

钇90放射微球与抗肿瘤药物治疗肝癌的临床进展

李涛¹, 王志鑫^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肝胆胰外科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年1月5日; 录用日期: 2024年1月31日; 发布日期: 2024年2月6日

摘要

目前我国仍然是乙肝大国, 乙肝、肝硬化、肝癌是肝癌发展的“三部曲”。肝癌是我国发病率较高的恶性肿瘤之一, 预后差、生存期短。肝恶性肿瘤严重威胁着我国人民的身体健康, 给个人、家庭和社会带来严重的经济负担。由于肝癌发病隐匿, 大多数患者就诊时已经处于晚期, 丧失手术治疗的机会。对于晚期不可切除肝癌可选择系统抗肿瘤药物、TACE、放疗、化疗等治疗方式。钇90作为肝癌内放疗的一种治疗方法, 已经在国外开展的比较成熟。随着钇90放射微球在我国的批准上市, 国内各大医院正在积极开展钇90放射微球对晚期不可切除肝癌的治疗。本文就钇90放射微球和系统抗肿瘤药物治疗肝癌的效果做一综述。

关键词

钇90放射微球, 不可切除肝癌, 选择性内放射治疗, 放射性核素, 系统抗肿瘤药物

Clinical Progress of Yttrium 90 Radiation Microspheres and Antitumor Drugs in the Treatment of Liver Cancer

Tao Li¹, Zhixin Wang^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jan. 5th, 2024; accepted: Jan. 31st, 2024; published: Feb. 6th, 2024

*通讯作者。

Abstract

At present, China is still a big country of hepatitis B, hepatitis B, cirrhosis, liver cancer is the “trilogy” of liver cancer development. Hepatocellular carcinoma is one of the malignant tumors with high incidence in China, with poor prognosis and short survival time. Liver malignant tumor is a serious threat to the health of our people, and brings serious economic burden to individuals, families and society. Due to the occult onset of liver cancer, most patients are already in the advanced stage of treatment and lose the opportunity of surgical treatment. For patients with advanced unresectable liver cancer, systematic antitumor drugs, TACE, radiotherapy, chemotherapy and other treatment methods can be selected. Yttrium 90 has been developed in foreign countries as a kind of internal radiotherapy for liver cancer. With the approval of Yttrium 90 radiation microspheres in China, major hospitals in China are actively carrying out Yttrium 90 radiation microspheres for the treatment of advanced unresectable liver cancer. This article reviews the effects of Yttrium 90 radiation microspheres and systematic antitumor drugs on hepatocarcinoma.

Keywords

Yttrium 90 Radiation Microspheres, Unresectable Liver Cancer, Selective Internal Radiation Therapy, Radionuclides, Systematic Antitumor Drugs

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性肝癌是我国第四位常见的恶性肿瘤，及第二位的肿瘤致死病因，严重威胁着我国人民的生命和健康[1]。乙型病毒性肝炎感染是肝癌主要致病危险因素，其他则包括丙肝、黄曲霉素、非酒精性脂肪肝等。2020年全球肝癌流行病学分析显示，东亚地区中国肝癌发病率高于其他国家，死亡率显著高于日本[2]。我国肝癌诊断及治疗仍然有很大提升空间。肝癌治疗主要依据患者的分期进行个性化治疗。一项对436例初始肝癌患者的回顾性分析研究表明，接受BCLC分期推荐治疗方案的患者5年生存率显著高于拒绝推荐治疗方案的患者[3]。常见的肝癌分期有BCLC、TNM、JSH和APASL等国内外方案。依据我国疾病人群特点，我国学者提出了中国的肝癌分期(China liver cancer staging, CNLC)。CNLC分期主要依据患者的全身状况即体力活动状态、肝脏功能、肝脏转移、肿瘤大小、数目等将患者进行分期，并依据相应的分期进行治疗。治疗方式则包括肝部分切除、微波消融、TACE、系统抗肿瘤药物、肝移植等。由于肝癌发病隐匿，早期症状不明显，在我国大多数肝癌患者就诊时已经处于肝癌晚期，失去手术治疗的机会。对于晚期不可切除肝癌患者，可选择的治疗方式包括全身治疗即系统抗肿瘤治疗、TACE、微波消融、放射治疗等。近年来肝癌“潜在性肝切除”理念越来越受到重视，对于不可切除肝癌患者通过降期治疗，使不可切除肝癌患者重新获得手术机会；甚至达到非手术治疗的根治性肝癌治疗方式，即放射性肝脏切除术。随着技术的发展，钇90这种应用于肝癌内放疗的治疗方法越来越成熟，从树脂微球到玻璃微球，钇90内放疗越来越多应用于不可切除肝癌治疗。去年随着钇90在我国的批准上市，目前国内多家医院已经积极开展钇90放疗。对晚期肝癌患者，另一重要的治疗方法即系统抗肿瘤治疗，随着技术不断发展，越来越多的药物逐渐上市，给肝癌患者带来更多的治疗选择。系统抗肿瘤能够延缓疾病进展，

