

# 肝动脉灌注化疗(HAIC)对中晚期HCC治疗的临床研究

樊旭, 关利君\*

内蒙古医科大学附属医院介入科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月24日; 发布日期: 2024年5月31日

## 摘要

原发性肝细胞癌(hepato cellular carcinoma, HCC)是世界常见六大恶性肿瘤之一, 早期诊断、早期治疗能使患者最大程度获益。由于其发病的隐匿性, 大多数病人在有了一定的临床表现时才前往医院, 初诊时已经是中晚期, 失去了外科手术的机会。介入治疗针对中晚期HCC的血管介入治疗方式主要有经肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)等, TACE作为传统的治疗方式一直深受医师学者的认可, 其治疗效果和安全性都是明确的, 而HAIC目前尚未形成统一的诊疗标准及规范, 本文就肝动脉灌注化疗对中晚期HCC治疗的临床研究进行阐述。

## 关键词

肝细胞癌, 肝动脉灌注化疗, 肝动脉化疗栓塞

# Clinical Study of Hepatic Artery Infusion Chemotherapy (HAIC) for the Treatment of Advanced HCC

Xu Fan, Lijun Guan\*

Department of Intervention, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Apr. 29<sup>th</sup>, 2024; accepted: May 24<sup>th</sup>, 2024; published: May 31<sup>st</sup>, 2024

## Abstract

Primary hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the six common malignant tumors in the world.

\*通讯作者。

Early diagnosis and treatment can maximize the benefits for patients. Due to the insidious nature of its onset, most patients only go to the hospital when they have certain clinical manifestations, and the initial diagnosis is already in the middle and late stages, losing the opportunity for surgical surgery. Interventional therapy for advanced HCC mainly includes transcatheter arterial chemoembolization (TACE), hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC), etc. TACE has been widely recognized by physicians and scholars as a traditional treatment method, and its therapeutic effect and safety are clear. However, HAIC has not yet formed a unified diagnosis and treatment standard. This article elaborates on the clinical research of hepatic arterial infusion chemotherapy for the treatment of advanced HCC.

## Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy, Transcatheter Arterial Chemoembolization

Copyright © 2024 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. 概述

肝癌按照病因可以分为, 原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)和继发性肝癌两类, 我国以原发性肝癌最为常见。具体病因机制目前尚未有研究证实, 但其发病与饮食、运动、家族遗传等密切相关[1]。原发性肝癌大体分型可分为: 结节型、巨块型和弥漫性。其病理分型有: 肝细胞型、胆管细胞型和混合细胞型。其中肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)最为常见。在我国 HCC 与乙肝后肝硬化关系最为密切, 形成了典型的肝癌“三部曲”。2020 年世界卫生组织国际癌症研究机构(International Agency for research on Cancer, UARC)发布的最新数据显示 2020 年全球癌症死亡病例 996 万例, 原发性肝癌死亡人数约 83 万例, 而我国约有 39.1 万例, 占全球原发性肝癌死亡总数的 47.12%, 其中 HCC 占全球 PLC 的 75%~85%。HCC 由于其发病的隐匿性, 大多数病人有症状时才就诊, 但发现时已经是中晚期, 丧失了根治性切除手术的机会[2], 对于患者治疗及预后是一个很大的问题。对于原发性肝癌患者介入治疗大体可分为血管性介入治疗和非血管性介入治疗, 前者包括: 肝动脉化疗栓塞(Transcatheter Arterial Chemoembolization, TACE)、肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)。后者包括: 微波消融(microwave ablation, MWA)、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、冷冻消融、粒子植入等[3]。每一种方式都有其适应症和禁忌症, 也都其优点和缺点, 针对不同患者需要选择其适合的治疗方式。

