·综述·

钇 90 经动脉放射栓塞治疗肝细胞癌研究进展

韩蓓蓓[1],曹梦妲[2],于　锋[1*],邵　华[2*]
(1 中国药科大学基础医学与临床药学学院,南京 210009; 2 东南大学附属中大医院药学部,南京 210009)

[摘要] 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)发病隐匿,早期诊断困难,并且疾病进展快,预后差,已成为全球性的重大健康威胁。钇 90 经动脉放射栓塞(transarterial radioembolization,TARE)是一种新兴的肝癌局部治疗方式,尽管在我国大陆临床应用时间尚短,但已有研究表明其临床应用前景良好。本文通过查阅文献资料,对 TARE 治疗 HCC 患者的有效性、安全性进行综述,以期为临床用药提供参考。

[关键词] 肝细胞癌;钇 90;选择性内放射治疗;经动脉放射栓塞;介入治疗
[中图分类号] R979.1　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2026)15 - 1627 - 07

Research progress on yttrium-90 transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma

HAN Bei-bei[1], CAO Meng-da[2], YU Feng[1*], SHAO Hua[2*]
(1 *School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing* 210009, *China*; 2 *Department of Pharmacy, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing* 210009, *China*)

[**Abstract**] Hepatocellular carcinoma (HCC) is characterized by its insidious onset, difficulty in early diagnosis, rapid disease progression, and poor prognosis, making it a major global health threat. Yttrium-90 transarterial radioembolization (TARE) is an emerging local treatment for liver cancer. Although its clinical application in mainland China is relatively recent, studies have shown promising clinical prospects. This article reviews the efficacy and safety of TARE in the treatment of HCC patients by reviewing literature, aiming to provide reference for clinical medication.

[**Key words**] hepatocellular carcinoma; yttrium 90; selective internal radiation therapy; transarterial radioembolization; interventional therapy

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma,PHC)位居全球癌症发病率第 6 位,癌症相关死亡原因第 3 位[1]。它主要包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC),肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和混合型肝细胞癌-胆管癌(combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, cHCC-CCA)。其中 HCC 占 75% ~85%,位列我国各类恶性肿瘤发病率第 4 位和死亡率第 2 位[2]。肝癌的根治性治疗方式包括外科治疗手段和消融治疗,外科治疗手段主要包括肝切除(liver resection,LR)和肝移植(liver transplant,LT),可使患者有望获得长期生存。然而由于起病隐匿,大多数患者首次诊断时已处于晚期阶段,只有不到 30% 的早期患者适合接受根治性治疗[3]。局部治疗与系统治疗可以为中晚期肝癌患者改善预后、延长生存期提供更多可能,其中经动脉放射栓塞(transarterial radioembolization,TARE),也称为选择性内放射治疗(selective internal radiation therapy, SIRT),是一种新兴的肝癌局部治疗技术,

[基金项目] 白求恩耀动神州-药学科研能力建设基金资助项目(Z04JKM2023E040)
[作者简介] 韩蓓蓓,女,硕士研究生,研究方向:临床药学。E-mail:han20240901@163.com。共同第一作者:曹梦妲,女,博士,副研究员,研究方向:临床药学,E-mail:caomd@seu.edu.cn。
[通讯作者] *邵华,女,博士,主任药师,研究方向:临床药学、药事管理。联系电话:(025)83262632,E-mail:gycsh@163.com。*于锋,男,博士,教授,研究方向:药理学、临床药学。E-mail:yufengcpu@163.com。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.15.008

将放射性钇 90 玻璃微球(Thera-Sphere)或树脂微球(SIR-Sphere)注入肿瘤供血动脉后,选择性地向肿瘤近距离输送高剂量 β 射线,凭借微球体积小,辐射穿透短程的优势,可增强肿瘤靶向性,在诱导肿瘤凋亡的同时保留肝实质[4],目前临床上已应用于中晚期 HCC 的治疗。

鉴于钇 90 放射性微球用于治疗 HCC 目前在我国大陆属于超说明书用药且价格昂贵,本研究将基于循证证据,对其治疗 HCC 的研究现状进行综述,以便读者了解疗效与安全性,为临床合理用药提供参考。

1 钇 90 经动脉放射栓塞的研究历程

国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)于 2022 年 1 月正式批准了钇 90 微球注射液用于经标准治疗失败的不可切除的结直肠癌肝转移患者[5],尚未批准用于 HCC,但目前已有研究超说明书用于该领域。

