

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2024.054

· 临床研究 ·

立体定向放射治疗肝细胞癌患者血清肿瘤坏死因子- α 浓度及其变化对预后的影响

胡永, 陈一兴, 周永康, 杜世锁, 朱文超, 曾昭冲

复旦大学附属中山医院放疗科, 上海 200032

胡永和陈一兴为共同第一作者

通信作者: 曾昭冲, E-mail: zeng.zhaochong@zs-hospital.sh.cn

摘要: **目的** 探讨接受立体定向放射治疗 (stereotactic body radiation therapy, SBRT) 的肝细胞癌患者血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 基线浓度和 SBRT 前后 TNF- α 浓度的变化对患者预后的影响。**方法** 回顾性分析 2016 年 10 月至 2021 年 6 月在复旦大学附属中山医院接受 SBRT 治疗的 42 例肝细胞癌患者的临床资料。纳入的患者肿瘤均局限于肝内, 且 SBRT 前后均进行血清 TNF- α 浓度的检测。患者血清 TNF- α 基线浓度采用上四分位数进行分组。计算生存率采用 Kaplan-Meier 法, 生存比较采用 log-rank 检验。影响患者预后的独立因素分析采用 Cox 比例风险回归模型。**结果** 患者血清 TNF- α 基线浓度 >10.05 pg/mL 和 ≤ 10.05 pg/mL 的患者 1 年总生存 (overall survival, OS) 率分别为 77.8% 和 100.0%, 2 年 OS 率为 22.2% 和 82.6%。两组患者 OS 比较, 差异具有统计学意义 ($P=0.001$)。SBRT 后血清 TNF- α 浓度较基线上升的患者 1、2 和 3 年无进展生存 (progression-free survival, PFS) 率分别为 72.1%、51.9% 和 38.9%, 较基线下降的患者则分别为 26.2%、17.5% 和 0%。两组患者 PFS 比较, 差异具有统计学意义 ($P=0.039$)。患者血清 TNF- α 基线浓度是影响 OS 的独立因素 ($HR=7.668$, 95% $CI: 1.316\sim 44.688$, $P=0.024$)。SBRT 前后 TNF- α 浓度的变化是影响患者 PFS 的独立因素 ($HR=0.432$, 95% $CI: 0.190\sim 0.979$, $P=0.044$)。**结论** 肝细胞癌患者血清 TNF- α 基线浓度和 SBRT 前后血清 TNF- α 浓度变化可能影响患者 SBRT 的预后。

关键词: 肝细胞癌; 立体定向放射治疗; 炎性因子; 肿瘤坏死因子- α ; 预后

Prognostic implications of serum tumor necrosis factor- α concentration and its change in patients with hepatocellular carcinoma after stereotactic body radiation therapy

Hu Yong, Chen Yixing, Zhou Yongkang, Du Shisuo, Zhu Wenchao, Zeng Zhaochong

Department of Radiation Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Hu Yong and Chen Yixing contributed equally to this work

Corresponding to: Zeng Zhaochong, E-mail: zeng.zhaochong@zs-hospital.sh.cn

Abstract: Objective To explore the prognostic role of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) concentration and its change before and after treatment in hepatocellular carcinoma (HCC) patients receiving stereotactic body radiation therapy (SBRT). **Methods** The clinical data of 42 HCC patients who received SBRT at Zhongshan Hospital, Fudan University, from October 2016 to June 2021, were retrospectively analyzed. The tumors were confined to the liver in all patients. Serum TNF- α concentration was tested before and after SBRT. The patients were grouped based on the baseline serum TNF- α concentration using the upper quartile. Kaplan-Meier method was used to calculate the survival rate, and log-rank test was used for survival comparison. The independent factors affecting the prognosis of the patients were analyzed using Cox proportional hazards regression model. **Results** For patients with baseline TNF- α concentration >10.05 pg/mL and ≤ 10.05 pg/mL, respectively, the 1-year overall survival (OS) rates were 77.8% and 100.0%, the 2-year OS rates were 22.2% and 82.6%, and there was a significant difference in OS between the two groups ($P=0.001$). The 1-, 2-, and 3-year progression-free survival (PFS) rates were 72.1%, 51.9%, and 38.9% for patients with TNF- α concentration increased from post- to pre-SBRT, and 26.2%, 17.5%, and 0% for patients with TNF- α concentration decreased from post- to pre-SBRT. There was a significant difference in PFS between the two groups ($P=0.039$). The baseline serum TNF- α concentration was an independent prognostic factor for OS ($HR=7.668$, 95% $CI: 1.316\sim 44.688$, $P=0.024$). The change of serum TNF- α concentration before and after SBRT was an independent prognostic factor for PFS

