



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240166

<http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.240166>

China Journal of General Surgery, 2025, 34(7):1514-1522.

· 文献综述 ·

立体定向放疗治疗肝细胞癌合并门静脉癌栓的研究进展

李顺刚, 王雪尧, 姜树森, 姚红兵

(桂林医学院第二附属医院 肝胆胰外科, 广西 桂林 541199)

摘要

肝细胞癌(HCC)合并门静脉癌栓(PVTT)是晚期肝癌的常见表现之一, 预后较差, 治疗难度大。尽管HCC合并PVTT的治疗方式包括手术、系统治疗和局部治疗(如介入治疗、放疗等), 但单一治疗效果有限, 联合治疗已成为趋势。随着放疗技术的发展, 立体定向放疗(SBRT)因其高精度、高剂量、分次少等优势, 在姑息治疗、转化治疗、新辅助治疗及术后辅助治疗中发挥了重要作用。研究表明, SBRT单独或联合其他治疗手段可显著延长患者总生存期并提高局部控制率。本文综述了SBRT在HCC合并PVTT中的研究进展, 重点探讨了SBRT单独应用及与手术、介入、靶向、免疫治疗等多种治疗方式的联合策略, 以期为临床治疗提供参考依据。

关键词

癌, 肝细胞; 立体定位技术; 门静脉; 肿瘤细胞, 循环; 综述

中图分类号: R735.7

Research progress of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma with porta vein tumor thrombus

LI Shungang, WANG Xueyao, JIANG Shusen, YAO Hongbing

(Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541199, China)

Abstract

Portal vein tumor thrombus (PVTT) is a common manifestation of advanced hepatocellular carcinoma (HCC), associated with poor prognosis and significant treatment challenges. Although various therapeutic options—including surgery, systemic therapies, and local treatments such as interventional procedures and radiotherapy—are available for HCC with PVTT, monotherapies often yield limited efficacy, highlighting the need for combined treatment strategies. With the advancement of radiotherapy technologies, stereotactic body radiation therapy (SBRT) has gained increasing recognition due to its high precision, ablative doses, and fewer treatment fractions. SBRT plays a crucial role in palliative care, conversion therapy, neoadjuvant, and adjuvant settings. Recent studies have demonstrated that SBRT, either alone or in combination with other modalities, significantly improves overall survival and local control rates in patients with HCC and PVTT. This review summarizes the current research progress of

基金项目: 广西壮族自治区医疗卫生适宜技术开发与推广应用基金资助项目 (S2021011); 广西壮族自治区医疗卫生重点培育学科建设基金资助项目 (桂卫科教发〔2021〕8号)。

收稿日期: 2024-03-26; **修订日期:** 2025-05-21。

作者简介: 李顺刚, 桂林医学院第二附属医院硕士研究生, 主要从事肝胆胰疾病临床与基础方面的研究 (王雪尧为共同第一作者)。

通信作者: 姚红兵, Email: luckstar0503@163.com

SBRT in the management of HCC with PVTT, emphasizing both monotherapy and combined approaches with surgery, interventional therapy, targeted agents, and immunotherapy, aiming to provide insights for clinical decision-making.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Stereotaxic Techniques; Portal Vein; Neoplastic Cells, Circulating; Review

CLC number: R735.7

原发性肝癌是全球第六大常见恶性肿瘤,也是癌症致死率的第三大原因^[1]。原发性肝癌以肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)为主要类型,其发生的相关危险因素包括病毒性肝炎、饮酒、2型糖尿病和吸烟等。在中国,最常见的是慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染^[2]。门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)是HCC患者常见的一种血管侵袭性病变,也是影响预后的重要因素。合并PVTT未行任何干预的患者总生存期(overall survival, OS)仅为2.7个月,而非PVTT患者的OS为24个月^[3]。关于HCC合并PVTT的治疗策略并不统一,欧美国家临床指南^[4-5]推荐PVTT患者使用全身系统治疗。然而,亚太地区的临床指南^[6-8]推荐采用更积极有效的治疗方法,如手术切除、经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)及立体定向放疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)等。一项纳入了1 927例患者的Meta分析^[9]表明,HAIC、门静脉灌注化疗、TACE、放疗分别联合手术治疗均要优于单独手术。其中,放疗可能是最有效的辅助治疗方式。与索拉非尼相比,SBRT能显著改善OS^[10]。传统放射治疗不能对肿瘤病灶精准定位,只能对肝脏进行较大范围照射,随着肝脏照射剂量的增加,发生放射性肝病(radiation-induced liver disease, RILD)和肝衰竭的风险增加。SBRT较传统放疗具有高精度性、高剂量、治疗周期短、副作用少等优势,近年来,随着放疗技术的进步,以SBRT为代表的精准放疗显著提升PVTT患者的疗效,逐渐成为研究热点。本文就近年来国内外SBRT及SBRT联合系统治疗、手术治疗、局部介入治疗在HCC合并PVTT中的研究进展作一综述。

