

- (5):442-456.
- [31] MENG Y, HEYBROCK S, NECULAI D, et al. Cholesterol handling in lysosomes and beyond [J]. Trends Cell Biol, 2020, 30 (6):452-466.
- [32] GUO X, ZHOU S, YANG Z, et al. Cholesterol metabolism and its implication in glioblastoma therapy [J]. J Cancer, 2022, 13 (6):1745-1757.
- [33] DAVIS OB, SHIN HR, LIM CY, et al. NPC1-mTORC1 signaling couples cholesterol sensing to organelle homeostasis and is a targetable pathway in niemann-pick type C [J]. Dev Cell, 2021, 56 (3):260-276.
- [34] ECKHARDT C, SBIERA I, KREBS M, et al. High expression of sterol-O-acyl transferase 1 (SOAT1), an enzyme involved in cholesterol metabolism, is associated with earlier biochemical recurrence in high risk prostate cancer [J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2022,25(3):484-490.
- [35] LEE YJ, OH JE, LEE SH. Arctigenin shows preferential cytotoxicity to acidity-tolerant prostate carcinoma PC-3 cells through ROS-mediated mitochondrial damage and the inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 505(4):1244-1250.
- [36] KOU Y, GENG F, GUO D. Lipid metabolism in glioblastoma: from de novo synthesis to storage [J]. Biomedicines, 2022, 10 (8):1943.
- [37] GENG F, CHENG X, WU X, et al. Inhibition of SOAT1 suppresses glioblastoma growth via blocking SREBP-1-mediated lipogenesis [J]. Clin Cancer Res, 2017,23(8):2127.
- [38] HAN M, WANG S, YANG N, et al. Therapeutic implications of altered cholesterol homeostasis mediated by loss of CYP46A1 in human glioblastoma [J/OL]. EMBO Mol Med, 2020, 12 (1) : e10924.DOI:10.15252/emmm.201910924.
- [39] PIKULEVA IA, CARTIER N. Cholesterol hydroxylating cytochrome P450 46A1: from mechanisms of action to clinical applications [J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 696778. DOI: 10.3389/fnagi.2021.696778.
- [40] GAIST D, HALLAS J, FRIIS S, et al. Statin use and survival following glioblastoma multiforme [J]. Cancer Epidemiol, 2014, 38 (6):722-727.
- [41] QAYED M, CASH T, TIGHIOUART M, et al. A phase I study of sirolimus in combination with metronomic therapy (CHOAnome) in children with recurrent or refractory solid and brain tumors [J/OL]. Pediatr Blood Cancer, 2020,67(4):e28134. DOI:10.1002/pbc.28134.
- (收稿日期:2022-07-21,修回日期:2022-09-21)

引用本文:陈理丹,姚沛,段华新.合并大血管侵犯的原发性肝细胞癌病人外放射治疗进展[J].安徽医药,2024,28(1):16-21.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.01.004.

◇综述◇



合并大血管侵犯的原发性肝细胞癌病人外放射治疗进展

陈理丹,姚沛,段华新

作者单位:湖南师范大学附属第一医院、湖南省人民医院肿瘤科,湖南 长沙410000

通信作者:段华新,男,主任医师,硕士生导师,研究方向胆管综合治疗,Email:317102912@qq.com

摘要 原发性肝细胞癌(HCC)病人确诊时常发现合并大血管侵犯(MVI),如门静脉瘤栓(PVTT)、肝静脉瘤栓(HVTT)及下腔静脉瘤栓(IVCTT)等。而大血管侵犯常预示着病人预后欠佳。目前可供选择的治疗方式多样,但缺少对伴有大血管侵犯的HCC治疗的专家共识。随着外放射治疗技术的发展,外放射治疗已成为HCC合并大血管侵犯的重要治疗手段之一。因此,现针对外放射治疗在合并大血管侵犯的肝细胞癌中的应用情况进行总结,以期合并大血管侵犯的肝癌病人提供更多的治疗选择。

关键词 癌,肝细胞; 放射疗法,调强适形; 质子疗法; 门静脉瘤栓; 肝静脉瘤栓

Progress of external radiation therapy for patients with hepatocellular carcinoma complicated with macrovascular invasion