($HR=0.432$, 95% CI : 0.190–0.979, $P=0.044$). **Conclusions** The baseline serum TNF- α concentration and the change of TNF- α concentration before and after SBRT are related to the prognosis of HCC patients receiving SBRT.

Key words: hepatocellular carcinoma; stereotactic body radiation therapy; inflammatory factor; tumor necrosis factor- α ; prognosis

原发性肝癌的发病率和死亡率分别排在我国恶性肿瘤的第 2 位和第 4 位^[1-3]。在我国, 由于乙型肝炎病毒的感染, 原发性肝癌以肝细胞癌为主^[4-5]。手术切除被认为是小肝癌的标准治疗手段^[4], 但对于不宜手术或不愿手术的小肝癌患者, 立体定向放射治疗 (stereotactic body radiation therapy, SBRT) 与射频消融 (radiofrequency ablation, RFA) 疗效相似, 尤其是对于膈顶区域的小肝癌, SBRT 优势明显^[6]。SBRT 精度高, 单次剂量大, 疗程短, 对免疫系统损害相对小^[7]。

放疗可以诱导多种免疫激活反应, 包括释放损伤相关分子、促炎细胞因子的分泌和激活肿瘤细胞自身环鸟苷酸-腺苷酸合酶-干扰素基因刺激因子 (cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase-stimulator of interferon gene, cGAS-STING) 通路等^[8]。促炎细胞因子将免疫细胞募集于肿瘤区域, 进而会改变肿瘤的免疫微环境^[8-9]。肿瘤免疫微环境中的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 功能复杂, 在肿瘤发生和发展中具有双向调节的作用^[10-12]。SBRT 单次剂量大, 正常肝脏组织和外周血免疫细胞损伤小, 理论上对机体的免疫激活和损伤与常规放疗不同。目前针对接受 SBRT 治疗的肝细胞癌患者的血清 TNF- α 基线浓度及其放疗前后变化对患者预后的影响的报道罕见。本研究拟对 42 例接受 SBRT 治疗的肝细胞癌患者资料进行回顾性分析, 探讨患者血清 TNF- α 基线浓度和放疗前后 TNF- α 浓度变化与预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2016 年 10 月至 2021 年 6 月共纳入 42 例在复旦大学附属中山医院接受过 SBRT 治疗的肝细胞癌患者。纳入标准: (1) 经病理证实为肝细胞癌, 或符合肝细胞癌临床诊断标准^[4]; (2) 放疗前排除肝外转移, 肿瘤局限于肝内, 无血管癌栓; (3) 放疗前后均接受血清 TNF- α 浓度检测; (4) 预计生存时间 >6 个月; (5) 年龄 18~85 岁。排除标准: (1) 未按计划完成放疗; (2) 其他器官同时合并恶性肿瘤; (3) 严重的心、肺或肾疾病; (4) 放

疗后在首次血清 TNF- α 浓度检测前已观察到肿瘤进展。本研究遵循赫尔辛基宣言, 已通过复旦大学附属中山医院伦理委员会批准 (B2021-386R)。

1.2 血清 TNF- α 浓度检测

对患者空腹采集的血清样本进行检测, 检测仪器采用德国 Siemens 公司的 Immulite 1000 全自动化学发光仪器, 诊断试剂和配套校准品均采用德国 Siemens 公司配套试剂, 检测方法为化学发光法。42 例患者中, 放疗前血清 TNF- α 浓度检测血液标本采集的时间在放疗前 2 周内的有 40 例, 在放疗前超过 2 周的有 2 例 (采集时间均在放疗前 3 个月内)。放疗后血清 TNF- α 浓度检测血液标本采集时间在放疗后 3 个月内。

