

· 肝脏肿瘤 ·

DOI: 10.12449/JCH250111

立体定向放疗联合信迪利单抗和贝伐珠单抗治疗不可切除原发性肝癌的效果分析

张 腾, 王 权, 李文刚, 段学章

中国人民解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部放射治疗科, 北京 100039

通信作者: 段学章, duanxuezhang2006@163.com (ORCID: 0000-0002-1941-9317)

摘要: 目的 探讨立体定向放疗联合信迪利单抗和贝伐珠单抗治疗不可切除肝癌的效果、安全性及预后指标。方法 选取2022年3月—12月在中国人民解放军总医院第五医学中心放射治疗科接受立体定向放疗联合信迪利单抗和贝伐珠单抗类似物(双达方案)治疗的42例不可切除原发性肝癌患者,给予计划靶区处方剂量为36~50 Gy,分5~6次,连续照射,后序贯双达方案治疗,每3周为1个疗程,直至出现肿瘤进展或严重不良反应。采用Kaplan-Meier法计算总生存率和无进展生存率,并采用Log-rank检验进行比较;Cox比例风险模型分析影响预后的相关因素。结果 中位随访时间为21.6个月,客观缓解率为69%,疾病控制率为85.7%,中位无进展生存期为10.0个月(95%CI:6.7~13.0),中位总生存期为23.3个月(95%CI:14.7~31.8)。不良反应多为1~2级,未发生致命性不良反应。治疗后6~8周AFP应答组中位总生存期显著优于AFP未应答组(未达到 vs 11.8个月, $P=0.007$)。多因素分析显示AFP应答与患者良好的预后相关($HR=0.31, 95\%CI:0.13\sim0.75, P=0.009$)。结论 对于不可切除肝癌患者,立体定向放疗联合双达方案可改善患者生存且安全性可控,治疗后6~8周AFP水平下降>50%可作为潜在预后指标。

关键词: 肝肿瘤; 放射疗法; 甲胎蛋白类; 治疗结果

Efficacy of stereotactic body radiotherapy combined with sintilimab and bevacizumab in treatment of unresectable hepatocellular carcinoma

ZHANG Teng, WANG Quan, LI Wengang, DUAN Xuezhang

Department of Radiation Oncology, Senior Department of Oncology, The Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding author: DUAN Xuezhang, duanxuezhang2006@163.com (ORCID: 0000-0002-1941-9317)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of stereotactic body radiotherapy (SBRT) combined with sintilimab and bevacizumab in the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) and related prognostic factors. **Methods** A total of 42 patients with uHCC who underwent SBRT combined with sintilimab and bevacizumab in Department of Radiation Oncology, The Fifth Medical Centre of PLA General Hospital, from March to December 2022 were enrolled. The prescribed dose of planning target volume was 36—50 Gy in 5—6 fractions for continuous irradiation, followed by the regimen of sintilimab and bevacizumab. Each course of treatment was 3 weeks until the presence of tumor progression or serious adverse events. The Kaplan-Meier method was used to calculate overall survival (OS) rate and progression-free survival (PFS) rate, and the log-rank test was used for comparison between groups; the Cox proportional hazards model was used to investigate the influencing factors for prognosis. **Results** The median follow-up time was 21.6 months, with an objective response rate of 69%, a disease control rate of 85.7%, a median PFS of 10.0 months (95% confidence interval [CI]: 6.7—13.0), and a median OS of 23.3 months (95%CI: 14.7—31.8). Most adverse events were grade 1—2 events, and there were no fatal adverse events. At 6—8 weeks after treatment, the AFP response group had a significantly better OS than the non-AFP response group (not reached vs 11.8 months, $P=0.007$). The multivariate analysis showed that AFP response was associated with the good prognosis of patients (hazard ratio=0.31,

95%CI: 0.13—0.75, $P=0.009$). **Conclusion** For patients with uHCC, SBRT combined with sintilimab and bevacizumab can improve survival with a manageable safety profile, and a >50% reduction in AFP at 6—8 weeks after treatment can be used as a potential prognostic indicator.

