

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230004

· 综述 ·

放射治疗在不可切除肝细胞癌中的应用及研究进展

陈吴雨, 刘福晨, 冯啸尘, 刘 辉*

海军军医大学(第二军医大学)第三附属医院肝外三科, 上海 200438

[摘要] 肝细胞癌(HCC)是我国最常见恶性肿瘤之一,大部分患者在确诊时已处于中晚期,失去了根治性切除的机会。近年来,靶向、免疫及放射治疗在不可切除HCC中的作用日益凸显。尽管HCC对放射线敏感,但因肝脏对放射线的耐受性较低,放射治疗在临床上的地位常常被低估。随着放射治疗技术的发展,其在不可切除HCC中的应用日益广泛。无论是单纯放射治疗还是放射治疗联合其他治疗,均对不可切除HCC患者显示出明显的生存获益。本文重点阐述放射治疗及其与其他方法的联合治疗在不可切除HCC中的临床应用及最新研究进展。

[关键词] 肝肿瘤; 肝细胞癌; 放射治疗; 联合治疗

[引用本文] 陈吴雨, 刘福晨, 冯啸尘, 等. 放射治疗在不可切除肝细胞癌中的应用及研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(12): 1546-1552. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230004.

Radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: application and research progress

CHEN Wuyu, LIU Fuchen, FENG Xiaochen, LIU Hui*

Department of Hepatic Surgery (III), The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200438, China

[Abstract] Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors in China. When HCC is diagnosed, most patients have been at the middle or advanced stage and have lost the chance of radical resection. In recent years, the roles of targeted therapy, immunotherapy, and radiotherapy have become increasingly prominent in the treatment of unresectable HCC. Although HCC is sensitive to radiation, the clinical value of radiotherapy is often underestimated due to the low tolerance of liver to radiation. With the development of radiotherapy technology, radiotherapy has been widely used in unresectable HCC. Patients can gain more survival benefits whether treated with radiotherapy alone or in combination with other treatments. This review focuses on the application and progress of radiotherapy and its combination therapy in unresectable HCC.

[Key words] liver neoplasms; hepatocellular carcinoma; radiotherapy; combination therapy

[Citation] CHEN W, LIU F, FENG X, et al. Radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: application and research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(12): 1546-1552. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230004.

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤之一,其中约90%为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),世界范围内超过50%的HCC发生在我国,这与我国慢性乙型肝炎高发和部分地区摄入黄曲霉毒素较多相关^[1-3]。HCC早期几乎无症状,大部分患者在确诊时已经是中晚期,无法进行根治性手术治疗。HCC不可切除的原因可分为2类:一是外科学原因,是指患者因一般情况较差、肝脏功能储备或剩余肝体积不足,无法承受手术创伤;二是肿

瘤学原因,是指肿瘤在技术上可切除,但患者并不能获得相对于非手术治疗更好的预后。总的来说,无论何种原因,使患者获得更好的预后远比肿瘤成功切除更为重要^[4-5]。

随着放射治疗(以下简称放疗)、靶向治疗、免疫治疗、介入治疗等技术的快速发展,这些治疗手段可将部分不可切除HCC缩小、降期,从而转化为可切除的HCC^[6]。然而,与肝动脉插管化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization,

[收稿日期] 2023-01-06 [接受日期] 2023-06-25

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82270634, 81772529, 81970453),上海市科学技术委员会科技创新行动计划(20XD1405100)。Supported by General Program of National Natural Science Foundation of China (82270634, 81772529, 81970453) and Science and Technology Innovation Action Plan of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (20XD1405100)。

[作者简介] 陈吴雨, 硕士生。E-mail: chenwuyu1999@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81875523, E-mail: liuhuigg@hotmail.com