1.3 治疗

放疗医师和技术员首先对患者进行体位固定, 采用腹部加压联合四维 CT 定位技术对患者进行呼吸运动的管理^[13]。三维 CT 和四维 CT 定位扫描层厚均为 3 mm。重建的 CT 图像用于放疗计划的设计, 必要时使用 MRI 影像融合技术辅助靶区精确勾画。所有患者均采用螺旋断层放疗机进行 SBRT 治疗, 在分次治疗前, 使用兆伏级 CT (mega-voltage CT, MVCT) 图像引导技术先纠正患者的摆位误差, 然后再进行 SBRT 治疗^[14]。

1.4 随访和疗效评价

SBRT 治疗结束后, 患者的随访周期通常为 3 个月。患者接受血液学和影像学检查。血液学检查包括血常规、肝肾功能和凝血功能、肿瘤标志物和血清炎症因子等。影像学检查包括腹部增强 CT/MRI 和胸部 CT 检查等。改良的实体瘤疗效评价标准 (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, mRECIST) 用于照射野内肿瘤疗效评价^[15-16]。采用照射野内观察到的最佳疗效 (best response) 进行评价。

1.5 统计学分析

采用 GraphPad Prism 8.3.0 软件和 SPSS 20.0 软件进行数据分析。计量资料根据其是否符合正态分布分别以均数或中位数进行统计描述。计数资料的比较采用 χ^2 检验。根据肝细胞癌的 α/β 值 10 Gy 计算生物效应剂量 (biological effect dose, BED), 称为 BED10。使用上四分位数法将影响总生存期

(overall survival, OS) 的 42 例患者的 TNF- α 基线浓度进行截断分组, 截断值为 10.05 pg/mL。生存率统计采用 Kaplan-Meier 法, 生存比较采用 log-rank 检验。影响预后的因素分析采用 Cox 比例风险回归模型, 单因素分析 $P < 0.10$ 的变量纳入多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征分析

纳入的 42 例患者随访时间为 7.4~64.7 个月, 中位随访时间为 20.0 个月。其中, 男性 38 例, 女性 4 例; 年龄 35~81 岁, 中位年龄 63 岁; 肝内肿瘤累计最大径 0.8~7.5 cm, 中位值 2.5 cm (表 1)。

2.2 总体治疗效果

患者放疗后照射野内的疗效采用观察到的最佳疗效进行评价。42 例患者照射野内客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 97.6%, 其中 36 例 (85.7%) 完全缓解 (complete response, CR), 5 例 (11.9%) 部分缓解 (partial response, PR), 1 例 (2.4%) 疾病稳定 (stable disease, SD)。

42 例患者中位 OS 未达到, 1、2 和 3 年 OS 率分别为 94.7%、68.7% 和 68.7%; 中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 16.4 个月, 1、2 和 3 年 PFS 率分别为 56.4%、37.2% 和 22.3%; 照射野内 1、2 和 3 年局部控制率分别为 94.2%、89.7% 和 89.7%。

2.3 放疗前 TNF- α 基线浓度与患者预后的关系

TNF- $\alpha > 10.05$ pg/mL 的患者中位 PFS 为 11.1 个月, 1、2 和 3 年 PFS 率分别为 45.7%、34.3% 和 0% (图 1A)。TNF- $\alpha \leq 10.05$ pg/mL 的患者中位 PFS 为 17.1 个月, 1、2 和 3 年 PFS 率分别为 59.8%、38.4% 和 28.8%。两组患者 PFS 比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.536$)。

TNF- $\alpha > 10.05$ pg/mL 的患者中位 OS 为 20.7 个月, 1 和 2 年 OS 率分别为 77.8% 和 22.2% (图 1B)。TNF- $\alpha \leq 10.05$ pg/mL 的患者中位 OS 未达到, 1 和 2 年 OS 率分别为 100.0% 和 82.6%。两组患者 OS 比较, 差异具有统计学意义 ($P = 0.001$)。

