

# 未手术肝癌患者放化疗的选择策略

温 华<sup>1,2</sup>, 路 宁<sup>2</sup>, 苏媛媛<sup>1</sup>, 张 洁<sup>1</sup>, 李 杰<sup>1</sup>, 范 玲<sup>1</sup>, 张明鑫<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院, 陕西 西安

<sup>2</sup>西安医学院第一附属医院, 消化内科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年7月11日; 录用日期: 2022年8月9日; 发布日期: 2022年8月16日

## 摘 要

目的: 为不同分期分型的未手术肝癌患者选择具体放化疗方式提供临床策略。方法: 基于SEER数据库, 回顾性分析了2017年至2020年符合入排标准的3286例患者的临床数据资料, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验, Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 单因素分析采用Log-rank检验, 多因素分析采用COX回归模型。结果: 未手术肝癌患者的预后与肿瘤分化程度、临床分期、M分期、肿瘤大小、放疗、化疗及放疗 + 化疗有关( $P < 0.05$ )。肿瘤分化程度、临床分期、M分期、肿瘤大小是影响未手术肝癌患者的独立危险因素, 放疗、化疗及放疗 + 化疗是未手术肝癌患者的独立保护因素。选择放化疗的未手术肝癌患者比未选择放化疗的患者中位生存期(MST)长( $P < 0.05$ ); 选择放疗 + 化疗的高分化 + 中分化、III + IV、M1及肿瘤直径  $\geq 5$  cm的患者MST长( $P < 0.05$ ); 选择放疗的M0及肿瘤直径  $\leq 2$  cm的患者MST较长( $P < 0.05$ )。结论: 相对于未选择放化疗的未手术肝癌患者, 选择不同放化疗方式的患者均能显著提高生存率及MST。处于高分化 + 中分化组、III + IV组、M1组及肿瘤直径  $\geq 5$  cm组的未手术肝癌患者选择放疗 + 化疗的预后更好。M0及肿瘤直径  $\leq 2$  cm的未手术肝癌患者选择放疗的预后更好。

## 关键词

肝细胞肝癌, 化疗, 放疗, 预后, SEER数据库

# Selection Strategy of Chemoradiotherapy in Patients with Unoperated Hepatocellular Carcinoma

Hua Wen<sup>1,2</sup>, Ning Lu<sup>2</sup>, Yuanyuan Su<sup>1</sup>, Jie Zhang<sup>1</sup>, Jie Li<sup>1</sup>, Ling Fan<sup>1</sup>, Mingxin Zhang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Xi'an Medical university, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Xi'an University College, Xi'an Shaanxi

Received: Jul. 11<sup>th</sup>, 2022; accepted: Aug. 9<sup>th</sup>, 2022; published: Aug. 16<sup>th</sup>, 2022

\*通讯作者。

## Abstract

**Objective:** To provide clinical strategies for the selection of specific radiotherapy and chemotherapy in patients with inoperative liver cancer at different stages and types. **Methods:** Based on SEER database, the clinical data of 3286 patients who met the inclusion criteria from 2017 to 2020 were retrospectively analyzed.  $\chi^2$  test was used for inter group comparison, Kaplan Meier method was used to draw the survival curve, log rank test was used for univariate analysis, and Cox regression model was used for multivariate analysis. **Results:** The prognosis of patients with unresected liver cancer was related to tumor differentiation, clinical stage, M stage, tumor size, radiotherapy, chemotherapy and radiotherapy + chemotherapy ( $P < 0.05$ ). The degrees of tumor differentiation, clinical stage, M stage and tumor size are independent risk factors for patients with unresected liver cancer. Radiotherapy, chemotherapy and radiotherapy + chemotherapy are independent protective factors for patients with unresected liver cancer. The median survival time (MST) of patients with liver cancer who chose radiotherapy and chemotherapy was longer than that of patients who did not choose radiotherapy and chemotherapy ( $P < 0.05$ ); The MST length of patients with radiotherapy + chemotherapy, high differentiation + medium differentiation, iii + iv, M1 and tumor diameter  $\geq 5$  cm was selected ( $P < 0.05$ ); MST was longer in patients with M0 and tumor diameter  $\leq 2$  cm after radiotherapy ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Compared with the patients who did not choose radiotherapy and chemotherapy, the patients who chose different radiotherapy and chemotherapy can significantly improve the survival rate and MST. Patients with unresected liver cancer who are in the high differentiation + medium differentiation group, iii + iv group, M1 group and tumor diameter  $\geq 5$  cm group choose radiotherapy + chemotherapy for better prognosis. Patients with M0 and tumor diameter  $\leq 2$  cm who have not been operated on have better prognosis if they choose radiotherapy.

## Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Chemotherapy, Radiotherapy, Prognosis, SEER Database

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肝癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)是一种高发生率、高死亡率的常见恶性肿瘤。2018 年全球癌症报道,肝癌的发病率排名第六位,在全球病例中排名第五[1]。我国每年约有 38.3 万人死于肝癌,占全球肝癌死亡病例数的 51%,严峻的形势给我国的社会和医疗带来了沉重的负担[2]。手术是可能治愈肝癌的重要手段,但是对于未手术肝癌患者,接受放化疗等辅助治疗可以提高患者的预后生存时间(中位生存时间为 4~18 个月) [3];也可以促进肿瘤缩小使部分患者获得手术切除的机会,从而增加患者的预后生存期,可以将一年生存率由原来的 3.0%~25%提高到 30%~48% [4]。本文通过回顾性分析来自 SEER 数据库的 3286 例未手术肝癌患者的临床资料,探讨放化疗对它们的预后影响,旨在为不能手术治疗或者不愿手术的肝癌患者提供一种有效的替代治疗方案。

## 2. 资料和方法

### 2.1. 资料收集

我们从 SEER 数据库筛选出 2017~2020 年未接受手术肝癌患者 3286 例,其中接受放疗的患者有 227

例，接受全身化疗的患者有 1429 例，接受化疗 + 放疗的患者有 270 例。纳入标准：SEER 数据库中具有完整随访数据的未手术肝癌患者。排除标准：接受手术的肝癌患者；随访数据不完整；放化疗信息不详等。本研究纳入年龄、性别、种族、肿瘤分化程度、肿瘤大小、甲胎蛋白、临床分期、肿瘤 M 分期、化放疗信息等临床信息。

## 2.2. 分析方法

从 SEER 数据库中提取患者的年龄、性别、种族、肿瘤分化程度、肿瘤大小、甲胎蛋白、临床分期、肿瘤 M 分期、放化疗信息等资料进行相关因素的统计学分析。

## 2.3. 统计学方法

应用 Excel 2019 软件对资料进行预分类整理，通过 SPSS23.0 软件对数据进行统计分析。肿瘤临床病理特征应用  $X^2$  检验进行比较，计数资料采用例数 n (%) 表示。采用 Kaplan-Meier 绘制肿瘤生存曲线，生存率用 Log-rank 检验进行显著性比较。对单因素分析中  $P < 0.05$  的影响因素进行多因素 COX 回归分析。 $P < 0.05$  有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 资料分析

接受放疗的患者有 227 例(6.9%)，接受化疗的患者有 1429 (43.5%)例，接受化疗 + 放疗的患者有 270 例(8.2%)，未接受放化疗的患者 1360 (41.4%)。其余临床病理特征详见表 1。

**Table 1.** Clinicopathological characteristics of patients with liver cancer without surgery

**表 1.** 未手术肝癌患者临床病理特征

影响因素	例数	比例
年龄		
<65	1620	43.3%
≥65	1666	56.7%
种族		
黑人	560	17.0%
其他	498	15.2%
白人	2228	67.8%
性别		
女	624	19.0%
男	2662	80.9%
分化程度		
高分化 + 中分化	2392	72.8%
低分化 + 未分化	894	27.8%
临床分期		
I + II	869	26.4%
III + IV	2417	73.6%

Continued		
M 分期		
M0	2609	79.4%
M1	677	20.6%
甲胎蛋白(ug/L)		
≥400	387	11.8%
<400	2899	88.2%
肿瘤大小		
≤2 cm	144	4.4%
≥5 cm	2243	68.2%
2~5 cm	899	27.4%
放化疗情况		
放疗	497	15.1%
化疗	1587	48.3%
放疗 + 化疗	270	8.2%
无放化疗	932	28.4%