钇 90 初次用于肝脏恶性肿瘤可追溯至 1965 年,Ariel[6]通过动脉内给予钇 90 陶瓷微球治疗无法手术的原发性肝癌患者。在 4 例肝癌患者中有 3 例肿瘤缩小或症状改善、1 例短暂缓解后进展,生存期范围 3 ~ 13 个月,为后续的肝癌放射性微球治疗奠定了基础。1999 年,美国 FDA 批准钇 90 玻璃微球用于 HCC[7],TARE 逐渐成为肝癌治疗的方法之一。它在我国的临床应用晚于欧洲和美国,中国台湾地区 2008 年开始应用钇 90 治疗肝脏恶性肿瘤,中国香港地区 2010 年开始应用。2021 年 9 月 28 日,董家鸿院士联合国内多学科团队,在海南博鳌乐城先行区成功实施中国首例特许准入钇 90 树脂微球治疗肝癌手术,推动了 TARE 技术在中国大陆的应用[8]及获批上市。如今,使用钇 90 微球治疗肝脏恶性肿瘤已被美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)、美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)等权威学会纳入指南中,并在全球 50 多个国家和地区开展应用,国内多家肿瘤介入诊疗中心正陆续开展应用该技术[9]。

2 钇 90 经动脉放射栓塞在 HCC 中的应用现状

2.1 TARE 单药治疗

Salem 等[10]评估了 162 例孤立性不可切除的 HCC 患者行钇 90 玻璃微球放射栓塞后的疗效,结果显示客观缓解率(objective response rate, ORR)为 88.3%,所有患者的 3 年总生存率为 86.6%,后续行切除或肝移植患者的 3 年总生存率为 92.8%,证明了 TARE 的有效性。Dhondt 等[11]对比了 TARE 与阿霉素药物洗脱微球(drug-eluting bead transarterial chemoembolization,DEB-TACE)治疗不可切除 HCC 的结果,TARE 组的中位肿瘤总体进展时间(time to progression, TTP)较药物洗脱微球组延长 7.6 个月($P = 0.002$),中位总生存期(overall survival,OS)延长 14.6 个月($P = 0.006$),并且 3 级及以上严重不良事件(serious adverse events, SAEs)($P = 0.47$)和 30 d 死亡率($P = 0.24$)相似。Chow 等[12]比较了亚太地区接受 TARE 治疗的 182 例与接受索拉非尼治疗的 178 例 HCC 患者的疗效,其中位 OS 分别为 8.8 和 10.0 个月($P = 0.36$),无显著性差异。TARE 组的 SAEs 发生率(20.8%)低于索拉非尼组(35.2%)且发生 3 级不良事件(adverse events, AEs)的患者明显少于索拉非尼组(27.7% *vs* 50.6%;$P < 0.001$),提示 TARE 是一种比索拉非尼更有效的治疗方式。Agirrezabal 等[13]通过匹配调整来自 Vilgrain 等[4]试验的 TARE 数据与 D'Alessio 等[14]研究的阿替利珠单抗-贝伐珠单抗(A + T)治疗 HCC 的真实世界数据将这 2 种治疗方式间接比较,TARE 组 140 例患者和 A + T 组 202 例患者的中位 OS 分别为 15.0 和 14.9 个月($P = 0.922$),中位无进展生存期(progression free survival, PFS)分别为 4.4 和 6.8 个月($P = 0.068$),差异均无统计学意义。通过上述几项研究,可以看出钇 90 经动脉放射栓塞的疗效不逊于 DEB-TACE、索拉非尼,阿替利珠单抗-贝伐珠单抗联用。

除了控制肿瘤进展,TARE 还可用于降期转化,桥接治疗。由于肝癌的根治性治疗方式对患者有着严格的限制条件,即使部分患者起初符合移植条件,在后续等待供体器官时也可能由于肿瘤进展而不符合标准。较大或多灶性 HCC 患者通常可经过经动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)或 TARE 减小肿瘤负荷[15],为 LR 及 LT 创造机会[8]。Gabr 等[16]研究了 207 例 TARE 后 LT 的患者,组织病理学上显示肿瘤完全坏死(无活性)、广泛坏死(50% ~ 99%)和部分坏死(< 50%)的比例分别有 45%、29% 和 26%,3 年、5 年和 10 年的总生存率分别为 84%、77% 和 60%,说明 TARE 可能是 LT 的桥接方法。Aliseda 等[17]回顾性评估了 2005—2020 年间行 TARE 后接受 LR 或 LT 的 26 例

