

Application of Hepatic Arterial Perfusion Chemotherapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma

综述

肝动脉灌注化疗在中晚期肝细胞癌中的应用

张安国^{1,2} 陈晓东² 罗泽斌^{2,*}

1. 广东医科大学研究生院(广东 湛江 524001)

2. 广东医科大学附属医院放射科

(广东 湛江 524001)

【摘要】 肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)是针对中晚期肝癌患者重要的治疗手段之一,且展现了良好的肿瘤反应率以及手术转化率。本文将系统阐述肝动脉灌注化疗相关研究及其联合治疗在中晚期肝细胞癌中的应用现状。

【关键词】 原发性肝癌; 肝动脉灌注化疗; 介入治疗

【中图分类号】 R735.7

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.05.055

ZHANG An-guo^{1,2}, CHEN Xiao-dong², LUO Ze-bin^{2,*}.

1.Graduate School of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001,Guangdong Province, China

2.Radiology Department, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001,Guangdong Province, China

ABSTRACT

Hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC) is one of the important treatments for patients with advanced liver cancer and has demonstrated excellent response rates and surgical conversion rates. This article will systematically discuss the research related to hepatic artery infusion chemotherapy and the current status of its combination therapy in the treatment of moderate and advanced hepatocellular carcinoma.

Keywords: Primary Liver Cancer; Hepatic Arterial Perfusion Chemotherapy; Interventional Therapy

原发性肝癌是全球常见的恶性肿瘤之一,在全球范围内拥有极高的发病率及死亡率,其中肝细胞癌(hapatocellular carcinoma, HCC)患者占比大约75%~85%^[1-3],我国多数的肝细胞癌患者确诊时为不可切除的中晚期肝癌,病情复杂且预后较差^[4]。晚期肝癌患者的治疗需要定制个体化治疗方案,针对不同分期的肝癌患者选择合理的治疗方法,局部治疗可为中晚期肝癌患者行根治性切除和改善预后提供更多可能^[5-8]。

经导管动脉化栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是全球公认的对于不可切除的中晚期肝细胞癌患者的首选治疗方法^[6-7,9-13],但是TACE也存在其局限性,多次重复TACE治疗会导致治疗效果减弱甚至失效,在治疗过程中难以保证TACE的疗效,部分患者甚至存在肝功能衰竭等严重并发症^[14-15]。肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)首先由日本学者提出,在日本被广泛应用于中晚期肝细胞癌患者的治疗,并被证实具有良好的肿瘤收缩效果^[16-17]。关于TACE与HAIC在医学界引起了广泛的讨论,两种介入治疗展现了良好的应用前景,但是个体疗效差异较大,不同患者的个体化应用需要更有深度的思考与探究^[18]。

1 中晚期肝癌HAIC治疗用药方案和相关研究

日本学者早在1961年开展了世界首例HAIC,我国在1982年开展了国内首例HAIC。根据化疗方案变化,可以大致将HAIC的衍变分为3个阶段:阶段一是以表阿霉素为基础的化疗方案^[19],但是肿瘤客观反应率较低,特别是对于合并门静脉癌栓的晚期肝癌患者^[20],现基本上已经弃用以表阿霉素为基础的化疗方案;阶段二是以顺铂为基础的化疗方案,取得了良好的治疗效果,后被日本肝癌指南推荐作为合并门静脉癌栓的中晚期肝癌的标准治疗方案^[21-22];现阶段的研究则是围绕着FOLFOX方案[奥沙利铂(Oxaliplatin)+5-FU(氟尿嘧啶)+LV(亚叶酸钙)]展开^[23]。

FOLFOX-HAIC在中晚期肝癌治疗已成为我国的主流治疗方案,表现出良好的肿瘤客观反应率及手术转化率。He^[24]等对79例无法切除的晚期肝癌患者进行的一项研究表明,应用mFOLFOX-HAIC方案的38名患者的部分缓解率和疾病控制率均要高于TACE组的41例患者(52.6% vs. 9.8%, P<0.001; 83.8% vs. 52.5%),HAIC组较TACE组拥有更长的中位疾病进展时间(5.87个月vs.3.6个月),且更多的患者接受了根治性肝癌切除术(10: 3, P=0.033)。HAIC组发生不良事件的比例低于TACE组。Lin^[25]等一项对接受FOLFOX方案HAIC治疗30例中晚期肝癌患者的研究表明,FOLFOX-HAIC拥有良好的客观缓解率(83.3%, 25/30),中位缓解持续时间长达10.3个月,中位无进展生存期为13.2个月,1年生存率高达96.7%。最后有9名患者接受了根治性肝癌切除术,手术中转率为30.0%(9/30)。在HAIC围手术期中大多数患者出现不同程度的腹痛等轻微症状,部分患者表现出现胃肠道毒性或肝功能损伤^[24-26]。

