肿瘤精准医学与转化研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003873

钇 90 微球选择性内放射治疗在肝细胞癌治疗中的研究进展

赵永乐，陈虹霖，张　涵，朱新月，杨智程，谭茂婷，赵红雲
（重庆医科大学附属第二医院消化内科，重庆　400010）

【摘　要】原发性肝癌是中国最常见的癌症死亡原因之一，其中肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）占比高达 75%~85%。大约 70% 的 HCC 患者在确诊时已处于疾病的中晚期，错失了根治性手术机会，导致预后不佳。钇 90 微球选择性内放射治疗（^{90}Y-selective internal radiation therapy，^{90}Y-SIRT）作为一种新兴疗法，通过肝动脉靶向输送放射性微球，利用 β 射线近距离杀伤肿瘤细胞。相较于传统的经动脉化疗栓塞术（transarterial chemoembolization，TACE）以及药物治疗，^{90}Y-SIRT 展现出临床获益显著、安全性良好、人群适用性广泛等优势。本文将对 ^{90}Y-SIRT 在 HCC 治疗中的应用进展进行综述。

【关键词】钇 90 微球；肝细胞癌；选择性内放射性治疗
【中图分类号】R735.7　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2025-04-23

Research advances in yttrium-90 microsphere selective internal radiation therapy in treatment of hepatocellular carcinoma

Zhao Yongle, Chen Honglin, Zhang Han, Zhu Xinyue, Yang Zhicheng, Tan Maoting, Zhao Hongyun
(*Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】Primary liver cancer is one of the most common causes of cancer-related deaths in China, with hepatocellular carcinoma (HCC) accounting for 75%-85%. Approximately 70% of HCC patients are in the advanced stage at the time of diagnosis and miss the opportunity for radical surgery, leading to a poor prognosis. Yttrium-90 microsphere selective internal radiation therapy (^{90}Y-SIRT), an emerging therapeutic modality, delivers radioactive microspheres via the hepatic artery to target tumors and uses beta radiation for localized tumor ablation. Compared to conventional transarterial chemoembolization and pharmacotherapy, ^{90}Y-SIRT shows the advantages of significant clinical benefits, good safety profiles, and broad applicability across diverse patient populations. This article reviews the advances in the application of ^{90}Y-SIRT in HCC treatment.

【Key words】yttrium-90 microsphere; hepatocellular carcinoma; selective internal radiation therapy

原发性肝癌主要包括肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）、肝内胆管癌以及混合型肝细胞癌-胆管癌 3 种病理类型，其中 HCC 占原发性肝癌的 75%~85%[1]。手术切除是 HCC 目前主要的根治性手段[2]，但由于癌细胞残留，宿主肝脏基础疾病长期存在等原因[3-4]，仍有 70% 以上的患者会在术后 5 年内出现肿瘤复发[5]。此外，约 70% 的 HCC 在确诊时已进入疾病中晚期，错过了手术切除的最佳时期[6]。经动脉化疗栓塞术（transarterial chemoembolization，TACE）联合系统抗肿瘤治疗是中晚期 HCC 传统的治疗方式[2]。然而，以上方法存在着适应症局限、不良事件（如栓塞后综合征、一过性肝功能异常、消化道反应、皮肤病反应等）发生率高的问题[2,7]。钇 90 微球选择性内放射治疗（^{90}Y-selective internal radiation therapy，^{90}Y-SIRT）作为一种新兴的治疗手段，因其临床获益显著、安全性良好、人群适用性广泛等优势，现已成为治疗 HCC 的重要手段之一[8]。本文将对 ^{90}Y-SIRT 在 HCC 治疗中的应用进展进行综述。

1　^{90}Y-SIRT 的原理

HCC 细胞是一种放射敏感性细胞[9]，因此，放射治疗在 HCC 的多种治疗方式中展现出独特的优越性。放射治疗包括外照射和内照射 2 种方式[10]。进行外照射治疗时，由于需要穿透皮肤和正常组织，剂量需达到或超过 120 Gy 才能有

作者介绍：赵永乐，Email：yonglezh918@163.com，研究方向：肝癌的超声分子影像诊疗一体化研究。
通信作者：赵红雲，Email：zhychina@cqmu.edu.cn。
基金项目：国家自然科学基金青年基金资助项目（编号：81801714）；重庆市自然科学基金面上资助项目（编号：CSTB2022NSCQ-MSX0909）；重庆医科大学附属第二医院“宽仁英才”资助项目（编号：2021240308）；西藏自治区自然科学基金组团式医学援藏资助项目[编号：XZ2023ZR-ZY75(Z)]。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250605.1549.004（2025-06-06）

效杀伤HCC细胞，但是正常肝脏组织在超过30 Gy剂量的照射下就会受到不良影响[10]。因此，外照射方式在HCC治疗领域的应用非常局限。内照射时，放射源经身体管道或针道被植入肿瘤内，射线直达肿瘤组织，在保证肿瘤部位高放射剂量的同时，也能够降低对正常组织的损害[11]。^{90}Y-SIRT就是一种HCC的内照射治疗方式。肿瘤组织与正常肝组织的血供模式存在明显差异。HCC细胞超过80%的血供源自肝动脉，而正常肝组织仅有20%~25%源自肝动脉，剩余的75%~80%血供依赖门静脉[12]。基于这一解剖学特点，^{90}Y-SIRT利用微创导管介入技术，在血管实时造影辅助下，通过肝动脉将钇90（yttrium-90，^{90}Y）微球精准输送至肿瘤所在区域，发挥近距离高剂量放射性治疗作用[13-14]。

