

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

王子卓 综述 梁斌 审校

【摘要】 肝动脉灌注化疗(HAIC)是治疗不可切除性肝脏恶性肿瘤的有效方法。经皮动脉港 HAIC 不仅技术安全,并且提供了一种有效的肝动脉置管方法,使多种化疗方案得以实现。本文就 HAIC 原理、经皮动脉港技术及其在肝脏恶性肿瘤中的应用和进展作一综述。

【关键词】 肝动脉灌注化疗;导管;留置;肝脏恶性肿瘤;化学药物治疗

【中图分类号】 R815;R735.7

【文献标识码】 A

【文章编号】 1005-8001(2023)04-0290-09

Current application and advances of hepatic arterial infusion chemotherapy using percutaneous port-catheter implantation in hepatic malignancy WANG Zizhuo, LIANG Bin. Department of Radiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei 430022, China

Corresponding author: LIANG Bin, Email: bliang@hust.edu.cn

【Abstract】 **Objective** Hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC) is an effective therapy for unresectable malignant neoplasms of the liver. Percutaneous port-catheter implantation for HAIC is technically safe and provides a viable alternative to traditional methods of hepatic artery access, enabling variable chemotherapy regimens. This article reviews the principle of HAIC, techniques of percutaneous port-catheter implantation, and its application and advances in liver malignancy.

【Key words】 Hepatic arterial infusion chemotherapy; Catheter, indwelling; Hepatic malignancies; Chemotherapy

肝脏恶性肿瘤可分为原发性及继发性,其血供均主要来源于肝动脉^[1],因此经肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)可以提供药物到达肿瘤细胞最直接的途径^[2]。经过数十年的发展,HAIC 使化疗药物在局部治疗中发挥最大抗癌作用,已成为肝脏恶性肿瘤的有效治疗手段^[3,4]。除单独的 HAIC 治疗方案以外,HAIC 已与各种治疗药物和方式相结合,包括干扰素、多激酶抑制剂、放射疗法和免疫疗法,以增强疗效^[5]。另有研究^[6,7]表明,HAIC 治疗期间,患者起床活动较为安全,治疗的舒适度和自理能力提高。目前 HAIC 技术包括开腹动脉港、暂时留置导管和经皮动脉港 HAIC 技术三种,其中,经皮动脉港又称动脉输液泵^[8,9]或动脉型完全植入式给药装置^[10],已成为日本常用的 HAIC 治疗方式之一^[11]。经皮动脉港属介入微创操作,其技术精细化程度高,置管成功后方便后续给药,也使化疗方案更加丰富和可控。本文就 HAIC 相关研究进展进行综述并借此推广经皮动脉港技术。

1 HAIC 概述

1.1 概念与治疗原理

HAIC 指采用外科或介入方式肝动脉置入导管,经导管向肝动脉内灌注化疗药物,达到治疗肝恶性肿瘤的技术。由于肝癌全身化疗效果有限,为提高疗效,日本学者于 1962 年首次提出 HAIC。随后,多项研究对经动脉灌注化疗药物进行了初步探索,为 HAIC 发展奠定了基础。HAIC 由最早期的开腹插管灌药,到经皮穿刺肝动脉暂时留置导管,直至动脉港研发。凭借 HAIC 技术及相关药代动力学的优势,使其治疗效果的明显提升,这引发了界内对 HAIC 治疗的广泛临床研究^[8,12-14]。

HAIC 的治疗原理是基于正常肝脏与恶性肿瘤的血供差异,正常肝脏 75%由门静脉供血,25%由肝动脉供血,而肝脏恶性肿瘤的血供主要来源于肝动脉^[1]。直接动脉内给药可明显增加肝肿瘤内药物摄取,增强药物浓聚,改善药物分布。研究显示氟尿嘧啶和氟尿嘧啶经动脉给药后在肝内的摄取率分别高达 90%和 19%~90%,远远高于常规静

脉途径给药^[15]。有研究发现经动脉灌注化疗药物还可增强肿瘤内药物渗透^[16]。因此,HAIC 可提高肝脏恶性肿瘤的化疗效果并降低化疗不良反应。这可能也是常规系统化疗失败后,采用同样的化疗方案进行 HAIC 治疗有效的原因。与化疗栓塞或放疗栓塞等其他经导管动脉内治疗技术不同,HAIC 疗效有赖于较高浓度的局部灌注化疗,其化疗方案针对不同瘤种而各异^[12,17]。

1.2 化疗药物选择

HAIC 药物选择原则主要有以下几点:敏感性用药,选择原型起作用药物;首选浓度依赖型药物,顺序用药,联合用药;毒性最小化用药,适量用药,禁止应用相互产生不良效果的药物及溶剂。细胞周期特异性药物为时间依赖性药物,即达到有效剂量后延长药物与肿瘤的接触时间能相应提高杀伤能力,通常采用持续灌注,剂量可以根据临床经验调整。常用的时间依赖性药物有氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)和氟脲苷(floxuridine, FUDR)。5-FU 通常灌注 24~46 h, 常用于治疗肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和多种肝转移瘤。FUDR 通常灌注 7~14 d, 常用于治疗肝细胞癌、结直肠癌肝转移(colorectal liver metastases, CRLM)和肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)等。而细胞周期非特异性药物为浓度依赖性药物,即提高肿瘤内药物浓度比提高药物与肿瘤接触时间更重要,适用于冲击性灌注化疗,主要包括烷化剂、抗生素类、铂类和杂类抗肿瘤药物,如奥沙利铂、顺铂可用于治疗 HCC、ICC 及胃肠道、乳腺癌等来源肝转移瘤;吉西他滨用于胰腺癌肝转移、乳腺癌肝转移等;蒽环类用于治疗 HCC 及胃癌、肺癌、乳腺癌等来源肝转移瘤;丝裂霉素用于治疗 HCC 及胃癌、肺癌、乳腺癌等来源肝转移瘤;福莫司汀用于治疗黑色素瘤肝转移^[3]。

