



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.07.015
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.07.015
China Journal of General Surgery, 2024, 33(7):1162-1171.

· 文献综述 ·

动脉灌注化疗联合全身性药物治疗中晚期肝细胞癌的应用与思考

姜树森¹, 谭李军², 李顺刚¹, 姚红兵¹

(桂林医学院第二附属医院 1. 肝胆胰外科 2. 护理部, 广西 桂林 541199)

摘要

中晚期肝细胞癌 (HCC) 治疗领域正迎来一场前沿探索, 旨在超越传统范畴, 引领医学向更为精准、个性化的方向迈进。分子靶向治疗的引入为这一领域注入了新的活力, 治疗策略得到了革新, 通过作用于肿瘤细胞的特定位点, 成功提升了患者的生存质量。在这股变革浪潮中, 肝动脉灌注化疗 (HAIC) 作为重要的局部治疗方式备受关注, 其与靶向药物的联合应用更是有望实现协同效应, 为晚期 HCC 患者带来更为显著的治疗效果。HAIC 联合索拉非尼治疗在改善晚期 HCC 患者生存期方面表现出了显著的潜力, 特别对于门静脉侵犯型患者的疗效更为显著。然而, 随之而来的不良事件也是不可忽视的挑战。类似地, HAIC 联合仑伐替尼在晚期 HCC 治疗中也表现出良好的生存效益和不良反应的耐受性, 但相关的临床研究尚显不足。总体而言, HAIC 联合靶向药物治疗的临床疗效及安全性需要更多的高质量证据支持。与此同时, 免疫疗法的兴起成为了当前治疗领域的焦点之一, 通过激活机体免疫反应, 克服肿瘤免疫耐受状态, 为晚期 HCC 的治疗带来了新的希望。HAIC 联合免疫抑制剂在治疗晚期 HCC 中展现出了优越的疗效, 同时在 HCC 转化治疗中也具有重要地位。此外, HAIC 联合靶免治疗不仅在肿瘤缩小率和手术转化率方面表现出了显著的优势, 而且被国内专家一致推崇为伴有门静脉癌栓 HCC 患者的重要治疗手段。尽管如此, HAIC 联合治疗仍面临着一系列挑战: 如何选取优势人群、掌握治疗时机、确定最佳治疗方案以及管理不良反应等, 尚待进一步探究。因此, 本文旨在详细阐述 HAIC 联合全身性药物治疗中晚期 HCC 的研究进展, 以期治疗方案优化提供有益参考。

关键词

癌, 肝细胞; 局部灌注; 药物疗法, 联合; 综述

中图分类号: R735.7

Arterial perfusion chemotherapy combined with systemic drugs in the treatment of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: applications and considerations

JIANG Shusen¹, TAN Lijun², LI Shungang¹, YAO Hongbing¹

(1. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery 2. Department of Nursing, the Second Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541199, China)

基金项目: 广西壮族自治区医疗卫生适宜技术开发与推广应用基金资助项目 (S2021011); 广西壮族自治区医疗卫生重点培育学科建设基金资助项目 (桂卫科教发[2021]8号); 广西壮族自治区卫生健康委自筹经费科研课题基金资助项目 (Z-C20231010); 广西壮族自治区研究生教育创新计划基金资助项目 (JGY2023201)。

收稿日期: 2024-03-26; **修订日期:** 2024-07-08。

作者简介: 姜树森, 桂林医学院第二附属医院硕士研究生, 主要从事肝胆胰疾病临床方面的研究。

通信作者: 谭李军, Email: efyhulibu@163.com; 姚红兵, Email: 13737712516@163.com

Abstract

The field of treatment for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) is witnessing a cutting-edge exploration aimed at surpassing traditional boundaries and leading medicine towards more precise and personalized directions. The introduction of molecular targeted therapy has injected new vitality into this field, revolutionizing treatment strategies by acting on specific sites of tumor cells, successfully improving patients' quality of life. Amidst this wave of transformation, hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) has gained significant attention as an important local treatment approach. Its combined application with targeted drugs is expected to achieve synergistic effects, bringing more significant therapeutic outcomes for patients with advanced HCC. HAIC combined with sorafenib has shown significant potential in improving survival rates for patients with advanced HCC, particularly for those with portal vein invasion. However, the accompanying adverse events are challenges that cannot be ignored. Similarly, HAIC combined with lenvatinib has also shown good survival benefits and tolerability of adverse reactions in the treatment of advanced HCC, but related clinical studies are still insufficient. Overall, the clinical efficacy and safety of HAIC combined with targeted drug therapy require more high-quality evidence to support. Meanwhile, the rise of immunotherapy has become one of the focal points in the current treatment field, offering new hope for the treatment of advanced HCC by overcoming tumor immune tolerance through activating the body's immune response. HAIC combined with immune inhibitors has demonstrated superior efficacy in the treatment of advanced HCC and holds a significant position in HCC conversion therapy. Moreover, HAIC combined with targeted therapy not only shows remarkable advantages in tumor reduction and surgical conversion rates but is also unanimously recommended by domestic experts as an important treatment method for HCC patients with portal vein tumor thrombus. Despite this, HAIC combined therapy still faces a series of challenges, including how to select the dominant population, grasp the timing of treatment, determine the best treatment plan, and manage adverse reactions, which still need further exploration. Therefore, this paper aims to elaborate on the research progress of HAIC combined with systemic drugs for intermediate to advanced HCC, in order to provide useful references for the optimization of treatment plans.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Regional Perfusion; Drug Therapy, Combination; Review