从而达到降期治疗的目的。

2. 晚期不可切除肝癌的治疗

肝细胞癌是全球癌症相关死亡的第四大原因,也是肝硬化患者死亡的主要原因[4]。随着技术的进步,肝癌治疗方式更加多样化。肝癌主要治疗方式包括肝脏切除、肝移植、TACE、消融治疗、放疗以及系统抗肿瘤治疗。肝脏部分切除术是肝癌患者重要的治疗方式,也是其获得长期生存的重要手段[5]。肝癌发病隐匿,在我国大部分肝癌患者就诊时已经处于肝癌晚期,失去手术机会,这也是导致肝癌死亡率较高的原因之一。对于不可切除肝癌,其定义有两层含义。一是外科学原因,包括病人不能耐受手术创伤;肝脏功能不耐受,肝脏剩余体积不足等。二是切除术后并不能获得比非手术治疗更好的效果[6]。即使严格筛选中晚期肝癌患者,手术后患者的生存仍然较差。一项对原发性肝癌患者回顾性分析结果表明,部分IIb~IIIa期患者可从手术切除中获益,但其术后年复发率高达80% [5]。转化治疗是指肿瘤体积缩小后,行手术切除术。肝癌病灶缩小或降期后的切除是肝癌病人获得根治和长期生存的重要方式。对于不可切除肝癌转化降期治疗则为中晚期肝癌患者提供新的选择和希望。随着肝癌局部治疗的技术发展,特别是钇90放射微球动脉栓塞放射治疗,为不可切除肝癌的转化治疗提供新方法。对于不可切除肝癌经转化治疗后,获得手术机会,使患者的生存期延长,甚至达到治愈性切除的可能。

3. 钇90放射栓塞术

肝癌的放射治疗包括外放射治疗和内放射治疗,钇90是内放射治疗中较为成熟的一种。自上世纪在欧美批准上市以来,钇90放射治疗在国外已经开展几十年,有丰富的临床数据。放射性元素钇位于元素周期表第39位,属于人工合成的放射性元素;放射性元素钇能够发射高纯度 β 射线,能量高;半衰期短;组织穿透距离短。钇90放射治疗是将放射元素钇经身体管道或针道植入肿瘤内,利用核素衰变过程中释放的射线所产生的电离辐射效应,使细胞凋亡。一项钇90治疗中晚期肝癌的前瞻性研究表明,肝脏肿瘤反应与病变的吸收剂量显著相关,30~90天死亡率为0%~3.8% [7]。它具有射程短、能量高、术后无需隔离、可通过血管技术在肿瘤内聚集,衰变后产物对人身体无害等的优点。因而得到越来越多的应用和认可。

