

· 专家论坛 ·

钇90选择性内放射治疗肝内胆管癌的现状与展望

刘康寿 曹明溶 孙健



作者简介:孙健,主任医师,硕士研究生导师,博士后合作导师。德国杜伊斯堡埃森大学医学博士,日本东京大学访问学者。现任暨南大学附属第一医院肝胆胰外科主任。对肝胆胰外科各类疾病的临床诊治有丰富的经验,主要研究方向为消化系统肿瘤,擅长胰腺肝胆肿瘤的手术及综合治疗。兼任中国医师协会胰腺病学专业委员会青年委员会委员,中国医疗保健国际交流促进会胰腺疾病分会青年学组常务委员,中国医疗保健国际交流促进会肝移植分会委员,中国研究型医院学会生物标志物专业委员会常务委员,广东省医学会肿瘤精准诊疗分会常务委员,广东省医学会肝胆胰分会胆道外科学组委员,广东省医师协会胰腺病委员会委员,广东省抗癌协会胰腺肿瘤专业委员会青年委员会常务委员,广东省抗癌协会胆道肿瘤专业委员会青年委员会委员,广东省基层医药协会肝胆胰微创分会常务委员。担任《中华肝脏外科手术学电子杂志》通讯编委、*Intractable & Rare Diseases Research* 编委。主持、参与多项国家级、省部级基金项目。在国际及国内专业杂志发表论文 40 余篇。

【摘要】 肝内胆管癌 (ICC) 是继肝细胞癌之后第二常见的原发性肝癌,大部分患者为中晚期,只能接受系统治疗及局部治疗。近年来,钇 90 选择性内放射治疗在肝恶性肿瘤上的治疗效果得到国内外的公认,已成为肝恶性肿瘤局部治疗的重要方式,相关临床研究也已证明其在肝恶性肿瘤治疗上的有效性及安全性。本综述对钇 90 选择性内放射治疗 ICC 的最新文献进行回顾,总结钇 90 选择性内放射治疗在 ICC 单独治疗以及联合化疗、放射性肝段/叶切除治疗、肝移植治疗的安全性、有效性和实用性。

【关键词】 钇 90 微球; 肝内胆管癌; 选择性内放射治疗

Current status and prospect of selective internal radiotherapy with yttrium-90 for intrahepatic cholangiocarcinoma Liu Kangshou, Cao Mingrong, Sun Jian. Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China
Corresponding author: Sun Jian, Email: jiansun@jnu.edu.cn

【Abstract】 Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is the second most common primary liver cancer secondary to hepatocellular carcinoma. Most patients are diagnosed in the middle and late stage and can only receive systematic and local treatments. In recent years, the therapeutic effect of selective internal radiotherapy with yttrium-90 for malignant liver tumors has been widely recognized at home and abroad,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2025027

基金项目:广东省基础与应用基础研究基金项目 (2022A1515012581)

作者单位:510630 广州,暨南大学附属第一医院肝胆外科

通信作者:孙健, Email: jiansun@jnu.edu.cn

and it has become an important local treatment for malignant liver tumors. It's effectiveness and safety in the treatment of malignant liver tumors have been validated by relevant clinical studies. In this article, the latest literature review of selective internal radiotherapy with yttrium-90 for ICC was conducted, and the safety, effectiveness and practicability of selective internal radiotherapy with yttrium-90 as a single option, combined with chemotherapy, radiation segmentectomy/hepatectomy and liver transplantation for ICC were summarized.