2 ^{90}Y微球的物理性质及剂量选择

^{90}Y微球由放射性核素^{90}Y和微球载体两部分组成[15]。^{90}Y是一种发射纯β射线的放射性核素，因其具备以下优点而成为体内照射治疗的首选：^{90}Y半衰期短，辐射范围小，患者术后不用隔离；衰变产物锆90对人体无危害；^{90}Y具有快速释放能量的特性，能在肝癌细胞倍增前释放绝大多数能量杀灭肿瘤细胞[15-16]。

目前主要有2种可供商用的^{90}Y微球：^{90}Y玻璃微球和^{90}Y树脂微球，二者的直径、比重、放射性活度等指标存在一定差异[15]（表1）。树脂微球的比重轻于玻璃微球，接近于血液，能更好地随血液流向肿瘤部位，更均匀地在肿瘤中分布，从而达到理想的缩瘤效果[16]。^{90}Y玻璃微球的优势在于单位微球所带的放射性活度更高，这意味着在实现相同治疗效果的前提下，玻璃微球的注射剂量要远远小于树脂微球，血流淤滞的可能性更低[15, 17]。Kim GM等[18]对比了使用^{90}Y玻璃式树脂微球治疗HCC，发现2组患者在生存率上没有明显差异，但是树脂微球组的不良事件发生率更高。而Soydaş-Turan B等[17]的研究显示，在使用^{90}Y玻璃或树脂微球治疗HCC后的30 d观察期内，2组患者均呈现出肝酶水平上升的现象，玻璃微球组在第1周时天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）和丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）的百分比升高幅度较高，但1个月后2组无明显统计学差异。有研究表明在Milan标准范围内，使用^{90}Y玻璃或树脂微球治疗HCC的有效性和安全性相当[19]。目前2种微球孰优孰劣尚无定论。

表1 ^{90}Y树脂微球与^{90}Y玻璃微球特性比较

参数	^{90}Y树脂微球	^{90}Y玻璃微球
产品名称	SIR-Sphere	Thera-Sphere
直径（μm）	20~60	20~30
比重（g/dL）	1.6	3.6
放射性活度（Bq/球）	50	2 500

注：放射性活度单位贝克勒尔（Becquerel，Bq），指放射性元素或同位素每秒衰变的原子数

为了保证对肿瘤细胞的杀灭率和周围细胞的安全性，合理的治疗剂量选择至关重要。既往的专家共识推荐预期肝脏区域的实质吸收剂量应>120 Gy，而非肿瘤肝实质吸收剂量需严格控制在≤70 Gy[20]。近期的研究提示个体化增加剂量可能获得更好的治疗收益[21]，Garin E等[22]的研究显示采用个体化剂量方案（放射剂量≥205 Gy）的HCC患者的客观缓解率高于常规剂量组（120 Gy）（71% vs. 36%），且严重不良事件发生率更低（20% vs. 33%）。

正电子发射断层扫描/X线计算机断层扫描成像（positron emission tomography/computed tomography，PET/CT）因可直接显像^{90}Y微球分布，在^{90}Y-SIRT治疗剂量的测定方面展现出其独特优势。研究表明，制造商标定的^{90}Y微球活性与临床实测值存在差异，导致基于制造商标定的微球活性计算的治疗剂量会产生系统性误差[23]。另外，计划剂量和肿瘤实际吸收剂量存在差异，而肿瘤实际吸收剂量≥120 Gy的肝细胞癌患者表现出更长的中位总生存期和无进展生存期[24]。因此有必要在^{90}Y-SIRT后通过PET/CT直接显像^{90}Y微球分布，从而更精确地测定肿瘤实际吸收剂量[25]。

3 ^{90}Y-SIRT相关并发症

^{90}Y-SIRT相关并发症主要源于非肿瘤供血血管意外栓塞所诱发的组织器官放射性损伤，可分为急、慢性放射性损伤2类。急性放射性损伤类型包括：胆道损伤[26]、胃肠道并发症、放射性肺炎和放射性肝炎等[8]。慢性放射性损伤中较为典型的是放射性肝病，以肝功能指标异常为主要特征，尤其是胆红素升高为主要表现，伴随肝纤维化/硬化，以及门静脉高压、腹水和静脉曲张等体征，当肝功能指标持续升高且不可逆转时，则被称为放射性肝病[27]。

