

肝细胞癌低分割螺旋断层放射治疗后非典型放射性肝病的预测因素分析

王博妍¹ 曾昭冲^{2△} 张建英²

(¹复旦大学附属肿瘤医院放射治疗中心-复旦大学上海医学院肿瘤学系-上海市放射肿瘤学重点实验室 上海 200032;

²复旦大学附属中山医院放疗科 上海 200032)

【摘要】 目的 探讨临床和剂量学参数与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)低分割螺旋断层放射治疗(helical tomotherapy,HT)后是否发生放射性肝病(radiation-induced liver disease,RILD)的关系。**方法** 纳入2011年6月至2015年6月于复旦大学附属中山医院放疗科接受HT治疗的40例HCC患者。收集入组患者的临床信息和剂量-体积直方图(dose-volume histogram,DVH)资料并进行统计分析。评估患者放疗前后的肝脏功能情况,利用Logistic模型分析与RILD有关的危险因素。受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线获取最佳界值。**结果** 本研究纳入的40例HCC患者中,男性38例(95.0%),女性2例(5.0%),中位年龄52岁(22~86岁)。临床分期Ⅰ期8例(20.0%),Ⅱ期8例(20.0%),Ⅲ期13例(32.5%),Ⅳ期11例(27.5%)。肝功能Child-Pugh分级均为A。HT的中位总剂量为53.8 Gy(28.6~63.0 Gy)。发生非典型RILD的患者为8例(20.0%),通过Logistic回归模型分析发现正常肝平均剂量(mean dose to normal liver,MDTNL)可能是非典型RILD的独立危险因素(OR=1.941,95%CI:1.023~3.679,P=0.042)。其ROC曲线的最佳界值为21.06 Gy(敏感度:100%,特异度:84.4%)。**结论** MDTNL与HCC患者接受低分割HT后是否发生非典型RILD具有相关性,可能是预测因素,MDTNL<21.06 Gy对于评价放疗计划具有一定的参考价值。

【关键词】 肝细胞癌(HCC); 螺旋断层放射治疗(HT); 放射性肝病(RILD); 正常肝平均剂量(MDTNL)

【中图分类号】 R735.7 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2021.04.013

Predictive factors of nonclassic radiation-induced liver disease after hypofractionated helical tomotherapy in hepatocellular carcinoma

WANG Bo-yan¹, ZENG Zhao-chong^{2△}, ZHANG Jian-ying²

(¹Department of Radiation Oncology, Shanghai Cancer Center-Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University-Shanghai Key Laboratory of Radiation Oncology, Shanghai 200032, China;

²Department of Radiotherapy, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between the clinical and dosimetric parameters and radiation-induced liver disease (RILD) of hepatocellular carcinoma (HCC) patients who received hypofractionated helical tomotherapy (HT). **Methods** From Jun 2011 to Jun 2015, a total of 40 HCC patients who received hypofractionated HT in Zhongshan Hospital, Fudan University were enrolled. Clinical characteristics and dose-volume histogram (DVH) were collected. Liver functions were evaluated before and after radiotherapy. Binary Logistics and optimal cut-off value of receiver operating characteristic (ROC) curve were engaged to analyze the risk factor of RILD. **Results** Among the 40 HCC patients, 38 (95.0%) were male and 2 (5.0%) were female, with a median age of 52 (22-86) years old. There were 8

[△]Corresponding author E-mail: zeng.zhaochong@zs-hospital.sh.cn

网络首发时间:2021-07-06 16:55:08 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20210706.1351.036.html>

(20.0%), 8 (20.0%), 13 (32.5%) and 11 (27.5%) patients with clinical stage I to IV respectively. All patients were Child-Pugh A. The median dose was 53.8 Gy (range from 28.6 Gy to 63.0 Gy). We observed that the mean dose to normal liver (MDTNL) was independent risk factor via multivariate binary Logistic analyses [OR=1.941, 95%CI: 1.023–3.679, $P=0.042$]. The optimal cut-off value of ROC curve for MDTNL was 21.06 Gy; the sensitivity and specificity of the dichotomized MDTNL were 100% and 84.4%, respectively. **Conclusion** MDTNL may be an independent predicting factor for nonclassic RILD after hypofractionated HT in HCC patients. MDTNL < 21.06 Gy may be used as reference for radiotherapy planning.