2 经皮动脉港 HAIC 技术

2.1 技术简介及优点

开腹动脉港 HAIC 技术通过开腹手术放置导管,对患者造成的创伤大,且导管尖端不易固定,容易脱位或堵塞,从而引发肝动脉闭塞、假性动脉瘤等并发症。而暂时留置导管 HAIC 技术是在行常规介入插管至靶动脉后经暂时留置的导管进行药物灌注,属介入微创操作,但暂时置管化疗期间

患者需持续卧床,耐受性差;对于周期性 HAIC 治疗患者,需要反复多次插管操作;另外,由于导管留置时间有限,无法满足需要长时间持续灌注的化疗方案(如 FUDR 通常灌注 7~14 d)。动脉港(动脉输液泵或动脉型完全植入式给药装置)最早由日本和美国于 1982 年提出,日本介入放射学会发布的临床实践指南^[11,18]对其进行了较为全面的概述,该系统主要包括动脉港体(注射座)和灌注导管。动脉港体具有良好的生物相容性,可长期留置于人体,其侧孔与头端固定于动脉内的灌注导管尾端连接,包埋于皮下囊袋后,可仅通过经皮穿刺港体进行泵药或抽取体液^[10,11,19~21]。相比之下,经皮动脉港 HAIC 技术将整个导管及动脉港系统埋入体内,通过一次置管可实现多次使用,从而提高了灌注化疗给药的方便性和灵活性。该技术精细化程度高,可预先对存在解剖变异的肝动脉进行血液再分布,使肝动脉内化疗灌注更有效;通过预先栓塞肝动脉的肝外分支(如胃右动脉等),降低肝外灌注导致的毒副反应;通过弹簧圈固定留置导管头端,避免导管脱位等^[20]。

2.2 基本操作步骤

经皮动脉港 HAIC 基本操作可分为以下步骤^[18~20,22,23]:1)入路选择。常用的入路选择有股动脉、锁骨下动脉、腹壁下动脉入路,前两种在临床上采用较多。2)灌注导管头端位置确定。插入常规造影导管进行腹腔干、肠系膜上动脉等造影,根据肝内动脉解剖特点确定灌注导管头端预留位置。3)肝动脉血流再分布(如需要)。如造影显示存在替代肝左、肝右动脉或副肝左、肝右动脉,根据预定的导管留置部位,进行肝动脉血流再分布,即栓塞多余肝脏供血动脉形成单一肝动脉血供(例如肝固有动脉仅发出肝右动脉,而肝左动脉发自胃左动脉,可经胃左动脉采用弹簧圈栓塞肝左动脉起始部,肝内侧支通路快速开放,则形成肝内血流再分布,全肝血供均来自肝固有动脉)。4)肝外分支栓塞。如发现肝动脉发出胃右、副胃左、副胰十二指肠上动脉等肝外分支,需预先栓塞这些分支血管以防止化疗药向肝外灌注造成胃肠道损伤。5)灌注导管置入。该步操作有一定技巧,通常需要在导丝引导下先进入胃十二指肠动脉(gastroduodenal artery, GDA)一定深度,确定灌注导管头端预留位置并标记进入长度;然后保留导丝将灌注导管撤

出体外,根据标记长度在导管头段开侧孔;再将开好侧孔的灌注导管送入 GDA 原定位置,使侧孔位于 GDA 开口近侧 1 cm 以内的肝总动脉;撤出导丝,经灌注导管送入同轴微导管,使其从灌注导管的侧孔穿出,与灌注导管前段平行进入 GDA,采用微弹簧圈栓塞 GDA 至其起始部,以阻断 GDA 血流和固定灌注导管头端。6) 港体连接与埋置。采用隧道针将灌注导管尾端从动脉穿刺点经皮下牵引至动脉港皮囊处,与动脉港体连接,最后埋置港体,缝合包扎。

2.3 潜在并发症

经动脉港 HAIC 潜在并发症主要包括^[18, 24]: 1) 急性上腹痛。通常是由于灌注奥沙利铂等化疗药物引起,暂停灌注或经导管注入利多卡因可缓解。2) 化疗相关不良反应。如胃肠道反应、骨髓抑制、肝毒性、肾毒性等,可予以相应对症处理。3) 动脉港埋置部位伤口渗血、感染、不愈合。操作时需要注意伤口止血、无菌操作;严重的局部感染或皮囊过浅可导致伤口不愈合,确有不愈合者需拔除重新置管。4) 灌注导管或动脉港体堵塞。术后注意肝素液封管,并每 3 周冲管 1 次。5) 药物外渗。多由于蝶形针经皮穿刺港体位置不正确,建议在透视下进行。6) 其他并发症同常规肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)或动脉栓塞治疗。