患者。TARE 后,LR 组 HCC 患者的 10 年总生存率和无病生存率分别为 57% 和 43.1%,LT 组分别为 51.3% 和 43.3%,表明 TARE 可通过改善肿瘤控制为一些原本不适合手术的患者争取 LR 或 LT 机会从而获得生存获益。

根据 2023 年美国更新的 HCC 肝移植候选队列局部治疗方式数据[18],2011 年 TACE 作为桥接治疗方式的峰值为 74%,而 TARE 约为 0%。但到 2023 年,TARE 成为领先的桥接方式,占 35%,而 TACE 居第 2 位,占 30%,可见临床越来越多地选择 TARE 作为桥接方式。

2.2 TARE 联合治疗

目前肝癌已进入综合治疗的时代,钇 90 与其他作用机制的药物联合应用也成为研究热点。

2.2.1 TARE 联合免疫治疗药物 Fenton 等[19]进行的Ⅰ期临床试验评估了纳武利尤单抗联合钇 90 树脂微球在晚期 HCC 患者中的安全性和初步疗效。在 Child-Pugh 评分 A6-B7 的患者中,这种联合治疗疾病控制率达到了 82%,安全性良好,未报告 3 级以上治疗相关不良反应。韩国 Bin 等[20]进行的 TARE 联合度伐利尤单抗治疗局部晚期不可切除 HCC 的Ⅰ/Ⅱa 期临床试验中,18 个月的总生存率为 58.3%,中位 PFS 为 6.9 个月,ORR 为 83.3%,仅有 2 例(8.7%)患者发生 3 级治疗相关 AEs。美国 Yu 等[21]用帕博利珠单抗联合 TARE 治疗预后不良的 HCC,患者的中位 PFS 为 9.95 个月,OS 为 27.30 个月,ORR 为 30.8%,13 例(48.1%)患者出现 3 级及以上的 AEs。这些研究都显示出 TARE 联合免疫药物疗效和安全性良好,但由于纳入的患者较少,需在大规模临床研究中进一步评估。

2.2.2 TARE 联合靶向治疗药物 Mahvash 等[22]回顾了 2008 年 1 月—2010 年 5 月期间在 MD 安德森癌症中心接受 TARE 联合索拉非尼治疗的 19 例巴塞罗那临床肝癌分期(barcelona clinic liver cancer, BCLC)B 期或 C 期 HCC 患者,中位肝脏 PFS 为 7.82 个月,肝外 PFS 为 8.94 个月,中位 OS 为 19.52 个月,中位 PFS 为 6.63 个月,而且耐受性良好。Öcal 等[23]比较了索拉非尼联合 TARE 与单用索拉非尼两组间的效果,结果表明,联合治疗组的 ORR(61.6% *vs* 29.8%,$P<0.001$)、完全缓解率(13.7% *vs* 3.8%,$P=0.022$)明显更高,疾病控制率呈更高的趋势(79.2% *vs* 72.1%,$P=0.075$)且 PFS(8.9 个月 *vs* 5.4 个月,$P=0.022$)和肝脏 PFS 明显更好(9.0 个月 *vs* 5.7 个月,$P=0.014$),表明索拉非尼与 TARE 联用具有协同抗 HCC 作用,有助于提高 PFS 和 ORR。

2.2.3 TARE 联合靶免治疗 TARE 联合阿替利珠单抗-贝伐珠单抗是目前联合治疗研究领域的热点之一。程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1,PD-L1)抑制剂阿替利珠单抗可激活 T 细胞抗肿瘤免疫,抗血管生成药物贝伐珠单抗抑制肿瘤血管生成并调节免疫微环境,将二者与 TARE 联用可能会克服单独使用每种治疗方法的耐药性[24]。Villalobos 等[25]回顾性评估了 2016—2022 年间 19 例晚期不可切除的 HCC 患者,在 TARE 前后 3 个月内接受阿替利珠单抗-贝伐珠单抗联合治疗(A + T 组)或纳武利尤单抗单药治疗,结果显示 A + T 组和纳武利尤单抗组的 6 个月后 ORR 分别为 60% 和 56%,$P=0.7$,任何≥3 级临床 AEs 的发生率分别为 0 和 11.1%,任何≥3 级实验室 AEs 的发生率分别为 50% 和 22.2%,中位 OS 分别为 10.7 个月和 16.4 个月,初步证明了这种组合疗法的效果。

