

肝细胞癌伴门静脉癌栓患者行放射治疗联合靶向免疫治疗获得完全缓解1例及文献复习

吴奇桥, 江文雯, 杨平, 孙菁, 赵倩倩, 叶婷, 杜世锁, 曾昭冲 [复旦大学附属中山医院(厦门) 放射治疗科, 福建 厦门 361006]

摘要: 近年来, 肝癌的系统性药物治疗方案已经由原来的单药靶向发展到靶向联合免疫治疗或双免疫治疗, 患者的客观缓解率(overall response rate, ORR)及生存率均较前显著提升。本文报道1例肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)伴门静脉癌栓患者行放射治疗联合靶向免疫药物治疗获得完全缓解(complete response, CR)的病例, 希望能为HCC的综合治疗研究提供经验和思路。

关键词: 放射治疗; 免疫治疗; 靶向治疗; 肝细胞癌; 完全缓解

A patient with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis achieved complete remission through radiotherapy combined with targeted immunotherapy: a case report and literature review

Wu Qiqiao, Jiang Wenwen, Yang Ping, Sun Jing, Zhao Qianqian, Ye Ting, Du Shisuo, Zeng Zhaochong [Department of Radiation Oncology, Fudan University Zhongshan Hospital (Xiamen), Fujian Xiamen 224100, China]

Abstract: In recent years, the available systemic drug treatments for liver cancer have progressed from single-drug targeted therapy to immune combined with targeted therapy or dual immunotherapy. Relevant clinical trial data have consistently demonstrated significant improvements in patients' objective response rate (ORR) and survival rate compared with previous treatments. This case report presented the successful complete response (CR) of an advanced patient with hepatocellular carcinoma (HCC) and portal vein tumor thrombosis who underwent radiotherapy combined with target-immune drug therapy. We intend to share the experiences and ideas gained from this comprehensive treatment approach for HCC research.

Keywords: Radiation therapy; Immunotherapy; Targeted therapy; Hepatocellular carcinoma; Complete response

原发性肝癌是世界范围内常见的恶性肿瘤之一, 居全球肿瘤致死病因第4位^[1], 居我国肿瘤致死病因第2位^[2]。根据世界卫生组织预计, 在2030年, 超过100万人会因肝癌相关原因死亡^[3]。在中国, 约9%和55%的原发性肝癌病例初诊时已经分别处于中期和晚期, 无法接受手术切除、肝移植和射频消融等根治性治疗。这部分患者的治疗手段以介入治疗、放射治疗或系统性抗肿瘤药物治疗为主^[4-8]。近年来, 肝癌的系统性药物治疗方案已由原来的单药靶向发展到靶向

联合免疫治疗或双免疫治疗^[9-11]。患者的客观缓解率(overall response rate, ORR)及生存率均较前获得显著提升^[12]。原发性肝癌中肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占75%~85%。本文现报道1例HCC伴门静脉癌栓患者行放射治疗联合靶向免疫药物治疗获得完全缓解的病例, 希望为晚期肝癌的综合治疗提供诊疗思路。

1 病例资料

1.1 主诉 患者男性, 53岁, 于2021年6月18日因“确诊HCC 3个月, 10 d前无明显诱因出现右上腹阵发性闷痛”于复旦大学附属中山医院(厦门)就诊。

1.2 现病史 患者来院3个月前因体检发现甲胎蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.02.005

基金项目: 国家自然科学基金(82102823); 中国博士后科学基金(2021M700832); 福建省自然科学基金(2024J011438)

