

· 专 论 Special comment ·

HAIC 是老技术还是新方法——理性看待肝动脉灌注化疗

赵东旭, 张磊, 姜小庆, 史逸恺, 颜志平, 倪才方

【摘要】 中国是肝癌高发大国, 患者约占世界总数的 50%。经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是非手术治疗肝癌的一线方案。然而由于 TACE 的局限性和肝癌的异质性, 治疗效果存在较大差异。近年来, 肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)逐渐受到关注与重视, 有研究得出在适合 TACE 治疗范围内的中晚期肝癌人群中, HAIC 的疗效优于 TACE 的结论。为此, 本文回顾了 HAIC 和 TACE 治疗的历史, 以及其分别在肝癌治疗中的作用与地位, 我国目前在 HAIC 治疗中所存在的弊端等; 此外, 对 TACE 治疗肝癌所存在的一些争议以及操作规范化等问题进行了阐述, 以期推进肝癌局部治疗的规范化, 提高肝癌介入治疗的效果。

【关键词】 肝动脉灌注化疗; 经导管动脉化疗栓塞术; 肝细胞肝癌

中图分类号: R735 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2022)-01-0002-07

Is HAIC an obsolete technology or a novel therapeutic method? HAIC should be treated rationally ZHAO Dongxu, ZHANG Lei, JIANG Xiaoqing, SHI Yikai, YAN Zhiping, NI Caifang. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu Province 215006; Department of Interventional Radiology, Affiliated Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: NI Caifang, E-mail: szncf@suda.edu.cn; YAN Zhiping, E-mail: yan.zhiping@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 The incidence of hepatocellular carcinoma(HCC) in China is very high, it accounts for about 50% of the total number of patients in the world. Transcatheter arterial chemoembolization(TACE) has been a first-line regimen for the nonsurgical treatment of HCC. However, due to the limitations of TACE and the heterogeneity of HCC, the efficacy of TACE varies greatly between the different patients. In recent years, hepatic artery infusion chemotherapy(HAIC) has attracted more and more attention in clinical practice, and some studies have indicated that HAIC is superior to TACE in treating intermediate-stage and advanced HCC patients who are suitable for TACE therapy. This paper aims to review the development history, clinical role and current status of HAIC and TACE in the treatment of HCC. The deficiencies and disadvantages existing in the clinical HAIC treatment in China are also discussed. Moreover, the dispute concerning TACE treatment for HCC and the operational standardization are elaborated, aiming to promote the standardization of local treatment of HCC and to improve the curative effect of interventional treatment for HCC. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 2-8)

【Key words】 hepatic artery infusion chemotherapy; transcatheter arterial chemoembolization; hepatocellular carcinoma

目前, 原发性肝癌是我国第 4 位常见恶性肿瘤和第 2 位肿瘤致死原因^[1]。由于其隐匿性强, 多数患者确诊时已达中晚期, 失去手术根治治疗的机会。自 1983 年 Yamada 等^[2]首次报道经导管动脉化疗栓塞

术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗肝癌以来, TACE 已成为全球范围内中期肝癌(BCLC B 期)的标准治疗方法^[3,9]。我国发布的《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》^[10]将 TACE 治疗范围

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2022.01.001

作者单位: 215006 江苏 苏州大学附属第一医院介入科(赵东旭、张磊、姜小庆、史逸恺、倪才方); 复旦大学附属中山医院介入治疗科(颜志平)

通信作者: 倪才方 E-mail: szncf@suda.edu.cn、颜志平 E-mail: yan.zhiping@zs-hospital.sh.cn

定义为 IB 期至 III B 期患者。TACE 作为一种姑息性治疗手段,尚存在一定的局限性,主要包括肿瘤完全坏死率低、术后复发率高,另外由于中晚期肝癌的异质性强,远期疗效仍不理想^[11-13]。因此,临床迫切需要对中晚期肝癌有更好的治疗策略,如不断优化的 TACE 局部治疗方法,靶向治疗和免疫治疗。近几年,肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)逐渐受到关注与重视,有研究得出在适合 TACE 治疗范围内的中晚期肝癌人群中,HAIC 的疗效优于 TACE 的结论^[14-15]。为此,本文回顾了 HAIC 和 TACE 治疗的历史,以及其分别在肝癌治疗中的作用与地位,我国目前在 HAIC 治疗中所存在的弊端等;此外,对 TACE 治疗肝癌所存在的一些争议以及操作规范化等问题进行了阐述,以期推进肝癌局部治疗的规范化,提高肝癌介入治疗的效果。