3 HAIC 在肝细胞癌中的应用

多数患者发现 HCC 时已处于中晚期,中期 HCC 患者多进行局部区域治疗^[25-29],对于晚期 HCC 患者,HAIC 为有效治疗方法之一^[30]。早在 1959 年, Sullivan 等^[31]发现 HAIC 在某些 HCC 患者治疗中具有显著作用。与系统化疗相比,HAIC 对 HCC 的治疗更具优势。Liu 等^[32]的一项 Meta 分析显示, HCC 伴门静脉癌栓(portal vein tumor thrombosis, PVTT)的患者行 HAIC 治疗后,其总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)优于接受索拉非尼单药治疗患者,在伴 III~IV 型 PVTT 的 HCC 治疗中优势更明显。Ueshima 等^[33]研究结论类似,伴大血管侵犯但无肝外转移的患者经 HAIC 治疗后 OS 较索拉非尼更长。另有研究结果显示,经索拉非尼联合 HAIC 行姑息治疗^[34]或治疗伴或不伴 PVTT 的 HCC 患者^[35]

优于索拉非尼单药治疗。在某些情况下,HAIC 较 TACE 同样更有优势。Yue 等^[36]的研究显示, HCC 切除术后 HAIC 治疗较 TACE 治疗的短期肝功能影响更小。另有多项研究^[37-39]结果显示,相比 TACE, HAIC 可以显著提高伴 PVTT 或多发的晚期 HCC 的 OS、PFS 和客观缓解率(objective response rate, ORR)。在 HCC 患者中,常用化疗方案不全一致。

3.1 FOLFOX 方案

FOLFOX 方案是 HAIC 的主要治疗方案之一,目前亚洲应用较广,而在西方国家^[40]疗效仍不明确。FOLFOX 用药方案为奥沙利铂 85~130 mg/m² 灌注 2 h,亚叶酸钙 200 mg/m² 灌注 1 h, 5-FU 400 mg/m² 团注然后 2400 mg/m² 持续灌注 46 h; 每 3 周 1 次, 4~6 次 1 疗程。Lyu 等^[41]一项前瞻性多中心 II 期临床试验首次将 FOLFOX 方案与 HAIC 结合并获得了较好的疗效和安全性,并有研究^[42]结果显示其在伴微血管侵犯的 HCC 患者中无病生存期相比常规随访显著增加(20.3 个月比 10.0 个月, $P=0.001$)。He 等^[43]一项前瞻性 II 期研究比较了 FOLFOX 方案 HAIC 与 TACE 在治疗 79 例不可切除肝癌患者的疗效,结果显示 HAIC 组的部分缓解率(partial response rate, PRR)和疾病控制率(disease control rate, DCR)高于 TACE 组(52.6% 比 9.8%; 83.8% 比 52.5%), HAIC 组手术转化率较高(10 比 2, $P=0.033$),且出现不良反应的比例更低。其后续 III 期研究^[44]得出同样结论, HAIC 组的中位 OS 高于 TACE 组(23.1 个月比 16.1 个月)。Lyu 等^[45]对 412 例晚期 HCC 患者分别行 FOLFOX-HAIC 及索拉非尼单药治疗,发现 HAIC 组的中位 PFS 及 OS 显著高于索拉非尼单药组(7.1~7.4 个月比 3.3~3.6 个月, 14.5 个月比 7.0 个月)。近期研究显示,在未经系统治疗^[46]或 TACE 无效^[47]的 HCC 患者中, FOLFOX-HAIC 同样优于索拉非尼。随着 FOLFOX 方案的完善与疗效的肯定,其联合治疗研究也日益增加。He 等^[48]随机对照试验纳入 247 例 HCC 合并 PVTT 患者,结果提示索拉非尼联合 FOLFOX 方案治疗组的中位 OS(13.37 个月比 7.13 个月)和 ORR(40.8% 比 2.46%)均优于索拉非尼单药组。Lai 等^[49]研究结果显示,对高危晚期 HCC 患者行全身治疗(乐伐替尼和托里帕利单抗)联合局部治疗(FOLFOX-HAIC)可增强抗肿瘤活性, PFS 在 6 个月时为 80.6%。

3.2 低剂量 FP 方案

目前的低剂量顺铂和氟尿嘧啶(5-FU)(低剂量 FP)的治疗方案主要为顺铂 10 mg(首剂 50 mg),灌注 30 min,5-FU 250 mg,灌注 3 h,连续 5 d,间断 2 d,连续 2 周。随后间隔 1 周后,再次连续灌注 5 d。Ando 等^[50]采用低剂量 FP 方案治疗 9 例 HCC 合并 PVTT 患者,研究结果提示 ORR 为 44.4%,平均 OS 为 14.9 个月,3 年生存率为 40%。随后 Ando 等^[51]类似研究得出同样结论,且有反应者相对无反应者的中位 OS 显著延长(31.6 个月比 5.4 个月)。另一项大型回顾性研究^[52]也证实上述结论。在联合治疗方面,Yamasaki 等^[53]采取低剂量 FP 联合叶酸方案对比单独低剂量 FP 实现了更高的 ORR (48.3%比 20%)。

