

Bölüm 23

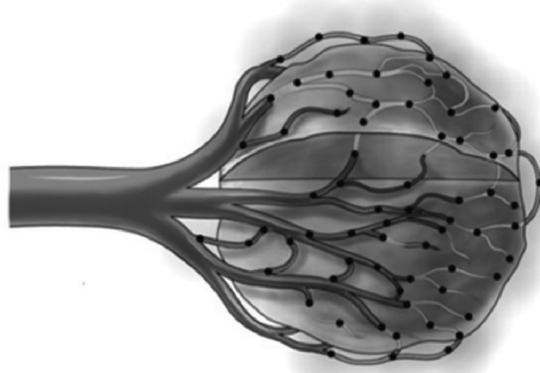
TRANSARTERİYEL RADYOEMBOLİZASYON

Sinan SÖZÜTOK¹

GİRİŞ

Transarteriyel radyoembolizasyon (TARE), radyoaktif element içeren mikrokürelerin karaciğer tümörüne transarteriyel olarak iletiildiği bir tedavi yöntemidir (1). TARE daha eski bir yöntem olan transarteriyel embolizasyon (TAE) ve transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE)'den farklıdır, çünkü birincil etki mekanizması embolizasyon veya kemoterapötik etki ile değil radyasyon hasarı ile olur (2). Normal karaciğer dokusunun radyosensitif doğası, primer ve metastatik hepatik malignitelerin tedavisinde external radyasyonunun rolünü sınırlandırırken, radyoembolizasyon yüksek ve terapötik radyasyon dozlarının güvenli bir şekilde uygulanmasına izin vermektedir (3). 35-40 Gy'den daha yüksek external-beam radyasyon dozları için ciddi radyasyona bağlı karaciğer hastalığı gelişme olasılığı %50'yi bulabilmekte iken, 150 Gy'den daha yüksek radyasyon dozları radyoembolizasyon ile güvenli bir şekilde uygulanabilmektedir (4). Diğer arter embolizasyonlarında olduğu gibi TARE'de de işlem öncesi vasküler yatağı en iyi şekilde haritalamak hayati öneme sahiptir. Vasküler görüntüleme tekniklerindeki (CT ve MR anjiyografiler [CTA], [MRA]) ilerlemelere rağmen, konvansiyonel dijital substraksiyon anjiyografisi (DSA), CTA ve MRA'nın çözünürlük kapasitesinin ötesindeki birçok küçük damarın saptanması ve akış özelliklerinin değerlendirilmesi için en iyi anjiyografik inceleme olmaya devam etmektedir (5). Özellikle radyasyon dozimetrisi ve kateter teknolojisindeki teknik gelişmeler TARE'nin farklı malignitelerde, farklı doz ve tekniklerde uygulanabilmesine ve radyasyon lobektomisi ve radyasyon segmentektomisi tekniklerinin geliştirilmesini sağlamıştır (6-8).

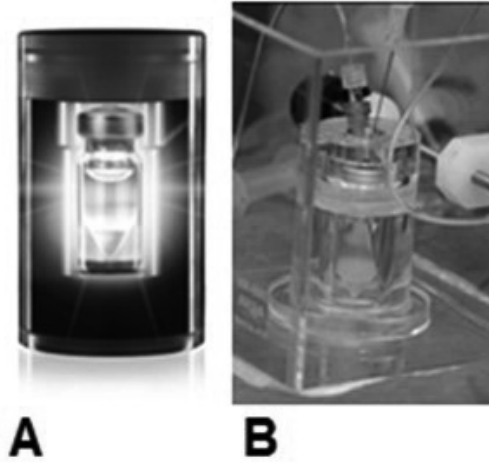
¹ Öğr. Gör. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD, e-mail: sozutoks@yahoo.com



Şekil 1: TARE ile kitle içine nüfuz eden ⁹⁰Y yüklü mikroküreciklerin şematik görünümü.
TARE: Transarteriyel radyoembolizasyon. ⁹⁰Y: Yttrium 90

YTTRİYUM-90 (⁹⁰Y)