【Key words】 Yttrium-90; Intrahepatic cholangiocarcinoma; Selective internal radiation therapy

肝内胆管癌 (ICC) 是一种高致死率的恶性肿瘤,是继肝细胞癌之后第二常见的原发性肝癌。占所有肝脏恶性肿瘤的 20% 和所有胃肠道恶性肿瘤的 3%^[1,2]。尽管近几十年来 ICC 的年发病率较多种肿瘤低,但在全球范围内明显升高,在过去 40 年中,ICC 的发病率上升了 140% 以上^[3]。ICC 通常在慢性炎症的背景下发展,会导致胆汁淤积并导致胆管细胞损伤^[4,5]。目前已报道的 ICC 危险因素包括纤维多囊病 (如胆总管囊肿)、原发性硬化性胆管炎、肝内胆管结石、肝硬化、病毒性肝炎、寄生虫感染 (如疣状阿片吸虫、华支睾吸虫)、肥胖相关的脂肪性肝炎、糖尿病,和致癌物暴露 (如亚硝酸胺、钆造影剂、铁过载),以及至少四种已知的遗传疾病,包括林奇综合征、BRCA 相关蛋白 -1 (breast cancer susceptibility genes-associated protein 1, BAP-1) 肿瘤易感综合征、囊性纤维化和胆道乳头状瘤病^[6,7]。根据 2023 年中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 指南,早期的 ICC 患者可以通过手术治疗得到根治,但大多数患者确诊时已为中晚期,无法进行手术治疗。对于这部分患者,局部区域治疗联合全身综合性个体化治疗成为主要治疗方法^[8]。

目前基于 ABC-02 试验的吉西他滨联合顺铂的全身化疗仍然是 ICC 的标准化学治疗。最近,度伐利尤单抗、吉西他滨和顺铂联合用药基于 TOPAZ-1 研究获得了美国食品药品监督管理局 (FDA) 的批准并被我国相关指南推荐。然而,即使在加用免疫治疗后,全身治疗的效果仍不尽人意,中位总体生存期 (OS) 为 12.9 个月^[9,10]。虽然 ICC 有较多的基因靶点突变可以使用靶向药物,例如 FGFR 抑制剂等靶向药物为 FGFR2 融合患者亚群提供有效治疗^[11],然而这些疗法仅在有限的时间内有效,无法诱导长期缓解。

近年来随着技术及材料的发展,新型的内放射

治疗被广泛应用于肝癌治疗,被称为选择性内放射治疗 (selective internal radiation therapy, SIRT)。钇 90 放射性微球是目前技术最为成熟的,已获批用于肝脏恶性肿瘤的治疗。

一、钇 90 选择性内放射治疗

SIRT 又称放射栓塞是肝脏恶性肿瘤的一种重要治疗方式。其中,钇 90 选择性内放射治疗 (yttrium-90 selective internal radiation therapy, Y90-SIRT) 是将带有放射性物质钇 90 的微球注入肝动脉^[12]。因肝脏肿瘤血管丰富,经动脉注射的微球优先运送至肿瘤区域,选择性向肿瘤发出高能量、低渗透性的辐射,同时保护正常的肝脏组织。

1970 年至 1980 年期间一种 15 μm 的树脂钇 90 微球通过动脉注射用于治疗 25 例结直肠癌肝转移患者,结果显示 17 例患者肿瘤达到客观缓解并发现动脉造影显示具有更多血管形成的肿瘤对治疗应答更好^[13]。1994 年,Andrews 等^[14]使用钇 90 玻璃微球治疗 24 例肝癌患者,结果显示 7 例患者疾病控制,9 例患者部分缓解,所有入组患者均未发生严重并发症。该研究证实了钇 90 微球应用于肝癌患者的安全性及有效性。Dancey 等^[15]和 Houle 等^[16]使用钇 90 玻璃微球治疗不可切除性肝癌的研究中,同样证实了 SIRT 在肝癌治疗中的有效性及安全性。因此,1999 年美国 FDA 批准了 Thera-Sphere Y90 玻璃微球用于不可切除性肝癌的治疗。2002 年美国 FDA 批准 SIR-Sphere Y90 树脂微球用于结直肠癌肝转移患者的治疗。