CHEN Lidan,YAO Pei,DUAN Huaxin

Author Affiliation:Department of Oncology, Hunan Provincial People's Hospital, The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha, Hunan 410000, China

Abstract Patients with primary hepatocellular carcinoma (HCC) often have macrovascular invasion (MVI), such as portal vein tumor thrombus (PVTT), hepatic vein tumor thrombus (HVTT), and inferior vena cava tumor thrombus (IVCTT). MVI often predicts a poor prognosis for patients. Various treatment options are currently available, but there is a lack of expert consensus on the management of HCC with MVI. With the development of external radiotherapy technology, external radiotherapy has become an important treatment method for HCC complicated with MVI. Therefore, the application of external radiation therapy in HCC with MVI is summarized, in or-

der to provide more treatment options for HCC patients with MVI.

Keywords Carcinoma, hepatocellular; Radiotherapy, intensity-modulated; Proton therapy; Portal vein tumor thrombus; Hepatic vein tumor thrombus

原发性肝细胞癌(HCC)是世界上第六大常见恶性肿瘤,癌症病死率排第三位^[1]。在我国,肝癌发病率与病死率均较高。而肝癌伴随大血管侵犯(MVI)可以促进肝内肿瘤的扩散,导致疾病进展、早期治疗失败及肝功能恶化,因此肝癌合并大血管侵犯意味着更差的预后和更晚的分期。HCC病人门静脉瘤栓(PVTT)发生率约为44.0%~62.2%,肝静脉瘤栓(HVTT)发生率约为1.4%~4.9%,下腔静脉瘤栓(IVCTT)或右心房瘤栓(RAT)发生率约为3%~4%,伴有PVTT的HCC病人在不接受治疗的情况下其中位生存期仅为2.7个月^[2]。Mähringer-Kun等^[3]对1 310例西方HCC病人进行了回顾性队列分析,其中519例伴有大血管侵犯,合并HVTT病人生存期为6.5个月,合并PVTT伴或不伴HVTT病人生存期为5个月。PVTT及HVTT均为HCC病人预后不良的独立危险因素。但目前缺少对伴有大血管侵犯的HCC病人治疗的专家共识,可选择的治疗方法包括:手术治疗,肝动脉化疗栓塞(TACE),放射治疗(, RT),全身系统治疗等^[4-5]。回顾性研究表明手术治疗与TACE及索拉非尼相比能显著延长病人生存期^[6]。然而手术治疗仅限于肝功能良好Child-Pugh A级、原发病灶可切除、PVTT I~II型^[7]、ECOG PS 0~1分的病人^[8]。Child-Pugh B级的I~II型及III~IV型的病人接受TACE治疗则可能会面临肝脏缺血坏死和肝功能衰竭的风险^[9-10]。

近年来,随着调强适形放疗(IMRT)、三维适形放射治疗(3D-CRT)和立体定向放射治疗(SBRT)等新技术的发展,外放射治疗在HCC合并大血管侵犯的治疗中处于重要地位,逐渐成为HCC合并大血管瘤栓的重要治疗方式之一。因此本研究主要分析外放射治疗在合并大血管侵犯的HCC病人中的疗效及安全性。

1 单独外放射治疗

针对HCC合并大血管侵犯的研究表明外放射治疗占据较重要的地位。Lee等^[11]纳入19例接受如3DCRT, IMRT, SBRT等放疗的HCC合并IVCTT的病人,其中位随访时间为8.1个月,中位总生存期(OS)为9.4个月,1年总生存率为37.1%。放疗对IVCTT的总缓解率(ORR)为84.2%,局部控制率(LC)为89.4%。放疗最常见不良反应为1~2级胃肠道反应(26.3%)和转氨酶升高(68.4%)。另一小样本回顾性研究分析了18例合并PVTT的肝癌病人接

受放疗的临床疗效,4周后评估疗效,其ORR为22.2%,DCR为94.4%。放疗急性损伤均可耐受^[12]。有研究回顾分析了160例合并PVTT的HCC病人接受3D-CRT、IMRT、体积调制放射治疗和SBRT的临床疗效,其中位OS为8.3个月,1年和2年生存率分别为39.6%和17.1%,总体应答率为74%。安全性上,无3~4级急性或晚期胃肠道毒性以及治疗相关性死亡的发生。多因素分析结果显示:肿瘤大小、总体反应和放射剂量都是影响OS的重要预后因素^[13]。