1 HAIC 的历史与现状

HAIC 是经导管动脉灌注化疗(transcatheter artery infusion, TAI)的演变而来,是 TAI 在肝脏恶性肿瘤方面的应用,即通过经皮穿刺置管于靶(肝)动脉进行长时间持续性灌注化疗药物,其相较于全身静脉化疗而言,提高了局部药物浓度和肿瘤对药物的摄取率,并将全身毒性降至最低^[16-17]。HAIC 的概念最初由日本学者提出,最先用于治疗结直肠癌肝转移患者,随后在治疗其他恶性肿瘤中也取得满意的效果^[17]。早在 1961 年就有学者使用股动脉穿刺置管或胃网膜右动脉切开置管灌注化疗药物治疗原发性肝癌^[18]。随后在 1974 年,有学者提出通过手术方式直接将导管插入肝动脉或经肱动脉逆行插管至肝动脉,并体外连接便携式泵进行持续性氟尿嘧啶化疗^[19]。

从 20 世纪 90 年代开始 TACE 在临床广泛应用,其治疗效果令人满意。TACE 取得肯定疗效的原因主要在于其栓塞的作用,药物的相对作用十分有限。一项对 2005 年以前原发性肝癌系统性化疗的 10 项 RCT 回顾性分析显示,肝癌系统性化疗无生存获益^[20]。尽管 2005 年后又进行了多项关于原发性肝癌系统性化疗的 III 期临床研究,但结果大多是失败的^[21-22]。迈入 21 世纪后,肿瘤的治疗已进入分子靶向治疗新时代。2007 年,SHARP 试验显示索拉菲尼疗效优于单纯安慰剂(生存期为 10.7 个月比 7.9 个月)^[23],由此确立了首个系统治疗肝癌的一线靶向药物。2017 年,REFLECT 全球开放性 III 期

RCT 证明了仑伐替尼的疗效^[24],成为又一个治疗晚期肝癌的一线靶向药物。最近,IMBrave150 试验证明了阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的靶向治疗方案在晚期肝癌的可行性^[25],其中中国亚组分析显示生存期超过 24 个月。其他靶向药物如瑞格菲尼、卡博替尼和雷莫芦单抗等也已成为晚期肝癌的二线治疗方案。而我国利用传统药物组成的 FOLFOX 全身化疗方案进行的 EACH 研究结果显示,其治疗肝癌效果仍不理想,未达到主要研究终点 OS(6.40 个月比 4.97 个月, $P=0.07$)^[26]。

HAIC 概念由日本提出后,于 1995 年在日本医院大规模开展^[27-29]。目前主要使用干扰素+5-氟尿嘧啶(IFN+5-FU)、低剂量 5-FU+CDDP 和单用顺铂等不同的联合化疗方案^[30],但仍未寻找出更有效的联合策略。随着小分子靶向药物进入临床使用后,也开展过 SCOOP-2 和 SILIUS 等局部灌注联合全身使用靶向药物的前瞻性临床研究^[31-32],但均未达到延长患者生存期的理想终点。相反,局部反复灌注细胞毒化疗药物导致了严重的全身毒副作用。因此有学者针对此种联合治疗中 HAIC 所发挥的作用提出质疑^[33]。日本的原发性肝癌调查结果显示,患者主要治疗方式的选择仍为外科手术切除、局部消融和 TACE,HAIC 的使用占比已降至不足 5%,且逐年降低,其主要适用于肝功能较差、病灶累及多个肝叶的患者,但术后完全缓解率不足 5%^[29, 34-35]。

在一项索拉菲尼和 HAIC 治疗晚期肝癌合并门脉主干癌栓的疗效研究中,HAIC 组的 TTP 和 DCR 均高于索拉菲尼组(6.2 比 2.1, 76% 比 37%, 均 $P<0.05$),但两组间生存期差异无统计学意义(10.0 个月比 6.4 个月, $P=0.139$)^[36]。Song 等^[37]也得出类似结论,即 HAIC 与索拉菲尼治疗晚期肝癌合并门脉癌栓的患者具有相似的 OS 和 TTP。Choi 等^[38]的一项前瞻性研究中,共纳入 58 例合并门脉癌栓的晚期肝癌患者,其中 29 例行 HAIC 治疗,剩余患者行索拉菲尼治疗;HAIC 组的 OS 和 TTP 均高于索拉菲尼组(14.9 个月比 7.2 个月, 4.4 个月比 2.7 个月, 均 $P<0.05$),HAIC 组和索拉菲尼组客观应答率分别为 27.6%和 3.4%。

