

肝动脉灌注化疗治疗肝脏恶性肿瘤的研究进展

章浙伟, 郑家平, 邵国良

(中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022)

摘要:肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)是常用的介入治疗方法, 通过将抗肿瘤药物直接灌注至肝脏肿瘤的供血动脉内起效, 目前已成为晚期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)治疗的重要手段之一。同时 HAIC 治疗也用于转移性及其他非 HCC 肝脏恶性肿瘤, 可作为一种安全有效的补充治疗方法。近年来, HAIC 越来越受到国内外学者的关注, 其临床推广应用不断被探索。全文从 HAIC 的发展历史、应用原理机制、用药方案、临床应用研究、未来研究方向等方面作一综述。

关键词:肝动脉灌注化疗; 肝动脉化疗栓塞术; 肝细胞癌; 索拉非尼

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)04-0315-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.04.B011

Research Progress of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy in Treatment of Hepatic Malignant Tumors

ZHANG Zhe-wei, ZHENG Jia-ping, SHAO Guo-liang

(The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer(IBM), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC) is a common interventional therapy. It takes effect by directly injecting antineoplastic drugs into the blood supply vessels of hepatic tumors. At present, it has become one most important methods in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC). At the same time, HAIC can also work on metastatic tumors and other non-HCC hepatic malignant tumors as a safe and effective complementary therapy. In recent years, HAIC has drawn more and more attention from clinicians and its clinical application has been explored continuously. This article reviews the history, application principle, dosage regimen, clinical application and future research direction of HAIC.

Subject words: hepatic artery infusion chemotherapy; transcatheter arterial chemoembolization; hepatocellular carcinoma; sorafenib

肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)广义上是指肝动脉持续灌注化疗, 化疗药物通过导管在肝动脉中进行长期局部灌注治疗, 是相对于一次冲击性灌注化疗而言的, 导管留置的时间较长, 灌注时间通常为 6~48 h, 甚至数天, 适合于中晚期肝恶性肿瘤的姑息性治疗, 采用的方式有经股或桡动脉留置导管, 或采用全植入式导管药盒系统^[1]。HAIC 是以全身静脉化疗及其用药方案为基础的, 相较于一次冲击性灌注化疗和静脉化疗, 明

显延长了高浓度化疗药作用于肿瘤局部病灶, 提升了化疗药物的利用率, 其疗效更好, 毒性反应更小^[2]。近年来, HAIC 越来越受到国内外学者的关注, 并开展了多项 HAIC 治疗肝癌相关的临床研究 (Table 1)^[3-12]。目前, HAIC 作为晚期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的标准治疗方案, 已被日本肝癌指南和中国 CSCO 肝癌指南纳入, 作为晚期 HCC 的治疗方式之一^[13-14]。

1 HAIC 的历史及应用原理与机制

HAIC 治疗的临床应用至今已发展 40 余年, 最初用于治疗结直肠癌肝转移的患者, HAIC 治疗的

基金项目: 国家自然科学基金(82072032); 湖北陈孝平科技发展基金会 2020 年度肝癌诊疗交流基金(CXPJJH1200008-13)