TACE)等技术相比,放疗的重要性往往被低估。尽管HCC是一种对放射线敏感的恶性肿瘤,但在过去放疗的使用一直因肝脏对放射线耐受性较低而受到限制^[7]。对肝内肿瘤进行高剂量放疗时,正常肝组织通常也会受到一定损伤,且我国的HCC患者大多伴有病毒性肝炎和肝硬化病史,这使其在接受放疗后更容易出现放射性肝损伤(radiation-induced liver damage, RILD)^[8]。近年来,随着精准放疗技术的迅速发展,放疗已经成为治疗不可切除HCC的一种重要手段。

1 精准放疗技术的进展

放疗技术分为外放疗和内放疗。外放疗利用放疗设备产生射线,经体外聚焦到肿瘤处,通过破坏肿瘤细胞的DNA导致肿瘤坏死,从而控制肿瘤生长^[9]。传统的外放疗定位准确度较低,辐射剂量单一,这不可避免地会损害到肿瘤周围的正常组织,引起放疗相关不良反应。近些年来,外放疗技术得到了长足的发展,迈入精准化时代,且随着精准医疗理念的推广,其治疗方案也进一步细化和扩展。

三维适形放疗(3-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)是一种利用计算机和成像技术(如CT、MRI)显示肿瘤及周围器官的大小、形状和位置,使放射线束与肿瘤体积相匹配的放疗技术。近年来,3D-CRT在HCC患者治疗中的应用愈加广泛,调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)和立体定向体放疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)都是3D-CRT技术的延伸。IMRT利用多叶准直器技术,通过优化软件,调节多个照射场的剂量强度,使靶区的放射剂量分布更均匀、更符合靶体形状。但是,IMRT的治疗时间较长,重症HCC患者耐受性较差^[10]。SBRT则使用了更为先进的成像和靶向技术,能够更加精准地传递放射线,从而减少对正常组织的放射损伤;同时,SBRT单次照射剂量较大,能够缩短总治疗时间^[11]。

在治疗过程中,肿瘤位置可能会由于患者呼吸运动、摆位误差、靶区收缩等原因而发生变动。如果不进行识别和校正,则后续放疗会发生偏移,导致部分癌细胞存活和正常组织损伤。图像引导放疗是一种四维放疗技术,其在3D-CRT的基础上加入了时间因数的概念,可以在放疗期间对肿瘤和正常

器官进行实时影像监控,并能根据器官位置的变化调整治疗条件,使照射野“紧追”靶区,做到真正意义上的精准治疗^[7]。

外放疗由于体外照射的限制,不可避免地会对放射路径上及肿瘤周围的正常组织造成一定的损伤,这也限制了外放疗安全剂量的选择。因此,选择性内放疗(selective internal radiation therapy, SIRT)在中晚期HCC患者治疗中的应用越来越受到重视。SIRT是一种将放射性核素直接植入肿瘤内,从内部向肿瘤组织发送高剂量放射的方法,能够在更有效地杀死肿瘤细胞的同时减少对正常组织的放射损伤^[12]。

钇-90(yttrium-90, ⁹⁰Y)微球SIRT通过介入治疗的方式,将放射性核素⁹⁰Y通过肝动脉输送至肿瘤组织,并在肿瘤局部产生高达100~150 Gy的电离辐射。⁹⁰Y在肝组织中辐射的射程仅为2.5 mm,对正常肝组织的损伤非常小。对于分布在2个肝段内的HCC,⁹⁰Y微球SIRT可以清除肿瘤及其周围部分正常组织,达到与手术切除类似的效果^[13]。在我国《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》中,⁹⁰Y微球SIRT已被新增为肝癌降期治疗的推荐方法^[14]。2022年,⁹⁰Y微球在中国内地正式获批上市,随着⁹⁰Y微球剂量计算模型的不断改进,⁹⁰Y微球SIRT有望成为未来放疗的主要方向。