一项回顾性分析对比了3D-CRT和肝切除治疗在合并PVTT的HCC的安全性和有效性,其中134例病人接受3D-CRT治疗,189例接受肝切除术。3D-CRT组和HR组的1、2、3年总生存率分别为54%、62%、33%和47%、18%和43%($P=0.003$)。亚组分析结果显示,I型PVTT病人HR组生存优于RT组,II型PVTT病人中两组疗效相当,在III型PVTT病人中,RT组疗效优于HR组($P=0.041$)^[14]。一项包含29例病人的回顾性研究显示:SBRT的1年LC率、无进展生存率和总生存率分别为95.0%、53.4%和60.0%。其中有15例病人出现病情进展,中位疾病进展时间为2个月,3级不良发生率不到5%,最常见的毒副反应是淋巴细胞减少^[15]。我国研究者回顾性分析了80例合并PVTT的肝癌病人接受SBRT治疗的临床资料,中位OS为11.5个月;3、6、12个月生存率分别为92.5%、74.5%、47.5%^[16]。由于放疗技术的多样,研究者开始比较不同放疗技术之间的优劣性。研究表明不同的放射疗法之间的疗效似乎并无明显差别^[17]。一研究纳入44项临床试验,共3 730例病人的Meta分析结果显示:常规放疗组和SBRT组的1年生存率分别为45.3%和44.9%($P=0.002$)^[18]。荟萃分析结果显示常规放疗与SBRT相比在1年及2年生存率上差异无统计学意义,但SBRT的ORR显著优于常规放疗,其ORR分别为72.7%与50.4%($P=0.004$)^[19]。另一荟萃分析结果同样表明3D-CRT与SBRT在治疗合并PVTT的肝癌病人时其1年生存期差异无统计学意义^[20]。

除上述提到的目前较常用的放疗技术,质子放疗及碳离子放疗相较于高能光子和电子线可以在保证肿瘤组织照射量的前提下,最大程度地减轻正常肝组织和周围组织的放疗损伤,由此引起了研究者的关注。回顾性研究表明质子治疗在不可切除的HCC的中位PFS可达36个月^[21]。II期研究结果表明

质子放疗在44例晚期肝癌病人(其中15例病人合并血管侵犯)中的2年局控率为94.8%,中位PFS为13.9个月,中位OS长达49.9个月。安全性上,仅1例病人出现3级血小板减少症^[22]。另一小样本临床研究也表明质子放疗可延长合并PVTT的肝癌病人的生存期^[23]。日本一I/II期临床研究在进行剂量递增试验后将52.8 Gy/4f作为碳离子放疗的标准分割剂量进行II期试验,II期研究共纳入44例病人,BCLC C期占66%,结果表明,其1、3、5年LC率分别为97.8%、95.5%和91.6%,中位OS为38.3个月^[24]。一系统回顾和Meta分析研究对比了带电粒子束放疗(CPT)与常规放疗和SBRT之间的疗效及安全性,CPT组LC、PFS、OS及早期和晚期不良反应发生率均明显优于常规放疗组,CPT组在PFS、5年OS率及晚期不良反应发生率优于SBRT组,LC及早期不良反应发生率两者相当^[25]。德国海德堡大学医院及上海质子重离子中心均在探索重离子放疗在肝癌中的最大耐受剂量、毒性及效果(NCT01167374、NCT02802124)。TOMO治疗由于其在放射剂量的分布和病灶定位的精准度方面具有突出的技术优势,尤其是在解剖结构复杂、病变范围较大及多病灶的恶性肿瘤中具有一定治疗优势而被关注,与调强放疗相比,其能提高巨块型肝癌病人的近期疗效,ORR分别为81.4%和41.9%,并能显著降低肿瘤标志物水平^[26]。但目前其在肝癌中的应用较少大多用于肺癌^[27]、乳腺癌^[28]和前列腺癌^[29]的治疗中,已发表的结果表明TOMO治疗的早期和远期放疗不良反应均控制良好,很少有≥3级以上放疗毒性的发生。