值得注意的是肝硬化可改变肝脏微循环，增加动静脉瘘的风险，导致^{90}Y微球分布不均，这可能降低治疗效果并增加不良反应和并发症的发生率[10]。因此，这类患者需严格控制放射剂量，并在治疗前后通过影像学评估和精准剂量计算来优化治疗方案。另外，PET/CT可以直接显像^{90}Y微球分布，综合其高空间分辨率和优良的组织对比度优势，在^{90}Y-SIRT并发症预测中体现出巨大的临床价值[25, 28]。PET/CT可用于检测可能导致严重并发症的肝外^{90}Y沉积，比如溃疡和胃肠道出血，这使PET/CT成为^{90}Y-SIRT后并发症预测的关键手段，为个体化治疗决策提供多参数生物剂量学依据[29-30]。

4 ^{90}Y-SIRT与其他疗法的对比

目前，TACE和靶向药物索拉非尼成为治疗中晚期HCC的常用方案[31]，但二者在疗效和安全性上均存在局限性。^{90}Y-SIRT作为一种新兴的局部治疗手段，凭借其精准靶向性和良好耐受性，逐渐成为中晚期HCC治疗的重要选择。

4.1 ^{90}Y-SIRT与TACE对比

TACE目前被视为不可切除HCC首选的治疗方案，在全

球得到广泛的应用。其主要通过栓塞肿瘤供血动脉并局部注入化疗药物来抑制肿瘤生长，但由于侧支循环建立等原因导致肿瘤无法完全缺血坏死，影响其长期疗效[32]；并且受到肝功能严重障碍、门静脉主干完全栓塞、肿瘤远处广泛转移等禁忌症和栓塞后综合征以及骨髓抑制等不良反应影响[2]，TACE的应用存在局限性。^{90}Y-SIRT作为另一种经动脉介入治疗方式，主要通过释放大剂量β射线杀伤肿瘤细胞，而栓塞的作用相对较弱。相比于TACE，^{90}Y-SIRT具有以下优势：

4.1.1 临床获益显著 回顾近年发表的^{90}Y-SIRT与TACE治疗HCC的对比研究[33-38]，研究证据汇总如下表2所示。其中发表于2022年的1项单中心前瞻性随机对照试验表明，在早、中期HCC的治疗中，^{90}Y-SIRT展现出更明显的临床优势。该研究中，^{90}Y-SIRT的中位疾病进展时间明显长于TACE（^{90}Y-SIRT：17.1个月，TACE：9.5个月），中位总生存期也明显长于TACE（^{90}Y-SIRT：30.2个月，TACE：15.6个月）[38]。2020年，Ren N等[39]发表关于HCC患者^{90}Y-SIRT与TACE疗效对比的Meta分析，纳入病例对照研究和队列研究共7项，共1 426例患者。亚组分析显示与TACE组相比^{90}Y-SIRT组3年总生存率升高（OS=2.03，95%CI=1.45~2.84，P<0.001），总体肿瘤控制率更高（OS=2.18，95%CI=1.30~3.64，P=0.003）。

4.1.2 安全性良好 TACE通过栓塞剂阻断肿瘤的血液供应，同时利用化疗药物直接杀伤肿瘤细胞，从而对肝脏肿瘤实施双重打击。其通常使用的微粒直径为350~1 000 μm[40]，对非目标血管亦有明显的栓塞作用，且化疗药物对机体有损伤刺激作用，因此栓塞后综合征是TACE最常见的不良反应[2]。^{90}Y-SIRT所用的微粒直径较小[40]，能够到达肿瘤最小的血管发挥局部放射性杀伤作用，阻断血流的作用轻微，且^{90}Y微球载体不具有化疗药物的毒性[41]，故栓塞后综合症发生率较TACE低。2022年Dhondt E等[38]的1项单中心前瞻性随机对照试验共纳入72例中晚期HCC患者，随机接受TACE或^{90}Y-SIRT治疗，3级或以上严重不良事件发生率^{90}Y-SIRT组低于TACE组（^{90}Y-SIRT组：39%，TACE组：53%）。

^{90}Y-SIRT能够明显提升患者生存质量，尤其是年老体弱以及对化疗不耐受的病人[42-45]。Walton M等[42]关于HCC选择性内放射治疗的Meta分析共纳入20项研究进行临床效果评价，其中1项研究表明相较于TACE经^{90}Y-SIRT治疗后患者拥有更高的生活质量。TACE可能导致肝功能恶化，尤其是在肿瘤负荷较大或多次治疗的情况下。研究表明，TACE治疗后患者，尤其是Child-Pugh B级患者发生肝功能衰竭的风险升高，其生活质量明显受影响[43]。相较之下，^{90}Y-SIRT虽可导致放射性上消化道损伤和放射性肺炎，但发生比例低，症状大都轻微且在数日内自愈[44]，对患者生存质量影响不大。TACE需通过重复治疗提高生存率，初次TACE治疗后，约90%的患者需要接受第2次治疗[45]。而^{90}Y-SIRT以单次治疗为主，大多患者只需要一次注射就能达到预期治疗效果，能够避免多次治疗带来的痛苦，进而提高患者的生活质量。多发病灶、肿瘤残留或复发的患者可根据病情分次或重复治疗[46-47]。

4.1.3 人群适应性广泛 ^{90}Y-SIRT在HCC多阶段临床管理

表2 不同研究中^{90}Y-SIRT与TACE治疗HCC的疗效和安全性比较[33-38]