2 放疗在不可切除HCC中的应用

2.1 放疗在巨大HCC患者中的应用 巨大HCC(≥ 10 cm)由于肝功能不全或肿瘤侵犯大血管,通常无法进行根治性切除,且肿瘤过大,TACE的疗效也十分有限。Que等^[15]通过一项回顾性研究初步证明了放疗可以改善此类患者的预后,且安全性较好。该研究共纳入了22例不可切除巨大HCC患者,经SBRT后客观缓解率(objective response rate, ORR)达到了86.3%。虽然大多数患者出现了暂时性的肝功能异常和轻度的血小板降低,但并没有严重的不良反应,患者总体耐受性良好。巨大HCC患者的剩余正常肝脏体积通常较小,对于放疗来说是一种挑战,治疗前应仔细规划放射剂量与照射范围,避免RILD的发生。

2.2 放疗在合并血管侵犯的HCC患者中的应用 HCC经常侵犯门静脉系统,导致门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)形成。HCC伴PVTT的患

者预后极差。存在PVTT时,肝脏的门静脉可能已经闭塞,此时行TACE会导致肝脏缺血,严重影响肝脏功能^[16]。对于存在PVTT而无法行TACE的患者,放疗特别是⁹⁰Y微球SIRT的价值尤为明显。在一项II期临床研究中,35例HCC伴PVTT患者在接受⁹⁰Y微球SIRT后,其中位总生存期(overall survival, OS)达到了13个月^[17]。Edeline等^[18]首次对比分析了接受⁹⁰Y微球SIRT和接受索拉非尼治疗的HCC伴PVTT患者的中位OS,结果显示SIRT组中位OS显著长于索拉非尼组;此外,接受SIRT的患者具有更低的疾病进展率和更高的癌栓缓解率,且不良反应的发生率也明显更低。这说明⁹⁰Y微球SIRT对HCC伴PVTT具有良好的抗肿瘤效果,且安全性较高。但是,截至目前对于HCC伴PVTT患者,⁹⁰Y微球SIRT尚无统一剂量标准,还需进一步研究。

2.3 放疗在伴肝硬化或肝功能异常HCC患者中的应用 伴肝硬化或肝功能异常的HCC患者通常无法进行手术或处于手术高风险状态,这时选择合适的替代治疗至关重要。临床试验表明,放疗在此类患者中取得了良好的效果。Culleton等^[19]报道了经SBRT的29例肝功能Child-Pugh B/C级的不可切除HCC患者,有63%的患者在治疗3个月时Child-Pugh评分下降了2分及以上,中位OS为7.9个月,疗效优于接受其他治疗的同类患者。Huang等^[20]回顾性分析了38例接受螺旋断层放疗的不可切除HCC伴肝硬化患者的疗效,即使在24例患者存在PVTT的情况下,中位OS仍达到了12.6个月,1年和2年生存率分别为56.2%和31.7%,患者耐受良好。研究者认为,在存在基础肝病及肝功能异常的HCC患者中,放疗是一种可行的治疗方案。

肝功能储备是预测RILD发生的关键指标,肝功能异常的HCC患者进行放疗时发生RILD的风险更高。因此,在进行放疗之前,要对患者的Child-Pugh评分、剩余肝体积、胆红素指标、是否患有病毒性肝炎等状况进行仔细评估,以此来决定患者是否可以接受放疗。

3 放疗联合其他治疗方式在不可切除HCC中的应用

3.1 放疗联合TACE 放疗可以清除TACE治疗后残留的肿瘤细胞,特别是那些因侧支循环或栓塞动

脉再通供血而存活的肿瘤细胞。此外,TACE杀伤大量肿瘤细胞后,残余肿瘤细胞的增殖更加活跃、对辐射更为敏感;同时,TACE后肿瘤体积缩小,能够使放疗照射范围最小化,减轻相关不良反应。不仅如此,在TACE后进行放疗能够延长碘油和化疗药物在肿瘤中的滞留时间,减少患者接受二次TACE的可能性^[21]。