外放射治疗是治疗肝癌合并大血管侵犯的一种安全可行的局部治疗方法,具有良好的肿瘤控制性和可接受的毒性,而具体选择哪种外放射治疗方式需要依据病人和医院的具体情况,而且也需要更多的前瞻性研究来佐证外放射治疗在肝癌合并大血管侵犯病人中的疗效。

2 外放射治疗联合手术治疗

根据BCLC分期,分期为C期的病人常被认为是肝切除手术的禁忌证^[30]。我国2021年肝癌合并门静脉癌栓诊疗指南^[31]认为卫健委分期Ⅲa期病人经过严格筛选也可行手术治疗。Torzilli等^[32]开展的回顾性研究共分析了2 046例接受肝切除术病人的临床资料,BCLC C期病人297例,合并大血管侵犯的病人275例,其1、3、5年生存率为76%、49%和38%,1、3、5年无病生存率为46%、28%和18%。因此,Torzilli等^[32]认为BCLC C期并不能作为肝切除手术的禁忌证,但这一观点并没有得到广泛认同。不论手术在合并大血管侵犯病人中的地位如何,外放射治疗与手

术治疗的相结合的确能为这部分病人带来生存获益。

一项回顾性研究共纳入149例接受外放射治疗的HCC合并PVTT病人,其中位OS为9.4个月,对放疗有应答的病人中位OS显著长于无应答的病人,分别为25.6个月和7.2个月。其中有4例PVTT达CR的病人接受肝移植术,并获得长时间的无病生存^[33]。目前,放射治疗确实被认为是肝移植前的桥接治疗^[34],但我们仍无法避免肝源短缺这一事实。因此,目前我们还是要将注意力放在放疗作为病人提供根治性手术切除的辅助治疗上来。日本一小样本前瞻性研究共纳入8例BCLC C期的肝癌病人,在接受术前SBRT后有6例病人接受根治性手术,术后病理结果显示有3例病人出现病理性CR,且放疗相关不良反应均可耐受^[35]。研究人员对比手术联合术前3D-CRT及单纯手术治疗对合并HVTT病人的疗效,研究结果显示:新辅助放疗组($n=82$)6、12、18、24个月OS率为89.0%、75.2%、43.9%和27.4%,单纯手术组为81.7%、43.1%、16.7%和9.4%, $P<0.001$ 。新辅助放疗组与单纯手术组6、12、18、24个月无病生存率分别为:56.9%、33.0%、20.3%和13.3%对比42.1%、14.9%、5.0%和3.3%, $P=0.009$ 。术前3D-CRT能显著提高病人的DFS及OS。安全性上,只有2例病人因放疗引起的肝脏毒性而被认为无手术机会^[36]。

外放射治疗除了为不可手术病人提供根治性手术治疗机会,将其作为术后辅助治疗也能明显提高病人的无病生存期和总生存期。回顾性研究结果显示,术后辅助IMRT组($n=29$)较对照组(术后仅接受抗病毒、营养支持等对照治疗, $n=30$)能明显延长病人的无复发生存期,中位RFS分别为41.77个月和10.26个月($P=0.006$),术后2年内的复发率分别为29.5%和63.9%。安全性上,病人不良反应轻微,没有出现不能耐受的不良反应导致治疗中断^[37]。东方肝胆医院同样探索了术后辅助IMRT在HCC合并PVTT病人中的疗效,结果显示术后辅助IMRT不仅能延长病人无病生存期,术后1、2、3年总生存期也明显优于对照组(IMRT组分别为76.9%、19.2%和11.5%,对照组分别为26.9%、11.5%和0, $P=0.005$)^[38]。

3 外放射治疗联合介入治疗

TACE作为合并PVTT的肝癌病人的主要治疗方式之一^[39-40],其中位生存时间为9个月,1、3年生存率分别为48%和18%^[41]。总体上来说,针对合并PVTT的病人来说手术治疗比TACE能获得更长的OS,特别是Vp0-3级的病人^[41]。但对于程式分型Ⅲ~Ⅳ型和Vp 4级的病人来说接受手术和TACE治疗的疗效欠佳。而外放射治疗刚好能弥补局部治疗的这一短板。