第一作者（年份）	研究类型	微球类型	TACE类型	肿瘤分期	类型	样本量（SIRT/TACE）	中位OS（月）	中位PFS（月）	中位TTP（月）	不良事件发生率
EI Fouly（2015）	非随机对照研究	玻璃	cTACE	BCLC B	SIRT	44	16.4个月		13.3个月	淋巴细胞减少症：61%
					TACE	42	18个月		6.8个月	腹痛：83%
Akinwande（2016）	回顾性队列研究	玻璃	DEB-TACE	不适合手术切除	SIRT	67	4个月	6个月		类似
					TACE	291	13个月	15个月		
Salem（2016）	随机对照试验	玻璃	cTACE	BCLC A/B	SIRT	24	18.6个月		>26个月	类似
					TACE	21	17.7个月		6.8个月	
Padia（2017）	回顾性队列研究	玻璃	DEB-TACE/cTACE	不适合手术切除	SIRT	101	39.9个月	18.8个月		毒性相似
					TACE	77	34.5个月	9.0个月		
Kim（2021）	回顾性队列研究	树脂/玻璃	cTACE	BCLC A/B/C	SIRT	54	未达到	SIRT远超TACE，		SIRT低级别临床毒性明显低于TACE
					TACE	84	20.8个月			
Dhondt（2022）	随机对照试验	玻璃	DEB-TACE	BCLC A/B，不适合手术切除	SIRT	38	30.2个月		17.1个月	SIRT：39%
					TACE	34	15.6个月		9.5个月	TACE：53%

注：常规经动脉化疗栓塞术（conventional transarterial chemoembolization，cTACE）；载药微球经动脉化疗栓塞术（drug-eluting beads transarterial chemoembolization，DEB-TACE）；巴塞罗那临床肝癌分期（Barcelona Clinic Liver Cancer staging system，BCLC）；总生存期（overall survival，OS）；无进展生存期（progression free survival，PFS）；疾病进展时间（time to progression，TTP）

中均表现出明显的临床应用价值，包括早中晚期HCC治疗以及HCC合并门静脉癌栓的治疗，显示出广泛的人群适应性。

早期HCC（肿瘤累及≤2个肝段，但由于合并基础疾病无法行局部消融或手术治疗）可能通过^{90}Y-SIRT达到根治的效果[48-49]。在1项纳入29例肝癌患者的研究中，Kim E等[48]报告了83%的患者初始病灶达到了完全缓解，17%的患者初始病灶达到了部分缓解。另一项纳入81例接受^{90}Y放射性肝段切除术患者的研究显示客观缓解率为85%，疾病控制率为95%，3级以上不良反应率为0%[49]。^{90}Y-SIRT展现出了对于早期HCC的治愈能力。

对于中期HCC（肿瘤处于临界可根治状态，病灶累及超过3个肝段），可通过^{90}Y-SIRT控制肿瘤发展，使患者获得肝移植等根治性治疗的可能[35]。Salem R等[35]在1项纳入45例的回顾性研究报告了^{90}Y-SIRT患者的中位疾病进展时间（>26个月）明显长于cTACE组患者（6.8个月）。2022年Dhondt E等[38]的实验同样证明了^{90}Y-SIRT的中位疾病进展时间（17.1个月）明显长于TACE（9.5个月）。这意味着，相比于TACE，^{90}Y-SIRT治疗的肿瘤进展更为缓慢，患者有更大的几率获得合适的肝移植供体。Aliseda D等[50]的研究则证明了^{90}Y-SIRT后肝移植安全可行：^{90}Y-SIRT后肝移植术后严重并发症发生率和死亡率分别为7.7%和0%，^{90}Y-SIRT后肝移植的HCC患者的10年总生存率和无病生存率则达到了51.3%和43.3%。Kulik L等[51]的1项前瞻性随机试验显示^{90}Y作为移植桥梁的HCC患者有85%接受了肝移植，且围移植期未发生并发症。

对于晚期HCC（初发或任何治疗后复发的多发性病灶、不可切除和无法根治的肿瘤）可通过^{90}Y-SIRT控制肿瘤发展，延长生存时间，提高生存质量[46]。Kolligs FT等[52]报告了^{90}Y-SIRT和TACE的疾病控制率分别为76.9%和73.3%，2者之间的差异无统计学意义。

研究表明，中国44%~62.2%的HCC患者合并有门静脉癌栓（portal vein tumor thrombus，PVTT）[53]。HCC合并PVTT患者因自然生存期短和治疗方式有限往往预后不佳，^{90}Y-SIRT展现出了改善患者预后的潜力[54-55]。门静脉主干癌栓可导致正常肝组织约80%的血供被阻断。对于PVTT患者，TACE不会改善肝脏血流情况，甚至会进一步加重，最终诱发医源性急性肝衰竭。而相较于TACE所使用的微粒，^{90}Y玻璃微球的直径明显降低，血管栓塞作用弱，因此其适用于伴有PVTT的HCC患者[56]。Ormiston W等[55]初步证明了^{90}Y-SIRT在HCC合并PVTT患者中的安全性。1项纳入57例HCC合并PVTT患者的回顾性、单中心队列研究报告了消融性^{90}Y-SIRT较常规^{90}Y-SIRT与更长的中位总生存期相关（45.3个月 vs. 18.2个月），治疗后生存周期更长（19.1个月 vs. 4.9个月），且4年生存率更高（53.9% vs. 11.2%）[57]。