3.3 FAIT 方案

FAIT 方案为 5-FU 动脉灌注联合干扰素治疗。具体用药为,5-FU 500 mg/d(或 300 mg/m²/d),持续灌注 5 d,间隔 2 d,连续 2 周,间断 2 周;干扰素-α 皮下注射,500 万 U/d,每周 3 次(隔天 1 次),连续 4 周。4 周为 1 疗程,最短 1 个疗程,最长 4 个疗程。Monden 等^[54]的一项多中心随机 II 期研究纳入 61 例伴有严重血管侵犯的晚期 HCC 患者,分别行 FAIT 方案和相对个体最佳的方案(低剂量 FP 或顺铂动脉输注)治疗,结果提示 FAIT 方案的治疗效果更佳,ORR 分别为 26.7%和 25.8%。

3.4 New FP 方案

常用的肝癌 HAIC 方案还有新 5-FU 联合顺铂方案(New FP,NFP)。具体给药流程为顺铂 50 mg 加碘化油 5~10 mL 混悬液经肝动脉留置导管注入,5-FU 250 mg 经动脉团注随后 1250 mg 持续灌注 5 d,每 2 周 1 次。Nagamatsu 等^[55]的前瞻性多中心试验评估了 NFP 治疗 HCC 伴 PVTT 患者的疗效,中位 PFS 和 OS 分别为 8.6 个月和 27.0 个月,ORR 为 75.0%。Nakano 等^[56]通过前瞻性队列研究对 44 例 HCC 伴大血管侵犯患者行 NFP 治疗及 20 例 HCC 患者接受索拉非尼单药治疗,结果显示在中位 PFS(9.5 个月比 5.1 个月, $P=0.001$),中位 OS(30.4 个月比 13.2 个月, $P=0.013$)及 ORR(70%比 10%)方面,NFP 组均显示出较大优势。Iwamoto 等^[57]多中心回顾性研究纳入 688 例初治 HCC 患者,发现接受 NFP 局部治疗的局部进展型 HCC 患者的 OS 明显优于接受索拉非尼者(12 个月比 7.9

个月)。其中,在有大量血管侵犯且无肝外转移的患者中,NFP 组和索拉非尼组的中位生存期(median survival time,MST)分别为 15 个月和 7.9 个月。随后其大型回顾性研究^[58]结果显示,对肝功能保留的 HCC 患者(伴或不伴 PVTT)行 NFP 治疗较索拉非尼单药治疗可延长患者 MST,尤其是对伴大血管侵犯(伴或不伴肝外转移)的 HCC 患者。

4 HAIC 其他原发肝恶性肿瘤中的应用

4.1 肝内胆管细胞癌

HAIC 治疗肝内胆管细胞癌(ICC)研究报道较少。Franssen 等^[59]一项队列研究发现,HAIC[氟脲苷(FUDR)]可作为多灶性 ICC 手术切除的替代治疗。Cercek 等^[60]对 38 例不适合外科切除的 ICC 患者进行 HAIC(FUDR 方案)联合全身系统化疗(GEMOX 方案,吉西他滨+奥沙利铂)。FUDR 0.12 mg/kg×kg×30 加地塞米松 30 mg 泵入,持续泵入 2 周,每 4 周 1 次。每周期内的第 1 天或第 15 天联合吉西他滨 800 mg/m² 和奥沙利铂 800 mg/m² 静脉化疗,每 2 周 1 次。研究显示,该组患者在治疗 6 个月后 ORR 58%,DCR 84%,PFS 11.8 个月,OS 25 个月。亚组分析显示,该治疗方案对异柠檬酸脱氢酶突变型肿瘤患者生存率明显改善(2 年 OS,IDH1/2 型 90%比野生型 33%)。Ishii 等^[61]一项回顾性研究结果显示,HAIC(吉西他滨、顺铂和 5-FU)对未经化疗和系统化疗(吉西他滨和顺铂)难治性 ICC 患者具有较高的 DCR。由此可见,HAIC 针对 ICC 患者具备一定治疗优势。

4.2 其他

肝细胞癌以外的原发性肝恶性肿瘤,如肝肉瘤、混合型肝癌等相对罕见,HAIC 在此类患者中应用的研究有限,手术切除仍是目前推荐的主要疗法^[62,63]。HAIC 能否成为这些瘤种的有效替代治疗方法有待进一步研究证实。

5 HAIC 在胃肠道恶性肿瘤肝转移中的应用

5.1 结直肠癌肝转移

肝脏是结直肠癌血行转移最常见的部位,一半以上的结肠癌会发生肝转移^[64]。HAIC 技术可作为结直肠癌肝转移(CRLM)的一线区域性化疗^[3],并且联合系统化疗^[65]可减少短期肝内复发、提高患者生存率。