2 TACE 治疗肝癌的作用

2.1 TACE 治疗肝癌的历史和疗效

1983 年,Yamada 等^[2]对 120 例不可切除的原发性肝癌患者行 TACE 术,患者 1 年、2 年、3 年的生存率分别为 44%、29%和 15%。至 21 世纪初,2 篇

以总体生存期为主要研究终点的随机对照试验证明 TACE 的疗效优于最佳支持治疗^[3,4]。2003 年, Llovet 等^[5]的综述也证实了 TACE 的优越性, 共纳入 14 项随机对照试验以评价动脉栓塞术和他莫昔芬的治疗效果, 结果显示动脉化疗栓塞术疗效显著, 明显提升了患者的生存期, 客观应答率为 35%, 而他莫昔芬并未显示出抗肿瘤作用。随后, 国际指南确定 TACE 作为中期肝癌的标准治疗措施^[6,8]。我国发布的《原发性肝癌诊疗规范(2019 年)》^[10]中, 将 TACE 作为 II b、III a 期患者的一线首选方案和 Ib、II a、III b 期患者的推荐方案。

2.2 TACE 与单纯经动脉栓塞术(transarterial embolization, TAE)

肝脏血供来源于肝动脉和门静脉, 而肝癌组织的血供主要来源于肝动脉, 门静脉主要参与肿瘤周边以及包膜处的供血^[11], 肿瘤这一特性为动脉内治疗提供了理论基础。C-TACE 是在肿瘤供血动脉注入碘油和细胞毒性药物的混合液, 以明胶海绵颗粒、PVA 或者其他固体颗粒进行栓塞, 从而达到肿瘤缺血坏死和细胞毒性作用^[39-40]; TAE 是仅通过阻塞肿瘤供血动脉造成缺血缺氧引起肿瘤坏死而达到治疗目的。有研究表明, TAE 与 TACE 具有相同的治疗效果, 未显示出化疗药物的额外疗效^[41-45]。在一项使用相同粒径的 DEB-TACE 和 TAE 对原发性肝癌疗效的对比研究中, 两组患者的生存期和肿瘤应答率并无差异^[46]。另一项比较高低剂量化疗药物治疗肝癌的结果显示, 高剂量的化疗药物并未提升抗癌效果和患者的生存率^[47]。

目前, 对于是否需要在经动脉内栓塞治疗过程中添加化疗药物尚无定论, 有研究表明缺氧是肿瘤对化疗耐药的一大原因^[48], 因此对于 TACE 联合细胞毒性药物的治疗模式仍待商榷。

2.3 C-TACE 与 D-TACE

除了传统的以碘油作为栓塞剂和化疗药物的负载媒介外, 近年来, 载药微球(drug-eluting beads)作为一种新型栓塞材料问世, 其可缓慢释放化疗药物, 降低进入外周体循环的药物峰值浓度, 在获得良好临床效果的同时减少了药物相关的不良反应^[49,51]。D-TACE 的出现能使 TACE 手术操作规范化, 提供了 C-TACE 所不具备的操作一致性和重复性, 为肝癌 TACE 治疗提供了标准化路径。

尽管载药微球在药代动力学、技术操作规范化方面优于传统的碘油, 但关于二者的孰优孰劣的问题仍存在争议。文献报道, C-TACE 和 D-TACE 的肿

瘤应答率、疾病进展时间、总体生存率差异均无统计学意义^[51-53]。何种人群适用 D-TACE 治疗也未达成明确共识, 有研究显示在高危患者(Child-Pugh B 级、ECOG=1 分、双叶病灶和术后复发)中 D-TACE 组的客观应答率和疾病控制率均显著高于 C-TACE 组^[51, 54]。一些多次 C-TACE 治疗效果不佳的患者, 采用 D-TACE 治疗则获得了较好的临床效果^[55-57]。

