

• 专 论 Special comment •

肝癌 TACE 还是 HAIC?

杜楠, 王英, 李文涛

【摘要】 经导管动脉化疗栓塞术(TACE)是目前中晚期不可切除肝癌的常用治疗方法。近年来,国内奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙(FOLFOX)方案的肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)已用于治疗中晚期肝癌。HAIC联合应用分子靶向药物和(或)免疫检查点抑制剂,取得了令人鼓舞的成果。该文介绍了TACE和HAIC的理论基础、发展史及研究进展,分析比较二者的疗效和不良反应,以期为中晚期肝癌患者选择治疗时机及治疗方案提供参考。

【关键词】 肝细胞癌;经导管动脉化疗栓塞术;肝动脉灌注化疗;分子靶向药物治疗

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2024)-12-1269-05

Treatment of hepatocellular carcinoma: TACE or HAIC? DU Nan, WANG Ying, LI Wentao.
Department of Interventional Radiology, Affiliated Cancer Hospital of Fudan University;
Department of Oncology, Shanghai Medical College of Fudan University, Shanghai 200032, China
Corresponding author: LI Wentao, E-mail: wentaoli@fudan.edu.cn

【Abstract】 At present, transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is a common treatment for advanced unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). In recent years, hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC) with oxaliplatin plus fluorouracil and leucovorin (FOLFOX) regimen has been used in the treatment of advanced HCC in China. HAIC in combination with molecular targeted drugs and/or immune checkpoint inhibitors has yielded encouraging results. This paper aims to describe the theoretical basis, development history and research progress of TACE and HAIC, to analyze and compare the efficacy and adverse events of TACE and HAIC, so as to provide a reference for the choice of treatment timing and therapeutic regimen for patients with advanced HCC.

【Key words】 hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; hepatic artery infusion chemotherapy; molecular targeted drug therapy

国家癌症中心发布的数据显示,2022 年我国原发性肝癌发病 36.77 万例,死亡 31.65 万,病死率位居恶性肿瘤的第 2 位^[1-2]。原发性肝癌主要包括肝细胞癌(HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和混合型肝细胞癌-胆管癌(combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, cHCC-CCA)3 种不同病理学类型,其中 HCC 占 75%~85%、ICC 占 10%~15%,本文中的肝癌仅指 HCC。肝癌起病隐匿,约有 86.8% 的患者发现时已处于 BCLC B 期或 C 期,失去了早期手术根治机会^[3]。经导管动脉内治疗在中晚期肝癌治疗中发挥了重要作用,主要包括经导管动脉化疗栓塞术(TACE)、经动脉栓塞术(TAE)、经动脉灌注化疗术

(TAI)、经动脉放射性栓塞术(transarterial radio embolization, TARE),而肝动脉灌注化疗术(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)由 TAI 演变而来。本文介绍 TACE 及 HAIC 在中晚期肝癌中治疗中的应用及进展。

1 TACE 与 HAIC 的理论基础

肝脏具有双重血供系统,正常肝脏的肝动脉血供约占 25%、门静脉血供约占 75%,而肝癌组织的肝动脉血供约占 90%,门静脉供血<10%,是肝癌经导管动脉内治疗的理论与解剖依据。TACE 以碘油乳剂或载药微球为媒介输送细胞毒性药物如表柔比星、顺铂等至肿瘤局部,术中使用碘油、明胶海

绵颗粒、空白微球、PVA 颗粒、载药微球等栓塞材料,以达到高浓度化疗药物杀灭肿瘤细胞及栓塞肿瘤供血动脉的双重作用^[4-5]。HAIC 则是通过动脉导管持续灌注化疗药物来发挥抗肿瘤效应^[6]。患者在 DSA 手术室留置动脉导管后返回病房使用输液泵持续动脉灌注化疗药物,能够达到肿瘤局部精准、长时间、高浓度药物灌注的要求。

