

钇-90 微球选择性内放射治疗在原发性肝癌中的临床应用及进展

张辉¹ 付颖² 谭斌彬¹ 邵明华¹ 刘平² 范超² 陈海蕾¹ 陈志宇¹

¹陆军军医大学第一附属医院肝胆外科, 重庆 400038; ²陆军军医大学第一附属医院江北院区肝胆外科, 重庆 400020

通信作者: 陈志宇, Email: chenzhiyu_umn@163.com

【摘要】 原发性肝癌是公共卫生领域亟待解决的重大问题之一, 严重危害我国人民生命健康。其治疗模式是多学科参与、多种治疗方法协同, 即使我国肝癌临床常用的治疗方法众多, 治疗结局仍不如人意。钇-90 应用 20 余年, 积累了大量国外临床数据。笔者基于临床实践, 深入阐述钇-90 微球选择性内放射治疗在原发性肝癌中的临床应用及研究进展。

【关键词】 肝肿瘤; 钇-90; 选择性内放射治疗; 研究进展

基金项目: 重庆市自然科学基金(2023NSCQ-MSX3527); 重庆市科卫联合医学科研项目(2024MSXM175)

Clinical application and progress of yttrium 90 microsphere selective internal radiation therapy in primary hepatic cancer

Zhang Hui¹, Fu Ying², Tan Binbin¹, Shao Minghua¹, Liu Ping², Fan Chao², Chen Hailei¹, Chen Zhiyu¹

¹Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China.; ²Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Army Medical University Jiangbei Area (The 958th Hospital of Chinese People's Liberation Army), Chongqing 400020, China.

Corresponding author: Chen Zhiyu, Email: chenzhiyu_umn@163.com

【Abstract】 Primary hepatic cancer is one of the major problems that need to be solved urgently in the field of public health, seriously endangering the life and health of Chinese people. Its treatment mode is multidisciplinary participation and synergy of multiple therapeutic methods. Even though there are many common clinical treatments for liver cancer in China, its therapeutic outcome is still unsatisfactory. yttrium-90 has been applied for more than 20 years, and a large amount of foreign clinical data have been accumulated. Combining the latest literature and clinical practice, the authors describe the clinical application and research progress of yttrium-90 microsphere selective internal radiation therapy in primary liver cancer.

【Key words】 Liver neoplasms; Yttrium-90; Selective internal radiotherapy; Research progress

Fund programs: Natural Science Foundation of Chongqing CSTC (2023NSCQ-MSX3527); Chongqing Medical Scientific Research Joint Project of Chongqing Health Commission and Science and Technology Bureau (2024MSXM175)

据报道, 2020 年全世界约有 90.6 万例新发肝癌, 83 万例肝癌死亡病例, 其中我国占全世界肝癌

新发病例的 45.3% 和死亡人数的 47.1%^[1]。预计 2020—2040 年全世界每年肝癌新发病例将增加

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231208-00242

收稿日期 2023-12-08

引用本文: 张辉, 付颖, 谭斌彬, 等. 钇-90 微球选择性内放射治疗在原发性肝癌中的临床应用及进展[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(2): 242-247. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231208-00242.