5.1.1 FOLFOX 方案

美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)肿瘤临床实践指南和中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南^[66, 67]提出, FOLFOX 治疗方案是 HAIC 在 CRLM 患者围术期、复发及姑息治疗的常用方案。Goi 等^[68]一项 II 期试验纳入 10 例全身化疗或靶向治疗耐受的患者行 5-FU 和叶酸方案的 HAIC 治疗, 结果显示 DCR 高达 70%, MST 为 9 个月。一项多中心回顾性研究^[69]纳入 1514 例的无法手术切除 CRLM 的患者, 治疗方案均采用 FUDR、5-FU 和奥沙利铂联合用药, ORR 达 50%, 手术转化率为 18%, 其中术后患者的中位 OS 和 5 年生存率分别为 53 个月和 49%。一项 II 期临床试验纳入 49 例 CRLM 患者进行 HAIC(FUDR)联合全身化疗, ORR 达 76%, 手术转化率为 47%, OS 为 38 个月^[70]。其后续类似研究^[71]得出同样结论。

5.1.2 FUDR 方案

目前另一治疗方案为 FUDR 联合地塞米松, 具体用药为 FUDR 0.1~0.2 mg/kg/d, 联合地塞米松 1~2 mg/d, 灌注 2 周, 间隔 2 周; 每 4 周 1 次。等一项随机研究对 50 例 CRLM 患者行 HAIC 治疗, 结果显示, FUDR 联合地塞米松治疗组的 ORR (71%比 40%, $P=0.03$)较仅接受 FUDR 单药治疗组明显更高, 且联合治疗可以降低肝脏毒性^[72]。Kemeny 等^[73]纳入 156 例 CRLM 切除术后患者进行治疗, 结果显示 HAIC(FUDR 和地塞米松)联合全身治疗(FUDR)在 2 年总生存率(86%比 72%, $P=0.03$)、中位 OS(72.2 个月比 59.3 个月)、两年后无肝复发生存率(90%比 60%)相比单独 FUDR 全身治疗更有优势。随后 Kemeny 等^[74]一项随机试验纳入 135 例不可切除的 CRLM 患者, 结果显示采用 HAIC 治疗(FUDR+叶酸+地塞米松)对比全身化疗(FUDR+叶酸)实现了更高的 OS(24.4 个月比 20.0 个月)和两年生存率(51%比 35%)。

5.2 胃癌肝转移

胃癌肝转移(gastric cancer liver metastases, GCLM)目前常用的 HAIC 方案为 FEM 方案, 具体用药为 5-FU 330 mg/m², 每周 1 次, 表阿霉素 20 mg/m², 每 4 周 1 次, 丝裂霉素 2.7 mg/m², 每 2 周 1 次。在一项早期的 II 期研究^[75]对 30 例患者进行 FEM 方案的 HAIC 治疗, ORR 高达 73%。Kumada 等^[76]一项多中心 II 期研究, 对行 FEM 方案的 63

例无法手术切除的 GCLM 患者进行疗效评估, ORR 为 55.6%, 中位 OS 为 10.5 个月。另一回顾性研究^[77]对 14 例全身 S-1 联合顺铂治疗失败的 GCLM 患者采用 FEM 进行 HAI 化疗, ORR 为 42.9%, 中位生存期为 12.7 个月。Fukami 等^[78]研究结果显示, 对肝部分切除术后 GCLM 患者行 FEM-HAIC 辅助治疗可有效减少残余肿瘤复发, 5 年总生存率为 43%。

6 HAIC 在其他恶性肿瘤肝转移中的应用

6.1 乳腺癌肝转移

目前针对乳腺癌肝转移的 HAIC 方案为 FAM 方案, 具体用药为 5-FU 330 mg/m², 每周 1 次, 阿霉素 20 mg/m², 每 4 周 1 次, 丝裂霉素 2.7 mg/m², 每 2 周 1 次。Arai 等^[79]一项研究纳入 56 例无法切除的乳腺癌肝转移患者, 其中 42 例采用 FAM 方案治疗, 总体 ORR 达 81%, 中位 OS 为 12.5 个月。另一项回顾性研究^[80]纳入 70 例乳腺癌肝转移患者, 采用了较大剂量的丝裂霉素、马法兰、5-FU 联合治疗, 显示 DCR 为 58.6%, 中位 PFS 为 2 个月, 中位 OS 为 7 个月, 认为丝裂霉素联合 5-FU 的 HAIC 是一种安全有效的姑息治疗。Furuta 等^[81]一项回顾性研究采取 FEM 方案治疗对全身化疗耐药的 57 例患者, 中位 OS 为 11.3 个月, ORR 达 63%, 认为 FEM 也是乳腺癌肝转移晚期患者的有效化疗方案。

6.2 胰腺癌肝转移

目前胰腺癌肝转移的 HAIC 治疗主要为 5-FU 单药灌注或联合全身治疗。Hashimoto 等^[82]对 31 例胰腺切除术后患者进行 HAIC 治疗, 应用 5-FU 1000 mg/m², 每周输注 5 h, 持续 3 周, 每 4 周为一个周期, ORR 为 44.4%, 复发率 7.1%。Tajima 等^[83]胰腺原发性腺癌根治性(R0)切除后局限于肝脏转移的患者接受了吉西他滨加 5-FU 的 HAI (GEM+5-FU 组)。而非根治性(R1 或 R2)切除后局限于肝脏的转移患者, 或涉及预后的其他器官转移患者, 接受了吉西他滨单药 HAI 和口服 S-1 的治疗(GEM+S-1 组)GEM+5-FU 组方案为 GEM 800 mg/SLV [标准肝体积(standard liver volume, SLV)], 床边泵药 30 min, 随后以 5-FU 250 mg/SLV 为参考剂量, 持续 24 h, 连续输注 5 d, 2 周 1 次。GEM+S-1 组方案为 S-1 60 mg/m²/d, 连续 7 d, 第