通信作者: 邵国良, E-mail: shaogl@zjcc.org.cn

收稿日期: 2021-08-15; **修回日期:** 2021-10-27

Table 1 Clinical research of HAIC in the treatment of HCC

Authors	Time	N	Research design	Research type	Main results
Nouso K, et al ^[4]	2013	1942	HAIC vs no therapy	Large-scale retrospective study	OS:HAIC 14.0 vs no therapy 5.2
He MK, et al ^[7]	2017	79	HAIC vs TACE	Prospective, non randomized, phase II study	PR:HAIC 52.6% vs TACE 9.8% DCR:HAIC 83.8% vs TACE 52.5% TTP:HAIC 5.87 vs TACE 5.60 Resection:HAIC 10 vs TACE 3
Kudo M, et al ^[11]	2018	205	HAIC+Sorafenib vs Sorafenib	Randomised, open-label, phase III trial	OS:HAIC+Sorafenib 11.8 vs Sorafenib 11.5
Choi JH, et al ^[3]	2018	58	HAIC vs Sorafenib	Randomized, prospective, comparative study	OS:HAIC 14.9 vs Sorafenib 7.2 TTP:HAIC 4.4 vs Sorafenib 2.7 ORR:HAIC 27.6% vs Sorafenib 3.4%
Lyu N, et al ^[5]	2018	412	HAIC vs Sorafenib	Retrospective study	PFS:7.1 vs 3.3(RECIST)/7.4 vs 3.6(mRECIST) OS:14.5 vs 7.0
Lyu N, et al ^[6]	2018	49	Only HAIC	Prospective, multicentre, phase II study	ORR:28.6%(RECIST)/40.8%(mRECIST)/34.7%(EASL) TTP:6.1, PFS:7.1 6-, and 12-month survival rates were 71.4% and 55.1%
He MK, et al ^[12]	2018	35	HAIC+Sorafenib	Prospective single-arm phase II study	3-, 6-, and 12-month PFS rates were 82.9%, 51.4% and 22.9% PFS:6.7, OS:13.2 ORR:40.0%, DCR:77.1%(RECIST)
He MK, et al ^[9]	2019	247	HAIC+Sorafenib vs Sorafenib	Randomized, open-label, parallel-group phase III trial	OS:SoraHAIC 13.37 vs Sorafenib 7.13 PFS:SoraHAIC 7.03 vs Sorafenib 2.60 ORR:SoraHAIC 40.80% vs Sorafenib 2.46%
Hu J, et al ^[8]	2020	46	HAIC vs TACE/TAE	Retrospective study	OS:HAIC 20.8 vs TACE/TAE 4.0 PFS:HAIC 9.6 vs TACE/TAE 1.5 ORR:HAIC 59.1% vs TACE/TAE 22.7%
Liu BJ, et al ^[10]	2020	66	TACE+HAIC+ Sorafenib	Prospective phase II study	ORR:42.4%, DCR:87.9% PFS:13.1, OS:21.8 6-, 12-, and 24-month PFS rates were 75.0%, 54.7% and 30.0%

Notes:TACE;transcatheter arterial chemoembolization;TAE;transcatheter arterial embolization;OS:overall survival (months);PR:partial response;DCR:disease control rate;TTP:time to progression(months);ORR:overall response rate;PFS:progression free survival(months);RECIST;response evaluation criteria in solid tumors;mRECIST;modified response evaluation criteria in solid tumors;EASL;European Association for the Study of the Liver

概念最早由日本学者提出,在日本得到广泛应用。20世纪80年代,我国的林贵教授率先将其引入中国,并开始运用于原发性肝癌的治疗^[15]。HAIC是通过介入导管直接在肝动脉内灌注化疗药物,由于肝脏是双重供血系统,正常肝脏门静脉供血占70%~75%,肝动脉供血占25%~30%,而HCC由肝动脉供血为主,门静脉仅少量参与^[16]。因此,通过肝动脉分支局部给药,能够使肿瘤持续接触高浓度化疗药物,最大程度杀伤肿瘤细胞;且由于肝脏的首过效应,多数化疗药物代谢分布至全身的剂量较少,全身毒副作用减少^[17]。此外,动脉灌注化疗药物后同样会沿着血液循环至全身,也起到一定程度的全身系统化疗的作用,这也是HAIC临床应用的理论基础。

2 HAIC治疗HCC用药方案介绍及回顾

目前,HAIC治疗HCC的用药方案繁多,临床实践中使用的HAIC化疗方案多达10余种。以日韩地区为代表,HAIC治疗通常使用以顺铂为基础的化疗方法,如低剂量FP方案(低剂量顺铂联合5-FU),既往研究表明,低剂量FP方案的HAIC治疗肿瘤客观有效率(objective response rate,ORR)在27.6%~40.5%^[3,18-19]。Nouso等^[4]回顾性分析了日本地区476例接受低剂量FP方案HAIC治疗的HCC患者与1466例未接受治疗的患者,接受HAIC治疗的患者生存获益明显(HR=0.48, P<0.001),中位生存期更长(14.0个月 vs 5.2个月,HR=0.60, P<0.001)。韩国的

另一项前瞻性随机对照研究表明,相较于服用索拉非尼,肝动脉灌注低剂量 FP 方案能明显提高晚期 HCC 合并门静脉癌栓患者的总生存期(overall survival,OS)(14.9 个月 vs 7.2 个月)、疾病进展时间(time to progression,TTP)(4.4 个月 vs 2.7 个月)以及 ORR(27.6% vs 3.4%)^[3]。