【Key words】 hepatocellular carcinoma (HCC); helical tomotherapy (HT); radiation-induced liver disease (RILD); mean dose to normal liver (MDTNL)

原发性肝癌(primary liver carcinoma, PLC)是全球致死率最高的肿瘤之一^[1],位居中国癌症死亡原因的第二位^[2]。近年统计,全球每年肝癌新发病例数为84.11万,死亡病例数为78.16万^[1],而在中国,每年肝癌新发病例数为46.61万,死亡病例数为42.21万,仅中国的病例数就占全球总病例数的50%以上^[3]。我国PLC最常见的类型为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),占89.72%,男女比例约为5:1,既往有乙型病毒性肝炎感染者达90.14%^[4]。

肝脏是放射敏感器官,放射治疗是综合治疗肝癌的重要方法之一。螺旋断层放射治疗(helical tomotherapy, HT)具备精确的定位治疗技术,在提高肿瘤靶区的剂量控制率、保持对肿瘤靶区高度适形的同时,对危及器官给予很好的保护作用,从而提高肝癌放射治疗的疗效,降低毒性反应和副作用^[5-6]。目前普遍认为放射性肝病(radiation-induced liver disease, RILD)的形成与患者的肝功能情况、肝脏受照剂量、肝脏体积等因素相关,而大多数预测模型都采用三维适形放射治疗(three dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)^[7-9]。本研究通过回顾性分析接受低分割HT的HCC患者的临床资料和剂量-体积直方图(dose-volume histogram, DVH)相关参数,探讨与RILD发生有关的危险因素,以期为临床治疗提供参考。

资 料 和 方 法

病例资料 回顾性分析2011年6月至2015年6月期间于复旦大学附属中山医院放疗科接受低分割HT的40例HCC患者的临床信息和DVH资料。

记录入组患者的性别、年龄、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状况评分、乙肝病史、既往史、体格检查和辅助检查资料。入选标准:HCC诊断明确;ECOG评分 ≤ 2 分;无放射治疗禁忌证;放疗前及放疗开始后6个月内血生化检查的随访数据完整。排除标准:胸腹部曾接受过放射治疗;同时合并其他原发肿瘤;随访血生化检查、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)时,存在如肿瘤进展、病毒性肝炎发作、肝毒性药物的应用或其他可能引起肝功能损伤的治疗等影响因素。临床分期根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第8版癌症分期系统确定。

低分割HT治疗方法 患者取仰卧位,体模固定,用CT模拟定位机进行扫描,层厚5 mm。定位CT图像传送至治疗计划系统,部分患者需要进行图像融合与重建。一逐层勾画大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV),正常肝=全肝-GTV,计划靶体积(planning target volume, PTV)则由GTV向外扩1~2.5 cm。根据患者情况确定放射治疗计划,包括根治性放疗和姑息性放疗,总剂量28.6~63.0 Gy,单次剂量2.3~6.0 Gy;正常肝组织平均照射剂量(mean dose to normal liver, MDTNL)<30 Gy,肾脏平均照射剂量 ≤ 15 Gy,胃、小肠最大照射剂量<54 Gy,脊髓最大照射剂量 ≤ 45 Gy。要求95%的等剂量曲线覆盖PTV,通过DVH对放射治疗方案进行评估并优化。运用Tomo therapy Hi·Art断层放疗机,配合呼吸门控系统,每天1次,每周5天。