CLC number: R735.7

肝脏恶性肿瘤是全球医学领域的一项巨大挑战,对人类生命健康构成严重威胁^[1]。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)作为原发性肝癌中最普遍的亚型,占总数的75%~85%^[2]。由于肝癌诊断常较晚,且现有治疗手段有限,患者预后仍不容乐观,亟需探索潜在且有效的治疗策略,以改善患者远期生存状况。目前,经肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)等介入手段是中晚期肝癌主要的局部治疗方法,在缩小肿瘤、控制癌栓以及改善生存状况等方面发挥巨大作用^[3]。与TACE相比,HAIC向肿瘤持续灌注化疗药物,避免了首过效应,构成了区域药物浓度高和全身不良反应小的优越全身化

疗特征。该方式无需大量栓塞颗粒进行栓塞,降低了治疗不良事件的发生风险^[4]。一项针对大肝癌(≥ 7 cm)的III期随机实验^[5]显示,相较于TACE,HAIC显著提高了患者的总生存期(overall survival, OS)(中位OS: 23.1个月 vs. 16.1个月, $P < 0.001$)。HAIC因其独特的优势而备受关注,并且部分亚洲地区已将HAIC纳入相关诊疗指南及专家共识^[6-7]。近年来,随着新兴药物的研发与应用,系统性疗法,尤其是以分子靶向治疗和免疫治疗为主,在中晚期肝癌治疗中取得重大突破。巴塞罗那临床肝癌(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)分期建议:对于BCLC B期HCC患者,尤其是伴有广泛性肝脏受累患者,推荐首选全身性药物治疗^[8]。但由于肝癌具有高度异质性与复杂耐药性,单一药物

治疗往往难以全面控制肿瘤进展，故局部联合系统治疗和靶向治疗等联合治疗模式日益在临床上广泛应用。随着时间的推移，HAIC联合全身性药物治疗的优势不断被证实^[3,9]，其在疗效和安全性方面表现出色，且不断有新的联合治疗策略涌现。然而，目前仍缺乏统一的联合标准，如何选择最优的联合治疗策略以提高患者预后仍是临床实践中的重大挑战。因此，本文旨在阐述HAIC联合全身性药物治疗中晚期HCC的研究进展，探讨其在临床应用中的前景和优势，为最优治疗方案的选择与优化提供思路，从而更好地指导临床实践。

1 HAIC联合分子靶向药物治疗

分子靶向治疗已被确定为一种有效的癌症治疗策略，与传统疗法相比，它以更具体的方式摧毁癌细胞、减少对正常组织的损害，同时提高了患者的安全性和耐受性。靶向药物通过作用于特定靶点来阻断血管生成，并针对多种促进肿瘤生长的激酶，发挥双重抗肿瘤作用。由于肿瘤的异质性、信号通路变化和治疗耐药性，联合治疗比单一药物治疗更具益处，能够降低药物耐药性和毒性可能性，必将成为未来的发展趋势。此外，靶向药物的应用有望改善肿瘤血管通透性和肿瘤间质压力，从而改善输注化疗药物的分布并增强HAIC的疗效^[10]。

1.1 索拉非尼

索拉非尼作为关键靶向药物之一，自2008年获批以来，一直被视为晚期HCC的一线治疗标准^[11]。学者^[12]指出HAIC可有效降低肿瘤负荷，而索拉非尼在肿瘤负荷较低的患者中效果更佳。两者联合有望发挥协同抗肿瘤作用，但其疗效与药理毒副作用尚有争议。日本早期一项关于索拉非尼联合HAIC（顺铂）治疗的II期随机试验^[13]中，比较了单一索拉非尼与索拉非尼联合单次顺铂动脉输注的疗效。结果显示，联合治疗组的OS获得明显改善（10.6个月 vs. 8.7个月， $P=0.031$ ）。而日本SILIUS III期试验^[14]结果显示，相较于索拉非单一治疗，HAIC（顺铂+氟尿嘧啶）联合索拉非尼未能改善晚期HCC的中位OS（11.8个月 vs. 11.5个月， $P=0.955$ ）。不同之处在于，后者的研究对象不仅包括肝功能Child-Pugh A级，还涵盖了肝功能Child-Pugh B级7分患者。而近年我国学者基于FOLFOX

（奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶）方案的HAIC联合靶向药物治疗中晚期HCC显示出明显疗效。一项多中心随机临床试验^[12]结果显示，相较于索拉非尼，FOLFOX-HAIC联合索拉非尼能显著改善伴门静脉浸润HCC患者的中位OS（13.37个月 vs. 7.13个月， $P<0.001$ ）和总缓解率[根据实体瘤反应评估标准（RECIST1.1）：40.8% vs. 2.46%， $P<0.001$]。而11.2%患者基于改良实体瘤反应评估标准（mRECIST）实现了肝内病变的完全缓解。并且研究表明，无论肝外转移与否，HAIC联合索拉非尼治疗均可显著改善晚期HCC伴门静脉侵犯患者的OS。但联合组出现更频繁的3~4级不良事件，如中性粒细胞减少（9.68% vs. 2.48%）、血小板减少症（12.9% vs. 4.96%）和呕吐（6.45% vs. 0.83%）。另外，一项II期随机试验^[15]（NCT03009461）亦证实了索拉非尼联合HAIC（奥沙利铂+氟尿嘧啶）可明显改善伴主要门静脉癌栓HCC患者生存状况（中位OS：16.3个月 vs. 6.5个月）。