2.4 TACE 存在的问题

虽然目前 TACE 的治疗效果已被肯定, 但仍存在影响 TACE 治疗的不确定因素。除中晚期肝癌的强异质性外, TACE 的操作也存在着很大的异质性, 在不同国家、不同专业、不同中心, 术者的 TACE 有差异。如: ① TACE 类型的不同, 有 C-TACE、D-TACE 等, 而其相应的适应人群尚未达成共识; 对于栓塞过程中是否使用化疗药物以及化疗药物种类的选择也存在不同看法。② TACE 操作的精细程度不一、质控困难, 如插管的准确性、栓塞材料选择的合理性、栓塞的精确性、栓塞终点和栓塞度的把握等等, 这些因素会影响 TACE 的疗效。因此, 如何规范化地使用 TACE 以及适时行精细化操作是亟待解决的问题^[58-59]。

3 我国 HAIC 的应用以及存在的问题

2013 年, Qin 等^[26]提出将 FOLFOX4 化疗方案用于晚期肝细胞癌患者的系统治疗, 其纳入 371 例晚期或转移性肝癌且无法进行根治性切除或局部治疗的患者, 结果 FOLFOX4 组的 PFS 高于阿霉素组(2.93 个月比 1.77 个月, $P<0.01$), 但并未达到主要研究终点 OS(6.40 个月比 4.97 个月, $P=0.07$)。目前我国 HAIC 大多采用 FOLFOX 方案且用于晚期肝癌的治疗^[60-67]。随着靶向和免疫药物纳入晚期肝癌的治疗, 出现了许多 HAIC 联合靶向药物治疗晚期肝癌的研究^[60-64, 66-69]。但这些联合治疗是否有效却得出不同的结论。Yao 等^[70]的 meta 分析得出 HAIC 联合索拉菲尼可实现短期疗效, 而长期并未提升患者生存期, 且可能增加不良反应的发生率。王书峰^[71]也得出相同结论。也有文献报道 HAIC 联合索拉菲尼对于晚期肝癌患者是有效且安全的治疗手段^[72]。目前, 国内基于 HAIC 的联合治疗方案大多是以联合索拉菲尼为主^[60, 64, 66-69]。所以, 仍需要在除索拉菲尼外更大范围内前瞻性随机对照试验中进行验证, 尤其是与随后上市获批的晚期肝癌的一线治疗方案进行比较, 如仑伐替尼、阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的比较。此外, TACE 联合靶向治疗也显现出

良好的治疗效果^[73]。应开展 HAIC 联合靶向药物的规模化前瞻性研究,以验证 HAIC 是否是晚期肝癌的最佳选择。

一项 HAIC 对比经肝动脉化疗栓塞治疗不可切除肝癌的Ⅲ期试验中,共纳入 315 例患者随机分配到 HAIC($n=159$)组和 TACE($n=156$)组,与 TACE 组相比,接受 HAIC 组的患者中位 OS、PFS 和客观应答率均显著高于 TACE 组(23.1 个月比 16.1 个月,9.6 个月比 5.4 个月,48.4% 比 32.7%,均 $P<0.05$),TACE 组严重不良事件的发生率高于 HAIC 组(30% 比 19%, $P=0.03$)^[74]。笔者对此文存在以下几点疑问:①该Ⅲ期临床试验为开放性标签,因此在选择患者入组以及随后的治疗中,难以避免选择性偏倚。②TACE 组和 HAIC 组的治疗次数差异大,HAIC 组疗程数明显多于 TACE 组,TACE 组为 2 次,HAIC 组治疗中位数 4 次;在评判是否进行后续治疗以及患者疗效时所采用的是 RECIST 评价指标,而并非肝癌介入中考虑坏死所引用的 mRECIST 评价标准;在后续治疗措施的选择中,两组也尚未统一。③TACE 组患者的客观应答率和生存期明显降低。Lencioni 等^[75]的荟萃分析显示,1980 至 2013 年 TACE 治疗中晚期肝癌的平均客观反应率(ORR)为 52.5%,患者 1 年、2 年、3 年和 5 年的生存率分别为 70.3%、51.8%、40.4%和 32.4%,OS 达 19.4 个月,而上述试验的 ORR 和 OS 仅为 32.7%和 16.1 个月。考虑到该中心既往关于 TACE 治疗方法的描述与目前常规 TACE 操作不符,或许这是影响 TACE 组患者生存期的主要因素^[76-78]。另外,该中心于 2017 年发表了关于 HAIC 治疗大肝癌的效果优于 TACE 的文章^[14],对此笔者持怀疑态度:如果临床试验进行二种治疗方法的对比,应该是在标准操作或者在精细操作基础上的,至少研究者是有综合介入资质、长期从事 TACE 治疗的、经验丰富的介入医生,因此,如果该中心 TACE 质量有问题,那会影响 TACE 临床研究的质量,得出的结论难以令人信服。