RILD评估标准 Lawrence等^[10]将RILD定义为:放疗后4个月内出现非黄疸性肝肿大、非肿瘤性腹水,碱性磷酸酶升高大于正常值上限的2倍(典型

RILD);或者转氨酶升高大于治疗前或正常值上限的5倍(非典型RILD);同时排除其他肝功能恶化诱因,包括肿瘤进展、病毒性肝炎发作、肝毒性药物的应用或其他可能引起肝功能损伤的治疗。综合参考相关研究进展^[11-13],本研究将RILD的评估时间延长至放疗后6个月,将非典型RILD的评估指标进行调整,除了转氨酶升高大于治疗前或正常值上限的5倍,还纳入了Child-Pugh评分升高 ≥ 2 分。

统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行统计分析。临床和计量学参数采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组间差异性比较采用Student's *t*检验或Fisher确切概率法或 χ^2 检验。二分类变量的相关与回归分析采用Binary Logistic回归模型检测。采用ROC曲线预测概率对模型进行判断,获取最佳界值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

临床资料 本研究共纳入40例HCC患者,其中男性38例(95.0%),女性2例(5.0%),中位年龄52岁(22~86岁)。ECOG评分1分35例(87.5%),2分5例(12.5%)。根据AJCC第8版,临床分期Ⅰ期8例(20.0%),Ⅱ期8例(20.0%),Ⅲ期13例(32.5%),Ⅳ期11例(27.5%)。有乙肝病史的患者31例(77.5%)。初治患者2例(5.0%),复治患者38例(95.0%),其中接受过手术治疗22例(55.0%),经动脉化疗栓塞(trans-arterial chemoembolization, TACE)32例(80.0%),射频消融(radiofrequency ablation, RFA)10例(25.0%),经皮酒精注射治疗(percutaneous ethanol injection therapy, PEIT)1例(2.5%),化疗2例(5.0%)。所有患者放疗前肝功能Child-Pugh分级均为A。

RILD评估情况 根据本研究确定的RILD评估标准,纳入的40例HCC患者中,没有患者发生典型RILD,8例(20.0%)患者在接受低分割HT治疗6个月内发生非典型RILD。患者在放疗后3、6个月随访MRI,排除肝内肿瘤进展;随访血生化检查,包括血常规、肝肾功能,必要时加做乙肝两对半、乙肝病毒基因(hepatitis B virus-deoxyribonucleic acid, HBV-DNA)定量,排除病毒性肝炎发作;随访方式采用电话、邮件、门诊随访和电子病历查阅,排除肝毒性药物的应用或其他可能引起肝功能损伤的治

疗等影响因素。2例患者的Child-Pugh评分升高 ≥ 2 分,分别在放疗开始后第3个月和第5个月时,评级由A变为B;1例患者在放疗开始后第1个月转氨酶升高并大于治疗前5倍;5例患者在放疗开始后第2~3个月转氨酶升高并大于正常值上限的5倍。

临床和剂量学参数分析 本研究纳入的40例HCC患者的临床参数,在低分割HT治疗后有非典型RILD组和非典型RILD组之间差异无统计学意义(表1)。

表1 有/无非典型RILD患者临床参数资料的比较

Tab 1 Univariate analyses of clinical parameters in patients with or without nonclassic RILD

| Item | With RILD (%) | Without RILD (%) | χ^2 | P |
|----------------|-----------------|------------------|----------|--------------------|
| Age (y) | 50.6 \pm 10.7 | 55.1 \pm 13.2 | | 0.386 ^a |
| Gender | | | | |
| Male | 8 (100.0) | 30 (93.8) | | 0.636 ^b |
| Female | 0 (0.0) | 2 (6.3) | | |
| ECOG | | | | |
| 1 | 8 (100.0) | 27 (84.4) | 0.357 | 0.550 ^c |
| 2 | 0 (0.0) | 5 (15.6) | | |
| Clinical stage | | | | |
| I - II | 1 (12.5) | 15 (46.9) | 1.882 | 0.170 ^c |
| III - IV | 7 (87.5) | 17 (54.1) | | |
| HBV infection | | | | |
| Yes | 6 (75.0) | 25 (78.1) | | 0.590 ^b |
| No | 2 (25.0) | 7 (21.9) | | |

^aStudent's *t*-test. ^bFisher's exact test. ^cContinuity correction of Pearson Chi-square test.

