

· 文献综述 ·

钇-90 微球选择性内放射治疗神经内分泌肿瘤肝转移的研究进展*

章磊 综述 肖庆澳 张晓磷** 审校

(宜昌市中心人民医院介入放射科 三峡大学第一临床医学院,宜昌 443003)

文献标识:A

文章编号:1009-6604(2024)09-0633-05

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2024.09.008

肝脏是各种癌细胞转移的主要脏器之一。Horn 等^[1]检索 2010 ~ 2015 年监测、流行病学和最终结果 (Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) 数据库,在 240 万癌症患者中 5.14% 出现同步肝转移,有肝转移者 1 年生存率仅为 15.1%,而无肝转移者为 24.0%。神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine tumor, NET) 是一类神经内分泌细胞起源的异质性肿瘤,通常起源于消化道,尽管 NET 大多为惰性,但仍有 20% 诊断时发生转移,肝脏是最常见的转移部位。在发生转移的 NET 中,高达 82% (1389/1691) 为神经内分泌瘤肝转移 (neuroendocrine liver metastases, NELM)^[2]。NELM 是影响 NET 患者生存率的主要因素,无肝转移者 5 年生存率 75% ~ 99%,有肝转移者仅为 13% ~ 54%^[3]。现阶段,手术切除仍是 NELM 主要治疗方式,但仅约 10% 适合手术^[4,5]。随着介入治疗技术的发展,选择性内放射治疗 (selective internal radiation therapy, SIRT),也称经动脉放射栓塞 (transarterial radioembolization, TARE),逐渐应用于临床,通常采用钇-90 (⁹⁰Y) 微球对肝脏肿瘤进行 TARE,但治疗 NELM 的研究相对较少。本文就近年关于 ⁹⁰Y 微球 TARE (⁹⁰Y-SIRT) 治疗 NELM 的效果、并发症及优缺点的研究进展进行综述。

1 TARE 和 ⁹⁰Y 微球

20 世纪 60 年代,有关肿瘤动脉内放疗的研究

发展迅速,将结合陶瓷微球的 ⁹⁰Y 通过腹腔动脉注入肝癌患者体内,通过放射性微波衰变释放高能射线杀伤肿瘤细胞,即为 TARE 的早期应用^[6]。对于肝脏肿瘤的内放疗而言,肝细胞只能耐受中等强度的放射剂量 (约 30 Gy),但这种强度不足以对肝内肿瘤细胞起到杀伤作用^[7]。高剂量放疗虽然能够杀伤肝内癌细胞,但也易出现放射性肝炎等并发症^[8],这限制了放疗在肝脏肿瘤治疗中的应用。目前 TARE 治疗时可使病灶周围正常肝组织所受放射剂量低于 40 Gy^[8]。Ebbers 等^[9]对 ⁹⁰Y 放射栓塞治疗 26 例 128 个 NELM 进行剂量-反应关系研究,结果显示有明显剂量-反应关系 ($P = 0.0465$),根据实体瘤反应评估标准 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) 1.1,有反应的肿瘤几何平均吸收剂量为 170 Gy,疾病稳定的肿瘤为 101 Gy,疾病进展的肿瘤为 67 Gy,无显著的剂量-毒性关系。⁹⁰Y 微球因有效平均杀伤半径大 (2.5 mm)、衰变稳定且半衰期短等特点广泛应用于临床^[10]。

当前存在 2 种 ⁹⁰Y 栓塞剂:玻璃微球 (商品名:TheraSphere) 和树脂微球 (商品名:SIR-Spheres)。2 种栓塞剂的特点见表 1^[11,12]。SIRT 前,除常规影像学及肝肾功能等检查外,还需使用 ^{99m}Tc-聚合白蛋白 (^{99m}Tc-macroaggregated albumin, ^{99m}Tc-MAA) 行 SPECT/CT 模拟 ⁹⁰Y 栓塞效果并显示病灶内血流分布,同时还可以评估肺分流 (lung shunt, LS) 分数并

* 基金项目:宜昌市指导性科技项目计划 (B22-2-002)

** 通讯作者, E-mail: zhangxiaolin5800@163.com

排除胃肠分流。^{99m}Tc-MAA 的直径(10 ~ 100 μm)与⁹⁰Y 微球相仿,因此能用来预测治疗前的血流情况及⁹⁰Y 微球栓塞的分布,从而最大程度减少异位