通信作者: 曾昭冲 Email: zeng.zhaochong@zs-hospital.sh.cn

(alpha-fetoprotein, AFP) 28 833 $\mu\text{g/L}$, 进一步腹部增强计算机体层成像(computed tomography, CT)提示肝左叶、右叶多发占位, 考虑HCC并门静脉癌栓, 肝门区及腹膜后淋巴结转移(图1A、1B)。肝功能Child-Pugh评分为5分, A级; 体力状态评分(performance status score, PS) 0分, 中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)分期为IIIb期。无明显腹痛、腹胀, 无恶心、呕吐, 无巩膜黄染、尿黄, 无腹泻、便秘, 无反酸、嗝气, 无胸闷、胸痛, 无头痛、头晕, 无畏冷、发热等不适。2个月前就诊于复旦大学附属中山医院, 完善相关检查, 介入科会诊后考虑患者存在门静脉主干癌栓, 排除放射治疗禁忌后, 行“肝内病灶+门静脉癌栓+转移淋巴结”放射治疗, 放射治疗计划靶区(planning target volume, PTV)剂量为可见病灶50 Gy, 肝门及腹膜后淋巴结引流区45 Gy(剂量分布见图2), 联合“仑伐替尼8 mg, 每日1次”靶向治疗。10 d前无明显诱因出现右上腹痛, 呈阵发性闷痛, 疼痛无向他处放射, 无明显缓解因素, 伴尿黄、巩膜黄染, 稍有乏力, 无恶心、呕吐, 无胸闷、气促, 无黑便、呕血等不适, 遂就诊于本院, 查生物化学指标: 前白蛋白0.13 g/L, 白蛋白44 g/L, 总胆红素86.2 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素77.0 $\mu\text{mol/L}$, 丙氨酸氨基转移酶205 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶116 U/L, γ -谷氨酰转移酶230 U/L, 碱性磷酸酶234 U/L, 总胆汁酸417 U/L; 腹部盆腔CT平扫: 肝多发恶性肿瘤病灶, 左叶病灶与胃窦界限不清, 左侧肝内胆管稍扩张, 肝门区及腹膜后稍大淋巴结; 肝硬化, 门静脉高压; 左肾结石; 盆腔少量积液。予“曲马多、羟考酮”止痛、继续靶向治疗等处理后, 腹痛仍反复, 性质程度同前, 巩膜黄染、尿黄较前进行性加重, 为进一步诊治于本院就诊, 门诊以“腹痛待查; 肝恶性肿瘤”收住入院。自发病以来, 精神、睡眠一般, 食欲欠佳, 大便正常, 小便如上述, 近2个月体质量下降10 kg。

1.3 既往史 3个月前确诊慢性乙型肝炎, 目前口服替诺福韦酯抗病毒治疗。否认高血压、糖尿病、冠心病病史。无传染病史, 无手术外伤史, 无输血史, 无药物过敏史, 随社会预防接种。

1.4 入院后诊疗经过 入院查体: 体型消瘦, 慢性病容, 全身皮肤、黏膜无黄染, 巩膜轻度黄染。心、肺及腹部查体无明显异常。腹肌稍紧张, 右上腹轻压痛, 无反跳痛, 腹部叩诊鼓音, 肝区叩痛明显。入院时生物化学指标见现病史。入院后予“曲马多、羟考酮”止痛、继续口服靶向药物治疗, 腹痛仍反复, 性质程度同前, 巩膜黄染、尿黄较前进行性加重。完善乙型肝炎病毒DNA载量、乙型肝炎病毒血清学标志物等检查, 询问患者近期服药

史, 停用近期服用可能导致肝损伤药物后患者症状仍持续, 经多学科专家会诊后排除病毒性肝炎和药物性肝损伤, 考虑为放射治疗造成的急性期反应, 根据不良事件通用术语标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 5.0版本, 分级为3级。继续抗病毒治疗和保肝退黄、抑酸护胃、止痛等对症处理, 患者腹痛较前明显减轻, 复查肝功能较前好转。2021年6月21日查腹部增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)(图1C、1D): 肝癌综合治疗后改变, 部分肝内病灶较前稍进展, 门静脉左支癌栓形成, 部分肝内胆管扩张; 肝门区及腹膜后淋巴结转移同前。同期肺部CT未见转移。同期AFP 96 000 $\mu\text{g/L}$, 异常凝血酶原(vitamin K deficiency or antagonist- II, PIVKA- II) > 20 000 mAU/ml。遂于2021年6月23日改用二线阿帕替尼750 mg靶向治疗, 后行抗病毒、保肝退黄、抑酸护胃、止痛等对症处理, 复查肝功能较前好转, 予办理出院。出院诊断: HCC并门静脉癌栓, 肝门区及腹膜后淋巴结转移; 乙型肝炎肝硬化, 肝硬化失代偿期, 门静脉高压; 左侧肝内胆管稍扩张; 胃多发溃疡; 慢性非萎缩性胃炎伴胆汁反流; 左肾结石。