中山大学癌症中心主导的一项III期随机试验^[16]揭示，FOLFOX-HAIC联合索拉非尼治疗可在短时间内显著缩小肿瘤，促使降期发生，为根治性手术或消融提供了可能性。这一治疗策略被认为具有潜在的转化治疗效能，是一种有效的治疗选择。Regmi等^[17]的Meta分析结果提示，在肝功能Child-Pugh B级且甲胎蛋白（AFP）水平低于400 ng/mL的HCC患者中，索拉非尼+HAIC联合治疗可能带来最大的益处。这一发现为最佳治疗候选者的筛选和诊疗方案的选择提供了重要参考。另外，HAIC联合索拉非尼治疗的生存获益得到显著提升的同时，其不良事件发生率也随之增加^[18]。

目前，HAIC联合索拉非尼治疗晚期HCC已显示出显著的生存获益，且其引起的不良事件通常可以通过调整剂量或暂停治疗来管理。尽管全球尚未制定统一的HAIC治疗标准，但多项临床试验证据表明，HAIC联合索拉非尼适用于伴有门静脉侵犯的晚期HCC患者，甚至对于存在肝外转移的患者，也具有一定的治疗潜力，但仍需更多高质量证据进一步支撑。此外，未来的研究应进一步探索HAIC联合索拉非尼治疗的其他适用条件，以为不同病因和分期分型的HCC患者提供更加精准和有效的治疗策略。

1.2 仑伐替尼

仑伐替尼是另一种多激酶抑制剂，在索拉非

尼之后成功脱颖而出,并已广泛应用于临床一线治疗^[19]。研究^[20-21]表明,仑伐替尼在生存获益方面不亚于索拉非尼,且在OS和无进展生存期(progression-free survival, PFS)方面表现更为优越,同时具有更高的客观缓解率(objective response rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR),为晚期HCC患者的治疗提供了更为乐观的前景。

近期,一项探讨HAIC(改良版FOLFOX6)联合仑伐替尼治疗晚期HCC(伴门静脉侵犯、无肝外转移)疗效和安全性的研究^[22]显示,联合组和单一HAIC组的1、2、3年累计总生存率分别为63.6%、12.1%、3.0%与47.2%、11.8%、2.7%。132例中有96例(72.7%)检出1~2级不良事件,而3~4级不良事件发生率明显较低(7.3%)。于海东等^[23]在评估FOLFOX-HAIC联合仑伐替尼治疗BCLC B/C期HCC的疗效中发现,联合治疗组的中位OS显著延长(14个月 vs. 11个月, $P < 0.05$),进一步证实了该联合方案在延长HCC患者生存期方面的独特优势。另外,在日本多中心II期LEOPARD试验^[24]中,HAIC(顺铂)联合仑伐替尼治疗晚期HCC也展现了良好的生存效益和不良事件耐受性。基于mRECIST标准下的ORR达到64.7%,而根据RECIST 1.1标准的ORR为45.7%。主要的3~4级不良事件包括天门冬氨酸氨基转移酶升高(34%)、白细胞减少(22%)、丙氨酸氨基转移酶升高(19%)和高血压(11%),但多为暂时性。同时,最近发表的一项回顾性研究^[25]进一步验证了HAIC(顺铂)联合仑伐替尼治疗的获益性,其可明显改善晚期HCC患者的生存状况,并呈现可接受的毒性水平和耐受性。另外,在一项评估仑伐替尼联合HAIC(改良FOLFOX6)治疗BCLC C期HCC患者的疗效和安全性的回顾性研究^[26]中,联合治疗组的ORR更甚达到76.1%(mRECIST标准),且肿瘤控制效能卓越(DCR为93.5%),显示出该联合策略在疗效上的显著优势。尽管如此,目前有关HAIC联合仑伐替尼治疗的临床疗效及安全性尚缺乏充分的循证医学证据支持,大部分研究为回顾性设计,需要更多大型前瞻性研究来验证其临床应用的价值。

HAIC常用的化疗药物包括蒽环类、铂类和氟尿嘧啶类。然而,在联合靶向药物治疗中,HAIC的具体灌注方案在国内外存在显著差异,国外通

常采用顺铂为主的灌注方案,而国内则主要采用奥沙利铂为核心的FOLFOX-HAIC方案。其次,中国HCC的病因主要是乙型肝炎病毒感染,而西方国家的HCC则主要由丙型肝炎病毒感染和酒精性肝病等引起,这导致国内外研究对象在病因学上存在显著差异。因此,尽管不同HAIC联合靶向方案均显示出卓越疗效,但在不同患者亚群的适用性与获益性仍需进一步验证。

2 HAIC联合免疫疗法

近年来,免疫治疗已崭露头角,成为HCC治疗的关键研究领域。其机制包括诱导免疫应答、促进免疫原性、调节免疫应答、募集细胞毒性免疫细胞、刺激细胞毒性T细胞增殖、降低免疫耐受等形式^[27]。目前,针对程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)、程序性细胞死亡配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)等单药免疫疗法以及特异性免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)正受到广泛研究^[28]。免疫治疗通过阻断淋巴细胞和癌细胞之间的受体-配体相互作用,负调控肿瘤定向的免疫反应^[29]。尽管免疫疗法已显著提高HCC的治疗反应率,但大多数患者尚未从中获益。而对于肝外转移患者而言,单一的HAIC治疗效果依然有限。因此,在此背景下,引入抗PD-1/PD-L1治疗能够更全面地动员全身免疫应答,有望弥补HAIC的局限性^[30]。