## 2. 中晚期 HCC 介入治疗的相关临床指南

巴塞罗那肝癌临床分期指南(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)中指出, 对于 B 期不可切除原发性肝细胞癌介入治疗首选仍然是 TACE 治疗[4], 同样中国《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》也指出 IIb、IIIa 期不可切除原发性肝细胞癌 TACE 是其首选[5] [6], 其余治疗方式有放疗、化疗联合靶向、免疫治疗等系统治疗。降期治疗或转化治疗是一种通过全身或局部治疗将晚期不能手术的肿瘤转变为早期可手术的肿瘤的方法[7]。有文献报道, 有 12.8%~23.8%的中晚期患者在接受 HAIC 后, 有机会接受根治性切除, 而明显高于传统 TACE 的 11.5%或单纯使用靶向药物索拉菲尼后的根治手术率 0.8%

[8]。降期治疗使得更多病人有机会接受手术, 从而获得最佳的生存效益[7], 例如, 纳武利尤单抗联合卡博替尼单抗治疗肝细胞癌降期成功案例中, 癌灶坏死率可达 80%~100% [9]。也有一部分专家提出在 HAIC 基础上再次使用栓塞治疗, 可以增加肿瘤缩小的可能, 更短周期内达到手术切除可能或局部根治的机会。

由于 HAIC 在国内普及时间尚短, 因此没有形成统一的标准或者没有相关指南对其有统一的指导, 中国抗癌协会联合国内肝癌诊断与治疗相关外科、介入科、肿瘤科等各专业专家, 在循证医学和临床实践经验的基础上, 制定并发布了一项专家共识, 即 2021 版《肝动脉灌注化疗治疗肝细胞癌中国专家共识》, 该共识指出 HAIC 的适应证主要为: 肝功能分级为 Child-Pugh A 级或 B 级且美国东部肿瘤协作组体能评分标准(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分为 0~2 分的下列肿瘤情况: (1) 中国肝癌分期系统(China liver cancer staging, CNLC) IIb 期、IIIa 期和 IIIb 期病人。(2) 因各种原因无法手术的 CNLC 分期 Ib 期和 IIa 期病人。(3) 肝癌切除术后高危复发病人, 可考虑行辅助性 HAIC 预防复发[8]。

### 3. HAIC 在中晚期肝癌中的应用

#### 3.1. 肝动脉灌注化疗技术介绍

近些年, HAIC 应用而生, 它最早也是由日本学者率先提出, 主要通过导管或动脉港直接向肿瘤供血动脉输注化疗药物, 达到杀灭肿瘤和降低全身毒副作用的作用且主要用于治疗晚期肝癌[10]。目前, 肝动脉灌注化疗输注化疗药物主要有以下几种方式: 留置导管泵药、开腹动脉港植入、经皮动脉港植入等[11], 动脉港植入也称为输液港, 区别于临床常用的静脉输液港, 肝动脉灌注化疗是走行于动脉的输液港[12] [13] [14]。相比于其他两种, 留置导管泵药是近年较为新颖的方式。HAIC 留置导管的入路也是有选择性的, 常规的入路是通过 Seldinger 方法进行股动脉置管, 但是通过此方法置管的病人术后需要卧床直至化疗药物完全输注完成, 会给病人及家属带来许多不便, 而经桡动脉入路 HAIC 序贯栓塞就完全解决了病人术后不能早期下地的烦恼, 这对患者的治疗及预后是有很大的帮助。经桡动脉入路 HAIC 序贯栓塞改变了肝动脉插管的入路, 解除了对患者下肢制动的限制, 对提高患者生活质量和依从性有重要的临床意义, 研究表明, HAIC 治疗过程中下床是安全可靠的, 患者的自理能力和心情都会受到影响, 这对于后期的随访以及疾病的疗效都是有利的[15]。经桡动脉入路 HAIC 序贯栓塞相比起经股动脉入路难度相对较高, 相比起传统的 TACE, 经桡动脉入路 HAIC 序贯栓塞是在对肿瘤组织使用化疗药后对其进行相关供血血管的栓塞, 这给予了化疗药充分的反应时间, 尤其对于时间依赖性化疗药, 会使病灶对药物的吸收率会增加[16]。