另外一个适应证问题。该研究纳入人群主要为肿块直径 ≥ 7 cm 的肝癌患者,且不伴有血管侵犯以及远处转移,按照 BCLC 肝癌分期标准为早/中期肝癌,在 2017 年的文章中,其纳入患者均为 BCLC A/B 期。在此范围内,尚无指南推荐 HAIC 作为这部分患者的治疗方案,优先等级明显低于 TACE。从既往真实世界的荟萃分析结果来看,标准化碘油 TACE 对于此类患者疗效好、并发症发生率^[75]。即使在最新发表的 2020CSCO 原发性肝癌诊疗规范中推荐其

作为肿块直径 ≥ 7 cm 的治疗措施,但其证据等级为ⅡB 级,也明显低于推荐治疗方案的 TACE(ⅠA 或ⅡA 类证据)^[79],且 HAIC 使用是要求患者在拒绝接受靶向治疗、无法行外科手术切除的情况下。因此,对于此类患者 HAIC 治疗方案并无指南推荐其为首选。另外,根据 EACH 研究纳入人群以及最后研究推论,FOLFOX 方案适用于晚期肝癌患者的全身姑息性化疗,而将 HAIC-FOLFOX 方案用于早中期治疗,在尚无完善的循证医学支持下,不符合规范。

鉴于缺乏循证医学证据支持,目前在各类指南中还未推荐 HAIC 作为标准治疗方案。巴塞罗那肝癌分期中,未将 HAIC 列为原发性肝癌的治疗手段^[80]。美国肝脏病研究协会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)不建议采用全身或者选择性动脉内化疗,也不应将其作为治疗标准^[7]。欧洲肝脏病研究协会(European Association for the Study of the Liver, EASL)指出,FOLFOX 化疗方案没有表现出生存优势^[6]。2018 ESMO 肝癌指南中将肝癌化疗作为ⅡC 级证据,因为在随机对照实验中尚无证据证明化疗的临床益处,因此不推荐将其作为治疗标准^[8]。亚太肝脏研究协会(Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)指出,肿瘤对于单一细胞毒药物的客观应答率不足 10%,虽然联合用药可提升客观应答率,但往往会增加与治疗相关的毒副作用,因此建议细胞毒化疗只能谨慎用于选定的晚期肝癌患者^[81]。

4 展望

综上,根据既往大规模前瞻性研究、真实世界研究结果以及国际指南的推荐,TACE 目前仍然是中晚期肝癌的标准治疗措施。但 TACE 在操作技术等方面存在异质性,这可能会在今后影响 TACE 疗效以及 TACE 治疗地位^[59]。因此,作为肝癌介入治疗医师,应尽可能标准化、规范化 TACE 操作,以最大程度降低 TACE 疗效的差异。关于 HAIC 和 TACE 的研究对比,相关 TACE 部分应尽可能由肿瘤介入专科医生主导和参与,以避免由于 TACE 操作的不规范以及介入治疗质量不同而导致结果偏倚^[82]。其他如采用盲法、多中心、前瞻性研究等应尽可能用于今后 HAIC 和 TACE 的疗效对比中以提升结论的可信度。

由于目前的研究尚存在诸多问题,因此还无法得出 HAIC 优于 TACE 的结论。从 HAIC 的发展来看,其并不是一种新方法,而是作为老技术在现阶段

段还存在一定的应用范围,如 HAIC 在肝癌围手术期的降期处理,以及术前、术后的辅助治疗和晚期肝癌患者的姑息性治疗等^[83]。我国发布的《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》^[10]中也曾提出 FOLFOX4 方案适用于不能手术或局部治疗的晚期或转移性肝癌,多次 TACE 治疗效果不佳、合并有门脉侵犯等情况可以酌情考虑 HAIC 治疗。

