

## ·讲 座 Lecture·

# 钇-90 微球放射栓塞与传统经肝动脉灌注化疗栓塞治疗 手术不可切除肝细胞性肝癌的系统性评价及荟萃分析 ——钇-90 微球放射栓塞系列回顾(六)

陈 斌, 贾中芝, 谢双双, 王维平

**【摘要】 目的** 评价钇-90( $^{90}\text{Y}$ )微球经动脉放射栓塞(TARE)相对于传统的 TACE 治疗不可切除肝细胞性肝癌(HCC)的疗效及不良反应。**方法** 检索 Medline、Web of Science、Cochrane Controlled Trial Register(CENTRAL)和 EMBASE 数据库中 2000 年 1 月至 2017 年 3 月文献,辅以手工检索查找相关文献。将纳入文献的数据合并后,根据不同治疗方法将患者分 TARE 组和 TACE 组。提取总生存率、1 年疾病无进展生存率(PFS)、肿瘤治疗反应率以及严重并发症的发生率,并进行荟萃分析。**结果** 共纳入 10 篇文献,其中 8 篇为观察性研究,2 篇为随机对照临床研究。共计 1 572 例患者,TARE 组 488 例,TACE 组 1 084 例。采取随机效应模型进行 meta 分析,TARE 组的 1 年 PFS( $\text{RR}=1.26, 95\% \text{ CI } 1.05, 1.51, P=0.01$ )、3 年生存率( $\text{RR}=3.08, 95\% \text{ CI } 1.86, 5.12, P<0.001$ )优于 TACE 组。1 年生存率、肿瘤反应率及严重并发症发生率在两组间差异无统计学意义。**结论** 相比较于 TACE,TARE 可显著提高不可切除肝癌患者的 1 年 PFS 和 3 年生存率。接受 TARE 治疗患者的严重并发症发生率低于 TACE 组,但差异无统计学意义。

**【关键词】** 钇-90; 放射栓塞; 肝细胞性肝癌

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2018)-09-0902-07

**Yttrium-90 radioembolization versus chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. A series review of radioembolization with yttrium-90 microspheres (part VI)** CHEN Bin, JIA Zhongzhi, XIE Shuangshuang, WANG Weiping. West China Hospital, Sichuan University, Center of Infectious Diseases, 610041; No. 2 People's Hospital of Changzhou, Nanjing Medical university, Department of interventional Radiology, 213003; Tianjin First Center Hospital, Department of Radiology, 300192; Mayo Clinic, Department of Radiology, 32224

Corresponding author: Weiping Wang E-mail: wang.weiping@mayo.edu

**【Abstract】 Objective** To compare the efficacy and side effects of transarterial yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) microspheres radioembolization (TARE) and conventional transarterial chemoembolization (TACE) in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The literature search was conducted from January 2000 to March 2017 in Medline, Web of Science, the Cochrane Controlled Trial Register (CENTRAL) and the EMBASE.com. The database was retrieved and additional manual search for relevant literature. The patients were divided into two groups based on the treatment, TARE vs TACE. The overall survival rate, one-year progression-free survival rate (PFS), the response rate of tumor treatment and the incidence of serious complications were retrieved and the meta-analysis was performed. **Results** Of the 10 articles enrolled, 8 were observational studies and 2 were randomized controlled clinical trials. There were a total of 1572 patients included in this study, 488 in the TARE group and 1084 in the TACE group. The random effects model analysis was performed, showing TARE is better in one-year PFS ( $\text{RR}=1.26, 95\% \text{ CI: } 1.05, 1.51, P=0.01$ ) and overall three-year overall survival ( $\text{RR}=3.08, 95\% \text{ CI: } 1.86, 5.12, P<0.0001$ ) than that in TACE group; however, the one-year overall survival rate, tumor response rate and serious

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.09.022

作者单位: 610041 成都 四川大学华西医院感染性疾病中心(陈 斌);南京医科大学附属常州市第二人民医院介入血管科(贾中芝);天津市第一中心医院放射科(谢双双);美国梅奥诊所放射科(王维平)

通信作者: 王维平 E-mail: wang.weiping@mayo.edu

complication rate were not significantly different between TARE and TACE groups. **Conclusion** TARE can significantly improve the one-year progression-free survival rate and three-year overall survival rate of patients with unresectable liver cancer when compare to TACE. The incidence of serious complications for patients who received TARE treatment was lower than that TACE despite there was no statistical significance. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 902-908)