TARE'de en sık kullanılan Yttriyum 90 (⁹⁰Y) kararsız bir elementtir ve yaklaşık 64,2 saatlik bir yarılanma ömrü ile beta yıkılıma uğramaktadır (5). Beta parçacıkları, 2,5-11 mm'lik bir ortalama etki sahasına ve maksimum doku penetrasyonuna sahiptir. Yttriyum-90 yüklü mikrokürecikler reçine bazlı veya cam bazlı olmak üzere iki formda üretilmektedir. Radyoizotop ⁹⁰Y, boyutları 20-30 µm (cam) veya 20-60 µm (reçine) arasında değişen cam veya reçine mikroküreciklere geri dönüşümsüz olarak yüklenir (8,9). Cam mikrokürecikler (TheraSphere, BTG, Londra, Birleşik Krallık), 1999 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından, rezeke edilemeyen HCC'nin tedavisi için onaylanmıştır (8). Reçine mikrokürecikler (SIR-Spheres, Sirtex Medical, Lane Cove, Avustralya), intrahepatik floksuridin ile birlikte rezeke edilemeyen kolorektal metastazların tedavisi için ABD FDA tarafından 2002 yılında onay aldı (10,11). TARE, hedef organa göre değişmekle birlikte örneğin karaciğer hedef organ olan durumlarda 150 Gy'ye kadar radyasyon dozları için onay almıştır, ancak karaciğer radyasyon segmentektomisi gibi gelişmiş tekniklerin kullanılması 1000 Gy'nin üzerinde bir tümör dozunu sağlayabilir (4,12).



Resim 1: A) TheraSphere marka cam küreciklere yerleştirilmiş ^{90}Y . B) SIR-Spheres, Sirtex marka reçine küreciklere yerleştirilmiş ^{90}Y . ^{90}Y : Yttrium 90

MAKROAGREGE ALBÜMİN ($^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$)

^{90}Y radyoembolizasyonu ayakta tedavi protokolleri içinde sayılmaktadır ve rutin de komplikasyonsuz vakalarda yatış gerekmemektedir. TARE iki ayrı anjiyografi prosedürünü içerir (13). Bunlardan ilki haritalama anjiyografisidir ve bu sırada bir radyoizotop akciğer şant fraksiyonu da belirlenir. ^{90}Y mikrokürelere daha sonra ayrı bir tedavi anjiyografisi sırasında uygulanır (14). Teknesyum-99m makroagregre albümin ($^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$) TARE işleminden önceki ilk anjiyografi sırasında verilir (15). Radyoembolizasyonun hangi noktadan yapılmasını ve verilecek ^{90}Y 'nin dağılımını görebilmek ve böylece olası şantları haritalamak açısından standart uygulanmalıdır (16). $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$, ^{90}Y mikrokürelere benzer boyuttur ve pulmoner şant dahil olmak üzere olası kaçaklar ve şantlara bağlı ^{90}Y dağılımlarını yansıtmaları beklenir. Başlangıç anjiyografisi bitiminde, planlanan tedavi yerine göre sağ veya sol hepatic arterden 75-150 MBq (2-4 mCi) $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ verilir (17).

AKCİĞER-ŞANT FRAKSİYONU

^{90}Y mikrokürelere güvenli bir şekilde iletilmesi, hepatopulmoner şant fraksiyonunun değerlendirilmesini gerektirir; bu fraksiyonun yükselmesi, akciğer dokusunun yanlışlıkla beta radyasyonuna maruz kalma riskiyle birlikte akciğerde aşırı hedef dışı mikroküre birikimini öngörebilmektedir (18,19).

HCC, tümör kapiller yatağını atlayan nispeten yüksek direkt arteriyovenöz şant insidansı ile ilişkilidir. Bu şantlardan daha küçük mikrokürelerin uygulanması bu nedenle, radyoaktif mikrokürelerin doğrudan akciğer kaçağına neden olabilir ve bu da belirli bir dozun üstünde radyasyon pnömonisine neden olabilir (20,21). Makroagrega albümin enjeksiyonundan sonra hasta, eşlik eden tek foton emisyonlu CT (SPECT) gama kamera görüntüleri olsun ya da olmasın, düzlemsel gama kamera görüntülerinin elde edilmesi için nükleer tıp bölümüne yönlendirilir, uygulanan ^{99m}TcMAA aktivitesinin akciğerlere ulaşma fraksiyonunu hesaplamak için tomografik görüntüler üzerinde ^{99m}Tc-MAA dağılımı nükleer fizik uzmanlarınca değerlendirir (22). Akciğer şantı tanımlandığında, kümülatif pulmoner doz hepatik tedavi dozlarıyla birlikte hesaplanmalıdır. Tedavi başına >30 Gy veya kümülatif olarak >50 Gy pulmoner dozlar, radyasyon pnömonisi gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (23).