2 TACE 的发展史

1983 年, Yamada 等^[7]首次报道 TACE 治疗肝癌。早期 TACE 主要以碘油与细胞毒性药物混合后动脉注射,然后以明胶海绵加强栓塞。2000 年左右载药微球问世后,将 TACE 分为常规 TACE (cTACE) 和药物洗脱微球/载药微球 TACE (DEB-TACE),后者在栓塞肝癌供血动脉的同时持续稳定释放化疗药物^[8-9]。cTACE 与 DEB-TACE 的总体疗效差异无统计学意义,但 DEB-TACE 的相关不良反应较少^[10]。cTACE 的发展主要体现在细胞毒性药物由多柔比星等向低毒性表柔比星及铂类药物的应用以及规范化 TACE 技术^[11-13]。2012 年,欧洲肝病协会推荐 cTACE 为中晚期 HCC 的标准治疗方案,推荐等级为 1A^[14]。指南^[15-16]推荐 TACE 作为 CNLC Ⅰb 至 Ⅲb 患者的治疗方式,并作为 Ⅱb、Ⅲa 期 HCC 的首选治疗方案。2021 年美国国家综合癌症网络 (NCCN) 指南^[17]与 BCLC (2022 版) 均将 TACE 作为不可切除中期肝癌首选治疗方案。

3 HAIC 的发展史

HAIC 早期主要用于肠癌肝转移肝内病灶的治疗^[18]。在肝癌的治疗中根据化疗方案的不同,HAIC 大致可分为 3 个阶段:①以表柔比星为基础的化疗方案:从 1986 年开始,以表柔比星为基础的 HAIC 相关研究在日本、韩国、希腊等国开展,因效果不佳,目前基本已被弃用^[19-21]。②以顺铂为基础的化疗方案:2000 年前后,日本、韩国的研究者开始尝试以顺铂为基础的化疗方案,顺铂联合 5-氟尿嘧啶,疗程 2 周是日本常用的 HAIC 方案^[22-23]。③以奥沙利铂为基础的化疗方案:2013 年 Qin 等^[24]的研究证明了 FOLFOX 系统性化疗方案对中晚期肝癌的有效性和安全性,疗效优于阿霉素。与顺铂相比,奥沙利铂在化学结构上新增了二氨基环己烷配体,使 DNA 与修复蛋白无法结合,对肿瘤有更好的抑制作用。奥沙利铂还有调节免疫应答的作用,能使肿瘤免疫性死亡。

4 肝癌 TACE 的研究进展

TACE 是中晚期肝癌常用的治疗手段。在 2016 年 Lencioni 等^[25]的 Meta 分析中,共纳入了 10 108 例 HCC 患者,发现在大多数无对照研究中,TACE 的中位生存期为 19.4 个月,1 年的总生存率为 70.3%,3 年为 40.4%,5 年为 32.4%。近年来 TACE 技术上并无明显变化,随着靶向药物与免疫抑制剂在肝癌治疗中的应用,肝癌治疗进入靶免时代,局部治疗联合靶向和(或)免疫治疗成为研究热点。