在中国,肝癌领域临床运用较多的是以奥沙利铂、亚叶酸钙和 5-FU 为主的方案。随着 FOLFOX 静脉化疗方案在国内晚期肝癌一线治疗地位的建立^[20],以奥沙利铂为基础的 FOLFOX 方案的 HAIC 治疗开始成为肝癌领域研究的新热点。一项国内的多中心回顾性研究显示,肝动脉灌注奥沙利铂、亚叶酸钙、5-FU(改良 FOLFOX 方案)可以明显改善晚期 HCC 患者的生存和提高肿瘤反应率,且不良反应可耐受^[5]。此项研究中,HAIC 组的无进展生存期(progression free survival,PFS)为 7.4 个月,OS 达到 14.5 个月。此外,Lyu 等^[6]的大样本回顾性研究显示,对于晚期 HCC,肝动脉灌注改良 FOLFOX 方案对比索拉非尼单药,其在肿瘤反应率、PFS、OS 方面均更优,且不良反应更低。

3 HAIC 的临床应用研究

3.1 HAIC 与索拉非尼的比较

索拉非尼是国际肝癌指南推荐的晚期 HCC 的标准一线治疗,通过两项大型国际多中心、随机对照临床试验 SHARP 和 Oriental 研究奠定了其肝癌治疗的地位^[21-22]。一项纳入 14 项回顾性研究,1 779 例患者的 Meta 分析^[23],显示对比索拉非尼,HAIC 治疗晚期 HCC 在 ORR 的优势比为 0.13(95%CI:0.07~0.24),疾病控制率(disease control rate,DCR)的优势比为 0.48(95%CI:0.26~0.87),OS 的合并风险比为 0.60(95%CI:0.39~0.91),PFS 的合并风险比为 0.69(95%CI:0.51~0.95),接受索拉非尼治疗的患者比接受 HAIC 治疗的患者不良事件发生率高,表明 HAIC 相对于索拉非尼治疗晚期 HCC 有更好的疗效和安全性。另一项针对亚洲人群共纳入 1 264 例患者的 Meta 分析^[24],显示对于 BCLC 分期 C 期的 HCC 患者,HAIC 治疗组 1 年、2 年和 3 年的总生存率显著高于索拉非尼组(OR=1.88, $P_{1\text{-year}}=0.002$;OR=2.15, $P_{2\text{-year}}=0.03$;OR=7.90, $P_{3\text{-year}}=0.002$),HAIC 治疗组的肿瘤完

全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)和 ORR 显著优于索拉非尼组,在疾病稳定(stable disease,SD)、疾病进展(progressive disease,PD)、DCR 和严重不良事件(serious adverse events,SAEs)方面两组差异无统计学意义,进一步表明了 HAIC 可作为 BCLC 分期 C 期 HCC 患者的有效替代治疗方法。日本的另一项回顾性分析^[19],比较了索拉非尼与 HAIC 一线治疗合并门静脉癌栓(Vp3 和 Vp4)的晚期 HCC 患者,HAIC 治疗组的 ORR 和 DCR 分别为 31.3%和 56.3%,索拉非尼组分别为 0 和 28.6%,中位生存期(HAIC 309 d vs 索拉非尼 120 d, $P=0.009$)、中位治疗失败时间(HAIC 109 d vs 索拉非尼 37 d, $P=0.022$)两组有显著差异,表明对于合并门脉 Vp3/Vp4 型癌栓的 HCC 患者,HAIC 治疗更有优势^[25]。

3.2 HAIC 与 TACE 的比较

TACE 是目前国际肝癌指南推荐治疗中期 HCC 的标准一线治疗,同时也是晚期 HCC 姑息性治疗的常用手段。一项前瞻性、非随机的 II 期临床研究^[7],比较了改良 FOLFOX 方案 HAIC 与 TACE 治疗巨块型肝癌的安全性和有效性,HAIC 组 38 例,TACE 组 41 例,结果显示 HAIC 组的 PR 和 DCR 均高于 TACE 组(52.6% vs 9.8%, $P<0.001$;83.8% vs 52.5%, $P=0.004$),HAIC 和 TACE 组的中位进展时间分别为 5.87 个月和 3.60 个月($P=0.015$),HAIC 组的手术转化率更高,不良事件发生率更低。北京大学肿瘤医院团队的另一项回顾性研究^[8],比较了 HAIC 与 TACE 治疗晚期 HCC 合并门脉癌栓的患者,HAIC 组 22 例,TACE/TAE 组 24 例,HAIC 组的中位 OS 和 PFS 为 20.8 个月和 9.6 个月,TACE/TAE 组的中位 OS 和 PFS 为 4.0 个月和 1.5 个月,HAIC 组显示出更高的肿瘤缓解率(59.1% vs 22.7%, $P=0.014$),且 3 级以上不良反应发生率更低。但目前尚缺乏 HAIC 对比 TACE 的多中心、前瞻性的随机对照研究,且 TACE 手术存在操作者不同造成的偏倚,因此暂无高级别证据可以表明 HAIC 的疗效优于 TACE,但在某些特殊情况下 HAIC 可作为一种疗效确切的补充治疗手段。

