

肝动脉灌注化疗在中晚期肝癌联合治疗中的作用

苏涛^{1*}, 孙航², 吴传新^{1#}

¹重庆医科大学附属第二医院肝胆外科, 重庆

²重庆医科大学附属第二医院病毒性肝炎研究所, 重庆

收稿日期: 2022年2月14日; 录用日期: 2022年3月8日; 发布日期: 2022年3月17日

摘要

我国肝癌初诊时大部分即为中晚期, 绝大多数中晚期肝癌病人已不宜首选手术切除, 而应接受以非手术局部治疗和系统治疗为主的治疗。近年来肝动脉灌注化疗(Hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)等局部治疗手段取得显著进展。HAIC在缩小肿瘤、控制癌栓方面获得较以往更好的效果, 病人生存也得到改善。目前肝癌的治疗趋势以联合治疗为主, 已有的研究均表明, 肝癌的联合治疗方案明显优于单一治疗。因此本文就近年HAIC在中晚期肝癌联合治疗中的作用进行综述。

关键词

中晚期肝细胞癌, 肝动脉灌注化疗, 联合治疗

The Role of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy in the Combination Therapy of Advanced Hepatocellular Carcinoma

Tao Su^{1*}, Hang Sun², Chuanxin Wu^{1#}

¹Department of Hepatobiliary, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Institute of Viral Hepatitis, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 14th, 2022; accepted: Mar. 8th, 2022; published: Mar. 17th, 2022

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 苏涛, 孙航, 吴传新. 肝动脉灌注化疗在中晚期肝癌联合治疗中的作用[J]. 临床医学进展, 2022, 12(3): 1881-1887. DOI: 10.12677/acm.2022.123271

Abstract

Chinese patients with hepatocellular carcinoma (HCC) are often diagnosed at advanced stage. The vast majority of patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) could not receive radical resection, but should receive local treatment and systematic therapy. In recent years, local treatment methods such as hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC) have made remarkable progress. HAIC has achieved better results in reducing tumor and controlling portal vein tumor thrombus than before, and the survival of patients has also been improved. At present, the treatment trend of HCC is mainly combination therapy. Existing studies have shown that the combination therapy of HCC is significantly better than single one. Therefore, this paper reviews the role of HAIC in the combination therapy of aHCC in recent years.

Keywords

Advanced Hepatocellular Carcinoma, Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy, Combination Therapy

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

原发性肝癌中, 75%~85%的病例为肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC) (以下简称肝癌) [1]。肝癌是全世界范围内常见的恶性肿瘤之一[1] [2], 在 2018 年全世界范围恶性肿瘤的发病率中排名第 6 位, 位居肿瘤致死原因第 4 位[3]。肝癌的外科治疗是肝癌病人获得长期生存最重要的手段, 主要包括肝切除术和肝移植术。目前公认的肝癌手术切除首选适应证是肝脏储备功能良好的中国肝癌分期(China liver cancer staging, CNLC) Ia 期、Ib 期和 IIa 期肝癌[4]。对于 CNLC-IIb 期和 IIIa 期肝癌病人, 在多数情况下手术切除疗效并不优于非手术治疗。然而我国大多数肝癌病人在初诊时已属于中晚期(CNLC-IIb 期、IIIa 期和 IIIb 期)。根据 BRIDGE 研究的调查结果显示, 我国 64%的肝癌病人在初诊时即为 CNLC-II 和 III 期(巴塞罗那肝癌临床分期(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)-B 期和 C 期) [5], 中位生存期为 2 年左右[2] [4]。绝大多数中晚期病人已不宜首选手术切除, 而应接受以非手术局部治疗和系统治疗为主的治疗。即使经过严格选择的少数中晚期病人接受手术切除, 其疗效可能超过非手术治疗。但总体而言, 术后短期复发率较高, 多数病人术后生存不理想。

