



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358
CN 31-1794/R

钇-90微球选择性内放射治疗转移性肝癌的应用进展

卓冠翔, 甘林河, 连锦锋, 王益林

引用本文:

卓冠翔, 甘林河, 连锦锋, 等. 钇-90微球选择性内放射治疗转移性肝癌的应用进展[J]. 中国临床医学, 2025, 32(1): 15-23.

ZHUO G X, GAN L H, LIAN J F, et al. Application progress of Yttrium-90 microsphere selective internal radiation therapy on metastatic liver cancer[J]. Chin J Clin Med, 2025, 32(1): 15-23.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20241533>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

外周血炎性参数对错配修复基因完整型转移性结直肠癌患者免疫治疗疗效和预后的预测价值

Predictive values of peripheral blood inflammatory parameters in the efficacy of immunotherapy and prognosis in patients with proficient mismatch repair metastatic colorectal cancer

中国临床医学. 2024, 31(3): 379-388 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20240374>

放射性核素标记成纤维细胞激活蛋白抑制剂在肝癌诊疗中的临床应用进展

Research progress for the clinical application of radionuclide labeling fibroblast activation protein inhibitor in the diagnosis and treatment of liver cancer

中国临床医学. 2024, 31(5): 832-837 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20240598>

肝癌放射治疗中自动计划技术的普适性验证

Feasibility validation of combined automated planning technique for liver cancer in radiotherapy

中国临床医学. 2021, 28(3): 507-513 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202589>

改良Sugiura术与选择性断流术治疗门脉高压症致食管胃底静脉曲张的有效性和安全性比较

Comparison of the effectiveness and security of modified Sugiura surgery and selective devascularization in the treatment of portal hypertension combined with esophageal and gastric varices

中国临床医学. 2021, 28(4): 531-538 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202624>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20241533

· 专题报道 ·

钇-90 微球选择性内放射治疗转移性肝癌的应用进展

卓冠翔¹, 甘林河¹, 连锦锋¹, 王益林^{2*}

1. 复旦大学附属肿瘤医院厦门医院肝脏外科, 厦门 350003

2. 复旦大学附属肿瘤医院肝脏外科, 上海 200032

[摘要] 钇-90 微球选择性内放射治疗 (Yttrium-90 microsphere selective internal radiation therapy, ⁹⁰Y-SIRT) 已被广泛应用于肝脏恶性肿瘤的治疗, 其疗效和安全性已得到充分验证。⁹⁰Y-SIRT 作为重要的局部治疗手段, 已被国内外多个肿瘤诊疗中心用于治疗转移性肝癌, 并展现出显著的治疗潜力。本文综述了⁹⁰Y 微球的基本原理、发展历程、适应证和禁忌证, 以及其在不同类型转移性肝癌中的应用, 以期为进一步研究和优化治疗策略提供参考。

[关键词] 转移性肝癌; 钇-90 微球; 选择性内放射治疗; 介入治疗

[中图分类号] R 735.7 **[文献标志码]** A

Application progress of Yttrium-90 microsphere selective internal radiation therapy on metastatic liver cancer

ZHUO Guanxiang¹, GAN Linhe¹, LIAN Jinfeng¹, WANG Yilin^{2*}

1. Department of Hepatobiliary Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center Xiamen Hospital, Xiamen 350003, Fujian, China

2. Department of Hepatobiliary Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China

[Abstract] Yttrium-90 microsphere selective internal radiation therapy (⁹⁰Y-SIRT) has been widely used in the treatment of malignant liver cancers, and its safety and efficacy have been fully validated. As an important local therapeutic method, ⁹⁰Y-SIRT has been utilized for the treatment of multiple metastatic liver cancers in many cancer diagnosis and treatment centers at home and abroad, demonstrating significant therapeutic potential. This article reviews the basic principle, development history, indications and contraindications of ⁹⁰Y microsphere, as well as the specific applications in treatment of different types of metastatic liver cancers, aiming to provide references for further research and optimization of treatment strategies.

[Key Words] metastatic liver cancer; Yttrium-90 microsphere; selective internal radiation therapy; interventional therapy

肝脏是多种恶性肿瘤转移的主要脏器之一。转移性肝癌是指由肝外部位起源的恶性肿瘤通过血液、淋巴转移至肝脏或直接浸润而形成的肿瘤。消化道是最常见的肿瘤原发部位, 以结直肠癌居多, 肺癌、胰腺癌、乳腺癌、宫颈癌、黑色素瘤等肿瘤也常转移到肝脏^[1]。对于大多数转移性肝癌患者, 在确诊时已失去根治性手术的机会, 预后较差。当前可供选择的治疗方法包括外科手术切除、射频消融 (radiofrequency ablation, RFA)、放射治疗、经导管肝动脉化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、肝动脉灌注化疗 (hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)、全身化疗和靶向免疫治疗等。然而, 受外科手术

局限性以及肿瘤异质性等因素的影响, 上述疗法的疗效有限。随着介入治疗技术的不断发展, 钇-90 微球选择性内放射治疗 (Yttrium-90 microsphere selective internal radiation therapy, ⁹⁰Y-SIRT) 作为一种新兴的疗法, 逐渐成为临床医师关注的焦点, 其在延长患者生存期及提高生活质量方面的潜在益处已在初步研究中证实。本文综述⁹⁰Y-SIRT 在转移性肝癌中的临床研究进展。