栓塞等不良事件^[11,13,14]。
⁹⁰Y-SIRT 治疗肝脏恶性肿瘤的操作技术规范已有我国专家共识(2024 版)^[14],在此不再赘述。

表 1 ⁹⁰Y 微球的基本数据

项目	TheraSphere	SIR-Spheres
生产厂家	British Technology Group	Sirtex Medical
材料	玻璃	树脂
放射性核素放置方式	将 ⁹⁰ Y 嵌入玻璃微球内部	将 ⁹⁰ Y 附着于树脂微球表面
直径(μm)	25 ± 5	32.5 ± 2.5
放射性活度(Bq)	2500	50
保质期(d)	12	1

注:表中数据来源于 Cremonesi 等^[11]、Peltek 等^[12]

2 ⁹⁰Y-SIRT 治疗 NELM 的适应证及禁忌证

⁹⁰Y-SIRT 主要适用于以下 NELM:①肝转移瘤负荷较大无法行手术切除,或患者拒绝手术^[14,15];②依据 WHO 肿瘤分类分级标准肝转移瘤为 G1、G2 级,经局部或全身治疗后效果不佳^[16,17];③肝脏病灶体积较大伴门静脉癌栓,但整体肝功能良好(Child-Pugh A 级)^[16]。

下列情况则不适宜⁹⁰Y-SIRT^[14,16,18,19]:①肝功能较差(Child-Pugh C 级);②肿瘤广泛转移,预计生存期 < 3 个月;③存在肺、肾功能不全,如动脉氧分压 < 60 mm Hg 或氧饱和度 < 90%,血肌酐 > 176.8 mol/L 或肌酐清除率 < 30 ml/min;④经 SPECT/CT 确诊有不可纠正的肝动静脉分流或肝-胃肠道静脉分流;⑤存在严重无法纠正的凝血功能异常或感染;⑥门静脉主干完全闭塞且侧支血管少;⑦经 SPECT 预测定计算肺部单次放射吸收剂量 > 30 Gy 或总计吸收剂量 > 50 Gy;⑧怀孕、哺乳和造影剂过敏。

3 ⁹⁰Y-SIRT 治疗 NELM 的疗效

Braat 等^[5]对⁹⁰Y 微球治疗 NELM 进行多中心回顾研究,共纳入 244 例,中位生存期 2.6 年。根据 RECIST1.1 标准,放射栓塞后完全缓解 4 例(2%),部分缓解 34 例(14%),疾病稳定 185 例(75%),疾病进展仅 21 例(9%)。Wong 等^[20]报道多中心 170 例⁹⁰Y 微球治疗 NELM 的疗效,中位生存期 33 个月,1、2、3 年总生存率分别为 75%、62% 和 46%。Schaarschmidt 等^[21]报道国际多中心 279 例⁹⁰Y 微球

治疗 NELM 的疗效,根据 RECIST,3 个月疾病控制率 83.5%,12 个月为 50.9%,总生存期(38.9 ± 33.0)月。Do Minh 等^[22]报道 44 例 NELM 行⁹⁰Y 治疗,无进展生存期 11.2 月,中位生存期 23.6 月,1、2、5 年生存率分别为 71.2%、49.4% 和 18.5%。Ingenerf 等^[23]报道 47 例⁹⁰Y 治疗 NELM,中位生存期 49.6 月,无进展生存期 13.1 月,肝脏无进展生存期 28.3 月,1、2 年生存率分别为 91%、75%。

综上,⁹⁰Y-SIRT 治疗 NELM 的中位生存期一般可达 2 年以上。

4 ⁹⁰Y-SIRT 治疗 NELM 的并发症

⁹⁰Y-SIRT 最常见的并发症为放射性肺炎、栓塞后综合征,但这些并发症发生率较低,主要表现为发热、腹痛、恶心、呕吐等,多数在 1 周内缓解^[14,24]。放射性肝损伤是相对严重的并发症,Currie 等^[25]回顾⁹⁰Y 微球 TARE 术后至少存活 1 年者,其中 54%(53/98)为 NELM,结果显示 TARE 术后 6 个月后放射栓塞诱导慢性肝毒性(radioembolization-induced chronic hepatotoxicity,RECHT)发生率 13%(13/98)。尽管目前临床研究尚有争议,但仍有较多的证据显示放射栓塞将诱导慢性肝毒性并最终导致肝硬化^[26,27]。Tomozawa 等^[26]回顾 93 例⁹⁰Y 微球 TARE 治疗 NELM,单叶(肝左叶或肝右叶)放射栓塞 48 例,双叶(全肝)放射栓塞 45 例,其中 52 例随访 1 年以上,15 例(29%)CT 或 MRI 表现出肝硬化、门脉高压征象。Su 等^[27]的回顾性研究也得出相同结论,该研究共纳入 54 例行 TARE、随访时间 > 2 年

