios, todas estas diferencias pueden ser debidas a las indicaciones del tratamiento mediante TARE, que incluyen tumores hepáticos primarios y metastásicos en los que el hígado sea el único órgano afectado o bien el órgano afectado con mayor repercusión⁽¹⁴⁾. Esta característica abarca una gran variedad de pacientes, por lo que cabe esperar que puedan producirse distintas tendencias en la selección y en los tratamientos previos aplicados a los mismos.

En las series publicadas, las actividades de ⁹⁰Y-MER requeridas para el tratamiento de la lesión tumoral fueron calculadas de diferentes formas. Al igual que en nuestro estudio, se empleó el método de partición⁽²¹⁾, pero otros utilizaron el método de la superficie corporal^(15, 19) o el método empírico⁽¹⁷⁾. La serie que empleó el mismo método de cálculo que nuestro estudio obtuvo una media de actividad de 1,87 GBq, muy similar a la nuestra (1,80 GBq), con un rango de actividades comprendido entre 1,20 y 2,50 GBq. El resto, obtuvieron valores de actividad media comprendidos entre 1,20 y 2,99 GBq.

En un estudio con predominio de THP (87%), se observó consumo abusivo de alcohol en el 53% de los pacientes e infección por el VHC en el 27%⁽¹⁹⁾. En nuestro estudio, los valores obtenidos fueron del 41% y 56%, respectivamente.

Por último, la supervivencia global de los pacientes con diferentes etiologías tumorales sometidos a TARE muestra una mediana de supervivencia comprendida entre 11,7 y 19 meses⁽²⁰⁾. En nuestro estudio, la mediana de supervivencia es mayor de los 18 meses, ya que transcurrido este tiempo la mayoría de los pacientes (58,9%) permanecieron con vida. Hace falta un mayor tiempo de seguimiento para poder calcularla. Asimismo, la supervivencia global de pa-

cientes en estadio BCLC B sometidos a TARE se sitúa entre 15,6 y 18 meses⁽²²⁻²⁵⁾. Estos valores coinciden con el obtenido en nuestro estudio (15,6 meses).

CONCLUSIÓN

El tratamiento mediante TARE con ⁹⁰Y-MER es una alternativa terapéutica frente a tumores hepáticos ampliamente utilizada, pero de limitada experiencia en nuestro centro. Los resultados de supervivencia global obtenidos en nuestro estudio concuerdan con los de otros estudios publicados que incluyen una muestra con características basales, tipo de tumor y factores predisponentes similares. No obstante, es necesario disponer de un mayor número de pacientes y un mayor tiempo de seguimiento para poder realizar un estudio estadístico que permita analizar las diferentes variables que pueden influir en la supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, et al. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology*. 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.068.
- London WT, Petrick JL, McGlynn KA. Liver Cancer. En: Thun MJ, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D, editores. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4ª ed. New York, Oxford University Press, 2018, p. 635-60. ISBN: 9780190238667.
- Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(8):938-45. doi: 10.1016/j.cgh.2007.02.039.
- N'Kontchou G, Paries J, Htar MTT, Ganne-Carrie N, Costentin L, Grando-Lemaire V, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(8):1062-8. doi: 10.1016/j.cgh.2006.05.013.
- Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112(2):463-72. doi: 10.1053/gast.1997.v112.pm9024300.
- Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *The Lancet*. 2005;366(9493):1303-14. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67530-7.
- Doherty GM. *Current diagnosis & treatment: surgery*: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2010. 1312 p. ISSN: 9780071792127.
- Türk G, Eldem G, Kılıçkap S, Bozkurt FM, Salancı BV, Çil BE, et al. Outcomes of radioembolization in patients with chemorefractory colorectal cancer liver metastasis: A single-center experience. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2019;50(2):236-43. doi: 10.1007/s12029-018-0053-z.
- EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- Mikell JK, Dewaraja YK, Owen D, editores. *Transarterial Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma and Hepatic Metastases: Clinical Aspects and Dosimetry Models*. *Semin Radiat Oncol*. 2020;30(1): 68-76. doi: 10.1016/j.semradonc.2019.08.005.
- Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, Flux G, Forrer F, Kraeber-Bodere F, et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(7):1393. doi: 10.1007/s00259-011-1812-2.
- Lau WY, Teoh YL, Win KM, Lee R-C, De Villa VH, Kim YHJ, et al. Current role of selective internal radiation with yttrium-90 in liver tumors. *Future Oncol*. 2016;12(9):1193-204. doi: 10.2217/fo-2016-0035.
- Rodríguez-Fraile M, Iñarrairaegui M. Radioembolización de tumores hepáticos con 90Y-microesferas. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2015;34(4):244-57. doi: 10.1016/j.remnm.2015.03.004.
- Paprottka K, Schoeppe F, Ingrisich M, Rübenthaler J, Sommer N, De Toni E, et al. Pre-therapeutic factors for predicting survival after radioembolization: a single-center experience in 389 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(7):1185-93. doi: 10.1007/s00259-017-3646-z.
- Gulec SA, Mesoloras G, Dezarn WA, McNeillie P, Kennedy AS. Safety and efficacy of Y-90 microsphere treatment in patients with primary and metastatic liver cancer: the tumor selectivity of the treatment as a function of tumor to liver flow ratio. *J Transl Med*. 2007;5(1):15. doi: 10.1186/1479-5876-5-15.
- Pöpperl G, Helmberger T, Münzing W, Schmid R, Jacobs TE, Tatsch K. Selective internal radiation therapy with SIR-Spheres® in patients with nonresectable liver tumors. *Cancer Biother Radiopharm*. 2005;20(2):200-8. doi: 10.1089/cbr.2005.20.200.
- Lim L, Gibbs P, Yip D, Shapiro J, Dowling R, Smith D, et al. Prospective study of treatment with selective internal radiation therapy spheres in patients with unresectable primary or secondary hepatic malignancies. *Intern Med J*. 2005;35(4):222-7. doi: 10.1111/j.1445-5994.2005.00789.x.

19. Garin E, Rolland Y, Boucher E, Ardisson V, Laffont S, Boudjema K, et al. First experience of hepatic radioembolization using microspheres labelled with yttrium-90 (TheraSphere): practical aspects concerning its implementation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(3):453-61. doi: 10.1007/s00259-009-1279-6.
20. Yammine K, Kamar F, Nasser J, Tayar C, Ghosn M, Chehade F, et al. Single-Institution Experience with Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) for the Treatment of Primary and Secondary Hepatic Tumors. *Cureus*. 2020;12(4). doi: 10.7759/cureus.7628.
21. Jiao L, Szyszko T, Al-Nahhas A, Tait P, Canelo R, Stamp G, et al. Clinical and imaging experience with yttrium-90 microspheres in the management of unresectable liver tumours. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(5):597-602. doi: 10.1016/j.ejso.2007.02.021.
22. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011;140(2):497-507. doi: 10.1053/j.gastro.2010.10.049.
23. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology*. 2011;54(3):868-78. doi: 10.1002/hep.24451.
24. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology*. 2013;57(5):1826-37. doi: 10.1002/hep.26014.
25. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Müller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology*. 2010;52(5):1741-9. doi: 10.1002/hep.23944.