1 ⁹⁰Y-SIRT 的原理与特性

放射治疗可分为内放射治疗和外放射治疗。外放射治疗需要至少 60 Gy 的高辐射剂量才能有效杀伤肿瘤细胞, 而正常肝实质接收超过 30 Gy

[收稿日期] 2024-12-27 **[接受日期]** 2025-02-10

[作者简介] 卓冠翔, 硕士, 住院医师。E-mail: zgxyzg6207@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 0592-6058810, E-mail: linglingwangyi@126.com

的辐射剂量便容易发生放射性肝炎^[2-3]。不同于外放射治疗,内放射治疗的放射源在体内,且核素载体的递送满足高度选择性,精准靶向肿瘤本身,兼具疗效和安全性。

⁹⁰Y-SIRT 作为典型的内放射治疗,通过将⁹⁰Y 标记的微球经肝动脉直接注入肿瘤供血动脉,释放纯 β 射线并杀伤肿瘤。⁹⁰Y-SIRT 具有放射距离短(平均 2.5 mm)、放射能量高(平均 0.94 MeV)、半衰期短(64.1 h)的特性,不仅可高度集中地对肿瘤局部进行放射治疗,最大限度减少对周围正常肝实质的损伤,而且能够降低医护人员的辐射暴露风险。肝脏具有双重血供系统,正常肝脏 75%~80% 的血流灌注来自门静脉,而肝癌组织的血供有 80%~100% 来自肝动脉系统。随着转移性肝癌病灶的不断增大,其血供来源会由门静脉逐渐转变成肝动脉^[4],这一血流供应差异为⁹⁰Y-SIRT 提供了理论依据。与正常肝脏相比,从肝动脉导管中输送的放射性微球会优先沉积在肿瘤组织中[比例为(3~20):1]^[5],导致肿瘤产生高反应率,有助于延长患者的生存期。在不可切除肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者中,TACE 是常用的介入方法,Salem 等^[6]的研究显示,⁹⁰Y-SIRT 有替代 TACE 的潜力。

2 ⁹⁰Y-SIRT 的发展历程

1967 年, Ariel 等^[7]率先使用陶瓷制作的⁹⁰Y 微球治疗肝癌。20 世纪 80 年代, Burton 等^[8]和 Wollner 等^[9]分别开发了树脂微球和玻璃微球,解决了早期陶瓷微球导致的骨髓功能抑制的问题。20 世纪末,⁹⁰Y 微球获得美国 FDA 批准,用于治疗不可切除的肝癌和结直肠癌肝转移。2019 年,⁹⁰Y 树脂微球首次在中国海南省博鳌医院成功应用于肝癌患者的治疗,标志着该技术在中国正式进入临床实践。近年来,随着介入技术的持续进步和⁹⁰Y-SIRT 的广泛应用,其疗效和安全性得到了进一步验证,逐渐成为局部治疗肝脏恶性肿瘤的重要手段之一。

3 ⁹⁰Y-SIRT 在转移性肝癌中的应用

3.1 适应证和禁忌证 查阅相关文献^[10-12],总结

⁹⁰Y-SIRT 的适应证和禁忌证。适应证:(1)确诊为不可手术切除的转移性肝癌;(2)预计生存期 ≥ 3 个月;(3)适合动脉选择性插管和血管造影;(4)通过治疗可能使肿瘤降期,后续接受手术治疗者。绝对禁忌证:(1)肝功能严重受损,包括肝性脑病、严重黄疸、顽固性腹水等,Child-Pugh 分级 C 级;(2)肿瘤全身广泛转移,预计生存期 < 3 个月;(3)肺功能、肾功能不全,如动脉血氧分压 < 60 mmHg 或血氧饱和度 $< 90\%$,肌酐清除率 < 30 mL/min 或血肌酐 > 176.8 μ mol/L;(4)肝脏血管解剖异常,或者存在不可纠正的肝动脉-门静脉瘘、肝动脉-肝静脉分流等;(5)门静脉主干完全闭塞或侧支循环少;(6)碘造影剂严重过敏;(7)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状况评分 > 2 分或多脏器功能衰竭;(8)不可纠正的肝动脉-胃肠道动脉分流;(9)肺分流百分数 $> 20\%$,或者单次辐射剂量 > 30 Gy,或者肺部累计辐射剂量 > 50 Gy;(10)孕妇或哺乳期妇女。相对禁忌证:(1) ECOG 体力状况评分 2 分;(2)可纠正的体能状态不良;(3)既往接受经颈静脉肝内门体分流术;(4)可纠正的血细胞减少(脾功能亢进或化疗性骨髓抑制);(5)可纠正的肝功能不全。

3.2 结直肠癌肝转移(colorectal liver metastasis, CRLM) 结直肠癌已成为全球癌症相关死亡的第二大原因,约 50% 的结直肠癌患者在诊断时或者之后出现转移,而肝脏是 CRLM 的最常见部位。CRLM 首选的治疗方式为手术切除联合全身化疗,但是仅 10%~20% 的患者有手术机会。目前,不可手术切除 CRLM 患者的 5 年总生存(overall survival, OS)率仅 14%,化疗难治性 CRLM 患者中位 OS 仅 4~5 个月^[13]。热消融联合全身化疗是目前指南推荐用于寡转移 CRLM 患者的另一种治疗方式,但较高的治疗复发率和较狭窄的适应证限制了其在临床的广泛应用。

美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[14]提出,⁹⁰Y-SIRT 可用于化疗难治性 CRLM (2A 级推荐)。2016 年,欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南^[15]提