近年来以局部治疗和系统治疗为代表的非手术治疗快速发展, 为中晚期肝癌患者带来了更多更好的治疗选择。局部治疗主要包括肝动脉灌注化疗(Hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)、经动脉化疗栓塞术(Transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、放射治疗(简称放疗)、射频消融、微波消融、无水乙醇注射治疗、高强度超声聚焦消融、冷冻治疗、激光消融、不可逆电穿孔等。系统治疗主要包括靶向治疗、免疫治疗、中医中药治疗、抗病毒及保肝治疗等[4]。近年来 HAIC 在缩小肿瘤、控制癌栓方面获得较以往更好的效果, 病人生存也得到改善。现主要就近年来相关文献报道, 对 HAIC 为核心的联合治疗在中晚期肝癌中的研究进展进行总结。

2. HAIC 的化疗方案

HAIC 主要通过外科肝动脉置管或血管内介入技术,进行肝动脉插管完成化疗药物的灌注。与全身化疗相比,在肝动脉里灌注化疗药物能够增加肿瘤组织局部药物的浓度,同时减少化疗药物在其他器官的分布,从而产生较强的抗肿瘤作用且降低全身副反应。目前 HAIC 的化疗方案主要采用 FOLFOX4 方案及 FOLFOX 改良方案。

在对 HAIC 的研究进展中,HAIC 采用的化疗方案在不断更新。HAIC 最早为日本学者报道,2002 年日本一项回顾性研究以低剂量顺铂联合 5-氟尿嘧啶(FP 方案)治疗伴门静脉癌栓的肝癌患者,48 例接受 HAIC 治疗的患者中,4 名和 19 名患者分别表现出完全缓解和部分缓解(客观反应率 = 48%)。1、2、3 和 5 年累积生存率分别为 45%、31%、25%和 11%。23 名反应者和 25 名无反应者的中位生存期分别为 31.6 个月和 5.4 个月[6]。后续的报道中,以顺铂/5-氟尿嘧啶为基础的方案是 HAIC 常用方案,以顺铂为基础的 HAIC 化疗方案也被日本肝癌指南推荐为伴静脉癌栓肝癌的标准治疗[7]。2013 年一项亚太多中心随机对照研究对比了奥沙利铂/亚叶酸钙/5-氟尿嘧啶(FOLFOX4 方案)全身化疗与多柔比星治疗晚期肝癌病人的疗效与安全性,研究结果显示,FOLFOX4 方案全身化疗能够延长病人中位无进展生存期以及提高反应率,两组中位无进展生存期分别为 2.93 个月、1.77 个月($P < 0.001$);中位无进展生存期分别为 8.15%、2.67% ($P = 0.02$)。并且在我国病人的亚组分析中 FOLFOX4 方案显示出明显的生存获益(中位总生存期 5.9 vs 4.3 个月, $P = 0.0281$) [8]。因此,FOLFOX4 方案已纳入了我国《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》,同时 FOLFOX4 方案也是该诊疗规范推荐的一线系统治疗方案[4]。

近年来国内研究者对 HAIC 的化疗方案进行了改进,并经研究证实以奥沙利铂为基础 FOLFOX 方案的 HAIC 用于治疗中晚期肝癌可明显提高肿瘤反应率和延长患者生存期,且安全可行。在 2018 年国内报道的一项前瞻性研究中,纳入了 412 名晚期肝细胞癌患者,有 232 名接受了索拉非尼治疗,180 名接受了 FOLFOX-HAIC 治疗。FOLFOX-HAIC 组的中位无进展生存期和总生存期显著长于索拉非尼组($P < 0.001$)。并且在多变量分析中,FOLFOX-HAIC 治疗是无进展生存期的独立影响因素[9]。所以 HAIC 的 FOLFOX 改良方案在国内也经常使用。