3.1. 钇90放射栓塞在肝癌中应用

放射栓塞术最早可以追溯到1965年,先后有科学家使用钇90治疗肝脏内分泌肿瘤、肝脏转移性结肠癌;再到后来发展到树脂微球和玻璃微球,2002年美国FDA批准树脂微球用于结肠癌肝转移患者的治疗[8]。关于钇90治疗肝癌适应症,不同的组织机构有不同的临床决策。目前主要适应症包括:肿瘤体积过大、肿瘤数目较多,不适合行TACE治疗;TACE治疗失败或效果不佳;伴有叶或者段门脉癌栓患者;全身治疗效果不佳。禁忌症则包括肝肾功能较差、合并血液系统疾病且不能耐受、怀孕及哺乳期患者,具有放射禁忌症等[9]。随着技术的不断发展,对于肝癌治疗有了新的理解和改变。2022版巴塞罗那肝癌分期,该分期更新强调早期肝癌的治疗更加倾向于手术治疗和肝脏移植治疗,则建议早期甚至极早期肝癌患者使用放射栓塞治疗[10]。事实上,目前在肝癌分期的不同阶段应用放射性栓塞都有实验研究。

3.1.1. 早期肝癌

比德曼等人研究表明,放射治疗和TACE、微波消融在治疗孤立小肝癌相比,有着相似的疗效,甚至有着更高的缓解率[11]。另有研究表明,使用玻璃微球进行局部放射栓塞以评估Y90的肿瘤控制研究时表明,在所有患者中,BCLC分期A期患者的缓解率是最高的。总之在早期肝癌,对于早期不可切除

的、需要肝移植的患者来说, 放疗有着较高缓解率和较长的生存期。

3.1.2. 中期肝癌

对于中期肝癌患者, 目前主要推荐是 TACE 治疗, 目前的观点则认为, 对于有 TACE 治疗有禁忌症、治疗效果不佳的患者, 次选钇 90 放射治疗。近来已经有许多研究表明 RE 与 TACE 治疗效果相当。TRACEII 随机对照实验研究中, 比较的钇 90 放射治疗和经动脉化疗栓塞治疗不可切除肝癌。该研究表明钇 90 玻璃微球与药物洗脱珠化疗栓塞术相比, 有着相似的安全性, 但钇 90 玻璃微球则显示出更好的肿瘤控制率和更长的生存率[12]。因而在 BCLC 中期肝癌患者中, 钇 90 放射栓塞是一种有效的治疗方式。

3.1.3. 晚期肝癌

对于晚期肝癌患者, 治疗方式主要包括系统抗肿瘤治疗, 如索拉非尼、阿替丽珠单抗等。有许多研究表明, 钇 90 与系统抗肿瘤药物相比, 没有明显差异, 未来还需要更多的随机对照研究。

3.2. 钇 90 放射栓塞的剂量学

放射栓塞治疗的患者通常都需要术前的放射性栓塞剂量的评估, 目前主要方法包括根据患者的体表面积、医学内照射剂量及分区模型法; 根据肿瘤大小或依据医师的经验。目前广泛应用的是分区模型法, 即肝脏接受的辐射总剂量 = A - B - C, 其中 A 为注射的钇 90 放射总量; B 为肝外流失量, 主要包括胃肠和胆道丢失的量; C 为进入肝脏后钇 90 微球通过肿瘤内的动静脉分流到达肺部的量[13]。对于非瘤肝实质放射剂量则主要包括肝脏正常时不应超过 80 Gy, 肝硬化时不应超过 70 Gy。肺部所受剂量不应超过 30 Gy, 并应尽量低于 20 Gy [14]。Frank 等在研究影响放射栓塞术后生存因素的前瞻性研究中发现, 相比于 BSA 模型, 分区模型可以显著改善生存结果[15]。

3.3. 钇 90 放射栓塞的实施过程

TARE 治疗流程包括, 病人的选择、术前成像、治疗、治疗后验证。

3.3.1. 对于病人的选择

钇 90 放射治疗时, 应考虑疾病分期、长期和近期治疗目标以及肿瘤和周围肝脏的形态和生物学特征; 这些往往需要多个学科的协作, 包括但不限于介入科、核医学科、肿瘤科医师等[16]。主要评估包括患者全身状况、肝脏功能、能否对放射剂量耐受的评估。也有许多研究参考 REBOC 指南推荐的选择标准, ECOG 表现状态为 2 或以下的患者通常能够耐受治疗; 肝脏合成功能正常, 没有腹水。总的来说年龄和既往做过其他治疗不是限制条件; 同时既往其他疾病对预后无影响的患者也应该纳入治疗。排除标准主要包括患者辐射耐受的评估, 如术后发生放射性肺炎、胃肠道溃疡、门静脉受损、怀孕等; 肝脏储备功能评估包括胆红素水平、白蛋白合成水平; 肝脏血管的影像学评估如肝动脉树与胃和小肠分支情况, 以及动静脉瘘的患者, 动静脉瘘会造成少量的微球通过肝毛细血管床进入肺部, 引起肺的损伤[17]。