Key words: Liver Neoplasms; Radiotherapy; alpha-Fetoproteins; Treatment Outcome

大多数肝癌患者起病隐匿,诊断时已为晚期,失去根治性治疗机会,预后较差^[1]。在全球Ⅲ期临床试验IMbrave 150中,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(T+A方案)在不可切除肝癌患者的一线治疗中的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)优于索拉非尼^[2]。同样,在中国进行的多中心研究ORIENT-32表明,在不可切除的原发性肝癌患者中,信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物(双达方案)作为一线治疗的OS和PFS也显著优于索拉非尼^[3]。基于上述研究,免疫检查点抑制剂联合抗血管生成治疗已成为不可切除肝癌的一线治疗标准,但客观缓解率仅有30%左右,远期生存率也有待提高^[4-5]。

局部治疗对于控制病灶及改善长期生存均有较好疗效,目前立体定向放疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)已成为肝癌局部治疗的有效手段之一,与靶向方案的联合治疗也取得较好效果^[6-7]。从机制上来看,放疗不仅可以造成肿瘤细胞DNA的直接损伤,还能导致肿瘤抗原释放,激活机体主动免疫,从而增强肿瘤免疫治疗效果^[8]。抗血管生成治疗可以使肿瘤血管系统正常化,改善肿瘤微环境,从而提高放疗效果^[9]。因此,SBRT联合双达方案的三联治疗从理论上可以改善不可切除肝癌患者的预后,但相关治疗效果、不良反应以及疗效预测指标鲜有报道。

本研究回顾性分析接受SBRT联合双达方案治疗的不可切除肝癌患者资料,评估预后及不良反应,探索预后预测指标,为该方案的治疗管理提供参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象 纳入2022年3月—12月在本中心放射治疗科接受SBRT联合双达方案治疗的不可切除肝癌患者42例。纳入标准:(1)经病理组织学确诊或符合临床诊断标准的原发性肝癌患者;(2)巴塞罗那分期为B或C期;(3)ECOG评分为0或1分;(4)治疗前基线AFP>40 mAU/mL;(5)根据改良实体瘤评价标准,至少有1处肝内可测量病灶。排除标准:(1)既往进行过抗肿瘤治疗;(2)双达方案治疗小于2个周期;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)治疗后影像学或实验室数据缺失。

1.2 治疗方案

1.2.1 SBRT 本科室采用SBRT设备射波刀(美国Accuracy公司的VSI Cyberknife)。所有患者治疗前在CT引导下植入金标3~5枚,5~7天后于CT模拟机(somatom40排CT,德国Siemens公司)下行放疗定位。以CT模拟机平扫影像为基准图像,MR(Philips Ingenia MR-RT 3.0T,瑞士Royal Dutch Philips Electronics Ltd公司)增强影像为辅助图像,定位完成后将图像传至TPS系统(MultiPlan4.0系统,美国Accuracy公司)。放疗专科医生勾画相应肿瘤靶区和危及器官。大体肿瘤靶区基础上外扩3~5 mm为计划靶区,根据正常器官限量制定治疗计划,参照《AAPM TG101报告》^[10]。SBRT剂量及分割模式主要取决于肝功能和正常器官剂量限制,也与病灶的大小、数量和位置等有关。给予处方剂量为36~50 Gy,分5~6次,连续照射。

1.2.2 双达方案 患者在完成放疗1周后接受信迪利单抗联合贝伐珠单抗治疗,具体剂量为:信迪利单抗200 mg,静脉滴注,每3周1次;贝伐珠单抗10 mg/kg,静脉滴注,每3周1次。双达方案一直使用到出现疾病进展或无法耐受的严重不良反应。

1.3 随访和评估 首次随访时间为治疗后6~8周,此后每6~8周随访1次。随访时检查血常规、肝功能、凝血功能、血清肿瘤标志物、上腹部增强CT或磁共振成像以及肺部CT,以评估肿瘤缓解。必要时进行PET-CT检查以确认是否肝外转移。主要终点为OS[定义为从SBRT开始日期至全因死亡日期或末次随访日期(2024年5月30日)的时间]以及PFS[定义为从SBRT开始日期至首次检测到影像学进展或全因死亡日期的时间]。次要终点为客观缓解率(objective response rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR),根据mRECIST标准将肿瘤缓解分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD),并由2名经验丰富的放射科医生独立评价。ORR定义为获得CR+PR患者的百分比,DCR定义为获得CR+PR+SD患者的百分比。AFP应答定义为治疗后6~8周AFP下降大于50%。根据不良事件通用术语标准5.0版评估不良事件。