刘楚基、沈丽花^[42]对比了调化组(IMRT+TACE)($n=40$)及对照组(3D-CRT+TACE)($n=40$)治疗合并PVTT/IVCTT的肝癌病人中的疗效,结果显示:调化组和对照组 ORR 分别为 87.5% 和 67.5%, DCR 分别为 92.5% 和 82.5%, 24 个月生存率分别为 77.5% 和 52.5% ($P<0.05$)。3D-CRT 联合 TACE 较单纯 TACE 治疗能显著延长病人的生存期^[43]。对原发病灶实施 90Y 放射栓塞术,血管瘤栓进行 SBRT 外照射也是一种安全有效的改善合并大血管瘤栓的晚期肝癌病人预后的方法^[44]。Yoon 等^[45]开展了一前瞻性、随机对照研究, TACE 联合 RT 组 45 例, 索拉非尼组 45 例, 结果显示: TACE 联合 RT 组的中位 OS 明显高于索拉非尼组, 分别为 12.8 个月和 10.0 个月 ($P=0.04$)。另一随机对照、Ⅲ期临床研究也表明: 无论血管浸润程度如何(单侧或双侧受侵), 3D-CRT 联合 TACE 治疗组中位 PFS 优于索拉非尼治疗组 ($P<0.05$), 两组中位 OS 分别为 55 周和 43 周 ($P=0.04$)^[46]。另一回顾性研究共纳入 70 例合并 PVTT 的肝癌病人, 其中仅接受 SBRT 病人 20 例, 接受 SBRT+TACE 病人 46 例, 接受 SBRT+手术治疗病人 4 例。所有病人中位 OS 为 10.0 个月, 仅行 SBRT 组病人中位 OS 为 (3.0 ± 1.0) 个月, SBRT+TACE 治疗组中位 OS 为 (12.0 ± 1.6) 个月 ($P<0.001$)。接受手术治疗的 4 例病人的生存期分别为 4、13、15、15 个月^[47]。质子放疗与 TACE 治疗相结合时也可取得不错的疗效, 研究共纳入 46 例合并门静脉主干瘤栓的病人, 结果表明: 门脉瘤栓消失率为 45.6%, 门脉瘤栓缩小率为 47.9%, 中位 OS 为 17.6 个月^[48]。

与单独 TACE 比较, 外放射治疗联合 TACE 能有效改善肿瘤临床症状, 可进一步提高近期肿瘤控制率, 显著提升病人近远期生存率^[49]。值得注意的是, TACE 与外放射治疗联合应用时的顺序应根据病人的实际情况而定, 但二者的间隔时间不应超过 1 个月。

4 外放射治疗联合免疫或靶向治疗

目前, 分子靶向药物及免疫检查点抑制剂因其展现出的良好临床疗效, 在晚期肝癌病人中占重要地位。如经典的 SHARP 研究, 索拉非尼组纳入 299 例病人, 其中 BCLC C 期 244 例 (82%), 肉眼可见的血管侵犯 108 例 (36%), 索拉非尼组中位 PFS 为 5.5 个月, 中位 OS 为 10.7 个月^[50]。REFLECT 研究共纳入 954 例无法手术切除的肝癌病人, BCLC C 期占 79%, 仑伐替尼组和索拉非尼组中位 PFS 分别为 7.4 个月和 3.7 个月, 中位生存期为 13.6 个月和 12.3 个月^[51]。IMbrave150 研究中, 阿替利珠单抗+贝伐珠单抗组 ($n=336$) 中 BCLC C 期病人占 82%, 其临床疗效明显优于索拉非尼组^[52]。但针对合并大血管侵

犯的肝癌病人的全身系统治疗的前瞻性临床研究较少。一项多中心回顾性研究结果表明: 接受卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼的 63 例合并 PVTT 的肝癌病人中, ORR 为 44.0%, DCR 为 75.0%, 中位 PFS 为 11.8 个月, 中位 OS 为 14.8 个月, 其中合并Ⅲ型 PVTT 病人的 PFS 仅 5.0 个月, 中位 OS 仅 5.8 个月^[53]。