3. HAIC 的优势与不足

HAIC 作为一种局部治疗方式,用于治疗无法切除的巨大肝癌比 TACE 更有优势。在一项前瞻性研究中,招募了 79 名无法切除的巨大肝癌患者,HAIC 组 38 名,TACE 组 41 名。HAIC 组的部分缓解率和疾病控制率均高于 TACE 组(52.6% vs 9.8%, $P < 0.001$; 83.8% vs 52.5%, $P = 0.004$),HAIC 组和 TACE 组的中位疾病进展时间分别为 5.87 和 3.6 个月($P = 0.015$)。HAIC 组 3~4 级不良事件(Adverse event, AE)和严重不良事件(Serious adverse event, SAE)的比例低于 TACE 组(3~4 级 AE: 13 vs 27, $P = 0.007$; SAE: 6 vs 15, $P = 0.044$)。此研究得出 HAIC 在治疗无法切除的巨大肝癌时反应比 TACE 明显更好,毒性更小[10]。而且近年来肝癌的转化治疗逐渐被大家重视[11],上述研究中 HAIC 组比 TACE 组有更多的患者转化治疗成功,后续进行了切除术(10 vs 3, $P = 0.033$)。相比于 TACE 而言,HAIC 采用持续给药方式,一方面明显增加了化疗药物的总剂量,延长了高浓度化疗药物的作用时间,可取得更好的缩瘤效果;另一方面由于不使用栓塞剂,杜绝了栓塞综合征及异位栓塞等不良事件的发生。

HAIC 在治疗伴门静脉癌栓的中晚期肝癌时取得的疗效更为显著。在 19 年韩国的一篇报道中,73 名伴有门静脉癌栓的晚期肝癌患者接受了索拉非尼($n = 35$)或 HAIC ($n = 38$)治疗。HAIC 组的疾病进展时间比索拉非尼组长(2.1 vs 6.2 个月, $P = 0.006$),疾病控制率也优于索拉非尼组(37% vs 76%, $P = 0.001$) [12]。在另一项类似对照研究中也得出,HAIC 组的中位总生存期和进展时间显著长于索拉非尼组(14.9 vs 7.2

个月, $P = 0.012$; 4.4 vs 2.7 个月, $P = 0.010$), 客观缓解率也高于索拉非尼组(27.6% vs 3.4%, $P = 0.001$) [13]。现有的研究表明, 对于伴有有门静脉癌栓的晚期肝癌, HAIC 比索拉非尼疾病控制率更高、生存期更长[12] [13] [14]。

由于 HAIC 对肝癌的治疗效果依赖于肿瘤中的化疗药物浓度, 所以为了提高疗效, 我们通常需要通过行肝动脉造影并置管于当时肿瘤主要负荷的供血动脉, 更准确地实时调整给药部位, 提高主要肿瘤中化疗药物的浓度。HAIC 是通过肝动脉路径进行灌注化疗, 对于肿瘤负荷集中在肝内或合并门静脉癌栓疗效较好。但 HAIC 对治疗负荷不集中在肝内、有肝外转移的肝癌可能疗效欠佳。目前肝癌的治疗趋势以联合治疗为主, 所以探讨 HAIC 为核心的联合治疗在中晚期肝癌中的作用或许能扩大 HAIC 相关治疗的适应症及疗效, 使更多中晚期肝癌患者获益。

4. HAIC 联合靶向治疗

近年来, 肝癌的分子靶向治疗成为研究热点。随着研究的深入, 已发现多种新型分子靶向药物能改善中晚期肝癌患者的预后: 血管生成抑制剂类分子靶向治疗药物如贝伐单抗、沙利度胺、恩度, EGFR 抑制剂类药物如拉帕替尼、西妥昔单抗, 多激酶抑制剂类药物如索拉非尼、舒尼替尼、瑞格非尼, mTOR 抑制剂类药物如依维莫司等[15] [16]。靶向治疗药物种类繁多, 多种分子靶向药物均能改善中晚期肝癌患者的预后, 因此 HAIC 联合靶向治疗在中晚期肝癌中的作用是值得深入探讨的。