出,⁹⁰Y-SIRT 可用于全身化疗无效的 CRLM 患者(证据级别 II B)。Hickey 等^[13]使用⁹⁰Y 微球对 531 例不可手术切除的化疗难治性 CRLM 患者进行 SIRT,患者中位 OS 为 10.6 个月。Kennedy 等^[16]研究发现,606 例不可手术切除的化疗难治性 CRLM 患者的中位 OS 为 9.6 个月,1 年生存率为 45%,常见 ≥ 3 级不良反应包括腹痛(6.1%)、疲劳(5.5%)、高胆红素血症(5.4%)、腹水(3.6%)和胃肠道溃疡(1.7%)。Saxena 等^[17]纳入了 302 例接受⁹⁰Y-SIRT 的化疗难治性 CRLM 患者,发现中位 OS 为 10.5 个月,疗效达到完全缓解(complete response, CR)和部分缓解(partial response, PR)的患者分别为 1% 和 38%。

一项多中心随机 III 期研究^[18]中,23 例不可手术切除的化疗难治性 CRLM 患者接受氟尿嘧啶(fluorouracil, FU)静脉注射,21 例接受⁹⁰Y-SIRT 联合 FU 治疗,FU 组和⁹⁰Y-SIRT 联合 FU 组患者的中位肝脏进展时间(time to liver progression, TTLP)分别为 2.1 个月和 5.5 个月($P=0.003$),中位肿瘤进展时间(time to tumor progression, TTP)分别为 2.1 个月和 4.5 个月($P=0.030$)。由此可见,与单独使用 FU 相比,⁹⁰Y-SIRT 联合 FU 可有效治疗不可手术切除的化疗难治性 CRLM。Mulcahy 等^[19]的一项国际多中心随机 III 期研究(EPOCH)显示,一线化疗进展后接受二线化疗联合⁹⁰Y-SIRT 的 CRLM 患者,相较于仅接受二线化疗的患者,无进展生存期(progression free survival, PFS)和肝脏无进展生存期(hepatic progression free survival, hPFS)均显著延长;然而,两组的 OS 差异无统计学意义。值得注意的是,⁹⁰Y-SIRT 在 HCC 治疗中显示出优异的效果,主要由于大多数 HCC 具有丰富的血管增生,而 CRLM 通常是低血管增生,因此需要血管超选择性(节段性或亚节段性)SIRT 来提高治疗效果^[20]。该治疗策略对单个或少量转移肝肿瘤具有较好的应用潜力。目前,⁹⁰Y-SIRT 在 CRLM 中的有效治疗剂量和安全剂量尚待进一步明确。一项涵盖全球 42 家中心的前瞻性研究^[21]显示,⁹⁰Y-SIRT 被用作一线、二线、三线甚至更后线的治疗时,498 例 CRLM 患者的中位 OS 为

15.0 个月,一线、二线、三线治疗中位 OS 分别为 13.9 个月、17.4 个月和 12.5 个月。总体中位 PFS 为 7.4 个月,一线、二线、三线治疗中位 PFS 分别为 7.9 个月、10.0 个月和 5.9 个月。此外, ≥ 3 级肝功能异常的发生率低于 10%。

因此,⁹⁰Y-SIRT 为 CRLM 患者提供了一种具有潜力的治疗选择,尽管其适应证相对特定,但该技术改善患者 PFS 和肿瘤控制方面表现出积极的作用。

3.3 乳腺癌肝转移 乳腺癌是女性最常见的癌症类型,50% 的乳腺癌患者会发生转移,其中骨骼(85%)、肝脏(50%)和肺部(20%)是最常见的部位^[22]。与结直肠癌转移通常局限于肝脏不同,乳腺癌通常表现出更广泛的转移。乳腺癌肝转移的治疗手段相对有限,手术切除可及性不高,姑息性的全身化疗成为延长患者 OS 的最常用方法。

Feretis 等^[23]的系统性研究纳入了 2007 年至 2018 年 12 项队列研究共 452 例不可手术切除的乳腺癌肝转移患者,超过 50% 的患者在治疗时存在肝外转移。结果显示,⁹⁰Y-SIRT 后的疾病控制率(disease control rate, DCR)达 77%,8.2% 的患者达到 CR,30.8% 达到 PR,26% 达到疾病稳定(stable disease, SD),中位 OS 为 11.3 个月。另一项研究^[24]表明,⁹⁰Y-SIRT 后达到 CR 和 PR 的患者中位 OS 超过 12 个月,而未达缓解的患者中位 OS 仅 3.6 个月。Cheng 等^[25]的研究表明,33 例化疗难治性乳腺癌肝转移患者的客观反应率(objective response rate, ORR)为 33%,对治疗有反应的患者中位 OS 为 20.9 个月,无反应患者的中位 OS 为 11.7 个月,全体患者的中位 OS 为 14.2 个月。预测疗效的辐射剂量阈值为 70 Gy,整体安全性良好,3 级以上不良事件的发生率不足 10%。因此,对于无法耐受手术的乳腺癌肝转移患者,⁹⁰Y-SIRT 是一种可行的治疗方式。

3.4 神经内分泌肿瘤肝转移(neuroendocrine liver metastases, NELM) 神经内分泌瘤是一类起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的肿瘤,可发生于全身各处,以肺和消化道最为常见^[26]。约 20% 的神经内分泌瘤在诊断时已发生转移,其中