二、选择性内放射治疗钇 90 的物理性质

钇 90 是由钇 89 经过中子冲击而获得,也可以由它的母元素锆 90 经化学分离获得。钇 90 发射纯 β 射线,平均能量为 0.9367 MeV,最高能量达 2.27 MeV;辐射范围小,在组织中的平均穿透距离为 2.5 mm,最大为 11 mm;半衰期短,为 2.67 d,8 d 释放 87%,2 周释放 96%,衰变成稳定无毒的锆

90。注入肿瘤血管内的钇 90 微球因血流动力学效应只聚集在肿瘤组织中,使得肿瘤区域的电离辐射剂量高达 100~150 Gy,产生强大的杀瘤效应,同时对正常肝组织影响较小。此外,一小部分衰变是通过电子对产生,近年发现可利用该原理,通过 PET 成像评估 SIRT 术后钇 90 微球的分布。在原子电场中,高能电子的减速可产生连续的 X 射线或韧致辐射,这种韧致辐射的成像是确定 SIRT 术后微球分布最常用的方式。

三、选择性内放射治疗钇 90 的生物学性质

Fernandez-Ros 等^[17]对 14 例使用 Y90-SIRT 治疗的肝细胞癌患者的肝再生、氧化应激、促炎途径、内皮激活和凝血参数的血清标志物水平进行了前瞻性研究。研究结果显示治疗后,肝脏促炎(白细胞介素 6 和 8)和氧化应激(丙二酰亚胺)损伤持续增加,诱导早期氧化应激,并激活促炎途径,通过激活凝血级联反应导致内皮损伤。这种炎症、内皮细胞活化和凝血激活,促进了可用肝组织的再生,最终达到促进余肝体积增加的作用。Chew 等^[18]收集了 41 例接受 Y90-SIRT 治疗后行手术切除的 HCC 患者的肿瘤组织和血液标本。研究发现 Y90-SIRT 可诱导肿瘤内浸润性免疫细胞和外周血单核细胞的一系列免疫应答。在 Y90-SIRT 治疗的肿瘤内,表达颗粒酶 B 的 CD8⁺NK 和 NKT 细胞增加,而未经 Y90-SIRT 治疗的肿瘤内,免疫抑制性的 Treg 细胞增加。钇 90 诱导趋化因子上调,能促进 CD8⁺T 细胞的募集和激活。在钇 90 治疗后 1 个月和 3 个月,外周血中表达 TNF- α 和颗粒酶 B 的免疫细胞亚群以及抗原提呈细胞激活,这些免疫表达谱有望作为钇 90 治疗后临床应答的生物标志物。

四、Y90-SIRT 在 ICC 治疗中研究现状

1. Y90-SIRT 单独治疗 ICC:2023 年 Robinson 等^[19]报道了 2015 年至 2020 年,27 个医学中心接受 Y90-SIRT 治疗的 95 例 ICC 患者的生存和毒性结果。其中有 91% 的患者在治疗时为不可切除的晚期患者。大部分患者在接受 Y90-SIRT 前已接受过系统性化疗、靶向治疗、免疫治疗、肝切除、TACE、消融、立体定向放疗等治疗手段。结果显示,在肿瘤负荷高、既往经历多种和多线治疗的情况下,采取 Y90-SIRT 治疗的中位 OS 14 个月,优于 TOPAZ-1 研究的一线标准化疗结果[吉西他滨-顺铂(Gem-Cis)11.4 个月,Gem-Cis+度伐利

尤单抗 12.8 个月],且安全性良好, ≥ 3 级肝脏毒性 <7%。Mosconi 等^[20]报道了 2016 年至 2021 年 49 例接受 Y90-SIRT 治疗的不可切除/复发性的肿块型 ICC 患者的生存分析。其中,既往未接受过任何治疗占 37%;既往接受过肝脏定向治疗占 37%;在第一次 Y90-SIRT 前接受过系统化疗占 52%;病灶在根治性治疗(肝切除)后复发占 45%。研究发现 Y90-SIRT 治疗不可切除/复发性的肿块型 ICC,客观缓解率(objective response rate, ORR)为 52.1%,靶病灶 ORR 为 64.6%,总体中位 OS 16 个月,一线中位 OS 18 个月,且安全性良好。