1.5 出院后诊治经过及主要辅助检查 患者服用药物2周后于2021年7月16日复查AFP 20 200 $\mu\text{g/L}$, PIVKA- II 1058 mAU/ml, 较前好转。2021年7月26日患者再次出现进食后恶心呕吐伴巩膜黄染、尿黄, 于本院就诊, 查生物化学指标: 白蛋白28.9 g/L, 总胆红素40 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素20.2 $\mu\text{mol/L}$, 丙氨酸氨基转移酶93.3 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶193.1 U/L; CTCAE 3级。2021年7月27日腹部增强CT(图1E、1F): 肝多发恶性肿瘤病灶, 左叶病灶与胃窦界限不清, 评估肝内病灶疗效为部分缓解, 左侧肝内胆管稍扩张, 肝门区及腹膜后稍大淋巴结; 肝硬化, 门静脉高压; 左肾结石。考虑肝脏损伤和胃肠道症状为阿帕替尼不良反应。2021年7月, 肝癌免疫治疗药物纳入国家基本医疗保险药品目录, 患者于2021年7月27日第1次行卡瑞利珠单抗200 mg免疫治疗, 耐受良好, 同期AFP 8262 $\mu\text{g/L}$ 。同年8月16日、9月6日、9月28日分别行卡瑞利珠单抗200 mg + 阿帕替尼 250 mg靶向治疗; AFP及PIVKA- II进行性下降: 8月13日: AFP 1817 $\mu\text{g/L}$, PIVKA- II 88.7 mAU/ml; 9月24日: AFP 44.1 $\mu\text{g/L}$, PIVKA- II 41.4 mAU/ml。后于2021年10月9日行卡瑞利珠单抗200 mg治疗。2021年10月18日腹部增强CT(图1G、1H)提示肝多发恶性肿瘤, 部分病灶较前缩小。家属考虑仑伐替尼仍有存药, 2021年11月10日行卡瑞利珠单抗200 mg及仑伐替尼8 mg治疗。2022年1月21日查AFP 2.5 $\mu\text{g/L}$, PIVKA- II 46.1 mAU/ml。

2022年1月29日腹部增强MRI(图1I、1J)提示肝癌系统治疗后改变,肝脏多发灭活病灶。既往临床研究建议免疫治疗维持至少2年,患者不耐受或疾病进展则予以停药。但家属考虑经济因素,决定停止免疫治疗,后规律服用仑伐替尼8 mg,每日1次。2023年9月18日末次随访,肝内病灶控制良好,腹部增强MRI(图1K、1L)示:肝左叶见23 mm × 26 mm类圆形异常信号(T1WI高低混

杂、T2WI低混杂),增强未见明显强化;肝门区及腹膜后见稍大淋巴结,肝左、右叶病灶失活。依据改良版实体瘤疗效评价标准(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST)评估肝内病灶疗效为完全缓解,建议随访。复查肝癌相关指标均降至正常水平:AFP 1.5 μg/L, PIVKA-II 25.16 mAU/ml。患者诊治手段及肝癌相关指标(AFP、PIVKA-II)随时间变化见图3。

