

多学科合作推进⁹⁰Y 微球选择性内放射治疗的临床应用

何作祥

清华大学北京清华长庚医院核医学科, 北京 102218

Email: zuoxianghe@hotmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250414-00108

Multidisciplinary cooperation promotes the clinical application of ⁹⁰Y microsphere selective internal radiation therapy

He Zuoxiang

Department of Nuclear Medicine, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua Medicine Tsinghua University, Beijing 102218, China

Email: zuoxianghe@hotmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250414-00108

肝癌主要包括肝细胞癌及胆管细胞癌,是世界范围内较为严重的恶性肿瘤之一^[1],尤其我国是肝癌发病的重灾区。原发性肝癌在我国是排在前列的常见恶性肿瘤和肿瘤致死病因,严重威胁国人生命健康。由于肝癌发病早期症状不显著,大部分肝癌患者在发现时已处于疾病中晚期,错过了手术切除的最佳时机。肝癌降期转化治疗是指通过一定的治疗手段将肿瘤分期前移,使不可切除的肝癌转化为可切除或移植治疗的肝癌^[2]。目前,肝癌降期转化治疗方法主要包括局部治疗方式(如经动脉化疗栓塞术和射频消融术)和系统治疗方式(如免疫治疗和靶向治疗)。虽然肝癌降期转化治疗方法众多,但总体疗效欠佳,仍然需要探索更强有力的局部治疗手段。

⁹⁰Y-选择性内放射治疗(selective internal radiation therapy, SIRT)作为一项放射介入疗法,主要用于治疗原发性肝癌和结直肠癌肝转移,以及其他适应证^[3]。⁹⁰Y是一种发射β射线的放射性核素,半衰期为64.2 h。经导管将⁹⁰Y玻璃或树脂微球注入肿瘤供血的肝动脉,使其富集在肿瘤部位,⁹⁰Y释放的β射线可破坏肿瘤细胞DNA,抑制其生长,直接对肿瘤进行高剂量辐射,造成病灶病理学完全坏死,不良反应小^[4],且对肿瘤周围正常肝组织和肝外其他器官的损伤较小,还可能激发自体免疫反应以增强肿瘤微环境中的抗癌免疫反应。⁹⁰Y-SIRT的精准治疗需要多模态影像精准判断的辅助,包括患者术前治疗计划和术后内照射剂量验证。

在进行⁹⁰Y-SIRT之前,医师需对患者的临床资

料进行快速评估,并对患者是否适合进行该治疗做出决策。对于适合进行⁹⁰Y-SIRT的患者,为确保肝癌病灶毁损的最大化和病灶周围肝组织、肺组织损伤的最小化,需要对处方剂量、肺分流率(lung shunt fraction, LSF)等进行精准计算。由于CT成像分辨率高、图像清晰,MRI则对软组织成像效果更好,通常结合CT和MRI对患者术前成像,来进行较为精准的肝部整体区域和病变区域的分割操作,然后医师进一步基于图像完成患者的术前剂量估计。而锥束CT主要用来评估肝脏肿瘤区域的血管解剖结构和灌注特性,并确定最佳的⁹⁰Y微球注射位置。在早期,⁹⁰Y的计划剂量计算以经验性公式为主,如体表面积法(主要基于体表面积和肿瘤负荷2个因素来计算树脂微球的剂量);另外还有上世纪90年代末兴起后延续至今的分区模型法(对于病灶内⁹⁰Y采用均匀分布假设)。目前在临床中,分区模型法因比较简单、快速,仍然是应用广泛的计算⁹⁰Y微球处方剂量的方法。不过,该方法也存在一些问题:首先,对于肿瘤及正常肝脏区域的划分不够精确;其次,此方法主要基于器官组织整体区域计算,未使用基于体素的数据^[5-6]。因此,分区模型法在测量精确度和计算准确性上还有较大提升空间。