2. Y90-SIRT 联合化疗治疗 ICC:Y90-SIRT 与 Gem-Cis 化疗联合可增强疗效。目前常用的联用方式有:(1)在系统化疗后或化疗期间进行 Y90-SIRT,可最大化 Y90-SIRT 与化疗的协同作用,但也会有更高毒性。(2)在化疗前进行 Y90-SIRT,可在全身治疗前增强 ICC 的局部控制。Edeline 等^[21]报道了 2013 年到 2016 年 41 例 Y90-SIRT 联合 Gem-Cis 化疗的 ICC 患者的生存结果分析。在该临床试验中,Y90-SIRT 在第 1 或第 3 化疗周期进行。结果提示 Y90-SIRT 联合 Gem-Cis 化疗的患者中位 OS 为 22 个月,ORR 为 39%,45% 的患者在 2 年时存活。其中 9 例患者降期后行手术切除,8 例患者实现 R0 切除。然而,71% 的患者发生 3/4 级毒性。Chan 等^[22]研究了 Y90-SIRT 序贯 Gem-Cis 化疗治疗不可切除 ICC 的有效性和安全性。该研究共纳入 24 例初治、不可切除的 ICC 患者。所有患者均接受了 Y90-SIRT,其中,16 例(67%)在接受 Y90-SIRT 后进行了 Gem-Cis 化疗,8 例未接受化疗的患者中,4 例是因疾病进展,2 例分别因肝脓肿和肾功能受损而无法接受化疗,2 例患者因自身原因退出试验。在接受 Y90-SIRT 治疗的 24 例患者中,ORR 为 16.7%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 58.3%;中位无进展生存期(PFS)为 6.6 个月,中位 OS 为 13.6 个月。在 16 例 Y90-SIRT 后接受至少一次化疗的患者中,ORR 为 25%,DCR 为 75%;中位 PFS 为 9 个月,中位 OS 为 21.6 个月。以上两项研究证明了 Y90-SIRT 联合 Gem-Cis 标准化疗治疗 ICC 的疗效和安全性。但从不同联用时机的结果来看,相较于 Y90-SIRT 序贯 Gem-Cis,在 Gem-Cis 化疗周期中加入 Y90-SIRT 的疗效似乎更佳,但须注意相关不良反应。

3. Y90-SIRT 与外放疗治疗 ICC: Y90-SIRT 与外放疗 (external beam radiotherapy, EBRT) 相比在降期转化率和生存时间方面有更大的优势。Yu 等^[23]发表了一项 Meta 分析, 共纳入 29 项关于 SIRT 的临床研究, 合计 732 例患者。SIRT 治疗后, ICC 患者的中位总体生存期 (mOS) 为 6.3~33.6 个月。EBRT 治疗后, ICC 患者的 mOS 为 5.4~30 个月。SIRT 组的 2 年总体生存率为 54.2%; EBRT 组 2 年总体生存率 38.2%。经 SIRT 治疗后, 不可切除 ICC 转化为可切除的 ICC, 转化率为 12.5%~71.4%。接受 EBRT 治疗的患者, 4%~49% 后续行手术切除。