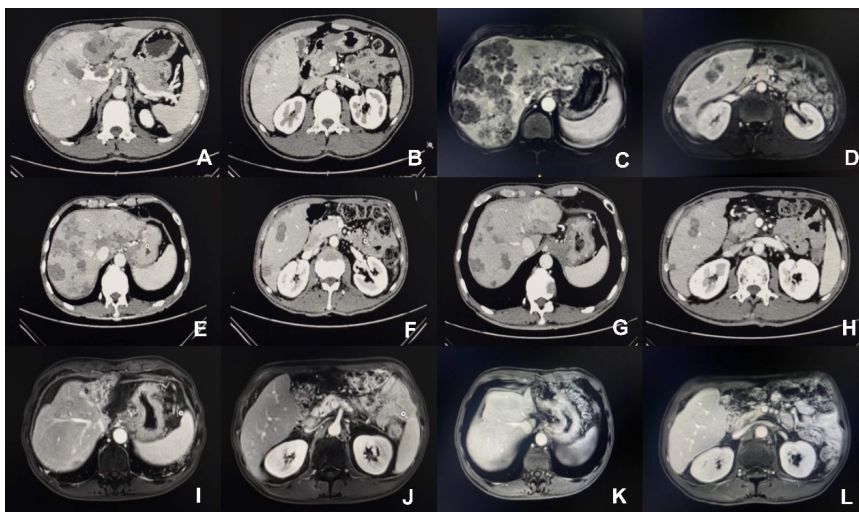


图1 患者CT、MRI影像图

注: A、B为2021年3月26日腹部增强CT,示肝左叶、右叶占位,考虑肝HCC并门静脉癌栓,肝门区淋巴结转移; C、D为2021年6月21日腹部增强MRI,示肝多发恶性肿瘤,门静脉左支癌栓形成,部分肝内胆管扩张,肝门区及腹膜后稍大淋巴结; E、F为2021年7月27日腹部增强CT,示肝多发恶性肿瘤,左叶病灶与胃窦界限不清,左侧肝内胆管稍扩张,肝门区及腹膜后稍大淋巴结; G、H为2021年10月18日腹部增强CT,肝多发恶性肿瘤,部分病灶较前缩小; I、J为2022年1月29日腹部增强MRI,示肝癌系统治疗后改变,肝脏多发灭活病灶; K、L为2023年9月18日腹部增强MRI,增强未见明显强化,肝左、右叶病灶失活。

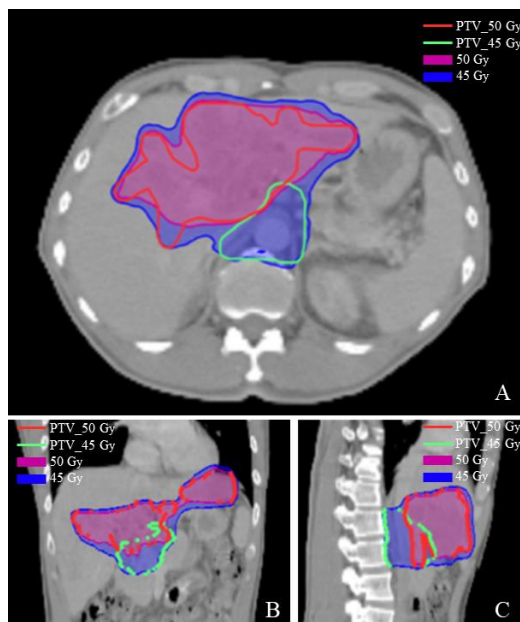


图2 患者放射治疗治疗剂量分布图

注: A、B、C分别为患者CT图像的横断面、冠状面、矢状面,患者接受针对肝内病灶、癌栓及淋巴结的放疗,放疗计划靶区(planning target volume, PTV)剂量为可见病灶PTV_50 Gy,肝门及腹膜后淋巴结引流区PTV_45 Gy; 放疗实际剂量50 Gy(玫红区域)、45 Gy(蓝色区域)。

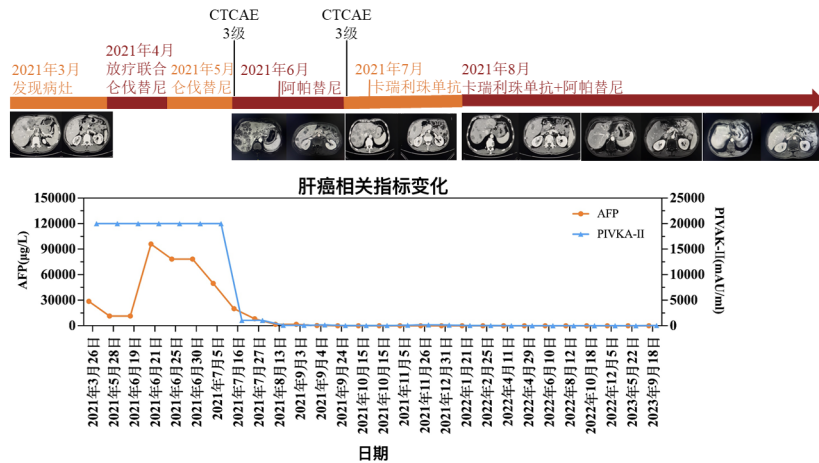


图3 患者不同时间的诊治方式及HCC相关指标

注: 甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)参考值范围 $< 25 \mu\text{g/L}$; 异常凝血酶原(vitamin K deficiency or antagonist- II, PIVKA- II)参考值范围 $< 40 \text{ mAU/ml}$; CTCAE为不良事件通用术语标准(common terminology criteria for adverse events)第5版。