2.4 TNF- α 浓度放疗前后变化与患者预后的关系

SBRT 后血清 TNF- α 浓度较基线上升的患者为上升组, 较基线下降的患者为下降组。上升组患者中位 PFS 为 26.9 个月, 1、2 和 3 年 PFS 率分别为 72.1%、51.9% 和 38.9% (图 2A)。下降组患者中位 PFS 为 10.4 个月, 1、2 和 3 年 PFS 率分别

表 1 42 例肝细胞癌患者的临床特征

Table 1 Clinical characteristics of 42 patients with hepatocellular carcinoma

临床特征	例数 (%)
性别	
男性	38 (90.5)
女性	4 (9.5)
年龄	
≤ 60 岁	18 (42.9)
> 60 岁	24 (57.1)
既往治疗	
有	36 (85.7)
无	6 (14.3)
乙肝 / 丙肝史	
有	36 (85.7)
无	6 (14.3)
甲胎蛋白	
≥ 20.0 ng/mL	16 (38.1)
< 20.0 ng/mL	26 (61.9)
肝内肿瘤个数	
单个	36 (85.7)
多个	6 (14.3)
肝内肿瘤累计最大径	
≤ 3 cm	29 (69.0)
> 3 cm	13 (31.0)
Child 分级	
A	40 (95.2)
B	2 (4.8)
BED10	
≤ 80 Gy	5 (11.9)
> 80 Gy	37 (88.1)
TNF- α 基线浓度	
≤ 10.05 pg/mL	32 (76.2)
> 10.05 pg/mL	10 (23.8)
SBRT 后 TNF- α 浓度较基线	
上升	26 (61.9)
下降	16 (38.1)

注 BED: 生物效应剂量 (biological effect dose); BED10: 根据肝细胞癌的 α/β 值 10 Gy 计算 BED; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α); SBRT: 立体定向放射治疗 (stereotactic body radiation therapy)

为 26.2%、17.5% 和 0%。两组患者 PFS 比较, 差异具有统计学意义 ($P = 0.039$)。

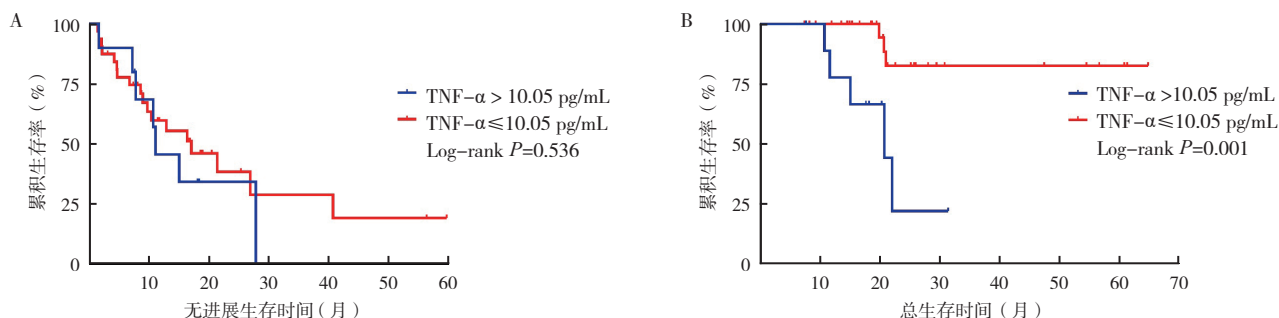
上升组和下降组中位 OS 均未达到 (图 2B)。上升组 1、2 和 3 年 OS 率分别为 100.0%、80.4% 和 80.4%, 下降组分别为 85.7%、53.6% 和 53.6%。两组患者 OS 比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.157$)。

2.5 单因素和多因素分析

BED10 和 TNF- α 基线浓度在接受 SBRT 的肝细胞癌患者的 OS 相关的单因素分析中均 $P < 0.10$ (表 2)。将上述因素纳入 Cox 比例风险回归模型的