一项回顾性研究^[30]指出,采用FOLFOX-HAIC联合PD-1抑制剂(纳武利尤单抗/帕博利珠单抗/特瑞普利单抗/信迪利单抗)治疗BCLC B/C期HCC患者,其中位OS(18.0个月 vs. 14.6个月, $P = 0.018$)、中位PFS(10.0个月 vs. 5.6个月, $P = 0.006$)以及DCR(mRESIST标准: 83% vs. 66%, $P = 0.006$)均优于单一HAIC。所有不良事件均被评估为轻度且可控,随访中未发生毒性相关死亡,证实了该联合疗法的良好耐受性和优越疗效。但对于存在主门静脉瘤栓或肝外转移的患者,采用HAIC联合PD-1抑制剂治疗未能取得生存获益。但在另一项涉及伴有主门静脉浸润或远处转移HCC患者的回顾性研究^[31]中却提出不同的见解。该研究发现,与仑伐替尼单药相比,特瑞普利单抗联合FOLFOX-HAIC

的中位 OS (17.13 个月 *vs.* 10.1 个月)、中位 PFS (9.3 个月 *vs.* 4.8 个月)、DCR (RECIST1.1 标准: 86.8% *vs.* 69.2%) 和 ORR (RECIST1.1 标准: 47.2% *vs.* 9.2%) 得到明显改善。Wu 等^[32]进一步证实, HAIC (多柔比星+顺铂) 联合 ICI 在门静脉癌栓 HCC 患者中能呈现更为显著的治疗反应。此外, 一项 II 期前瞻性试验^[33]揭示, FOLFOX-HAIC 结合信迪利单抗在潜在可切除的晚期 HCC 患者中表现出惊人的转化成功率 (65.4%) 和安全性, 为 HAIC 在转化治疗领域的应用提供了坚实的科学依据。

除 ICI 外, 其他免疫疗法也逐渐用于 HCC 的临床评估。卡度尼利单抗作为一项创新性的人源化抗 PD-1/CTLA-4 双特异性抗体, 实现同时阻断 PD-1 和 CTLA-4 通路的生物学效应, 并将毒性降至明显低于 PD-1 和 CTLA-4 联合疗法的水平, 免疫治疗的疗效与安全性获得显著提升^[34-35]。另外, HCC 的复发率一直较为显著, 多结节性病变是明确的高危因素之一。一项 II 期前瞻性研究^[36]初步证实, 卡度尼利单抗联合 FOLFOX-HAIC 新辅助治疗可切除的多结节性 CNLC Ib/IIa 期 HCC 具有良好的抗肿瘤活性和可控的安全性。嵌合抗原受体 T 细胞疗法是近年来备受关注的另一新型免疫治疗模式。该疗法通过设计和编码具备细胞外抗原识别结构域和细胞内免疫激活结构域的合成蛋白, 能够有效激发宿主的适应性免疫系统, 识别并消除恶性肿瘤, 从而实现精准的癌症靶向治疗^[37]。目前, 相关的 I 期临床试验 (如 NCT03993743、NCT04952272、NCT03941626 等) 正在积极开展。然而, 目前 HAIC 联合 ICI 的相关研究较为匮乏, 期待未来更多研究数据的补充。

针对晚期 HCC 患者, 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗是现行一线治疗方案之一。然而, 由于 HCC 患者常伴有门静脉高压症和食管静脉曲张, 该方案的应用增加了出血风险。因此, 寻找更安全且有效的治疗方案成为研究重点。在此背景下, 双免疫联合疗法取得了显著进展。近年, 在多中心 HIMALAYA III 期随机对照试验 (NCT03298451)^[38]中, 评估了度伐利尤单抗和曲美木单抗双免疫疗法在既往未接受系统治疗的晚期 HCC 患者中的疗效和安全性。研究显示, 与索拉非尼相比, 双免疫组显著改善患者的中位 OS (16.4 个月 *vs.* 13.7 个月), 且 3 年总生存率获得明显提高 (30.7% *vs.* 20.2%)。最近, 美国 ASCO 指南进

行重大更新^[39], 将度伐利尤单抗和曲美木单抗双免疫联合疗法推荐为晚期 HCC 患者的一线治疗标准之一, 为晚期 HCC 的治疗带来了新的希望。

3 HAIC 联合靶免治疗

近期, 专家共识^[40]已提出: HAIC 联合靶免治疗在中晚期 HCC 患者中初步显示出较高的肿瘤应答率, 以及更佳的生存率和转化治疗潜能。HAIC 联合靶免的“三联疗法”为转化治疗开启了全新的篇章, 使不可切除 HCC 患者重获根治性治疗的机会。一项真实世界研究^[41]揭示, 对于原发性不可切除的肝癌患者, HAIC 联合靶免治疗呈现出更显著的肿瘤缩小率和手术转化率。在保持副作用可控的前提下, 接受联合治疗并进行手术的患者展现了更为显著的生存改善。具体研究数据显示, 基于 mRECIST 标准评估下, DCR 高达 94.6%, 而 ORR 达到 54.1%; 成功手术转化组的中位 PFS 和中位 OS 分别为 28 个月和 30 个月。尽管有 97 例患者 (72%) 经历了 3~4 级不良事件, 但这些不良事件均得到有效控制, 其中疲劳、疼痛和发热是最为普遍的症状。近期, 一项前瞻性单臂 II 期研究^[42]充分评估了 HAIC 联合多纳非尼和 PD-1 抗体的治疗效果, 并取得了令人满意的结果。具体而言, 联合治疗的成功转化率高达 52.6% (10/19); 基于 mRECIST 标准的 ORR 达到 84.2% (95% CI=0.60~0.90), 其中 10.5% 的患者实现了完全缓解, 而 73.7% 的患者则取得了部分缓解; DCR 高达 94.7% (95% CI=0.74~0.99)。在肝癌群体中, HAIC 联合靶免治疗的卓越疗效凸显了该策略在转化治疗方面的远大前景, 为未来相似疗法的研发提供了强有力的推动^[43]。此外, 一项关于 HAIC 联合安罗替尼及派安普利单抗治疗晚期 HCC 的单臂前瞻性研究^[44]正在进行中, 结果令人期待。值得注意的是, HAIC 联合靶免治疗在临床应用中尚未得到广泛关注, 且总体的随访期相对较短。因此, 有必要进一步深入随访研究, 以确认该疗法的长期疗效和潜在副作用。