8 天 GEM 800 mg/SLV, 2 周 1 次。结果显示, 胰腺癌术后肝转移患者 HAIC 治疗可提高疗效(ORR: 85.7%, $n=7$), 及减少全身化疗不良反应。

6.3 黑色素瘤肝转移

目前晚期黑色素瘤常规采用全身治疗, 其中免疫治疗是主流^[84]。然而黑色素瘤肝转移患者的全身治疗效果欠佳^[85, 86], 黑色素瘤诊疗指南 2022 版^[87]推荐全身治疗联合顺铂、福莫司汀等药物的局部治疗来提高疗效。

福莫司汀是一种烷基化剂, 半衰期短, 肝脏一次萃取率高, 与其他组织相比, 肝浓度为 8~47 倍^[88]。Leyvraz 等^[89]一项前瞻性 II 期试验纳入 31 例初治眼部黑色素瘤肝转移患者, 采用福莫司汀 100 mg/m², 灌注 4 h, 每周 1 次, 连续 4 周后休息 5 周, 随后维持治疗每 3 周 1 次, 研究结果显示 ORR 为 40%, 中位 OS 为 14 个月。Peters 等^[90]一项多中心实验中纳入 101 例葡萄膜黑色素瘤肝转移患者使用相同治疗方案, 研究结果类似, ORR 为 36%, 中位 OS 为 15 个月。崔传亮等^[85]通过 HAIC 技术对 17 例进展期黑色素瘤肝转移患者行淋巴细胞删除性化疗(福莫司汀+达卡巴嗪), 结果显示 DCR 为 47.06%, 中位 OS 为 6 个月。多个研究^[91-93]显示, HAIC 治疗黑色素瘤肝转移 OS 为 10~24 个月, 且相对全身静脉化疗可以显著延长 PFS。目前缺乏大型临床试验对 HAIC 与免疫治疗进行疗效对比, 各自研究结果显示其疗效近乎相同^[86, 91, 93], 仍需进一步明确 HAIC 疗效。

7 结束语

经皮动脉港 HAIC 是一项需精细化操作的介入治疗技术, 其适应证包括但不限于 HCC、ICC、CRLM、GCLM、乳腺癌肝转移、胰腺癌肝转移及黑色素瘤肝转移。该治疗技术近年来已得到了国内外部分指南的推荐, 特别在 HCC 治疗方面^[94, 95]。然而对于其他类型肝脏恶性肿瘤, 现有支持 HAIC 有效性的临床证据质量有限。随着系统治疗, 特别是靶向治疗的进展, 介入联合系统治疗也成为研究热点。如针对进展期 HCC, 采用 HAIC 联合靶向^[96]、免疫^[97, 98]或靶向治疗^[49, 99-102]展现出较好的治疗前景。另外, HAIC 联合放疗展现出良好的治疗效果^[103, 104]。未来有必要进一步开展高质量临床试验, 以全面评估 HAIC 疗法及 HAIC 联合系统

治疗或放疗的综合治疗手段对不同肝脏恶性肿瘤的有效性和安全性。

8 参考文献

- [1] BREEDIS C, YOUNG G. The blood supply of neoplasms in the liver[J]. *Am J Pathol*, 1954,30(5):969-977.
- [2] REID T R, SZE D Y. Developments in medical oncology and their implications for interventional radiology[J]. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2002,5(3):177-181.
- [3] 中国抗癌协会肿瘤介入专家委员会. 经导管动脉灌注化疗药物应用原则: 中国肿瘤介入专家共识[J]. *介入放射学杂志*, 2017,26(11): 963-970.
- [4] SEKI H, KIMURA M, YOSHIMURA N, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy using percutaneous catheter placement with an implantable port: assessment of factors affecting patency of the hepatic artery[J]. *Clin Radiol*, 1999,54(4):221-227.
- [5] CHEN C T, LIU T H, SHAO Y Y, et al. Revisiting hepatic artery infusion chemotherapy in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(23):12880.
- [6] ZHAO X Y, SUN X W, JING J, et al. Safety study of Folfox-HAIC in relieving bed restriction[J]. *J Interv Med*, 2021,4(4): 203-207.
- [7] 赵晓芸, 孙兴伟, 陈香凤, 等. 肝动脉灌注化疗患者舒适性提升的前瞻性研究[J]. *介入放射学杂志*, 2022,31(5):499-502.
- [8] PARKS L, DE VILLIERS A A. Use of hepatic artery infusion pumps in the treatment of hepatic metastases[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2022,26(6):602-605.
- [9] SHARIB J M, CREASY J M, WILDMAN-TOBRINER B, et al. Hepatic artery infusion pumps: a surgical toolkit for intraoperative decision-making and management of hepatic artery infusion-specific complications[J]. *Ann Surg*, 2022,276(6):943-956.
- [10] 中国研究型医院学会消化道肿瘤专业委员会, 中国医师协会外科医师分会上消化道外科医师委员会, 中国抗癌协会胃癌专业委员会, 等. 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.
- [11] UESHIMA K, KOMEMUSHI A, ARAMAKI T, et al. Clinical practice guidelines for hepatic arterial infusion chemotherapy with a port system proposed by the Japanese Society of Interventional Radiology and Japanese Society of Implantable Port Assisted Treatment[J]. *Liver Cancer*, 2022,11(5):407-425.
- [12] LEWANDOWSKI R J, GESCHWIND J F, LIAPPI E, et al. Transcatheter intraarterial therapies: rationale and overview[J]. *Radiology*, 2011,259(3):641-657.
- [13] ONG E S, POIRIER M, ESPAT N J. Hepatic intra-arterial chemotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2006,13(2):142-149.
- [14] LEAL J N, KINGHAM T P. Hepatic artery infusion chemotherapy for liver malignancy[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2015,24(1):121-148.
- [15] BARBER F D, MAVLIGIT G, KURZROCK R. Hepatic arterial infusion chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a concise overview[J]. *Cancer Treat Rev*, 2004,30(5):425-436.
- [16] LIANG B, XIONG F, WU H P, et al. Effect of transcatheter intraarterial therapies on the distribution of doxorubicin in liver cancer in a rabbit model[J]. *PLoS One*, 2013,8(10):e76388.
- [17] SI T F, HUANG Z L, KHORSANDI S E, et al. Hepatic arterial