**【Key words】** yttrium-90; radiation embolism; hepatocellular carcinoma

肝细胞性肝癌(HCC)是全球范围最常见的恶性肿瘤,其发病率呈逐年升高的趋势。传统的经肝动脉灌注化疗栓塞(TACE)是无法手术切除的 HCC 患者最常用的治疗选择,且被证实是可延长患者生存时间的局部治疗手段。钇-90( $^{90}\text{Y}$ )经动脉放射栓塞(transarterial radioembolization, TARE)是近 20 年来在欧美国家应用广泛的治疗中晚期 HCC 患者的微创方法<sup>[1]</sup>。 $^{90}\text{Y}$ 微球通过肝动脉给药到达靶组织,其发射的高能量  $\beta$  射线杀伤局部肝癌细胞,从而达到内照射的作用。越来越多的临床实践证实 TARE 不仅可以取得与 TACE 类似的疗效,其不良反应还明显小于 TACE<sup>[1]</sup>。更重要的是, TARE 通常为单次治疗,失败后不影响采取其它的治疗方法,包括 TACE 治疗<sup>[2-7]</sup>。本研究通过系统对比分析,以期全面认识 TARE 治疗不可切除 HCC 的有效性及安全性。

## 1 材料与方法

### 1.1 文献收集

本研究通过以下数据库进行文献筛选: Pubmed、Web of Science、Cochrane Controlled Trial Register(CENTRAL)和 EMBASE。检索时间为 2000 年 1 月至 2017 年 3 月。有关  $^{90}\text{Y}$  的英文检索词包括: Yttrium-90、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{90}\text{Y}$ -radioembolization、transarterial radioembolization、TARE、selective internal radiation therapy、SIRT。有关 cTACE 的英文检索词包括 chemoembolization、transarterial chemoembolization、TACE。有关 HCC 的相关英文检索词主要包括: hepatocellular carcinoma、HCC、Liver cancer。将以上结果进行“AND”逻辑运算得到初步结果。对符合纳入标准的临床研究以及相关的综述文献进行手动筛选,以避免遗漏符合标准的临床研究。

### 1.2 纳入排除标准

纳入标准: ①文献必须包含比较 TARE 与 TACE 两者在不可切除 HCC 中的疗效; ②研究方法包括随机对照临床试验、前瞻性非随机对照研究、回顾性对照研究。排除标准: ①使用非商品化的  $^{90}\text{Y}$  或  $^{90}\text{Y}$  微球产品; ②重复文献, 对于有数据重复的文

献, 选取样本量最大或信息最为详细的文献; ③无法提取相关数据或数据不完整的文献。

### 1.3 原始数据提取

对纳入的文献由 2 名独立研究人员进行文献数据提取及质量评分, 如双方有异议, 经由第 3 人协商解决。依照 Newcastle-Ottawa Scale(NOS)文献质量评价量表标准对观察性文章进行质量评估, 以 Cochrane 质量评价体系对 RCT(randomized controlled trial)进行质量评估。对纳入的文章进行数据提取, 内容包括作者、发表年份、文献类型、国家、样本量、性别、Child-pugh 分级、BCLC 分级、肿瘤反应率、以及 1、3 年总体生存率、并发症, 数据合并后根据治疗方法将患者分为 TARE 组和 TACE 组。

### 1.4 定义

1.4.1 总生存率(OS) 患者在接受  $^{90}\text{Y}$  微球栓塞治疗后直接或间接死于 HCC 的患者数, 与疾病是否进展无关, 可以用 6 个月、1 年、3 年、5 年生存率表达。

1.4.2 1 年疾病无进展生存率(PFS) 进展定义为肿瘤大小较前增加 20%、动脉期肿瘤强化部分增加 25%、门静脉癌栓形成、出现新的病灶或者肝外转移。无进展指患者无上述任何进展的情况发生, 且患者存活, 包括完全缓解(CR), 即靶病灶完全消失; 部分缓解(PR), 即靶病灶最大直径缓解的总和大于 30%; 病灶稳定(SD), 即靶病灶最大直径缓解的总和小于 30%, 或肿块增加小于 20%。