1.4 统计学方法 所有数据的统计分析使用SPSS 26.0或Graphpad Prism进行。通过Kaplan-Meier法和Log-rank检验估计生存率并进行比较;使用Cox比例风险模型估计HR和95%CI,在单变量模型中 $P < 0.1$ 的变量纳入多变量分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 42例接受SBRT联合双达方案治疗的晚期肝癌患者中男39例,占比92.8%。 >50 岁的患者31例(73.8%),既往存在HBV感染41例(97.6%),肿瘤病灶最大径 >5 cm有28例(66.6%),存在门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)36例(85.8%),发生肝外转移8例(19.1%),提示入组患者肿瘤负荷相对较重。入组患者治疗前AFP均升高,中位值为626.5 ng/mL(表1)。42例患者均为初治,既往未行抗肿瘤治疗,此次接受SBRT剂量中位值为45 Gy,具体放疗剂量分割方案如下:36 Gy/6 Fx的患者有2例(4.7%),48 Gy/6 Fx有8例(19%),40 Gy/5 Fx有2例(4.7%),45 Gy/5 Fx有23例(54.7%),50 Gy/5 Fx有7例(16.6%)。

2.2 肿瘤控制及远期生存情况 随访至2024年5月30日,共有21例患者死亡,其中8例因肝衰竭死亡,7例因肿瘤进展死亡,4例因继发感染死亡,2例因消化道出血死亡。在肿瘤局部控制方面,治疗后6例患者(14.3%)达到CR,23例患者(54.7%)达到PR,7例患者(16.7%)为SD,6例患者(14.3%)为PD,全组患者ORR为69%,DCR为85.7%(图1)。中位随访时间为21.6个月(95%CI:20.4~22.8),中位PFS为10.0个月(95%CI:6.7~13.0)(图2a),中位OS为23.3个月(95%CI:14.7~31.8)(图2b)。

2.3 影响预后的因素 影响患者预后的单因素分析见表2,治疗后6~8周出现AFP应答的患者有25例,多因素分析结果显示AFP应答与患者良好的预后相关($HR = 0.31, 95\%CI: 0.13 \sim 0.75, P = 0.009$);AFP应答组中位OS显著优于AFP未应答组(未达到 vs 11.8个月, $P = 0.007$)(图3)。

2.4 不良反应 42例患者均未发生非预期不良反应或治疗相关死亡,不良反应多为1~2级,其中血液系统不良反应较常见,发生白细胞减少10例(23.8%),血小板减少8例(19.0%),1例患者出现3级血小板减少,给予重组人血小板生成素后血小板恢复正常水平。10例患者(23.8%)出现转氨酶升高,给予保肝药物对症治疗,未进一步恶化。10例患者出现低蛋白血症,放疗结束1月内可缓解。3例患者出现免疫相关性甲状腺功能减

表1 42例患者基线临床资料

Table 1 The characteristics of 42 patients

指标	数值
年龄[例(%)]	
≤50岁	11(26.2)
>50岁	31(73.8)
性别[例(%)]	
男	39(92.8)
女	3(7.2)
慢性肝疾病[例(%)]	
乙型肝炎	41(97.6)
其他	1(2.4)
PVTT[例(%)]	
有	36(85.8)
无	6(14.2)
肿瘤最大径[例(%)]	
≤5 cm	14(33.4)
>5 cm	28(66.6)
肝外转移[例(%)]	
有	8(19.1)
无	34(80.9)
ECOG评分[例(%)]	
0分	35(83.3)
1分	7(16.7)
Child-Pugh分级[例(%)]	
A级	26(61.9)
B级	16(38.1)
ALBI分级[例(%)]	
1级	8(19.1)
2级	34(80.9)
BCLC分期[例(%)]	
B期	1(2.3)
C期	41(97.7)
AFP(ng/mL)	626.5(83.1~4 105.0)
放疗剂量(Gy)	45(45~48)