多因素分析发现, TNF- α 基线浓度是影响患者 OS 的独立因素 ($HR=7.668$, $95\% CI: 1.316\sim 44.688$, $P=0.024$)。

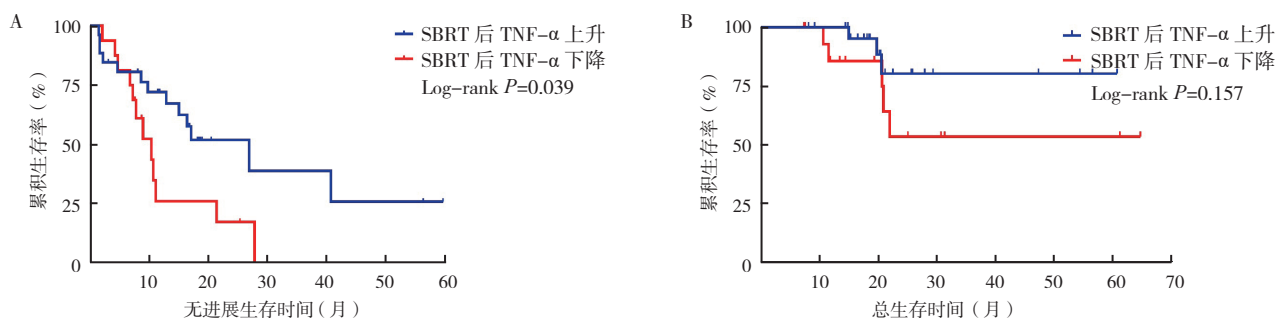
SBRT 后 TNF- α 浓度较基线变化在接受 SBRT



注 A: TNF- α 基线浓度 > 10.05 pg/mL 和 ≤ 10.05 pg/mL 的患者 PFS 比较; B: TNF- α 基线浓度 > 10.05 pg/mL 和 ≤ 10.05 pg/mL 的患者 OS 比较; TNF- α : 肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor- α)

图 1 Kaplan-Meier 法分析接受 SBRT 的肝细胞癌患者放疗前血清 TNF- α 基线浓度与生存的关系

Fig.1 Kaplan-Meier analysis of the relationship between the baseline serum TNF- α concentration before radiotherapy and the survival of hepatocellular carcinoma patients receiving SBRT



注 A: SBRT 后 TNF- α 浓度上升和下降的患者 PFS 比较; B: SBRT 后 TNF- α 浓度上升和下降的患者 OS 比较; SBRT: 立体定向放射治疗 (stereotactic body radiation therapy); TNF- α : 肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor- α)

图 2 Kaplan-Meier 法分析接受 SBRT 的肝细胞癌患者放疗前后血清 TNF- α 浓度变化与生存的关系

Fig.2 Kaplan-Meier analysis of the relationship between the change of serum TNF- α concentration before and after radiotherapy and the survival of hepatocellular carcinoma patients receiving SBRT

表 2 Cox 比例风险回归模型分析接受 SBRT 的肝细胞癌患者 OS 相关的影响因素

Table 2 Analysis of the influencing factors of the OS of hepatocellular carcinoma patients receiving SBRT by Cox proportional hazards regression model

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
年龄 (>60 岁 vs ≤ 60 岁)	1.092 (0.271~4.392)	0.902		
既往治疗 (有 vs 无)	1.209 (0.148~9.904)	0.859		
乙肝/丙肝史 (有 vs 无)	1.004 (0.123~8.173)	0.997		
甲胎蛋白 (≥ 20.0 ng/mL vs < 20.0 ng/mL)	1.874 (0.443~7.926)	0.393		
肝内肿瘤个数 (多个 vs 单个)	2.121 (0.426~10.566)	0.359		
肝内肿瘤累计最大径 (> 3 cm vs ≤ 3 cm)	2.805 (0.697~11.295)	0.147		
BED10 (> 80 Gy vs ≤ 80 Gy)	0.266 (0.063~1.121)	0.071	0.957 (0.156~5.873)	0.962
TNF- α 基线浓度 (> 10.05 pg/mL vs ≤ 10.05 pg/mL)	7.857 (1.851~33.351)	0.005	7.668 (1.316~44.688)	0.024
SBRT 后 TNF- α 浓度较基线 (上升 vs 下降)	0.369 (0.088~1.552)	0.174		