3.3.2. 术前成像

肝脏有丰富的血供, 即肝脏的门脉系统及肝动脉。大部分肝脏实质都是由门脉血液供应, 肝脏肿瘤则主要来源于肝动脉供应营养。在理想情况下, 钇 90 放射微球进入到肿瘤血管系统, 发挥作用。实际上肝脏血管系统存在很多变异, 导致放射性物质在肝外的异常沉积。造成正常组织的放射性损伤如放射性肺损伤等。因此术前肝脏血管系统的评估十分重要。目标区域应进行细致的血管造影评估, 包括 CT 血管造影、锥形束 CT, SPECT 以及来自 Tc-MAA 的 CT 联合影像; 这些方法都被证实可以成功减少非靶向栓塞[18]。

3.3.3. 治疗

放射栓塞治疗主要取决于肿瘤的位置、数量以及肿瘤的血供。如果肿瘤位于单个肝段内,并由一条主动脉或动脉分支供应,建议进行超选择性插管或放射段切除术;对于肝脏弥漫性病灶,则可以选择全肝治疗,一种是可以同时进行两个肝叶治疗,另一种是进行序贯肝脏分叶治疗,待一侧肝叶治疗后,待肝脏功能恢复,在进行下一肝叶治疗[19]。

3.3.4. 术后评估

放射栓塞术后成像是评估放射微球分布的重要方法。主要包括 PET 和 SPECT 两种成像。若肿瘤组织中的放射剂量太低,尚可进行补救治疗;若非肿瘤肝实质内的放射剂量太高,则无法补救。对于放疗术后影像学评估时间则以各机构采用原则为主,在 Frank H 所在的机构,治疗后 1 个月、3 个月以及之后每 3~6 个月进行一次影像学检查;由于多相 MRI 是 HCC 具有改进的对比分辨率和更高的病灶检测灵敏度、更好的病灶表征以及扩散加权成像等功能序列,因此它作为术前术后评估的首选[20]。此外钇 90 放射微球还有在肝癌桥接和降期作用及放射性肝段切除

3.4. 钇 90 栓塞的在肝细胞癌的桥接和降期作用

肝移植是治疗肝细胞癌的手段之一。事实上在肝移植过程中,有许多因素影响着肝脏移植。包括对术前对患者血型、器官匹配的评估,器官的短缺等。在长时间的等待过程中肿瘤进展导致许多患者失去移植机会。肝移植“桥接”治疗显得尤为迫切。Ahmed 在一项对 207 名肝癌患者在钇 90 放射后行肝移植的研究中发现,在 15 年期间,207 名患者在钇 90 放射栓塞术后接受了肝移植(LT)。LT 的 OS 为 12.5 年,中位 LT 时间为 7.5 个月。使用 Y90 的局部治疗应被视为 LT 之前的标准治疗方案之一[21]。Riad 等在一项 2 期研究中纳入 179 名患者分别随机进行钇 90 和 cTACE 治疗, Y90 放射栓塞组患者的疾病进展时间(TTP)明显长于 cTACE,钇 90 对肿瘤有良好的控制性,从而可以延缓肿瘤进展,减少因肝移植等待期间因疾病进展而失去移植机会的患者[22]。