82% 为 NELM。NELM 患者的 5 年 OS 率为 13%~54%，但仅 20% 的患者可以实现转移灶的根治性切除^[27]。

Schaarschmidt 等^[28]的研究纳入了 297 例接受⁹⁰Y-SIRT 的 NELM 患者。按照实体瘤临床疗效评价标准 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor, RECIST)，治疗后 3 个月的 DCR 为 83.5%，12 个月的 DCR 为 50.9%，OS 为 (38.9±33.0) 个月。此外，高肿瘤分级 ($P<0.006$) 和高肿瘤负荷 ($P=0.001$) 均与 OS 降低显著相关。Baat 等^[29]牵头的多中心研究纳入了 244 例接受⁹⁰Y-SIRT 的 NELM 患者，其中位 OS 为 2.6 年。Do Minh^[30]等纳入 44 例接受⁹⁰Y-SIRT 的 NELM 患者，其中位 PFS 为 11.2 个月，中位 OS 为 23.6 个月，1、2、5 年 OS 率分别为 71.2%、49.4% 和 18.5%。

在⁹⁰Y-SIRT 联合其他治疗方案的研究中，King 等^[31]对 34 例不可切除的 NELM 患者进行⁹⁰Y-SIRT，联合全身输注 5-FU 治疗 7 d，结果显示，患者中位 OS 为 (29.4±3.4) 个月，50% 的患者症状缓解，包括 18% 的 CR 和 32% 的 PR。Baat 等^[32]报道了 44 例接受肽受体放射性核素治疗 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT) 联合⁹⁰Y-SIRT 的 NELM 患者，其 DCR 为 91%，包括 2% 的 CR、14% 的 PR 和 75% 的 SD，中位 OS 为 3.5 年。Soulen 等^[33]对 21 例 G₂ 分级的不可手术切除的 NELM 患者进行⁹⁰Y-SIRT 联合卡培他滨+替莫唑胺 (CapTem) 化疗，19 例完成化疗的患者中，15.8% 达到 CR，57.9% 达到 PR，26.3% 达到 SD，hPFS 率为 74%。Kim 等^[34]对 13 例 NELM 患者采取⁹⁰Y-SIRT 联合帕瑞肽和依维莫司治疗，患者 PR 为 46%，中位 OS 为 46.3 个月，中位 PFS 为 18.6 个月。因此，⁹⁰Y-SIRT 在不可切除的 NELM 患者中展现一定的疗效，其中位 OS 大多超过 2 年。

3.5 黑素瘤肝转移 黑素瘤起源于黑素细胞，常见发病部位为皮肤、眼睛、消化道等。黑素瘤是一种高度侵袭性癌症，通常通过血液循环转移至其他器官^[35]，其中肝转移的预后较差。葡萄膜黑

素瘤是成人最常见的原发性眼内恶性肿瘤，主要通过血行转移，而肝脏是首要转移部位。相比之下，皮肤黑素瘤的转移部位更倾向于肺部、淋巴结和软组织等^[36]。

Levey 等^[37]纳入 24 例接受⁹⁰Y-SIRT 的眼部黑素瘤肝转移患者，结果显示，3 个月内联合免疫治疗的患者中位 OS 和 PFS 分别为 26 个月和 10.3 个月，其他未接受免疫治疗的患者中位 OS 和 PFS 分别为 9.5 个月和 2.7 个月。Minor 等^[38]的研究纳入了 26 例伴有肝转移的葡萄膜黑素瘤患者，初始⁹⁰Y 微球和免疫药物的剂量均导致高毒性，在降低剂量后，毒性可耐受而疗效无明显变化，患者 ORR 为 20%，DCR 为 68%，中位 PFS 为 5.5 个月，中位 OS 为 15 个月。相比之下，仅使用免疫药物治疗的临床研究^[39]中，患者中位 PFS 仅为 3.3 个月，中位 OS 为 10.2 个月。前者的结果显著优于后者，但考虑到样本量较小，仍需进一步研究验证。Zheng 等^[40]对 11 例接受免疫治疗联合⁹⁰Y-SIRT 的葡萄膜黑素瘤肝转移患者进行的队列研究显示，与仅接受⁹⁰Y-SIRT 的患者相比，联合治疗患者的中位 OS 和 hPFS 分别延长了 17 个月和 15 个月。该队列中，1 例患者达到 CR，2 例达到 PR，4 例达到 SD，仅 1 例患者出现 3 级肝毒性。Ruohoniemi 等^[41]对 22 例⁹⁰Y-SIRT 联合免疫治疗的黑素瘤肝转移患者的研究显示，中位 OS 为 20 个月，中位 PFS 为 7.8 个月，3 例患者出现 3 级肝毒性，未见 4 级不良反应。可见，免疫治疗联合⁹⁰Y-SIRT 在黑素瘤肝转移患者中表现出良好的安全性和有效性，不良反应发生率低，且展现出延长患者生存期的潜力。

3.6 胰腺癌肝转移 胰腺癌是美国癌症相关的第四大癌症，也是欧洲癌症死亡的第五大原因，多数患者在诊断时已出现转移，导致其 5 年生存率低于 5%^[42]。目前，唯一可能治愈胰腺癌的方法是手术切除，但只有 10%~20% 的患者具备手术条件。肝转移是胰腺癌治疗失败的主要原因之一，即使在放化疗和手术切除后，仍然有 25%~50% 的胰腺癌患者会发生肝转移。