索拉非尼是第一种被证实对晚期 HCC 患者有效的靶向药物,是晚期肝癌治疗的一线选择。然而,索拉非尼与 TACE 联合用于中晚期不可切除肝癌的研究 (TACTICS) 结果表明,与单纯 TACE 相比,索拉非尼联合 TACE 可改善无进展生存期 (PFS),但并未提升患者总生存期 (OS) (36.2 个月比 30.8 个月, $P = 0.40$)^[26-27]。仑伐替尼与 TACE 联合的研究 (LAUNCH) 结果表明,LEN-TACE 组相比 TACE 组,中位 OS 明显更长 (17.8 个月比 11.5 个月),LEN-TACE 组的中位 PFS 为 10.6 个月,LEN 组为 6.4 个月^[28]。目前尚无研究显示单独应用免疫检查点抑制剂效果优于索拉非尼,但在不良反应方面,相较于索拉非尼有改善^[29-30]。2020 年 IMbrave150 研究阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗 (T + A) 对比索拉非尼用于不可切除 HCC 的治疗,结果与标准治疗索拉非尼相比,T + A 组 12 个月总生存率为 67.2%,索拉非尼组 12 个月总生存率为 54.6%,两组 OS 为 19.2 个月比 13.4 个月 ($P < 0.001$);对比索拉非尼,T + A 组 3 级或 4 级不良事件并无明显增加,约有 15.2% 的患者出现了 3 级或 4 级高血压,但其他严重不良反应并不多见^[31]。目前开展了多项局部治疗联合靶向和(或)免疫治疗的临床研究。有回顾性研究分析了仑伐替尼 + PD-1 + TACE 三联疗法治疗不可切除 HCC 患者 62 例 (BCLC-C 35 例, BCLC-B 21 例, BCLC-A 6 例),共有 33 例 (53.2%) 患者达到了可手术切除的标准,最终 29 例患者接受了切除手术^[32-33]。1 项 TACE 联合靶免治疗中晚期肝癌的多中心研究 (CHANCE001) 的初步结果表明,TACE + PD-(L)1 抑制剂 + 靶向药物组 OS 为 19.2 个月比 TACE 组 15.7 个月 ($P = 0.001$),两组 PFS 为 9.5 个月比 8.0 个月 ($P = 0.002$)^[34]。CHANCE2211 研究也显示类似的结果,TACE 联合卡瑞利珠单抗和阿帕替尼组比单纯 TACE 组的中位 OS 为 24.1 个月比 15.7 个月 ($P = 0.008$)、中位 PFS 为 13.5 个月比 7.7 个

月($P = 0.003$)^[35]。EMERALD-1 研究是随机、双盲、安慰剂对照的多中心Ⅲ期研究,在 HCC 患者中评估 TACE(包括 cTACE 和 DEB-TACE)联合度伐利尤单抗(D) + 贝伐珠单抗(B)的疗效和安全性,初步研究结果在 2024 年 ASCO 上公布:D + B + TACE 相比安慰剂 + TACE 组,中位 PFS 提升了 6.8 个月(15.0 个月比 8.2 个月),降低了 23% 疾病进展或死亡风险;在治疗阶段不良反应发生率分别为 76.2% 和 66.0%,差异无统计学意义,有良好的耐受性。

5 HAIC 的研究进展

近年来以 FOLFOX-HAIC 为基础的临床研究在我国也引起了学者们的重视。2013 年,1 项随机、多中心研究对比 FOLFOX-HAIC 与多柔比星治疗晚期局部进展肝癌或合并转移的患者,结果表明 HAIC 组的中位 OS 比多柔比星组增加约 1.5 个月(6.40 个月比 4.97 个月, $P > 0.05$)^[24]。1 项回顾性研究对比了 FOLFOX-HAIC 与索拉非尼治疗晚期 HCC,结果表明 HAIC 组的中位 OS 明显延长(14.5 个月比 7.0 个月, $P < 0.001$)^[36]。1 项索拉非尼联合 HAIC 对比索拉非尼用于治疗合并门脉主干癌栓的 HCC,结果显示索拉非尼联合 HAIC 对比索拉非尼单药提高了中位 OS(16.3 个月比 6.5 个月, $P < 0.001$),联合组具有更高的反应率(41% 比 3%, $P < 0.001$)及更长的中位 PFS(9.0 个月比 2.5 个月, $P < 0.001$)^[37]。1 项大样本研究评估 HAIC 联合仑伐替尼和特瑞普利单抗(三联组)对比仑伐替尼治疗晚期 HCC 的有效性和安全性,结果显示三联组 ORR 显著优于仑伐替尼单药组,三联组具有更长的中位 PFS(11.1 个月比 5.1 个月, $P < 0.001$)^[38]。1 项前瞻性研究显示,FOLFOX-HAIC、PD-1 抑制剂和靶向药物的三联疗法可提高 ORR,达到 77.1%,中位 PFS 为 10.4 个月^[39]。1 项前瞻性单臂研究分析 HAIC 联合信迪利单抗 + 贝伐珠单抗治疗初始不可切除 HCC,在 2022 年 ASCO 会议上公布初步研究结果,在 30 例可评估的患者中,20 例获得 PR,并符合手术切除条件,最终 14 例患者接受手术切除,且全部为 R0 切除,3 例患者接受射频消融,共 19 例患者完成病理检查,病理完全缓解(pCR)率为 52.6%。