1 单独SBRT治疗

随着技术的进步,接受放疗的PVTT患者的肿瘤局部控制率和OS较以前均有明显提升^[11]。SBRT逐渐成为HCC合并PVTT的一种可行的非手术治疗方法,其主要采用图像引导放疗和呼吸运动门控管理等技术,首先通过实时监测肿瘤位置变化,减少呼吸和心跳等因素的影响;其次通过高剂量的辐射精准定位于肿瘤病灶处,提高肿瘤局部控制率。同时邻近的正常组织器官受到的照射剂量较低,克服患者放疗时耐受性差的缺点,减轻副反应。高剂量照射不仅通过直接破坏DNA来杀死肿瘤细胞,还通过引起血管损伤来间接诱导继发性肿瘤细胞死亡。此外,继发性肿瘤细胞死亡后释放的抗原和免疫因子等提高了抗肿瘤免疫力,从而抑制肿瘤复发和转移生长^[12]。

SBRT显著改善了PVTT患者的生存结局,我国研究者^[13]回顾性分析了80例接受SBRT治疗的PVTT患者临床资料,其结果显示中位OS为11.5个月,3、6、12个月OS率分别为92.5%、74.5%和47.5%。Khorprasert等^[14]研究中患者放疗后4个月内未发现5级急性肝损伤,进一步验证了SBRT的安全耐受性。虽然巴塞罗那临床肝癌分期(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)^[15]没有推荐SBRT作为晚期肝癌的治疗,但SBRT的高效局部抗肿瘤作用不容忽视。一项Meta分析和系统评价^[16]显示,SBRT组的客观缓解率(objective response rate, ORR)较三维适形放疗更高(70.7% vs. 51.3%, $P<0.001$),另一项Meta分析和系统评价^[17]研究结果进一步表明SBRT组局部抗肿瘤效果要优于常规放疗组。近年研究^[18-20]表明,与其他放疗技术相比(如调强放疗等),SBRT在晚期HCC治疗中展现出显著优势,其不仅能够延长患者OS、缩短治疗周期,同时安全性上可耐受。曾昭冲^[21]指出,病灶局限于肝内的晚期HCC患者可接受姑息性放疗来获得手术治疗的机会(包括肝移植)。SBRT也可以安全地作

为肝移植传统桥接疗法的替代方法^[22]。但由于肝脏供体的稀缺以及治疗成本高,因而该方法可能不太适合大多数患者的选择。此外,对中国肝癌分期方案(China Liver Cancer Staging, CNLC) IIIb期HCC寡转移灶患者采用SBRT治疗也能提高患者的OS率^[23]。

尽管SBRT在HCC治疗中的应用越来越多,但最佳SBRT剂量尚无定论^[24]。《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》^[8]推荐SBRT治疗剂量 $\geq 45\sim 60$ Gy/3~10 Fx。研究^[25]显示,正常肝脏接受平均剂量越高(>12.54 Gy),肝内无复发生存率越好。由于该研究样本量较小,剂量-效应临界值需通过多中心大样本随机对照研究验证。SBRT剂量方案受多种因素的影响,如肝脏肿瘤大小、位置、相邻器官的辐射耐受性、肝脏储备功能、凝血功能、器官呼吸运动管理等。Jia等^[26]表明PVTT患者治疗前肝功能Child-Pugh分级与RILD的发生以及OS密切相关,从而为放射剂量分层提供了理论依据,一项II期单臂临床试验^[27]进一步验证,针对不同肝功能Child-Pugh分级、肝硬化、合并PVTT以及肝转移的患者,采用个体化剂量的SBRT治疗方式是安全有效,并能实现高度局部控制率。另外, Tadimalla等^[28]通过磁共振成像技术优化辐射剂量分布从而为肝功能不全HCC患者提供个体化SBRT的治疗方案,但未来仍需大规模研究验证该技术的可行性。

基于肝功能的个体化剂量优化方案将是提升SBRT疗效和安全性的关键所在,也是未来肝癌放疗的新发展方向。总的来说,SBRT在延长PVTT患者OS及局部控制方面取得了不错的效果,安全性也有保证,但未来在PVTT患者的治疗上仍需要考虑RILD、放射剂量、呼吸运动等因素的影响。

2 SBRT联合手术治疗

《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》^[8]指出,手术切除不是CNLC IIIa期HCC患者首选治疗方法,但经多学科评估后,部分患者仍可通过手术治疗获得良好的治疗效果。根本上反映了PVTT分型在个体化手术方案制定中的重要地位,李留峥等^[29]发现,对于合并可切除的PVTT I/II型患者,根治性切除术可显著延长其OS。手术治疗是HCC合并PVTT I~III型患者主要获益的方式,IV型PVTT患者的手术效果极差,不建议对IV型PVTT患者进行手