目前, 对于伴有门静脉癌栓的晚期 HCC 患者而言, 缺乏合理有效的治疗策略。近期, 国内专家已达成共识^[45], 并对 HAIC 联合靶免疗法提出关键的治疗建议: CNLC IIb 期 HCC, 具有肿瘤负荷大和边界不清的特征; CNLC IIIa 期 HCC, 伴有大静

脉癌栓;或CNLC IIIb期HCC,肿瘤主要局限于肝内的患者,均推荐采用HAIC联合靶向治疗。另外,最近的一项前瞻性单臂研究^[46](ChiCTR2100051714)发现,基于mRECIST标准下,HAIC联合多纳非尼和卡瑞利珠单抗治疗门脉癌栓HCC患者的ORR达到73.3%(11/15),其中13.3%的患者实现完全缓解,60.0%的患者取得部分缓解。研究表明HAIC联合靶向治疗是合并门脉癌栓HCC患者一种富有成效的疗法,为这一特定患者亚群提供了治疗的新方向。

此外,为了探究靶向治疗联合或不联合HAIC在HCC治疗中的有效性与安全性,Cao等^[47]发现,三联疗法组的中位PFS(12.5个月 vs. 7.8个月, $P=0.036$)和中位OS(31.6个月 vs. 14.6个月, $P<0.001$)显著超越了靶向组,但也伴随着更高不良事件发生率(94.3% vs. 75.4%, $P<0.001$)。该研究结果不仅深刻阐释了该联合治疗方案的卓越表现,同时突显了治疗过程中关注不良事件的紧迫性。另外,为了明确HAIC联合靶向治疗的最佳获益方案,笔者中心进行的一项回顾性研究^[48]中,深入探讨了FOLFOX-HAIC联合仑伐替尼和PD-1抑制剂(卡瑞利珠单抗)治疗BCLC B/C期HCC患者的临床疗效和安全性。研究显示,该联合方案安全有效,显著提高了中晚期HCC患者的中位OS(16.81个月 vs. 9.89个月)、DCR(86.25% vs. 65%)和中位PFS(15.69个月 vs. 10.31个月),为治疗方案的探索提供了有益参考。然而,鉴于当前HAIC联合靶向治疗的最佳实践尚未确立,迫切需要开展更为庞大的随机对照试验,深入探究治疗的敏感性、耐药性等关键问题,以进一步优化联合治疗策略。此外,在考虑多种药物联合治疗的同时,高昂的治疗费用也需谨慎权衡。

4 HAIC疗法的现状与挑战

近年来,中国学者标准化了FOLFOX方案在HAIC中的应用,显著提升了肝癌缓解率和患者生存时间,使得HAIC备受关注^[49]。尽管TACE是各大实践指南公认的中晚期HCC治疗标准之一,但HAIC和TACE之间的选择一直是肝癌治疗领域的争议焦点。实际上,HAIC和TACE拥有各自的优势以及相应适用人群,两者可以完成相互补充^[50]。在临床实践中,对于患有肿瘤主门静脉侵犯、肝

功能受损或全身治疗后病情晚期进展的患者,HAIC可作为一种有效的治疗选择。依据当前国内肝癌治疗规范,HAIC的使用条件涵盖以下几种情形:患者肝功能Child-Pugh A/B级,且根据美国东部肿瘤协作组体能评分标准评分为0~2;具体适用于:(1)CNLC IIb、IIIa和IIIb期患者;(2)CNLC Ib和IIa期患者,因各种原因无法接受手术治疗;(3)肝癌切除术后风险高、易复发的患者,可考虑进行辅助性HAIC治疗以预防复发^[51]。近来,国内专家一致认为,在术后病理学检查诊断微血管侵犯阳性的情况下,HAIC是一项强力推荐的辅助治疗选择,其证据等级为A^[52]。但全球范围内仍缺乏有力的证据支持HAIC作为标准方法的生存获益^[18]。

目前HAIC的相关研究主要以回顾性队列研究为主,且受到高质量证据和样本量的限制。其有效性和安全性在很大程度上依赖于临床经验,尤其是在东亚地区^[53]。未来仍需要更多的证据来确证。而且,研究结果的差异主要源于治疗设计和疗效评估标准的不同,其中RECIST 1.1标准和mRECIST标准的选择影响了疗效的判定^[54-55]。根据我国最新肝癌诊疗指南^[2]建议,针对不同治疗方案的患者,采用不同的评估标准:系统抗肿瘤治疗患者通常使用RECIST1.1标准进行评估;抗血管分子靶向治疗患者可联合考虑mRECIST标准;而接受ICIs治疗的患者,可以采用实体肿瘤免疫疗效评价标准。其次,当前HAIC技术治疗尚未形成标准化,不同技术的应用可能导致生存结果的差异。相关研究显示,相较于植入式输液港导管系统,在每个HAIC治疗周期前,采用重复导管插入术和数字减影血管造影在靶向输送方面表现更为可靠,有助于达到最佳治疗效果的目标^[53]。但HAIC技术是否直接影响生存仍需更多前瞻性研究来确认。