4. 系统抗肿瘤药物治疗

对于晚期丧失手术机会的肝癌患者来说,系统抗肿瘤药物治疗也是一个重要的治疗手段。系统抗肿瘤药物包括靶向药物、免疫药物及化学治疗药物。靶向免疫药物如仑伐替尼、纳武利尤单抗、度伐利尤单抗等;化疗药物如奥沙利铂、氟尿嘧啶、替吉奥、阿霉素等。索拉非尼是最早应用于晚期肝癌的一线药物,是一种 TKI 的靶向药物。此后十年间,索拉非尼一直是晚期一线治疗药物。直到乐伐替尼成为继索拉非尼第二个批准用于晚期肝癌药物,越来越多的靶向药物问世。有关研究表明,乐伐替尼在疗效上不亚于索拉非尼。随着靶向药物的广泛应用,同时也发现部分患者存在耐药性,不断研发新的低耐药性药物成为趋势,同时也需在诊疗时筛选出药物敏感患者。免疫药物如阿替丽珠单抗、贝伐单抗等药物在临床实验中取得不错效果,延长了患者生存期,增加疾病缓解率。目前已有信迪利单抗与贝法单抗连用方案,临床实验表明其优于索拉非尼,取得更长生存期及更高疾病缓解率。未来免疫靶向药物之间联合使用也将会大大增加药物的治疗效果,也有化疗药物与靶向免疫药物联合使用的临床实验正在进行。

5. 讨论

本文主要讨论钇 90 放射微球治疗肝癌进展,同时也简单讨论系统抗肿瘤药物在肝癌的应用。对于晚期肝癌系统抗肿瘤治疗来说,不断有新的药物出现,应于与晚期肝癌患者,给治疗提供更多的选择,给肝癌患者带来福音。同时新的药物联合方案不断出现,提高患者生存期。钇 90 放射栓塞已经被证实是一种安全有效的肝癌的治疗方式。TARE 适合于各个阶段的肝癌患者。2022 版巴塞罗那肝癌分期已经建议

在早期肝癌患者中行放射栓塞, 延缓肝移植患者等待移植期间疾病进展, 增加患者肝移植的机会。钇 90 放射治疗从肝段的放射治疗到肝叶, 再到肝段联合肝叶放疗都显现出良好的效果; 无论是术前还是术后放疗都有良好效果。钇 90 放射治疗的实施仍然需要多学科协作。目前仍需要更多的随机对照研究进一步明确围术期的安全性。近来关于放射治疗有一些新的研究发现。有氧环境是放射治疗有效性的前提, 低氧则具有抗辐射性; 肿瘤细胞能够产生异常新生的血管从而维持低氧环境。抗血管生成药物能够维持正常血管化, 产生有氧环境, 维持放射敏感性; 联合放疗与抗血管药物是否有更好疗效仍需进一步研究 [23]。钇 90 放射性栓塞同样存在许多缺点, 如钇 90 可来自核反应堆中裂变产物铈-90, 这一过程需要较高成本和对实验人员的辐射 [24]。此外, 90Y 主要发射 β 射线, 由于 β 射线的固有特性, 这使得放射剂量学评价和 Tare 后微球在组织中的分布很难被检测到, 不利于术后成像, 因此开发新的同位素并用于放射治疗也具有较高研究价值。目前较为成熟的放射性同位素如 ^{166}Ho 和 Samarium-153, 其有效性和安全性仍需进一步研究。总之, 钇 90 放射微球与系统抗肿瘤药物都是治疗肝癌的有效方式, 不断提高患者的生存期, 给患者带来新的希望。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(2): 16-53.
- [2] 曹毛毛, 李贺, 孙殿钦, 等. 全球肝癌 2020 年流行病学现状[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(5): 322-328.
- [3] 邓国瑜, 陈洁, 黄山, 等. 基于巴塞罗那分期与香港分期肝细胞肝癌患者不同治疗方案生存率的比较[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(4): 327-332.
- [4] Ganesan, P. and Kulik, L.M. (2023) Hepatocellular Carcinoma: New Developments. *Clinics in Liver Disease*, **27**, 85-102. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.08.004>
- [5] Vogel, A., Meyer, T., Sapisochin, G., et al. (2022) Hepatocellular Carcinoma. *Lancet*, **400**, 1345-1362. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01200-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01200-4)
- [6] 孙惠川, 谢青, 荚卫东, 等. 肝癌转化治疗中国专家共识(2021 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(6): 618-632.
- [7] Mazzaferro, V., Sposito, C., Bhoori, S., et al. (2013) Yttrium-90 Radioembolization for Intermediate-Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase 2 Study. *Hepatology*, **57**, 1826-1837. <https://doi.org/10.1002/hep.26014>
- [8] Saini, A., Wallace, A., Alzubaidi, S., et al. (2019) History and Evolution of Yttrium-90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, 55. <https://doi.org/10.3390/jcm8010055>
- [9] 牛惠敏, 王志恒, 高石鑫, 等. 钇 90 放射性微球在肝脏恶性肿瘤中的应用及进展[J]. 肝癌电子杂志, 2021, 8(4): 36-40.
- [10] Reig, M., Forner, A., Rimola, J., et al. (2022) BCLC Strategy for Prognosis Prediction and Treatment Recommendation: The 2022 Update. *Journal of Hepatology*, **76**, 681-693. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>
- [11] Biederman, D.M., Titano, J.J., Bishay, V.L., et al. (2017) Radiation Segmentectomy versus TACE Combined with Microwave Ablation for Unresectable Solitary Hepatocellular Carcinoma Up to 3 cm: A Propensity Score Matching Study. *Radiology*, **283**, 895-905. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016160718>
- [12] Dhondt, E., Lambert, B., Hermie, L., et al. (2022) ^{90}Y Radioembolization versus Drug-Eluting Bead Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from the TRACE Phase II Randomized Controlled Trial. *Radiology*, **303**, 699-710. <https://doi.org/10.1148/radiol.211806>
- [13] 刘允怡. 树脂钇 90 微球在肝外科治疗肝细胞癌的应用[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2022, 29(9): 1124-1128.
- [14] 宋莉, 邹英华. 钇 90 微球管理专家共识[J]. 中国介入影像与治疗学, 2021, 18(6): 321-325.
- [15] Kolligs, F., Arnold, D., Golfieri, R., et al. (2023) Factors Impacting Survival after Transarterial Radioembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma: Results from the Prospective CIRT Study. *JHEP Reports*, **5**, 100633. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100633>
- [16] Levillain, H., Bagni, O., Deroose, C.M., et al. (2021) International Recommendations for Personalised Selective Internal Radiation Therapy of Primary and Metastatic Liver Diseases with Yttrium-90 Resin Microspheres. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **48**, 1570-1584. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05163-5>
- [17] Coldwell, D., Sangro, B., Wasan, H., et al. (2011) General Selection Criteria of Patients for Radioembolization of Liv-