注 BED: 生物效应剂量 (biological effect dose); BED10: 根据肝细胞癌的 α/β 值 10 Gy 计算 BED; TNF- α : 肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor- α); SBRT: 立体定向放射治疗 (stereotactic body radiation therapy)

的肝细胞癌患者的 PFS 相关的单因素分析中 $P < 0.10$ (表 3)。TNF- α 放疗后较放疗前变化是影响患者 PFS 的独立因素 ($HR=0.432$, $95\% CI: 0.190\sim 0.979$, $P=0.044$)。

3 讨论

近年来, SBRT 治疗已成为小肝癌的一种无创、安全且有效的治疗手段^[17-20]。但实施 SBRT 在技术上要求极高, 主要体现在精确的体位固定、严格的呼吸控制、个体化的图像引导和剂量梯度下降陡峭等方面^[21]。小肝癌接受 SBRT 治疗, 射线主要聚焦于肝内肿瘤上, 而正常肝脏组织损伤相对较小。肿瘤新形成的血管较为脆弱, 对电离辐射敏感。SBRT 作为放疗的新兴技术, 单次大剂量的照射可以直接杀伤肿瘤细胞和损伤肿瘤的血管, 导致肿瘤细胞死亡, 释放肿瘤抗原和损伤相关分子, 发挥不同的免疫调节作用, 包括诱导炎症因子、趋化因子的表达和炎症反应介质的释放^[22-24]。

TNF- α 是一种重要的炎症因子。我国肝细胞癌患者多伴有乙型肝炎病毒的慢性感染, 继发肝硬化。此类患者血清 TNF- α 浓度显著升高^[25]。患者放疗前的血清 TNF- α 浓度可以一定程度上反映出肝脏的免疫微环境^[26]。本研究中, 放疗前血清 TNF- α 高浓度的患者 OS 较差, 说明肝脏和肿瘤所处的长期炎症微环境的严重程度可能会影响患者的 OS, 削弱 SBRT 的治疗效果。笔者考虑其促癌机制与 4 个方面有关^[27-30]: (1) TNF- α 可以释放出氧氮介质, 促进上皮细胞癌变; (2) TNF- α

可以上调血管内皮生长因子表达, 促进肿瘤血管形成; (3) TNF- α 可以激活 NF- κ B 和信号传导与转录激活子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 等炎症转录因子, 通过其下游通路的激活, 起到促癌作用; (4) TNF- α 激活 NF- κ B p52, 进而对肿瘤细胞的免疫逃逸起到促进作用, 抑制肿瘤细胞凋亡。

本研究中, 放疗后血清 TNF- α 浓度较放疗前基线浓度升高的患者, PFS 反而好, 但 OS 未受显著影响。有学者曾报道, 肿瘤细胞受到照射后对射线产生响应时, 会产生辐射诱导的 TNF- α , 可以提高肿瘤的局部放疗效果^[31]。SBRT 可以诱导主要组织相容性复合体 I (major histocompatibility complex I, MHC-I)、黏附分子、炎症反应介质和免疫调节细胞因子等的表达, 增强抗肿瘤免疫反应^[24]。笔者认为肝细胞癌接受 SBRT 治疗后, 肿瘤细胞发生免疫原性死亡, 激活免疫系统释放出辐射诱导的 TNF- α ^[32], 进而使患者血清 TNF- α 浓度较基线浓度升高, SBRT 后患者的血清 TNF- α 浓度升高, 预示着肿瘤对 SBRT 响应较好, 局部 SBRT 治疗效果好, 患者 PFS 得到延长。但由于患者的肝脏和肿瘤的炎症微环境长期持续存在, SBRT 后患者血清 TNF- α 浓度升高并未能显著影响 OS。TNF- α 在肿瘤的发生和发展中具有双向调节作用^[12, 28]。SBRT 后 HCC 患者的血清 TNF- α 浓度变化影响预后还可能存在更多的机制, 有待进一步挖掘。