HAIC 治疗由于动脉灌注时间长,在一定程度上降低了患者的依从性、增加了导管异位等不良反应的发生。1 项 HAIROX-HAIC 用于中晚期肝癌的单臂前瞻性临床研究使用奥沙利铂和雷替曲塞方

案行肝动脉灌注化疗,动脉灌注总时长明显缩短,符合方案集和意向性治疗人群的 ORR 分别为 51.4% 和 46.2%,研究未观察到 4 级及以上的不良事件^[40]。

6 TACE 与 HAIC 对比及联合研究

1 项 FOLFOX-HAIC 对比 TACE 治疗大肝癌(所有病灶之和 > 10 cm 且最大病灶直径 > 7 cm)的前瞻性非随机研究,共纳入 79 例患者,其中 HAIC 组 38 例,TACE 组 41 例,根据 RECIST 标准,两组部分缓解率 52.6% 比 9.8% ($P < 0.001$),疾病控制率 83.8% 比 52.5% ($P = 0.004$)^[41]。需要指出的是,该研究中 HAIC 组患者接受的治疗次数明显多于 TACE 组(146 次比 69 次, $P = 0.003$),HAIC 组为 (3.8 ± 1.5) 次,而 TACE 组为 (1.7 ± 0.8) 次,这可能会让人质疑该研究的结果。2022 年 Li 等^[42]对比 HAIC 与 TACE 治疗不可切除肝癌的Ⅲ期试验表明,与 TACE($n = 156$)组相比,HAIC($n = 159$)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%, $P = 0.03$)。也有学者对研究中接受 TACE 治疗患者的生存期提出质疑,认为研究中 TACE 后 OS 仅 16.1 个月,低于目前国内外平均生存时间^[43]。1 项回顾性研究评估了 TACE 联合 HAIC 对最初无法手术的 HCC 患者的疗效,56.1% 的入组患者肿瘤直径 ≥ 10 cm,结果显示,TACE 联合 HAIC 组对比单纯 TACE 组可以提高手术转化切除率(48.8% 比 9.5%, $P < 0.001$)^[44]。近期 1 项回顾性研究分析 HAIC 联合 TACE 及靶向药物(THPK 组)对比 TACE 联合靶向药物(TPK 组)治疗肝癌合并门静脉癌栓的患者^[45],结果表明 THPK 组相比 TPK 组患者总的生存期明显提升(21 个月比 14 个月, $P = 0.039$),且未明显增加不良反应。

7 现状与前景展望

由于 TACE 治疗很难实现统一的标准,包括抗肿瘤药物选择,血管超选程度,栓塞剂的选择,栓塞程度把控等诸多因素,使得不同中心 TACE 疗效差异较大。由中山医院发起的精细 TACE 逐渐在国内推广^[12],并编写入 TACE 相关指南。随着 2023 年中国 TACE 治疗 HCC 临床实践指南^[13]的更新,TACE 的流程已经愈加规范完善,锥形束 CT(CBCT)的推荐使用,可以提高小肝癌的检出率、明确肿瘤供血动脉和肝外侧支血管;栓塞影像学终点

(如门脉小分支显影)与栓塞时间终点确认(栓塞结束至少 5 min 后再造影)的要求都有助于进一步规范 TACE 流程。当然, TACE 与靶免联合治疗, TACE 与其他局部治疗手段的联合, 也为 TACE 提供了更多可能。

HAIC 的发展, 尤其是 FOLFOX-HAIC 为晚期不可切除肝癌患者提供了又一种可选择治疗方式。HAIC 技术成熟, 操作简单, 用药标准化, 为多中心开展研究及结果对比提供依据。肝动脉灌注化疗治疗肝细胞癌中国专家共识(2021 版)^[46] 为国内肝癌 HAIC 治疗的适应证、操作方法及常见不良反应处理等提供了很好的临床指导。国内最新肝癌诊疗指南^[47] 提出对于肿瘤负荷较大或合并门脉癌栓(尤其是主干癌栓), 暂时不能接受外科手术的肝癌患者, 多项临床研究显示 HAIC 治疗具有较高的客观缓解率, 部分患者经 HAIC 治疗后肿瘤体积缩小或门脉癌栓退缩, 可提升转化手术率。此外, HAIC 对于多次 TACE 产生抵抗、肝癌伴门静脉癌栓、肝外寡转移的肝癌患者, 疗效优于索拉非尼治疗。部分研究也显示了 TACE 联合 HAIC 在初始不可切除肝癌治疗中相比单纯 TACE 治疗取得了更好的临床效果。