与单独的TACE相比,TACE与放疗联合对于不可切除HCC展现出了更好的治疗效果。Choi等^[22]进行的一项II期前瞻性研究发现,不完全TACE后接受放疗的不可切除HCC患者2年总生存率可达61.3%,且在放疗后12周内ORR达到了83.9%,这优于单独TACE或单独使用索拉非尼治疗的患者。Lu等^[23]的一项meta分析得出了与此相似的结论,TACE后行3D-CRT相较于单独行TACE可能降低了HCC患者的3年全因死亡率和无肿瘤缓解患者的比例,且没有导致严重的不良事件发生。

在大体积HCC中,这样的联合治疗也显示了优越性。Buckstein等^[24]的一项II期单臂研究表明,经SBRT联合TACE治疗的大小为4~7cm的不可切除HCC患者ORR可达91%,显著高于单用TACE的历史对照组。

对HCC伴大血管侵犯(macroscopic vascular invasion, MVI)的患者,放疗也很适合作为TACE的辅助治疗。Yoon等^[25]通过一项随机对照研究发现,接受TACE和放疗联合治疗的HCC伴MVI患者相比仅接受索拉非尼治疗的患者有着更长的OS,无进展生存率也更高。Kim等^[26]的研究结果也显示,接受TACE联合放疗的HCC伴PVTT患者中位OS可以达到10.7个月,1年和2年总生存率可分别达到46.5%和23.9%。目前也有学者认为,放疗可以在TACE前进行,因为放疗可以缩小癌栓,改善门静脉血流,为TACE创造更多的机会^[27]。尽管TACE联合放疗的疗效已经被证实,但关于联合治疗的具体模式还有待进一步探索。

3.2 放疗联合免疫治疗 放疗可以促使HCC细胞死亡、释放肿瘤抗原,也可以增加抗原负载树突状细胞的数量并诱导其成熟,由此产生的抗原呈递增强有助于刺激T细胞活化,并从整体上决定了针对肿瘤的增强免疫反应^[28]。此外,极少数接受放疗的HCC患者存在“远隔效应”,即对肿瘤部位进

行照射后,照射范围以外的转移灶也会消退,这也被认为与放射诱导的全身抗肿瘤免疫相关^[29]。因此,放疗联合免疫治疗有望成为不可切除HCC的一种有效治疗手段^[30]。

近年来,免疫检查点抑制剂得到了快速发展,其与放疗联合应用是一种正在开发中的治疗策略。Chiang等^[31]回顾性分析了5例接受SBRT联合纳武利尤单抗治疗的不可切除HCC患者的疗效,结果显示治疗后1年局部控制率和总生存率都达到了100%,中位随访期为14.9个月,没有患者在随访期出现肿瘤进展,但是由于该研究样本量过小,得出的结果还需进一步前瞻性研究来验证。Tai等^[32]开展的一项II期单臂单中心前瞻性研究着重于内放疗与抗程序性死亡蛋白1(programmed death-1, PD-1)药物联合治疗的效果,结果显示,接受⁹⁰Y微球SIRT联合纳武利尤单抗治疗的晚期HCC患者ORR优于单独进行SIRT或单独使用抗PD-1药物的患者,若患者无肝外转移,ORR可达43.5%,且大多数患者不良反应轻微。目前,抗程序性死亡蛋白配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)联合抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物,即阿替利珠单抗联合贝伐单抗,是临床常用的一线治疗方案,虽然暂未有临床研究证明放疗可以提升该联合治疗的疗效,但有研究发现放疗可以通过环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激因子通路上调HCC细胞的PD-L1水平,尽管这会使肿瘤细胞逃避机体免疫监视,但却提高了抗PD-L1药物治疗的效果;此外,该研究通过构建小鼠HCC模型发现,放疗与抗PD-L1药物联合使用可以更有效地抑制肿瘤生长,促进抗肿瘤免疫^[33]。