退,4例患者发生免疫相关性皮疹,均为1~2级,未使用激素及免疫抑制剂等药物干预,持续时间4~10天,未影响后续治疗(表3)。

3 讨论

在目前的临床诊疗中,免疫联合抗血管生成治疗已成为晚期肝细胞癌的一线标准方案,但ORR仅有30%左右,亟待提高^[11-12]。随着放疗技术的进展,放疗不仅可导致肿瘤细胞DNA双链断裂,还能诱导免疫原性细胞死亡,刺激全身抗肿瘤免疫^[13]。抗血管生成治疗可通过使肿瘤血管正常化,形成免疫友好的肿瘤微环境来增强

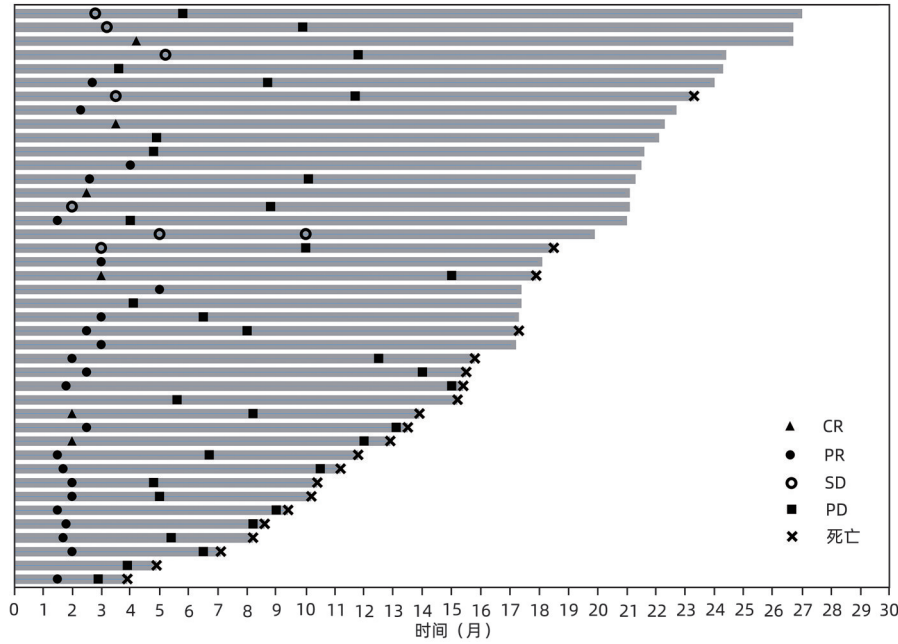
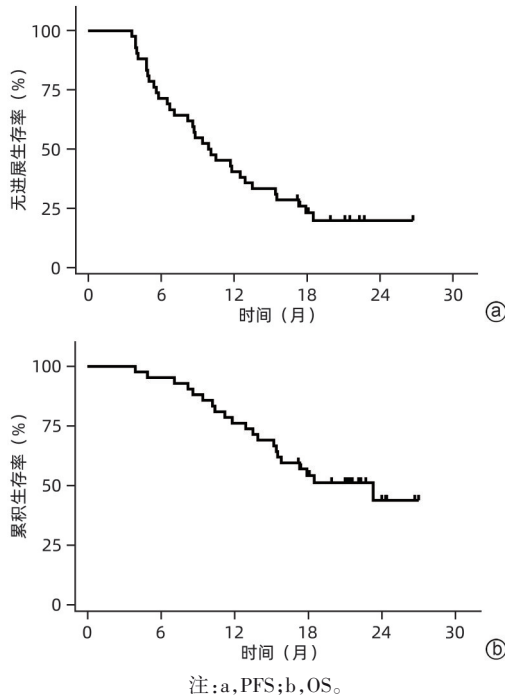


图1 肿瘤控制以及生存结局的泳道图

Figure 1 Swimming plots of tumor response and outcomes



注:a,PFS;b,OS。

图2 42例患者无进展生存率和累积生存率
Figure 2 Progression-free survival and overall survival of 42 patients