术治疗^[30]。HCC合并PVTT患者可考虑术前新辅助放疗或术后辅助放疗,来提高OS率和降低肿瘤复发率^[31]。研究^[32]提示,新辅助放疗可通过缩小癌栓范围提升手术可行性,其机制可能源于PVTT对放疗的高敏感性。白介素-6或可作为预测放疗反应的生物标志物,但其在新辅助放疗患者筛选中的应用需进一步验证^[33]。Kishi等^[34]前瞻性分析了8例PVTT患者行术前SBRT(48 Gy/4次)后的治疗效果,6例接受根治性切除手术的患者中3例达到了完全缓解的效果,从SBRT到手术期间,未观察到2级以上的SBRT相关副反应。一项纳入3项对照试验的系统评价^[35]证实,新辅助放疗联合肝切除术较单纯肝切除术能显著延长HCC合并PVTT患者的OS。

复发仍是肝癌肝切除术后面临的主要问题,肝切除术后联合辅助放疗能够有效预防肝癌术后复发,手术后4~6周可能是辅助放疗的最佳间隔时间^[36]。在Shi等^[37]进行的手术联合术后辅助SBRT治疗微血管侵犯患者的随机对照研究中,联合治疗组的1、3、5年无病生存率分别为92.1%、65.8%和56.1%,而单纯手术者组为76.3%、36.8%和26.3%($P=0.005$)。结果表明,SBRT作为一种安全的辅助治疗方式,可以防止局部复发并延长无病生存期。PVTT患者术后辅助放疗能延长OS,可能是由于术后残余的微小病灶被放疗直接杀死所致。与术后保守治疗相比,术后辅助放疗可改善PVTT患者的预后^[38]。将SBRT与手术治疗相结合,理论上,两种模式可以相辅相成,提高治疗效果:一是SBRT可用于缩小肿瘤体积和癌栓大小,减少手术难度和风险;二是对于手术无法完全清除的病灶,SBRT可以作为补充治疗来提高局部控制率和抑制肝内转移。SBRT联合手术治疗已经表现出较好的疗效,但目前SBRT联合手术治疗的临床研究还比较少,同时也缺乏长期随访的数据,联合治疗的肝损伤叠加风险(如放射性肝损伤+术后肝功能代偿)尚未充分评估。期待未来有更多的高质量研究来进一步验证。

3 SBRT联合介入治疗

《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)》^[39]指出,TACE作为PVTT患者的重要局部辅助治疗手段,1、2、3年OS率分

别为35.3%、15.4%、9.7%，其中位OS为10.4个月^[40]。PVTT本身作为TACE的相对禁忌证——门静脉主干阻塞，可能诱发急性肝衰竭^[41]。因此，临床实践需严格筛选肝功能良好（肝功能Child-Pugh分级A/B级）、门静脉阻塞程度轻或存在侧支循环形成的患者接受TACE治疗。近年来，SBRT因其独特的治疗优势受到关注：SBRT能够缩小PVTT大小并保留足够的门静脉血流，从而方便后续的进一步治疗，例如TACE或根治性切除术。因此SBRT联合TACE治疗PVTT患者具有潜在的优势，许多研究者探索了SBRT联合TACE在PVTT患者中的疗效。这种协同效应在多项研究中得到验证：一项纳入了70例不可手术切除HCC患者的回顾性分析^[42]显示，单纯SBRT组中位OS仅为（3.0±1.0）个月，而SBRT联合TACE治疗组显著延长至（12.0±1.6）个月（ $P<0.001$ ）。小规模回顾性研究^[43]进一步证明SBRT联合TACE能显著提高1年OS率以及明显降低肝毒性。

然而，目前TACE联合SBRT的治疗顺序及间隔时间还未达成统一。一项纳入了9项研究（ $n=938$ ）的Meta分析^[44]显示：与单独SBRT或TACE治疗相比，SBRT联合TACE的1、2年OS率及ORR显著更高，值得注意的是，SBRT与TACE治疗间隔时间 <28 d组患者具有更好的长期OS率和ORR。在间隔 ≥ 28 d组中，联合治疗的生存获益与单药治疗相当。Kang等^[45]进一步发现SBRT联合TACE的治疗顺序不同，两者的中位OS、肿瘤局部控制率无明显差异，但TACE与SBRT序贯治疗更容易引起肝功能恶化。这提示治疗顺序可能通过影响肝脏耐受性间接影响联合治疗方案的疗效。所以，关于TACE和SBRT的顺序及间隔问题上，应该综合考虑。一方面TACE在栓塞肝动脉时容易诱发急性肝衰竭，另一方面SBRT的疗程较TACE要长，易引起肿瘤进展。对于PVTT分型程度较高的患者可以考虑先行SBRT再TACE治疗，对于癌栓分型较低的患者可以先行TACE再SBRT治疗，SBRT与TACE治疗间隔时间不宜超过4周。但目前关于联合治疗的研究大多为回顾性研究，期待有更多前瞻性随机对照研究来验证当下的结果。