在肝癌患者中,肺叶分流的情况尤为常见。⁹⁰Y微球携带的β射线可导致分流的器官受到放射性损伤,例如,当一定数量的⁹⁰Y微球进入患者肺部,会使放射性肺炎的概率提高,其他严重并发症有放射性胃肠道溃疡、放射性肝病、放射性胆囊炎等。当LSF超过10%时,具有放射性肺炎风险;如LSF超过

20%则风险很高,不建议行 ^{90}Y -SIRT,或减少微球用量,且治疗后6个月内不宜对肺部行放疗^[7]。因此,治疗前模拟 ^{90}Y 微球的手术剂量尤为重要。可使用与 ^{90}Y 微球大小相当的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -大颗粒聚合白蛋白(macroaggregated albumin, MAA)进行模拟。在正式手术前,将 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAA注射到肿瘤(单发病灶与多发病灶)对应的肝动脉,进而预估手术中 ^{90}Y 微球的大致分布,并通过平面或断层SPECT/CT图像分割出相应区域并计算肝-肺分流和胃肠道分流,根据沉积在肺组织的MAA分数计算LSF。

在 ^{90}Y -SIRT术后,可以用基于人工智能的多模态影像分析对肿瘤及周围组织的吸收剂量进行测算,以评估相关组织的放射损伤程度,这对于 ^{90}Y -SIRT疗效的预测具有重要意义。在术后剂量确认环节中,常用局部沉积模型(local deposition model, LDM)估算 ^{90}Y 剂量。一般用吸收剂量来衡量 ^{90}Y -SIRT的剂量。在治疗中,肿瘤有充分的吸收剂量,就是对肿瘤杀伤力的保证。有研究者创立了医学内照射剂量模型^[8],其使用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAA SPECT/CT确定LSF,在 ^{90}Y -SIRT前使用CT估计肝脏体积,并进行术后 ^{90}Y PET/CT或 ^{90}Y 韧致辐射SPECT/CT确认肝脏 ^{90}Y 的分布。后续基于医学内照射剂量模型对不同吸收剂量阈值的 ^{90}Y -SIRT研究表明,高于400 Gy比低于400 Gy治疗的肿瘤的坏死性更高^[9]。PET也可用于 ^{90}Y -SIRT术后肿瘤吸收剂量测定以及治疗效果的评估^[10]。此外,研究发现在使用 ^{90}Y -SIRT术后PET/CT全身显像时,5 min显像与常规20 min显像的图像质量和剂量测定结果相似^[11]。

近年来,随着精准放疗的应用和发展,基于蒙特卡罗加速的剂量计划和剂量确认越来越受重视。在重建过程中,通过蒙特卡罗模拟对从完整 ^{90}Y 能谱采样的所有光子的散射和衰减进行建模,模拟粒子在人体组织内的输运过程,并计算粒子的沉积能量,最后转化为吸收剂量。由于蒙特卡罗模拟了粒子的真实过程和轨迹,因此需要较长的时间,并且常常作为剂量计算的“金标准”,用于其他快速剂量计算方法的评估。与能量和距离相关的准直器-探测器响应是用预先计算的卷积核建模的。已有研究人员对蒙特卡罗模拟方法进行了改良^[12]。

总体而言,目前的剂量计算主观性较强,常用的分区模型也存在一些问题,如果只依靠医师,则病灶识别不够精确,且手动分割十分费时。已经有研究表明,基于体素剂量计算的治疗方式预后效果更优^[13]。目前, ^{90}Y 多模态成像的分辨率不一致,因此

需要精确的基于体素的剂量计算方法将多模态影像数据结合起来,完成 ^{90}Y -SIRT术前、术后剂量精确计算。从患者治疗前评估、微球剂量计算到治疗后预后评估,多模态影像对于 ^{90}Y -SIRT都有至关重要的作用^[14]。以Transformer为代表的大模型^[15-16],凭借其强大的特征提取能力、跨模态数据融合能力和泛化能力,能够有效提高医学影像的自动分割精度、病灶识别准确性和临床决策的可靠性。从 ^{90}Y -SIRT治疗发展来看,治疗中融合多模态影像分析是重要趋势。从医学图像分析的角度来说,近几年深度学习的兴起,能够帮助医师解决实际医疗问题。