理论上来说, 外放射治疗与免疫检查点抑制剂之间可以产生协同作用。免疫检查点抑制剂的主要作用机制是阻断肿瘤细胞的免疫逃避, 促进 T 细胞的生长与增殖, 提高 T 细胞对肿瘤细胞的识别, 达到杀伤肿瘤的目的^[54]。放射治疗可杀伤肿瘤细胞, 诱导肿瘤抗原的释放, 激活多种转录因子和信号通路, 以及树突状细胞的成熟, 从而导致肿瘤特异性 T 细胞增殖和免疫介导的细胞毒性。放疗与免疫检查点抑制剂的联合可通过上调肿瘤细胞的主要组织相容性复合物和 FAS, 增强了 T 细胞对肿瘤的杀伤作用^[55]。而免疫检查点抑制剂也可以增强放射治疗的“远隔效应”^[56]。此外放射治疗虽然能取得不错的局部控制, 但许多病人会因远处转移而导致死亡, 因此放射治疗需与有效的全身治疗相结合。但是目前放疗与免疫检查点抑制剂联合应用的临床研究报道非常少。但是越来越多的研究人员开始探索二者联合治疗在晚期肝癌病人中的临床疗效及安全性, 如多伦多正在进行一项帕博利珠单抗联合 SBRT 作为晚期肝癌二线治疗的Ⅱ期临床研究 (NCT03316872), tremelimumab+durvalumab+放疗作为肝癌二线治疗或作为胆管癌二线及以上治疗的疗效及安全性的Ⅱ期临床研究正在招募中 (NCT03482102)。我国卡瑞利珠单抗+阿帕替尼+SBRT 在伴有 HVTT 的肝癌病人中的疗效及安全性的临床研究也正在进行中 (No. ChiCTR1900027102)。我们非常期待这些临床研究结果的发布。

5 小结与展望

外放射治疗在治疗合并大血管侵犯的肝癌病人展示出良好的抗肿瘤疗效, 适用范围广泛, 既可作为术后辅助治疗延长病人的无病生存期与总生存期, 也可作为姑息治疗手段延长病人的生存期, 且安全性良好。外放射治疗在合并其他局部治疗时具有协同作用, 但其在联合应用时的放疗剂量及治疗先后顺序暂无统一标准, 仍需大样本的前瞻性临床研究加以验证。外放射治疗虽然在晚期肝癌病人中可以取得较好的局部控制, 但无法避免远处转移的发生, 因此需要与有效的全身系统治疗相结合, 期待有更大样本、前瞻性随机对照临床研究来加以验证。随着放疗技术及设备的提升, 也期待新型放疗设备能为肝癌病人提供更高效安全的治疗