3.3 HAIC 与其他治疗方式的联合治疗

肝癌治疗已进入综合治疗时代,尤其是对于晚期 HCC,包括局部联合全身治疗、系统药物联合等,HAIC 治疗也不例外。中山大学肿瘤防治中心的石

明教授团队开展的一项前瞻性的Ⅲ期临床研究^[9], 索拉非尼联合改良 FOLFOX 方案的 HAIC 治疗, 相较于索拉非尼单药组, 可以显著延缓合并门静脉癌栓肝癌患者的疾病进展, 延长总生存期, 联合治疗的 ORR 可达到 40.8%。北京大学肿瘤医院朱旭教授团队开展的一项单臂前瞻性的Ⅱ期临床研究^[10], 66 例中晚期 HCC 患者接受索拉非尼联合 TACE-HAIC 治疗, 结果显示 ORR 为 42.4%, DCR 为 87.9%, 中位 PFS 为 13.1 个月, 中位 OS 为 21.8 个月, 患者具有良好的耐受性。2021 年 ASCO 会议报道了一项关于 HAIC 联合仑伐替尼和特瑞普利单抗一线治疗晚期 HCC 的单臂、开放性、Ⅱ期临床研究, 结果显示 ORR 为 66.7%, 中位 PFS 为 10.5 个月, 缓解持续时间为 12.1 个月, 不良反应可控, HAIC 联合靶向免疫治疗显示出广阔的应用前景, 可作为晚期 HCC 治疗的一种新选择。

3.4 HAIC 在外科切除术前和术后的应用

外科手术切除目前是国内外指南推荐治疗早期 HCC 的主要方式, 但肝癌术后 5 年内复发率高达 70%^[26], HAIC 可作为术前降期转化的重要手段之一, 同时也可用于术后辅助治疗降低复发率和延长生存期。韩国的一项回顾性研究^[27], 分析了 103 例术前新辅助 HAIC 治疗的晚期 HCC 患者, 12 例患者新辅助 HAIC 后接受了肝切除术, 中位生存期为 (37.0±6.6) 个月, 单纯行 HAIC 治疗患者中位生存期为 (13.0±1.4) 个月。肝切除术后 1 年、3 年和 5 年无复发生存率分别为 58.3%、36.5% 和 24.3%, 肝切除是唯一与总生存率相关的独立预后因素。日本的一项回顾性研究^[28], 分析了 39 例合并下腔静脉癌栓的 HCC 患者行术前新辅助 HAIC 治疗, 所有患者的中位生存时间为 15.2 个月, 多变量分析显示, 在初始有下腔静脉癌栓的晚期患者中, 与未接受 HAIC 患者相比, 接受 HAIC 患者预后明显好 (中位生存期: 未达到 vs 8.3 个月, $P=0.007$), 表明术前对 HAIC 治疗有效并且进行手术切除可以明显改善患者 OS。此外, 美国一项纳入 11 项回顾性队列研究, 共 680 例患者的 Meta 分析^[29], 对比单独手术切除的 HCC 患者, 术后行辅助性 HAIC 可改善切除后的总体生存率和无病生存率, 尤其是对于肿瘤 ≥ 7 cm 的 HCC 患者。另一项多中心的回顾性研究^[30], 分析了 400 例具有门静脉主干癌栓接受肝切除术, 并术后进行辅

助性 HAIC 的 HCC 患者, 其中 134 例患者接受了辅助性 HAIC, 有/没有进行辅助性 HAIC 的患者的中位无病生存期为 9.3 个月/5.4 个月 ($P=0.0149$), HAIC 组的中位生存期优于非 HAIC 组 (28.1 个月 vs 18.7 个月, $P=0.0024$), HAIC 组和非 HAIC 组的 5 年生存率分别为 32.6% 和 22.1%。综上所述, HAIC 在外科切除术前和术后应用具有一定的作用, 但仍需前瞻性随机对照研究进一步验证。