2 讨论

HCC诊疗规范或指南推荐肝癌伴门脉癌栓尤其是不能手术切除的患者应以靶向免疫、放射治疗和介入治疗为主, 本例患者伴有门静脉主干癌栓和肝门区淋巴结转移, 且左右半肝均有肝癌病灶, 无法行介入及手术治疗。根据中国专家共识《门静脉肿瘤血栓肝细胞癌的多学科诊断和治疗(2018版)》^[13], 患者接受针对肝内病灶、癌栓及淋巴结的放射治疗, PTV剂量为可见病灶50 Gy, 肝门及腹膜后淋巴结引流区45 Gy, 放射治疗期间同步联合口服仑伐替尼8 mg, 每日1次靶向治疗。放射治疗后, 肿瘤指标有所下降, 但未达到满意水平, 且出现3级放疗相关不良反应; 后续系统治疗期间, 也出现了3级胃肠道不良反应。此时, 肝癌免疫治疗药物纳入国家基本医疗保险药品目录, 患者开始使用免疫治疗, 耐受良好。随后继续进行免疫联合靶向治疗, 后续随访不仅肿瘤指标下降到正常水平, 肝内病灶也完全缓解。这是放射治疗后免疫联合靶向治疗获得完全缓解的少见病例, 查找文献卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼的II期随机临床研究(RESCUE)结果显示, 以免疫联合靶向治疗作为一线治疗的患者中, 达到缓解的70例中仅1例患者完全缓解, ORR为34.3%; 作为二线治疗方案的120例患者中, 仅2例患者完全缓解, ORR为22.5%^[14]。

肿瘤微环境, 特别是免疫微环境的改善成为肿瘤治疗领域急需攻克的一个难点^[15-17]。实体瘤可通过下调抗原提呈和CD8⁺细胞毒性T细胞活性来逃避抗肿瘤免疫^[18]。免疫治疗通过刺激T细胞功能激活调节因子或抑制负性调节因子来抵消这一作用^[19]。免疫治疗可增加肿瘤相关巨噬细胞的极化并激活细胞毒性T细胞, 抑制肿瘤免疫逃逸。免疫治疗联合抗血管生成药物或酪氨酸酶生长抑制剂通过促进树突状细胞和T淋

巴细胞活性, 抑制调节性T细胞和髓源性抑制细胞来增强上述作用。这一过程增强了抗肿瘤炎症反应, 并延长了对免疫治疗药物的应答持续时间^[20]。另有基础研究表明, 放射治疗可激活cGAS-STING通路从而释放更多肿瘤相关抗原^[21], 进而达到协同免疫治疗作用, 增强肿瘤特异性免疫应答。本例患者从治疗开始便经历多次炎症反应, 如放射治疗引起的肝脏损伤进而导致的肝炎, 使用靶向药物导致的胃肠道炎症及肝炎。而对于IMbrave150临床研究^[22]的后续分子研究表明, 效应T细胞相关分子表达及瘤内CD8⁺T细胞的浸润程度均为进展期肝癌良好免疫应答相关的特异表达生物标志物。由此可推断, 本例患者免疫应答良好有可能是放射治疗或靶向治疗改变了肿瘤的微环境, 使得免疫相关抗原暴露, 或是因为炎症引起了相关免疫细胞聚集, 而放射治疗、靶向治疗后的具体肿瘤分子表达机制还需更多的研究进行明确。