方案,从而提高肝癌病人的生存期。

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] LUO F, LI M, DING J, et al. The progress in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:635731. DOI: 10.3389/fonc.2021.635731.
- [3] MÄHRINGER-KUN A, MEYER FI, HAHN F, et al. Hepatic vein tumor thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma: prevalence and clinical significance[J]. *United European Gastroenterol J*, 2021, 9(5):590-597.
- [4] LI JH, YIN X, FAN WS, et al. Development of a prognostic scoring system for hepatocellular carcinoma patients with main portal vein tumor thrombus undergoing conventional transarterial chemoembolization: an analysis of 173 patients[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:671171. DOI: 10.3389/fonc.2021.671171.
- [5] 梁书菀. 肝癌合并门静脉癌栓微创治疗的进展分析[J]. *肝脏*, 2021, 26(6):703-705, 710.
- [6] LEE JM, JANG BK, LEE YJ, et al. Survival outcomes of hepatic resection compared with transarterial chemoembolization or sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2016, 22(1):160-167.
- [7] 程树群, 吴孟超, 陈汉, 等. 肝癌门静脉癌栓分型的影像学意义[J]. *中华普通外科杂志*, 2004, 19(4):200-201.
- [8] 中国医师协会肝癌专业委员会. 肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治中国专家共识(2018年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(4):737-743.
- [9] CHAN SL, CHONG CC, CHAN AW, et al. Management of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: Review and update at 2016[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(32):7289-7300.
- [10] BRUIX J, SHERMAN M. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. *Hepatology*, 2011, 53(3):1020-1022.
- [11] LEE SJ, JANG HS, CHOI YK. Clinical outcome and toxicity of radiotherapy for inferior vena cava tumor thrombus in HCC patients: a retrospective study [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(25):e26390. DOI: 10.1097/MD00000000000026390.
- [12] 周雨霏, 余一峰. 立体定向体部放射治疗对原发性肝癌合并门静脉癌栓的近期疗效[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2021, 31(21):103-106.
- [13] KHORPRASERT C, THONGLERT K, ALISANANT P, et al. Advanced radiotherapy technique in hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: feasibility and clinical outcomes[J/OL]. *PLoS One*, 2021, 16(9):e0257556. DOI: 10.1371/journal.pone.0257556.
- [14] SU F, CHEN KH, LIANG ZG, et al. Comparison of three-dimensional conformal radiotherapy and hepatic resection in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(9):4387-4395.
- [15] KUMAR R, YADAV HP, THAER D, et al. Efficacy and toxicity of SBRT in advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis - a retrospective study[J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2021, 26(4):573-581.
- [16] LI X, YE Z, LIN S, et al. Predictive factors for survival following stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis and construction of a nomogram[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):701.
- [17] LI LQ, ZHOU Y, HUANG Y, et al. Stereotactic body radiotherapy versus intensity-modulated radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis [J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(3):630-641.
- [18] WU G, HUANG G, HUANG J, et al. Comparison of External Beam Radiation Therapy Modalities for Hepatocellular Carcinoma With Macrovascular Invasion: a meta-analysis and systematic review [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 829708. DOI: 10.3389/fonc.2022.829708.
- [19] HOLLIDAY EB, TAO R, BROWNLEE Z, et al. Definitive radiation therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus [J]. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2017, 4: 39-45. DOI: 10.1016/j.ctro.2017.04.003.
- [20] RIM CH, KIM CY, YANG DS, et al. Comparison of radiation therapy modalities for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: a meta-analysis and systematic review[J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129(1):112-122.
- [21] BUSH DA, KAYALI Z, GROVE R, et al. The safety and efficacy of high-dose proton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a phase 2 prospective trial [J]. *Cancer*, 2011, 117(13):3053-3059.
- [22] HONG TS, WO JY, YEAP BY, et al. Multi-institutional phase ii study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(5):460-468.
- [23] SUGAHARA S, NAKAYAMA H, FUKUDA K, et al. Proton-beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombosis [J]. *Strahlenther Onkol*, 2009, 185(12):782-788.
- [24] KASUYA G, KATO H, YASUDA S, et al. Progressive hypofractionated carbon-ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Combined analyses of 2 prospective trials [J]. *Cancer*, 2017, 123(20):3955-3965.
- [25] QI WX, FU S, ZHANG Q, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Radiother Oncol*, 2015, 114(3):289-295.
- [26] 张琦. 不同的放疗方法治疗原发性巨大肝癌的临床应用研究[J]. *数理医药学杂志*, 2021, 34(7):958-960.
- [27] LI J, LI H, WANG Y, et al. Outcomes of hypofractional tomotherapy in patients with stage iii non-small cell lung cancer who are not eligible for surgery or concurrent chemoradiation [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 9168424. DOI: 10.1155/2020/9168424.
- [28] CHITAPANARUX I, NOBNOP W, TIPPANYA D, et al. Clinical outcomes and dosimetric study of hypofractionated Helical Tomotherapy in breast cancer patients[J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(1):e0211578. DOI: 10.1371/journal.pone.0211578.