分析40例HCC患者DVH资料的剂量学参数,发现MDTNL,及受到5、10、15、20、25、30、35、40 Gy以上放疗剂量照射的肝脏体积占全肝总体积的百分比(V5、V10、V15、V20、V25、V30、V35、V40)在有、无非典型RILD组间有显著性差异(表2)。采用Binary Logistic回归模型进行单因素分析,发现MDTNL、V15、V20、V25、V30、V35、V40和非典型RILD具有相关性,可能是其危险因素(表2)。

进一步将单因素分析有统计学意义的7个剂量学参数纳入Binary Logistic多因素模型分析,发现MDTNL和非典型RILD具有相关性,可能是非典型RILD的独立危险因素(表3)。

MDTNL的最佳预测界值 对多因素分析中具有统计学意义的剂量学参数MDTNL,采用ROC曲线进行判断(图1)。MDTNL的曲线下面积(area

表2 有/无非典型RILD患者剂量学参数资料的单因素分析

Tab 2 Univariate analyses of dosimetric parameters in patients with or without nonclassic RILD

($\bar{x} \pm s$)

| Parameters | with RILD | without RILD | P^a | P^b | OR (95%CI) |
|--|--------------------|--------------------|------------------|--------------|-----------------------|
| Dose (Gy) | 54.0 \pm 7.0 | 52.8 \pm 7.6 | 0.690 | 0.682 | 1.024 (0.913 – 1.149) |
| GTV (cm ³) | 541.6 \pm 660.9 | 278.8 \pm 479.2 | 0.207 | 0.212 | 1.001 (1.000 – 1.002) |
| Normal liver volume (cm ³) | 955.9 \pm 366.7 | 1189.0 \pm 303.9 | 0.070 | 0.093 | 0.998 (0.996 – 1.0) |
| MDTNL (Gy) | 24.2 \pm 1.7 | 16.7 \pm 5.3 | <0.001 | 0.008 | 1.578 (1.125 – 2.214) |
| Liver volume (cm ³) | 1712.3 \pm 616.9 | 1483.9 \pm 501.0 | 0.277 | 0.278 | 1.001 (0.999 – 1.002) |
| Mean liver dose (Gy) | 27.2 \pm 12.2 | 19.6 \pm 8.1 | 0.040 | 0.052 | 1.104 (0.999 – 1.220) |
| V5 (%) | 85.0 \pm 4.7 | 73.2 \pm 17.5 | 0.002 | 0.089 | 1.064 (0.991 – 1.144) |
| V10 (%) | 74.7 \pm 9.4 | 59.9 \pm 19.3 | 0.005 | 0.059 | 1.061 (0.998 – 1.127) |
| V15 (%) | 69.7 \pm 12.1 | 50.0 \pm 19.8 | 0.011 | 0.023 | 1.071 (1.010 – 1.137) |
| V20 (%) | 65.3 \pm 14.6 | 41.4 \pm 19.8 | 0.002 | 0.010 | 1.072 (1.017 – 1.131) |
| V25 (%) | 60.4 \pm 16.9 | 35.0 \pm 20.0 | 0.012 | 0.009 | 1.067 (1.016 – 1.120) |
| V30 (%) | 54.7 \pm 18.4 | 28.5 \pm 19.2 | 0.001 | 0.007 | 1.066 (1.018 – 1.116) |
| V35 (%) | 48.7 \pm 20.7 | 24.2 \pm 18.5 | 0.002 | 0.009 | 1.060 (1.014 – 1.107) |
| V40 (%) | 40.8 \pm 21.2 | 19.2 \pm 17.0 | 0.004 | 0.014 | 1.056 (1.011 – 1.103) |
| V45 (%) | 28.1 \pm 21.9 | 16.4 \pm 15.9 | 0.093 | 0.105 | 1.035 (0.993 – 1.080) |
| V50 (%) | 18.5 \pm 21.3 | 11.1 \pm 12.6 | 0.208 | 0.217 | 1.030 (0.983 – 1.081) |

^a Student's *t*-test. ^b Univariate binary Logistic regression model (method: Enter).