55.0%, 2040 年可能有 140 万人确诊肝癌, 130 万人死于肝癌(比 2020 年多 56.4%)^[1]。由于我国肝癌发病率和病死率高、生存率低, 如何有效降低肝癌疾病负担已成为我国公共卫生领域亟待解决的重大问题, 而肝癌的预防与治疗是关键。目前我国肝癌临床治疗方法众多, 不同方法各有优劣且存在适应证重叠, 单一治疗方法难以进一步大幅度提高疗效。故肝癌治疗模式是多学科参与、多种治疗方法协同, 常见治疗方法包括肝切除术、肝移植、消融治疗、TACE、放射治疗、系统抗肿瘤治疗等, 针对不同分期的肝癌患者选择合理的综合治疗手段使疗效最优化是肝癌治疗的主要目标^[2]。放射治疗日益受到肝癌治疗专家的重视, 分为外放射治疗和内放射治疗。外放射治疗是利用放疗设备产生的射线从体外对肿瘤进行照射^[2]。而选择性内放射治疗(selective internal radiation therapy, SIRT)或经动脉放射栓塞术(transarterial radioembolisation, TARE)是指在血管造影条件下, 通过微创导管介入方法, 将钇-90 微球直接输送至肝脏肿瘤部位, 并截留在肿瘤末端血管网中, 近距离给予肿瘤细胞高剂量辐射, 达到肿瘤治疗的目的^[3-4]。其具有辐射量更高、靶向性更强, 对正常组织损伤更小等优点^[5]。笔者结合最新文献及临床实践, 阐述钇-90 微球选择性内放射治疗(yttrium-90 microsphere selective internal radiation therapy, ⁹⁰Y-SIRT)在原发性肝癌中的临床应用及研究进展。

一、⁹⁰Y-SIRT 的研究进展概述

笔者检索中国知网、万方数据、中华医学期刊全文数据库等中文数据库, 目前国内关于⁹⁰Y-SIRT 及 TARE 应用于肝细胞癌已发表文章主要围绕综述国外临床研究进展、药物经济学研究及护理展开, 关于⁹⁰Y-SIRT 及 TARE 临床研究报道较少。检索 Web of Science 数据库, 截至 2023 年 12 月共有 1 000 余篇文献发表, 2005 年以前文献增长趋势缓慢, 2021 年发表文献达到峰值为 137 篇^[6]。目前学者们认为: 亚洲普遍缺乏使用⁹⁰Y-SIRT 相关的证据, 且缺乏⁹⁰Y-SIRT 与其他肝细胞癌治疗方法比较的临床结果和生存率的 III 期随机试验^[7]。笔者认为: 近年来⁹⁰Y-SIRT 的临床研究方向逐渐转向为精准⁹⁰Y-SIRT 治疗和⁹⁰Y-SIRT 联合靶向免疫等多种治疗手段的综合治疗。然而,⁹⁰Y-SIRT 联合其他治疗手段(如局部治疗、靶向治疗、免疫治疗)临床证据尚不足, 值得更大规模临床试验进一步探讨^[7]。

⁹⁰Y-SIRT 治疗肝细胞癌主要历经以下 6 个里程

碑式发展:(1)肝癌不同治疗概念建立。(2)⁹⁰Y-SIRT 概念建立。(3)⁹⁰Y-SIRT 基础及临床研究, 再发展至临床应用。(4)⁹⁰Y-SIRT 应用于姑息性治疗并得到国际认可适用于不同适应证。(5)从姑息性治疗到行根治性治疗辅助手段(如降期、转化, 桥接至肝移植等)。(6)⁹⁰Y-SIRT 作为根治性治疗手段[如放射性肝段和(或)肝叶切除术]^[8]。