近年来,我国开始在临床中应用 ^{90}Y -SIRT,有50多家医院开展了这项技术并取得较好的临床效果^[17-18],特别是 ^{90}Y -SIRT可被用于不可切除肝癌的局部治疗^[19]。在临床应用中,由于需要严格筛选患者,以确保肝功能良好和肿瘤血供适合,以及多模态影像辅助的术前治疗计划和术后剂量验证, ^{90}Y -SIRT的开展需要放射科、肿瘤科与核医学科等多学科团队的密切合作。本刊先后发表过 ^{90}Y PET/CT和 ^{90}Y 韧致辐射SPECT/CT显像评估肝恶性肿瘤 ^{90}Y -SIRT后辐射剂量的对比、 ^{90}Y PET/CT显像病例报告^[20-21]。为了更好地推进 ^{90}Y -SIRT的临床应用,本期杂志推出 ^{90}Y -SIRT相关“重点号”,刊登3篇临床研究论著^[22-24]。钟方云等^[22]收集 ^{90}Y -SIRT前后肝恶性肿瘤患者的临床和MRI影像资料进行评估,结果发现MRI平扫、MRI增强和弥散加权成像在 ^{90}Y -SIRT肝恶性肿瘤1个月和3个月疗效评价中都具有价值,最小表观弥散系数比肿瘤最大径、靶病灶增强程度诊断效果更优。尤鸿吉等^[23]的研究中,纳入患者术前 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAA模拟、术后 ^{90}Y 分布验证的全身平面与肝脏局部SPECT/CT显像资料,结果发现 ^{90}Y -SIRT术前 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAA模拟评估LSF的可靠性较强, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAA的分布体积通常较术后 ^{90}Y 的分布体积小,但两者放射性分布视觉评分的一致性较高。张田田等^[24]通过 ^{90}Y -SIRT的临床患者数据,使用块序列正则化期望最大化(block-sequential regularized expectation maximization, BSREM)重建算法优化 ^{90}Y PET显像的图像质量,并探究了其对 ^{90}Y PET定量评估的影响。该研究结果发现,使用BSREM算法重建时,噪声惩罚加权因子 $\beta=3\ 500$ 是优化 ^{90}Y PET图像质量的最佳选择, β 值改变对最大吸收剂量影响较大,对平均吸收剂量无明显影响。

2024年,国家原子能机构等多个部门联合印发了《核技术应用产业高质量发展三年行动方案

(2024–2026 年)》,要求加强医学应用推广,助力健康中国建设;加快放射性诊疗药物研发,加强新靶点、新机制、新类型创新药研发投入,力争在高靶向、高安全、高疗效的放射性新药研制方面实现国际并跑。新型放射性微球和改进影像技术的应用将促进⁹⁰Y-SIRT 的推广应用,并提高⁹⁰Y-SIRT 效果。⁹⁰Y-SIRT 与化疗、靶向治疗或免疫治疗结合,可以进一步提高我国肝癌等常见肿瘤治疗的疗效。