根据肝癌药物治疗的历史和进程,不难发现无论如何改变传统化疗药物的使用方法,其疗效不会优于靶向药物或免疫药物。HAIC 虽然有效,但还不足以与 TACE 相提并论,目前只能用于有限人群。即便是伴门脉癌栓患者,也缺乏足够的证据来证实比常用的 TACE 联合支架及碘-125 粒子效果更好^[84-85]。现有的循证医学证据和临床实践结果表明,TACE 疗效肯定,在治疗中晚期肝癌的地位依旧,而且随着 TACE 技术的规范与改进,以及与系统治疗的合理运用,将会更大程度使肝癌患者获益^[59]。

[参 考 文 献]

- [1] Zhou M, Wang H, Zeng X, 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: 1145-1158.
- [2] Yamada R, Sato M, Kawabata M, et al. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma[J]. *Radiology*, 1983, 148: 397-401.
- [3] Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 359: 1734-1739.
- [4] Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2002, 35: 1164-1171.
- [5] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival[J]. *Hepatology*, 2003, 37: 429-442.
- [6] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 69:182-236.
- [7] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2018, 67: 358-380.
- [8] Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: 871-873.
- [9] Zuo MX, Huang JH. The history of interventional therapy for liver cancer in China[J]. *J Intervent Med*, 2018, 1: 70-76.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2020, 19:1-20.
- [11] 余晨曦,滕皋军. 经导管动脉化疗栓塞术抵抗研究进展[J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26: 1063-1067.
- [12] Lencioni R, de Baere T, Burrel M, et al. Transcatheter treatment of hepatocellular carcinoma with Doxorubicin-loaded DC Bead (DEBDOX): technical recommendations[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012, 35: 980-985.
- [13] Raoul JL, Sangro B, Forner A, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization[J]. *Cancer Treat Rev*, 2011, 37: 212-220.
- [14] He MK, Le Y, Li QJ, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy using mFOLFOX versus transarterial chemoembolization for massive unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective non-randomized study[J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36: 83.
- [15] Gourd K, Lai C, Reeves C. ESMO virtual congress 2020[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21: 1403-1404.
- [16] Collins JM. Pharmacologic rationale for regional drug delivery[J]. *J Clin Oncol*, 1984, 2: 498-504.
- [17] Lewandowski RJ, Geschwind JF, Liapi E, et al. Transcatheter intraarterial therapies: rationale and overview[J]. *Radiology*, 2011, 259:641-657.
- [18] Provan JL, Stokes JF, Edwards D. Hepatic artery infusion chemotherapy in hepatoma[J]. *Br Med J*, 1968, 3: 346-349.
- [19] Oberfield RA. Current status of regional arterial infusion chemotherapy[J]. *Med Clin North Am*, 1975, 59: 411-424.
- [20] Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma: an updated analysis of randomized controlled trials[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23: 1535-1547.
- [21] Yeo W, Mok TS, Zee B, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil(PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97: 1532-1538.
- [22] Gish RG, Porta C, Lazar L, et al. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatrexed or doxorubicin[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 3069-3075.
- [23] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 378-390.
- [24] Kudo M, Finn RS, Qin SK, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391: 1163-1173.
- [25] Finn RS, Qin SK, Ikeda M, et al. IMbrave150: updated overall survival(OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab(atezo) + bevacizumab(bev) versus sorafenib(sor) in patients(pts) with unresectable hepatocellular carcinoma(HCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39: Abs.267.
- [26] Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 3501-3508.