Kim 等^[43]的回顾性研究纳入 16 例接受⁹⁰Y-

SIRT（其中15例患者同时接受了全身化疗）的胰腺导管癌肝转移患者，根据RECIST，确诊肝转移和接受 ^{90}Y -SIRT患者的中位OS分别为22.0个月和12.5个月。在13例参与评估的患者中，4例达到PR，5例达到SD，1例患者在治疗后3个月出现总胆红素升高（3级），1例患者出现放射性胆囊炎，无4/5级不良反应。Gibbs等^[44]进行的一项前瞻性研究对14例胰腺癌肝转移患者进行 ^{90}Y -SIRT联合全身化疗，结果显示，其DCR为93%，包括2例PR和10例SD；糖类抗原19-9（carbohydrate antigen 19-9, CA19-9）的中位降低率为72%；患者中位hPFS为5.2个月，总体中位OS为5.5个月，原位肿瘤切除患者的OS为13.6个月。Kim等^[45]使用 ^{90}Y -SIRT作为33例胰腺癌肝转移患者的二线治疗方案，结果显示，8例患者实现PR，7例为SD、4例为疾病进展（progressive disease, PD），原发肿瘤诊断后和 ^{90}Y -SIRT术后的中位OS分别为20.8个月和8.1个月， ^{90}Y -SIRT未产生严重的肝毒性。可见，对于既往接受治疗仍进展的胰腺癌肝转移患者， ^{90}Y -SIRT能够有效改善其生存期。

3.7 肺癌肝转移 肺癌是世界上最常见的癌症类型，约40%的肺癌患者在诊断时已经出现转移，常见转移部位有淋巴结、脑、骨、肾上腺和肝脏等。肺癌肝转移患者的预后常较差，IV期肺癌的5年OS率低于10%^[46]。

Murthy等^[47]的回顾性研究纳入了6例接受全身化疗后进展的肺癌肝转移患者，使用 ^{90}Y -SIRT作为二线治疗，结果显示，1例达到PR，1例次要缓解，1例达到SD，3例达到PD，从原发肿瘤诊断和 ^{90}Y -SIRT到死亡的中位OS分别为16.84个月和2.7个月，3例PD的可能原因是转移性肿瘤累及肝脏双叶。Gaba等^[48]报道了2例使用 ^{90}Y -SIRT的肺癌肝转移患者，复查发现肿瘤细胞显著减少，表现出良好的临床效果。另一项由Alexander等^[49]进行的回顾性研究纳入57例接受 ^{90}Y -SIRT的肺癌肝转移患者，包括27例非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）、17例小细胞肺癌（small cell lung cancer, SCLC）

和13例肺类癌（lung carcinoid, LC），结果显示，NSCLC、SCLC、LC患者的中位OS分别为8.3个月、4.1个月和43.5个月。可见， ^{90}Y -SIRT对肺癌肝转移患者有肝脏定向治疗的作用，并在晚期患者中具有潜在的辅助治疗价值。

3.8 宫颈癌肝转移 宫颈癌是中年妇女最常见的恶性肿瘤之一^[50]，宫颈癌肝转移很少见（5%），但预后很差。Nance等^[51]报道了1例 ^{90}Y -SIRT联合免疫治疗的IB期宫颈癌肝转移患者，该患者对多种化疗和TACE无反应， ^{90}Y -SIRT术后3个月的磁共振成像（MRI）显示，肝脏肿瘤明显缩小，正电子发射计算机断层扫描（PET）显示无氟脱氧葡萄糖（FDG）活性，患者的生活质量明显改善。该研究显示了 ^{90}Y -SIRT联合免疫治疗在宫颈癌肝转移患者中较高的应用价值，但还需更大样本量的临床研究进一步验证。

3.9 不良反应 ^{90}Y -SIRT可能导致组织和器官的放射性损伤，包括放射性肝炎、放射性肠炎、放射性肺炎和放射性胆囊炎等^[52]，但这些并发症发生率不高；常见不良反应为腹痛、发热、恶心、呕吐等，且一般1周内可缓解。大部分不良反应可以通过调整辐射剂量得到缓解。 ^{90}Y -SIRT在转移性肝癌中的疗效及3级以上不良反应见表1。

4 总结与展望

转移性肝癌的生物学特性较复杂，目前缺乏高级别的循证医学证据。外科手术切除在转移性肝癌的治疗中具有一定作用，但目前尚缺乏系统性治疗联合肝切除术最佳时机的一级证据。 ^{90}Y -SIRT作为一种新兴的局部治疗手段，联合其他系统治疗的效果已在多种转移性肝癌的治疗中得到验证。研究^[53]表明，肝脏的局部治疗联合免疫治疗可能通过免疫调节和增强抗原呈递发挥协同作用。 ^{90}Y -SIRT后人体内的炎症因子如白介素（interleukin, IL）-1、IL-6、IL-8以及肿瘤坏死因子 α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）较治疗前显著升高，诱导免疫系统在局部甚至全身范围内改变，改善肿瘤微环境，并增强免疫杀伤对肿瘤的靶向性^[54]。

表 1 ^{90}Y -SIRT 在转移性肝癌中的疗效及 3 级以上不良反应Table 1 Efficacy of ^{90}Y -SIRT in metastatic liver cancers and the adverse reactions above grade 3