4.2 ^{90}Y-SIRT与索拉非尼对比

索拉非尼是最早用于HCC系统抗肿瘤治疗的分子靶向药物，具有直接抑制肿瘤增殖和阻断肿瘤新生血管形成的双重抗肿瘤作用，对于来自不同地区、具有不同肝病病史的晚期HCC患者而言，均有一定程度的生存获益。然而研究表明，索拉非尼仅在30%的HCC患者中展现初步疗效，且患者通常在6个月内产生耐药性[58]；再加上较高的不良事件发生率，如疲劳、血液学异常、腹泻、腹痛、皮肤病反应等，使得索拉非尼的应用受到限制[2]。当前针对索拉非尼与^{90}Y-SIRT的横向比较研究仍显匮乏，基于现有临床证据，本研究对2者的疗效及安全性数据进行了梳理与整合（表3）[59-61]。较于索拉非尼，^{90}Y-SIRT展现出在肿瘤缓解率、人体耐受性和患者获益等方面的优势。

有研究表明，虽然^{90}Y-SIRT与索拉非尼的中位总生存期和无进展生存期差异无统计学意义，但^{90}Y-SIRT的肿瘤缓解率、耐受性明显高于索拉非尼，患者生活质量更好[59-60]。在不可切除、不适合TACE治疗的HCC患者中，^{90}Y-SIRT可能是更优于索拉非尼的一线治疗方式。

此外，SORAMIC进一步揭示^{90}Y-SIRT联合索拉非尼治疗与索拉非尼单独治疗的中位总生存期差异无统计学意义，但^{90}Y-SIRT联合索拉非尼的局部控制能力明显优于索拉非

表3 不同研究中^{90}Y-SIRT与索拉非尼治疗HCC的疗效与安全性比较[59-61]

试验名称（年份）	分组（样本量）	肿瘤分期	中位OS（月）	肿瘤缓解率	不良事件发生率	其他结果
SARAH（2017）	^{90}Y-SIRT组：237 索拉非尼组：222	局部中、晚期	^{90}Y-SIRT组：8.0个月 索拉非尼组：9.9个月	^{90}Y-SIRT组：19% 索拉非尼组：12%	索拉非尼为^{90}Y-SIRT的2倍	^{90}Y-SIRT的安全性更高，患者生活质量更好，后续接受根治性治疗的比例更高
SIRveNIB（2018）	^{90}Y-SIRT组：182 索拉非尼组：178	局部晚期	^{90}Y-SIRT组：8.8个月 索拉非尼组：10.0个月	^{90}Y-SIRT组：16.5% 索拉非尼组：1.7%	^{90}Y-SIRT组明显低于索拉非尼组	^{90}Y-SIRT的耐受性更高，TTP、PFS更长
SORAMIC（2019）	^{90}Y-SIRT联合索拉非尼组：216 索拉非尼组：208	早、中、晚期	^{90}Y-SIRT联合索拉非尼组：12.1个月 索拉非尼组：11.4个月	联合组更高	联合组更高	^{90}Y-SIRT与索拉非尼联合应用能够提高不伴有肝硬化、非酒精性肝硬化、年轻（<65岁）亚组肝癌患者的中位OS

尼单独治疗。另外，研究结果显示^{90}Y-SIRT与索拉非尼联合应用能够提高不伴有合并症的年轻（<65岁）HCC患者的中位总生存期[61]。这些证据表明在不可切除的HCC的临床治疗中，^{90}Y-SIRT联合其他疗法是较好的备选治疗方案。

5 小结与展望

^{90}Y-SIRT是一种新兴的治疗HCC的手段，其通过精准靶向肿瘤供血动脉，利用^{90}Y微球释放的β射线对肿瘤细胞进行近距离高剂量照射，在对肿瘤细胞有效杀伤的同时，减少了对临近正常组织的放射损伤，具有临床获益显著、安全性良好、人群适用性广泛的优势，在早期HCC的根治性治疗、中期HCC的降级治疗、晚期HCC的姑息性治疗及HCC合并门静脉癌栓治疗中取得了积极成果。尽管临床价值显著，但其仍面临以下问题亟待解决。首先，^{90}Y-SIRT长期的疗效监测体系尚待完善；其次，^{90}Y微球的分布和剂量计算需要精准优化以提高治疗安全性；另外，高昂的治疗成本制约其临床应用推广。与此同时，近年有研究表明^{90}Y-SIRT与免疫制剂联用在HCC患者治疗中显示出明确的有效性和安全性[62-63]，未来需进一步明确^{90}Y-SIRT免疫协同治疗的作用机制，指导个性化治疗策略，为患者谋得更大福祉。

参 考 文 献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] 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（2024年版）[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(5): 893-918.
National Health Commission of the People's Republic of China. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(5): 893-918.