表3 基于单因素分析结果的有/无非典型RILD患者剂量学参数资料的多因素分析

Tab 3 Multivariate analyses of dosimetric parameters that were significant via univariate analyses in patients with or without nonclassic RILD

| Parameters | B | Wald | P | OR (95%CI) |
|------------|--------|-------|-------|----------------------|
| MDTNL (Gy) | 0.663 | 4.125 | 0.042 | 1.941 (1.023–3.679) |
| V15 (%) | -1.159 | 3.056 | 0.080 | 0.314 (0.086–1.151) |
| V20 (%) | 1.995 | 2.733 | 0.980 | 7.351 (0.691–78.256) |
| V25 (%) | -0.846 | 1.871 | 0.171 | 0.429 (0.128–1.443) |
| V30 (%) | -0.095 | 0.078 | 0.781 | 0.909 (0.465–1.777) |
| V35 (%) | 0.184 | 0.340 | 0.560 | 1.202 (0.647–2.233) |
| V40 (%) | -0.156 | 1.724 | 0.189 | 0.856 (0.679–1.080) |

P value was tested from multivariate binary Logistic regression model (method: Enter). Logistic regression function: $\text{logit}(p) = -10.938 + 0.663 \times (\text{MDTNL})$.

under the curve, AUC)为0.902,最佳界值为21.06 Gy,敏感度为100%,特异度为84.4% ($P < 0.001$)。在40例HCC患者中,MDTNL < 21.06 Gy的患者低分割HT治疗后的非典型RILD发生率为0(0/27),明显低于MDTNL ≥ 21.06 Gy的患者治疗后的非典型RILD发生率61.5%(8/13)。MDTNL为21.06 Gy作为ROC曲线的最佳界值,其准确度为0.875(35/40)。MDTNL作为独立危险因素,对HCC患者接受低分割HT后是否发生非典型RILD有一定的预

测价值。

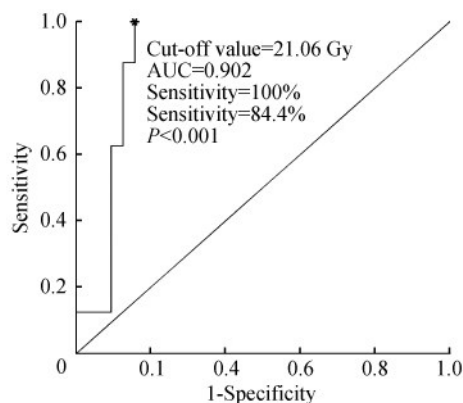


图1 MDTNL的ROC曲线

Fig 1 ROC curve for MDTNL

讨 论

近年来,随着肝癌放疗疗效的提高,放疗在肝癌综合治疗中的作用逐渐受到重视。RILD作为肝癌放疗严重的并发症,缺乏有效的治疗手段,严重制约了肝癌放疗的临床应用,不利于延长患者的生存期。调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)与3D-CRT相比,IMRT的治疗计划可以降低正常组织发生并发症的概率;另外,逐

渐兴起的影像引导放射治疗(image guided radiation therapy, IGRT)也可以在一定程度上减少RILD的发生^[14-15]。Yoon等^[16]对187例接受放疗的HCC患者进行分析,其中65例接受IG-IMRT,中位总剂量为62.5 Gy,122例接受3D-CRT,中位总剂量为53.1 Gy,发现IG-IMRT在延长患者生存期的同时,并不会增加患者发生RILD的风险。有研究认为HT对于不可手术切除的HCC患者是一种安全有效的治疗方式,而且在肝功能情况不佳的患者中HT也是相对可行的^[17]。患者正常的规律呼吸在放射治疗中可能引起达2 cm左右的误差,而呼吸控制技术,如4DCT、腹部加压、主动呼吸控制、呼吸门控系统、实时肿瘤跟踪系统等,则能减小这种误差,从而更精确地实施放疗计划,减少RILD的发生^[18]。本研究纳入的病例均采用低分割HT,融合了IMRT和IGRT,并配合使用呼吸门控系统,尽量做到了预防RILD的发生。