1.4.3 肿瘤治疗反应率 定义为客观反应率, 包括 CR 和 PR。评判  $^{90}\text{Y}$  微球放射栓塞治疗后肝脏恶性肿瘤反应大多采用改良实体瘤反应评价标准法(mRECIST)<sup>[7]</sup>。

1.4.4 严重并发症 按照美国介入放射协会指南, 并发症共分为 A~F 6 个等级。严重并发症是指 3 级及以上的并发症, 即需要治疗或收住院<sup>[8]</sup>。

### 1.5 统计学方法

采用 Revman5.3 统计软件对不同研究结果的原始数据进行收集、合并以及统计分析, 即 meta-analysis(荟萃分析)。由于大部分文献为非随机对照研究, 我们采用随机效应模型分析, 可最大程度地

减小研究间异质性对荟萃分析结果的影响。计算各研究及合并数据的 RR 值及其 95%CI, 绘制森林图, 显示各研究结果及其特征。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献基本数据分析

经过筛选, 共有 10 篇符合标准的临床研究文献纳入该系统性综述及荟萃分析<sup>[9-18]</sup>。2 篇研究为随

机对照临床试验, 8 篇为非随机对照试验。纳入的 10 篇共计有 1 572 例患者(男 1 222 例, 女 350 例), TARE 组 488 例, TACE 组 1 084 例(表 1)。共有 8 篇研究包含了 Child-Pugh 分级信息, 其中纳入的 Child-Pugh A 级患者为 68%(484/711)。9 篇文献可获取中位生存时间, 表 1 显示的 TARE 组中位生存时间范围为 6.0~41.2 个月, TACE 组为 6.0~19.2 个月。纳入文献的总体观察性研究质量为中高级, 而随机对照研究总体质量属于中低级(表 2)。

表 1 纳入文献基本情况(TARE 与 TACE)

作者及发表年份	研究设计类型	纳入患者/例	年龄/岁	性别(男性)	术前 Child-Pugh 评分 A/B 级百分比	BCLC 分级 (A : B : C : D)	生存时间中位时间/月 (95%CI)
Salem(2016)	随机对照临床试验	24/21	62/64	17/16	12 : 12/15 : 6	18 : 6 : 0 : 0/17 : 4 : 0 : 0	17.7/18.6
Kolligs(2015)	随机对照临床试验	13/15	65.8/66.7	11/13	12 : 1/13 : 2	5 : 5 : 3 : 0/4 : 8 : 3 : 0	—
She(2014)	病例对照研究	16/16	55/62.5	15/13	15 : 1/14 : 2	—	19.9/14.0
El Fouly (2014)	病例对照研究	44/42	66.1/58.3	36/38	37 : 7/33 : 9	—	16.4(7.9~25.3)/18(12.1~25.5)
Moreno-Luna (2013)	病例对照研究	61/55	64/66	49/43	53 : 8/44 : 11	23 : 13 : 19 : 0/12 : 34 : 14 : 0	15.1/14.4
Salem(2011)	病例对照研究	123/122	66/61	87/102	67 : 54/67 : 53	43 : 65 : 13 : 2/47 : 61 : 12 : 2	17.2/17.5
Lance(2011)	病例对照研究	38/35	63/61	33/28	31 : 7/24 : 11	—	8.0(1.9~14.1)/10.3(8.9~11.8)
Kooby(2010)	病例对照研究	27/44	58.7/61	23/36	—	—	6.0(0~42)/6.0(0~53)
Carr(2010)	队列研究	99/691	—	70/518	—	—	11.5(8~16)/8.5(8~10)
Lewandowski (2009)	病例对照研究	43/43	68/65	38/36	24 : 19/23 : 18	0 : 34 : 9 : 0/0 : 37 : 4 : 2	41.2/19.2

注: “—”文献未提及

表 2 文献质量评价

作者	患者选择	可比较性	结果	总体评分
观察性研究				
She(2014)	++	++	++	6
El Fouly(2014)	++	++	++	6
Moreno-Luna(2013)	++++	++	+++	9
Salem(2011)	++++	++	+++	9
Lance(2011)	+++	++	++	7
Kooby(2010)	+++	++	++	7
Carr(2010)	++	++	++	6
Lewandowski(2009)	++	++	++	6
随机对照临床试验	随机方法	分配方法	盲法	结果报道
Kolligs(2015)	2	1	0	1
Salem(2016)	1	1	0	1
				总体结果