放疗的功效^[9]。此外,免疫治疗可以克服放疗导致肿瘤表面PD-L1表达增加、抑制性免疫细胞功能增强等负面作用,从而增强放疗的协同效率^[14]。这为放疗联合免疫及抗血管生成治疗提供了坚实的理论依据。

既往回顾性研究分析了放疗联合靶向的治疗方案,

表2 影响OS的单因素分析

Table 2 Univariate analysis for factors affecting OS

临床特征	HR(95%CI)	P值
年龄(≤50岁/>50岁)	0.33(0.10~1.13)	0.077
性别(女/男)	0.74(0.10~5.50)	0.764
门静脉侵犯(无/有)	0.24(0.03~1.79)	0.163
肿瘤大小(≤5 cm/>5 cm)	1.25(0.52~3.01)	0.617
肝外转移(有/无)	1.03(0.35~3.08)	0.953
Child-Pugh分级(A级/B级)	0.53(0.22~1.24)	0.144
ALBI分级(1级/2级)	0.88(0.30~2.62)	0.818
AFP应答(是/否)	0.32(0.14~0.78)	0.011
门静脉侵犯(无/有)	1.11(0.61~2.03)	0.725
用药周期	0.96(0.91~1.01)	0.086
放疗剂量(Gy)	0.99(0.88~1.12)	0.912
ECOG评分(1分/0分)	0.75(0.25~2.26)	0.614

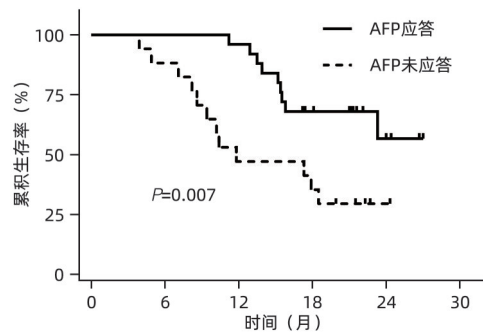


图3 AFP应答组和未应答组的累积生存率

Figure 3 Overall survival of AFP response group and non-response group

表3 治疗相关不良反应

Table 3 Treatment-related adverse events

不良反应	所有级别 [例(%)]	3~4级 [例(%)]
白细胞减少	10(23.8)	0(0.0)
血小板减少	8(19.0)	1(2.4)
高血压	2(4.8)	0(0.0)
恶心呕吐	3(7.1)	0(0.0)
消化道出血	1(2.4)	0(0.0)
蛋白尿	3(7.1)	0(0.0)
腹水	9(21.4)	1(2.4)
转氨酶升高	10(23.8)	0(0.0)
肾功能不全	1(2.4)	0(0.0)
高胆红素	4(9.5)	0(0.0)
低蛋白血症	10(23.8)	1(2.4)
免疫相关性甲状腺功能减退	3(7.1)	0(0.0)
免疫相关性皮疹	4(9.5)	0(0.0)

Su等^[15]研究发现,PD-1抑制剂与抗血管药物联合调强放疗的ORR为42.6%,Wang等^[6]报道的SBRT联合仑伐替尼和PD-1抑制剂的ORR可达到63%。一项前瞻性多中心II期临床研究显示,放疗联合双达方案的ORR为58.7%,中位PFS为13.8个月,中位OS为24.0个月^[16]。与上述前瞻性研究不同,本研究放疗在双达方案之前,患者ORR为69%,与单独双达方案以及上述前瞻性研究相比均有提升,中位OS与前瞻性研究结果相当。在双达方案之前进行SBRT或许具有协同效应,可获得较好的局部缓解及生存结局,本研究为该三联疗法的可行性和安全性提供了临床证据。

本研究入组患者中有36例(85.8%)存在PVTT,通常与不良预后相关^[17]。但由于PVTT细胞对辐射的敏感性较高,SBRT已被证明在控制PVTT方面疗效显著^[18]。一方面,放疗使癌栓收缩有助于恢复部分门静脉血流,可改善肝功能;另一方面,PVTT的控制能消除部分侵入血流的肿瘤细胞,进而减少了血行转移,产生较好的肿瘤反应和生存结局^[19]。除此之外,在双达方案之前使用SBRT可以有效降低肝脏肿瘤负荷,改善肝功能,提高患者对后续治疗的耐受性,从而接受更多周期的双达方案维持治疗,这可能是本组患者预后良好的原因之一。