FOLFOX每次治疗通常需要持续给药46小时,因此多采用动脉置管给药,通常是通过右侧股动脉穿刺,在对腹腔干和肠系膜上动脉进行造影的同时,选择性将导管置入肿瘤供血动脉^[7,27]。与TACE相比, HAIC主要是通过肝动脉置管将化疗药物持续输注,不仅增加化疗药物总剂量及延长高浓度化疗药物作用时间,药物也由于肝脏首过效应降低了全身毒性,而且不需要栓塞剂辅助,在确保了高浓度化疗药物抗肿瘤疗效同时有效杜绝了栓塞剂引起的一系列并发症^[20,27]。

2 中晚期肝癌HAIC治疗与其他治疗联合应用

2.1 HAIC联合系统治疗 对于晚期肝癌患者,以HAIC为核心联合其他治疗方式进行转化治疗表现出良好的治疗前景,可以控制肿瘤进展,降低肿瘤负荷,延长患者生存期^[27]。

【第一作者】 张安国,男,在读硕士研究生,主要研究方向:肝癌介入。E-mail: anguo1102@163.com

【通讯作者】 罗泽斌,男,主任医师,主要研究方向:肝癌。E-mail: gdmcfsjd@163.com

^{28]}。分子靶向药物(molecular-targeted drugs, MTDs)已广泛应用于中晚期肝癌患者的治疗中，主要是索拉非尼为代表的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)，国内外学者已经证明其良好的治疗效果^[29]。He^[26]等一项面向247名患者的多中心随机实验显示索拉非尼联合FOLFOX-HAIC治疗能延长合并PVTT的晚期肝癌患者的总生存期。相对于单纯索拉非尼治疗，索拉非尼+HAIC组的中位总生存期延长(13.37月vs.7.13个月)，中位无进展生存期也优于单纯索拉非尼治疗(7.03个月vs.2.6个月)。联合治疗组的肿瘤反应率显著高于索拉非尼组(40.8%vs.2.46%)，更是有14名患者达到完全缓解，这提示索拉非尼与FOLFOX-HAIC治疗可能存在协同抗肿瘤作用。

肝细胞癌的免疫治疗是当下热门研究方向之一，以研究程序性死亡受体-1(programmed death 1, PD-1)以及程序性死亡受体配体-1(programmed death ligand 1, PD-L1)的单克隆抗体治疗为主的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)获得了突破性的成果^[30-31]。Pinato等^[32]的研究表明，卡瑞丽珠单抗+阿帕替尼的组合对于首次接受免疫治疗的患者和接受过其他药物治疗的患者均拥有良好的客观缓解率，其中位疾病进展时间分别为5.7个月和5.5个月。另外，Pan等^[33]全面比较了MTDs、ICIs、HAIC及其联合方案在中晚期肝癌患者中的安全性和有效性，HAIC联合MTDs及ICIs HAIC为核心联合其他治疗方法进行转化治疗展现了良好的治疗效果及安全性，为mFOLFOX-HAIC为基础的系统治疗提供了新的可能性和证据支持。最新的研究更是表明抗PD-1抗体对乙肝病毒肝炎有良好的治疗效果，其在治疗合并乙肝病毒肝炎肝癌患者方面表现出巨大的潜力^[34]。

2.2 HAIC-TACE联合治疗 目前关于TACE-HAIC联合治疗的应用仍处于研究阶段，Li等^[35]一项面向101例患者关于TACE-HAIC-靶向-免疫四联治疗研究表明，联合组肿瘤客观缓解率和疾病控制率明显高于对照组(80.0%vs. 41.2%；94.0%vs.74.5%)。联合组的总生存期和无进展生存期明显优于对照组(15.6个月vs.8.8个月；6.1个月vs.3个月)，但研究中发现HAIC与TACE是联合应用时患者胃溃疡发生率较高。猜测可能是由于HAIC化疗药物和靶向药物造成的胃粘膜损伤相关。