Akciğer şantı çoğu vakada %20 eşliğinin altında olmasına rağmen, majör vasküler invazyonu olan ileri evre HCC'li hastalar, ⁹⁰Y tedavisinin güvenli bir şekilde uygulanmasını engelleyen yüksek hepatopulmoner şant fraksiyonlarını gösteren zorlu bir hasta grubunu temsil eder (24,25).

DOZİMETRİ

Cam mikroküre dozimetrisi için, dozimetri hesaplamasında ölçülen ve kullanılan hacim, infüze edilen hepatik arter dalı tarafından perfüze edilen karaciğer dokusunun hacmidir (26). Tümör içeren hepatik loba uygulanması önerilen aktivite, altta yatan karaciğer hastalığının ciddiyetine bağlı olarak 80 ila 150 Gy arasında bir doza karşılık gelmelidir (27).

Karaciğer hacmi (mL), 3 boyutlu yazılımla hesaplanır ve 1,03 mg/mL'lik bir dönüştürme faktörü kullanılarak kütleyle dönüştürülür (22). Akciğer şant fraksiyonu, ilk haritalama anjiyografisini takiben elde edilen nükleer tıp görüntülerinden hesaplanır. Şişe içindeki rezidüel aktivite (%R), ⁹⁰Y mikroküre uygulamasından sonra ölçülür ve tedavi öncesi dozlama hesaplamaları için %2 olarak tahmin edilir (28).

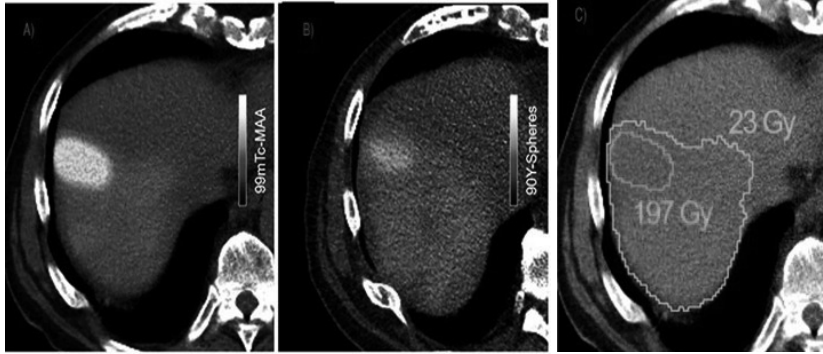
$$A(\text{GBQ}) = [D (\text{GY}) \times M (\text{KG})] / 50$$

Aktivite, hedef karaciğere infüze edilen GBq cinsinden ölçülür, D, hedef karaciğer kütlesine emilen dozdur (Gy), M (kg).

Karaciğer hacmi (mL), 3 boyutlu yazılımla hesaplanır ve 1,03 mg/mL'lik bir dönüştürme faktörü kullanılarak kütleyle dönüştürülür.

$$A(GBQ) = VYA (M^2) - 0.2 + (\% \text{ TÜMÖR TUTULUMU} / 100)$$

Reçine mikroküre dozimetrisi, vücut yüzey alanı (VYA) ve denkleme göre tümör yükü tahminleri kullanılarak hesaplanabilir. Aktivite GBq infüze edilir ve VYA m² cinsinden vücut yüzey alanıdır.



Resim 2: A) Karaciğer segment 8 yerleşimli kitlesel lezyonun ve çevre parankim dokusunun ⁹⁹mTcMAA tutulumu B) Aynı bölgenin ⁹⁰Y tutulumu C) Kitlenin ve çevre parankim dokusunun Gy cinsinden aldığı radyasyon dozu.