在预后指标的探索方面,AFP是一种与肿瘤负荷和生物学行为相关的生物标志物,数十年来在肝癌领域发挥着重要作用^[20]。当前指南推荐AFP与超声联合,用于肝癌高危人群的早期筛查^[21]。此外,AFP易于在随访期间重复检测,可评估其动态变化来监测治疗效果^[22]。

目前关于AFP应答的临界值尚无定论,国内外研究多为主观定义。一项Meta分析显示,AFP应答的定义为AFP水平下降20%或50%所占比例居多,且该研究提示与AFP水平下降50%的临界值相比,AFP水平下降20%对OS和PFS的预测效果更好,但倾向于仅接受靶向治疗的患者^[23]。Shao等^[24]将早期AFP应答定义为治疗后4周下降超过20%,这与晚期肝癌免疫治疗较好的预后有关。另一项研究表明在接受T+A方案治疗的晚期肝癌患者中,治疗第6周时AFP较基线降低 $\geq 75%$ 或升高 $\leq 10%$ 的患者均具有较长的PFS及OS^[25]。本研究参考入组患者AFP水平下降比例的中位值,将SBRT联合双达治疗后6~8周AFP水平下降 $>50%$ 定义为AFP应答,多因素分析提示AFP应答是患者OS的独立影响因素。AFP应答可辅助影像学评估,有助于更好地识别三联疗法中疗效显著的患者,并对疗效不佳患者及时调整治疗方案。但是,对于不同AFP初始值的肝癌患者,AFP应答的预测价值是否一致仍未知,且关于判断AFP应答的最佳时间窗目前亦无定论。在未来的探索中,需要更多高质量的前瞻性研究对AFP给予更多关注。

本研究也证实了SBRT联合双达方案治疗的安全性,双达方案治疗最常见的不良反应为蛋白尿、血小板减少、转氨酶升高、高血压和甲状腺功能减退等^[3],与本研究不良反应相似,治疗期间未发生导致停药或死亡的不良事件。本研究中所采用的射波刀特有的呼吸追踪系统有效降低了照射过程中肝脏位移带来的肝损伤。另一方面以肿瘤为中心,剂量梯度衰减也使得周围组织所受照射剂量更低。总之,不良反应主要集中在1~2级,SBRT与双达方案联合产生协同毒性的可能性较小。

综上所述,SBRT联合双达方案治疗晚期肝癌可改善生存且安全性可控,治疗后6~8周AFP水平下降 $>50%$ 与预后良好相关。但本研究为回顾性研究,样本量相对较少,未来仍需开展前瞻性的随机、对照、多中心临床研究,进一步验证结论。