门静脉癌栓形成是中晚期肝细胞癌患者常见的重要的不良预后因素之一，高达23%患者合并PVTT，中位总生存期(OS)仅约2.7个月^[1,36-37]。一项多中心研究分析了743例合并PVTT的晚期肝癌患者的数据，其中有139例接受了HAIC-TACE联合治疗，604例患者接受单纯TACE治疗，联合治疗组的总体反应率、总生存时间以及无进展生存时间明显优于单纯TACE组；联合组进行治疗后有高达46.3%的患者进行了肝癌切除手术，其中有30名患者达到了完全缓解。表明TACE-HAIC联合治疗对于合并PVTT的晚期肝癌的治疗具有巨大的应用前景。

2.3 HAIC联合放疗 合并PVTT的中晚期肝癌患者往往存在严重的肝功能损伤，特别是对于III型或IV型PVTT的患者，而放疗是近年治疗合并PVTT肝癌患者的常用方法，通常分为外放射(伽马刀)和内放射(射性粒子植入)两种方法^[6,38-39]。HAIC联合放疗疗效及其安全性尚未完全明确，Kosaka等^[40]研究表明HAIC联合放疗在合并IV型PVTT肝癌患者有较好的疗效。Jiang等^[39]比较了FOLFOX4方案HAIC联合PVTT内植入125I粒子或伽马刀治疗合并III型PVTT原发性肝癌的疗效和安全性，发现HAIC联合放疗对合并PVTT的中晚期肝癌患者具有良好的治疗效果，但是HAIC联合125I粒子植入客观缓解率和疾病控制率优于HAIC联合伽马刀治疗，这些提示HAIC联合放疗可能是肝细胞癌合并门静脉癌栓一种较好的治疗方案。

3 中晚期肝癌HAIC治疗疗效评估

肝癌治疗的常用疗效评估标准为实体瘤疗效评估标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)，RECIST1.1也是国际肿瘤界通用的疗效评价标准^[41]。影像学是目前用来评估病灶疗效最有效和重复性最好的检测方法，MRI检查技术已经广泛应用于肝癌的诊断和随访^[42]。影像组学在探究肿瘤异质性和预测肿瘤病理学的特征、基因和生物标记物表达水平方面的价值已得到了广泛的研究^[43-44]。部分学者认为术前影像资料能预测

中晚期肝癌HAIC治疗的肿瘤反应率，Kim等^[45]一项包括接受HAIC治疗的180例晚期肝细胞癌患者回顾性研究中展示浸润性肿瘤生长和环状动脉强化与不良预后相关，较好的早期放射学反应和保留的肝功能储备是延长生存期的有力指标。Zhao等^[46]认为HAIC治疗前MRI影像组学联合白蛋白-胆红素评分可以预测肝癌晚期患者对HAIC的治疗反应。MRI检查技术在晚期肝癌患者的精准诊断、疗效和预后预测逐渐形成趋势，辅助临床决策方面具有重要作用^[47]。

4 小结

多项研究已经证实HAIC治疗中晚期HCC的价值，经过多年的化疗方案的迭代，临床应用已比较成熟。HAIC联合分子靶向药物、免疫检查点抑制剂或联合其他治疗方法，具有巨大的研究前景，更是对伴有门脉癌栓的晚期肝癌拥有良好的应用前景。目前影像学在肝癌的诊断、分期及肝癌治疗的随访中已形成共识，HAIC治疗前基线检查对于HAIC疗效预测可能是进一步研究的方向。