⁹⁹mTcMAA: Teknesyum 99 Makroagregre Albumin. ⁹⁰Y: Yitrium 90 Gy: Grey

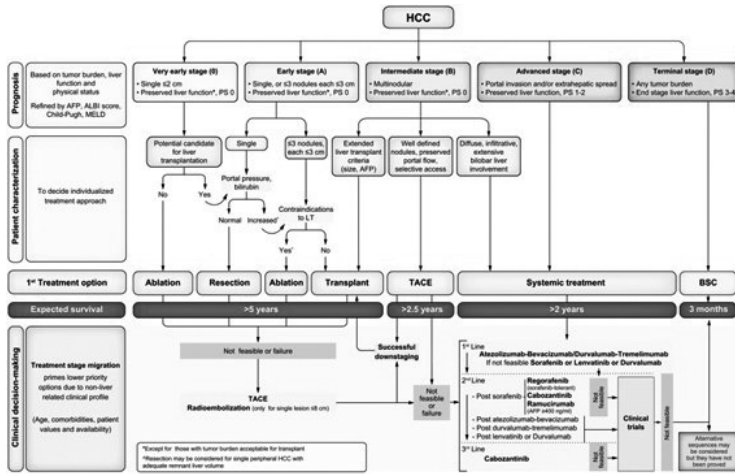
HEPATOSELÜLER KANSER

Hepatoselüler karsinomalı (HCC) hastalar için erken teşhis ve agresif tedavi hasta sonuçlarını iyileştirmektedir. Soliter, küçük HCC tanısı konan hastalar için cerrahi rezeksiyon, perkütan ablasyon, TAKE ve yitrium-90 kullanılarak radyasyon segmentektomi dahil birçok tedavi seçeneği vardır (29). Radyasyon lobektomisindeki amaç, potansiyel kontralateral hipertrofiye izin verirken lokal tümörün kontrolünü sağlamaktır. Tedavi edilen lobun atrofiye uğraması ve skarlaşması, portal ven akışının tedavi edilmeyen loba sapmasına ve dolayısıyla bu lobda hipertrofiyi sağlayarak ve hastayı olası hepatik yetmezlikten korumaktır (30). Radyasyon segmentektomisi, karaciğer tümörüne daha da yüksek radyasyon dozlarına izin vererek ve hedef dışı embolizasyon riskini en aza indirerek “küratif” veya ablatif tedavi hedefiyle lobar doz kullanarak bir veya iki hepatik segmenti tedavi eder ve etkili tümör nekrozuna yol açar (31).

Lewandowski ve ark. (32) yaptıkları çalışmada rezeksiyondan önce tümör kontrolü ve/veya küçük gelecek karaciğer kalıntısının hipertrofisi için radyasyon lobektomisi (RL) uygulanan hastalarda ameliyat, ameliyat sonrası ve uzun vadeli sonuçları değerlendirdiler. Çalışmanın sonucuna göre; radyasyon lobektomisi,

karaciğer kalıntısını hipertrofik hale getirmek için uygun bir seçenektir ve karaciğer tümörü ve küçük başlangıç FLR'si olan hastalarda güvenli rezeksiyonu destekleyebilir.

Radyasyon segmentektomisi, karaciğer tümöründe daha da yüksek radyasyon dozlarına izin vererek ve hedef dışı embolizasyon riskini en aza indirip "küratif" veya ablatif tedavi hedefiyle lobar doz kullanarak bir veya iki hepatik segmenti tedavi eder ve böylelikle etkili tümör nekrozunu sağlar (33). Artan veriler ve deneyimlerle binden fazla HSK hastasına TARE uygulanmış, birinci basamak transarteriyel lokorejyonel tedavi olarak benimsenmesine yol açmıştır ve perkütan ablasyona uygun olmayan erken evre veya çok erken evre HSK'da uygulanabilir bir tedavi olarak daha fazla doğrulama önermektedir (32-36).



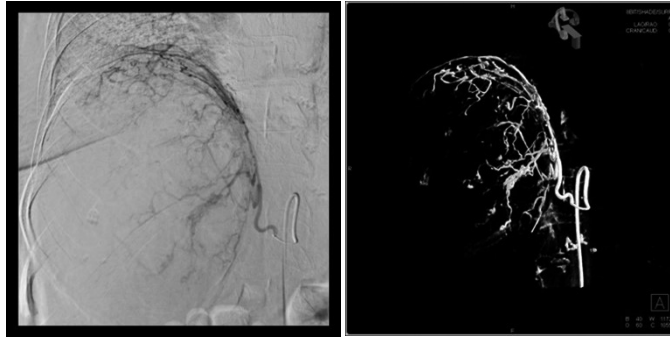
Şekil 2: BCLC tedavi algoritma klavuzu 2022 yılında revize edilmiş ve TARE tedavi algoritmasına eklenmiştir (17).