RILD最早可在放疗后2周发生,最晚则出现在放疗后7个月^[11]。本研究结合患者随访MRI评估疗效、确定有无肝内肿瘤进展的时间,即放疗后3个月、6个月,将RILD的评估时间延长至放疗后6个月。放疗后Child-Pugh分级与评分变化也是临床评价RILD的重要指标,放疗后Child-Pugh评分升高 ≥ 2 分与发生非典型RILD患者的总生存期密切相关^[12-13],本研究将其作为非典型RILD的评估标准之一。

多项研究指出肝癌患者经放射治疗后,RILD的发生率与临床因素密切相关。Liang等^[19]对109例接受低分割3D-CRT治疗的PLC患者进行分析,17例发生RILD,其中13例死于RILD,多因素分析发现肝硬化严重程度是RILD的独立危险因素。Jung等^[20]对92例接受SBRT治疗的不可切除小肝癌患者进行分析,Child-Pugh A级68例,B级24例患者中17例发生RILD,发现Child-Pugh B级是RILD的独立危险因素。Cheng等^[21]对89例接受3D-CRT治疗的HCC患者进行分析,65例乙肝患者中16例发生RILD,而24例非乙肝患者仅1例发生RILD,认为乙肝是RILD的独立危险因素。而本研究纳入的40例HCC患者,Child-Pugh分级均为A,肝功能状态普遍较好,未发现肝硬化或肝功能状态对RILD发生的影响,将患者的临床参数进行分析,RILD与患者年龄、性别、ECOG评分、临床分期、乙

肝病史均无关。

目前HCC患者接受放射治疗,针对MDTNL的最佳阈剂量还没有达成共识。研究报道Child-Pugh A级的患者MDTNL的安全耐受剂量为23 Gy,Child-Pugh B级的患者MDTNL的安全耐受剂量为16.5 Gy^[19,22]。Xu等^[8]对109例接受3D-CRT的PLC患者进行分析,认为对于Child-Pugh A级和B级的患者MDTNL的阈剂量分别为21 Gy和6 Gy。Dawson等^[9]对203例接受放射治疗的PLC和转移性肝癌患者进行分析,单次剂量1.50~1.65 Gy,每日2次。全肝受照剂量 < 30 Gy时,无1例患者出现RILD;当剂量 > 35 Gy时,RILD发生概率在40%以上,揭示了全肝平均剂量与RILD显著相关。Ben-Josef等^[23]对204例接受部分肝照射的患者进行分析,总剂量最高达90 Gy,单次剂量1.50~1.65 Gy,每日2次,仅19例发生RILD,采用NTCP模型分析得出全肝平均剂量为32 Gy和40 Gy,RILD发生概率分别为5%和50%。我国与美国的数据差异提示,我国乙肝肝硬化背景可能降低肝脏放射耐受剂量,美国的标准不完全适合我国的肝癌患者。本研究通过系统的数据分析,发现HCC患者接受低分割HT治疗,MDTNL的阈剂量为21.06 Gy。

Song等^[12]回顾性分析了45例接受SBRT治疗的HCC患者,发现Child-Pugh评分增加2分及以上是RILD的危险因素,在实际临床工作中发现该结论具有一定的指导意义。本研究回顾性分析了40例HCC患者的临床资料,通过Logistic模型发现正常肝平均剂量MDTNL可能是非典型RILD的独立危险因素。但本研究存在一定的局限性,作为一项单中心回顾性研究,病例数相对较少,在患者的选择上可能存在偏倚,结论还需多中心、大样本量、前瞻性、随机对照研究进一步验证。

综上所述,本研究纳入接受低分割HT的40例HCC患者,分析临床和剂量学参数与治疗后发现RILD的情况。发现MDTNL和HCC患者接受低分割HT后是否发生非典型RILD具有相关性,可能是其独立危险因素。针对Child-Pugh A级的HCC患者,在评价低分割HT放疗计划时,可以参考MDTNL的最佳界值为21.06 Gy。