### 2.2 OS 的荟萃分析

纳入文献中有 5 篇文献报道了两组患者 1 年 OS。这 5 篇文章总共纳入 303 例患者, TARE 组 143 例, 其中 84 例患者生存超过 1 年(58.7%); TACE 组 160 例, 其中 87 例患者生存超过 1 年(54.3%)。1 年总生存率 TARE 与 TACE 差异并无统计学意义(RR

=1.04, 95% CI: 0.86, 1.25,  $P=0.71$ )(图 1)。

纳入文献中有 3 篇文献报道了两组患者 3 年 OS。这 3 篇文章总共纳入 204 例患者, TARE 组 103 例, 其中 47 例患者生存超过 3 年(45.6%); TACE 组 101 例, 其中 15 例患者生存超过 3 年(14.8%)。TARE 组 3 年 OS 高于 TACE 组, 差异有显著统计学意义(RR = 3.08, 95% CI: 1.86, 5.12,  $P < 0.000 1$ ; 图 2)。

### 2.3 1 年 PFS 的荟萃分析

纳入文献中有 4 篇文献报道了两组患者接受治疗后 1 年 PFS 结果。这 4 篇文章总共纳入 403 例患者, TARE 组 203 例, 其中 115 例患者(56.5%)达到 1 年 PFS; TACE 组 200 例, 其中 87 例患者达到 1 年 PFS(43.5%)。TARE 组优于 TACE(RR = 1.26, 95% CI: 1.05, 1.51,  $P=0.01$ ; 图 3)。

### 2.4 肿瘤治疗反应率的荟萃分析

纳入文献中有 7 篇文献报道了两组患者接受治疗的实体肿瘤客观反应率。这 7 篇文章总共纳入 1 349 例患者, TARE 组 387 例, 其中 219 例患者对