2010 年 Poggi 等通过一项前瞻性研究评估西妥昔单抗联合顺铂和 5-氟尿嘧啶肝动脉灌注化疗对晚期肝细胞癌患者的安全性和可行性, 12 名患者接受为期 2 天的西妥昔单抗联合顺铂和 5-氟尿嘧啶肝动脉灌注化疗, 每 14 天重复一个周期。平均治疗四个月后, 计算机断层扫描显示 5 例部分缓解、5 例疾病稳定和 2 例疾病进展[17]。该研究初步证实了 HAIC 联合靶向治疗在晚期肝细胞癌的治疗中具有一定的疗效。

随着肝癌系统治疗的快速发展, HAIC 联合靶向治疗在肝癌治疗中显示出更可喜的效果, 尤其用于合并门静脉癌栓的晚期肝癌患者。一项日本的回顾性研究中纳入了 38 名合并门静脉癌栓的晚期肝癌患者, 20 名患者接受了 HAIC, 18 名患者接受了索拉非尼联合 HAIC。在 Child-Pugh A 级的患者中, 索拉非尼联合 HAIC 组的中位生存时间(315 天)显著长于 HAIC 组(197 天), Child-Pugh B 级的患者中两组间无显著差异(234 天和 228 天)。HAIC 组里 Child-Pugh A 级的患者部分缓解率为 16.7%, Child-Pugh B 级的患者部分缓解率为 21.4%。索拉非尼联合 HAIC 组里 A 级和 B 级的部分缓解率分别为 63.8%和 42.9%。该研究证实了在合并门静脉癌栓的晚期肝癌的治疗中, 索拉非尼治疗联合 HAIC 治疗相比单独 HAIC 治疗能显著提高其中 Child-Pugh A 级患者的生存率和反应率[18]。另一项前瞻性随机临床试验研究结果表明, 在合并门静脉癌栓的肝细胞癌治疗中, FOLFOX-HAIC 联合索拉非尼比单独使用索拉非尼中位总生存期更长(13.37 vs 7.13 个月, $P < 0.01$), 反应率更高(51 [40.8%] vs 3 [2.46%], $P < 0.01$), 中位无进展生存期更长(7.03 vs 2.60 个月, $P < 0.01$) [19]。所以, 与索拉非尼单药相比, HAIC 联合索拉非尼显著提高了合并门静脉癌栓的肝癌患者的总生存期。

上述研究表明, HAIC 联合索拉非尼在治疗合并门静脉癌栓的中晚期肝癌的患者时疗效较好。但与其余靶向治疗药物的联合治疗报道较少, 亟待更多的前瞻性研究来证实 HAIC 联合靶向治疗更能改善中晚期肝癌患者的预后。

5. HAIC 联合免疫治疗

免疫治疗被认为是治疗中晚期肝癌患者的一种有效方法, 为肝癌患者带来新希望。免疫治疗通过增强细胞或体液免疫, 激活肿瘤特异性免疫反应并打破宿主免疫耐受状态, 从而达到控制和清除肿瘤的目的。目前常用的免疫治疗方法有免疫检查点抑制剂治疗、靶向肝癌的肿瘤相关抗原的抗体治疗、嵌合抗

原受体 T 细胞免疫治疗、肿瘤疫苗治疗和免疫联合治疗[15] [20]。在临床中,单一的免疫方法对于中晚期肝癌可能无法获得满意的疗效,将免疫治疗与其他局部或系统治疗策略相结合可提高治疗有效率,也给我们 HAIC 联合免疫治疗带来了新的思路。