### 3.2. 未手术肝癌患者预后的单因素分析

单因素分析显示, 未手术肝癌患者的预后与肿瘤分化程度、临床分期、M 分期、肿瘤大小、放疗、化疗及放疗 + 化疗有关( $P < 0.05$ ), 见表 2。

**Table 2.** Univariate analysis of prognosis in patients with unoperated liver cancer  
**表 2.** 未手术肝癌患者预后的单因素分析

影响因素	HR	95.0% CI	X <sup>2</sup>	P
<b>年龄</b>				
<65 vs ≥ 65	1:1.052	0.977~1.131	1.815	0.178
<b>种族</b>				
黑人 vs 白人	1:0.918	0.832~1.013	2.902	0.088
<b>性别</b>				
女 vs 男	1:1.060	0.965~1.164	1.476	0.224
<b>分化程度</b>				
(高 + 中)分化 vs (低 + 未)分化	1:1.770	1.632~1.921	188.066	<0.001
<b>临床分期</b>				
I + II vs III + IV	1:2.151	1.968~2.350	286.267	<0.001
<b>M 分期</b>				
M0 vs M1	1:1.996	1.826~2.182	230.764	<0.001
<b>甲胎蛋白(ug/L)</b>				
≥400 vs <400	1:0.974	0.870~1.019	0.212	0.645

## Continued

<b>肿瘤大小</b>				
≤2 cm	1		30.957	<0.001
≥5 cm	1.961	1.616~2.380	46.534	<0.001
2~5 cm	1.124	0.919~1.375	1.299	0.254
<b>放疗情况</b>				
是 vs 否	1:1.572	1.412~1.750	68.245	<0.001
<b>化疗情况</b>				
是 vs 否	1:1.864	1.732~2.007	273.488	<0.001
<b>化疗 + 放疗</b>				
是 vs 否	1:1.459	1.272~1.673	29.186	<0.001

## 3.3. 未手术肝癌患者预后的多因素分析

多因素分析显示, 肿瘤分化程度、临床分期、M 分期、肿瘤大小是影响未手术肝癌患者的独立危险因素, 放疗、化疗及放疗 + 化疗是未手术肝癌患者的独立保护因素, 见表 3。

**Table 3.** Multivariate analysis of prognostic assessment in patients with unoperated liver cancer  
**表 3.** 未手术肝癌患者预后评估的多因素分析

影响因素	HR	95.0% CI	X <sup>2</sup>	P
<b>年龄</b>				
<65 vs ≥65	1:1.043	0.890~1.124	1.214	0.270
<b>种族</b>				
黑人 vs 白人	1:0.924	0.837~1.020	5.009	0.082
<b>性别</b>				
女 vs 男	1:1.074	0.978~1.181	2.217	0.136
<b>分化程度</b>				
(高 + 中)分化 vs (低 + 未)分化	1:1.553	1.428~1.688	106.443	<0.001
<b>临床分期</b>				
I + II vs III + IV	1:1.571	1.298~1.901	21.545	<0.001
<b>M 分期</b>				
M0 vs M1	1:1.574	1.024~1.276	81.938	<0.001
<b>甲胎蛋白(ug/L)</b>				
≥400 vs <400	1:1.035	0.923~1.151	0.344	0.557
<b>肿瘤大小</b>				
≤2 cm	1		17.873	<0.001
≥5 cm	1.610	1.288~2.013	17.475	<0.001
2~5 cm	1.367	1.116~1.675	9.124	0.003

Continued

<b>放疗情况</b>					
是 vs 否	1:2.647	2.247~3.118	135.620	<0.001	
<b>化疗情况</b>					
是 vs 否	1:2.186	2.017~2.369	362.541	<0.001	
<b>化疗 + 放疗</b>					
是 vs 否	1:2.020	1.626~2.513	39.947	<0.001	

### 3.4. 未手术肝癌患者选择不同放化疗方式的 K-M 生存分析

未选择放化疗的患者 1、3 和 5 年生存率分别为 17%、9% 和 4%，MST 为 2 个月；选择放疗的患者 1、3 和 5 年生存率分别为 66%、34% 和 21%，MST 为 10 个月；选择化疗的患者 1、3 和 5 年生存率分别为 64%、22% 和 12%，MST 为 10 个月；选择放疗 + 化疗的患者 1、3 和 5 年生存率分别为 74%、23% 和 13%，MST 为 11 个月；选择不同放化疗方式的未手术肝癌患者的预后生存期均显著高于未选择放化疗治疗的患者(表 4)。