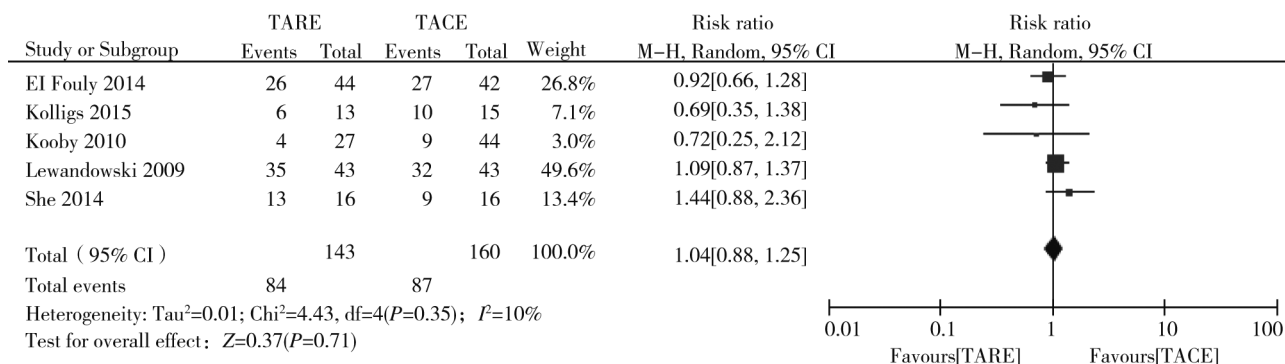


图 1 1 年期 OS 的荟萃分析结果

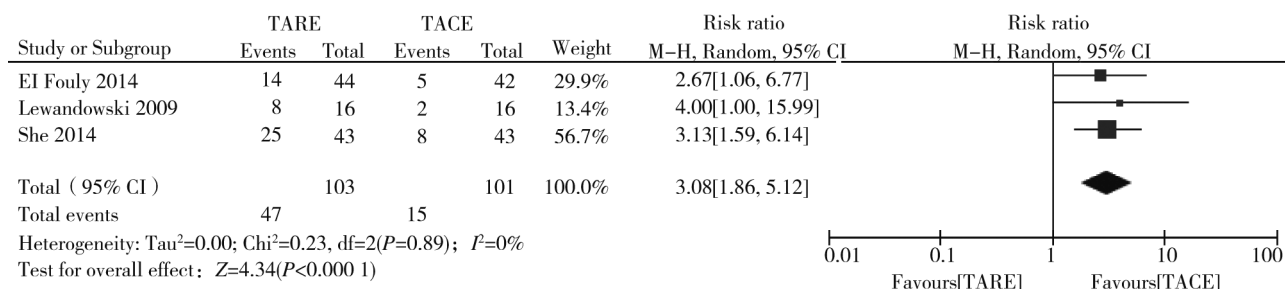


图 2 3 年 OS 的荟萃分析结果

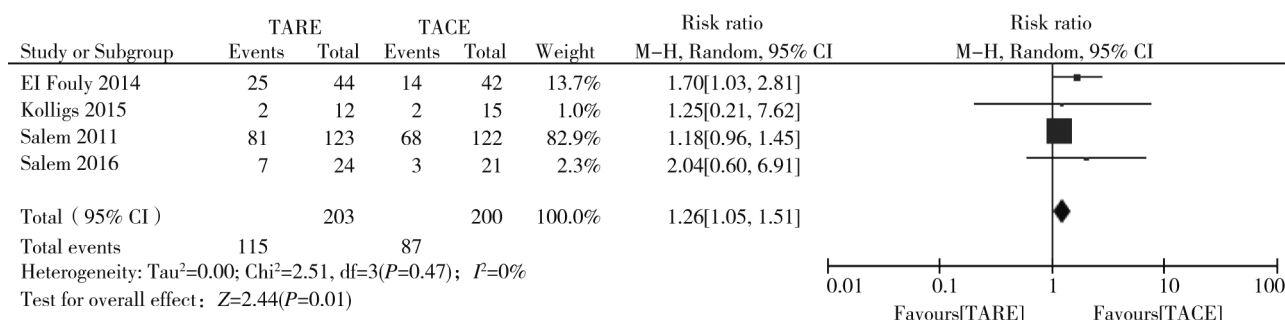


图 3 1 年 PFS 的荟萃分析结果

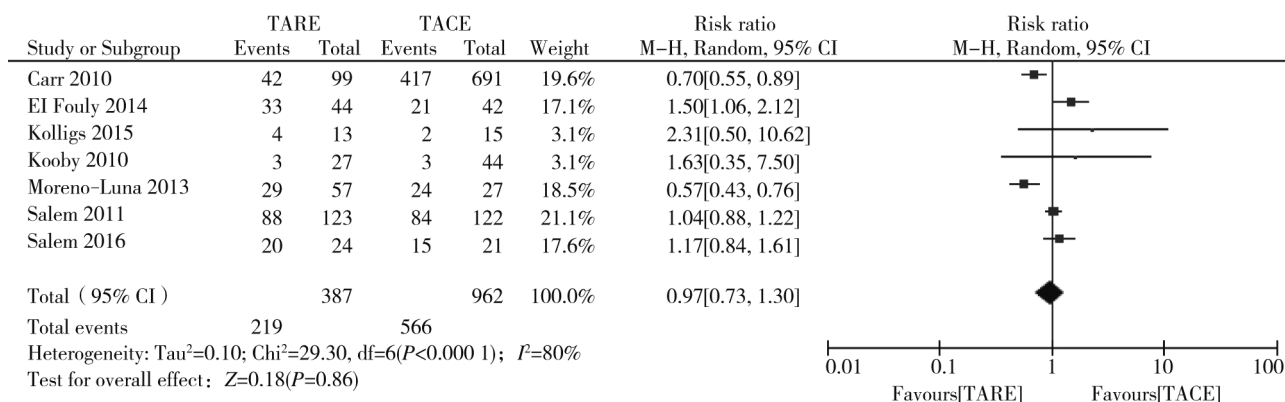


图 4 肿瘤治疗反应率的荟萃分析结果

治疗有反应(56.5%);TACE 组 962 例,其中 566 例患者对治疗有反应(58.8%)。两者在肿瘤治疗反应方面差异无统计学意义( $RR=0.97$ , 95%  $CI:0.73, 1.30$ ,  $P=0.86$ ;图 4)。