除了免疫检查点抑制剂,癌症疫苗也是近年的研究热点。癌症疫苗是由特定的抗原和佐剂组成的以增强针对特定抗原免疫反应的一种新型免疫治疗。癌症疫苗具有免疫调节作用,目前已有临床试验评估了癌症疫苗接种联合放疗在多种恶性肿瘤中的作用^[34]。Shen等^[35]的研究引入了一种个体化多肽疫苗,这种疫苗可以激活细胞毒性T淋巴细胞,产生很强的抗肿瘤效应,并且由于该疫苗包含了患者体内原先存在的抗原,因此可以触发抗原特异性记忆T细胞,产生快速且强烈的二次免疫反应。该研究中首次将此疫苗与放疗联合来治疗晚期不可切

除HCC,9例患者在接受放疗联合1~3个周期的个体化多肽疫苗治疗后,有6例的甲胎蛋白水平显著降低,所有患者均耐受良好,未发生严重不良反应。该联合治疗的有效率为33%,疾病控制率达到了66%。研究者指出,将来需要寻找一种可以预测患者获益情况的生物标志物以确定适合接受个体化多肽疫苗治疗的患者。

有学者认为,放疗照射剂量过高反而会抑制放疗所引发的免疫反应,因此,控制好放疗的剂量也是联合治疗的关键^[36]。目前,有许多临床试验正在进行,着重探索不同免疫治疗模式与放疗相结合的效果,而且未来将会出现更多的治疗策略。

3.3 放疗联合靶向治疗

靶向治疗药物在晚期不可切除HCC中的应用越来越广泛,而且靶向药物能够增强放疗的疗效。高剂量的放疗会对肿瘤血管造成严重损伤,并通过酸性鞘磷脂酶介导的神经酰胺生成促进肿瘤内皮细胞的凋亡。VEGF会减少单次高剂量放疗后神经酰胺的生成,而目前常用的靶向VEGF/VEGF受体途径的药物能够抑制VEGF的作用,提高放疗后神经酰胺介导的肿瘤细胞凋亡效果,而且该类药物还可以使肿瘤血管“正常化”,改善肿瘤内部的灌注和氧合,创造出对放疗敏感的肿瘤微环境^[37]。

相关研究发现放疗结合靶向治疗可进一步改善晚期HCC患者的预后。Chen等^[38]纳入了11项临床研究的meta分析探究了放疗联合索拉非尼对HCC患者的疗效,结果显示接受放疗联合索拉非尼治疗的HCC患者OS明显长于单独接受放疗或单独使用索拉非尼治疗的患者,但联合治疗相关的以血液学不良反应为主的不良事件发生率更高。Ricke等^[39]开展了一项关于内放疗联合索拉非尼治疗的随机对照研究,结果显示216例接受⁹⁰Y微球SIRT联合索拉非尼治疗的晚期HCC患者中位OS为12.1个月,而208例仅接受索拉非尼治疗的患者中位OS为11.4个月,两者差异无统计学意义。但亚组分析显示,对于无肝硬化、65岁以下和非酒精性病因的HCC患者,SIRT联合索拉非尼治疗具有潜在的生存益处,这为后续的研究指明了方向。未来可在这些特定的人群中进一步开展临床试验。

相较于索拉非尼,仑伐替尼治疗能够更早、更有效地改善HCC的肿瘤微环境,使肿瘤的血管“正常化”,这些变化也增加了肿瘤对放疗的敏感性,

从而增强了仑伐替尼和放疗联合治疗的效果^[40]。Yu等^[41]通过一项回顾性研究评估了放疗联合仑伐替尼治疗HCC伴MVI患者的疗效和安全性,虽然在总体缓解率上,联合治疗与单用仑伐替尼治疗差异无统计学意义,但联合治疗患者的肝内肿瘤缓解率高于单用仑伐替尼治疗者,6个月时无进展生存率和肝内无进展生存率也更高,且未导致不良事件增加。研究者认为此联合治疗模式是安全且有效的。

已经有研究指出,放疗与索拉非尼治疗同时进行能够显著增加不良反应,如肠道毒性和导致肿瘤破裂等^[42]。联合治疗还会对患者的正常肝脏造成更大的损伤,导致正常肝脏组织减少,进而改变肿瘤组织与正常组织所接收到的放射剂量。因此,对于使用靶向药物的患者放疗前要谨慎评估患者病情、计算肝脏体积,对患者进行肝功能检查,并规划好放疗方案。