4 SBRT联合系统治疗和局部治疗

4.1 SBRT联合靶向治疗或免疫治疗

近年来，靶向治疗、免疫治疗在晚期HCC治疗中取得了良好的效果。多项研究表明靶向、免疫治疗能显著延长晚期HCC患者OS以及无进展生存期（progression-free survival, PFS），同时安全性上可耐受^[46-48]。但HCC合并PVTT患者仍面临严峻挑战，Jeong等^[49]的研究显示，索拉非尼单药治疗Vp3和Vp4 PVTT患者的中位OS仅为3.1个月，提示单纯系统治疗对于PVTT患者疗效不佳。对此，SBRT与靶向药物的协同作用成为研究的热点，Goh等^[50]进行的放疗联合酪氨酸激酶抑制剂对比酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期HCC的疗效，联合治疗组（90.7%的患者有血管侵犯）较酪氨酸激酶抑制剂组的肝内肿瘤进展时间显著延长（8.4个月 *vs.* 3.4个月， $P<0.001$ ）。在晚期HCC患者中，与单独接受靶向或免疫治疗相比，SBRT联合靶向免疫治疗能显著改善OS^[51]。纪晓权等^[52]分析了18例接受SBRT序贯仑伐替尼治疗中晚期肝癌患者的临床资料，其3、6、9、12、18个月的肿瘤局部控制率为100%、94%、94%、94%、94%，安全性上，没有患者因为肝功能异常或者不耐受而停止放射治疗。最近一项回顾性研究^[53]进一步验证：仑伐替尼联合SBRT的中位OS达19.3个月，ORR提升至56.8%，仑伐替尼联合SBRT可使死亡风险降低63%（ $HR=0.37$ ，95% $CI=0.23\sim0.60$ ）。NRG/RTOG 1112研究^[54]中，82%的患者为BCLC分期C期，SBRT联合索拉非尼组（ $n=85$ ）的临床疗效要优于索拉非尼组，且不良反应事件没有增加。上述研究结果表明SBRT联合靶向治疗较单独靶向治疗效果更好，但关于联合治疗所推荐的靶向药物还没有统一，关于联合治疗中靶向药物的选择值得进一步研究与探索，以便更好地预测哪些靶向药物对联合治疗效果更佳。其次，靶向药物的选择也与患者的经济基础有关，从而也会影响联合治疗的有效性。

免疫治疗是一种通过免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICI）和癌症疫苗等重新启动人体正常抗肿瘤免疫反应，从而实现抗肿瘤效果的治疗方法。放疗不仅能直接杀死肿瘤细胞，还能间接促进T细胞的浸润以及增加程序性死亡蛋白1（programmed cell death-1, PD-1）和程序性死亡受体配体1（programmed cell death-ligand 1, PD-L1）

的表达,从而为放疗联合免疫治疗提供了理论依据。同时,免疫治疗还可以增强放疗的远隔效应^[55]。一项纳入不可切除 HCC 的 II 期单臂临床试验^[56]显示,SBRT 与卡瑞利珠单抗的 ORR 为 52.4%。中位 PFS 和 OS 分别为 5.8 个月和 14.2 个月,进一步证明了联合治疗对 HCC 患者的获益性。目前关于 SBRT 联合免疫治疗在 PVTT 患者的研究有限,尤其缺乏可靠的前瞻性数据,需要更多的 RCT 研究来提供更有力的证据。

4.2 SBRT 联合免疫和靶向治疗

一方面,放疗可以将所谓的“冷”肿瘤微环境转变为免疫活性更强的“热”肿瘤微环境,增强免疫作用,同时 ICI 可以拮抗放疗引起的适应性免疫耐药机制的上调,恢复正常的抗肿瘤作用^[57]。另一方面,抗血管生成剂可以促进肿瘤血管系统正常化、改善肿瘤微环境缺氧状态从而提高放疗的疗效^[58]。研究^[59]发现,SBRT 在没有显著增加 ICI 和抗血管生成药物诱导的副作用发生率的前提下还能增强靶向、免疫药物的抗肿瘤活性。SBRT 和靶向免疫治疗的联合应用,不仅能够快速缩小肿瘤及癌栓体积,而且还能有效地防止肿瘤复发、转移。一项多中心前瞻性研究^[60]结果表明:一共纳入 60 例 PVTT 患者,接受卡瑞利珠和阿帕替尼的 SBRT 组 ($n=40$) 和非 SBRT 组 ($n=20$) 的中位 OS 分别为 12.7 个月 *vs.* 8.6 个月,中位 PFS 分别为 4.6 个月 *vs.* 2.5 个月,ORR 分别为 47.5% *vs.* 20.0%,疾病控制率分别为 72.5% *vs.* 40.0%。研究证明了该联合治疗的有效性,同时为 PVTT 患者的治疗提供了新选择。