4 HAIC 在转移性及其他非 HCC 肝脏恶性肿瘤的应用

肝转移瘤和其他非 HCC 的肝脏恶性肿瘤不同于原发性肝癌, 大多数为乏血供, 肿瘤染色欠佳, 碘油往往沉积少甚至不沉积, 常规 TACE 疗效差。其他非 HCC 的肝脏恶性肿瘤包括肝门部胆管癌、胆囊癌、胆管细胞癌等, 外科手术是治疗早期胆系肿瘤的首选方案, 但可切除率低, 常规的放化疗又不敏感^[31]。针对这类转移性及其他非 HCC 肝脏恶性肿瘤, HAIC 治疗可作为标准治疗失败后有效的补充治疗手段。

Muaddi 等^[32]对不可切除结直肠癌肝转移患者进行了多中心回顾性队列研究, 148 例患者接受了以 5-FU 为基础的 HAIC 治疗, 平均为 5 个周期, 59 例患者肝内转移灶 >10 个, 78 例患者取得 PR 或 CR, 12 例患者获得转化接受根治性肝切除术, 1 年和 3 年 OS 分别为 78.9% 和 39.3%, 中位 OS 为 19.5 个月。Sasada 等^[33]对 16 例不可切除的局部晚期或转移性胰腺癌患者进行了持续动脉灌注化疗, 采取顺铂联合 5-FU 的方案, 12 例Ⅳa 期局部晚期胰腺癌患者中, 7 例达 PR, 局部缓解率为 58.3%, 中位 OS 为 22.0 个月, 1 年、2 年、3 年生存率分别为 83.3%、41.7% 和 16.7%; 4 例Ⅳb 期肝转移患者中, 2 例 SD, 2 例 PD, 且未观察到严重的不良事件。一项回顾性研究^[34], 显示对于标准系统治疗进展的乳腺癌肝转移患者, 进行以 5-FU 为基础的 HAIC 治疗, 42 例患者中 2 例 CR, 18 例 PR, 8 例 SD, ORR 为 47.6%, DCR 为 66.6%, 中位 PFS 和 OS 分别为 8.4 和 19.3 个月, 表明 HAIC 仍是乳腺癌肝转移患者系统治疗失败后的一种有效的补救治疗手段。一项国内的小样本回顾性分析^[35], 显示 16 例鼻咽癌肝转移患者接受 HAIC, 结果显示 ORR 为 87.5%, 中位 OS 为 30

个月,83.8%毒性反应为1~2级,表明肝动脉灌注吉西他滨和FUDR可改善鼻咽癌肝转移患者的ORR,并延长其中位OS,且毒性反应较低。Seki等^[36]回顾性分析了S-1联合顺铂一线化疗失败的胃癌肝转移患者14例,肝动脉灌注5-FU,表阿霉素和丝裂霉素C作为二线治疗,结果显示ORR为42.9%,肝内和肝外病灶进展的中位时间分别为9.2个月和7.4个月,中位OS为12.7个月,表明HAIC作为二线治疗有助于实现胃癌肝转移的长期疾病控制。

HAIC在其他非HCC的肝脏恶性肿瘤临床运用方面,一项国内的回顾性研究^[37],分析了26例晚期胆管癌采用奥沙利铂和5-FU的HAIC治疗,6个周期后使用S-1口服维持,26例患者均为全身化疗失败或禁忌,其中位OS为13.5个月,PFS为10.0个月,ORR为69.2%,DCR为92.3%,HAIC治疗对于晚期胆管癌是可选择且耐受良好的治疗方式。一项单中心、前瞻性的II期临床研究^[38],分析了37例晚期肝门部胆管癌患者,接受奥沙利铂和5-FU的HAIC治疗,6个周期后使用卡培他滨口服维持,其中位PFS、肝内PFS和OS分别为12.2个月、25.0个月和20.5个月,ORR为67.6%,DCR为89.2%。另一项回顾性研究^[39],分析了HAIC对比TACE治疗不可手术切除的肝内胆管细胞癌的疗效,HAIC组57例,TACE组69例,结果显示HAIC和TACE组的中位OS分别为19.6个月和10.8个月($P=0.028$),中位PFS分别为3.9个月和3.7个月($P=0.641$),中位肝内PFS分别为9.2个月和4.4个月($P=0.026$),这项研究表明HAIC在治疗不可切除的肝内胆管细胞癌方面显著优于TACE。