- [27] Obi S, Sato S, Kawai T. Current status of hepatic arterial infusion chemotherapy[J]. *Liver Cancer*, 2015, 4: 188-199.
- [28] 陈敏山, 胡自力. 肝动脉灌注化疗在肝癌转化治疗中的研究进展[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20: 171-177.
- [29] Kudo M. Surveillance, diagnosis, and treatment outcomes of hepatocellular carcinoma in Japan: 2021 update [J]. *Liver Cancer*, 2021, 10: 167-180.
- [30] Kudo M. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with emphasis on hepatic arterial infusion chemotherapy and molecular targeted therapy[J]. *Liver Cancer*, 2012, 1: 62-70.
- [31] Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, et al. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3: 424-432.
- [32] Kondo M, Morimoto M, Kobayashi S, et al. Randomized, phase III trial of sequential hepatic arterial infusion chemotherapy and sorafenib versus sorafenib alone as initial therapy for advanced hepatocellular carcinoma: SCOOP-2 trial[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19: 954.
- [33] Peck -Radosavljevic M, Bota S, Huckle F. Time to stop using hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) for advanced hepatocellular carcinoma?-the SCOOP-2 trial experience[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8: 1340.
- [34] Kudo M, Izumi N, Kokudo N, et al. Report of the 21st nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan (2010-2011)[J]. *Hepatol Res*, 2021, 51: 355-405.
- [35] Kudo M, Izumi N, Kokudo N, et al. Report of the 22nd nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan (2012-2013)[J]. *Hepatol Res*, 2021, [Epub ahead of print].
- [36] Ahn Y, Suh SJ, Yim HJ, et al. Comparison of sorafenib versus hepatic arterial infusion chemotherapy-based treatment for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis [J]. *Gut Liver*, 2021, 15: 284-294.
- [37] Song DS, Song MJ, Bae SH, et al. A comparative study between sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis [J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50: 445-454.
- [38] Choi JH, Chung WJ, Bae SH, et al. Randomized, prospective, comparative study on the effects and safety of sorafenib vs. hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 82: 469-478.
- [39] Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2010, 52: 762-773.
- [40] Lau WY, Lai EH. Loco-regional intervention for hepatocellular carcinoma [J]. *J Intervent Med*, 2019, 2: 43-46.
- [41] Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2006, 30: 6-25.
- [42] Meyer T, Kirkwood A, Roughton M, et al. A randomised phase II/III trial of 3-weekly cisplatin-based sequential transarterial chemoembolisation vs embolisation alone for hepatocellular carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108: 1252-1259.
- [43] Kawai S, Okamura J, Ogawa M, et al. Prospective and randomized clinical trial for the treatment of hepatocellular carcinoma: a comparison of lipiodol - transcatheter arterial embolization with and without adriamycin (first cooperative study). The Cooperative Study Group for Liver Cancer Treatment of Japan [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1992, 31 (Suppl): S1-S6.
- [44] Chang JM, Tzeng WS, Pan HB, et al. Transcatheter arterial embolization with or without cisplatin treatment of hepatocellular carcinoma. A randomized controlled study [J]. *Cancer*, 1994, 74: 2449-2453.
- [45] Roth GS, Benhamou M, Teyssier Y, et al. Comparison of trans-arterial chemoembolization and bland embolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a propensity score analysis [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13: 1-13.
- [46] Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010, 33: 541-551.
- [47] Lu W, Li Y, He X, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: evaluation of two kinds of dosages of anticancer drugs and analysis of prognostic factors [J]. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50: 2079-2083.
- [48] Tak E, Lee S, Lee J, et al. Human carbonyl reductase 1 upregulated by hypoxia renders resistance to apoptosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *J Hepatol*, 2011, 54: 328-339.
- [49] Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics [J]. *J Hepatol*, 2007, 46: 474-481.
- [50] Poon RT, Tso WK, Pang RW, et al. A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5: 1100-1108.
- [51] Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010, 33: 41-52.
- [52] Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111: 255-264.
- [53] Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48: 571-577.
- [54] Martin R, Geller D, Espat J, et al. Safety and efficacy of trans arterial chemoembolization with drug - eluting beads in hepatocellular cancer: a systematic review [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59: 255-260.
- [55] Kobayashi S, Tajiri K, Murayama A, et al. Drug-eluting bead-transcatheter arterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma refractory to conventional lipiodol-based transcatheter arterial chemoembolization [J]. *J Hepatocell Carcinoma*,