综上, 目前 TACE 仍是中晚期肝癌首选治疗方式, 对于肿瘤负荷巨大、或合并明显门静脉癌栓、严重肝动脉-门静脉瘘的患者, 前期治疗选择 HAIC 安全性可能更容易接受, 在适度 TAE/TACE 基础上联合 HAIC 也是一种选择。以 TACE 或 HAIC 为基础的联合治疗提高了初始不可切除肝癌的转化率; TACE 和 HAIC 都是肝癌经动脉治疗的重要手段, 两种方法并不对立或可相互取代, 可根据不同患者的具体情况单独、前后、联合使用, 以达到最佳治疗效果。值得期待的是, 目前多项 TACE 或 HAIC 联合系统抗肿瘤治疗的 III 期临床研究正在进行中, 这些临床研究结果将会为肝癌的综合治疗带来更多可能及更多获益。

[参 考 文 献]

- [1] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46: 221-231.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 115-132.
- [3] 秦叔逵, 邱文生, 熊建萍, 等. 真实世界中经动脉化疗栓塞治疗肝细胞癌患者临床应用调研分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2024, 29: 6-13.
- [4] Idee JM, Guieu B. Use of lipiodol as a drug-delivery system for transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: a review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2013, 88: 530-549.
- [5] Namur J, Citron SJ, Sellers MT, et al. Embolization of hepatocellular carcinoma with drug-eluting beads: doxorubicin tissue concentration and distribution in patient liver explants[J]. J Hepatol, 2011, 55: 1332-1338.
- [6] Xie DY, Zhu K, Ren ZG, et al. A review of 2022 Chinese clinical guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: updates and insights[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2023, 12: 216-228.
- [7] Yamada R, Sato M, Kawabata M, et al. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma[J]. Radiology, 1983, 148: 397-401.
- [8] Wáng YXJ, De Baere T, Idee JM, et al. Transcatheter embolization therapy in liver cancer: an update of clinical evidences[J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27: 96-121.
- [9] Lewis AL, Taylor R, Hall B, et al. Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization[J]. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17: 1335-1343.
- [10] Melchiorre F, Patella F, Pescatori L, et al. DEB-TACE: a standard review[J]. Future Oncol, 2018, 14: 2969-2984.
- [11] Launchbury AP, Habboubi N. Epirubicin and doxorubicin: a comparison of their characteristics, therapeutic activity and toxicity[J]. Cancer Treat Rev, 1993, 19: 197-228.
- [12] 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.
- [13] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2023 年版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103: 2674-2694.
- [14] European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 56: 908-943.
- [15] 国家卫生计生委. 国家卫生计生委发布《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》[J]. 中华医学信息导报, 2017, 32: 7.
- [16] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 浙江实用医学, 2022, 27: 528-536.
- [17] Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. Hepatobiliary cancers, version 2, 2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19: 541-565.
- [18] Anderson SD, Holley HC, Berland LL, et al. Causes of jaundice during hepatic artery infusion chemotherapy[J]. Radiology, 1986, 161: 439-442.
- [19] Reed ML, Vaitkevicius VK, Al-Sarraf M, et al. The practicality of chronic hepatic artery infusion therapy of primary and metastatic hepatic malignancies: ten-year results of 124 patients in a prospective protocol[J]. Cancer, 1981, 47: 402-409.
- [20] Shepherd FA, Evans WK, Blackstein ME, et al. Hepatic arterial infusion of mitoxantrone in the treatment of primary hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 1987, 5: 635-640.
- [21] Zhou XD, Tang ZY, Yu YQ, et al. Hepatic artery ligation and infusion chemotherapy for unresectable primary liver cancer