[3] 柴玉婷, 郭亚荣. 肝癌切除术后复发的危险因素及其预防 [J]. 医学研究杂志, 2024, 53(10): 23-27.
Chai YT, Guo YR. Risk factors and prevention of recurrence after hepatocellular carcinoma resection[J]. J Med Res, 2024, 53(10): 23-27.

[4] 薛有锋, 周 凡, 蒋仁锋, 等. 原发性肝癌根治切除术后复发的影响因素分析[J]. 福建医药杂志, 2024, 46(3): 71-74.
Xue YF, Zhou F, Jiang RF, et al. Analysis of influencing factors of recurrence after radical resection of primary liver cancer[J]. Fujian Med J, 2024, 46(3): 71-74.

[5] Choi J, Jo C, Lim YS, et al. Tenofovir versus entecavir on recurrence of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. Hepatology, 2021, 73(2): 661-673.

[6] 秦叔逵, 邱文生, 熊建萍, 等. 真实世界中经动脉化疗栓塞治疗肝细胞癌患者临床应用调研分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2024, 29(1): 6-13.
Qin SK, Qiu WS, Xiong JP, et al. A survey of the real-world clinical application of TACE in the treatment of hepatocellular carcinoma in China [J]. Chin Clin Oncol, 2024, 29(1): 6-13.

[7] 冯 鹏, 林桂宇. 辅助性肝动脉化疗栓塞对原发性肝细胞癌切除术后复发的影响[J]. 中华肝胆外科杂志, 2016, 22(12): 797-801.
Feng P, Lin GY. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization after curative liver resection for hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 2016, 22(12): 797-801.

[8] Mertens A, Essing T, Minko P, et al. Selective internal radiotherapy in Germany: a review of indications and hospital mortality from 2012 to 2019[J]. J Clin Transl Res, 2023, 9(2): 123-132.

[9] Dawson LA, Normolle D, Balter JM, et al. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model[J]. Int J Radiat Oncol, 2002, 53(4): 810-821.

[10] 张 涵, 刘四斌. 钇90微球内放射治疗在肝恶性肿瘤的应用进展[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(12): 2014-2016.
Zhang H, Liu SB. Application progress of yttrium 90 microsphere internal radiotherapy in liver malignant tumor[J]. J Med Theory Pract, 2023, 36(12): 2014-2016.

[11] 宋 佳, 杨鹏程, 黄华玉, 等. 内照射和外照射疗法治疗不可手术切除原发性肝癌患者的预后对比[J]. 山东医药, 2023, 63(14): 35-39.
Song J, Yang PC, Huang HY, et al. Comparison of effects of internal and external radiation on prognosis of patients with unresectable primary liver cancer based on SEER database[J]. Shandong Med J, 2023, 63(14): 35-39.

[12] Kan Z, Ivancev K, Lunderquist A, et al. In vivo microscopy of hepatic tumors in animal models: a dynamic investigation of blood supply to hepatic metastases[J]. Radiology, 1993, 187(3): 621-626.

[13] 黄 鹏, 王万胜, 张 磊, 等. 经动脉放射栓塞治疗肝细胞癌的研究进展 [J]. 中华放射学杂志, 2021, 55(7): 773-777.
Huang P, Wang WS, Zhang L, et al. An update of transarterial radioembolization in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma [J]. Chin J Radiol, 2021, 55(7): 773-777.

[14] 牛 娜, 林岩松. ^{90}Y微球选择性内放射治疗在肝细胞癌中的应用及研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(5): 428-434.
Niu N, Lin YS. Application and research progress of selective internal radiation therapy with ^{90}Y microspheres in hepatocellular carcinoma[J]. China Oncol, 2021, 31(5): 428-434.

[15] 王斯妮, 贾中芝, 胡红杰, 等. 钇-90微球的特性、放射栓塞的操作技术及安全防护：钇-90微球放射栓塞系列回顾（一）[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26(10): 952-958.
Wang SN, Jia ZZ, Hu HJ, et al. Characteristics of yttrium-90 microsphere, techniques and radiation safety of radioembolization procedure. A series review of radioembolization with yttrium-90 microspheres (part Ⅰ)[J]. J Interv Radiol, 2017, 26(10): 952-958.

[16] 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.
Niu HM, Wang ZH, Gao SX, et al. Application and progress of Yttrium-90 therapy in liver malignant tumors[J]. Electron J Liver Tumor, 2021, 8(4): 36-40.

[17] Soydaş Turan B, Fani Bozkurt M, Eldem G, et al. Comparing labo-

ratory toxicity of selective intra-arterial radionuclide therapy for primary and metastatic liver tumors: resin versus glass microspheres[J]. Ann Nucl Med, 2025, 39(4): 373-379.

[18] Kim GM, Kim DY, Won JY, et al. Outcome of transarterial radioembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: glass versus resin microsphere[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2024, 47(9): 1210-1221.

[19] Kim HC, Suh M, Paeng JC, et al. Streamlining radioembolization without lung shunt estimation versus regular radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma within the Milan criteria[J]. J Vasc Interv Radiol, 2025, 36(1): 78-87. e1.