利益冲突 作者声明无利益冲突

作者贡献声明 何作祥:论文撰写

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. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] 中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组. 肝癌转化治疗中国专家共识(2021 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(6): 618-632. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.06.02. Alliance of Liver Cancer Conversion Therapy, Committee of Liver Cancer of the Chinese Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on conversion therapy in hepatocellular carcinoma (2021 edition)[J]. Chin J Pract Surg, 2021, 41(6): 618-632. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.06.02.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(5): 893-918. DOI:10.12449/JCH240508. National Health Commission of the People's Republic of China. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer(2024 edition)[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(5): 893-918. DOI:10.12449/JCH240508.
- [4] 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. DOI:10.1007/s00259-022-05956-w.
- [5] Gulec SA, McGoron AJ. Radiomicrosphere dosimetry: principles and current state of the art[J]. Semin Nucl Med, 2022, 52(2): 215-228. DOI:10.1053/j.semnucmed.2021.12.009.
- [6] Knight GM, Gordon AC, Gates V, et al. Evolution of personalized dosimetry for radioembolization of hepatocellular carcinoma[J]. J Vasc Interv Radiol, 2023, 34(7): 1214-1225. DOI:10.1016/j.jvir.2023.03.011.
- [7] Stella M, van Rooij R, Lam M, et al. Lung dose measured on post-radioembolization ⁹⁰Y PET/CT and incidence of radiation pneumonitis[J]. J Nucl Med, 2022, 63(7): 1075-1080. DOI:10.2967/jnumed.121.263143.
- [8] Webster LA, Villalobos A, Majdalany BS, et al. Standard radiation dosimetry models: what interventional radiologists need to know[J]. Semin Intervent Radiol, 2021, 38(4): 405-411. DOI:10.1055/s-0041-1732323.
- [9] 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. DOI:10.1002/hep.31819.
- [10] Tafti BA, Padia SA. Dosimetry of Y-90 microspheres utilizing Tc-99m SPECT and Y-90 PET[J]. Semin Nucl Med, 2019, 49(3): 211-217. DOI:10.1053/j.semnucmed.2019.01.005.
- [11] Rong X, Frey EC. A collimator optimization method for quantitative imaging: application to Y-90 bremsstrahlung SPECT[J]. Med Phys, 2013, 40(8): 082504. DOI:10.1118/1.4813297.
- [12] Roncali E, Taebi A, Foster C, et al. Personalized dosimetry for liver cancer Y-90 radioembolization using computational fluid dynamics and Monte Carlo simulation[J]. Ann Biomed Eng, 2020, 48(5): 1499-1510. DOI:10.1007/s10439-020-02469-1.
- [13] Watanabe M, Grafe H, Theysohn J, et al. Voxel-based dosimetry predicts hepatotoxicity in hepatocellular carcinoma patients undergoing radioembolization with ⁹⁰Y glass microspheres[J]. J Nucl Med, 2023, 64(7): 1102-1108. DOI:10.2967/jnumed.122.264996.
- [14] Demir B, Soydal C, Celebioglu EC, et al. Prediction of left lobe hypertrophy with voxel-based dosimetry using integrated Y-90 PET/MRI after radioembolization of liver tumors with Y-90 microspheres[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 52(5): 1695-1707. DOI:10.1007/s00259-024-07023-y.
- [15] Singhal K, Azizi S, Tu T, et al. Large language models encode clinical knowledge[J]. Nature, 2023, 620(7972): 172-180. DOI:10.1038/s41586-023-06291-2.
- [16] Moor M, Banerjee O, Abad Z, et al. Foundation models for generalist medical artificial intelligence[J]. Nature, 2023, 616(7956): 259-265. DOI:10.1038/s41586-023-05881-4.
- [17] Zhang L, Feng X, Huang X, et al. Transarterial radioembolization with Yttrium-90 resin microspheres for huge focal nodular hyperplasia[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2025, 48(2): 270-273. DOI:10.1007/s00270-024-03913-8.
- [18] Feng X, Zhang L, Niu H, et al. Selective internal radiation therapy with yttrium-90 resin microspheres followed by anatomical hepatectomy: a potential curative strategy in advanced hepatocellular carcinoma[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2024, 20(2): 319-322. DOI:10.1111/ajco.13900.
- [19] 张琳,冯晓彬,黄鑫,等. 钇-90 微球选择性内放射治疗在肝癌降期转化移植中的应用进展[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(12): 1566-1570. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20241025-00467. Zhang L, Feng XB, Huang X, et al. Progress in the application of selective internal radiation therapy with yttrium-90 microspheres in the downstaging and conversion treatment of hepatocellular carcinoma before liver transplantation[J]. Chin J Dig Surg, 2024, 23(12): 1566-1570. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20241025-00467.
- [20] 王玉君,于丽娟,潘登,等. ⁹⁰Y PET/CT 和⁹⁰Y 韧致辐射 SPECT/CT 显像评估肝恶性肿瘤⁹⁰Y-选择性内放射治疗后辐射剂量的对比[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(3): 159-163. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230216-00038. Wang YJ, Yu LJ, Pan D, et al. Comparison of ⁹⁰Y PET/CT and ⁹⁰Y bremsstrahlung SPECT/CT imaging in evaluation of radiation dose after ⁹⁰Y-selective internal radiation therapy in liver malignancies[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(3): 159-163. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230216-00038.
- [21] 郭广义,施伟军,倪发强,等. ⁹⁰Y PET/CT 显像技术初探:1 例报告[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(11): 689-690. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220906-00280. Guo GY, Shi WJ, Ni FQ, et al. Preliminary study of PET/CT im-