本研究的局限性在于本研究为单中心小样本

表 3 Cox 比例风险回归模型分析接受 SBRT 的肝细胞癌患者 PFS 的影响因素

Table 3 Analysis of the influencing factors of the PFS of hepatocellular carcinoma patients receiving SBRT by Cox proportional hazards regression model

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
年龄 (>60 岁 vs ≤ 60 岁)	0.721 (0.326~1.595)	0.419		
既往治疗 (有 vs 无)	1.311 (0.390~4.408)	0.662		
乙肝 / 丙肝史 (有 vs 无)	0.803 (0.272~2.367)	0.691		
甲胎蛋白 (≥ 20.0 ng/mL vs < 20.0 ng/mL)	1.356 (0.609~3.021)	0.456		
肝内肿瘤个数 (多个 vs 单个)	1.498 (0.552~4.062)	0.428		
肝内肿瘤累计最大径 (>3 cm vs ≤ 3 cm)	1.281 (0.569~2.881)	0.550		
BED10 (>80 Gy vs ≤ 80 Gy)	0.548 (0.203~1.482)	0.236		
TNF- α 基线浓度 (>10.05 pg/mL vs ≤ 10.05 pg/mL)	1.320 (0.546~3.190)	0.538		
SBRT 后 TNF- α 浓度较基线 (上升 vs 下降)	0.432 (0.190~0.979)	0.044	0.432 (0.190~0.979)	0.044

注 BED: 生物效应剂量 (biological effect dose); BED10: 根据肝细胞癌的 α/β 值 10 Gy 计算 BED; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α); SBRT: 立体定向放射治疗 (stereotactic body radiation therapy)

回顾性研究,且患者的性别和 Child 分级变量由于分类后女性和 Child B 的样本量过小未能被纳入 Cox 比例风险回归模型分析。后续将通过多中心大样本研究进一步证实血清 TNF- α 基线浓度和放疗前后 TNF- α 浓度变化对接受 SBRT 的肝细胞癌患者预后的影响。

综上所述,本研究显示,血清 TNF- α 基线浓度 >10.05 pg/mL 的肝细胞癌患者 OS 较 \leq 10.05 pg/mL 的患者差;SBRT 后血清 TNF- α 浓度较 SBRT 前上升的肝细胞癌患者 PFS 优于下降的患者。血清 TNF- α 基线浓度和 SBRT 前后 TNF- α 浓度变化可能会影响肝细胞癌患者 SBRT 的预后。