二、⁹⁰Y-SIRT 主要适应证及禁忌证人群

目前⁹⁰Y-SIRT 治疗原发性肝癌的主要适应证人群研究主要来源于国外。目前针对我国肝癌特点的⁹⁰Y-SIRT 治疗适应证尚处于探索阶段。《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》指南将⁹⁰Y-SIRT 推荐应用于肝癌的桥接或降期治疗, 并明确指出⁹⁰Y-SIRT 是局部治疗肝癌的一种方法^[2]。2022 年美国肝病研究学会报道⁹⁰Y-SIRT 联合度伐利尤单抗克隆抗体治疗局部晚期不可切除肝细胞癌的疗效令人鼓舞, 且耐受性良好^[9]。《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》也推荐⁹⁰Y-SIRT 为治疗原发性肝癌及结直肠癌等肝转移的治疗方式^[10]。已有研究结果证实⁹⁰Y-SIRT 的缩瘤疗效及其在肝癌转化治疗中的作用, 对于合并门静脉癌栓患者⁹⁰Y-SIRT 较外照射放疗局部剂量更高, 位置更精准, 还减少了对正常肝组织的放射损伤, 对肝储备功能影响较小^[11]。根据国内外已发表的指南专家共识,⁹⁰Y-SIRT 的最佳获益人群可能是体能状态较好、白蛋白-胆红素评分为 0~1 分, 预计生存时间>3 个月, 肿瘤负荷<60% 肝体积, 并局限于单叶或肝段, 肺分流<20% 且肺功能良好的人群。对于预计生存时间<3 个月、白蛋白-胆红素评分>2 分、合并严重器官功能衰竭、合并严重感染且未完全控制、单次肺吸收剂量>30 Gy 或多次累计吸收剂量>50 Gy、不可纠正的肝外组织分流、右向左分流型先天性心脏病、肝动脉和(或)右膈下动脉-肺静脉瘘等, 应视为进行⁹⁰Y-SIRT 治疗的禁忌证, 但部分绝对禁忌证经过转化治疗后可变为相对禁忌证, 或不再成为禁忌证, 但在手术前必须再次进行严格评估。

三、⁹⁰Y-SIRT 在肝癌治疗中的临床应用

针对肝癌患者的病例特征,⁹⁰Y-SIRT 的治疗目的可分为以下几个方面: 放射性肝切除为主要手段的根治性治疗、与外科根治性手术相关的降期和(或)转化治疗、肝移植前的桥接治疗、中晚期肝癌的姑息性治疗。以上治疗过程中, 临床医师除追求⁹⁰Y-SIRT 的最佳治疗效果, 还应根据需要联合多种

其他治疗手段,如TACE、肝动脉灌注化疗、RFA、分子靶向治疗以及免疫检查点抑制剂等,以达到患者最佳获益。

(一)可切除肝癌

1. 早期肝癌

极早期和早期肝细胞癌的治疗金标准是手术切除。对于非手术候选患者,消融治疗是替代方案。然而,部分患者合并基础疾病,不可耐受手术治疗,或其肝内某些病变位置和邻近结构进行消融治疗存在风险^[12]。有研究结果显示:放射性肝段切除术经动脉放射性栓塞1~2个肝段,可达到与手术切除类似的效果,为不能接受肝切除术患者提供了治疗替代方案^[13]。2022年RASER试验纳入29例不适合行消融治疗的极早期或早期肝细胞癌患者,患者行放射性肝段切除术治疗,治疗后24个月通过影像学检查确定疗效。其结果显示:83%的患者实现肿瘤完全缓解,17%的患者部分缓解^[12]。最常见不良反应是疲劳,发生率为31%,45%的患者出现暂时性WBC减少^[12]。综上,放射性肝段切除术对早期或极早期肝细胞癌患者疗效确切,安全性良好,是不适合行手术切除或RFA肝细胞癌患者的根治性治疗手段之一。

2. 高复发风险肝癌的新辅助治疗

对于高复发风险的恶性肿瘤患者,术后复发是困扰临床医师的难题。肝切除术是目前肝细胞癌治疗最常用的根治性治疗手段,但术后5年复发率>70%^[2]。肝细胞癌复发后呈现更多侵袭性和恶性特征,如肿瘤细胞快速增殖和浸润、远处器官转移。此外,肝细胞癌复发患者通常对常规治疗方法耐药,导致疗效减弱或失效。这不仅给患者带来身体痛苦和负担,还严重影响其生命质量和预后。因此,针对肝细胞癌复发,早期诊断和及时采取有效治疗措施至关重要,以最大限度延长患者生存时间和提高其生命质量。