4 靶向放射性药物的发展和展望

几十年来,放射性药物一直被用于治疗某些类型的甲状腺癌和恶性肿瘤的骨转移,随着分子生物学、放射化学和核医学的进展,开发针对各种类型癌症的有效靶向放射性药物成为可能。靶向放射性药物是一类新的抗癌药物,该药物由一个放射性分子、一个靶向分子和一个连接这两者的放射性共轭物组成。靶向分子能够与癌细胞表面的特定蛋白质或受体结合,从而使放射性分子定位在肿瘤部位,释放出从内部杀死肿瘤细胞的放射线。与传统的靶向药物不同,靶向放射性药物可以直接对肿瘤细胞产生放射性损伤,而不必抑制细胞某些关键的生物途径,因此肿瘤细胞不太可能进化出针对该类药物的耐药性。

美国FDA在2018年和2022年分别批准了用于胃肠胰腺神经内分泌肿瘤的生长激素受体靶向放射性药物——镥氧奥曲肽,以及用于去势抵抗性晚期前列腺癌的前列腺特异性膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)靶向放射性药物——镥-177-PSMA-617。在这2种药物的Ⅲ期临床研究中,接受静脉注射新型靶向放射性药物的患者无进展生存率显著提高^[43-44]。

目前,一种针对肝癌细胞膜上HAb18G抗原的放射性单克隆抗体药物——碘^{[131]I}美妥昔单抗(商品名为利卡汀)已经应用于临床治疗中晚期HCC

患者,但该药物需要通过肝动脉插管输注到达肿瘤部位,这限制了其应用范围和效果^[45]。未来,随着更多的HCC特异性生物标志物和靶向分子的鉴定,靶向放射性药物有望成为放疗的重要手段之一。

5 小结

随着放疗技术的不断进步,放疗在HCC治疗中的地位日益提高,应用愈加广泛。放疗联合TACE、靶向治疗、免疫治疗为不可切除HCC患者提供了新的治疗方案,取得了较好的临床疗效。由于HCC患者大多存在基础肝病背景,常伴有肝功能损伤及肝硬化,降低了患者对放疗的耐受性,因此治疗前需谨慎评估其安全性。目前,放疗在HCC中的应用仍缺乏相对高水平的循证医学证据,需继续深入开展相关临床研究,为治疗提供指导,让越来越多的患者受益。

[参考文献]

- [1] SIA D, VILLANUEVA A, FRIEDMAN S L, et al. Liver cancer cell of origin, molecular class, and effects on patient prognosis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(4): 745-761. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.048.
- [2] EL-SERAG H B, RUDOLPH K L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(7): 2557-2576. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.061.
- [3] FORNER A, REIG M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1301-1314. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2.
- [4] SUN H C, ZHOU J, WANG Z, et al. Chinese expert consensus on conversion therapy for hepatocellular carcinoma (2021 edition)[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2022, 11(2): 227-252. DOI: 10.21037/hbsn-21-328.
- [5] SUN H C, ZHU X D. Downstaging conversion therapy in patients with initially unresectable advanced hepatocellular carcinoma: an overview[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 772195. DOI: 10.3389/fonc.2021.772195.
- [6] ZHAO L, ZHAO H. Conversion surgery for hepatocellular carcinoma in the new era of targeted and immune checkpoint inhibitor therapies[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2020, 9(6): 809-811. DOI: 10.21037/hbsn-20-693.
- [7] CHOI S H, SEONG J. Strategic application of radiotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2018, 24(2): 114-134. DOI: 10.3350/cmh.2017.0073.
- [8] KIM J, JUNG Y. Radiation-induced liver disease: current understanding and future perspectives[J]. *Exp*