5 总结与展望

寻求新的有效治疗手段,采取合理的综合治疗策略,是提高中晚期HCC疗效的关键。尽管晚期HCC的治疗方法被重塑,但免疫调节疗法不可避免地导致免疫系统失衡和一系列不良事件,然而,由于HCC患者独特的肝脏免疫生物学和肝硬化、病毒性肝炎等基础肝病,不良事件的症状总是被掩盖或忽视,这对晚期肝癌患者安全使用ICIs

构成了重大挑战^[56]。另外，单靶点治疗虽然能暂时抑制某个信号通路，但其他通路的激活或上调可导致耐药或肿瘤复发进展。尽管目前已在HCC中发现了多个信号通路及基因变异，但大多数尚未转化成有效的治疗靶点，新型靶向药物的研发迫在眉睫。而HAIC作为中晚期HCC有效的局部治疗手段，其在临床实践中的应用日益普及，并已被日本肝病学会和欧洲肿瘤内科学会等权威指南重点推荐^[6, 16]。然而，依赖单一治疗方式往往难以达到理想的疗效，多学科联合治疗已成为肝癌治疗的主要趋势。

综上，HAIC联合分子靶向、ICIs或靶免药物治疗中晚期HCC呈现明显的疗效及可控的毒性副作用。尽管HAIC联合治疗展现出引人瞩目的治疗潜力，但需要更多大规模、高级别循证医学研究进一步支持。对于HAIC治疗领域的未来发展，不仅需要深入研究不同联合方案的疗效及毒性差异，还需进一步探讨联合治疗的最佳时机和顺序、药物剂量以及不良事件的预防和控制等关键问题，以明确更安全有效的治疗策略。另外，治疗标准化的推动对于患者长期预后的改善以及治疗策略的推广至关重要。其次，对患者进行深入个体化评估和分层管理是实现个体化治疗的关键步骤^[57]。此外，当前尚未探明可精准预测中晚期HCC患者预后和联合治疗效果的生物学指标。为此，亟须探寻更为敏感和特异的新型肿瘤标志物，以及更为精准有效的治疗靶点或通路，以推动HCC治疗领域的创新与突破。可以相信，在广泛的肝癌研究和临床试验的推动下，未来中晚期HCC的治疗效果将持续改善。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：姜树森完成论文选题与撰写；谭李军、姚红兵进行指导与审阅；李顺刚参与文献查阅。

参考文献

- [1] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584–590. doi: 10.1097/CM9.0000000000002108.
- [2] 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]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(4):475–530. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001.
- [3] 中国医师协会介入医师分会介入药物专业组. 原发性肝细胞癌经动脉内用药与联合用药中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(7): 785–801. doi: 10.3760/cma.j.cn112138-20230202-00049. Specialist Group of Interventional Drugs, Interventionalists Branch of Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on intra-arterial drug and combined drug administration for primary hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2023, 62(7): 785–801. doi: 10.3760/cma.j.cn112138-20230202-00049.
- [4] Zhang B, Huang B, Yang F, et al. High-risk hepatocellular carcinoma: hepatic arterial infusion chemotherapy versus transarterial chemoembolization[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2024, 11:651–663. doi:10.2147/JHC.S455953.
- [5] 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(2):150–160. doi:10.1200/JCO.21.00608.
- [6] Hasegawa K, Takemura N, Yamashita T, et al. Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: the Japan Society of Hepatology 2021 version (5th JSH-HCC Guidelines)[J]. *Hepatol Res*, 2023, 53(5):383–390. doi:10.1111/hepr.13892.
- [7] Liu J, Zhang J, Wang Y, et al. HAIC versus TACE for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(51):e32390. doi: 10.1097/MD.00000000000032390.
- [8] Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3):681–693. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.018.
- [9] Li Y, Liu W, Chen J, et al. Efficiency and safety of hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) combined with anti-PD1 therapy versus HAIC monotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter propensity score matching analysis[J]. *Cancer Med*, 2024, 13(1):e6836. doi:10.1002/cam4.6836.
- [10] Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: JSH consensus statements and recommendations 2021 update[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(3): 181–223. doi:10.1159/000514174.
- [11] Suresh D, Srinivas AN, Prashant A, et al. Therapeutic options in