作者贡献声明 王博妍 数据采集、统计和分析,论文撰写和修订。曾昭冲 研究设计,论文构

思和修订。张建英 数据统计和分析,论文修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] 安澜,曾红梅,郑荣寿,等.2015年中国肝癌流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(10):721-727.
- [3] CHEN W, ZHENG R, BAADDE PD, *et al.* Cancer statistics in China 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [4] 秦叔逵.中国原发性肝癌临床登记调查(CLCS)初步报告[C].第二届全国临床肿瘤学大会, 2017.
- [5] 徐晨阳,刘桂云,江蓉,等.螺旋断层放射治疗技术在恶性肿瘤中的治疗进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2018, 24(10):1002-1007.
- [6] 朱夫海,吴伟章,任刚,等.肝癌体部 γ 刀与HT的剂量特点分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2015, 24(2):189-192.
- [7] CHENG JC, LIU HS, WU JK, *et al.* Inclusion of biological factors in parallel-architecture normal-tissue complication probability model for radiation-induced liver disease[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(4):1150-1156.
- [8] XU ZY, LIANG SX, ZHU J, *et al.* Prediction of radiation-induced liver disease by Lyman normal-tissue complication probability model in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(1):189-195.
- [9] DAWSON LA, NORMOLLE D, BALTER JM, *et al.* Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53(4):810-821.
- [10] LAWRENCE TS, HAKEN RKTEN, KESSLER ML, *et al.* The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 23(4):781-788.
- [11] BENSON R, MADAN R, KILAMBI R, *et al.* Radiation induced liver disease: a clinical update[J]. *Egypt Natl Canc Inst*, 2016, 28(1):7-11.
- [12] SONG JH, JEONG BK, CHOI HS, *et al.* Defining radiation-induced hepatic toxicity in hepatocellular carcinoma patients treated with stereotactic body radiotherapy[J]. *Cancer*, 2017, 8(19):4155-4161.
- [13] CHAPMAN TR, BOWEN SR, SCHAUB SK, *et al.* Toward consensus reporting of radiation-induced liver toxicity in the treatment of primary liver malignancies: Defining clinically relevant endpoints [J]. *Pract Radiat Oncol*, 2018, 8(3):157-166.
- [14] PARK SH, KIM JC, KANG MK. Technical advances in external radiotherapy for hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(32):7311-7321.
- [15] 时建芳,刘吉平,程晓龙,等.原发性肝癌患者螺旋断层放射与三维适形放射治疗剂量分布比较[J]. *中国现代医生*, 2020, 58(7):110-117.
- [16] YOON HI, LEE IJ, HAN KH, *et al.* Improved oncologic outcomes with image-guided intensity-modulated radiation therapy using helical tomotherapy in locally advanced hepatocellular carcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(9):1595-1605.
- [17] HUANG CM, HUANG MY, TANG JY, *et al.* Feasibility and efficacy of helical tomotherapy in cirrhotic patients with unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13:201.
- [18] 林海敏,刘成新,韩大力,等.肝细胞癌放疗靶区勾画的研究进展[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2019, 28(7):551-554.
- [19] LIANG SX, ZHU XD, XU ZY, *et al.* Radiation-induced liver disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: the risk factors and hepatic radiation tolerance [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(2):426-434.
- [20] JUNG J, YOOH SM, KIM SY, *et al.* Radiation-induced liver disease after stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: clinical and dose-volumetric parameters[J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8:249.
- [21] CHENG JC, WU JK, LEE PC, *et al.* Biologic susceptibility of hepatocellular carcinoma patients treated with radiotherapy to radiation-induced liver disease [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(5):1502-1509.
- [22] 王卉,郑利,王佳,等. Child-Pugh B级肝细胞癌患者立体定向放射治疗的疗效及安全性研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(5):384-387.
- [23] BEN-JOSEF E, NORMOLLE D, ENSMINGER WD, *et al.* Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(34):8739-8747.

(收稿日期:2020-07-01; 编辑:王蔚)