《肝细胞肝癌切除术后复发预防和治疗中国专家共识(2020版)》明确推荐TACE、TARE、放射治疗、系统治疗、肝动脉灌注化疗、降期治疗(⁹⁰Y-SIRT及TACE联合门静脉栓塞、联合肝脏分隔及门静脉结扎的二步肝切除术)为高复发风险肝癌的新辅助治疗措施^[14]。目前国内学者对新辅助治疗褒贬不一,究其原因,可能与新辅助治疗后肿瘤反应参差不齐,达到最佳缓解时间相对较长,还有对肝功能损伤的潜在风险,导致患者失去外科手术机会,甚至疾病进展。

⁹⁰Y-SIRT具有强效缩瘤特点,可在短时间内实现最大程度的肿瘤控制,而且因其栓塞作用较弱,术后的VEGF水平变化不明显,避免了促进肿瘤血管再生风险^[15]。如果与分子靶向药物和免疫检查点抑制剂联合治疗,可能实现协同增效。1项回顾性研究共纳入31例术前⁹⁰Y-SIRT患者,其中25例在⁹⁰Y-SIRT后行大范围肝切除术(切除≥3个肝段),术后1年和3年总生存率分别为96%和86%,中位无进展生存时间为34.2个月^[16]。因此,针对术后高复发风险患者,⁹⁰Y-SIRT可能会成为新辅助治疗的合适手段。然而,目前国内相关报道较少,需要更多临床研究探索。

3. 肝移植桥接治疗

肝移植是公认的根治性治疗手段之一,对于进展期肝癌患者和等待肝移植患者,如何控制肝癌不进展并使肝移植达到最佳疗效非常重要^[17-18]。肝移植术前降期治疗目的是减轻肿瘤负荷、降低分期、使超出肝癌肝移植选择标准的患者获得肝移植机会^[17]。《中国肝癌肝移植临床实践指南(2021版)》明确指出肝癌肝移植术前降期治疗方法主要有TACE、⁹⁰Y-SIRT和局部消融治疗等^[19]。⁹⁰Y-SIRT的降期效果令人满意,在缩短住院时间及减少并发症方面比TACE更具优势^[19]。

有研究结果显示:22例患者肝移植术前行⁹⁰Y-SIRT,其中78.9%患者成功降期,全部患者实现桥接,⁹⁰Y-SIRT后中位总生存时间达43.9个月^[20]。另有回顾性研究结果显示:33例肝细胞癌患者接受⁹⁰Y-SIRT后行肝移植,49%的患者达到完全病理学坏死,68%的患者肿瘤坏死率≥99%,且高肿瘤吸收剂量患者中达到完全病理学坏死的比例为75%^[21]。综上,⁹⁰Y-SIRT治疗可作为肝移植桥接手段,为不适合肝移植手术患者提供治疗选择^[19]。

(二)潜在可切除肝癌的降期和(或)转化治疗

潜在可切除肝癌的转化及降期治疗是近年来肝癌领域研究热点,探索有效转化切除手段是临床医师急需解决的问题。潜在可切除肝癌是指在外科或肿瘤学不可切除肝癌,即肝内病灶属于外科学可切除的Ⅱb、Ⅲa期肝癌(即肿瘤范围较局限),或外科学不可切除的Ⅰa、Ⅰb、Ⅱa期肝癌(主要是剩余肝体积不足或切缘不足)^[11]。这类肝癌相对于其他不可切除肝癌具有更高的可切除转化率,经过成功转化治疗后,患者可获得根治性治疗机会。

部分肝细胞癌患者因肿瘤巨大、多发或毗邻重要脉管结构须行大范围肝切除,但术后剩余肝体积

不足而无法行肝切除术。该部分患者既往只能接受非手术治疗,生存时间非常有限,除应用门静脉栓塞、门静脉结扎、门静脉栓塞联合 TACE 的二步肝切除术、联合肝脏分隔和门静脉结扎二步肝切除术、肝静脉剥夺得术,还可选择⁹⁰Y-SIRT 增大剩余肝体积,为患者争取机会^[22-23]。