在 2021 年报道的一项回顾性研究中,纳入了 157 例肝癌患者,仑伐替尼、特瑞普利单抗联合 HAIC 治疗组(LeToHAIC 组) 71 例,仑伐替尼组 86 例。LeToHAIC 组的无进展生存期更长(11.1 vs 5.1 个月, $P < 0.001$),总生存期更长(未达到 vs 11 个月, $P < 0.001$),客观缓解率更高(修正后 RECIST: 67.6% vs 16.3%, $P < 0.001$),均优于仑伐替尼组。此外,LeToHAIC 组中 14.1%和 21.1%的患者分别实现了所有病灶的完全缓解和肝内病灶的完全缓解。此研究得出,与单独使用仑伐替尼相比,仑伐替尼、特瑞普利单抗联合 HAIC 可能提高晚期肝癌患者的生存率[21]。但此研究中 HAIC 治疗并不是独立影响因素,需要进一步研究证实 HAIC 联合免疫治疗的有效性。在 2021 年报道的另一项多中心的回顾性研究中,纳入了 118 名患者,特瑞普利单抗联合 HAIC 组(TorHAIC 组) 53 名,仑伐替尼组 65 名。结果显示 TorHAIC 组的中位无进展生存期更长(9.3 vs 4.8 个月, $P = 0.006$),总生存期更长(17.13 vs 10.1 个月, $P = 0.005$),疾病控制率更高(86.8% vs 69.2%, $P = 0.002$),反应率更高(47.2% vs 9.2%, $P < 0.001$),均优于仑伐替尼组。在倾向评分匹配的队列(47 对)中, TorHAIC 组的结果也优于仑伐替尼组($P < 0.05$) [22]。由此研究可见,HAIC 联合特瑞普利单抗治疗晚期肝癌患者是有效的。

目前的研究表明,HAIC 联合靶向治疗在治疗中晚期肝癌中是有效的,可提高晚期肝癌患者的生存率。但目前关于免疫治疗机制的研究仍不够透彻,肿瘤微环境、肠道微生物群和肝癌基因组特征等均可影响免疫治疗的效果。HAIC 联合免疫治疗的具体疗效还需更多的临床实验来证实。

6. HAIC 联合放疗

放疗分为外放疗和内放疗。外放疗是利用放疗设备产生的射线(光子或粒子)从体外对肿瘤照射。内放疗是利用放射性核素,经机体管道或通过针道植入肿瘤内。随着局部精确放疗技术的发展,高效率、高精度放疗已成为肝癌主流治疗手段,得到了肝癌治疗相关学会的认可。早在 2007 年,日本研究者在一组门静脉主干或一级分支癌栓的病人中,比较了放疗序贯手术治疗和直接手术治疗的疗效,放疗仅针对癌栓,放疗剂量 30~36 Gy/10~12 次,手术在放疗后 2 周内进行。手术后病理学结果显示:放疗序贯手术组 83.3% (5/6)病人门静脉主干癌栓达到病理完全坏死。放疗序贯手术组的 5 年生存率为 34.8%,单纯手术组为 13.1% ($P = 0.0359$) [23]。后续的多项研究也证实了放疗在治疗门静脉癌栓的疗效显著。

在前文我们也提到了 HAIC 在治疗合并门静脉癌栓的肝癌患者时有较好疗效,所以 HAIC 联合放疗在合并门静脉癌栓的中晚期肝癌的治疗效果值得我们评估。在日本的一项回顾性研究中,纳入 108 例主干或第一分支门静脉癌栓且 Child-Pugh ≤ 7 的肝癌患者,68 人接受了肝动脉灌注化疗联合放疗(HAIC + RT),40 人接受了索拉非尼。然后通过病例对照匹配将患者分配到 HAIC + RT 组($n = 36$)和索拉非尼组($n = 36$)。结果得出 HAIC+RT 组的中位总生存期、无进展生存期和进展后生存期明显长于索拉非尼组(9.9 vs 5.3 个月, $P = 0.002$; 3.9 vs 2.1 个月, $P = 0.048$; 3.7 vs 1.9 个月, $P = 0.02$)。多变量分析确定 HAIC + RT ($p = 0.01$)是总生存期的重要且独立的决定因素。研究得出,在治疗合并门静脉癌栓的晚期肝癌患者中,接受 HAIC + RT 治疗的患者的生存期明显长于接受索拉非尼治疗的患者[24]。另一项回顾性研究的结果也显示,BCLC-C 期病人采用放疗联合 HAIC 的方法,切除转化率为 10.7% (68/637),肝移植转化率 2.5% (16/637),手术与非手术的病人的中位生存期分别为 103.8 vs 11.4 个月($P < 0.01$),放疗剂量 > 72 Gy 组的病人转化治疗成功率更高[25]。