- aging with ^{90}Y : a case report[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43 (11): 689-690. DOI: 10. 3760/cma. j. cn321828-20220906-00280.
- [22] 钟方云, 于丽娟, 王玉君, 等. 多模态影像评估 ^{90}Y 微球选择性内放射治疗对肝恶性肿瘤的早期疗效[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45(6): 325-329. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240205-00055.
- Zhong FY, Yu LJ, Wang YJ, et al. Multimodal imaging evaluation of the early efficacy of ^{90}Y microsphere selective internal radiation therapy for liver malignant tumors[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45 (6): 325-329. DOI: 10. 3760/cma. j. cn321828-20240205-00055.
- [23] 尤鸿吉, 熊敏, 李傲, 等. ^{90}Y -选择性内放射治疗术后与术前 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAA 肺分流量及肝内核素分布的对比分析[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45 (6): 330-334. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240808-00285.
- You HJ, Xiong M, Li A, et al. Comparison of lung shunt fraction and intrahepatic distribution obtained from postoperative ^{90}Y -selective internal radiation therapy and preoperative $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAA images [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45 (6): 330-334. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240808-00285.
- [24] 张田田, 梁子威, 杭仲斌, 等. 基于块序列正则化期望最大化重建算法对 ^{90}Y PET/CT 显像优化的研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45 (6): 335-340. DOI: 10. 3760/cma. j. cn321828-20250307-00063.
- Zhang TT, Liang ZW, Hang ZB, et al. Optimization of ^{90}Y PET/CT imaging based on the block-sequential regularized expectation maximization reconstruction algorithm [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45(6): 335-340. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250307-00063.

(收稿日期: 2025-04-14)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2025 年本刊可直接用缩写的常用词汇

ATP(adenosine-triphosphate), 三磷酸腺苷

AUC(area under curve), 曲线下面积

CI(confidence interval), 可信区间

CT(computed tomography), 计算机体层摄影术

CV(coefficient of variation), 变异系数

DNA(deoxyribonucleic acid), 脱氧核糖核酸

FDG(fluorodeoxyglucose), 脱氧葡萄糖

HAV(hepatitis A virus), 甲型肝炎病毒

Hb(hemoglobin), 血红蛋白

HBsAg(hepatitis B surface antigen), 乙型肝炎表面抗原

HBV(hepatitis B virus), 乙型肝炎病毒

HCV(hepatitis C virus), 丙型肝炎病毒

MRI(magnetic resonance imaging), 磁共振成像

PBS(phosphate buffered solution), 磷酸盐缓冲液

PCR(polymerase chain reaction), 聚合酶链反应

PET(positron emission tomography), 正电子发射体层摄影术

PLT(platelet count), 血小板计数

RBC(red blood cells), 红细胞

RNA(ribonucleic acid), 核糖核酸

ROC(receiver operating characteristic), 受试者工作特征

ROI(region of interest), 感兴趣区

SPECT(single photon emission computed tomography), 单光子发射计算机体层摄影术

SUV(standardized uptake value), 标准摄取值

SUV_{max}(maximum standardized uptake value), 最大标准摄取值SUV_{mean}(mean standardized uptake value), 平均标准摄取值

WBC(white blood cells), 白细胞

WHO(World Health Organization), 世界卫生组织

本刊编辑部