门静脉栓塞是增加剩余肝体积最主要的治疗手段,有研究显示:门静脉栓塞在 4~6 周内可以促进剩余肝体积增大 30%,但在门静脉栓塞至手术治疗的间隔期,肿瘤仍会继续生长^[24-25]。有研究比较肝细胞癌患者术前接受钇-90 和门静脉栓塞增大剩余肝体积程度,结果显示:两种治疗方法均实现剩余肝体积>40%,但与门静脉栓塞组比较,钇-90 组的肝左叶增大程度显著更高(63%比 36%, $P<0.01$)。综上,肝切除术前行⁹⁰Y 治疗在增大剩余肝体积方面优于门静脉栓塞。对于剩余肝体积不足的单侧肝细胞癌患者,肝切除术前钇-90 治疗是一种较好的治疗策略。

除增大剩余肝体积外,⁹⁰Y-SIRT 还可促进肿瘤降期。1 项西班牙单中心回顾性研究纳入剩余肝体积不足、合并门静脉分支癌栓的原发性肝癌患者,其研究结果显示:经⁹⁰Y-SIRT 转化切除的肝细胞癌患者 3、5、10 年总生存率分别为 84.6%、76.9%、57.0%,与米兰标准内、肝功能良好的早期肝细胞癌生存获益相当,且疗效更优于联合肝脏分隔和门静脉结扎二步肝切除术和门静脉栓塞。患者 5 年无病生存率为 53.9%,这与米兰标准内行手术切除的早期肝细胞癌生存获益相当^[26]。

(二)不可切除中晚期肝癌的姑息性治疗

1. TACE 抵抗的后续治疗

《肝细胞癌经动脉化疗栓塞抵抗及后续治疗专家共识》将 TACE 抵抗定义为经过至少 3 次规范化、精细化 TACE 治疗后,在术后 1~3 个月内通过增强 CT 和(或)MRI 检查并依据改良实体瘤疗效评价标准进行评估。如果肝内靶病灶与首次 TACE 治疗前相比仍然出现疾病进展,就必须及时停止再次 TACE,并转换为其他有效治疗策略^[27]。⁹⁰Y-SIRT 可在一线治疗或其他治疗(包括 TACE)后使用^[27-29]。

临床中,与 TACE 比较,⁹⁰Y-SIRT 经常被用于负荷更重或病情更晚期的患者。当重复 TACE 不是理想治疗方式时,⁹⁰Y-SIRT 可为患者提供除系统治疗外的另一种选择。有研究纳入 30 例 TACE 难治性患者,患者接受⁹⁰Y-SIRT 治疗之前平均接受 1.7 次

TACE,经过⁹⁰Y-SIRT 治疗,10% 的患者降期达到米兰标准并行肝移植,接受⁹⁰Y-SIRT 治疗后平均总生存时间为 14.8 个月^[29]。

⁹⁰Y-SIRT 尽早干预,且可联合其他局部治疗和系统治疗

尽管《泛亚欧洲肿瘤内科学会中晚期/复发肝细胞癌管理指南(2020 版)》推荐⁹⁰Y-SIRT 作为中晚期肝癌 TACE 耐受后的治疗方案,但也有较多回顾性研究证实⁹⁰Y-SIRT 在不可切除肝癌的临床获益^[30]。我国中晚期肝癌特点之一是肿瘤负荷较大,⁹⁰Y-SIRT 可尽早干预,并结合其他局部治疗和系统治疗,以期在短时间内有效降低肿瘤负荷,这对于晚期肝细胞癌的治疗具有重要意义。这种综合治疗方案可以实现快速杀灭肿瘤,减轻肿瘤症状,延长患者生存时间,并提高生命质量。