五、Y90-SIRT 在未来 ICC 治疗中的展望

1. 钇 90 放射性肝段切除术 (yttrium-90 radiation segmentectomy, Y90-RS): 肿瘤切除被认为是早期 ICC 患者的治愈性疗法, 但是部分患者因肝功能差、肿瘤位置欠佳 (如靠近重要胆管或血管系统等), 使得手术切除变得困难或不具备手术条件。Y90-RS 为此类患者提供了创新性的治疗方法。在肝细胞癌治疗中, 对于病灶局限在 1~2 个肝段内的患者, Y90-RS 从目标肝段肝动脉注入大剂量钇 90 微球, 使肿瘤细胞和周围正常肝组织坏死, 达到类似手术切除的效果。为研究 Y90-RS 的安全性及有效性, Riaz 等^[24]对 84 例行 Y90-RS 肝癌患者进行个体化的剂量计算。研究结果显示, 根据 WHO 和欧洲肝病学会 (European Association for the Study of the Liver, EASL) 标准评估的 ORR 分别为 59% 和 81%, 中位 OS 为 26.9 个月, 中位进展时间为 13.6 个月, 且术后均未出现放射性肝损伤。Vouche 等^[25]对直径 ≤ 5 cm 的单个肝癌病灶进行的 Y90-RS 的单臂研究, 结果显示, ORR 达 98%, 且其中有 1/3 的患者后期接受了肝移植。Paz-Fumagalli 等^[26]分析了 37 例行 Y90-RS 的不可切除 ICC 患者, 其中 3 个月的 ORR 为 94.1% (完全缓解 44.1%, 部分缓解 50%)。30 个月总体生存率为 59%, 仅 2 例患者出现 3~4 级不良反应。因此, Y90-RS 对不可切除的 ICC 有消融作用, 具有效率高、生存期长, 耐受性好优势。

2. 钇 90 放射性肝叶切除术: 门静脉栓塞术 (portal vein embolization, PVE) 在肝脏切除手术中的应用, 目的是增加剩余肝脏体积, 提高手术切除

的成功率及患者的生存率。钇 90 放射性肝叶切除术 (yttrium-90 radiation lobectomy, Y90-RL) 也有类似的效果, 但主要的不同点在于 Y90-RL 是对病灶肝叶肝动脉注入微球放射治疗, 既可以使得照射肝叶萎缩, 对侧正常肝体积代偿性增大, 以增大肿瘤切除术后的正常肝体积, 维持正常的身体功能, 也可以在不影响门静脉系统的同时抑制肿瘤的生长, 避免患者在等待手术的过程中出现肿瘤的进展和转移。此外, PVE 禁用于门静脉血栓、癌栓的患者, 但 Y90-RL 并不受门静脉血栓、癌栓的限制, 这一优点使得 Y90-RL 有可能成为 PVE 的替代选择。Filippi 等^[27]对 9 例首次钇 90 放射性栓塞后复发的 ICC 患者进行二次栓塞, 其中有 2 例行 Y90-RL, 9 例中位 OS 为 16.5 个月。该结果也提示, 对于首次钇 90 放射性栓塞后复发的 ICC 患者, 可以考虑进行再次栓塞。

3. 肝移植前的桥接治疗: 肝移植较少用于治疗 ICC, 由于 ICC 侵袭性强、易淋巴结转移, 肝移植术后肿瘤复发率较高, 需要严格掌握适应证。直径 ≤ 2 cm 的单发 ICC 肝移植效果良好, 进展期 ICC 则需先进行包括局部治疗和全身化疗在内的新辅助治疗, 根据新辅助治疗的反应决定是否进行肝移植, 并于术后进行个体化辅助治疗^[28-30]。目前, Y90-SIRT 在肝细胞癌的应用已扩展到肝移植前的桥接治疗和降期后的移植治疗。Lopez-Lopez 等^[31]对 Y90-SIRT 降期 / 桥接至肝移植的生存、肿瘤应答、安全性数据进行分析。结果显示, Y90-SIRT 后成功降期 / 桥接至肝移植的患者中位 OS 为 7.7 年, 5 年总体生存率为 69.4%, Y90-SIRT 具有强大的局部控制效果, 对肝移植前的肿瘤降期治疗具有良好的临床意义。Gabr 等^[32]对 207 例钇 90 放射栓塞术后进行肝移植的患者进行统计分析, 结果提示, 169 例完成桥接后进行肝移植, 38 例降期后进行肝移植, 从肝移植开始的中位 OS 为 12.5 年, 5 年总体生存率为 77%。然而, Y90-SIRT 在 ICC 的肝移植前的降期 / 桥接治疗暂无高级别的证据支持, 仍需进行相关研究以进一步探讨。