[20] Liu DM, Leung TW, Chow PK, et al. Clinical consensus statement: Selective internal radiation therapy with yttrium 90 resin microspheres for hepatocellular carcinoma in Asia[J]. Int J Surg, 2022, 102: 106094.

[21] Lewandowski RJ, Salem R. Radioembolisation with personalised dosimetry: improving outcomes for patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(1): 2-3.

[22] Garin E, Tselikas L, Guiu B, et al. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(1): 17-29.

[23] Carlier T, Gnesin S, Mikell JK, et al. Discordance between ^{90}Y-PET/CT(MR)-estimated activity and dose calibrator measured administered activity: an international study in SIRT patients treated with resin and glass microspheres[J]. EJNMMI Phys, 2025, 12(1): 12.

[24] Veenstra EB, Ruiter SJS, de Haas RJ, et al. Post-treatment three-dimensional voxel-based dosimetry after Yttrium-90 resin microsphere radioembolization in HCC[J]. EJNMMI Res, 2022, 12(1): 9.

[25] Alsultan AA, Smits MLJ, Barentsz MW, et al. The value of yttrium-90 PET/CT after hepatic radioembolization: a pictorial essay[J]. Clin Transl Imag, 2019, 7(4): 303-312.

[26] Titano JJ, Kim E, Patel RS. Yttrium-90 complications: prevention and management[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2019, 22(2): 87-92.

[27] Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors[J]. Cancer, 2008, 112(7): 1538-1546.

[28] Wei LS, Cui C, Xu JR, et al. Tumor response prediction in 90Y radioembolization with PET-based radiomics features and absorbed dose metrics[J]. EJNMMI Phys, 2020, 7(1): 74.

[29] Osborne DR, Minwell G, Pollard B, et al. Insights into handling and delivery of Y-90 radioembolization therapies[J]. Front Nucl Med, 2023, 3: 1075782.

[30] Levillain H, Bagni O, Deroose CM, et al. International recommendations for personalised selective internal radiation therapy of primary and metastatic liver diseases with yttrium-90 resin microspheres[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(5): 1570-1584.

[31] Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Kulik LM, et al. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comprehensive imaging and survival analysis in a 172-patient cohort[J]. Radiology, 2010, 255(3): 955-965.

[32] Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: JSH consensus statements and recommendations 2021 update[J]. Liver Cancer, 2021, 10(3): 181-223.

[33] El Fouly A, Ertle J, El Dorry A, et al. In intermediate stage hepatocellular carcinoma: radioembolization with yttrium 90 or chemoembolization?[J]. Liver Int, 2015, 35(2): 627-635.

[34] Akinwande O, Philips P, Scoggins C, et al. Radioembolization versus chemoembolization (DEBDOX) for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a propensity matched study[J]. Anticancer Res, 2016, 36(1): 239-246.

[35] Salem R, Gordon AC, Mouli S, et al. Y90 radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2016, 151(6): 1155-1163.

[36] Padia SA, Johnson GE, Horton KJ, et al. Segmental yttrium-90 radioembolization versus segmental chemoembolization for localized hepatocellular carcinoma: results of a single-center, retrospective, propensity score-matched study[J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28(6): 777-785.

[37] Kim MA, Jang H, Choi NR, et al. Yttrium-90 radioembolization is associated with better clinical outcomes in patients with hepatocellular carcinoma compared with conventional chemoembolization: a propensity score-matched study[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2021, 8: 1565-1577.

[38] Dhondt E, Lambert B, Hermie L, et al. ^{90}Y radioembolization versus drug-eluting bead chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: results from the TRACE phase II randomized controlled trial[J]. Radiology, 2022, 303(3): 699-710.

[39] Ren N, Qin S, Ding L, et al. Comparison of transarterial Y90 radioembolization and conventional transarterial chemoembolization in hepatocarcinoma patients: a meta-analysis[J]. Pharmaceutical-sciences, 2020, 82(Suppl 6): S76-S81.

[40] 吴普照，张跃伟，周　军，等. 微粒型栓塞剂在肝癌自发性破裂出血中的临床应用[J]. 实用肝脏病杂志，2015，18(2)：124-127.
Wu PZ, Zhang YW, Zhou J, et al. Urgent hemostasis by GSMs-TACE in patients with spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma[J]. J Pract Hepatol, 2015, 18(2): 124-127.

[41] 谭家铖，李承志，张　艳，等. 钇-90树脂微球选择性内放射治疗后切除肝右叶巨块型肝癌1例[J]. 介入放射学杂志，2024，33(3)：335-337.
Tan JC, Li CZ, Zhang Y, et al. Resection of giant hepatocellular carcinoma in the hepatic right lobe after selective internal radiation therapy with yttrium-90 resin microspheres: report of one case [J]. J Intervent Radiol, 2024, 33(3): 335-337.

[42] Walton M, Wade R, Claxton L, et al. Selective internal radiation therapies for unresectable early-, intermediate- or advanced-stage hepatocellular carcinoma: systematic review, network meta-analysis and economic evaluation[J]. Health Technol Assess, 2020, 24(48): 1-264.