2.2.4 TARE 联合化疗药物 Şener 等[26]在 22 例 Child-Pugh B 级的 HCC 患者中联用具有放射增敏作用的卡培他滨来增加 TARE 的效果,并且在 4 个月后检查。结果显示,1 例患者完全缓解(4.5%),10 例患者部分缓解(45.5%),5 例患者病情稳定(22.7%),6 例患者(27.3%)出现疾病进展,中位 OS 为 21 个月,仅有 1 例患者(4.5%)在 TARE 后出现肝性脑病,支持治疗后恢复正常,说明这种联合可能是一种有效的治疗选择。

此外,临床上 TARE 手术前后还常联用信迪利单抗或仑伐替尼,目前尚无研究系统评估这 2 种联合治疗在 HCC 患者中的长期疗效与安全性,有待未来进一步研究。

3 疗效预测指标研究

TARE 治疗成本高,且为放射性治疗,临床医生往往采取谨慎的态度。探索可能对 TARE 有积极反应的患者群体或具有预测功能的生物标志物,对于优化治疗结果,降低治疗风险非常重要。目前对疗效预测指标的研究主要围绕初始肿瘤负荷、剂量、低骨骼肌质量等方面。

3.1 初始肿瘤负荷

初始肿瘤负荷会影响患者的预后,一项纳入了 52 例接受 TARE 的中晚期 HCC 患者的研究[27]表明,高肿瘤负荷(26% ~ 50%)与低肿瘤负荷(0 ~

25%)相比,TTP($P=0.012$)和中位 OS($P=0.03$)都显著缩短,肿瘤负荷较大的患者与更差的 TTP 和 OS 相关。出现门静脉癌栓(portal vein tumor thrombosis, PVTT)意味着患者肿瘤负荷进一步升高,Nam 等[28]的研究表明尽管 TARE 仍可用于 PVTT 患者,但它似乎在无 PVTT 的患者中显示出更好的结果,无 PVTT 患者的中位 OS 较 PVTT 患者延长了 24.7 个月($P<0.001$)。

Child-Pugh 分级和 ECOG 评分分别是用于评估患者在接受 TARE 前的肝功能和日常生活活动能力的工具。Salem 等[29]评估了 TARE 治疗 HCC 的长期疗效和安全性,发现 Child-Pugh A 级和 Child-Pugh B 级患者的中位 OS 分别为 17.2 和 7.7 个月,$P=0.002$,表明 Child-Pugh A 级患者在 TARE 后具有更长的生存期。Meyer 等[30]的研究分析了 115 例接受 TARE 治疗的 HCC 患者,ECOG 0 分的患者中位 OS 为 13.6 个月,显著长于 ECOG≥1 分患者的 6.5 个月($P=0.004$),多变量分析也提到了 ECOG<1 分是较长 OS 的预测因子,ECOG 低分预示 OS 更长。

3.2 剂量

目前临床研究表明,在接受 TARE 治疗的 HCC 患者中,高剂量可能在带来更好的肿瘤控制和生存获益的同时,安全性也较好[31]。基于 Vilgrain 等[4]的试验数据,Hermann 等[32]进行了事后剂量学分析,结果表明在使用钇 90 树脂微球治疗的 HCC 患者中,接受≥100 Gy 者生存期比接受 <100 Gy 者显著更长(14.1 个月 *vs* 6.1 个月;$P<0.001$)。基于此现象,Levillain 等[33]随后制定了钇 90 树脂微球个体化治疗的国际建议,推荐对于 HCC 的最小平均靶吸收剂量为 100~120 Gy。类似地,钇 90 玻璃微球的研究也显示当剂量达到更高水平时,可观察到更显著的临床获益。DOSISPHERE-01[34]是一项在法国进行的随机、多中心、开放标签Ⅱ期临床试验,将患者随机分配到标准剂量测定组(120±20 Gy 靶向灌注肝叶)或个体化剂量测定组(≥205 Gy 靶向病灶),比较这 2 种不同剂量对 HCC 患者使用钇 90 玻璃微球的疗效。结果表明,与标准剂量组相比,个体化剂量组显著提高了局部晚期 HCC 患者的 ORR(个体化组 71% *vs* 标准组 36%;$P=0.007\,4$)和中位 OS(26.6 个月 *vs* 7.1 个月;$P=0.002\,9$),而且 AEs 无显著增加(20% *vs* 33%)。

3.3 低骨骼肌质量(low skeletal muscle mass, LSMM)