**Table 4.** K-M survival analysis of unoperated hepatocellular carcinoma patients with different chemoradiotherapy methods  
**表 4.** 未手术肝癌患者选择不同放化疗方式的 K-M 生存分析

放化疗方式	生存率			MST	95% CI	X <sup>2</sup>	P
	1年	3年	5年				
未接受放化疗	17%	9%	4%	2.000	1.794~2.206	536.248	<0.001
放疗	66%	34%	21%	10.000	7.789~12.211		
化疗	64%	22%	12%	10.000	9.232~10.768		
放疗 + 化疗	74%	23%	13%	11.000	9.838~12.162		

### 3.5. 不同分化程度的未手术肝癌患者选择不同放化疗方式的 K-M 生存分析

高分化 + 中分化组的患者选择不同放化疗方式的预后具有显著差异( $P < 0.05$ )；低分化 + 未分化组的患者选择不同放化疗方式的预后没有显著差异( $P > 0.05$ )；见表 5。

**Table 5.** K-M survival analysis of unoperated hepatocellular carcinoma patients with different differentiation degrees choosing different chemoradiotherapy methods

**表 5.** 不同分化程度的未手术肝癌患者选择不同放化疗方式的 K-M 生存分析

分化程度	高分化 + 中分化				低分化 + 未分化			
	MST	95% CI	X <sup>2</sup>	P	MST	95% CI	X <sup>2</sup>	P
放疗	12.000	10.952~13.048	7.384	0.025	6.000	4.897~7.103	1.327	0.515
化疗	12.000	8.114~15.886			5.000	2.628~7.372		
放疗 + 化疗	13.000	10.941~15.059			8.000	6.934~9.066		

### 3.6. 不同临床分期的未手术肝癌患者选择不同放化疗方式的 K-M 生存分析

III + IV 组的患者选择不同放化疗方式的预后具有显著差异( $P < 0.05$ )；I + II 组的患者选择不同放化疗方式的预后没有显著差异( $P > 0.05$ )；见表 6。

**Table 6.** K-M survival analysis of unoperated hepatocellular carcinoma patients with different clinical stages and different chemoradiotherapy methods**表 6.** 不同临床分期的未手术肝癌患者选择不同放化疗方式的 K-M 生存分析

临床分期	I + II				III + IV				
	放化疗方式	MST	95% CI	X <sup>2</sup>	P	MST	95% CI	X <sup>2</sup>	P
放疗		27.000	11.735~42.263	5.642	0.060	7.000	5.702~8.298	10.874	0.004
化疗		19.000	16.909~21.091			7.000	6.289~7.711		
放疗 + 化疗		16.000	10.941~19.059			11.000	9.805~12.195		

### 3.7. 不同 M 分期的未手术肝癌患者选择不同放化疗方式的 K-M 生存分析

M0 和 M1 组的患者选择不同放化疗方式的预后均具有显著差异( $P < 0.05$ )；见表 7。

**Table 7.** K-M survival analysis of unoperated hepatocellular carcinoma patients with different M stages and different chemoradiotherapy methods**表 7.** 不同 M 分期的未手术肝癌患者选择不同放化疗方式的 K-M 生存分析

M分期	M0				M1				
	放化疗方式	MST	95% CI	X <sup>2</sup>	P	MST	95% CI	X <sup>2</sup>	P
放疗		15.000	9.907~20.093	11.374	0.003	2.000	1.210~2.790	25.861	<0.001
化疗		12.000	11.014~12.986			4.000	3.180~4.820		
放疗 + 化疗		13.000	11.170~14.830			9.000	7.160~10.840		

### 3.8. 不同肿瘤大小的未手术肝癌患者选择不同放化疗方式的 K-M 生存分析

肿瘤直径  $\leq 2$  cm 和  $\geq 5$  cm 的患者选择不同放化疗方式的预后具有显著差异( $P < 0.05$ )；肿瘤直径为 2~5 cm 的患者选择不同放化疗方式的预后没有显著差异( $P > 0.05$ )；见表 8。

**Table 8.** K-M survival analysis of unoperated HCC patients with different tumor sizes choosing different chemoradiotherapy methods**表 8.** 不同肿瘤大小的未手术肝癌患者选择不同放化疗方式的 K-M 生存分析