5 总结与展望

HAIC在晚期HCC治疗中循证医学证据充分,以奥沙利铂为基础的改良FOLFOX方案HAIC治疗已被国内的肝癌诊疗指南所推荐,同时也可作为其他治疗方式无效或失败的补救治疗手段,目前临床中正在推广使用^[40]。但在转移性及其他非HCC肝脏恶性肿瘤方面,HAIC目前尚未被指南推荐为一线用药手段,临床运用相对较少,且往往在多种全身静脉化疗或靶向免疫治疗失败后应用,缺乏大规模随机对照的III期临床研究,目前可作为标准治疗失败

后的一种补充治疗选择。

HAIC在肝脏恶性肿瘤中临床应用前景广阔,根据肿瘤的生物行为或分子分型等,辨别出HAIC治疗的优势人群将是未来重要的研究方向。通过深入研究HAIC治疗的抗肿瘤作用及其机制,有效提高单纯HAIC治疗的抗肿瘤疗效,也是未来研究的基础。此外,设计科学合理的临床研究,恰当地联合应用包括分子靶向治疗、免疫治疗、系统化疗、消融治疗、放射治疗等在内的综合治疗,是今后HAIC治疗探索的重要研究方向。

参考文献:

- [1] 杨光,李智岗. 肝动脉持续灌注化疗在肝乏血供肿瘤治疗中的应用[J]. 河北医科大学学报,2009,30(9):983-985.
Yang G,Li ZG. Application of continuous hepatic artery infusion chemotherapy in the treatment of liver tumor with lack of blood supply[J]. Journal of Hebei Medical University,2009,30(9):983-985.
- [2] Nagai H,Kanayama M,Higami K,et al. Twenty-four hour intra-arterial infusion of 5-fluorouracil,cisplatin,and leucovorin is more effective than 6-hour infusion for advanced hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol,2007,13(2):280-284.
- [3] 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(3):469-478.
- [4] Nouse K,Miyahara K,Uchida D,et al. Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the nationwide survey of primary liver cancer in Japan [J]. Br J Cancer,2013,109(7):1904-1907.
- [5] 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(1):60-69.
- [6] 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(2):395-396.
- [7] He MK,Le Y,Li QJ,et al. Hepatic artery infusion chemother-

- apy using mFOLFOX versus transarterial chemoembolization for massive unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective non-randomized study [J]. *Chin J Cancer*, 2017,36(1):83.
- [8] Hu J,Bao Q,Cao G,et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy using oxaliplatin plus 5-fluorouracil versus transarterial chemoembolization/embolization for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombosis[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*,2020,43(7):996-1005.
- [9] He MK,Li QJ,Zou RH,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(7):953-960.
- [10] Liu BJ,Gao S,Zhu X,et al. Sorafenib combined with embolization plus hepatic arterial infusion chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastrointest Oncol*,2020,12(6):663-676.
- [11] 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(6):424-432.
- [12] 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(5):734-743.
- [13] Kokudo N,Hasegawa K,Akahane M,et al. Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines)[J]. *Hepatol Res*,2015,45(2):123-127.
- [14] 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[M]. 北京:人民卫生出版社,2020:59.
Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology(CSCO)/Hepatocellular carcinoma[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020:59.
- [15] 林贵,王述静,顾璿,等. 肝动脉栓塞治疗原发性肝癌的初步报告[J]. *中华放射学杂志*,1984,18(4):241-243.
Lin G,Wang SJ,Gu J,et al. Preliminary report on transcatheter arterial chemoembolization for primary hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Radiology*,1984,18(4):241-243.
- [16] Voboril R. Blood supply of metastatic liver tumors: an experimental study[J]. *Int Surg*,2005,90(2):71-77.
- [17] Ikeda M,Morizane C,Ueno M,et al. Chemotherapy for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives[J]. *Jpn J Clin Oncol*,2018,48(2):103-114.
- [18] 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(4):445-454.
- [19] Kudo M,Osaki Y,Matsunaga T,et al. Hepatocellular carcinoma in Child-Pugh C cirrhosis: prognostic factors and survival benefit of nontransplant treatments[J]. *Dig Dis*, 2013,31(5-6):490-498.
- [20] Qin S,Bai Y,Lin 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(28):3501-3508.
- [21] Llovet JM,Ricci S,Mazzaferro V,et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008,359(4):378-390.
- [22] Cheng AL,Kang YK,Chen Z,et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009,10(1):25-34.
- [23] Zhuang BW,Li W,Xie XH,et al. Sorafenib versus hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Jpn J Clin Oncol*,2019,49(9):845-855.
- [24] Ni JY,Liu SS,Sun HL,et al. Transcatheter hepatic arterial infusion chemotherapy vs sorafenib in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma of Barcelona Clinic Liver Cancer stage C: a meta-analysis of Asian population [J]. *Onco Targets Ther*,2018,11:7883-7894.
- [25] Moriguchi M,Aramaki T,Nishiofuku H,et al. Sorafenib versus hepatic arterial infusion chemotherapy as initial treatment for hepatocellular carcinoma with advanced portal vein tumor thrombosis[J]. *Liver Cancer*,2017,6(4):275-286.
- [26] Wen T,Jin C,Facciorusso A,et al. Multidisciplinary management of recurrent and metastatic hepatocellular carcinoma after resection: an international expert consensus[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*,2018,7(5):353-371.
- [27] Lee BH, Lee DS, Cho CW, et al. Role and limitation of neoadjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy in ad-