- Mol Med, 2017, 49(7): e359. DOI: 10.1038/emmm.2017.85.
- [9] 曾昭冲,陈一兴.原发性肝癌放射治疗专家共识(2020年版)[J].临床肝胆病杂志,2021,37(2):296-301. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.02.010.
- [10] CHEN W, CHIANG C L, DAWSON L A. Efficacy and safety of radiotherapy for primary liver cancer[J]. Chin Clin Oncol, 2021, 10(1): 9. DOI: 10.21037/cco-20-89.
- [11] YU Y, FENG M. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Radiat Oncol, 2018, 28(4): 277-287. DOI: 10.1016/j.semradonc.2018.06.005.
- [12] SUNDRAM F X, BUSCOMBE J R. Selective internal radiation therapy for liver tumours[J]. Clin Med, 2017, 17(5): 449-453. DOI: 10.7861/clinmedicine.17-5-449.
- [13] 牛娜.⁹⁰Y微球选择性内放射治疗在肝细胞癌中的应用及研究进展[J].中国癌症杂志,2021,31(5):428-434. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.05.009.
- [14] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J].中国实用外科杂志,2022,42(3):241-273. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2022.03.01.
- [15] QUE J Y, LIN L C, LIN K L, et al. The efficacy of stereotactic body radiation therapy on huge hepatocellular carcinoma unsuitable for other local modalities[J]. Radiat Oncol, 2014, 9: 120. DOI: 10.1186/1748-717X-9-120.
- [16] ZANE K E, MAKARY M S. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. Cancers, 2021, 13(21): 5430. DOI: 10.3390/cancers13215430.
- [17] MAZZAFERRO V, SPOSITO C, BHOORI S, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study[J]. Hepatology, 2013, 57(5): 1826-1837. DOI: 10.1002/hep.26014.
- [18] EDELIN J, CROUZET L, CAMPILLO-GIMENEZ B, et al. Selective internal radiation therapy compared with sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(4): 635-643. DOI: 10.1007/s00259-015-3210-7.
- [19] CULLETON S, JIANG H, HADDAD C R, et al. Outcomes following definitive stereotactic body radiotherapy for patients with Child-Pugh B or C hepatocellular carcinoma[J]. Radiother Oncol, 2014, 111(3): 412-417. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.05.002.
- [20] HUANG C M, HUANG M Y, TANG J Y, et al. Feasibility and efficacy of helical tomotherapy in cirrhotic patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2015, 13: 201. DOI: 10.1186/s12957-015-0611-9.
- [21] HUO Y R, ESLICK G D. Transcatheter arterial chemoembolization plus radiotherapy compared with chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2015, 1(6): 756-765. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2189.
- [22] CHOI C, KOOM W S, KIM T H, et al. A prospective phase 2 multicenter study for the efficacy of radiation therapy following incomplete transarterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 90(5): 1051-1060. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.08.011.
- [23] LU L, ZENG J, WEN Z, et al. Transcatheter arterial chemoembolisation followed by three-dimensional conformal radiotherapy versus transcatheter arterial chemoembolisation alone for primary hepatocellular carcinoma in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 2(2): CD012244. DOI: 10.1002/14651858.CD012244.pub2.
- [24] BUCKSTEIN M, KIM E, ÖZBEK U, et al. Combination transarterial chemoembolization and stereotactic body radiation therapy for unresectable single large hepatocellular carcinoma: results from a prospective phase 2 trial[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2022, 114(2): 221-230. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.05.021.
- [25] YOON S M, RYOO B Y, LEE S J, 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5847.
- [26] KIM Y J, JUNG J, JOO J H, et al. Combined transarterial chemoembolization and radiotherapy as a first-line treatment for hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion: necessity to subclassify Barcelona Clinic Liver Cancer stage C[J]. Radiother Oncol, 2019, 141: 95-100. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.08.009.
- [27] 杨柳,黎功.放射治疗在肝癌伴门脉癌栓中的临床进展[J].肝癌电子杂志,2016,3(3):36-42.
- [28] FEDERICO A D, RIZZO A, CARLONI R, et al. Atezolizumab-bevacizumab plus Y-90 TARE for the treatment of hepatocellular carcinoma: preclinical rationale and ongoing clinical trials[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2022, 31(4): 361-369. DOI: 10.1080/13543784.2022.2009455.
- [29] DONLON N E, POWER R, HAYES C, et al. Radiotherapy, immunotherapy, and the tumour microenvironment: turning an immunosuppressive milieu into a therapeutic opportunity[J]. Cancer Lett, 2021, 502: 84-96. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.12.045.
- [30] XING R, GAO J, CUI Q, et al. Strategies to improve the antitumor effect of immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. Front Immunol, 2021, 12: 783236. DOI: 10.3389/fimmu.2021.783236.