- infusion chemotherapy versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review with meta-analysis[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022,10:1010824.
- [18] 日本 IVR 学会, リザーバー研究会. 肝動注リザーバー療法に関するガイドライン 2018[J]. *日本インターベンショナルラジオロジー学会雑誌*, 2019,34(1):83-98.
- [19] GANAHA F, SADAOKA S, YAMADA T. Continuous arterial infusion strategies using implanted ports[J]. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2002,5(3):170-176.
- [20] ARAI Y, TAKEUCHI Y, INABA Y, et al. Percutaneous catheter placement for hepatic arterial infusion chemotherapy[J]. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2007,10(1):30-37.
- [21] KEMENY N, FATA F. Hepatic-arterial chemotherapy[J]. *Lancet Oncol*, 2001,2(7):418-428.
- [22] THIELS C A, D'ANGELICA M I. Hepatic artery infusion pumps[J]. *J Surg Oncol*, 2020,122(1):70-77.
- [23] TANAKA T, ARAI Y, INABA Y, et al. Radiologic placement of side-hole catheter with tip fixation for hepatic arterial infusion chemotherapy[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2003,14(1):63-68.
- [24] LEWIS H L, BLOOMSTON M. Hepatic artery infusional chemotherapy[J]. *Surg Clin North Am*, 2016,96(2):341-355.
- [25] 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.
- [26] OMATA M, CHENG A L, KOKUDO N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update[J]. *Hepatol Int*, 2017,11(4):317-370.
- [27] FORNER A, REIG M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2018,391(10127):1301-1314.
- [28] LIU P H, HUO T I, MIKSAD R A. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor involvement: best management strategies[J]. *Semin Liver Dis*, 2018,38(3):242-251.
- [29] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2022,8(2):16-53.
- [30] TAJIMA T, YOSHIMITSU K, KUROIWA T, et al. Percutaneous femoral catheter placement for long-term chemotherapy infusions: preliminary technical results[J]. *Am J Roentgenol*, 2005,184(3):906-914.
- [31] SULLIVAN R D, NORCROSS J W, WATKINS E Jr. Chemotherapy of metastatic liver cancer by prolonged hepatic-artery infusion[J]. *N Engl J Med*, 1964,270:321-327.
- [32] LIU M, SHI J Y, MOU T, et al. Systematic review of hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020,35(8):1277-1287.
- [33] UESHIMA K, OGASAWARA S, IKEDA M, et al. Hepatic Arterial infusion chemotherapy versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2020,9(5):583-595.
- [34] CHEN C B, CHEN C M, TZENG R H, et al. Combining HAIC and sorafenib as a salvage treatment for patients with treatment-failed or advanced hepatocellular carcinoma: a single-center experience[J]. *J Clin Med*, 2023,12(5):1887.
- [35] ZHENG K L, ZHU X, FU S J, 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.
- [36] YUE R B, LIU X Q. Impact of transarterial chemoembolization or hepatic artery infusion chemotherapy on liver function after hepatocellular carcinoma resection: an observational study[J]. *Digestion*, 2023,104(4):291-298.
- [37] CHEN S G, YUAN B, YU W C, et al. Comparison of arterial infusion chemotherapy and chemoembolization for locally advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study[J]. *J Gastrointest Surg*, 2022,26(11):2292-2300.
- [38] CHEN S G, YUAN B, YU W C, et al. Hepatic arterial infusion oxaliplatin plus raltitrexed and chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a propensity score-matching cohort study[J]. *J Surg Oncol*, 2022,126(7):1205-1214.
- [39] HU J G, 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.
- [40] HE M K, LIU S Y, LAI Z C, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for patients with hepatocellular carcinoma: applicability in Western countries[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2023,70:102362.
- [41] LYU N, LIN Y E, KONG Y A, 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.
- [42] LI S H, MEI J, CHENG Y, et al. Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy with FOLFOX in hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: a multicenter, phase III, randomized study[J]. *J Clin Oncol*, 2023,41(10):1898-1908.
- [43] 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]. *Chin J Cancer*, 2017,36(1):83.
- [44] LI Q J, HE M K, CHEN H W, 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.
- [45] LYU N, KONG Y A, MU L W, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin vs. sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018,69(1):60-69.
- [46] LYU N, WANG X, LI J B, 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.
- [47] HUANG Y X, ZHANG L H, HE M K, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus sorafenib for hepatocellular carcinoma refractory to transarterial chemoembolization: retrospective subgroup analysis of 2 prospective trials[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2022,21:15330338221117389.
- [48] HE M K, LI Q J, ZOU R H, 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.