免疫治疗相对于放射治疗的最佳时机(同时、放射治疗前或放射治疗后)尚未明确, 且在不同动物研究中有所不同^[23-27]。研究发现, 细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4)阻断联合放射治疗似乎增强了肿瘤内的T细胞应答, 并改善了小鼠模型的生存期^[23]。Young等^[24]的一项临床前研究表明, 在放射治疗前给予抗CTLA-4可增强疗效, 原因可能是调节性T细胞的耗竭。相比之下, 抗肿瘤坏死因子受体超家族成员4抗体在辐射后1 d给药时最有效, 以增强抗原呈递。关于程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)阻断治疗的最佳时机, 目前存在相互矛盾的证据, 一项研究支持先放射治疗后免疫治疗, 另一项研究发现放射治疗和免疫治疗同时进行而非序贯治疗可改善生存^[24,25]。在放射治疗的基础上加用免疫疗法可增强

抗肿瘤应答(同期或序贯),但应答持续时间较短,放射治疗后的持续免疫治疗可能使这种应答持久。在临床实践中,这实际上是一种针对非小细胞肺癌的转化治疗策略,即在局部晚期肿瘤接受立体定向放射治疗后,继续给予度伐利尤单抗(Durvalumab)治疗,以联合增强免疫应答。

放射治疗与免疫治疗和抗血管生成药物治疗相结合已引起临床研究人员的关注。在Sahebjam等^[28]的前瞻性研究中,使用大分割外放射治疗(6 Gy × 5次)添加到帕博利珠单抗(200 mg,每3周)加贝伐单抗(10 mg/kg,每2周)中,在PD-L1阴性复发性高级别胶质瘤患者中实现了78%的ORR,中位生存期为9.3~13.5个月。一项回顾性研究显示,接受姑息性放射治疗联合免疫治疗和抗血管生成分子治疗HCC患者的ORR为40%,疾病控制率为86.7%。中位无进展生存期和总生存期分别为4.6个月和21个月^[29],目前有包括ChiCTR1900027102、NCT05010434、NCT05096715、NCT04857684、NCT05137899和ChiCTR2200056068等在内的多项前瞻性临床试验正在招募或随访中,以评价放射治疗联合免疫治疗及抗血管生成治疗在晚期HCC中的疗效与安全性,但尚无公开的试验中期或终期结果。已有回顾性研究报道,该三联治疗在晚期HCC患者中ORR达40%~73%,中位OS为14~21个月,且安全性可控^[30]。

本案例的局限性在于患者没有治疗前后的病理、肿瘤测序及分子表达相关数据。因此无法从分子层面来解释成功治疗的机制。放射治疗和免疫治疗相隔3个月余,期间靶向药物换药1次,肿瘤相关抗原提呈及肿瘤特异性免疫形成时间无法知晓。但该患者的成功治疗提示新兴的放射治疗-靶向-免疫联合治疗模式值得进一步临床研究,使用剂量及治疗顺序还需要后续更多研究加以明确。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] SANKAR K, GONG J, OSIPOV A, et al. Recent advances in the management of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin and Mol Hepatol*,2024,30(1):1-15.
- [2] 尹丽,郭文杰,袁芳琴,等.放射治疗相关综合治疗在肝细胞癌中的应用研究进展[J]. *肝癌电子杂志*,2023,10(4):60-67.
- [3] VOGEL A, MEYER T, SAPISOCHIN G, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*,2022,400(10360):1345-1362.
- [4] 曹白露,艾敏,黄平,等.中晚期肝细胞癌的局部治疗联合系统治疗研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*,2023,39(8):1972-1976.
- [5] 毕新宇,陈波,洪智贤,等.靶向免疫联合局部治疗中晚期肝细胞癌中国专家共识[J]. *临床肝胆病杂志*,2023,39(12):2782-2792.
- [6] 瞿伟峰,史颖弘,樊嘉.美国国立综合癌症网络临床实践指南:肝细胞癌(2023.V2)更新解读[J]. *临床外科杂志*,2024,32(1):6-9.
- [7] 于明华,丁晓燕,陈京龙.晚期原发性肝癌新一线靶向药伐替尼研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2023,15(2):18-22.
- [8] 许梦娇,路遥,常敏,等.原发性肝癌伴多发转移在靶向联合免疫