- [31] CHIANG C L, CHAN A C Y, CHIU K W H, et al. Combined stereotactic body radiotherapy and checkpoint inhibition in unresectable hepatocellular carcinoma: a potential synergistic treatment strategy[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1157. DOI: 10.3389/fonc.2019.01157.
- [32] TAI D, LOKE K, GOGNA A, et al. Radioembolisation with Y90-resin microspheres followed by nivolumab for advanced hepatocellular carcinoma (CA 209-678): a single arm, single centre, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(12): 1025-1035. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00305-8.
- [33] DU S S, CHEN G W, YANG P, et al. Radiation therapy promotes hepatocellular carcinoma immune cloaking via PD-L1 upregulation induced by cGAS-STING activation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 112(5): 1243-1255. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.12.162.
- [34] KARWACKI J, KIEŁBIK A, SZLASA W, et al. Boosting the immune response-combining local and immune therapy for prostate cancer treatment[J]. *Cells*, 2022, 11(18): 2793. DOI: 10.3390/cells11182793.
- [35] SHEN J, WANG L F, ZOU Z Y, et al. Phase I clinical study of personalized peptide vaccination combined with radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(29): 5395-5404. DOI: 10.3748/wjg.v23.i29.5395.
- [36] VANPOUILLE-BOX C, FORMENTI S C, DEMARIA S. TREX1 dictates the immune fate of irradiated cancer cells[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(9): e1339857. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1339857.
- [37] KANTHOU C, TOZER G. Targeting the vasculature of tumours: combining VEGF pathway inhibitors with radiotherapy[J]. *Br J Radiol*, 2019, 92(1093): 20180405. DOI: 10.1259/bjr.20180405.
- [38] CHEN J, HE K, HAN Y, et al. Clinical efficacy and safety of external radiotherapy combined with sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Hepatol*, 2022, 27(4): 100710. DOI: 10.1016/j.aohep.2022.100710.
- [39] RICKE J, KLÜMPEN H J, AMTHAUER H, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(6): 1164-1174. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.006.
- [40] UNE N, TAKANO-KASUYA M, KITAMURA N, et al. The anti-angiogenic agent lenvatinib induces tumor vessel normalization and enhances radiosensitivity in hepatocellular tumors[J]. *Med Oncol*, 2021, 38(6): 60. DOI: 10.1007/s12032-021-01503-z.
- [41] YU J I, KANG W, YOO G S, et al. Safety and efficacy of liver-directed radiotherapy in combination with lenvatinib for hepatocellular carcinoma with macroscopic tumor thrombosis[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 888755. DOI: 10.3389/fonc.2022.888755.
- [42] BRADE A M, NG S, BRIERLEY J, et al. Phase 1 trial of sorafenib and stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 94(3): 580-587. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.048.
- [43] STROSBERG J, EL-HADDAD G, WOLIN E, et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(2): 125-135. DOI: 10.1056/NEJMoa1607427.
- [44] SARTOR O, BONO J D, CHI K N, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(12): 1091-1103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322.
- [45] 郭恒照,朱亚平,毛延涛,等. 碘 [¹³¹I] 美妥昔单抗注射液与肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的对比研究[J]. *成都医学院学报*, 2015, 10(6): 649-651, 656. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2015.06.003.

[本文编辑] 孙岩