肿瘤大小	$\leq 2$ cm			2~5 cm			$\geq 5$ cm			
	放化疗方式	MST	95% CI	P	中位OS	95% CI	P	MST	95% CI	P
放疗		20.000	10.235~28.453	0.033	21.000	10.710~31.290	0.610	8.000	6.512~9.488	0.014
化疗		17.000	9.019~24.981		17.000	15.053~18.947		8.000	7.189~8.811	
放疗 + 化疗		15.000	0.597~29.403		15.000	11.610~18.390		10.000	8.886~11.114	

## 4. 讨论

肝癌的发生发展是一个多层次和多阶段的过程，研究放化疗对未手术肝癌患者的生存和预后影响因素，一方面对筛诊肝癌患者具有重要临床指导意义；另一方面有利于提高患者的生存率及生存质量。

我们研究显示，肿瘤分化程度、临床分期、M 分期、肿瘤大小是影响未手术肝癌患者的独立危险因素( $P < 0.05$ )，放疗、化疗及放疗 + 化疗是未手术肝癌患者的独立保护因素( $P < 0.05$ )。这说明了分化程度越低，临床分期越高、伴有远处转移及肿瘤直径越大的患者预后生存期更低，患者病情更严重，预后愈



加不良, 这与 Katyal S、Kaczynski J 等[5] [6]的相关文献报道相是一致的。放化疗通常是未手术肝癌患者的一项有效治疗手段。因此, 在排除禁忌症后应该尽早尽快地给予放疗、化疗或者放疗 + 化疗, 其预后生存期会得到显著延长[7]。

目前对于放化疗的具体选择上仍具有较大争议, 张宗春等[3]通过研究认为接受 TACE 联合放疗的患者, 其长期生存期更获益, 可以明显提高总体生存率, 尤其是远期生存率。Kim N 等[8]的研究认为放疗作为辅助治疗手段, 具有提高总剂量, 缩短疗程, 提高疗效等优点。Pelletier G [9]则认为化疗预后效果较好, 同时具有减少肿瘤血供, 杀灭肿瘤细胞及缩小肿瘤等优点。同样地, 我们的研究也表明相比没有接受放化疗的患者, 无论是单独采用化疗、放疗还是化疗 + 放疗的患者, 他们的生存率、MST 均显著增加( $P < 0.05$ )。未选择放化疗的患者 1、3 和 5 年生存率分别为 17%、9%和 4%, MST 为 2 个月; 选择放疗的患者 1、3 和 5 年生存率分别为 66%、34%和 21%, MST 为 10 个月; Wei X 等[10]的研究表明术前放疗组 1、2 年生存率为 75.2%、27.4%, 均较单纯手术切除组显著升高, 这和我们的研究一致。我们的研究显示, 选择化疗的患者 1、3 和 5 年生存率分别为 64%、22%和 12%, MST 为 10 个月; 这和 Lencioni R、Loc M 等[11]的研究结果类似。另外, 选择放疗 + 化疗的患者 1、3 和 5 年生存率分别为 74%、23%和 13%, MST 为 11 个月; 这与 Yoon HI 等的研究结果一致[12]。

经过分析, 我们发现高分化 + 中分化组、III + IV 组、M1 组及肿瘤直径  $\geq 5$  cm 的患者选择放疗 + 化疗的方式预后更好( $P < 0.05$ )。Yoon HI 等[13]的研究认为对于大于 10 cm 的肝癌患者, 放疗 + 化疗组 MST 明显长于化疗组和放疗组, 同时他们认为晚期 HCC 伴有血管侵犯、伴有转移、分化程度偏高的 OS 明显更好, 这和我们的研究类似。有证据表明化疗联合放疗, 可改善局部控制率、增加生存时间, 较单用化疗药物疗效好。另外我们还发现 M0 组及肿瘤直径  $\leq 2$  cm 的患者选择放疗的方式预后更好( $P < 0.05$ )。Chen MS 等[14]也认为对于直径  $\leq 3$  cm 及未转移的肝癌患者, 切除和放疗无差异, 而且具有更小的侵入性。

本研究的局限性: 因为本研究的数据来源与 SEER 数据库, 故本研究不能说明具体的放疗和化疗方案, 最佳的放化疗剂量以及化疗 + 放疗之间的最佳间隔等问题, 这需要大量临床数据来加以验证。