Tedaviyi yönlendiren birçok klinik araçtan Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) kriterleri, hastaları hastalık yüküne, lezyon boyutuna ve fonksiyonel duruma göre önerilen tedavi seçeneğiyle çeşitli aşamalara ayırmaya yardımcı olmak için sıklıkla kullanılır. Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri evreleme sistemi 2022 yılında revize edilmiş ve TARE tedavi algoritma kılavuzunda yerini almıştır (17). PREMIERE çalışması, BCLC evre A/B hastalarında TARE ile TAKE'yi karşılaştıran ilk randomize kontrollü çalışma olup genel sağkalımda bir fark olmaksızın (14,5 ay TARE grubu, 6,4 ay TAKE grubu) ($p=0.977$) TARE grubunda daha uzun bir progresyon süresi gösterdi (23,8 ay ve 17,7 ay) ($p=0.001$)

(33). Ayrıca, TARE'nın portal ven invazyonu olan hastalarda sağlıklı ilgili yaşam kalitesini uzun süreli koruduğu gösterilmiştir. TARE'nın ciddi komplikasyonları nadir olup bu komplikasyonlar iyi bilinmektedir. Bunların başlıcaları radyasyona bağlı karaciğer hastalığı (genel risk %1-4), gastrointestinal ülserler (%0-%5), uzun süreli hastanede yatış veya yeniden yatış gerektiren post-embolizasyon sendromu (%1-%2), iyatrojenik diseksiyon (%1) ve 30 gün içinde ölüm (%2) (1). TARE için rölatif kontrendikasyonlar arasında bilirubin seviyesi > 2 mg/dL, hepatopulmoner şant fraksiyonu > %20, ChildPugh sınıf C, hasta performans skoru 2'nin üzerinde ve karaciğerin %70'inden fazla toplam tümör yükü veya yüksek sayıda nodül ile toplam tümör yükü %50'nin üzerinde olmasıdır (1,17).

Arndt ve ark. (5) yaptıkları bir çalışmada soliter HCC \leq 4 cm olan hastalarda ^{90}Y radyasyon segmentektomisinin (RS) perkütan mikrodalga ablasyonuna (MWA) karşı etkinlik ve güvenliğini değerlendirmiş; benzer bir güvenlikle benzer tümör yanıtı ve genel sağkalım elde etmişlerdir.

Teknesyum-99m makroagregre albümin, yttrium-90'dan (Y90) önce akciğer şant fraksiyonunu (LSF) tahmin etmek için kullanılır. Çalışmalar, LSF > %15 olan hastalarda Y90'ın güvenliliğini ve etkililiğini tartışmıştır. Arighno Das ve ark. yaptıkları Y90-TARE uygulanmış 103 hastayı içeren çalışmada LSF > %15 olan hastaların 1 yıllık takibinden sonra herhangi bir pulmoner komplikasyon saptamamışlardır (9).



Resim 3: A) Karaciğer sağ lobu tama yakın kaplayan HCC tanılı kitlenin besleyici arterinden yapılan enjeksiyon sonrası kontrastlanması. B) Aynı kitlenin besleyicilerinin özel programlarla elde edilmiş 3 boyutlu görüntüsü.

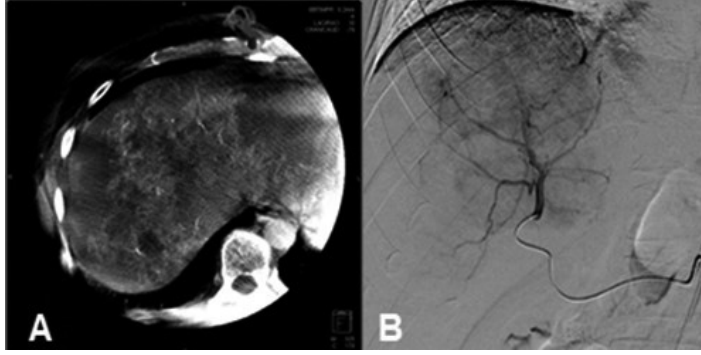
HCC: Hepatosellüler Karsinom

KOLANJIOSELÜLER KANSER

İntrahepatik kolanjiokarsinom (İKK), ikinci en yaygın primer karaciğer kanseridir (1). Farklı transarteriyel tedavi seçenekleri arasında ⁹⁰Y-TARE artan bir ilgi kazanmıştır. Düşük sistemik ve hepatik toksisite ile seçici olarak tümöre yüksek radyasyon dozları verilmesine izin verir. Yakın tarihli bir sistematik derlemede, ⁹⁰Y-TARE'den sonra yaklaşık 15 aylık medyan genel sağkalım bildirmiş ve bu, sistemik kemoterapiye kıyasla daha başarılı bulunmuştur (34).