参考文献

- [1] Park J, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study[J]. Liver International, 2015, 35 (9): 2155-2166.
- [2] 赫捷, 陈万青, 沈洪兵, 等. 中国人群肝癌筛查指南(2022, 北京). 中华肿瘤杂志, 2022, 44 (8) : 779-814.
- [3] 鲜林峰, 方乐天, 刘文斌, 等. 原发性肝癌流行现状、主要发病机制及防控策略[J]. 中国癌症防治杂志, 2022, 14 (3): 320-328.
- [4] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中华肿瘤杂志, 2019, 41 (1): 19.
- [5] Zhou H, Song T. Conversion therapy and maintenance therapy for primary hepatocellular carcinoma [J]. Bioscience Trends, 2021, 15 (3): 155-160.
- [6] 原发性肝癌诊疗指南(2022年版). 中华外科杂志, 2022, 60 (4): 273-309.
- [7] 肝癌转化治疗中国专家共识(2021版). 中华消化外科杂志, 2021, 20 (6): 600-600.
- [8] 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗(TACE)临床实践指南. 中华肝脏病杂志, 2019, 27 (3): 172.
- [9] Heimbach J K, Kulik L M, Finn R S, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2018, 67 (1): 358-380.
- [10] Galle P R, Forner A, Llovet J M, et al. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma [J]. Journal of Hepatology, 2018, 69 (1): 182-236.
- [11] Omata M, Cheng A-L, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update [J]. Hepatology International, 2017, 11 (4): 317-370.
- [12] Kudo M. Surveillance, diagnosis, and treatment outcomes of hepatocellular carcinoma in Japan: 2021 update [J]. Liver Cancer, 2021, 10 (3): 167-180.
- [13] Korean Liver Cancer Association (KLCA), National Cancer Center (NCC), Goyang, Korea. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma [J]. Korean Journal of Radiology, 2019, 20 (7): 1042.
- [14] Lawson A, Kamarajah S K, Parente A, et al. Outcomes of Transarterial Embolisation (TAE) vs. Transarterial Chemoembolisation (TACE) for Hepatocellular Carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. Cancers, 2023, 15 (12): 3166.
- [15] Zhang S, Zhong B-Y, Zhang L, et al. Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: a scientific concept or pseudo-proposition [J]. World Journal of Gastrointestinal Surgery, 2022, 14 (6): 528-537.
- [16] Chiba T, Hiraoka A, Mikami S, et al. Japanese patient preferences regarding intermediate to advanced hepatocellular carcinoma treatments [J]. Patient Preference and Adherence, 2019, Volume 13: 637-647.
- [17] Ikeda M, Morizane C, Ueno M, et al. Chemotherapy for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives [J]. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2018, 48 (2): 103-114.
- [18] Chang X, Lu X, Guo J, et al. Interventional therapy combined with immune checkpoint inhibitors: Emerging opportunities for cancer treatment in the era of immunotherapy [J]. Cancer Treatment Reviews, 2019, 74: 49-60.
- [19] Epirubicin Study Group for Hepatocellular Carcinoma. Intra-arterial administration of epirubicin in the treatment of Nonresectable hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 1987, 19 (3).
- [20] Long F, Chen H, Li R, et al. Efficacy and safety of HAIC alone VS. HAIC combined with lenvatinib for treatment of advanced hepatocellular carcinoma [R]. In Review, 2023.
- [21] Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. ISH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the liver cancer study group of Japan [J]. Liver Cancer, 2014, 3 (3-4): 458-468.

(参考文献下转第184页)

口服治疗，1年后随访已治愈。

肺毛霉菌病的CT表现呈现多样性，常见征象为肺内实变病灶伴空洞形成、晕征。不同时期的影像学征象也不同，在疾病早期可出现特征性的晕征、反晕征，在疾病后期或治疗好转期可出现特征性的空气新月征、洞内菌球征/菌丝征^[4-6]。此外还可出现非特异性的渗出实变、结节、楔形坏死征、分隔征、胸腔积液。本例患者胸部CT呈现多发典型的反晕征，即中央呈稍低密度磨玻璃影/边缘呈稍高密度实变，其病理基础为中央是肺泡间隔浸润、脱落细胞碎片、坏死物及粘液，边缘是环形/新月形的纤维增生^[3-5]。反晕征多出现在发病的第一周内^[7]，这也符合本例患者病程发展时间，因此肺炎患者早期行胸部CT检查出现特征性的CT影像学征象可以为临床医生提供更多的诊断信息。

参考文献

- [1] Qu J, Liu X, Lv X. Pulmonary mucormycosis as the leading clinical type of mucormycosis in western China [J]. Front Cell Infect Mi, 2021, 11: 770551.

(收稿日期: 2023-08-24)
(校对编辑: 韩敏求)

(上接第176页)

- [22] Ando E, Tanaka M, Yamashita F, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: analysis of 48 cases [J]. *Cancer*, 2002, 95(3): 588–595.

[23] Mei J, Yu H, Qin L, et al. FOLFOX-HAIC for unresectable large hepatocellular carcinoma: The effectiveness has yet to be determined [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2022, 40(16): 1841–1841.

[24] He M-K, Le Y, Li Q-J, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy using mFOLFOX versus transarterial chemoembolization for massive unresectable hepatocellular carcinoma: A prospective non-randomized study [J]. *Cancer Communications*, 2017, 36(1): 83.

[25] Lin Z P, Hu X L, Chen D, et al. Clinical efficacy of targeted therapy, immunotherapy combined with hepatic artery infusion chemotherapy (FOLFOX), and lipiodol embolization in the treatment of unresectable hepatocarcinoma [J]. *Journal of Physiology and Pharmacology: an Official Journal of the Polish Physiological Society*, 2022, 73(6).