尽管以 SBRT 为代表的联合治疗在 PVTT 的治疗中显示出了较好的疗效,但如何减少并发症的发生及联合治疗的毒性仍是我们要解决的问题。其次,关于放疗联合靶向、免疫药物顺序的研究还比较少,需要进一步的研究来证明两者之间的顺序对治疗结果的影响,此外联合治疗也要充分考虑患者的肝功能和总体的耐受性。由于 Vp4 型 PVTT 患者预后极差,许多研究把该类人群排除在外,缺乏相关临床数据支持。近期针对这一情况,相关学者^[61]探索了 PD-1 抑制剂联合仑伐替尼和放疗的三联方案:在 39 例 Vp4 型 PVTT 患者中,其 6 个月及 1、2 年 OS 率分别为 71.8%、33.3% 和 15.4%,它们的中位 OS 和 PFS 分别为 9.4 个月和 4.9 个月,ORR 为 61.5%,3 级或 4 级不良事件发生率为 17.9%,

最常见的副反应是淋巴细胞减少 (10.3%),更值得注意的是,多因素分析显示,放疗后 3 个月内甲胎蛋白恢复正常是 OS 的影响因素,提示血清标志物动态监测可以为治疗提供参考意见。对于主干型 PVTT 患者,不适合手术或 TACE,而传统放疗可能会提高肝衰竭的风险。因此 SBRT 已成为此类患者的关键治疗方法。虽然目前研究发现,SBRT 联合靶向免疫治疗在 HCC 合并 PVTT 的治疗中取得了一定的进展,但联合治疗尚处于探索阶段,以下问题尚待解决:(1) 放疗的具体剂量和分割还未统一;(2) 选用哪种靶向、免疫药物及具体剂量尚无定论;(3) 选择哪种治疗组合方案 (放疗前用药、放疗后用药、放疗同时用药)。

4.3 SBRT 联合靶向免疫治疗和 TACE

为了进一步评估在 SBRT 联合靶向免疫治疗的基础上加入 TACE 治疗是否更有效,Huang 等^[62]回顾性分析了 13 例接受索拉非尼、卡瑞利珠单抗、TACE 和 SBRT 联合治疗的 PVTT 患者临床资料,结果显示其 ORR 为 41.7%,疾病控制率为 50.0%,中位 PFS 为 15.7 个月,1 年 PFS 率为 58.3%。Zhang 等^[63]进一步探索 SBRT 联合索拉非尼、ICI 和 TACE (SITS 组) 与索拉非尼联合 TACE (ST 组) 治疗 PVTT 患者的疗效,结果显示:与 ST 组相比,SITS 组的中位 PFS (10.4 个月 *vs.* 6.3 个月, $P=0.015$) 和 OS (13.8 个月 *vs.* 8.8 个月, $P=0.013$) 更长。SITS 组的 ORR 明显高于 ST 组 (53.3% *vs.* 25.0%, $P=0.036$)。SITS 组有 10 例患者成功降期并接受了手术。该研究进一步表明四联疗法有望作为一种肿瘤降期转化策略方法,并且安全性有保障。上述两项临床研究结果显示 SBRT 联合靶向免疫治疗和 TACE 是安全、可行的,但这些研究都是回顾性研究且研究样本量较少,还需进一步开展前瞻性随机对照研究来探讨这种联合治疗模式的安全有效性。今后的研究重点应该放在长期疗效、不良反应等方面。

5 小结与展望

HCC 合并 PVTT 容易导致肝内外转移、门静脉高压、黄疸和腹水等并发症的发生,严重影响患者的生命和生活质量。SBRT 是治疗 HCC 合并 PVTT 的一种有效手段,能够将高剂量的辐射准确地投放到肿瘤目标区域,同时减少对周围正常组织的

损伤,具有非侵入性、局部控制率高、治疗周期短、副反应少等优点。但SBRT在治疗HCC合并PVTT中也存在着一定的局限性,由于HCC患者呼吸运动的影响,无法完全保证放射靶区的准确性。其次,SBRT的高剂量照射会引起肝功能不全HCC患者的肝衰竭和RILD。因此,有必要对HCC患者综合评估后再行SBRT治疗。

SBRT联合其他治疗手段(如手术治疗、靶向免疫治疗、介入治疗)在治疗HCC合并PVTT中具有协同作用,能够有效控制肿瘤进展和改善HCC患者预后。SBRT联合手术治疗不仅可以术前缩小肿瘤及癌栓大小从而降低手术风险和难度,还能有效防止肿瘤术后复发。SBRT联合靶向免疫治疗通过改变肿瘤微环境的状态提高免疫应答和放疗的疗效,但尚缺乏可靠的预测性生物标志物。SBRT联合TACE治疗能够降低PVTT大小并保留足够的门静脉血流,减少急性肝衰竭的风险。同时,怎么减少联合治疗的毒性以及RILD等并发症的发生也是未来研究方向的重点,以SBRT为典范的高强度精准放疗正在逐渐填补PVTT放疗领域的空缺。