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.
- [2] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115–132.
- [3] Zhou MG, Wang HD, Zeng XY, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145–1158.
- [4] Zhou J, Sun HC, Wang Z, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (2019 edition)[J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(6): 682–720.
- [5] 李丹秀, 何阳崧, 程浩, 等. eRNA AP003469.2 与肝细胞癌患者预后的相关性分析[J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(2): 128–137.
- [6] Kim N, Cheng J, Jung I, et al. Stereotactic body radiation therapy vs. radiofrequency ablation in Asian patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1): 121–129.
- [7] Shanker MD, Liu HY, Lee YY, et al. Stereotactic radiotherapy for hepatocellular carcinoma: expanding the multidisciplinary armamentarium[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(4): 873–884.
- [8] Zhang C, Liang ZZ, Ma SM, et al. Radiotherapy and cytokine storm: risk and mechanism[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 670464.
- [9] Barker HE, Paget JTE, Khan AA, et al. The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(7): 409–425.
- [10] Hinshaw DC, Shevde LA. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(18): 4557–4566.
- [11] Laha D, Grant R, Mishra P, et al. The role of tumor necrosis factor in manipulating the immunological response of tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 656908.
- [12] Bertazza L, Mocellin S. The dual role of tumor necrosis factor (TNF) in cancer biology[J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(29): 3337–3352.
- [13] Hu Y, Zhou YK, Chen YX, et al. Clinical benefits of new immobilization system for hypofractionated radiotherapy of intrahepatic hepatocellular carcinoma by helical tomotherapy[J]. *Med Dosim*, 2017, 42(1): 37–41.
- [14] Chen YX, Zhuang Y, Yang P, et al. Helical IMRT-based stereotactic body radiation therapy using an abdominal compression technique and modified fractionation regimen for small hepatocellular carcinoma[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033820937002.
- [15] Yu HL, Bai YP, Xie XY, et al. RECIST 1.1 versus mRECIST for assessment of tumour response to molecular targeted therapies and disease outcomes in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(6): e052294.
- [16] 章浙伟, 邵国良. 重视介入与靶向和免疫联合治疗在中晚期肝细胞癌中的应用前景[J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(3): 227–231.
- [17] Su TS, Liang P, Liang J, et al. Long-term survival analysis of stereotactic ablative radiotherapy versus liver resection for small hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 98(3): 639–646.
- [18] Qiu HM, Moravan MJ, Milano MT, et al. SBRT for hepatocellular carcinoma: 8-year experience from a regional transplant center[J]. *J Gastrointest Canc*, 2018, 49(4): 463–469.
- [19] Baumann BC, Wei J, Plastaras JP, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for hepatocellular carcinoma: high rates of local control with low toxicity[J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41(11): 1118–1124.
- [20] Miften M, Vinogradskiy Y, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects for liver SBRT[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2021, 110(1): 196–205.
- [21] Zeng ZC, Seong J, Yoon SM, et al. Consensus on stereotactic body radiation therapy for small-sized hepatocellular carcinoma at the 7th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting[J]. *Liver Cancer*, 2017, 6(4): 264–274.
- [22] Song CW, Kim MS, Cho LC, et al. Radiobiological basis of SBRT and SRS[J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19(4): 570–578.

- [23] 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.
- [24] Finkelstein SE, Timmerman R, McBride WH, et al. The confluence of stereotactic ablative radiotherapy and tumor immunology[J]. Clin Dev Immunol, 2011, 2011: 439752.
- [25] Ataseven H, Bahcecioglu IH, Kuzu N, et al. The levels of ghrelin, leptin, TNF- α , and IL-6 in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma due to HBV and HDV infection[J]. Mediators Inflamm, 2006, 2006(4): 78380.
- [26] Hammam O, Mahmoud O, Zahran M, et al. A possible role for TNF- α in coordinating inflammation and angiogenesis in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma[J]. Gastrointest Cancer Res, 2013, 6(4): 107–114.
- [27] Balkwill F. TNF- α in promotion and progression of cancer[J]. Cancer Metastasis Rev, 2006, 25(3): 409–416.
- [28] Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(5): 361–371.
- [29] Jiang YC, Chen P, Hu KS, et al. Inflammatory microenvironment of fibrotic liver promotes hepatocellular carcinoma growth, metastasis and sorafenib resistance through STAT3 activation[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(3): 1568–1582.
- [30] 马玉, 李研, 骆亚莉, 等. 肿瘤坏死因子- α 在慢性炎症与肿瘤发生中的作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(12): 1419–1423.
- [31] Rube CE, van Valen F, Wilfert F, et al. Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor cells produce large quantities of bioactive tumor necrosis factor- α (TNF- α) after radiation exposure[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 56(5): 1414–1425.
- [32] Jarosz-Biej M, Smolarczyk R, Cichoń T, et al. Tumor microenvironment as A "game changer" in cancer radiotherapy[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3212.

(收稿日期: 2023-01-08)

读者 · 作者 · 编者

《实用肿瘤杂志》列为浙江大学国内一级刊物

《实用肿瘤杂志》是由中华人民共和国教育部主管、浙江大学主办的肿瘤专业学术性期刊，已被众多国内外知名数据库收录。目前《实用肿瘤杂志》已被作为浙江大学国内一级刊物统计。感谢大家一直以来对期刊的支持与厚爱！欢迎广大作者与读者继续踊跃投稿及订阅！

本刊编辑部