LSMM 特征是骨骼肌质量逐渐丧失,它通常伴有胰岛素抵抗、维生素 D 缺乏和炎性细胞因子水平升高等疾病,这些都与肝纤维化和 HCC 的进展有关。Chen 等[35]针对 LSMM 的 HCC 患者接受经动脉介入治疗的荟萃分析显示,在中期 HCC 中,LSMM 很常见,LSMM 与 OS 降低显著相关($P<0.000\,1$),TARE 亚组分析中也表明 LSMM 可能与较差的 OS 相关($P=0.05$)。Nam 等[28]回顾性地纳入了 347 例接受 TARE 治疗的 HCC 患者,其中无 LSMM 组的中位 OS 显著高于 LSMM 组(35.3 个月 *vs* 21.1 个月;$P=0.002$),也说明了接受 TARE 的 LSMM 患者可能会预后不良。

3.4 甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)

AFP 是原发性肝癌最灵敏、最特异的肿瘤标志物。在 Geschwind 等[36]的 TARE 研究中,AFP < 400 ng·mL^{-1}组的中位 OS 为 567 d,AFP≥400 ng·mL^{-1}组为 234 d,$P=0.003$,多因素分析也显示 AFP <400 ng·mL^{-1}是独立的预测因素($P=0.02$),表明 AFP 与生存率密切相关。国内有研究回顾性分析了不同 AFP 水平的 135 例 HCC 患者手术切除后 5 年生存率,发现结论相似,AFP 水平与患者的生存预后显著相关,尤其是对于 >400 ng·mL^{-1}的患者,其预后显著较差[37]。

Ekmekcioglu 等[38]的研究补充说明了不只是治疗前的 AFP 水平可以预测 TARE 的生存率,治疗后的 AFP 水平也对死亡率有显著影响($P=0.025$)。甚至有研究称在大多数情况下,肿瘤标志物在早期随访(3~6 个月)评估肿瘤反应比影像学检查更为敏感[39]。

虽然目前有 2 种不同基质材料的钇 90 微球,有研究者担忧基质的不同也可能影响结果。Villalobos 等[40]比较了钇 90 玻璃微球与树脂微球在 HCC 放射段切除术中的疗效,说明了两组之间的 ORR(82% *vs* 95%;$P=0.1$)或疾病控制率(95% *vs* 100%;$P=0.1$)没有差异,但树脂微球的完全缓解发生率(95% *vs* 56%;$P=0.003$)高于玻璃微球,两组均无≥3 级 AEs,任何级别 AEs(77% *vs* 63%;$P=0.2$)、任何级别临床 AEs(16% *vs* 31%;$P=0.2$)、任何级别实验室 AEs(63% *vs* 68%;$P=0.7$)都没有差异。Turan 等[41]比较了玻璃和树脂钇 90 微球治疗原发性和转移性肝癌的急性(治疗后 30 d 内)肝脏和血液学毒性,随访期间两组间肝脏和血液学检查差异无统计学意义,提示树脂微球与玻璃微球在临床应用中尚未发现明显的差异,基质材料不是影响因素。

4 安全性研究

钇 90 经动脉放射栓塞临床应用前景广阔,能够为部分患者带来显著的生存获益,然而,该治疗方法也存在一些安全性风险。常见的并发症包括放射性肝损伤、胆道问题、放射栓塞后综合征、胃肠道问题和放射性肺炎,其中放射栓塞后综合征发生率最高[26]。Moreno 等[42]比较了 TARE 与 TACE 治疗 HCC 的安全性,相较于 TACE 组,疲劳(也是栓塞后综合征的表现之一)在 TARE 组中明显更常见(P = 0.003),但两组之间发生不良反应的总比例相当,没有明显差别(P = 0.85)。

Salem 等[10]的研究中 162 例 HCC 患者中有 31 例(19.1%)发生 3 级 AEs,包括贫血,胃肠道疾病,疲劳等,但大多数在研究过程中消退。Kolligs 等[43]分析了 422 例接受 TARE 的 HCC 患者,每 3 个月随访 1 次收集 AEs 数据,共有 115 例(36.7%)患者出现 1 次或数次 AEs。SAEs(3 ~ 5 级)为腹痛 2.1%(9 例)、疲劳 1.4%(6 例)、发热 0.5%(2 例)、恶心 0.7%(3 例)、呕吐 0.5%(2 例)、胃肠道溃疡 0.2%(1 例)、放射栓塞诱导的肝病 0.2%(1 例)。

实施个体化的剂量方案对提高 TARE 的治疗安全性至关重要,钇 90 剂量不足可能导致肿瘤控制效果不佳,患者生存期缩短,剂量过高则可能引发并发症。因此,应给予患者合理的剂量,让辐射更加集中于肿瘤部位而减少到达其他部位。根据指南[44],钇 90 治疗的具体剂量应基于患者的临床状态、肝功能、肿瘤负荷和血管分布等进行个体化调整,以实现更精准的治疗,降低不良反应风险。