[43] Kudo M, Han KH, Ye SL, et al. A changing paradigm for the treat-

ment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Asia-Pacific primary liver cancer expert consensus statements[J]. Liver Cancer, 2020, 9(3): 245-260.

[44] 中国临床肿瘤学会核医学专家委员会, 北京市核医学质量控制和改进中心. 钇-90(90Y)微球选择性内放射治疗原发性和转移性肝癌的中国专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(7): 648-658.
Nuclear medicine committee, Chinese society of clinical oncology, Beijing nuclear medicine quality control and improvement center. Chinese expert consensus on selective internal radiation therapy with yttrium-90 for primary and metastatic hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Hepatol, 2021, 29(7): 648-658.

[45] Moon H, Choi JE, Lee IJ, et al. All-treatment array of hepatocellular carcinoma from initial diagnosis to death: observation of cumulative treatments[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(11): 2327-2339.

[46] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会, 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会. 钇-90微球选择性内放射治疗肝脏恶性肿瘤规范化操作专家共识(2024版)[J]. 中华医学杂志, 2024(7): 486-498.
Chinese medical doctor association, Clinical guidelines committee of chinese college of Interventionalists, Chinese research hospital association, Society for Hepato-pancreato-biliary Surgery. Expert consensus on the standardized procedure of selective internal radiation therapy with Yttrium-90 microspheres for liver malignancies (2024 edition)[J]. Natl Med J China, 2024(7): 486-498.

[47] İnce S, Karaman B, Alagoz E, et al. Yttrium-90(Y-90) resin microsphere therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a single-center experience[J]. J Gastrointest Cancer, 2017, 48(3): 281.

[48] Kim E, Sher A, Abboud G, et al. Radiation segmentectomy for curative intent of unresectable very early to early stage hepatocellular carcinoma (RASER): a single-centre, single-arm study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(9): 843-850.

[49] Villalobos A, Arndt L, Cheng B, et al. Yttrium-90 radiation segmentectomy of hepatocellular carcinoma: a comparative study of the effectiveness, safety, and dosimetry of glass-based versus resin-based microspheres[J]. J Vasc Interv Radiol, 2023, 34(7): 1226-1234.

[50] Aliseda D, Martí-Cruchaga P, Zozaya G, et al. Liver resection and transplantation following yttrium-90 radioembolization for primary malignant liver tumors: a 15-year single-center experience[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(3): 733.

[51] Kulik L, Vouche M, Koppe S, et al. Prospective randomized pilot study of Y90+/-sorafenib as bridge to transplantation in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2014, 61(2): 309-317.

[52] Kolligs FT, Bilbao JI, Jakobs T, et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Liver Int, 2015, 35(6): 1715-1721.

[53] Sun JX, Guo RP, Bi XY, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus in China (2021 edition)[J]. Liver Cancer, 2022, 11(4): 315-328.

[54] Han K, Kim JH, Ko GY, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with portal venous tumor thrombosis: a comprehensive review[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(1): 407-416.

[55] Ormiston W, Samuelson S, Van Wyk M, et al. Safety and efficacy of selective internal radiation therapy for portal vein tumour thrombus in advanced hepatocellular carcinoma: a single-centre experience in Australia[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2025, 69(2): 244-250.

[56] 伊陈禾. 肝细胞癌(HCC)门静脉癌栓(PVTT)形成的分子机制研究进展[J]. 复旦学报(医学版), 2019, 46(2): 261-266.
Yi CH. Research progresses in the molecular mechanism of the portal vein tumor thrombus (PVTT) in hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. Fudan Univ J Med Sci, 2019, 46(2): 261-266.

[57] Cardarelli-Leite L, Chung J, Klass D, et al. Ablative transarterial radioembolization improves survival in patients with HCC and portal vein tumor thrombus[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2020, 43(3): 411-422.

[58] 陈华蕾, 李 威. 原发性肝癌治疗中索拉非尼耐药发生机制的研究进展[J]. 肿瘤, 2021, 41(6): 435-443.
Chen HL, Li W. Advances in mechanism of sorafenib resistance in treatment of primary hepatic carcinoma[J]. Tumor, 2021, 41(6): 435-443.

[59] Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(12): 1624-1636.

[60] Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, et al. SIRveNIB: selective internal radiation therapy versus sorafenib in Asia-Pacific patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(19): 1913-1921.

[61] Ricke J, Klümpen HJ, Amthauer H, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2019, 71(6): 1164-1174.

[62] Yu S, Yu MG, Keane B, et al. A pilot study of pembrolizumab in combination with Y90 radioembolization in subjects with poor prognosis hepatocellular carcinoma[J]. Oncologist, 2024, 29(3): 270-e413.

[63] Villalobos A, Dabbous HH, Little O, et al. Safety and efficacy of concurrent atezolizumab/bevacizumab or nivolumab combination therapy with yttrium-90 radioembolization of advanced unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Curr Oncol, 2023, 30(12): 10100-10110.

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：
赵永乐，陈虹霖，张 涵，等. 钇90微球选择性内放射治疗在肝细胞癌治疗中的研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2025, 50(8): 1035-1041.