总之, Y90-SIRT 是一种新兴的治疗方法, 目前已逐渐成为治疗原发性肝癌、胆管细胞癌、转移性肝肿瘤的新方法^[33], 但仍存在许多问题值得进一步研究和探讨。如 Y90-SIRT 联合靶向治疗、免疫治

疗在抗肿瘤治疗上的获益情况;Y90-SIRT 作为一线治疗手段在肝恶性肿瘤上的治疗效果等。希望随着国内外开展 Y90-SIRT 技术的中心的增加,未来将有更多的临床研究深入探讨 Y90-SIRT 在肝恶性肿瘤治疗上的优劣势。

参 考 文 献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA A Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30. DOI: 10.3322/caac.21166.
- [2] Beal EW, Tumin D, Moris D, et al. Cohort contributions to trends in the incidence and mortality of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2018, 7(4): 270-276. DOI: 10.21037/hbsn.2018.03.16.
- [3] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [4] Labib PL, Goodchild G, Pereira SP. Molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 185. DOI: 10.1186/s12885-019-5391-0.
- [5] Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: epidemiology and risk factors[J]. Liver Int, 2019, 39(Suppl 1): 19-31. DOI: 10.1111/liv.14095.
- [6] Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(10): 1221-1228. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.05.020.
- [7] Welzel TM, Mellenkjaer L, Gloria G, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk population: a nationwide case-control study[J]. Int J Cancer, 2007, 120(3): 638-641. DOI: 10.1002/ijc.22283.
- [8] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO):胆道恶性肿瘤诊疗指南2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023. Guideline working committee of the Chinese Society of clinical Oncology. Chinese Society of Clinical Oncology (csc): diagnosis and treatment guidelines for biliary malignnant tumors 2023 [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2023.
- [9] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer[J]. N Engl J Med, 2010, 362(14): 1273-1281. DOI: 10.1056/NEJMoa0908721.
- [10] Oh DY, He AR, Qin S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer[J]. NEJM Evid, 2022, 1(8): EVIDoa2200015. DOI: 10.1056/EVIDoa2200015.
- [11] Oh D, He AR, Qin S, et al. Updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC)[J]. Ann Oncol, 2022, 33(suppl 7): 565-S566. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.084.
- [12] Hickey RM, Lewandowski RJ, Salem R. Yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Nucl Med, 2016, 46(2): 105-108. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2015.10.011.
- [13] Westcott MA, Coldwell DM, Liu DM, et al. The development, commercialization, and clinical context of yttrium-90 radiolabeled resin and glass microspheres[J]. Adv Radiat Oncol, 2016, 1(4): 351-364. DOI: 10.1016/j.adro.2016.08.003.
- [14] Andrews JC, Walker SC, Ackermann RJ, et al. Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up[J]. J Nucl Med, 1994, 35(10): 1637-1644.
- [15] Dancey JE, Shepherd FA, Paul K, et al. Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90Y-microspheres[J]. J Nucl Med, 2000, 41(10): 1673-1681.
- [16] Houle S, Yip TK, Shepherd FA, et al. Hepatocellular carcinoma: pilot trial of treatment with Y-90 microspheres[J]. Radiology, 1989, 172(3): 857-860. DOI: 10.1148/radiology.172.3.2549567.
- [17] Fernandez-Ros N, Iñarrairaegui M, Paramo JA, et al. Radioembolization of hepatocellular carcinoma activates liver regeneration, induces inflammation and endothelial stress and activates coagulation[J]. Liver Int, 2015, 35(5): 1590-1596. DOI: 10.1111/liv.12592.
- [18] Chew V, Lee YH, Pan L, et al. Immune activation underlies a sustained clinical response to Yttrium-90 radioembolisation in hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2019, 68(2): 335-346. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315485.
- [19] Robinson TJ, Du L, Matsuoka L, et al. Survival and toxicities after yttrium-90 transarterial radioembolization of cholangiocarcinoma in the RESin registry[J]. J Vasc Interv Radiol, 2023, 34(4): 694-701.e3. DOI: 10.1016/j.jvir.2022.10.042.
- [20] Mosconi C, Cacioppa LM, Cappelli A, et al. Update of the bologna experience in radioembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Technol Cancer Res Treat, 2023, 22: 15330338231155690. DOI: 10.1177/15330338231155690.
- [21] Edeline J, Toucheffeu Y, Guieu B, et al. Radioembolization plus chemotherapy for first-line treatment of locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a phase 2 clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(1): 51-59. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.3702.
- [22] Chan SL, Chotipanich C, Choo SP, et al. Selective internal radiation therapy with yttrium-90 resin microspheres followed by gemcitabine plus cisplatin for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a phase 2 single-arm multicenter clinical trial[J]. Liver Cancer, 2022, 11(5): 451-459. DOI: 10.1159/000525489.
- [23] Yu Q, Liu C, Pillai A, et al. Twenty years of radiation therapy of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: internal or external? A systematic review and meta-analysis[J]. Liver Cancer, 2021, 10(5): 433-450. DOI: 10.1159/000516880.
- [24] Riaz A, Gates VL, Atassi B, et al. Radiation segmentectomy: a novel approach to increase safety and efficacy of radioembolization[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(1): 163-171. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.062.
- [25] Vouche M, Habib A, Ward TJ, et al. Unresectable solitary hepatocellular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation: multicenter radiology-pathology correlation and survival of radiation