Metastatic liver cancer type	Author	Sample size	Treatment plan	Main result	Incidence of grade 3 or higher adverse reaction
Colorectal liver metastasis	Hickey R, et al. [13]	531	^{90}Y -SIRT	mOS: 10.6 months	13% hyperbilirubinemia
	Kennedy A S, et al. [16]	606	^{90}Y -SIRT (resin microspheres)	mOS: 9.6 months 1-year survival rate: 45%	6.1% celiacgia 5.5% fatigue 5.4% hyperbilirubinemia 3.6% ascites 1.7% gastrointestinal ulcer
	Saxena A, et al. [17]	302	^{90}Y -SIRT	mOS: 10.5 months CR: 1%; PR: 38%	
	Hendlish A, et al. [18]	21	^{90}Y -SIRT+ fluorouracil	mTTLP: 5.5 months mTTP: 4.5 months	4.7% hand-foot syndrome
	Emmons E C, et al. [21]	498	^{90}Y -SIRT (multiline therapy)	All mOS: 15 months First-line mOS: 13.9 months Second-line mOS: 17.4 months Third-line mOS: 12.5 months PFS: 7.4 months mOS: 11.3 months DCR: 77%; CR: 8.2%; PR: 30.8%	8.4% hyperbilirubinemia; 3.7% hypoalbuminemia
Liver metastasis of breast cancer	Feritis M, et al. [23]	452	^{90}Y -SIRT	ORR: 33%	<10%
	Cheng B, et al. [25]	33	^{90}Y -SIRT (refractory chemotherapy)	mOS (responder): 20.9 months mOS (all): 14.2 months DCR (treatment for 3 months): 83.5% DCR (treatment for 12 months): 50.9% mOS: 38.9 months	
Neuroendocrine liver metastases	Schaarschmidt B M, et al. [28]	297	^{90}Y -SIRT	RECIST 1.1 CR: 2%; PR: 14%; SD: 75%; PD: 9% mRECIST CR: 8%; PR: 35%; SD: 48%; PD: 9% mPFS: 11.2 months mOS: 23.6 months 1-, 2-, 5-years OS rate: 71.2%, 49.4% and 18.5%	6.7% lymphocytopenia
	Braat A T, et al. [29]	244	^{90}Y -SIRT	mOS: 29.4 months CR: 18%; PR: 32%	14.7%
Melanoma liver metastasis	King J, et al. [31]	34	^{90}Y -SIRT +5-FU	CR: 2%; PR: 14%; SD: 75%	<10%
	Braat A T, et al. [32]	44	PRRT+ ^{90}Y -SIRT	mOS: 3.5 years	
	Soulen M C, et al. [33]	19	Capecitabine + CapTem + ^{90}Y -SIRT	CR: 15.8%; PR: 57.9%; SD: 26.3%; hPFS: 74%	
	Levey A O, et al. [37]	24	^{90}Y -SIRT+ immunotherapy	mOS: 26 months mPFS: 10.3 months	4.1%
			^{90}Y -SIRT	mOS: 9.5 months mPFS: 2.7 months	
	Minor D R, et al. [38]	26	^{90}Y -SIRT+ immunotherapy	ORR: 20%; DCR: 68% mPFS: 5.5 months	4%
			Immunotherapy	mOS: 15 months mPFS: 3.3 months mOS: 10.2 months	
Pancreatic cancer liver metastases	Zheng J H, et al. [40]	11	^{90}Y -SIRT+ immunotherapy	CR: 9%; PR: 18%; SD: 36%	9%
	Ruohoniemi D M, et al. [41]	22	^{90}Y -SIRT+ immunotherapy	mOS: 20 months mPFS: 7.8 months	13.6%
	Kim A Y, et al. [43]	13	^{90}Y -SIRT+ systemic chemotherapy	mOS: 12.5 months PR: 31%; SD: 38%	7.6% hyperbilirubinemia 7.6% radiation cholecystitis 57%
	Gibbs P, et al. [44]	14	^{90}Y -SIRT+ systemic chemotherapy	mOS (all): 5.5 months mOS (postoperation): 13.6 months mPFS: 5.2 months PR: 14.2%; SD: 71.4%	
	Kim A Y, et al. [45]	33	^{90}Y -SIRT (second-line treatment)	mOS: 8.1 months PR: 24.2%; SD: 21.2%; PD: 12.1%	

Continued table 1					
Metastatic liver cancer type	Author	Sample size	Treatment plan	Main result	Incidence of grade 3 or higher adverse reaction
Lung cancer liver metastases	Murthy R, et al. ^[47]	6	⁹⁰ Y-SIRT (second-line treatment)	mOS: 2.7 months PR: 16.6%; SD: 16.6%	19.2%
	Alexander E S, et al. ^[49]	57	⁹⁰ Y-SIRT	NSCLC mOS: 8.3 months SCLC mOS: 4.1 months LC mOS: 43.5 months PR: 100%	
Liver metastasis of cervical cancer	Nance, et al. ^[51]	1	⁹⁰ Y-SIRT+ immunotherapy		

⁹⁰Y-SIRT: Yttrium-90 microsphere selective internal radiation therapy; mOS: median overall survival; CR: complete response; PR: partial response; TTLP: time to liver progression; TTP: time to tumor progression; PFS: progression free survival; DCR: disease control rate; SD: stable disease; PD: progressive disease; RECIST 1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (version 1.1); mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor; hPFS: hepatic progression free survival; mPFS: median progression free survival; ORR: objective response rate; NSCLC: non-small cell lung cancer; SCLC: small cell lung cancer; LC: lung carcinoid; PRRT: peptide receptor radionuclide therapy.

⁹⁰Y-SIRT 在转移性肝癌患者中的应用尚不广泛，其技术仍具有一定的复杂性。此外，⁹⁰Y-SIRT 的费用比较昂贵，因此需要兼顾患者的经济状况，合理应用治疗方案，使患者获益最大化。面对转移性肝癌的挑战，仍需深入理解疾病发生机制，并开展更多大型前瞻性随机对照研究，以提供充分的临床证据来验证⁹⁰Y-SIRT 联合系统治疗在转移性肝癌中的实际疗效。进一步优化⁹⁰Y-SIRT 的治疗技术，提高治疗的安全性和有效性，将有助于推动该治疗方法在临床实践中的应用，为转移性肝癌患者带来更好的预后。

致谢 感谢本次论文写作过程中科主任及科室同事的指导和大力支持。

伦理声明 无。
利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。
作者贡献 卓冠翔：文献采集、文献分析、论文撰写；甘林河：文献分析、审阅文章；连锦锋：文献整理；王益林：研究指导、论文审阅。

参考文献

[1] HESS K R, VARADHACHARY G R, TAYLOR S H, et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma[J]. *Cancer*, 2006, 106(7): 1624-1633.