尽管SBRT联合其他治疗手段在治疗HCC合并PVTT方面显示出了巨大潜力,无论是作为姑息性治疗,还是在转化治疗、新辅助治疗、术后辅助治疗等都发挥着重要作用。但仍然存在许多问题需要解决,如最佳放射剂量和分割方案还没统一、靶向、免疫药物的种类和剂量如何选择、放疗最佳时机的选择、治疗组合顺序(SBRT联合靶向、免疫治疗、介入治疗)如何选择。但目前相关的研究相对有限,需要更多的RCT研究和长期随访数据来进一步验证。随着精准医学和放疗技术的不断发展,SBRT联合其他治疗方法(如手术治疗、靶向免疫治疗、介入治疗等)可能会为PVTT患者提供更多的治疗机会和更佳的预后。未来研究方向还可以着重从影像组学、基因组学、放射组学等方面不断研究,从而为HCC合并PVTT患者提供安全有效的个体化治疗方案。

作者贡献声明:文章选题和撰写由李顺刚完成,校对和修改由王雪尧完成,文献查阅与指导由姜树森完成,审阅及指导由姚红兵完成。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

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] Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16018. doi:10.1038/nrdp.2016.18.
- [3] Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials[J]. *Hepatology*, 1999, 29(1):62–67. doi:10.1002/hep.510290145.
- [4] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1):358–380. doi:10.1002/hep.29086.
- [5] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1):182–236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- [6] Korean Liver Cancer Association (KLCA) and National Cancer Center (NCC) Korea. 2022 KLCA-NCC Korea practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2022, 28(4):583–705. doi:10.3350/cmh.2022.0294.
- [7] Hasegawa K, Takemura N, Yamashita T, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the Japan society of hepatology 2021 version (5th JSH-HCC guidelines) [J]. *Hepatol Res*, 2023, 53(5):383–390. doi:10.1111/hepr.13892.
- [8] 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.
Department of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Standardization for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (2022 edition)[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2022, 42(3):241–273. doi:10.19538/j.cjps.issn1005–2208.2022.03.01.
- [9] Sun H, Ma B, Sun N, et al. Survival benefit of perioperative locoregional adjuvant treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a systematic review and Bayesian network meta-analysis[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, 189:104083. doi:10.1016/j.critrevonc.2023.104083.
- [10] Bettinger D, Pinato DJ, Schultheiss M, et al. Stereotactic body radiation therapy as an alternative treatment for patients with hepatocellular carcinoma compared to sorafenib: a propensity score analysis[J]. *Liver Cancer*, 2019, 8(4): 281–294. doi:10.1159/000490260.
- [11] Lee DS, Seong J. Radiotherapeutic options for hepatocellular

- carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *Liver Cancer*, 2014, 3(1):18–30. doi:10.1159/000343855.
- [12] Song CW, Glatstein E, Marks LB, et al. Biological principles of stereotactic body radiation therapy (SBRT) and stereotactic radiation surgery (SRS): indirect cell death[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 110(1):21–34. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.02.047.
- [13] Li X, Ye Z, Lin S, et al. Predictive factors for survival following stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis and construction of a nomogram[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):701. doi:10.1186/s12885-021-08469-1.
- [14] Khorprasert C, Thonglert K, Alisanant P, et al. Advanced radiotherapy technique in hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: Feasibility and clinical outcomes[J]. *PLoS One*, 2021, 16(9):e0257556. doi:10.1371/journal.pone.0257556.
- [15] Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3):681–693. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.018.
- [16] 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. doi:10.1016/j.radonc.2017.11.013.
- [17] 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.
- [18] Zhang S, He L, Bo C, et al. Comparison of stereotactic body radiation therapy versus fractionated radiation therapy for primary liver cancer with portal vein tumor thrombus[J]. *Radiat Oncol*, 2021, 16(1):149. doi:10.1186/s13014-021-01874-7.
- [19] 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. doi:10.1007/s12072-021-10173-y.
- [20] Yang JF, Lo CH, Lee MS, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a retrospective analysis[J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1):180. doi:10.1186/s13014-019-1382-1.
- [21] 曾昭冲. 原发性肝癌外放射治疗必须明确的6个问题[J]. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(6):603–606. doi:10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2016.06.04.
- Zeng ZC. Six fundamental questions on external beam radiation therapy for HCC[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2016, 36(6):603–606. doi:10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2016.06.04.
- [22] Sapisochin G, Barry A, Doherty M, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(1):92–99. doi:10.1016/j.jhep.2017.02.022.
- [23] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(4):475–530. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001.
- Department of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition) [J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(4): 475–530. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001.
- [24] Bae SH, Chun SJ, Chung JH, et al. Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: meta-analysis and international stereotactic radiosurgery society practice guidelines[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2024, 118(2):337–351. doi:10.1016/j.ijrobp.2023.08.015.
- [25] Wu QQ, Chen YX, Du SS, et al. Effect of the normal liver mean dose on intrahepatic recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after receiving liver stereotactic body radiation therapy[J]. *Transl Oncol*, 2022, 25: 101492. doi:10.1016/j.tranon.2022.101492.
- [26] Jia J, Sun J, Duan X, et al. Clinical values and markers of radiation-induced liver disease for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus treated with stereotactic body radiotherapy[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:760090. doi:10.3389/fonc.2021.760090.
- [27] Feng M, Suresh K, Schipper MJ, et al. Individualized adaptive stereotactic body radiotherapy for liver tumors in patients at high risk for liver damage: a phase 2 clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(1):40–47. doi:10.1001/jamaoncol.2017.2303.
- [28] Tadimalla S, Wang W, Haworth A. Role of functional MRI in liver SBRT: current use and future directions[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(23):5860. doi:10.3390/cancers14235860.
- [29] 李留峥, 张世荣, 陆顺, 等. 可切除肝细胞癌合并门静脉癌栓的外科治疗[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(7):870–879. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.003.
- Li LZ, Zhang SR, Lu S, et al. Experience in surgical treatment of resectable hepatocellular carcinoma complicated with portal vein carcinoma thrombus[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(7):870–879. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.003.
- [30] 程树群, 吴孟超, 陈汉, 等. 癌栓分型对肝细胞性肝癌合并门静脉癌栓治疗及预后的指导意义[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(1):3–5. doi:10.3760/j.issn:0376-2491.2004.01.002.
- Cheng SQ, Wu MC, Chen H, et al. Significance of typing of tumor thrombi in determination of treatment and assessment of prognosis of hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the portal vein[J]. *National Medical Journal of China*, 2004, 84(1):3–5. doi:10.3760/j.issn:0376-2491.2004.01.002.