- [J]. Chin Med J (Engl), 1991, 104: 846-850.
- [22] Yamasaki T, Kimura T, Kurokawa F, et al. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving hepatic arterial infusion chemotherapy[J]. J Gastroenterol, 2005, 40: 70-78.
- [23] Ganeshan A, Upponi S, Hon LQ, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy: the role of diagnostic and interventional radiology[J]. Ann Oncol, 2008, 19: 847-851.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Kudo M, Han KH, Ye SL, et al. A changing paradigm for the treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Asia-Pacific primary liver cancer expert consensus statements[J]. Liver Cancer, 2020, 9: 245-260.
- [27] Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Final results of TACTICS: a randomized, prospective trial comparing transarterial chemoembolization plus sorafenib to transarterial chemoembolization alone in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2022, 11: 354-367.
- [28] Peng Z, Fan W, Zhu B, et al. Lenvatinib combined with transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a phase III, randomized clinical trial (LAUNCH)[J]. J Clin Oncol, 2023, 41: 117-127.
- [29] Yau T, Park JW, Finn RS, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2022, 23: 77-90.
- [30] Qin S, Chen Z, Fang W, et al. Pembrolizumab versus placebo as second-line therapy in patients from Asia with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized, double-blind, phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41: 1434-1443.
- [31] Cheng AL, Qin S, 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: 862-873.
- [32] Xu J, Shen J, Gu S, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (RESCUE): a nonrandomized, open-label, phase II trial[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27: 1003-1011.
- [33] Wu JY, Yin ZY, Bai YN, et al. Lenvatinib combined with Anti-PD-1 antibodies plus transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2021, 8: 1233-1240.
- [34] Zhu HD, Li HL, Huang MS, et al. Transarterial chemoembolization with PD-(L)1 inhibitors plus molecular targeted therapies for hepatocellular carcinoma (CHANCE001) [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8: 58.
- [35] Jin ZC, Zhong BY, Chen JJ, et al. Real-world efficacy and safety of TACE plus camrelizumab and apatinib in patients with HCC (CHANCE2211): a propensity score matching study[J]. Eur Radiol, 2023, 33: 8669-8681.
- [36] Lyu N, Kong Y, Mu L, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin vs. sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69: 60-69.
- [37] Zheng K, Zhu X, Fu S, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib for hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombosis: a randomized trial[J]. Radiology, 2022, 303: 455-464.
- [38] 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.
- [39] Zhang TQ, Geng ZJ, Zuo MX, et al. Camrelizumab (a PD-1 inhibitor) plus apatinib (an VEGFR-2 inhibitor) and hepatic artery infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma in barcelona clinic liver cancer stage C (TRIPLLET): a phase II study[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8: 413.
- [40] Chen S, Zhang K, Liu W, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus raltitrexed in patients with intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma: a phase II, single-arm, prospective study[J]. Eur J Cancer, 2020, 134: 90-98.
- [41] He MK, Le Y, Li QJ, et al. 使用 mFOLFOX 进行肝动脉灌注化疗与肝动脉化疗栓塞治疗不可切除的巨块型肝细胞癌: 一项前瞻性非随机研究[J]. 癌症, 2018, 37: 251-259.
- [42] 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, 2022, 40: 150-160.
- [43] 赵东旭, 张磊, 姜小庆, 等. HAIC 是老技术还是新方法——理性看待肝动脉灌注化疗[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31: 2-8.
- [44] Li B, Qiu J, Zheng Y, et al. Conversion to resectability using transarterial chemoembolization combined with hepatic arterial infusion chemotherapy for initially unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Open, 2021, 2: e057.
- [45] Huang Z, Wu Z, Zhang L, et al. The safety and efficacy of TACE combined with HAIC, PD-1 inhibitors, and tyrosine kinase inhibitors for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1298122.
- [46] 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.
- [47] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)[J]. 协和医学杂志, 2024, 15: 532-558.

(收稿日期: 2024-07-23)

(本文编辑: 新宇)