- 2020, 7: 181-189.
- [56] Song DS, Choi JY, Yoo SH, et al. DC bead transarterial chemoembolization is effective in hepatocellular carcinoma refractory to conventional transarterial chemoembolization: a pilot study[J]. Gut Liver, 2013, 7: 89-95.
- [57] Li H, Wu F, Duan M, et al. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization (TACE) vs conventional TACE in treating hepatocellular carcinoma patients with multiple conventional TACE treatments history: a comparison of efficacy and safety[J]. Medicine(Baltimore), 2019, 98: e15314.
- [58] 马婧璇, 颜志平. 肝癌介入治疗进一步思考[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28: 507-510.
- [59] 张雯, 周永杰, 颜志平. 再论精细 TACE[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30: 971-975.
- [60] Liang RB, Zhao Y, He MK, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without sorafenib as initial treatment for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Front Oncol, 2021, 11: 619461.
- [61] He MK, Liang RB, Zhao Y, et al. Lenvatinib, toripalimab, plus hepatic arterial infusion chemotherapy versus lenvatinib alone for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Ther Adv Med Oncol, 2021, 13: 17588359211002720.
- [62] Mei J, Tang YH, Wei W, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with PD-1 inhibitors plus lenvatinib versus PD-1 inhibitors plus lenvatinib for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Front Oncol, 2021, 11: 618206.
- [63] Mei J, Li SH, Li QJ, et al. Anti-PD-1 immunotherapy improves the efficacy of hepatic artery infusion chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2021, 8: 167-176.
- [64] He M, Li Q, Zou R, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2019, 5: 953-960.
- [65] Lyu N, Lin Y, Kong Y, et al. FOXAI: a phase II trial evaluating the efficacy and safety of hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2018, 67: 395-396.
- [66] He MK, Zou RH, Li QJ, et al. Phase II study of sorafenib combined with concurrent hepatic arterial infusion of oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin for unresectable hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2018, 41: 734-743.
- [67] 余紫珊, 何敏柯, 张耀军, 等. TAI 联合索拉非尼和单用索拉非尼对伴门脉主干或主分支癌栓的肝癌的疗效比较[J]. 广东医学, 2018, 39: 1213-1217.
- [68] Wang X, Zheng K, Cao G, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone for advanced hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombosis (Vp3/4): A randomized phase II trial[J]. Ann Oncol, 2020, 31 (Suppl 4): S689.
- [69] Zhao Y, Lai JY, Liang RB, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy with oxaliplatin versus sorafenib alone for advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Intervent Med, 2019, 2: 78-83.
- [70] Yao ZY, Chen AX, Chen M. Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with sorafenib versus sorafenib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a systemic review and meta-analysis [J]. J Hepatol, 2020, 73: S907-S908.
- [71] 王书峰. 索拉非尼联合肝动脉灌注化疗与索拉非尼单药治疗不可切除肝细胞癌的疗效和安全性的 Meta 分析[D]. 杭州: 浙江大学, 2020.
- [72] Ouyang G, Pan G, Xu H, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Gastroenterol, 2020, 54: 675-681.
- [73] Xue J, Ni H, Wang F, et al. Advances in locoregional therapy for hepatocellular carcinoma combined with immunotherapy and targeted therapy[J]. J Intervent Med, 2021, 4: 105-113.
- [74] Li QJ, He MK, Chen HW, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus transarterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2021, [Epub ahead of print].
- [75] Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data[J]. Hepatology, 2016, 64: 106-116.
- [76] Shi M, Chen JA, Lin XJ, et al. Transarterial chemoembolization as initial treatment for unresectable hepatocellular carcinoma in southern China[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16: 264-269.
- [77] Shi M, Lu LG, Fang WQ, et al. Roles played by chemolipiodolization and embolization in chemoembolization for hepatocellular carcinoma: single-blind, randomized trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105: 59-68.
- [78] Li S, Lyu N, Han X, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy using fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin versus transarterial chemoembolization as initial treatment for locally advanced hepatocellular carcinoma: a propensity score-matching analysis [J]. J Vasc Interv Radiol, 2021, 32: 1267.e1-1276.e1.
- [79] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 原发性肝癌诊疗指南 2020 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [80] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7: 6.
- [81] Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian pacific association for the study of the liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Int, 2010, 4: 439-474.
- [82] 陈晓明, 程永德. 中期肝癌 TACE 之争论与研究现状[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30: 751-755.
- [83] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 肝动脉灌注化疗治疗肝细胞癌中国专家共识(2021 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20: 754-759.
- [84] 方主亨, 张雯, 马婧璇, 等. 血管内近程放疗在肝癌合并门静脉一级分支癌栓中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30: 74-78.
- [85] 周永杰, 马婧璇, 罗剑钧, 等. 血管内近程放疗联合经动脉化疗栓塞及索拉非尼治疗肝细胞肝癌合并门脉主干癌栓的疗效分析[J]. 中国临床医学, 2019, 26: 46-52.

(收稿日期: 2021-10-26)

(本文编辑: 李欣)