- [31] 中国医师协会肝癌专业委员会精确放疗学组, 中国研究型医院学会放射肿瘤学专业委员会肝癌学组, 中国研究型医院学会肿瘤放射生物与多模态诊疗专业委员会, 等. 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](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2021.02.010).
- Precise Radiotherapy Study Group, Chinese Society of Liver Cancer, Chinese Medical Doctor Association; Liver Cancer Study Group, Committee of Radiation Oncology, Chinese Research Hospital Association; Committee of Tumor Radiobiology and Multimodal Imaging and Therapy, Chinese Research Hospital Association, et al. Consensus on radiation therapy for primary liver cancer (2020)[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2021, 37(2):296–301. doi: [10.3969/j.issn.1001-5256.2021.02.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2021.02.010).
- [32] Bai S, Wu Y, Yan Y, et al. Evaluation of the efficacy and toxicity of radiotherapy for type III–IV portal vein tumor thrombi[J]. Technol Cancer Res Treat, 2021, 20: 1533033821995286. doi: [10.1177/1533033821995286](https://doi.org/10.1177/1533033821995286).
- [33] 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. doi: [10.1200/JCO.18.02184](https://doi.org/10.1200/JCO.18.02184).
- [34] 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. doi: [10.1038/s41598-020-60871-0](https://doi.org/10.1038/s41598-020-60871-0).
- [35] Wei Z, Zhao J, Bi X, et al. Neoadjuvant radiotherapy for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a systematic review[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2022, 11(5): 709–717. doi: [10.21037/hbsn-20-854](https://doi.org/10.21037/hbsn-20-854).
- [36] Wang L, Qiu L, Ke Q, et al. Systematic review of adjuvant external beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma following radical hepatectomy[J]. Radiother Oncol, 2022, 175:101–111. doi: [10.1016/j.radonc.2022.08.019](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.08.019).
- [37] Shi C, Li Y, Geng L, et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy after marginal resection for hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: a randomised controlled trial[J]. Eur J Cancer, 2022, 166:176–184. doi: [10.1016/j.ejca.2022.02.012](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.02.012).
- [38] Yang J, Liang H, Hu K, et al. The effects of several postoperative adjuvant therapies for hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion after curative resection: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1):92. doi: [10.1186/s12935-021-01790-6](https://doi.org/10.1186/s12935-021-01790-6).
- [39] 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. doi: [10.3969/j.issn.1001-5256.2019.04.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2019.04.008).
- Chinese Society of Liver Cancer, Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on multidisciplinary diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus(2018) [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2019, 35(4):737–743. doi: [10.3969/j.issn.1001-5256.2019.04.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2019.04.008).
- [40] Yuan Y, He W, Yang Z, et al. TACE-HAIC combined with targeted therapy and immunotherapy versus TACE alone for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombus: a propensity score matching study[J]. Int J Surg, 2023, 109(5): 1222–1230. doi: [10.1097/JS9.000000000000256](https://doi.org/10.1097/JS9.000000000000256).
- [41] Han K, Kim JH, Ko GY, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with portal venous tumor thrombosis: a comprehensive review[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(1): 407–416. doi: [10.3748/wjg.v22.i1.407](https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i1.407).
- [42] 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. doi: [10.1186/s13014-018-1136-5](https://doi.org/10.1186/s13014-018-1136-5).
- [43] Choi HS, Kang KM, Jeong BK, et al. Effectiveness of stereotactic body radiotherapy for portal vein tumor thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma and underlying chronic liver disease[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2021, 17(3): 209–215. doi: [10.1111/ajco.13361](https://doi.org/10.1111/ajco.13361).
- [44] Zhang XF, Lai L, Zhou H, et al. Stereotactic body radiotherapy plus transcatheter arterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumour thrombus: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2022, 17(5): e0268779. doi: [10.1371/journal.pone.0268779](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268779).
- [45] Kang J, Nie Q, Du R, et al. Stereotactic body radiotherapy combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. Mol Clin Oncol, 2014, 2(1):43–50. doi: [10.3892/mco.2013.196](https://doi.org/10.3892/mco.2013.196).
- [46] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359(4):378–390. doi: [10.1056/NEJMoa0708857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857).
- [47] Bruix J, Raoul JL, Sherman M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial[J]. J Hepatol, 2012, 57(4):821–829. doi: [10.1016/j.jhep.2012.06.014](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.06.014).
- [48] Finn RS, Qin SK, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2020, 382(20):1894–1905. doi: [10.1056/NEJMoa1915745](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745).
- [49] Jeong SW, Jang JY, Shim KY, et al. Practical effect of sorafenib monotherapy on advanced hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombosis[J]. Gut Liver, 2013, 7(6):696–703. doi: [10.5009/gnl.2013.7.6.696](https://doi.org/10.5009/gnl.2013.7.6.696).