⁹⁰Y-SIRT 联合 TACE 或外照射放射治疗已被证明对肝细胞癌患者安全有效^[31-32]。近年来越来越多的证据支持⁹⁰Y-SIRT 联合靶向治疗和(或)免疫治疗的有效性^[33-34]。1 项 II 期、多中心、单臂研究评估了⁹⁰Y-SIRT 联合纳武利尤单抗抗体在不可切除肝细胞癌患者和不适合单纯化疗栓塞的肝脏疾病患者的安全性和有效性^[34]。该研究入组 42 例肝细胞癌患者,⁹⁰Y-SIRT 后 3 周使用纳武利尤单抗抗体。根据实体瘤疗效评价 1.1 标准,客观缓解率达到 41.5%,8 例患者降期切除,总体局部肿瘤控制率为 92.7%,中位疾病进展时间为 8.95 个月,中位总生存时间为 9.95 个月^[34]。41 例患者发生不良事件,其中 21 例为严重不良事件。8 例和 5 例患者分别发生治疗相关不良事件和严重不良事件^[34]。

四、影响⁹⁰Y-SIRT 疗效的因素分析

笔者初步经验认为:影响⁹⁰Y-SIRT 疗效的因素较多,可能包括患者体能状态、肝功能评分以及储备、器官功能状态。肿瘤因素包括肿瘤负荷大小、分布位置、是否合并癌栓以及动-静脉瘘,同时也包括肿瘤血供情况、供血肝动脉数量、是否有肝外动脉供血等。治疗方式同样影响疾病控制率,如高剂量大于低剂量,同时钇-90 微球覆盖肿瘤范围、MAPPING 计划的执行程度,均可能对结局产生影响。对于合并远处转移患者,单解剖区域和多解剖区域的不同、同一解剖区域内肿瘤负荷不同、不同解剖区域的重要性不同,均可能影响疗效。治疗背景中既往 TACE 治疗可能是⁹⁰Y-SIRT 的影响因素,包括既往 TACE 的方式、次数、距离⁹⁰Y-SIRT 治疗时

间等。初诊患者在操作上较有 TACE 治疗史患者相对容易,但笔者认为:TACE 治疗史不应成为后续⁹⁰Y-SIRT 治疗的禁忌,对于 TACE 抵抗、病灶复发、新发转移等情况,要注意充分寻找可能的肝肿瘤供血动脉,尤其要注意肝外动脉血管参与的肿瘤供血,在保证成功寻找完整供血血管情况下,可以使用 MAPPING 进一步评估可能的治疗获益,特别注意要将^{99m}Tc 灌注后行 SPET-CT 扫描结果仔细和术前影像学检查图片进行比较,尽量减少治疗盲区,或者对⁹⁰Y 放射微球不能覆盖的区域进行补充治疗。肝动脉灌注化疗和分子靶向药物治疗,可能会使部分肿瘤血管正常化、或降低肿瘤负荷、减少肺吸收剂量,让部分不具备行⁹⁰Y-SIRT 条件的患者,转化为⁹⁰Y-SIRT 治疗的获益人群。

五、结语

⁹⁰Y-SIRT 作为一种肝癌治疗的前沿技术,正在不断进行探索和应用。随着技术的进步和临床研究的深入,⁹⁰Y-SIRT 有望在肝癌治疗中发挥更大的作用。未来,笔者认为:⁹⁰Y-SIRT 可能会在以下方面取得进展。(1)个体化精准治疗:随着对肝癌肿瘤生物学特征的深入了解,⁹⁰Y-SIRT 的治疗方案可能会更加精准,根据患者的肿瘤类型和特点进行个体化治疗。(2)以⁹⁰Y-SIRT 为基础的综合治疗:⁹⁰Y-SIRT 可能会与其他治疗方法结合,如 RFA、TACE、肝动脉灌注化疗、立体定向放射治疗、免疫治疗、分子靶向治疗等,形成更为综合的治疗方案,以提高治疗效果。(3)剂量学改进:理论上增加肿瘤吸收剂量与肿瘤治疗效果成正比,但其不良反应也呈比例增加,而且目前对于完成手术后靶病灶内的实际剂量检测也尚待研究。因此,在最大程度提高靶病灶内放射剂量的同时,如何做到更好地保护正常组织,做到剂量的不断优化和精准,也是未来的研究方向。(4)技术改进:⁹⁰Y-SIRT 技术本身可能会不断改进,包括导管技术更加精准、放射性微粒的改进、导航技术的进步等,以提高治疗的安全性和有效性。(5)临床研究:⁹⁰Y-SIRT 的临床研究多为回顾性研究,基础研究主要围绕⁹⁰Y 微粒直径、分布及对肿瘤疗效且数量不多,目前机制研究尚缺,未来尚需更多临床研究验证⁹⁰Y-SIRT 在我国肝癌治疗中的长期疗效和生存率,以更好地指导临床实践。