- hepatocellular carcinoma: a comprehensive review[J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23(6):1901–1916. doi:10.1007/s10238-023-01014-3.
- [12] 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(7): 953–960. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0250.
- [13] Ikeda M, Shimizu S, Sato T, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: randomized phase trial[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(11):2090–2096. doi:10.1093/annonc/mdw323.
- [14] 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. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30078-5.
- [15] 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(2): 455–464. doi: 10.1148/radiol.211545.
- [16] Lyu N, Wang X, Li JB, et al. Arterial chemotherapy of oxaliplatin plus fluorouracil versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: a biomolecular exploratory, randomized, phase III trial (FOHAIC-1)[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(5):468–480. doi:10.1200/JCO.21.01963.
- [17] Regmi P, Hu HJ, Lv TR, et al. Efficacy and safety of sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Surg Oncol*, 2021, 39: 101663. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101663.
- [18] Kong S, Yu H, Wang H, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with sorafenib versus sorafenib alone for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2023, 16(6): 793–802. doi: 10.1007/s12328-023-01860-4.
- [19] Kudo M. All stages of hepatocellular carcinoma patients benefit from systemic therapy combined with locoregional therapy[J]. *Liver Cancer*, 2023, 12(5):395–404. doi:10.1159/000533493.
- [20] Hua X, Yin Z, Liang J, et al. Efficacy and safety comparison between Lenvatinib and Sorafenib in hepatocellular carcinoma treatment: a systematic review and meta-analysis of real-world study[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2024, 36(1):120–128. doi: 10.1097/MEG.0000000000002668.
- [21] Kudo M, Finn RS, Qin S, 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(10126): 1163–1173. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
- [22] Long F, Chen S, Li R, et al. Efficacy and safety of HAIC alone vs. HAIC combined with lenvatinib for treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2023, 40(5): 147. doi: 10.1007/s12032-023-02012-x.
- [23] 于海东, 郭应兴, 雷振武, 等. 肝动脉灌注化疗联合仑伐替尼治疗巴塞罗那临床肝癌B或C期肝细胞癌[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2024, 21(2): 70–74. doi: 10.13929/j.issn.1672-8475.2024.02.002.
- Yu HD, Guo YX, Lei ZW, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy combined with lenvatinib for treating Barcelona clinic liver cancer stage B or C hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Interventional Imaging and Therapy*, 2024, 21(2):70–74. doi:10.13929/j.issn.1672-8475.2024.02.002.
- [24] Ikeda M, Yamashita T, Ogasawara S, et al. Multicenter Phase II Trial of Lenvatinib plus Hepatic Intra-Arterial Infusion Chemotherapy with Cisplatin for Advanced Hepatocellular Carcinoma: leopard[J]. *Liver Cancer*, 2023, 13(2): 193–202. doi: 10.1159/000531820.
- [25] Yamamoto M, Terashima T, Yamashita T, et al. Lenvatinib plus hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(3_suppl):496. doi:10.1200/jco.2024.42.3_suppl.496.
- [26] Mai Q, Shi F, Chen X. Lenvatinib plus hepatic arterial infusion of modified FOLFOX regime(FOHAIC) in patients with BCLC stage C hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): e16000. doi:10.1200/jco.2022.40.16_suppl.e16000.
- [27] Ma YN, Jiang X, Song P, et al. Neoadjuvant therapies in resectable hepatocellular carcinoma: exploring strategies to improve prognosis[J]. *Biosci Trends*, 2024, 18(1): 21–41. doi: 10.5582/bst.2023.01436.
- [28] Wang L, Lin L, Zhou W. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization combined with lenvatinib and PD-1 inhibitor in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Pharmacol Ther*, 2024, 257: 108634. doi: 10.1016/j.pharmthera.2024.108634.
- [29] Tümen D, Heumann P, Gülow K, et al. Pathogenesis and current treatment strategies of hepatocellular carcinoma[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(12):3202. doi:10.3390/biomedicines10123202.
- [30] 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. doi:10.2147/JHC.S298538.
- [31] Xu YJ, Lai ZC, He MK, et al. Toripalimab combined with hepatic

- arterial infusion chemotherapy versus lenvatinib for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 15330338211063848. doi:10.1177/15330338211063848.
- [32] Wu JS, Hong TC, Wu HT, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy and immune checkpoint inhibitors, alone or in combination, in advanced hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion: a single-centre experience in Taiwan[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2023, 14(2): 849–862. doi: 10.21037/jgo-22-858.
- [33] Xu L, Zhang Y, Wang X, et al. Transarterial infusion chemotherapy (TAI) combined with Sintilimab in locally advanced, potentially resectable hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl):e16593. doi:10.1200/jco.2020.38.15_suppl.e16593.
- [34] Pang X, Huang Z, Zhong T, et al. Cadonilimab, a tetravalent PD-1/CTLA-4 bispecific antibody with trans-binding and enhanced target binding avidity[J]. *MAbs*, 2023, 15(1): 2180794. doi: 10.1080/19420862.2023.2180794.
- [35] Gao X, Xu N, Li Z, et al. Safety and antitumour activity of cadonilimab, an anti-PD-1/CTLA-4 bispecific antibody, for patients with advanced solid tumours (COMPASSION-03): a multicentre, open-label, phase 1b/2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(10): 1134–1146. doi:10.1016/S1470-2045(23)00411-4.
- [36] Tao P, Wei Y, Zhu G, et al. 187P Neoadjuvant cadonilimab (PD-1/CTLA-4 bispecific antibody) plus transhepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) for resectable multinodular CNLC Ib/IIa hepatocellular carcinoma (Car-Hero) [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1547–S1548. doi:10.1016/j.annonc.2023.10.766.
- [37] Koh B, Tan DJH, Lim WH, et al. Trial watch: immunotherapeutic strategies on the horizon for hepatocellular carcinoma[J]. *Oncoimmunology*, 2023, 12(1):2214478. doi:10.1080/2162402X.2023.2214478.
- [38] Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4_suppl):379. doi: 10.1200/jco.2022.40.4_suppl.379.
- [39] Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, et al. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(15):1830–1850. doi:10.1200/JCO.23.02745.
- [40] 中国医师协会肝癌专业委员会. 肝细胞癌全程管理中国专家共识(2023版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(7):824–842. doi: 10.3760/cma.j.cn115610-20230605-00261.
- Chinese Association of Liver Cancer of Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on the whole-course management of hepatocellular carcinoma (2023 edition) [J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2023, 22(7): 824–842. doi: 10.3760/cma.j.cn115610-20230605-00261.
- [41] Zhang W, Zhang K, Liu C, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy and molecularly targeted agents for advanced hepatocellular carcinoma: a real world study[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1127349. doi:10.3389/fimmu.2023.1127349.
- [42] Hong Z, Lei G, Song B, et al. Donafenib, anti-PD-1 antibodies, plus hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) as conversion therapy in patients with initially unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): a prospective, single-arm, phase 2 study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl):e16140. doi:10.1200/jco.2023.41.16_suppl.e16140.
- [43] Tan K, He X, Yuan H, et al. Evaluating tislelizumab, lenvatinib, and FOLFOX4-HAIC as a conversion therapy for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *iLIVER*, 2023, 2(3): 163–169. doi: 10.1016/j.iliver.2023.08.003.
- [44] Chen GR, Zhong T, Cai JH, et al. Anlotinib combined with penpulimab and hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC) in the first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(3_suppl): TPS579. doi: 10.1200/jco.2024.42.3_suppl.tps579.
- [45] 中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤学分会, 中国医疗保健国际交流促进会免疫学分会, 《靶免疫联合局部治疗中晚期肝细胞癌中国专家共识》协作组. 靶向免疫联合局部治疗中晚期肝细胞癌中国专家共识[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(12):2782–2792. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2023.12.006.
- Liver Oncology Branch, China Association for the Promotion of International Exchange in Healthcare; Immunology Branch, China Association for the Promotion of International Exchange in Healthcare; Cooperative Group for Chinese Expert Consensus on Targeted Immunotherapy Combined with Local Therapy for Advanced Hepatocellular Cancer. Chinese expert consensus on targeted immunotherapy combined with local therapy for advanced hepatocellular cancer[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2023, 39(12):2782–2792. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2023.12.006.
- [46] He Q, Wu C, Pan L, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy combined with donafenib and camrelizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma presenting portal vein tumor thrombus: a prospective, single-arm study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl):e16134. doi:10.1200/jco.2023.41.16_suppl.e16134.
- [47] Cao YZ, Zheng GL, Zhang TQ, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy with anti-angiogenesis agents and immune checkpoint inhibitors for unresectable hepatocellular carcinoma and meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(4):318–331. doi: 10.3748/wjg.v30.i4.318.
- [48] 徐军红, 姚红兵, 王雪尧, 等. FOLFOX-肝动脉灌注化疗联合应用