- [50] Goh MJ, Park HC, Yu JI, et al. Impact of intrahepatic external beam radiotherapy in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with tyrosine kinase inhibitors[J]. Liver Cancer, 2023, 12(5): 467–478. doi:10.1159/000529635.
- [51] Piening A, Swaminath A, Dombrowski J, et al. Overall survival in advanced hepatocellular carcinoma treated with concomitant systemic therapy and stereotactic body radiation therapy or systemic therapy alone[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1290691. doi:10.3389/fonc.2023.1290691.
- [52] 纪晓权, 张爱民, 张弢, 等. 立体定向放疗序贯仑伐替尼治疗中晚期原发性肝癌的效果与安全性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(9): 2120–2124. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2021.09.023.
- Ji XQ, Zhang AM, Zhang T, et al. Efficacy and safety of sequential lenvatinib therapy after stereotactic body radiotherapy in treatment of advanced primary liver cancer[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2021, 2021, 37(9): 2120–2124. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2021.09.023.
- [53] Ji X, Xu Z, Sun J, et al. Lenvatinib with or without stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a retrospective study[J]. Radiat Oncol, 2023, 18(1): 101. doi:10.1186/s13014-023-02270-z.
- [54] Dawson LA, Winter K, Knox J, et al. NRG/ROG 1112: randomized phase III study of sorafenib vs. stereotactic body radiation therapy (SBRT) followed by sorafenib in hepatocellular carcinoma (HCC) (NCT01730937)[J]. Int J Radiat Oncol, 2022, 114(5): 1057. doi:10.1016/j.ijrobp.2022.09.002.
- [55] 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. doi:10.3748/wjg.v25.i20.2416.
- [56] Li JX, Su TS, Gong WF, et al. Combining stereotactic body radiotherapy with camrelizumab for unresectable hepatocellular carcinoma: a single-arm trial[J]. Hepatol Int, 2022, 16(5): 1179–1187. doi:10.1007/s12072-022-10396-7.
- [57] Herrera FG, Ronet C, de Olza MO, et al. Low-dose radiotherapy reverses tumor immune desertification and resistance to immunotherapy[J]. Cancer Discov, 2022, 12(1): 108–133. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-0003.
- [58] Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(5): 325–340. doi:10.1038/nrclinonc.2018.29.
- [59] Zhong L, Wu D, Peng W, et al. Safety of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with palliative radiotherapy and anti-angiogenic therapy in advanced hepatocellular carcinoma[J]. Front Oncol, 2021, 11: 686621. doi:10.3389/fonc.2021.686621.
- [60] Hu Y, Zhou M, Tang J, et al. Efficacy and safety of stereotactic body radiotherapy combined with camrelizumab and apatinib in patients with hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(20): 4088–4097. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-2592.
- [61] Li G, Zhao Y, Li K, et al. Effectiveness and safety of the PD-1 inhibitor lenvatinib plus radiotherapy in patients with HCC with main PVTT: real-world data from a tertiary centre[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2023, 10: 2037–2048. doi:10.2147/JHC.S432542.
- [62] Huang Y, Zhang Z, Liao W, et al. Combination of sorafenib, camrelizumab, transcatheter arterial chemoembolization, and stereotactic body radiation therapy as a novel downstaging strategy in advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a case series study[J]. Front Oncol, 2021, 11: 650394. doi:10.3389/fonc.2021.650394.
- [63] Zhang Z, Li C, Liao W, et al. A combination of sorafenib, an immune checkpoint inhibitor, TACE and stereotactic body radiation therapy versus sorafenib and TACE in advanced hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(15): 3619. doi:10.3390/cancers14153619.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 李顺刚, 王雪尧, 姜树森, 等. 立体定向放疗治疗肝细胞癌合并门静脉癌栓的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(7): 1514–1522. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240166

Cite this article as: Li SG, Wang XY, Jiang SS, et al. Research progress of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma with porta vein tumor thrombus[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(7): 1514–1522. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.240166