## 2.5 严重并发症发生率的荟萃分析

纳入文献中有 6 篇文献报道了两组患者的严

重并发症发生率。这 6 篇文章总共纳入 578 例患者,TARE 组 286 例,其中 74 例患者出现严重不良反应(25.8%);TACE 组 292 例,其中 104 例(35.3%)患者出现严重不良反应( $>C$  级)。虽然 TARE 组严重不良反应发生率低于 TACE 组,但两组差异并无统计学意义( $RR=0.76$ , 95%  $CI:0.44, 1.30$ ,  $P=0.32$ ;



图 5)。

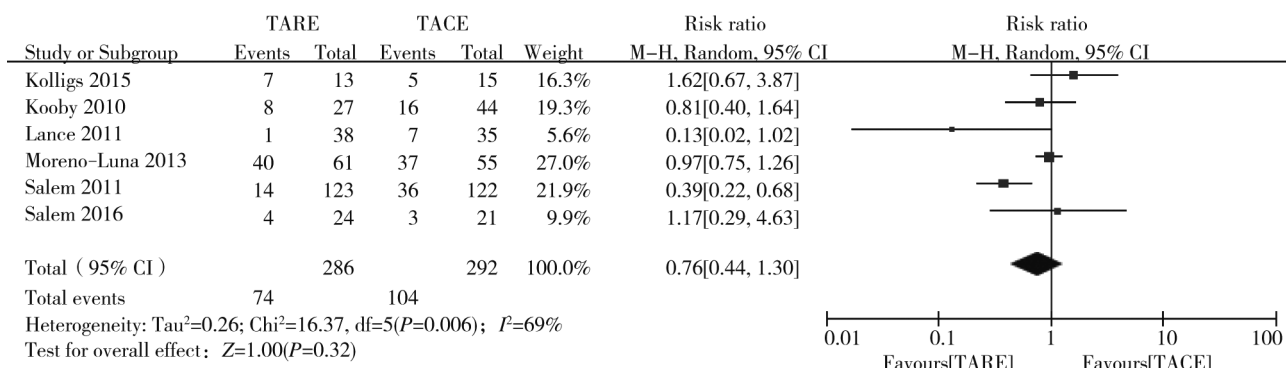


图 5 严重并发症发生率的荟萃分析结果

### 3 讨论

到目前为止,无论欧、美还是亚洲国家的临床指南都建议对早期 HCC 进行根治性治疗,包括外科手术、肝移植以及消融<sup>[19-20]</sup>。但是,有 70% 患者在确诊 HCC 时已是中、晚期而无法进行任何根治性治疗<sup>[21]</sup>。同时,大多数指南将 TACE 作为治疗手术不可切除,或巴塞罗那 HCC II 级和 II 级以上不可消融的中、晚期患者的方法(BCLC; stage B 和 C)<sup>[19,22-23]</sup>。有多个前瞻性随机临床试验已经证明,接受 TACE 患者,无论使用多柔比星或者顺铂,都要比单纯支持疗法的生存率要高<sup>[24-25]</sup>。同时,TACE 不仅能使部分患者降级而成功进行肝移植手术<sup>[26-28]</sup>,还可以延长患者等待肝移植的时间<sup>[29]</sup>。

自从美国食品药品监督管理局(FDA)于 1999 年批准 <sup>90</sup>Y 玻璃微球用于治疗 HCC 以来,<sup>90</sup>Y 微球放射栓塞已经成为治疗中、晚期患者的一种新的的重要手段。<sup>90</sup>Y 放射栓塞技术是采用动脉插管的方法将带有 <sup>90</sup>Y 核素的玻璃或树脂微球选择性地灌注到肿瘤组织,通过内照射对肿瘤细胞产生杀伤作用<sup>[30-31]</sup>。<sup>90</sup>Y 微球在治疗 HCC 中越来越受到医患的关注,无论是中、晚期患者,还是对于刚刚超过手术或肝移植临界较早期的患者都取得了较为明显的效果<sup>[32]</sup>。其有效性和安全性被越来越多的研究证实<sup>[6,9]</sup>。我们进行荟萃分析的主要目的是为了比较 TARE 与 TACE 在治疗 HCC 当中的有效性和安全性。

本研究所纳入的文章有 2 篇为随机对照临床试验研究,其余研究为非随机对照试验。其中有 3 篇文章报道了 3 年期患者总体生存率,共纳入 204 例患者,TARE 组 103 例患者,其中 47 例患者生存超过 3 年(45.6%);TACE 组 101 例患者中仅 15 例患者生存超过 3 年(14.8%)。另外有 4 篇文章报道了患者 1 年期 PFS。TARE 组 203 例患者,其中 115 例患者达到 1 年期肿瘤 PFS(56.5%);TACE 组 200 例