虽然晚期 HCC 治疗已经取得很多进展, 但是缺少这些治疗无效或者失败后的补救方法。肝动脉灌注化疗对晚期 HCC 有治疗作用, 由于没有在大规模的临床试验对其进行验证, 所以并没有被写入相关指南, 而仅有专家共识指出晚期 HCC 患者使用 HAIC 可改善患者的预后。

#### 3.2. HAIC 的药物组成

HAIC 通过多年的发展, 在技术和药物的组合上有了很大的改进, 尤其是针对于亚洲肝细胞癌患者的用药方案, 即奥沙利铂、亚叶酸钙和 5-氟尿嘧啶组成的 FOLFOX 方案, 该方案的使用有效的延长了患者的 PFS 和 OS [17]。国内外诸多医疗中心都报道了 HAIC 治疗的优势, 国内中山大学肿瘤防治中心赵明等教授率先报道将 FOLFOX 方案应用于 HAIC 术中治疗晚期 HCC 患者, 其疾病控制率高达 79.6% [18]。具体方案为奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 或 130 mg/m<sup>2</sup> 动脉滴注 2~3 h, 亚叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup> 或左亚叶酸钙 200 mg/m<sup>2</sup>

动脉滴注 1~2 h, 5-氟尿嘧啶 400 mg/m<sup>2</sup> 动脉团注后再以 2400 mg/m<sup>2</sup> 持续动脉灌注 23 h 或 46 h, 每 3 周重复一次, 直到病人退出治疗或者病灶达到转化治疗中可切除的范围。

### 3.3. HAIC 留置导管操作过程

经股动脉置管的 HAIC 是所有介入医师都很熟练的技术, 就不做过多赘述。经桡动脉入路 HAIC 的操作过程如下: 所有手术过程均由经验丰富的介入医师在患者及家属知情同意且 Allen 实验阳性后操作, 所有病例均接受介入放射学支持。患者仰卧 DSA 诊疗床, 右侧或者左侧桡动脉消毒、铺单及局部麻醉后进行穿刺, 穿刺成功后送入 5F 桡动脉鞘管, 在 DSA 引导下, 导丝配合导管置于肝动脉后造影, 造影确定肿瘤组织血供情况及范围, 可将部分非主要供血动脉进行栓塞处理, 再将导管置于肿瘤最主要供血动脉, 必要时选用微导管超选择到肿瘤供血动脉, 随后固定包扎导管相对位置, 导管放置完成后, 以 100:1 的肝素液 5~10 ml 冲管防止导管堵塞, 利用 FOLFOX 方案开始输注化疗药, 更换药物时用 25 u/ml 肝素盐水冲管, 防止堵管及血栓形成[7]。

### 3.4. HAIC 的相关疗效评估

国外一项 III 期临床数据也证实, 对于中晚期大肝癌, HAIC 组的总生存期(Overall Survival, OS)为 23.1 个月, TACE 组为 16.1 个月, 以及更长的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS), 分别为 9.6 个月和 5.4 个月[19]。同样, 一项随机 II 期临床试验用于评估顺铂方案的 HAIC 与索拉菲尼联合治疗晚期 HCC 的效果, 结果显示: 接受联合治疗的患者生存明显优于单独使用索拉菲尼的患者, 中位生存期(median survival time, MST)分别为 10.6 和 8.7 个月[20] [21]。因此, 许多学者评估了 HAIC 作为中晚期原发性肝癌患者不适合 TACE 或 TACE 无效的替代治疗方案的安全性以及有效性[6]。一项前瞻性非随机对照研究比较了 HAIC 与 TACE 治疗大肝癌的临床疗效, HAIC 组在许多方面均较 TACE 组出色, 部分缓解(partial response, PR)率分别为 52.6%和 9.8% (P < 0.001), 疾病控制(disease control, DC)率分别为 83.8%和 52.5%, 中位疾病进展时间(time to progression, TTP)分别为 5.87 和 3.6 个月(P = 0.015), 降期后接受手术切除的患者人数分别为 10 和 3 例, 发生 3~4 级不良事件以及严重不良事件的患者人数分别为 13 和 27 例以及 6 和 15 例, 因不能耐受治疗相关不良事件而退出治疗的患者人数分别为 2 和 10 例[22]。