- [29] LIU HX, DU L, YU W, et al. Hypofractionated helical tomotherapy for older aged patients with prostate cancer: preliminary results of a phase I - II trial[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2016, 15(4):546-554.
- [30] MARIA R, ALEJANDRO F, JORDI R, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update[J]. *Journal of Hepatology*, 2021, 76(3):681-693.
- [31] 中国医师协会肝癌专业委员会. 中国肝细胞癌合并门静脉癌栓诊疗指南(2021年版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(4): 243-254.
- [32] TORZILLI G, BELGHITI J, KOKUDO N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group[J]. *Ann Surg*, 2013, 257(5):929-937.
- [33] CHEN MY, WANG YC, WU TH, et al. Efficacy of external beam radiation-based treatment plus locoregional therapy for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombosis[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 6017406. DOI: 10.1155/2016/6017406.
- [34] RUBINSTEIN MM, KAUBISCH A, KINKHABWALA M, et al. Bridging therapy effectiveness in the treatment of hepatocellular carcinoma prior to orthotopic liver transplantation[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2017, 8(6):1051-1055.
- [35] KISHI N, KANAYAMA N, HIRATA T, et al. Preoperative stereotactic body radiotherapy to portal vein tumour thrombus in hepatocellular carcinoma: clinical and pathological analysis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):4105.
- [36] WEI X, JIANG Y, ZHANG X, et al. Neoadjuvant three-dimensional conformal radiotherapy for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a randomized, open-label, multicenter controlled study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(24): 2141-2151.
- [37] WANG L, WANG W, RONG W, et al. Postoperative adjuvant treatment strategy for hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: a non-randomized interventional clinical study [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):614.
- [38] SUN J, YANG L, SHI J, et al. Postoperative adjuvant IMRT for patients with HCC and portal vein tumor thrombus: an open-label randomized controlled trial [J]. *Radiother Oncol*, 2019, 140: 20-25.
- [39] CHENG SQ, CHEN MS, CAI JQ, et al. Chinese expert consensus on multidisciplinary diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus (2018 Edition) [J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(1):28-40.
- [40] LV WF, LIU KC, LU D, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma combined with portal vein tumor thrombosis[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 4719-4726.
- [41] DENG ZJ, LI L, TENG YX, et al. Treatments of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: current status and controversy[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(1): 147-158.
- [42] 刘楚基, 沈丽花. 调强放疗联合化疗在肝癌合并门静脉/下腔静脉癌栓中的应用[J]. *现代医用影像学*, 2021, 30(5):861-865.
- [43] LU DH, FEI ZL, ZHOU JP, et al. A comparison between three-dimensional conformal radiotherapy combined with interventional treatment and interventional treatment alone for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis[J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2015, 59(1):109-114.
- [44] LIU J, LADBURY C, AMINI A, et al. Combination of yttrium-90 radioembolization with stereotactic body radiation therapy in the treatment of portal vein tumor thrombosis [J]. *Radiat Oncol J*, 2021, 39(2):113-121.
- [45] YOON SM, RYOO BY, LEE SJ, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization plus external beam radiotherapy vs sorafenib in hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5):661-669.
- [46] SHUI Y, YU W, REN X, et al. Stereotactic body radiotherapy based treatment for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein tumor thrombosis [J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1):188.
- [47] 景静源. TACE联合3DCRT治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓的近远期疗效及对其生存的影响[J]. *医学理论与实践*, 2021, 34(13):2255-2257.
- [48] 李强, 曾从俊, 王莺. 化疗栓塞联合质子放射治疗肝癌合并门脉主干癌栓的临床应用[J]. *介入放射学杂志*, 2009, 18(4): 278-280.
- [49] LI XL, GUO WX, HONG XD, et al. Efficacy of the treatment of transarterial chemoembolization combined with radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a propensity score analysis [J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(11): 1088-1098.
- [50] LLOVET JM, RICCI S, MAZZAFERRO V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4):378-390.
- [51] KUDO M, FINN RS, QIN S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10126):1163-1173.
- [52] FINN RS, QIN S, IKEDA M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20):1894-1905.
- [53] YUAN G, CHENG X, LI Q, et al. Safety and efficacy of camrelizumab combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A multi-center retrospective study[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 12683-12693. DOI: 10.2147/OTT.S86169.
- [54] 艾超, 冀召帅, 唐蕾, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂抗肿瘤临床研究进展 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2021, 19(9):8-13.
- [55] CHEN LC, LIN HY, HUNG SK, et al. Role of modern radiotherapy in managing patients with hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(20):2434-2457.
- [56] CHOI C, YOO GS, CHO WK, et al. Optimizing radiotherapy with immune checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(20):2416-2429.

(收稿日期:2022-04-17,修回日期:2022-05-21)