患者,其中 87 例患者达到 1 年期 PFS(43.5%)。经荟萃分析发现,TARE 的 1 年肿瘤 PFS 以及 3 年 OS 都明显优于 TACE。这一结果的意义在于,任何治疗肿瘤手段的最终目的在于控制肿瘤的生长和延长患者的总体生存时间,因而,TARE 可以作为 1 种新的治疗中晚期 HCC 患者的手段。同时,TARE 的优势可以为部分符合肝移植条件的患者赢得更多的时间。Lewandowski 等<sup>[18]</sup>将 TARE 和 TACE 两种方法对肿瘤进行降级的有效性进行了比较。在总共 86 例患者中(每组各 43 例),TARE 将 T3 转化为 T2 的降级率为 58%,而 TACE 为 31%;同时,TARE 的总生存率为 41.6 个月,而 TACE 为 19.2 个月( $P=0.008$ )。

然而,Xing 等<sup>[33]</sup>曾对 TACE 和 TARE 进行了系统分析报道,研究结果表明 TACE 与 TARE 治疗 HCC 的有效性和生存率差异无统计学意义。需要注意的是,接受 <sup>90</sup>Y 微球治疗的患者往往在 TACE 失败后作为补救治疗手段,因而临床上存在低估 <sup>90</sup>Y 的有效性和生存率的倾向。

HCC 合并门脉癌栓是公认预后不良的指标,通常也被认为是手术、肝移植或 TACE 的禁忌证。尽管 TARE 在晚期患者中的疗效有限,但其不受是否合并有门脉癌栓的限制。Salem 等<sup>[6]</sup>对 291 例接受 TARE 治疗的患者进行了对照研究,发现 Child-Pugh A 级的患者无论是否有门脉癌栓都可以从 TARE 治疗中获益,但 Child-Pugh B 级合并有门脉癌栓的患者则预后不良,其平均生存期仅为 5.6 个月。

本分析结果显示,286 例接受 TARE 治疗患者出现严重不良反应的发生率为 25.8%;而 292 例接受 TACE 治疗者出现严重不良反应率为 35.3%。大量文献和临床经验表明,TARE 的毒性反应明显低于 TACE,因而在欧美国家作为日间手术,术后不需要入院观察和治疗<sup>[14-15]</sup>。Kooby 等<sup>[16]</sup>按照国立癌症研究院的毒性标准对 44 例接受 TACE 和 27 例接

受 TARE 进行比较,发现TACE 所产生的毒性反应远远高于 TARE,尤其是血液学方面的毒性作用只发生于 TACE 治疗的患者。Salem 等<sup>[14]</sup>报道接受TACE 治疗的患者其腹痛和转氨酶异常的发生率明显高于 TARE。值得注意的是,TARE 并没有引起更多的不良反应,也没有治疗相关的死亡病例发生,所以其安全性也不亚于 TACE。

本研究纳入了所有比较 TARE 与 TACE 治疗不可切除 HCC 的相关文献,纳入的患者样本量较大,统计结果具有一定的证据强度。但本研究也同时具有以下不足:①同时纳入观察性研究与随机对照研究进行荟萃分析可能使得研究间异质性加大;②两篇随机对照临床试验纳入的样本量较小,证据强度不够;③主要研究在美国进行,其他国家尚缺乏相关研究。为了解决以上问题,我们采用了随机模型进行荟萃分析,以尽可能地减小研究间异质性对荟萃结果的影响。

综上所述,相较于 TACE,TARE 可显著提高不可切除 HCC 患者 1 年 PFS 以及 3 年 OS,且并未显著增加患者严重并发症的发生率。因而,TARE 是治疗中晚期 HCC 的一种有效和安全的方法。希望未来有更为长期的随机对照临床试验,以进一步证实 TARE 是否可以确切提高不可切除 HCC 患者的中长期生存率。