## 4. HAIC 与靶向药物及免疫药物联合治疗中晚期肝细胞癌

以 HAIC 为基础联合靶向药物治疗中晚期肝细胞癌患者已经被亚洲许多国家广泛接受, 但是仍缺乏相关指南对其进行描述, 针对晚期肝细胞癌补救性治疗也可以选用 HAIC 联合靶向或免疫治疗。索拉菲尼和仑伐替尼是治疗中晚期肝细胞癌常用的靶向药物, 尤其仑伐替尼被称为是更适合亚洲人群的靶向药物, 无论是索拉菲尼还是仑伐替尼与 HAIC 联合使用对病人的中位生存期和疾病控制率都有一定的提高[23]。中晚期肝细胞癌患者大多数合并门静脉癌栓的形成, 有研究表明, HAIC 联合索拉菲尼治疗晚期 HCC 患者合并门静脉癌栓的疗效比单一使用靶向药物的疗效高, 该研究报道了门静脉癌栓的 HCC 患者共计 110 例, 其中 50 例为实验组接受 HAIC 联合索拉菲尼的治疗, 60 例为对照组进行单一索拉菲尼治疗, 结果显示俩组的中位生存期(MST)分别为 7.1 个月和 5.5 个月[24] [25] [26] [27], 联合治疗组很显然是优于单一治疗组。此外, 免疫药物联合 HAIC 及靶向药物治疗晚期肝癌, 比单用靶向药物仑伐替尼显示出更明显的 PFS, 分别对应 9.3 和 4.8 个月, 以及更长的 OS (17.1 vs 10.1 个月) [28]。综上所述, 以 HAIC 为代表的局部治疗联合靶向及免疫药物治疗中晚期肝癌是可以使患者获益的, 多种药物协同增效, 加强了对肿瘤细胞的杀伤作用, 起到了 1 + 1 > 2 的作用。



## 5. HAIC 治疗的转化治疗效果

提到肝动脉灌注化疗, 有必要提及肝动脉灌注化疗后的转化治疗, 转化治疗目的主要是为了提高中晚期肝癌患者的根治手术切除率。近些年, 转化治疗越来越被更多人提及, 因为经过多年的发展, 无论是系统治疗还是局部治疗都不是单打独斗的时代了, 更多强调联合治疗。联合治疗包括有靶向与免疫联合、局部治疗与靶免药物联合, 其中本文提到的 HAIC 就属于局部治疗其中一种。系统治疗联合局部治疗更能顺应时代, 更多关于转化治疗的成功案例被报道, 其中 FOLFOX 方案以及改良版 FOLFOX 方案联合靶向药物治疗中晚期肝细胞癌体现出了更高的疗效, 该方案对肿瘤组织的杀伤作用良好, 从而提高了手术切除的机率, 对患者的治疗带来了很大的正面作用[29]。另一项研究同样的类似的结论, 研究者使用索拉菲尼为代表的两种靶向药物联合肝动脉化疗栓塞治疗晚期肝癌, 取得了显著的疗效[30]。同样, 王静等[31]的研究表明, 针对巴塞罗那 C 期的肝癌患者, 使用靶向药物联合 HAIC 方案取得了很大的收益。在血管介入治疗中, HAIC 和 TACE 都有其优劣势, 但在诸多转化治疗报道中 HAIC 显示出了更大的优势, 同时仍需大量实验数据去证实, 才能更好的为临床做参考。