者,15 例行单叶 TARE 中,4 例(26.7%)出现肝硬化表现,2 例(13.3%)出现腹水,而 39 例全肝 TARE 中,22 例(56.4%)出现肝硬化征象,16 例(41.0%)出现腹水,认为相对于单叶 TARE,全肝 TARE 更容易出现肝硬化[56.4% (22/39) vs. 26.7% (4/15)]。另外,Currie 等^[28]回顾性比较经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)(63 例)与 TARE(28 例)治疗 NELM 并至少存活 1 年者,治疗后至少 6 个月持久性肝毒性发生率 2 组相近[22% (14/63) vs. 29% (8/28)]。

虽然目前对于 TARE 是否存在长期肝毒性尚无高级别循证医学证据支持,但能够肯定的是,现有研究均表明 TARE 术后短期内血清学毒性处于可接受范围^[26],术后不良事件大多可以通过个性化剂量、分期治疗等方式减轻。因此,TARE 作为局部治疗对于 NELM 有效且安全。

5 TARE 联合治疗

尽管 TARE 技术已相当成熟,但针对不可切除的 NELM,TARE 联合治疗的临床研究数据仍相对有限。Soulen 等^[29]2018 年报道对 21 例不可切除的 G2 级 NELM(每 10 个高倍镜视野中有 2~10 个有丝分裂象,Ki67 染色率为 3%~20%)采用⁹⁰Y 联合卡培他滨+替莫唑胺(CapTem)化疗,19 例完成治疗,其中 3 例(15.8%)肝内病灶完全缓解,11 例(57.9%)部分缓解,5 例疾病稳定,3 年无进展生存率 67%,肝脏无进展生存率 74%。Soulen 等^[30]2024 年对该研究进行后续报道,共 35 例完成治疗,其中 32 例采用影像学评估疗效,肝脏客观有效率(objective response rate, ORR)72%,疾病控制率 100%(4 例完全缓解,19 例部分缓解,9 例疾病稳定),中位无进展生存期 36 个月(95% CI:25~45 个月),中位生存期 41 个月(95% CI:24~87 个月)。Kim 等^[31]选择 13 例 NELM(高或中分化,左、右叶肝转移,长效奥曲肽进展)采用依维莫司、帕西罗肽联合⁹⁰Y-SIRT,中位无进展生存期 18.6 月,中位生存期 46.3 月,未观察到有临床意义的肝毒性。Braat 等^[32]报道肽受体放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)联合 TARE 治疗 44 例 NELM,术后 3 个月客观有效率 16%,疾病控制率 91%(完全缓解 2%,部分缓解 14%,疾病稳定

75%),疾病进展 9%,平均生存期 3.5 年。

尽管此类联合治疗的短期安全性得到证实,但其长期安全性仍缺乏足够的临床研究。

6 TARE 与 TACE 的疗效比较

TACE 是肝癌治疗的常用方式。Do Minh 等^[22]回顾性比较 122 例 TACE 和 44 例⁹⁰Y 治疗 NELM,中位生存期分别为 34.0 月和 22.9 月($P=0.02$),中位肝脏无进展生存期 21.6 月和 11.2 月($P=0.03$),TACE 均优于 TARE。而 Egger 等^[33]的研究结果与上述不同,该研究回顾 2 个中心 248 例 NELM,其中 TACE 197 例,TARE 51 例,短期疾病控制率 TACE 高于 TARE(首次治疗后影像学检查 RECIST 标准完全缓解、部分缓解或疾病稳定占比 96% vs. 83%, $P<0.01$),但 2 组总生存期、无进展生存期无统计学差异(35.9 月 vs. 50.1 月, $P=0.3$; 15.9 月 vs. 19.9 月, $P=0.37$)。Ngo 等^[34]对 TARE 和 TACE 治疗 NELM 的生存结果进行 mate 分析,纳入 6 项队列研究共 643 例 NELM,结果显示 TACE 总生存率较高($OR=1.92$,95% CI:1.14~3.22, $P=0.014$),TACE 总生存期为 16.8~81.9 月,TARE 为 14.5~66.8 月。Ki67 是评估 NET 分级及肝转移治疗的重要指标^[35]。Singla 等^[36]对 72 例 NELM 行 TARE(44 例)或 TACE(28 例),其中 44 例获得 Ki67 评分(TARE 组 Ki67<3% 17 例, $\geq 3\%$ 11 例;TACE 组 Ki67<3% 9 例, $\geq 3\%$ 7 例),TARE 和 TACE 组总生存期无显著差异(中位数 66.8 月 vs. 81.9 月, $P=0.477$),Ki67<3% 和 $\geq 3\%$ 组亦无显著差异($P=0.577$),然而使用 Ki67 进行分层后,Ki67 $\geq 3\%$ 者 TARE 总生存率较 TACE 高($HR=0.1$,95% CI:0.01~0.9, $P=0.036$),而 Ki67<3% 者 TACE 的总生存率较 TARE 高($HR=13.5$,95% CI:1.2~148.9, $P=0.035$)。此外,与 TACE 相比,TARE 较少栓塞血管,保留肝动脉系统,为后续或重复治疗提供可能,同时还具有治疗多发微小肝转移、初始肝毒性较低等优势^[37]。但 TARE 的平均费用是 TACE 的近 2 倍(中位数 25 243 vs. 13 400 美元^[38]),较高的费用很大程度限制了其应用。