5 展望

原发性肝癌是世界范围内流行的恶性肿瘤之一,WHO 预测,到 2030 年将有超过 100 万人死于肝癌[45],高发病率和高死亡率的特点使其成为全球性的健康挑战。

TARE 能够精准杀伤肝脏恶性肿瘤,同时创口小,患者恢复快,国内外研究均表明,它对于不可手术切除的中晚期 HCC 患者是一种有效且安全的治疗方案。今年意大利 Muglia 等[46]发表了一篇评估 TARE 对 HCC 的长期疗效的回顾性研究,纳入的 142 例患者中位 OS 为 16.68 个月,1、3、5 年生存率分别为 63%、28% 和 13%。术后 38 例(26.8%)患者出现临床不良反应,主要是虚弱(16 例,42.1%)、腹痛(11 例,29.0%)和腹水(8 例,21.0%)。中国台湾地区曾发起一项钇 90 树脂微球治疗 HCC 或转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)的多中心、单臂、前瞻性、观察性的 RESIN 研究[47],在 83 例 HCC 患者中,ORR 为 55.41%,最常见的 AEs 是腹痛、恶心和食欲下降,中位 OS 为 24.07 个月。中国大陆自批准钇 90 微球注射液上市以来,将其用于治疗 HCC 的大型临床研究一直较少,有待填补国内本土数据空白。

Sangro 等[48]进行了一项真实世界研究,评估欧洲 8 个医疗中心里 325 例使用钇 90 树脂微球的 HCC 患者的疗效。其中 BCLC A 期的患者中位 OS 为 24.4 个月;BCLC B 期为 16.9 个月;BCLC C 期为 10.0 个月。AEs 轻微,包括恶心呕吐和腹痛,很少有 3 级事件。Sangro 等认为 TARE 与其他局部治疗方案相比是有利的,可为各期的 HCC 患者提供一定的生存获益,且越早期接受治疗的患者预后越好。近期 Sanai 等[49]发表了一篇 TACE,TARE 对不可切除 HCC 患者的回顾性研究,研究结果同前文所引用的其他文献相反,发现与 TARE 相比,接受 TACE 治疗的患者的中位 OS 更长(37.0 个月 *vs* 22 个月;P = 0.002),但这可能是由于接受 TARE 的 BCLC B 期患者比例较 TACE 高(69.2% *vs* 56.6%;P = 0.036),并且 TARE 组中的患者比接受 TACE 的患者病灶更多(中位数为 2.0 *vs* 1.0;P < 0.001),最大肿瘤直径更大[4.4(2.9 ~ 6.4) cm *vs* 3.1(2.0 ~ 4.2) cm;P < 0.001]所导致的。

近年来钇 90 经动脉放射栓塞的临床研究也越来越多,检索 ClinicalTrials 网站上近年来与 TARE 治疗 HCC 有关的试验研究,钇 90 未来发展的重要趋势可以归纳为以下 4 个方向。① 钇 90 经动脉放射栓塞的有效性研究:Sirtex Medical 公司在 2023 年发起了 SIRtain 前瞻性研究(NCT05967143),收集树脂微球在诊断为不可切除的 HCC 或 mCRC 且化疗难治或不耐受的患者中的使用数据,以评估真实环境中的临床反应,国内远大医药公司也发起了一项(NCT06712017)回顾性研究,为指导和优化中国 HCC 患者的钇 90 治疗提供借鉴。② 个体化治疗:Salem 等[10]的研究指出,个体化和优化的剂量学代表了钇 90 临床研究的下一个关键领域。值得一提的是,美国 M. D. 安德森癌症中心正在开展的 RAPY90D 研究(NCT03896646),正是针对该领域的一项重要探索,旨在评估个体化剂量是否有助于改善肝癌治疗结局。③ 钇 90 联合治疗:新加坡国立癌症中心开展的 STRATUM 研究(NCT05377034)评估