## 6. 小结与展望

对于中晚期肝细胞癌患者, 介入治疗为不可切除肝癌患者带来了福音, 也给这部分患者带来了希望。无论是 HAIC、TACE 以及它们与靶向、免疫药物的联合使用, 其目的都是为延长患者的生存期, 改善患者的生存质量。由于 HAIC 目前尚未被正式写入指南, 且更多地被应用于亚洲国家, 所以其疗效和优势有待进一步挖掘, 也需要更多大数据来支持。而 TACE 作为传统治疗手段, 早已被纳入指南及相关专家共识, TACE 主导的联合治疗是目前针对中晚期不可手术肝癌的主流治疗方式, 联合靶向、免疫治疗是近些年探讨的热点话题, 国内外相关报道也数不胜数, 但是单纯 HAIC、HAIC 联合靶向免疫等药物的治疗方式到底哪个疗效更为突出, 同样也需要更多实验数据的支持。尤其现在靶向药及免疫药种类繁多, 究竟是靶向药、免疫药还是 HAIC、TACE 对肿瘤的治疗效果更好, 需要多方面对比去证实。肝动脉灌注化疗技术给药方式也有多种, 现在由最初的动脉输液港技术发展到留置导管技术, 但是并不意味着动脉输液港技术被完全废弃, 国外的专家和一部分国内学者都在运用, 但是经桡动脉留置导管技术会更方便病人术后活动, 舒适性也会更高。但是同时, HAIC 术后也存在许多潜在的问题, 比如置管后导管移位、导管内血栓形成、血管损伤等, 都需要我们严密观察患者病情变化以及术后耐心细致的护理。

## 参考文献

- [1] 吴义波, 吴卓琼, 黄洁丽, 等. 肝动脉灌注化疗对原发性肝癌合并门静脉癌栓的效果[J]. 中国卫生标准管理, 2022, 13(12): 109-112.
- [2] 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(1): 2-8.
- [3] 汪根树. 利用综合治疗措施进一步提高肝癌肝移植疗效[J]. 器官移植, 2021, 12(3): 249-256.
- [4] Ciria, R., López-Cillero, P., Gallardo, A.B., et al. (2015) Optimizing the Management of Patients with BCLC Stage-B Hepatocellular Carcinoma: Modern Surgical Resection as a Feasible Alternative to Transarterial Chemoembolization. *European Journal of Surgical Oncology*, 41, 1153-1161. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.05.023>
- [5] 朱广志, 严律南, 彭涛. 中国《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》与《BCLC 预后预测和治疗推荐策略(2022年版)》的解读[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2022, 29(4): 434-439.
- [6] Li, Q.-J., et al. (2021) Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin versus Transarterial Chemoembolization for Large Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 40, 150-160.
- [7] 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(7): 754-759.