Bargellini ve ark. yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, rezeke edilemeyen İKK'li hastalarda TARE'nin klinik sonuçlarını üç farklı hasta grubunu retrospektif olarak karşılaştırmışlardır (6). Bu üç grup kemoterapi almamış hastalar (grup A), birinci basamak kemoterapi sonrası hastalığı kontrol altına alınan hastalar (grup B) ve birinci basamak kemoterapi sonrası progresyon gösteren hastalar (grup C). ⁹⁰Y-TARE, tedavi geçmişinden bağımsız olarak, rezeke edilemeyen İKK'de 3 grupta da genel sağ kalımı uzattığını ispat etmişlerdir. Ayrıca tümör uzantısı, N/L oranı ve radyolojik yanıtın tedavi sonrası sağkalımı etkilediğini ispatlamışlardır.

Mosconi ve ark. (7) yaptıkları çalışmada ise rezeke edilemeyen ve rekürren kolanjiyelüler kanserli hastalarda ⁹⁰Y-TARE'nin etkinliğini araştırmışlar ve TARE'den önce cerrahi de dahil olmak üzere diğer tedavilerin uygulandığı hastalara kıyasla, deneyimsiz hastalarda önemli ölçüde daha uzun sağkalım elde etmişlerdir (52'ye karşı 16 ay, P=0.009). Ayrıca mRECIST ve EASL kriterlerine göre yanıt veren hastalarda önemli ölçüde uzamış genel sağkalım kaydedilirken, RECIST yanıtlarının sağkalımla ilişkili olmadığı bulundu (7). Rafi ve ark. yaptıkları çalışmada rezeke edilemeyen kolanjiyelüler kanserli hastalarda ⁹⁰Y-TARE'nin etkinliğini araştırmışlar ve rezeke edilemeyen ICC'nin palyatif tedavisi için olumlu hayatta kalma sonuçları vermiştir (22).



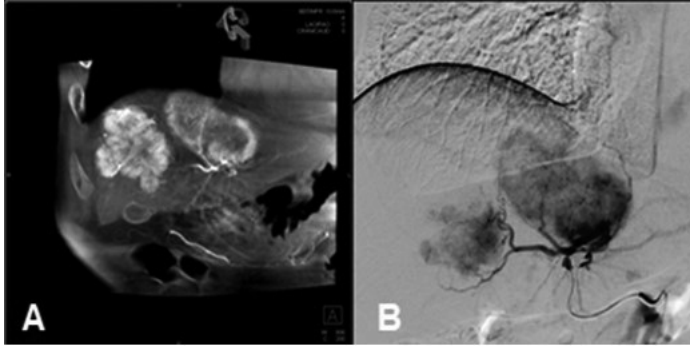
Resim 4: A) Anjiyografi sırasında elde olunan CBCT görüntülerinde CCC tanılı hastadaki kitleye bağlı yaygın tutulum görülmekte. B) Kitlenin bir kısmını besleyen arterin selektif kataterizasyonu ve kitlenin kontrastlanması.

CBCT: Cone Beam Computed Tomografi CCC: Kolanjiyosellüler Kanser

METASTATİK KARACİĞER HASTALIĞI

Primer karaciğer tümörlerinin yanı sıra tedaviye dirençli meme kanseri, kolorektal kanser ve nöroendokrin tümör (NET) gibi birçok kanser türünün karaciğer metastazlarında TARE etkin bir lokal kontrol yöntemidir.

Pieper ve ark. (2) rezeke edilemeyen karaciğer baskın meme metastazlarının (LDBM) palyatif tedavisi için ⁹⁰Y-TARE değerini belirlemek ve prognostik parametreleri belirlemek amacıyla yapılan çalışmada tedaviye dirençli LDBM'nin ilerlemesini düşük komplikasyon oranıyla başarıyla geciktirebilmiştir. Yükselmemiş temel ECOG durumu ve düşük GGT seviyeleri prognostik faktörler olarak tanımlandı. Gordon ve ark. (35) yaptıkları karaciğer metastazlı meme kanseri hastaların dahil olduğu çalışmada benzer sonuçları bulmuşlar. Chang ve ark. (3) yaptıkları karaciğer metastazlı meme kanseri olan 32 TAKE and 49 ⁹⁰Y-TARE uygulanan hastanın takip edildiği çalışmada TARE'nin TAKE'den daha iyi genel sağkalım yanıtı verdiği gösterilmiştir.



Resim 5: A) NET tanılı hastada CBCT görüntüleri. B) Selektif kataterizasyon sonrası yapılan arteriogramda kitlelerde yoğun kontrast tutulumu gözlenmekte.