伦理学声明: 本研究方案经由中国人民解放军总医院第五医学中心伦理委员会审批,批号:KY-2024-8-132-1,所纳入患者均签署知情同意书。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 张腾负责起草及撰写文章;王权负责采集数据并随访;李文刚负责统计分析;段学章负责修改文章并最终定稿。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] REN ZG, XU JM, BAI YX, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI₃05) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): A randomised, open-label, phase 2-3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 977-990. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00252-7.
- [4] PINTER M, JAIN RK, DUDA DG. The current landscape of immune checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma: A review[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(1): 113-123. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.3381.
- [5] CHENG AL, QIN SK, IKEDA M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(4): 862-873. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.030.
- [6] WANG Q, JI XQ, SUN J, et al. Stereotactic body radiotherapy combined with lenvatinib with or without PD-1 inhibitors as initial treatment for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2024. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2024.03.035. [Online ahead of print]
- [7] LIU LX, ZHANG WZ. Minimally invasive treatment strategies for hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Dig Surg*, 2024, 23(4): 548-553. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240202-00061. 刘连新, 张维志. 肝癌的微创治疗策略[J]. *中华消化外科杂志*, 2024, 23(4): 548-553. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240202-00061.
- [8] ZHU SM, ZHANG T, ZHENG L, et al. Combination strategies to maximize the benefits of cancer immunotherapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 156. DOI: 10.1186/s13045-021-01164-5.
- [9] HACK SP, ZHU AX, WANG YL. Augmenting anticancer immunity through combined targeting of angiogenic and PD-1/PD-L1 pathways: Challenges and opportunities[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 598877. DOI: 10.3389/fimmu.2020.598877.
- [10] BENEDICT SH, YENICE KM, FOLLOWILL D, et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101[J]. *Med Phys*, 2010, 37(8): 4078-4101. DOI: 10.1118/1.3438081.
- [11] WEN W, ZHANG Y, ZHANG H, et al. Clinical outcomes of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(3): 969-978. DOI: 10.1007/s00432-022-04057-3.
- [12] ZHANG B, TAO BR, LI YT, et al. Dual immune checkpoint inhibitors or combined with anti-VEGF agents in advanced, unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Intern Med*, 2023, 111: 37-46. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.12.025.
- [13] LEE YH, TAI D, YIP C, et al. Combinational immunotherapy for hepatocellular carcinoma: Radiotherapy, immune checkpoint blockade and beyond[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 568759. DOI: 10.3389/fimmu.2020.568759.
- [14] PIERINI S, MISHRA A, PERALES-LINARES R, et al. Combination of vasculature targeting, hypofractionated radiotherapy, and immune checkpoint inhibitor elicits potent antitumor immune response and blocks tumor progression[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(2): e001636. DOI: 10.1136/jitc-2020-001636.
- [15] SU K, GUO L, MA WQ, et al. PD-1 inhibitors plus anti-angiogenic therapy with or without intensity-modulated radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: A propensity score matching study[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 972503. DOI: 10.3389/fimmu.2022.972503.
- [16] ZHU M, LIU Z, CHEN S, et al. Sintilimab plus bevacizumab combined with radiotherapy as first-line treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A multicenter, single-arm, phase 2 study[J]. *Hepatology*, 2024, 80(4): 807-815. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000776.
- [17] SHAO GL, BAI YX, YUAN XL, et al. Ramucirumab as second-line treatment in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein after sorafenib (REACH-2 China): A randomised, multicentre, double-blind study[J]. *EClinicalMedicine*, 2022, 54: 101679. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101679.
- [18] JI XQ, 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.
- [19] 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5847.
- [20] HU X, CHEN RG, WEI Q, et al. The landscape of alpha fetoprotein in hepatocellular carcinoma: Where are we?[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(2): 536-551. DOI: 10.7150/ijbs.64537.
- [21] SUDDLE A, REEVES H, HUBNER R, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of hepatocellular carcinoma in adults[J]. *Gut*, 2024, 73(8): 1235-1268. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-331695.
- [22] KIM DY, TOAN BN, TAN CK, et al. Utility of combining PIVKA-II and AFP in the surveillance and monitoring of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(2): 277-292. DOI: 10.3350/cmh.2022.0212.
- [23] TIAN BW, YAN LJ, DING ZN, et al. Early alpha-fetoprotein response predicts prognosis of immune checkpoint inhibitor and targeted therapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review with meta-analysis[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 17(1): 73-83. DOI: 10.1080/17474124.2022.2156859.
- [24] SHAO YY, LIU TH, HSU C, et al. Early alpha-fetoprotein response associated with treatment efficacy of immune checkpoint inhibitors for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2019, 39(11): 2184-2189. DOI: 10.1111/liv.14210.
- [25] ZHU AX, DAYYANI F, YEN CJ, et al. Alpha-fetoprotein as a potential surrogate biomarker for atezolizumab+bevacizumab treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(16): 3537-3545. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3275.

收稿日期: 2024-06-11; 录用日期: 2024-09-04

本文编辑: 刘晓红

引证本文: ZHANG T, WANG Q, LI WG, et al. Efficacy of stereotactic body radiotherapy combined with sintilimab and bevacizumab in treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(1): 69-74.

张腾, 王权, 李文刚, 等. 立体定向放疗联合信迪利单抗和贝伐珠单抗治疗不可切除原发性肝癌的效果分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(1): 69-74.