- [8] Ikeda, M., Morizane, C., Ueno, M., *et al.* (2018) Chemotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Current Status and Future Perspectives. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **48**, 103-114. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyx180>
- [9] Ho, W.J., Sharma, G., Zhu, Q., Stein-O'Brien, G., Durham, J., Anders, R., *et al.* (2020) Integrated Immunological Analysis of a Successful Conversion of Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma to Resectability with Neoadjuvant Therapy. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e000932. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000932>
- [10] Li, Q.J., He, M.K., Chen, H.W., *et al.* (2022) Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin versus Transarterial Chemoembolization for Large Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 150-160. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00608>
- [11] 王子卓, 梁斌. 经皮动脉港肝动脉灌注化疗在肝恶性肿瘤中的应用现状和进展[J]. 影像诊断与介入放射学, 2023, 32(4): 290-298.
- [12] Parks, L. and Villiers, D.A.A. (2022) Use of Hepatic Artery Infusion Pumps in the Treatment of Hepatic Metastases. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, **26**, 602-605.
- [13] Benjamin, T.W., *et al.* (2022) Hepatic Artery Infusion Pumps: A Surgical Toolkit for Intraoperative Decision-Making and Management of Hepatic Artery Infusion-Specific Complications. *Annals of Surgery*, **276**, 943-956. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005434>
- [14] 陈凜, 张珂诚. 消化道肿瘤完全植入式给药装置临床应用中国专家共识及操作指南(2019 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(2): 152-157. <https://doi.org/10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.02.04>
- [15] Zhao, X., Sun, X., Jing, J., *et al.* (2021) Safety Study of Folfox-HAIC in Relieving Bed Restriction. *Journal of Interventional Medicine*, **4**, 203-207. <https://doi.org/10.1016/j.jimed.2021.10.003>
- [16] Thakor, A.S., Alshammari, M.T., Liu, D.M., *et al.* (2017) Transradial Access for Interventional Radiology: Single-Centre Procedural and Clinical Outcome Analysis. *Canadian Association of Radiologists Journal*, **68**, 318-327. <https://doi.org/10.1016/j.carj.2016.09.003>
- [17] Lyu, N., Lin, Y., Kong, Y., *et al.* (2018) FOXAI: A Phase II Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin plus Fluorouracil/Leucovorin for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Gut*, **67**, 395-396. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314138>
- [18] 陈斌, 戴海涛, 林润, 等. 经远桡动脉入路 HAIC 治疗肝肿瘤的安全性和舒适性研究[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2022, 43(4): 639-644.
- [19] Qin, S., Bai, Y., Lim, H.Y., *et al.* (2013) Randomized, Multicenter, Open-Label Study of Oxaliplatin plus Fluorouracil/Leucovorin versus Doxorubicin as Palliative Chemotherapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma from Asia. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 3501-3508. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.5643>
- [20] Ikeda, M., Shimizu, S., Sato, T., *et al.* (2016) Sorafenib plus Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy with Cisplatin versus Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma: Randomized Phase II Trial. *Annals of Oncology*, **27**, 2090-2096. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw323>
- [21] Hsu, S.J., *et al.* (2021) Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy with Modified FOLFOX as an Alternative Treatment Option in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients with Failed or Unsuitability for Transarterial Chemoembolization. *Academic Radiology*, **28**, S157-S166. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2021.01.024>
- [22] 许书榕, 陈荣新. 肝动脉灌注化疗(HAIC)治疗肝细胞癌(HCC)的研究进展[J]. 复旦学报(医学版), 2019, 46(6): 814-818+823.
- [23] Seon, D.S., Jun, M.S., Hyun, S.B., *et al.* (2015) A Comparative Study between Sorafenib and Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis. *Journal of Gastroenterology*, **50**, 445-454.
- [24] Kudo, M., Ueshima, K., Yokosuka, O., *et al.* (2018) 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. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **3**, 424-432. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30078-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30078-5)
- [25] Issei, S., Takahiro, Y., Masaki, M., *et al.* (2018) Treatment Strategies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: Sorafenib vs Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy. *World Journal of Hepatology*, **10**, 571-584. <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i9.571>
- [26] Hadjivassiliou, A., Cardarelli-Leite, L., Jalal, S., *et al.* (2020) Left Distal Transradial Access (IdTRA): A Comparative Assessment of Conventional and Distal Radial Artery Size. *CardioVascular and Interventional Radiology*, **43**, 850-857. <https://doi.org/10.1007/s00270-020-02485-7>
- [27] Yamada, R., Bracewell, S., Bassaco, B., *et al.* (2018) Transradial versus Transfemoral Arterial Access in Liver Cancer Embolization: Randomized Trial to Assess Patient Satisfaction. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, **29**, 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2017.08.024>

- 
- [28] Xu, Y.J., *et al.* (2021) Toripalimab Combined with Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy versus Lenvatinib for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **20**.  
<https://doi.org/10.1177/15330338211063848>
- [29] 李有赞, 陈凯, 赵冀, 等. 肝动脉灌注化疗联合免疫及靶向治疗不可切除肝癌的临床研究[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(3): 42-46.
- [30] 岳衍晓, 宁尚昆, 刘吉兵, 等. 晚期原发性肝癌介入治疗与联合靶向药物治疗效果对比分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(10): 788-791. <https://doi.org/10.16073/j.cnki.cjept.2021.10.13>
- [31] 王雅静, 徐竟益, 刘影, 等. FOLFOX-肝动脉灌注化疗联合靶向及免疫治疗巴塞罗那临床肝癌 C 期肝细胞癌[J]. 中国介入影像与治疗学, 2022, 19(11): 687-692. <https://doi.org/10.13929/j.issn.1672-8475.2022.11.004>