NET: Nöroendokrin tümör CBCT: Cone Beam Computed Tomografi

Yan Etkiler ve Olumsuz Olaylar

Yorgunluk, ⁹⁰Y-TARE'den sonra en sık görülen yan etkidir ve tedaviyi takip eden ilk 2 hafta içinde hastaların %50-60'ında görülür (39). Hastaların yaklaşık %20'si, her ikisi de tipik olarak oral ilaçlarla iyi bir şekilde kontrol altına alınan, kusmayla birlikte veya kusma olmaksızın, düşük dereceli karın ağrısı ve mide bulantısı yaşar (4). Takip görüntülemeye görülen ⁹⁰Y biliyer komplikasyonları arasında biliyer nekroz (%3,9), biloma oluşumu (%1), biliyer darlık (%2,4), safra kesesi duvarı artışı (%1,8) ve safra kesesi duvarı bozulması (%0,9) yer alabilir; ancak hastaların %2'sinden daha azında biliyer komplikasyon nedeniyle müdahale gerekir (12). Gastrointestinal sisteme yanlılıkla radyoaktif mikrokürelerin uygulanması, tipik olarak cerrahi rezeksiyon gerektiren ciddi ülserlere neden olabilir (17). Titiz anjiyografik teknik ve ekstrahepatik arteriyel akışın belirlenmesi, hedef dışı radyoembolizasyondan kaçınmak için kesinlikle gereklidir (18).

KAYNAKLAR

1. Ballı HT, Aikimbaev K. Super-selective transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma with doxorubicin-eluting beads sized 40-75 microns: assessment of efficacy and safety. *Diagn Interv Radiol.* 2020;26(5):482-7. doi:10.5152/dir.2020.19410.
2. Pieper CC, Meyer C, Wilhelm KE, et al. Yttrium-90 Radioembolization of Advanced, Unresectable Breast Cancer Liver Metastases-A Single-Center Experience. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27(9):1305-15.
3. Chang J, Charalel R, Noda C, et al. Liver-dominant Breast Cancer Metastasis: A Comparative Outcomes Study of Chemoembolization Versus Radioembolization. *Anticancer Res.* 2018;38(5):3063-8.
4. Lucatelli P, Burrell M, Guiu B, de Rubeis G, van Delden O, Helmberger T. CIRSE standards of practice on hepatic transarterial chemoembolisation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2021;44(12):1851-67. doi:10.1007/s00270-021-02968-1.

Güncel Radyoloji Çalışmaları III

5. Arndt L, Villalobos A, Wagstaff W, et al. Evaluation of Medium-Term Efficacy of Y90 Radiation Segmentectomy vs Percutaneous Microwave Ablation in Patients with Solitary Surgically Unresectable < 4 cm Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matched Study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2021;44(3):401-13.
6. Bargellini I, Mosconi C, Pizzi G, et al. Yttrium-90 Radioembolization in Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Results of a Multicenter Retrospective Study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43(9):1305-14.
7. Mosconi C, Gramenzi A, Ascanio S, et al. Yttrium-90 radioembolization for unresectable/recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: a survival, efficacy and safety study. *Br J Cancer.* 2016;115(3):297-302.
8. Braat AJAT, Ahmadzadehfar H, Kappadath SC, et al. Radioembolization with ⁹⁰Y Resin Microspheres of Neuroendocrine Liver Metastases After Initial Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43(2):246-53.
9. Das A, Riaz A, Gabr A, et al. Safety and efficacy of radioembolization with glass microspheres in hepatocellular carcinoma patients with elevated lung shunt fraction: analysis of a 103-patient cohort. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(4):807-15.
10. Ebbers SC, Kunnen B, van Nierop BJ, et al. Verification Study of Residual Activity Measurements After Yttrium-90 Radioembolization with Glass Microspheres. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43(9):1378-83.
11. Ezponda A, Rodríguez-Fraile M, Morales M, Vivas I, De La Torre M, Sangro B, Bilbao JI. Hepatic Flow Redistribution is Feasible in Patients with Hepatic Malignancies Undergoing Same-Day Work-Up Angiography and Yttrium-90 Microsphere Radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43(7):987-95.
12. Gaba RC, Vanmiddlesworth KA. Chemoembolic hepatopulmonary shunt reduction to allow safe yttrium-90 radioembolization lobectomy of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35(6):1505-11.
13. Girardet R, Boughdad S, Digklia A, et al. Transarterial Radioembolization for the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma Invading the Right Atrium. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43(11):1712-5.
14. Salem R, Gabr A, Riaz A, et al. Institutional decision to adopt Y90 as primary treatment for hepatocellular carcinoma informed by a 1,000-patient 15-year experience. *Hepatology.* 2018;68(4):1429-40.
15. Makary MS, Ramsell S, Miller E, Beal EW, Dowell JD. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies: Outcomes and future horizons. *World J Gastroenterol.* 2021;27(43):7462-79. doi:10.3748/wjg.v27.i43.7462.
16. Lewandowski RJ, Salem R. Yttrium-90 radioembolization of hepatocellular carcinoma and metastatic disease to the liver. *Semin Intervent Radiol.* 2006;23(1):64-72.
17. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681-93. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.018
18. Kwok N, Irani Z, Sheth R, Arellano RS. Hepatopulmonary shunt reduction with bland embolization for yttrium-90 radioembolization. *Diagn Interv Imaging.* 2016;97(3):369-70.
19. Loffroy R, Ronot M, Greget M, et al. Principal Investigators. 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.* 2021;44(1):36-49.
20. Makary MS, Khandpur U, Cloyd JM, Mumtaz K, Dowell JD. Locoregional therapy approaches for hepatocellular carcinoma: recent advances and management strategies. *Cancers (Basel).* 2020;12(7):1914. doi:10.3390/cancers12071914
21. Salem R, Gordon AC, Mouli S, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2016;151(6):1155-63.