了钇 90 树脂微球联合阿替利珠单抗,贝伐珠单抗(研究组)与钇 90 联合安慰剂(对照组)在局部晚期 HCC 患者中的疗效和安全性;广州医科大学附属第二医院也发起了多项针对钇 90 联合用药的研究(NCT06916546、NCT06397222、NCT05992584),将为钇 90 联合用药提供可靠的循证依据。④ 简化钇 90 手术流程:目前 TARE 手术流程复杂,有文献[39]提出,在 <5 cm 的 HCC 患者中,肺分流分数(lung shunt fraction, LSF)几乎总是小于 5%,意味着小 HCC(<5 cm)患者可能无需进行模拟测试。ISTAR-02 研究(NCT06979219)由首尔大学医院发起,旨在验证对于未提示高肺分流分数体征的患者无需进行 MAA 扫描即进行放射栓塞的可行性及安全性。美国 UNC Lineberger 综合癌症中心也发起了一项将当前 2 d 的 TARE 手术工作流程简化为 1 d 的研究(NCT06618300),以减少不必要的患者经济负担和医疗资源的浪费。

随着钇 90 应用技术的逐渐成熟和个体化治疗的不断探索,未来,TARE 有望进一步提升 HCC 患者的疾病控制率和长期生存结局,开辟新的临床获益成为可能。同时,考虑到目前国内 TARE 的治疗成本较高,亟须开展多中心临床研究对其经济性进行评价,为医保支付、后续的临床推广与应用提供科学依据。

[参 考 文 献]

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209 – 249.

[2] 李广欣, 张钰, 杨艳美, 等. 真实世界中仑伐替尼治疗不可切除晚期肝细胞癌的效果及安全性观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(10): 2266 – 2269.

[3] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肝癌诊疗指南-2024[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024.

[4] 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.

[5] 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.

[6] ARIEL IM. Treatment of inoperable primary pancreatic and liver cancer by the intra-arterial administration of radioactive isotopes (y90 radiating microspheres)[J]. *Ann Surg*, 1965, 162(2): 267 – 278.

[7] 马婧嶽, 张林泓, 杨敏捷, 等. 钇-90 选择性内放射治疗肝癌的过去、现在与未来[J]. 中国临床医学, 2025, 32(1): 3 – 8.

[8] 董家鸿, 张琳, 冯晓彬. 精准外科范式引导下的肝癌介入放射治疗新理念和新技术[J]. 中国实用外科杂志, 2024, 44(9): 988 – 991, 995.

[9] 田亚, 曹洪庆, 赵德贞. 钇[~(90)Y]微球放射栓塞治疗在中晚期肝细胞癌中的临床应用[J]. 中国现代医药杂志, 2024, 26(1): 101 – 106.

[10] SALEM R, JOHNSON GE, KIM E, *et al*. Yttrium-90 radioembolization for the treatment of solitary, unresectable HCC: the LEGACY study[J]. *Hepatology*, 2021, 74(5): 2342 – 2352.

[11] 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.

[12] 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.

[13] AGIRREZABAL I, BOUATTOUR M, PINATO DJ, *et al*. Efficacy of transarterial radioembolization using Y-90 resin microspheres versus atezolizumab-bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma: a matching-adjusted indirect comparison[J]. *Eur J Cancer*, 2024, 196: 113427.

[14] D'ALESSIO A, FULGENZI CAM, NISHIDA N, *et al*. Preliminary evidence of safety and tolerability of atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A and B cirrhosis: a real-world study[J]. *Hepatology*, 2022, 76(4): 1000 – 1012.

[15] PONNIAH SA, ZORI AG, CABRERA R. Locoregional therapies for bridging and downstaging hepatocellular carcinoma prior to liver transplant[J]. 2021: 127 – 143.

[16] GABR A, KULIK L, MOULI S, *et al*. Liver transplantation following yttrium-90 radioembolization: 15-year experience in 207-patient cohort[J]. *Hepatology*, 2021, 73(3): 998 – 1010.

[17] 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*, 2023, 15(3): 733.

[18] SALEM R, KWONG AJ, KIM N, *et al*. Yttrium-90 radioembolization has become the most utilized bridging treatment for liver transplant candidates in the United States[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2025, 36(2): 362 – 363.

[19] FENTON SE, KIRCHER SM, MULCAHY MF, *et al*. A phase I study of nivolumab (NIVO) in combination with TheraSphere (Yttrium-90) in patients with advanced hepatocellular cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): e16183.

[20] BIN LEE Y, NAM JY, CHO EJ, *et al*. A phase I/IIa trial of yttrium-90 radioembolization in combination with durvalumab for locally advanced unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(18): 3650 – 3658.

[21] 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.

[22] MAHVASH A, MURTHY R, ODISIO BC, *et al*. Yttrium-90 resin microspheres as an adjunct to sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2016, 3: 1 – 7.

[23] ÖCAL O, SCHÜTTE K, ZECH CJ, *et al*. Addition of Y-90 radioembolization increases tumor response and local disease control in hepatocellular carcinoma patients receiving sorafenib[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(13): 4716 – 4726.