- 仑伐替尼和程序性死亡受体1抑制剂治疗中晚期肝癌[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(6): 762-767. doi: 10.3969/j.issn.1006-5725.2024.06.006.
- Xu JH, Yao HB, Wang XY, et al. Clinical efficacy of FOLFOX-HAIC combined with lenvatinib and PD-1 inhibitor in the treatment of inter-mediate and advanced Hepatocellular Carcinoma[J]. The Journal of Practical Medicine, 2024, 40(6):762-767. doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2024.06.006.
- [49] Wei W, Li S, Zhao R, et al. Neoadjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy with FOLFOX could improve outcomes of resectable BCLC stage A/B hepatocellular carcinoma patients beyond Milan criteria: a multi-center, phase 3, randomized, controlled clinical trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16_suppl):4023. doi:10.1200/jco.2023.41.16_suppl.4023.
- [50] Ge N, Wang H, He C, et al. Optimal interventional treatment for liver cancer: HAIC, TACE or iTACE?[J]. J Interv Med, 2023, 6(2): 59-63. doi:10.1016/j.jimed.2023.03.001.
- [51] 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. doi:10.3760/cma.j.cn115610-20210618-00288. Chinese Society of Liver Cancer, China Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma (2021 edition)[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2021, 20(7): 754-759. doi: 10.3760/cma.j.cn115610-20210618-00288.
- [52] 中国医师协会肝癌专业委员会. 肝细胞癌伴微血管侵犯诊断和治疗中国专家共识(2024版)[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(2): 153-164. doi:10.3760/cma.j.cn115610-20240125-00041. Chinese Association of Liver Cancer of Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with microvascular invasion (2024 edition)[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2024, 23(2):153-164. doi:10.3760/cma.j.cn115610-20240125-00041.
- [53] Ding Y, Wang S, Qiu Z, et al. The worthy role of hepatic arterial infusion chemotherapy in combination with anti-programmed cell death protein 1 monoclonal antibody immunotherapy in advanced hepatocellular carcinoma[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1284937. doi:10.3389/fimmu.2023.1284937.
- [54] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):228-247. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [55] 卢红, 陈伟, 王健, 等. mRECIST与iRECIST标准评价肝细胞癌免疫治疗疗效的对比研究[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(7): 1023-1031. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.007. Lu H, Chen W, Wang J, et al. Comparison of mRECIST and iRECIST criteria in evaluating the efficacy of immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2023, 32(7): 1023-1031. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.007.
- [56] Sun LY, Zhang KJ, Xie YM, et al. Immunotherapies for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1138493. doi:10.3389/fphar.2023.1138493.
- [57] 朱成佩, 赵海涛. 《靶向免疫联合局部治疗中晚期肝细胞癌中国专家共识》解读[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(1):1-8. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.001. Zhu CP, Zhao HT. Interpretation of the Chinese expert consensus on targeted-immune combination local therapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2024, 33(1):1-8. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.001.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:姜树森,谭李军,李顺刚,等. 动脉灌注化疗联合全身性药物治疗中晚期肝细胞癌的应用与思考[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(7):1162-1171. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.07.015

Cite this article as: Jiang SS, Tan LJ, Li SG, et al. Arterial perfusion chemotherapy combined with systemic drugs in the treatment of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: applications and considerations[J]. Chin J Gen Surg, 2024, 33(7): 1162-1171. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.07.015