22. Rafi S, Piduru SM, El-Rayes B, et al. Yttrium-90 radioembolization for unresectable standard-chemorefractory intrahepatic cholangiocarcinoma: survival, efficacy, and safety study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(2):440-8.
23. Bargellini I, Lorenzoni G, Cervelli R, Boni G, Cioni R. The Efficacy of Coil Embolization to Obtain Intrahepatic Redistribution in Radioembolization: Qualitative and Quantitative Analyses. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43(11):1733-4.
24. Townsend A, Price TJ, Patterson K, Pittman K. Fluorouracil-induced hepatic artery spasm preventing yttrium-90 microsphere administration. *Clin Nucl Med.* 2008;33(8):528-30.
25. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:2-6.
26. Kim HS, El-Serag HB. The epidemiology of hepatocellular carcinoma in the uSA. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(4):17.
27. Wang CY, Li S. Clinical characteristics and prognosis of 2887 patients with hepatocellular carcinoma: A single center 14 years experience from China. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(4):e14070.
28. Xu Z, Xie H, Zhou L, Chen X, Zheng S. The combination strategy of transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation or microwave ablation against hepatocellular carcinoma. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2019;8619096. doi: 10.1155/2019/8619096.
29. Crocetti L, de Baére T, Pereira PL, Tarantino FP. CIRSE standards of practice on thermal ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43(7):951-62. doi:10.1007/s00270-020-02471-z.
30. Shi F, Tan Z, An H, Wang X, Xu Y, Wang S. Hepatocellular carcinoma \leq 4 cm treated with radiofrequency ablation with or without percutaneous ethanol injection. *Ann Hepatol.* 2016;15(1):61-70. doi:10.5604/16652681.1184219.
31. Lee MW, Raman SS, Asvadi NH, Siripongsakun S, Hicks RM, Chen J, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as bridge therapy to liver transplantation: A 10-year intention-to-treat analysis. *Hepatology.* 2017;65(6):1979-90. doi:10.1002/hep.29098.
32. Lewandowski RJ, Donahue L, Chokechanachaisakul A, Kulik L, Mouli S, Caicedo J, Abecassis M, Fryer J, Salem R, Baker T. (90) Y radiation lobectomy: Outcomes following surgical resection in patients with hepatic tumors and small future liver remnant volumes. *J Surg Oncol.* 2016;114(1):99-105.
33. Casadei Gardini A, Tamburini E, Iñarrairaegui M, Frassinetti GL, Sangro B. Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Onco Targets Ther.* 2018;11:7315-21.
34. Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ, et al. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:120-7.
35. Gordon AC, Gradishar WJ, Kaklamani VG, et al. Yttrium-90 radioembolization stops progression of targeted breast cancer liver metastases after failed chemotherapy. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(10):1523-32.
36. Niessen C, Thumann S, Beyer L, et al. Percutaneous Irreversible Electroporation: Long-term survival analysis of 71 patients with inoperable malignant hepatic tumors. *Sci Rep.* 2017;7:43687. doi: 10.1038/srep43687.