[24] DI FEDERICO A, RIZZO A, CARLONI R, *et al*. Atezolizumab-bevacizumab plus Y-90 TARE for the treatment of hepatocellular carcinoma: preclinical rationale and ongoing clinical trials[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2022, 31(4): 361 – 369.

[25] 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.

[26] ŞENER N, YAKUPOĞLU A. Yttrium-90 transarterial radioembolization and capecitabine in hepatocellular carcinoma with portal vein involvement[J]. *Medicine*, 2023, 102(35): e34674.

[27] MAZZAFERRO V, SPOSITO C, BHOORI S, *et al*. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study[J]. *Hepatology*, 2013, 57(5): 1826 –

1837.
[28] NAM H, YANG H, CHUN HS, *et al*. Impact of low skeletal muscle mass on long-term outcomes in hepatocellular carcinoma treated with trans-arterial radioembolization: a retrospective multicenter study[J]. *Cancers*, 2023, 15(21): 5195.
[29] SALEM R, LEWANDOWSKI RJ, MULCAHY MF, *et al*. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(1): 52 – 64.
[30] MEYER C, PIEPER CC, AHMADZADEHFAR H, *et al*. Yttrium-90 radioembolization of unresectable hepatocellular carcinoma-a single center experience[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 4773 – 4785.
[31] SARWAR A, MALIK MS, VO NH, *et al*. Efficacy and safety of radiation segmentectomy with (90)Y resin microspheres for hepatocellular carcinoma[J]. *Radiology*, 2024, 311(2): e231386.
[32] HERMANN AL, DIEUDONNÉ A, RONOT M, *et al*. Relationship of tumor radiation-absorbed dose to survival and response in hepatocellular carcinoma treated with transarterial radioembolization with (90)Y in the SARAH study[J]. *Radiology*, 2020, 296(3): 673 – 684.
[33] 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.
[34] 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.
[35] CHEN YC, KUO MH, HSU CS, *et al*. Impact of low muscle mass on hepatocellular carcinoma patients undergoing transcatheter liver-directed therapies: systematic review & meta-analysis[J]. *Cancers*, 2024, 16(2): 319.
[36] GESCHWIND JFH, SALEM R, CARR BI, *et al*. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5 Suppl 1): S194 – S205.
[37] 张志生, 孔庆利, 梁志鹏. 不同 AFP 水平肝细胞癌患者手术后 5 年生存期比较的回顾性分析[J]. 肝脏, 2020, 25(8): 813 – 815.
[38] EKMEKCIOGLU O, TABAKCI ON, BOZDAG KAPLAN N, *et al*. Factors affecting the response to treatment and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with transarterial radioembolisation: a single-centre experience[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 33(6): 926 – 931.
[39] CHOI JW, KIM HC. Radioembolization for hepatocellular carcinoma: what clinicians need to know[J]. *J Liver Cancer*, 2022, 22(1): 4 – 13.
[40] 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.
[41] TURAN BS, BOZKURT MF, ELDEM G, *et al*. Comparing laboratory 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.
[42] MORENO LLE, YANG JD, SANCHEZ W, *et al*. Efficacy and safety of transarterial radioembolization versus chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013, 36(3): 714 – 723.
[43] KOLLIGS F, ARNOLD D, GOLFIERI R, *et al*. Factors impacting survival after transarterial radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma: Results from the prospective CIRT study[J]. *JHEP Rep*, 2022, 5(2): 100633.
[44] SALEM R, PADIA SA, 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.
[45] VILLANUEVA A. Hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(15): 1450 – 1462.
[46] MUGLIA R, DE GIORGIO M, MARRA P, *et al*. Long-term outcomes of Yttrium-90 transarterial radioembolization for patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2025, 52(9): 3114 – 3124.
[47] LEE RC, LIANG PC, LIANG HL, *et al*. Multicenter evaluation of the safety and efficacy of selective internal radiation therapy with yttrium-90 resin microspheres in Taiwan: data from the RESIN registry[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2024, 39(7): 1318 – 1327.
[48] SANGRO B, CARPANESE L, CIANNI R, *et al*. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation[J]. *Hepatology*, 2011, 54(3): 868 – 878.
[49] SANAI FM, ALZANBAGI A, ARABI M, *et al*. Transarterial chemoembolization outperforms radioembolization in early- and intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study[J]. *Cancers*, 2025, 17(13): 2254.

编辑:毕晓帆/接受日期:2025 – 12 – 26