- er Tumors: An International Working Group Report. *American Journal of Clinical Oncology*, **34**, 337-341. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181ec61bb>
- [18] Liu, D.M., Leung T.W., Chow, P.K., *et al.* (2022) Clinical Consensus Statement: Selective Internal Radiation Therapy with Yttrium 90 Resin Microspheres for Hepatocellular Carcinoma in Asia. *International Journal of Surgery*, **102**, 106094. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2021.106094>
- [19] Kim, S.P., Cohalan, C., Kopek, N., *et al.* (2019) A Guide to ⁹⁰Y Radioembolization and Its Dosimetry. *Physica Medica*, **68**, 132-145. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.09.236>
- [20] Miller, F.H., Lopes, V.C., Gabr, A., *et al.* (2021) Evolution of Radioembolization in Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Pictorial Review. *Radiographics*, **41**, 1802-1818. <https://doi.org/10.1148/rg.2021210014>
- [21] Gabr, A., Kulik, L., Mouli, S., *et al.* (2021) Liver Transplantation Following Yttrium-90 Radioembolization: 15-Year Experience in 207-Patient Cohort. *Hepatology*, **73**, 998-1010. <https://doi.org/10.1002/hep.31318>
- [22] Salem, R., Gordon, A.C., Mouli, S., *et al.* (2016) Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared with Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, **151**, 1155-1163. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.029>
- [23] Ponziani, F.R., Santopaolo, F., Posa, A., *et al.* (2022) SIRT in 2025. *CardioVascular and Interventional Radiology*, **45**, 1622-1633. <https://doi.org/10.1007/s00270-022-03228-6>
- [24] Chakravarty, R., Dash, A. and Pillai, M.R. (2012) Availability of Yttrium-90 from Strontium-90: A Nuclear Medicine Perspective. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, **27**, 621-641. <https://doi.org/10.1089/cbr.2012.1285>