因此,对于合并门静脉癌栓的中晚期肝癌患者,HAIC 联合放疗是可以考虑的一种治疗方案。在肝癌降期及转化治疗方面,此方案能获得更高的转化切除率。针对肝癌治疗的放疗方式比较多样,探寻一种

与 HAIC 联合最佳的放疗方式，会对将来中晚期肝癌及肝癌转化治疗的指导有重要意义。

7. 展望

综上所述，HAIC 联合靶向治疗、免疫治疗或放疗在治疗中晚期肝癌时是有效的，可提高中晚期肝癌患者的生存率。以 HAIC 为核心的联合治疗首选适应症仍是合并门静脉癌栓的中晚期肝癌患者。对于有肝外转移的晚期肝癌、肝癌降期治疗及转化治疗方面，HAIC 为核心的联合治疗是一种可以考虑的选择。

虽然目前以 HAIC 为核心的联合治疗在中晚期肝癌中的作用缺乏大型随机对照研究，但相信随着技术的发展和适应人群的相关研究取得进展，相信 HAIC 为核心的联合治疗将在中晚期肝癌病人的治疗中发挥越来越重要的作用，使更多肝癌病人获得高质量的长期生存。也期待在未来基于 HAIC 有更多、更好的治疗方式被研究和发现，并用于治疗中晚期肝癌患者，更好地造福于患者。

基金项目

国家自然科学基金面上项目(编号：81871608)。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Forner, A., Reig, M. and Bruix J. (2018) Hepatocellular Carcinoma. *Lancet*, **391**, 1301-1314. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2)
- [3] Yang, J.D., Hainaut, P., Gores, G.J., Amadou, A., Plymoth, A. and Roberts, L.R. (2019) A Global View of Hepatocellular Carcinoma: Trends, Risk, Prevention and Management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 589-604. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0186-y>
- [4] Zhou, J., Sun, H., Wang, Z., Cong, W., Wang, J., Zeng, M., *et al.* (2020) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma (2019 Edition). *Liver Cancer*, **9**, 682-720. <https://doi.org/10.1159/000509424>
- [5] Park, J.W., Chen, M., Colombo, M., *et al.* (2015) Global Patterns of Hepatocellular Carcinoma Management from Diagnosis to Death: The BRIDGE Study. *Liver International*, **35**, 2155-2166. <https://doi.org/10.1111/liv.12818>
- [6] Ando, E., Tanaka, M., Yamashita, F., Kuromatsu, R., Yutani, S., Fukumori, K., *et al.* (2002) Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis: Analysis of 48 Cases. *Cancer*, **95**, 588-595. <https://doi.org/10.1002/cncr.10694>
- [7] Kudo, M., Matsui, O., Iijima, H., Kadoya, M., Imai, Y., *et al.* (2014) JSH Consensus-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma: 2014 Update By the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer*, **3**, 458-468. <https://doi.org/10.1159/000343875>
- [8] Qin, S., Bai, Y., Lim, H.Y., Thongprasert, S., Chao, Y., Fan, J., *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>
- [9] Lyu, N., Kong, Y., Mu, L., Lin, Y., Li, J., Liu, Y., *et al.* (2018) Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin Plus Fluorouracil/leucovorin vs. Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **69**, 60-69. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.02.008>
- [10] He, M.K., Le, Y., Li, Q.J., Yu, Z.S., Li, S.H., Wei, W., *et al.* (2017) Hepatic Artery Infusion Chemotherapy Using MFOLFOX versus Transarterial Chemoembolization for Massive Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Non-Randomized Study. *Chinese Journal of Cancer*, **36**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1186/s40880-017-0251-2>
- [11] 中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组. 肝癌转化治疗中国专家共识(2021 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(6): 618-632.
- [12] Ahn, Y.E., Suh, S.J., Yim, H.J., Seo, Y.S., Yoon, E.L., Kim, T.H., *et al.* (2021) Comparison of Sorafenib versus Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy-Based Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis. *Gut Liver*, **15**, 284-294. <https://doi.org/10.5009/gnl19367>
- [13] Choi, J.H., Chung, W.J., Bae, S.H., Song, D.S., Song, M.J., Kim, Y.S., *et al.* (2018) Randomized, Prospective, Com-