[26] 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 Oncology*, 2019, 5(7): 953.

[27] 陈敏山, 胡自力. 肝动脉灌注化疗在肝癌转化治疗中的研究进展. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(02): 171–171.

[28] 孙正路, 王航宇, 张艳停. 介入治疗联合仑伐替尼及信迪利单抗治疗中晚期肝癌效果观察 [J]. *罕少疾病杂志*, 2024, 31(2): 103–105.

[29] Rimassa L, Danesi R, Pressiani T, et al. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors: improving outcomes for patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2019, 77: 20–28.

[30] 国际肝胆胰协会中国分会, 中华医学会外科学分会肝脏外科学组, 中国临床肿瘤学会(CSCO)肝癌专家委员会. 肝细胞癌免疫联合治疗多学科中国专家共识(2023版). *中华消化外科杂志*, 2023, 22(3): 293–315.

[31] 张德智, 牛俊奇. 肝细胞癌靶向治疗和免疫治疗的临床进展. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(11): 834–834.

[32] Pinato D J, Fessas P, Cortellini A, et al. Combined PD-1/VEGFR blockade: a new era of treatment for hepatocellular cancer [J]. *Clinical Cancer Research*, 2021, 27(4): 908–910.

[33] Pan Y-X, Wang R-J, Hu D-D, et al. Comparative safety and efficacy of molecular-targeted drugs, immune checkpoint inhibitors, hepatic arterial infusion chemotherapy and their combinations in advanced hepatocellular carcinoma: findings from advances in landmark trials [J]. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 2021, 26(10): 873.

[34] Zhou J, Chen G, Wang J, et al. Anti-PD-1 therapy achieves favorable outcomes in HBV-positive non-liver cancer [J]. *Oncogenesis*, 2023, 12(1): 22.

[35] 李灵, 贺剑, 谢义星, 等. TACE-HAIC-靶向-免疫四联治疗中晚期肝细胞癌的回顾性对照研究 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(9): 939–946.

[36] Ge N, Wang H, He C, et al. Optimal interventional treatment for liver cancer: HAIC, TACE or iTACE [J]. *Journal of Interventional Medicine*, 2023, 6(2): 59–63.

[37] Mähringer-Kunz A, Steinle V, Düber C, et al. Extent of portal vein tumour thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma: The more, the worse [J]. *Liver International*, 2019, 39(2): 324–331.

[38] Chen C-T, Liu T-H, Shao Y-Y, et al. Revisiting hepatic artery infusion chemotherapy in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(23): 12880.

[39] 蒋富强, 杜鹏, 张嘉诚, FOLFOX4方案肝动脉灌注化疗联合125I粒子植入治疗原发性肝癌合并III型门静脉癌栓患者的疗效与安全性研究 [J]. *中国医师进修杂志*, 2022, 45(05): 415–421.

[40] Kosaka Y, Kimura T, Kawaoka T, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with radiation therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis of the main trunk or bilobar of the portal vein [J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(2): 151–160.

[41] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *European Journal of Cancer*, 2009, 45(2): 228–247.

[42] 张宏霞, 黎金葵, 王梦书, 等. 磁共振成像技术在肝细胞肝癌的研究进展 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(2): 153–153.

[43] 吕娜, 马春雨, 朱林, 等. 基于增强CT影像组学联合临床特征预测肝细胞癌病理分型的应用研究 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2024, 22(3): 126–129.

[44] 薛明团, 贾丽琴, 杜建波, 等. 探讨术前基于MRI纹理及影像融合模型预测肝癌微血管侵犯 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2024, 22(1): 97–99.

[45] Kim B, Won J H, Kim J, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: radiologic and clinical factors predictive of survival [J]. *American Journal of Roentgenology*, 2021, 216(6): 1566–1573.

[46] Zhao Y, Huang F, Liu S, et al. Prediction of therapeutic response of unresectable hepatocellular carcinoma to hepatic arterial infusion chemotherapy based on pretherapeutic MRI radiomics and Albumin-Bilirubin score [J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2023, 149(8): 5181–5192.

[47] 李焕焕, 聂志勇, 吴涛, 等. 血清VEGF、AFP检测对原发性肝癌PD-1抑制剂联合抗血管生成疗效的预测价值 [J]. *罕少疾病杂志*, 2024, 31(2): 60–62.

(收稿日期: 2023-09-05)
(校对编辑: 魏敏求)