#### [参 考 文 献]

- [1] Miller FH, Keppke AL, Reddy D, et al. Response of liver metastases after treatment with yttrium-90 microspheres: role of size, necrosis, and PET[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 188: 776-783.
- [2] Keppke AL, Salem R, Reddy D, et al. Imaging of hepatocellular carcinoma after treatment with yttrium-90 microspheres[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 188: 768-775.
- [3] Jiao LR, Szyszko T, Al-Nahhas A, et al. Clinical and imaging experience with yttrium-90 microspheres in the management of unresectable liver tumours[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33: 597-602.
- [4] Kulik L, Vouche M, Koppe S, et al. Prospective randomized pilot study of <sup>90</sup>Y +/- sorafenib as bridge to transplantation in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2014, 61: 309-317.
- [5] Golfieri R, Bilbao JI, Carpanese L, et al. Comparison of the survival and tolerability of radioembolization in elderly vs. younger patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2013, 59: 753-761.
- [6] 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: 52-64.
- [7] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST(mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30: 52-60.
- [8] Cardella JF, Kundu S, Miller DL, et al. Society of interventional radiology clinical practice guidelines[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2009, 20(7 Suppl): S189-S191.
- [9] Salem R, Gordon AC, Mouli S, et al. <sup>90</sup>Y radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2016, 151: 1155-1163.
- [10] Kolligs FT, Bilbao JI, Jakobs T, et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2015, 35: 1715-1721.
- [11] El Fouly A, Ertle J, El Dorry A, et al. In intermediate stage hepatocellular carcinoma: radioembolization with yttrium 90 or chemoembolization?[J]. *Liver Int*, 2015, 35: 627-635.
- [12] She WH, Cheung TT, Yau TC, et al. Survival analysis of transarterial radioembolization with yttrium-90 for hepatocellular carcinoma patients with HBV infection[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2014, 3: 185-193.
- [13] Moreno-Luna LE, 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: 714-723.
- [14] Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140: 497-507.
- [15] Lance C, McLennan G, Obuchowski N, et al. Comparative analysis of the safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization and yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2011, 22: 1697-1705.
- [16] Kooby DA, Egnatashvili V, Srinivasan S, et al. Comparison of yttrium-90 radioembolization and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21: 224-230.
- [17] Carr BI, Kondragunta V, Buch SC, et al. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and Yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study[J]. *Cancer*, 2010, 116: 1305-1314.
- [18] Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9: 1920-1928.
- [19] Khan AS, Fowler KJ, Chapman WC. Current surgical treatment strategies for hepatocellular carcinoma in North America[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 15007-15017.
- [20] European Association for the Study of the Liver, European

- Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL - EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 56: 908-943.
- [21] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. Lancet, 2012, 379: 1245-1255.
- [22] Abdel-Rahman O, Elsayed ZA. Combination trans arterial chemoembolization (TACE) plus sorafenib for the management of unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review of the literature[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58: 3389-3396.
- [23] Fong ZV, Tanabe KK. The clinical management of hepatocellular carcinoma in the United States, Europe, and Asia: a comprehensive and evidence-based comparison and review[J]. Cancer, 2014, 120: 2824-2838.
- [24] Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2002, 359: 1734-1739.
- [25] Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2002, 35: 1164-1171.
- [26] Yao FY, Kerlan RK, Hirose R, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis[J]. Hepatology, 2008, 48: 819-827.
- [27] Ravaoli M, Grazi GL, Piscaglia F, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria[J]. Am J Transplant, 2008, 8: 2547-2557.
- [28] Chapman WC, Doyle M, Stuart JE, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation[J]. Ann Surg, 2008, 248: 617-624.
- [29] Kim WR, Stock PG, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2011 annual data report: liver[J]. Am J Transplant, 2013, 13 (Suppl 1): 73-102.
- [30] Vente MA, Wondergem M, van der Tweel I, et al. Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured meta-analysis[J]. Eur Radiol, 2009, 19: 951-959.
- [31] Murthy R, Kamat P, Nunez R, et al. Radioembolization of yttrium-90 microspheres for hepatic malignancy[J]. Semin Interv Radiol, 2008, 25: 48-57.
- [32] Sangro B, Inarrairaegui M, Bilbao JJ. Radioembolization for hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 56: 464-473.
- [33] Xing MZ, Kokabi N, Camacho JC, et al. <sup>90</sup>Y radioembolization versus chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: an analysis of comparative effectiveness[J]. J Compar Effect Res, 2013, 2: 435-444.

(收稿日期:2018-01-10)

(本文编辑:俞瑞纲)