综上,⁹⁰Y-SIRT 作为一种前沿的肝癌治疗技术,其应用前景十分广阔,未来有望在肝癌治疗领域取得更多突破。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Runggay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J]. J Hepatol, 2022, 77(6): 1598-1606. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.021.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J].中华消化外科杂志,2022,21(2): 143-168. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20220124-00053.
- [3] 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. DOI:10.3760/cma.j.cn112149-20200702-00880.
- [4] 牛娜.⁹⁰Y 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. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.05.009.
- [5] Kishore SA, Bajwa R, Madoff DC. Embolotherapeutic strategies for hepatocellular carcinoma: 2020 update[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(4):791. DOI:10.3390/cancers12040791.
- [6] 唐凡,骆银根,欧爱鑫,等.钇-90 微球放射栓塞治疗肝脏恶性肿瘤研究的全球现状与发展趋势:一项文献计量学分析[J].肝癌电子杂志,2023,10(3):38-47. DOI:10.3969/j.issn.2095-7815.2023.03.007.
- [7] 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. DOI: 10.1016/j.ijso.2021.106094.
- [8] 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. DOI: 10.7507/1007-9424.202206074.
- [9] Lee YB, Nam JY, Cho EJ, et al. A phase I/II a trial of yttrium-90 radioembolization in combination with durvalumab for locally advanced unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(18):3650-3658. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0581.
- [10] 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 and 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. DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20210302-00103.
- [11] Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and efficacy of ⁹⁰Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis[J]. Hepatology, 2008, 47(1): 71-81. DOI: 10.1002/hep.21980.
- [12] 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. DOI:10.1016/S2468-1253(22)00091-7.
- [13] Malhotra A, Liu DM, Talenfeld AD. Radiation segmentectomy and radiation lobectomy: a practical review of techniques[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2019, 22(2): 49-57. DOI: 10.1053/j.tvir.2019.02.003.
- [14] 国家科技部传染病防治重大专项课题《病毒性肝炎相关肝癌外科综合治疗的个体化和新策略研究》专家组.肝细胞癌肝切除术后复发预防和治疗中国专家共识(2020版)[J].中国实用外科杂志,2021,41(1):20-30. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.01.03.