## 5. 结论

综上所述, 相对于未选择放化疗的未手术肝癌患者, 选择不同放化疗方式的患者均能显著提高生存率及 MST。其中, 处于高分化 + 中分化组、III + IV 组、M1 组及肿瘤直径  $\geq 5$  cm 组的未手术肝癌患者选择放疗 + 化疗的预后更好。M0 及肿瘤直径  $\leq 2$  cm 的未手术肝癌患者选择放疗的预后更好。

## 基金项目

陕西省自然科学基金基础研究计划一般项目(面上) 2018JM7090; 西安市科技局计划项目 2019114613YX001SF035(1)。

## 参考文献

- [1] Gingold, J.A., Zhu, D., Lee, D.F., *et al.* (2018) Genomic Profiling and Metabolic Homeostasis in Primary Liver Cancers. *Trends in Molecular Medicine*, **24**, 395-411. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.02.006>
- [2] 吕桂帅, 陈磊, 王红阳. 我国肝癌研究的现状与前景[J]. 生命科学, 2015, 27(3): 237-248.
- [3] 张宗春, 郝代钧, 高德欣, 等. 非手术肝癌 TACE 加放疗的临床研究[J]. 中华现代临床医学杂志, 2004, 7(10): 2.
- [4] Tang, Z.Y., Uy, Y.Q., Zhou, X.D., *et al.* (1995) Cytoreduction and Sequential Resection for Surgically Verified Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Evaluation with Analysis of 72 Patients. *World Journal of Surgery*, **19**, 784-789. <https://doi.org/10.1007/BF00299771>
- [5] Katyal, S., Oliver III, J.H., Peterson, M.S., *et al.* (2000) Extrahepatic Metastases of Hepatocellular Carcinoma. *Radiology*, **216**, 698-703. <https://doi.org/10.1148/radiology.216.3.r00se24698>



- 
- [6] Kaczynski, J., Hansson, G. and Wallerstedt, S. (1995) Metastases in Cases with Hepatocellular Carcinoma in Relation to Clinicopathologic Features of the Tumor. An Autopsy Study from a Low Endemic Area. *Acta Oncologica*, **34**, 43-48. <https://doi.org/10.3109/02841869509093637>
- [7] Chino, F., Stephens, S.J., Choi, S.S., *et al.* (2018) The Role of External Beam Radiotherapy in the Treatment of Hepatocellular Cancer. *Cancer*, **124**, 3476-3489. <https://doi.org/10.1002/cncr.31334>
- [8] Kim, N., Kim, H.J., Won, J.Y., *et al.* (2019) Retrospective Analysis of Stereotactic Body Radiation Therapy Efficacy over Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *Radiotherapy Oncology*, **131**, 81-87. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.12.013>
- [9] Pelletier, G., Ducreux, M., Gay, F., *et al.* (1998) Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Lipiodol Chemoembolization: A Multicenter Randomized Trial. Groupe CHC. *Journal of Hepatology*, **29**, 129-134. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(98\)80187-6](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(98)80187-6)
- [10] Wei, X., Jiang, Y., Zhang, X., *et al.* (2019) Neoadjuvant Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Resectable Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus: A Randomized, Open-Label, Multicenter Controlled Study. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 2141-2151. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02184>
- [11] Lencioni, R., Baere, T., Soulen, M.C., *et al.* (2016) Lipiodol Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review of Efficacy and Safety Data. *Hepatology*, **64**, 106-116. <https://doi.org/10.1002/hep.28453>
- [12] Yoon, H.I., Song, K.J., Lee, I.J., *et al.* (2016) Clinical Benefit of Hepatic Arterial Infusion Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matching Analysis. *Cancer Research and Treatment*, **48**, 190-197. <https://doi.org/10.4143/crt.2014.276>
- [13] Shen, L., Xi, M., Zhao, L., *et al.* (2018) Combination Therapy after TACE for Hepatocellular Carcinoma with Macroscopic Vascular Invasion: Stereotactic Body Radiotherapy versus Sorafenib. *Cancers (Basel)*, **10**, 516. <https://doi.org/10.3390/cancers10120516>
- [14] Chen, M.S., Li, J.Q., Zheng, Y., *et al.* (2006) A Prospective Randomized Trial Comparing Percutaneous Local Ablative Therapy and Partial Hepatectomy for Small Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgery*, **243**, 321-328. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000201480.65519.b8>