- parative Study On the Effects and Safety of Sorafenib Vs. Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **82**, 469-478. <https://doi.org/10.1007/s00280-018-3638-0>
- [14] Abdelmaksoud, A.H.K., Abdelaziz, A.O., Nabeel, M.M., Hamza, I., Elbaz, T.M., Shousha, H.I., *et al.* (2021) Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy in the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Thrombosis: A Case-Control Study. *Clinical Radiology*, **76**, 709.E1-709.E6. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2021.03.022>
- [15] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会, 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 北京医学会外科学分会肝脏学组, 等. 基于免疫联合靶向方案的晚期肝细胞癌转化治疗中国专家共识(2021 版) [J]. 肝癌电子杂志, 2021, 8(2): 6-15.
- [16] 李建基, 杨哲, 黄赞松. 原发性肝癌分子靶向治疗基础与临床研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(10): 643-650.
- [17] Poggi, G., Montagna, B., Melchiorre, F., Quaretti, P., Delmonte, A., Riccardi, A., *et al.* (2011) Hepatic Intra-Arterial Cetuximab in Combination with 5-Fluorouracil and Cisplatin as Salvage Treatment for Sorafenib-Refractory Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Research*, **31**, 3927-3933.
- [18] Nagai, H., Mukozu, T., Ogino, Y.U., Matsui, D., Matsui, T., Wakui, N., *et al.* (2015) Sorafenib and Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus. *Anticancer Research*, **35**, 2269-2277.
- [19] He, M., Li, Q., Zou, R., Shen, J., Fang, W., Tan, G., *et al.* (2019) Sorafenib Plus Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin vs Sorafenib Alone for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Invasion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **5**, 953-960. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0250>
- [20] 都亚薇, 张宁宁, 陆伟. 肝癌免疫治疗的研究现状及展望[J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(5):393-398.
- [21] He, M.K., Liang, R.B., Zhao, Y., Xu, Y.J., Chen, H.W., Zhou, Y.M., *et al.* (2021) Lenvatinib, Toripalimab, Plus Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy versus Lenvatinib Alone for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **13**, Article ID: 17588359211002720. <https://doi.org/10.1177/17588359211002720>
- [22] Xu, Y.J., Lai, Z.C., He, M.K., Bu, X.Y., Chen, H.W., Zhou, Y.M., *et al.* (2021) Toripalimab Combined with Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy versus Lenvatinib for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **20**, Article ID: 15330338211063848. <https://doi.org/10.1177/15330338211063848>
- [23] Kamiyama, T., Nakanishi, K., Yokoo, H., Tahara, M., Nakagawa, T., Kamachi, H., *et al.* (2007) Efficacy of Preoperative Radiotherapy to Portal Vein Tumor Thrombus in the Main Trunk or First Branch in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Clinical Oncology*, **12**, 363-368. <https://doi.org/10.1007/s10147-007-0701-y>
- [24] Kodama, K., Kawaoka, T., Aikata, H., Uchikawa, S., Nishida, Y., Inagaki, Y., *et al.* (2018) Comparison of Outcome of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Combined with Radiotherapy and Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients with Major Portal Vein Tumor Thrombosis. *Oncology*, **94**, 215-222. <https://doi.org/10.1159/000486483>
- [25] Byun, H.K., Kim, H.J., Im, Y.R., Kim, D.Y., Han, K.H. and Seong, J. (2019) Dose Escalation by Intensity Modulated Radiotherapy in Liver-Directed Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced BCLC Stage C Hepatocellular Carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*, **133**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.12.025>