- [15] Ballı HT, Aikimbaev K, Burak İG, et al. Short-term changes of angiogenesis factors after transarterial radioembolization in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Diagn Interv Radiol*,2023,29(5):704-709. DOI:10.4274/dir.2021.211255.
- [16] Gabr A, Abouchaleh N, Ali R, et al. Outcomes of surgical resection after radioembolization for hepatocellular carcinoma[J]. *J Vasc Interv Radiol*,2018,29(11):1502-1510.e1. DOI:10.1016/j.jvir.2018.06.027.
- [17] 郑致远. 钇 90 放射性微球治疗肝脏恶性肿瘤的应用进展[J]. *复旦学报:医学版*,2020,47(4):622-627. DOI:10.3969/j.issn.1672-8467.2020.04.025.
- [18] 杨程凯,许嘉绵,王华翔,等.符合杭州标准肝癌肝移植受术者术前接受经导管动脉化疗栓塞术治疗对术后疗效影响临床分析[J/CD]. *中华移植杂志:电子版*,2022,16(3):147-152. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2022.03.003.
- [19] 中国医师协会器官移植医师分会,中华医学会器官移植学分会肝移植学组.中国肝癌肝移植临床实践指南(2021版)[J/CD]. *实用器官移植电子杂志*,2022,10(6):481-489. DOI:10.3969/j.issn.2095-5332.2022.06.001.
- [20] Ettorre GM, Levi Sandri GB, Laurenzi A, et al. Yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation[J]. *World J Surg*,2017,41(1):241-249. DOI:10.1007/s00268-016-3682-z.
- [21] Sarwar A, Bonder A, Hassan L, et al. Factors associated with complete pathologic necrosis of hepatocellular carcinoma on explant evaluation after locoregional therapy: a national analysis using the UNOS database[J]. *AJR Am J Roentgenol*,2023,220(5):727-735. DOI:10.2214/AJR.22.28385.
- [22] 周俭,彭远飞,王征.余肝不足肝癌手术治疗争议与共识[J]. *中国实用外科杂志*,2018,38(2):126-132. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.02.02.
- [23] Aliseda D, Rotellar F, Sancho L, et al. Surgery and radioembolization of liver tumors[J]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*,2023,42(4):265-271. DOI:10.1016/j.remnie.2023.06.002.
- [24] Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy[J]. *Ann Surg*,2003,237(5):686-693. DOI:10.1097/01.SLA.0000065265.16728.C0.
- [25] Liu H, Zhu S. Present status and future perspectives of preoperative portal vein embolization[J]. *Am J Surg*,2009,197(5):686-690. DOI:10.1016/j.amjsurg.2008.04.022.
- [26] 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. DOI:10.3390/cancers15030733.
- [27] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会,仲斌演,王万胜,等.肝细胞癌经动脉化疗栓塞抵抗及后续治疗专家共识[J]. *介入放射学杂志*,2022,31(11):1039-1044. DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2022.11.001.
- [28] Klompenhouwer EG, Dresen RC, Verslype C, et al. Safety and efficacy of transarterial radioembolisation in patients with intermediate or advanced stage hepatocellular carcinoma refractory to chemoembolisation[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*,2017,40(12):1882-1890. DOI:10.1007/s00270-017-1739-5.
- [29] Srinivas S, Rose SC, Al Jammal O, et al. Boosted-dose yttrium-90 radiation segmentectomy or lobectomy for hepatocellular carcinoma refractory to prior transarterial embolization or chemoembolization: a single institution retrospective case series[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*,2023,46(4):460-469. DOI:10.1007/s00270-023-03388-z.
- [30] Chen LT, Martinelli E, Cheng AL, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with intermediate and advanced/relapsed hepatocellular carcinoma: a TOS-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, KSMO, MOS and SSO[J]. *Ann Oncol*,2020,31(3):334-351. DOI:10.1016/j.annonc.2019.12.001.
- [31] Kwon JH, Kim GM, Han K, et al. Safety and efficacy of transarterial radioembolization combined with chemoembolization for bilobar hepatocellular carcinoma: a single-center retrospective study[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*,2018,41(3):459-465. DOI:10.1007/s00270-017-1826-7.
- [32] Wang TH, Huang PI, Hu YW, et al. Combined yttrium-90 microsphere selective internal radiation therapy and external beam radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma: From clinical aspects to dosimetry[J]. *PLoS One*,2018,13(1):e0190098. DOI:10.1371/journal.pone.0190098.
- [33] Yeo YH, Liang J, Lauzon M, et al. Immunotherapy and transarterial radioembolization combination treatment for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Gastroenterol*,2023,118(12):2201-2211. DOI:10.14309/ajg.0000000000002467.
- [34] de la Torre-Alález M, Matilla A, Varela M, et al. Nivolumab after selective internal radiation therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma: a phase 2, single-arm study[J]. *J Immunother Cancer*,2022,10(11):e005457. DOI:10.1136/jitc-2022-005457.