[2] LIN K H, CHEN Y W, LEE R C, et al. Nuclear theranostics in Taiwan[J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 53(2): 86-91.

[3] 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 H M, WANG Z H, GAO S X, et al. Application

and progress of Yttrium-90 therapy in liver malignant tumors[J]. *Electron J Liver Tumor*, 2021, 8(4): 36-40.

[4] COHEN A D, KEMENY N E. An update on hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal cancer[J]. *Oncologist*, 2003, 8(6): 553-566.

[5] KENNEDY A S, NUTTING C, COLDWELL D, et al. Pathologic response and microdosimetry of ⁹⁰Y microspheres in man: Review of four explanted whole livers[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2004, 60(5): 1552-1563.

[6] 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[J]. *Hepatology*, 2018, 68(4): 1429-1440.

[7] ARIEL I M, FLYNN W, PACK G T. Current possibilities of radioactive ceramic microspheres labeled with yttrium 90[J]. *Minerva Med*, 1967, 58(99): 4496-4498.

[8] BURTON M A, GRAY B N, KLEMP P F, et al. Selective internal radiation therapy: distribution of radiation in the liver[J]. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1989, 25(10): 1487-1491.

[9] WOLLNER I, KNUTSEN C, SMITH P, et al. Effects of hepatic arterial yttrium 90 glass microspheres in dogs[J]. *Cancer*, 1988, 61(7): 1336-1344.

[10] KAPLAN E, KAPLAN S. Computed tomographic perfusion imaging for the prediction of response transarterial radioembolization with Yttrium-90 glass microspheres of hepatocellular carcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(1): 366-375.

[11] ENTEZARI P, GABR A, SALEM R, et al. Yttrium-90 for colorectal liver metastasis—the promising role of radiation segmentectomy as an alternative local cure[J]. *Int J Hyperthermia*, 2022, 39(1): 620-626.

[12] SALEM R, PADIA S A, LAM M, et al. Clinical, dosimetric, and reporting considerations for Y-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: updated

- 2022 recommendations from an international multidisciplinary working group[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(2): 328-343.
- [13] HICKEY R, LEWANDOWSKI R J, PRUDHOMME T, et al. ^{90}Y radioembolization of colorectal hepatic metastases using glass microspheres: safety and survival outcomes from a 531-patient multicenter study[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(5): 665-671.
- [14] BENSON A B, VENOOK A P, ADAM M, et al. Colon cancer, version 3.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(2 D): e240029.
- [15] VAN CUTSEM E, CERVANTES A, ADAM R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(8): 1386-1422.
- [16] KENNEDY A S, BALL D, COHEN S J, et al. Multicenter evaluation of the safety and efficacy of radioembolization in patients with unresectable colorectal liver metastases selected as candidates for (90)Y resin microspheres[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2015, 6(2): 134-142.
- [17] SAXENA A, METELING B, KAPOOR J, et al. Is yttrium-90 radioembolization a viable treatment option for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases? A large single-center experience of 302 patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(3): 794-802.
- [18] HENDLISZ A, VAN DEN EYNDE M, PEETERS M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(23): 3687-3694.
- [19] MULCAHY M F, MAHVASH A, PRACT M, et al. Radioembolization with chemotherapy for colorectal liver metastases: a randomized, open-label, international, multicenter, phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(35): 3897-3907.
- [20] KIM H C. Role of yttrium-90 radioembolization for colorectal hepatic metastasis[J]. *Korean J Radiol*, 2022, 23(2): 156-158.
- [21] EMMONS E C, BISHAY S, DU L P, et al. Survival and toxicities after ^{90}Y transarterial radioembolization of metastatic colorectal cancer in the RESIN registry[J]. *Radiology*, 2022, 305(1): 228-236.
- [22] HOE A L, ROYLE G T, TAYLOR I. Breast liver metastases—incidence, diagnosis and outcome[J]. *J R Soc Med*, 1991, 84(12): 714-716.
- [23] FERETIS M, SOLODKYY A. Yttrium-90 radioembolization for unresectable hepatic metastases of breast cancer: a systematic review[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2020, 12(2): 228-236.
- [24] COLDWELL D M, KENNEDY A S, NUTTING C W. Use of yttrium-90 microspheres in the treatment of unresectable hepatic metastases from breast cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69(3): 800-804.
- [25] CHENG B, SETHI I, DAVISSON N, et al. Yttrium-90 dosimetry and implications on tumour response and survival after radioembolisation of chemo-refractory hepatic metastases from breast cancer[J]. *Nucl Med Commun*, 2021, 42(4): 402-409.
- [26] DASARI A, SHEN C, HALPERIN D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(10): 1335-1342.
- [27] FRILLING A, LI J, MALAMUTMANN E, et al. Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease[J]. *Br J Surg*, 2009, 96(2): 175-184.
- [28] SCHAARSCHMIDT B M, WILDGRUBER M, KLOECKNER R, et al. ^{90}Y radioembolization in the treatment of neuroendocrine neoplasms: results of an international multicenter retrospective study[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(5): 679-685.
- [29] BRAAT A T, KAPPADATH S C, AHMADZADEHFAR H, et al. Radioembolization with ^{90}Y resin microspheres of neuroendocrine liver metastases: international multicenter study on efficacy and toxicity[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2019, 42(3): 413-425.
- [30] DO MINH D, CHAPIRO J, GORODETSKI B, et al. Intra-arterial therapy of neuroendocrine tumour liver metastases: comparing conventional TACE, drug-eluting beads TACE and yttrium-90 radioembolisation as treatment options using a propensity score analysis model[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(12): 4995-5005.
- [31] KING J, QUINN R, GLENN D M, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases[J]. *Cancer*, 2008, 113(5): 921-929.
- [32] BRAAT A T, AHMADZADEHFAR H, KAPPADATH S C, et al. Radioembolization with ^{90}Y resin microspheres of neuroendocrine liver metastases after initial peptide receptor radionuclide therapy[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2020, 43(2): 246-253.
- [33] SOULEN M C, TEITELBAUM U R, MICK R, et al. Integrated capecitabine-temozolomide with radioembolization for liver-dominant G_2 NETs: long-term outcomes of a single-institution retrospective study[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2024, 47(1): 60-68.
- [34] KIM H S, SHAIB W L, ZHANG C, et al. Phase 1b study of pasireotide, everolimus, and selective internal radioembolization therapy for unresectable