- 治疗后假性进展1例并文献复习[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2023,15(4):11-15.
- [9] 邓娜,栗晓咪,丁晓燕,等.肝细胞癌二线治疗的现状和进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2024,16(1):1-6.
- [10] 卢实春.不可切除肝细胞癌基于靶向免疫联合转化序贯外科手术方案的探索与经验[J]. *中华保健医学杂志*,2024,26(1):1-4.
- [11] 朱丽珍,许晓磊,阿卜杜萨拉木·艾尼,等.肝细胞癌免疫治疗研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*,2023,39(5):1197-1203.
- [12] XIE D Y, ZHU K, REN Z G, et al. A review of 2022 Chinese clinical guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: updates and insights[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*,2023,12(2):216-228.
- [13] CHENG S, CHEN M, CAI J, 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.
- [14] XU J, SHEN J, GU S, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (RESCUE): a nonrandomized, open-label, phase II trial[J]. *Clin Cancer Res*,2021,27(4):1003-1011.
- [15] 王欣,霍雯,宋鹏飞,等.非小细胞肺癌患者奥西替尼治疗前后肿瘤免疫微环境变化及与预后的关系[J]. *临床肺科杂志*,2024,29(8):1227-1234.
- [16] 周啸宇,施涛,张翼鹏,等.阻断DKK1通过促进CD4⁺T细胞Th1型极化改善抗肿瘤免疫应答[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*,2024,31(7):662-668.
- [17] 陶莹,廖长秀.新兴免疫阻断分子在肝细胞癌发生发展中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*,2023,39(4):948-955.
- [18] CORNEL A M, MIMPEN I L, NIERKENS S. MHC class I downregulation in cancer: underlying mechanisms and potential targets for cancer immunotherapy[J]. *Cancers*,2020,12(7):1760.
- [19] BARSCH M, SALIÉ H, SCHLAAK A E, et al. T-cell exhaustion and residency dynamics inform clinical outcomes in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*,2022,77(2):397-409.
- [20] LLOVET J M, KELLEY R K, VILLANUEVA A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*,2021,7(1):6.
- [21] 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.
- [22] ZHU A X, ABBAS A R, de GALARRETA M R, et al. Molecular correlates of clinical response and resistance to atezolizumab in combination with bevacizumab in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Med*,2022,28(8):1599-1611.
- [23] YOSHIMOTO Y, SUZUKI Y, MIMURA K, et al. Radiotherapy-induced anti-tumor immunity contributes to the therapeutic efficacy of irradiation and can be augmented by CTLA-4 blockade in a mouse model[J]. *PLoS One*,2017,9(3):e92572.
- [24] YOUNG K H, BAIRD J R, SAVAGE T, et al. Optimizing timing of immunotherapy improves control of tumors by hypofractionated radiation therapy[J]. *PLoS One*,2016,11(6):e0157164.
- [25] DOVEDI S J, ADLARD A L, LIPOWSKA-BHALLA G, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade[J]. *Cancer Res*,2014,74(19):5458-5468.
- [26] WU C T, CHEN W C, CHANG Y H, et al. The role of PD-L1 in the radiation response and clinical outcome for bladder cancer[J]. *Sci Rep*,2016,6(1):19740.
- [27] BRENN W G, LEVENTAKOS K, DONG H, et al. Radiation and immunotherapy: emerging mechanisms of synergy[J]. *J Thorac Dis*,2020,12(11):7011-7023.
- [28] SAHEBJAM S, FORSYTH P A, TRAN N D, et al. Hypofractionated stereotactic re-irradiation with pembrolizumab and bevacizumab in patients with recurrent high-grade gliomas: results from a phase I study[J]. *Neuro Oncol*,2021,23(4):677-686.
- [29] 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.
- [30] MANZAR G S, DE B S, ABANA C O, et al. Outcomes and toxicities of modern combined modality therapy with atezolizumab plus bevacizumab and radiation therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*,2022,14(8):1901.

收稿日期: 2024-07-12

吴奇桥,江文雯,杨平,等.肝细胞癌伴门静脉癌栓患者行放射治疗联合靶向免疫治疗获得完全缓解1例及文献复习[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2025,17(2):26-30.