7 总结与展望

与传统的肝局部治疗相比,TARE 具有放射剂

量低、术后并发症较少等优点,在国内外已安全、有效地用于临床治疗。尽管目前 TARE 治疗 NELM 的临床效果已得到肯定,但仍有以下问题亟待解决:①TARE 术后长期肝毒性的远期评估仍缺乏足够的临床证据;②TACE 与 TARE 对 NELM 的预后是否存在差异;③如何降低其较高的费用;④TARE 联合其他治疗相对于单纯 TARE 是否能获得更好的效果;⑤TARE 用于 NELM 的最适剂量。随着技术的进步,TARE 有望成为治疗不可切除 NELM 的首选方式。

参考文献

1 Horn SR, Stoltzfus KC, Lehrer EJ, et al. Epidemiology of liver metastases. *Cancer Epidemiol*,2020,67:101760.

2 Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, et al. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *Int J Cancer*,2016,139(12):2679–2686.

3 Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol*,2014,15(1):e8–e21.

4 Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*,2010,17(12):3129–3136.

5 Braat AJAT, Kappadath SC, Ahmadzadehfhar H, et al. Radioembolization with ⁹⁰Y resin microspheres of neuroendocrine liver metastases: international multicenter study on efficacy and toxicity. *Cardiovasc Intervent Radiol*,2019,42(3):413–425.

6 Inchingolo R, Cortese F, Pisani AR, et al. Selective internal radiation therapy segmentectomy: a new minimally invasive curative option for primary liver malignancies? *World J Gastroenterol*,2024,30(18):2379–2386.

7 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. *肝癌电子杂志*,2021,8(4):36–40.

8 Adcock CS, Florez E, Zand KA, et al. Assessment of treatment response following yttrium-90 transarterial radioembolization of liver malignancies. *Cureus*,2018,10(6):e2895.

9 Ebbers SC, van Roekel C, Braat MNGJA, et al. Dose-response relationship after yttrium-90-radioembolization with glass microspheres in patients with neuroendocrine tumor liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*,2022,49(5):1700–1710.

10 Murthy R, Nunez R, Szklaruk J, et al. Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications. *Radiographics*,2005,25 Suppl 1:S41–S55.

11 Cremonesi M, Chiesa C, Strigari L, et al. Radioembolization of

hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective. *Front Oncol*,2014,4:210.

12 Peltek OO, Muslimov AR, Zyuzin MV, et al. Current outlook on radionuclide delivery systems: from design consideration to translation into clinics. *J Nanobiotechnology*,2019,17(1):90.

13 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. *中华肝脏病杂志*,2021,29(7):648–658.

14 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). *中华医学杂志*,2024,104(7):486–498.

15 吴文铭,陈洁,白春梅,等. 中国胰腺神经内分泌肿瘤诊疗指南(2020). *中华消化外科杂志*,2021,20(6):579–599.

16 郑致远,颜志平. 钇 90 放射性微球治疗肝脏恶性肿瘤的应用进展. *复旦学报(医学版)*,2020,47(4):622–627.

17 中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专家委员会. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2022 年版). *中华肿瘤杂志*,2022,44(12):1305–1329.

18 Clift AK, Frilling A. Liver-directed therapies for neuroendocrine neoplasms. *Curr Oncol Rep*,2021,23(4):44.

19 Weber M, Lam M, Chiesa C, et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*,2022,49(5):1682–1699.

20 Wong TY, Zhang KS, Gandhi RT, et al. Long-term outcomes following ⁹⁰Y Radioembolization of neuroendocrine liver metastases: evaluation of the radiation-emitting SIR-spheres in non-resectable liver tumor (RESIN) registry. *BMC Cancer*,2022,22(1):224.