- vanced hepatocellular carcinoma patients with Child-Pugh class A[J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1):143.
- [28] Kasai Y, Hatano E, Seo S, et al. Proposal of selection criteria for operative resection of hepatocellular carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus incorporating hepatic arterial infusion chemotherapy[J]. *Surgery*, 2017, 162(4):742–751.
- [29] Moran A, Ramos LF, Picado O, et al. Hepatocellular carcinoma; resection with adjuvant hepatic artery infusion therapy vs resection alone. A systematic review and meta-analysis[J]. *J Surg Oncol*, 2019, 119(4):455–463.
- [30] Hatano E, Uemoto S, Yamaue H, et al. Significance of hepatic resection and adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus in the first branch of portal vein and the main portal trunk: a project study for hepatic surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2018, 25(9):395–402.
- [31] Wang Q, Du T, Lu C. Perioperative blood transfusion and the clinical outcomes of patients undergoing cholangiocarcinoma surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(11):1233–1240.
- [32] Muaddi H, D'Angelica M, Wiseman JT, et al. Safety and feasibility of initiating a hepatic artery infusion pump chemotherapy program for unresectable colorectal liver metastases: a multicenter, retrospective cohort study [J]. *J Surg Oncol*, 2021, 123(1):252–260.
- [33] Sasada T, Denno R, Tanaka T, et al. Intra-arterial infusion chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in advanced pancreatic cancer: a feasibility study[J]. *Am J Clin Oncol*, 2008, 31(1):71–78.
- [34] Hsiao JH, Chang HT, Tseng YD, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy is a feasible treatment option for breast cancer with liver-predominant metastatic disease[J]. *In Vivo*, 2018, 32(6):1635–1641.
- [35] Peng C, Zhou C, Li G, et al. Hepatic artery infusion pump for nasopharyngeal carcinoma with liver metastasis[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2020, 37(2):333–339.
- [36] Seki H, Ohi H, Ozaki T, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy using fluorouracil, epirubicin, and mitomycin C for patients with liver metastases from gastric cancer after treatment failure of systemic S-1 plus cisplatin[J]. *Acta Radiol*, 2016, 57(7):781–788.
- [37] Zheng K, Wang X, Cao G, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy with oxaliplatin and 5-fluorouracil for advanced gallbladder cancer[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2021, 44(2):271–280.
- [38] Wang X, Hu J, Cao G, et al. Phase II study of hepatic arterial infusion chemotherapy with oxaliplatin and 5-fluorouracil for advanced perihilar cholangiocarcinoma[J]. *Radiology*, 2017, 283(2):580–589.
- [39] Cai Z, He C, Zhao C, et al. Survival comparisons of hepatic arterial infusion chemotherapy with mFOLFOX and transarterial chemoembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:611118.
- [40] 曹毛毛, 陈万青. 肝癌筛查研究进展 [J]. *中国肿瘤*, 2020, 29(12):925–932.
- Cao MM, Chen WQ. Research progress of liver cancer screening[J]. *China Cancer*, 2020, 29(12):925–932.