- segmentectomy[J]. Hepatology, 2014, 60(1): 192-201. DOI: 10.1002/hep.27057.
- [26] Paz-Fumagalli R, Core J, Padula C, et al. Safety and initial efficacy of ablative radioembolization for the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Oncotarget, 2021, 12(20): 2075-2088. DOI: 10.18632/oncotarget.28060.
- [27] Filippi L, Di Costanzo GG, Tortora R, et al. Repeated treatment with ⁹⁰Y-microspheres in intrahepatic cholangiocarcinoma relapsed after the first radioembolization[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2019, 34(4): 231-237. DOI: 10.1089/cbr.2018.2718.
- [28] Hand F, Hoti E. Contemporary role of liver transplantation for the treatment of cholangiocarcinoma[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 14(6): 475-481. DOI: 10.1080/17474124.2020.1765771.
- [29] Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, et al. Liver transplantation for “very early” intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment[J]. Hepatology, 2016, 64(4): 1178-1188. DOI: 10.1002/hep.28744.
- [30] Lunsford KE, Javle M, Heyne K, et al. Liver transplantation for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma treated with neoadjuvant therapy: a prospective case-series[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(5): 337-348. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30045-1.
- [31] Lopez-Lopez V, Miura K, Kuemmerli C, et al. Selecting the appropriate downstaging and bridging therapies for hepatocellular carcinoma: what is the role of transarterial radioembolization? A pooled analysis[J]. Cancers, 2023, 15(7): 2122. DOI: 10.3390/cancers15072122.
- [32] 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. DOI: 10.1002/hep.31318.
- [33] 吴添庆,王炯亮,郑桂楷,等. 经动脉放疗栓塞术治疗不可切除肝内胆管细胞癌疗效与安全性Meta分析[J/OL]. 中华肝脏外科手术学电子杂志,2023,12(2):190-195. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2023.02.013.
- Wu TQ, Wang JL, Zheng ZK, et al. Efficacy and safety of transarterial radioembolization for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a Meta-analysis[J/OL]. Chin J Hepat Surg(Electronic Edition), 2023, 12(2): 190-195. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2023.02.013.
- (收稿日期:2024-12-18)
- (本文编辑:曾宇虹)

刘康寿,曹明溶,孙健. 钇 90 选择性内放射治疗肝内胆管癌的现状与展望 [J/OL]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2025, 14(2):197-202.