21 Schaarschmidt BM, Wildgruber M, Kloeckner R, et al. ⁹⁰Y radioembolization in the treatment of neuroendocrine neoplasms: results of an international multicenter retrospective study. *J Nucl Med*,2022,63(5):679–685.

22 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. *Eur Radiol*,2017,27(12):4995–5005.

23 Ingenierf M, Grawe F, Winkelmann M, et al. Neuroendocrine liver metastases treated using transarterial radioembolization: identification of prognostic parameters at ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT. *Diagn Interv Imaging*,2024,105(1):15–25.

24 Barat M, Cottereau AS, Kedra A, et al. The role of interventional radiology for the treatment of hepatic metastases from neuroendocrine tumor: an updated review. *J Clin Med*,2020,9(7):2302.

25 Currie BM, Hoteit MA, Ben-Josef E, et al. Radioembolization-induced chronic hepatotoxicity: a single-center cohort analysis. *J*

- Vasc Interv Radiol, 2019, 30 (12) : 1915 – 1923.
- 26 Tomozawa Y, Jahangiri Y, Pathak P, et al. Long-term toxicity after transarterial radioembolization with yttrium-90 using resin microspheres for neuroendocrine tumor liver metastases. J Vasc Interv Radiol, 2018, 29 (6) : 858 – 865.
- 27 Su YK, Mackey RV, Riaz A, et al. Long-term hepatotoxicity of yttrium-90 radioembolization as treatment of metastatic neuroendocrine tumor to the liver. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28 (11) : 1520 – 1526.
- 28 Currie BM, Nadolski G, Mondschein J, et al. Chronic hepatotoxicity in patients with metastatic neuroendocrine tumor: transarterial chemoembolization versus transarterial radioembolization. J Vasc Interv Radiol, 2020, 31 (10) : 1627 – 1635.
- 29 Soulen MC, van Houten D, Teitelbaum UR, et al. Safety and feasibility of integrating yttrium-90 radioembolization with capecitabine-temozolomide for grade 2 liver-dominant metastatic neuroendocrine tumors. Pancreas, 2018, 47 (8) : 980 – 984.
- 30 Soulen MC, Teitelbaum UR, Mick R, et al. Integrated capecitabine-temozolomide with radioembolization for liver-dominant G2 NETs: long-term outcomes of a single-institution retrospective study. Cardiovasc Intervent Radiol, 2024, 47 (1) : 60 – 68.
- 31 Kim HS, Shaib WL, Zhang C, et al. Phase 1b study of pasireotide, everolimus, and selective internal radioembolization therapy for unresectable neuroendocrine tumors with hepatic metastases. Cancer, 2018, 124 (9) : 1992 – 2000.
- 32 Braat AJAT, Ahmadzadehfar H, Kappadath SC, et al. Radioembolization with ⁹⁰Y resin microspheres of neuroendocrine liver metastases after initial peptide receptor radionuclide therapy. Cardiovasc Intervent Radiol, 2020, 43 (2) : 246 – 253.
- 33 Egger ME, Armstrong E, Martin RC 2nd, et al. Transarterial chemoembolization vs radioembolization for neuroendocrine liver metastases: a multi-institutional analysis. J Am Coll Surg, 2020, 230 (4) : 363 – 370.
- 34 Ngo L, Elnahla A, Attia AS, et al. Chemoembolization versus radioembolization for neuroendocrine liver metastases: a meta-analysis comparing clinical outcomes. Ann Surg Oncol, 2021, 28 (4) : 1950 – 1958.
- 35 Eshmuminov D, Studer DJ, Lopez Lopez V, et al. Controversy over liver transplantation or resection for neuroendocrine liver metastasis: tumor biology cuts the deal. Ann Surg, 2023, 277 (5) : e1063 – e1071.
- 36 Singla S, LeVea CM, Pokuri VK, et al. Ki67 score as a potential predictor in the selection of liver-directed therapies for metastatic neuroendocrine tumors: a single institutional experience. J Gastrointest Oncol, 2016, 7 (3) : 441 – 448.
- 37 Cholapranee A, van Houten D, Deitrick G, et al. Risk of liver abscess formation in patients with prior biliary intervention following yttrium-90 radioembolization. Cardiovasc Intervent Radiol, 2015, 38 (2) : 397 – 400.
- 38 Whitney R, Vùlek V, Fages JF, et al. Transarterial chemoembolization and selective internal radiation for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: a comparison of efficacy and cost. Oncologist, 2011, 16 (5) : 594 – 601.

(收稿日期: 2024 – 02 – 01)

(修回日期: 2024 – 06 – 13)

(责任编辑: 王惠群)