- neuroendocrine tumors with hepatic metastases[J]. *Cancer*, 2018, 124(9): 1992-2000.
- [35] SHAIN A H, BASTIAN B C. From melanocytes to melanomas[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(6): 345-358.
- [36] LEITER U, MEIER F, SCHITTEK B, et al. The natural course of cutaneous melanoma[J]. *J Surg Oncol*, 2004, 86(4): 172-178.
- [37] LEVEY A O, ELSAYED M, LAWSON D H, et al. Predictors of overall and progression-free survival in patients with ocular melanoma metastatic to the liver undergoing Y90 radioembolization[J]. *CardioVascular Interv Radiol*, 2020, 43(2): 254-263.
- [38] MINOR D R, KIM K B, TONG R T, et al. A pilot study of hepatic irradiation with yttrium-90 microspheres followed by immunotherapy with ipilimumab and nivolumab for metastatic uveal melanoma[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2022, 37(1): 11-16.
- [39] KHOJA L, ATENAFU E G, SUCIU S, et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8): 1370-1380.
- [40] ZHENG J H, IRANI Z, LAWRENCE D, et al. Combined effects of yttrium-90 transarterial radioembolization around immunotherapy for hepatic metastases from uveal melanoma: a preliminary retrospective case series[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2018, 29(10): 1369-1375.
- [41] RUOHONIEMI D M, ZHAN C Y, WEI J, et al. Safety and effectiveness of yttrium-90 radioembolization around the time of immune checkpoint inhibitors for unresectable hepatic metastases[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2020, 31(8): 1233-1241.
- [42] JEMAL A, SIEGEL R, XU J, et al. Cancer statistics, 2010[J]. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(5): 277-300.
- [43] KIM A Y, UNGER K, WANG H K, et al. Incorporating Yttrium-90 trans-arterial radioembolization (TARE) in the treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma: a single center experience[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 492.
- [44] GIBBS P, DO C, LIPTON L, et al. Phase II trial of selective internal radiation therapy and systemic chemotherapy for liver-predominant metastases from pancreatic adenocarcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 802.
- [45] KIM A Y, FRANTZ S, BROWER J, et al. Radioembolization with yttrium-90 microspheres for the treatment of liver metastases of pancreatic adenocarcinoma: a multicenter analysis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2019, 30(3): 298-304.
- [46] POSTMUS P E, BRAMBILLA E, CHANSKY K, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(8): 686-693.
- [47] MURTHY R, MUTHA P, LEE J H, et al. Yttrium-90-labeled microsphere radioembolotherapy of liver-dominant metastases from thoracic malignancies[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2008, 19(2 Pt 1): 299-300.
- [48] GABA R C, LAKHOO J. Yttrium-90 microsphere radioembolization for treatment of lung cancer hepatic metastases[J]. *Case Rep Oncol*, 2012, 5(2): 479-486.
- [49] ALEXANDER E S, PETRE E N, ZHAO K, et al. Yttrium-90 transarterial radioembolization of primary lung cancer metastases to the liver[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2024, 35(2): 214-225.
- [50] GHOURI M A, GUPTA N, BHAT A P, et al. CT and MR imaging of the upper extremity vasculature: pearls, pitfalls, and challenges[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2019, 9(Suppl 1): S152-S173.
- [51] NANCE M E, BIEDERMANN G B, BHAT A P, et al. Chemorefractory liver metastasis from cervical cancer successfully treated with a combination of yttrium-90 and immunotherapy[J]. *Radiol Case Rep*, 2020, 15(8): 1359-1365.
- [52] 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.
- [53] ZHAN C Y, RUOHONIEMI D, SHANBHOGUE K P, et al. Safety of combined yttrium-90 radioembolization and immune checkpoint inhibitor immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2020, 31(1): 25-34.
- [54] SEIDENSTICKER M, POWERSKI M, SEIDENSTICKER R, et al. Cytokines and ⁹⁰Y-radioembolization: relation to liver function and overall survival[J]. *CardioVascular Interv Radiol*, 2017, 40(8): 1185-1195.

[本文编辑] 殷悦

引用本文

卓冠翔, 甘林河, 连锦锋, 等. 钇-90 微球选择性内放射治疗转移性肝癌的应用进展[J]. 中国临床医学, 2025, 32(1): 15-23.

ZHUO G X, GAN L H, LIAN J F, et al. Application progress of Yttrium-90 microsphere selective internal radiation therapy on metastatic liver cancer[J]. *Chin J Clin Med*, 2025, 32(1): 15-23. DOI: [10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20241533](https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20241533)