- [49] LAI Z C, HE M K, BU X Y, et al. Lenvatinib, toripalimab plus hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with high-risk advanced hepatocellular carcinoma: a biomolecular exploratory, phase II trial[J]. *Eur J Cancer*, 2022,174:68-77.
- [50] ANDO E, YAMASHITA F, TANAKA M, et al. A novel chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis of the main trunk of the portal vein[J]. *Cancer*, 1997,79(10):1890-1896.
- [51] 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.
- [52] NOUSO 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.
- [53] YAMASAKI T, KIMURA T, KUROKAWA F, et al. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving hepatic arterial infusion chemotherapy[J]. *J Gastroenterol*, 2005,40(1):70-78.
- [54] MONDEN M, SAKON M, SAKATA Y, et al. 5-fluorouracil arterial infusion + interferon therapy for highly advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter, randomized, phase II study[J]. *Hepatol Res*, 2012,42(2):150-165.
- [55] NAGAMATSU H, SUMIE S, NIIZEKI T, et al. Hepatic arterial infusion chemoembolization therapy for advanced hepatocellular carcinoma: multicenter phase II study[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016,77(2):243-250.
- [56] NAKANO M, NIIZEKI T, NAGAMATSU H, et al. Clinical effects and safety of intra-arterial infusion therapy of cisplatin suspension in lipiodol combined with 5-fluorouracil versus sorafenib, for advanced hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion without extra-hepatic spread: a prospective cohort study[J]. *Mol Clin Oncol*, 2017,7(6):1013-1020.
- [57] IWAMOTO H, NIIZEKI T, NAGAMATSU H, et al. Survival benefit of hepatic arterial infusion chemotherapy over sorafenib in the treatment of locally progressed hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers*, 2021,13(4):646.
- [58] IWAMOTO H, NIIZEKI T, NAGAMATSU H, et al. The clinical impact of hepatic arterial infusion chemotherapy new-FP for hepatocellular carcinoma with preserved liver function[J]. *Cancers*, 2022,14(19):4873.
- [59] FRANSSSEN S, SOARES K C, JOLISSAINT J S, et al. Comparison of hepatic arterial infusion pump chemotherapy vs resection for patients with multifocal intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *JAMA Surg*, 2022,157(7):590-596.
- [60] CERCEK A, BOERNER T, TAN B R, et al. Assessment of hepatic arterial infusion of floxuridine in combination with systemic gemcitabine and oxaliplatin in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a phase 2 clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020,6(1):60-67.
- [61] ISHII M, ITANO O, MORINAGA J, et al. Potential efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy using gemcitabine, cisplatin, and 5-fluorouracil for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *PLoS One*, 2022,17(4):e0266707.
- [62] MARTINS A C A, COSTA NETO D C D, SILVA J D D E, et al. Adult primary liver sarcoma: systematic review[J]. *Rev Col Bras Cir*, 2020,47:e20202647.
- [63] SCHIZAS D, MASTORAKI A, ROUTSI E, et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: an update on epidemiology, classification, diagnosis and management[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2020,19(6):515-523.
- [64] DATTA J, NARAYAN R R, KEMENY N E, et al. Role of hepatic artery infusion chemotherapy in treatment of initially unresectable colorectal liver metastases: a review[J]. *JAMA Surg*, 2019,154(8):768-776.
- [65] BUISMAN F E, GALJART B, VAN DER STOK E P, et al. The impact of hepatic arterial infusion pump chemotherapy on hepatic recurrences and survival in patients with resected colorectal liver metastases[J]. *HPB*, 2020,22(9):1271-1279.
- [66] BENSON A B, VENOOK A P, AL-HAWARY M M, et al. Colon cancer, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021,19(3):329-359.
- [67] 中国医师协会外科医师分会, 中华医学会外科分会胃肠外科学组, 中华医学会外科分会结直肠外科学组, 等. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2020版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021,37(3):543-553.
- [68] GOI T, NARUSE T, KIMURA Y, et al. Hepatic artery infusion therapy is effective for chemotherapy-resistant liver metastatic colorectal cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2015,13:296.
- [69] CHAN D L, ALZHRANI N A, MORRIS D L, et al. Systematic review and meta-analysis of hepatic arterial infusion chemotherapy as bridging therapy for colorectal liver metastases[J]. *Surg Oncol*, 2015,24(3):162-171.
- [70] D'ANGELICA M I, CORREA-GALLEGO C, PATY P B, et al. Phase II trial of hepatic artery infusion and systemic chemotherapy for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: conversion to resection and long-term outcomes[J]. *Ann Surg*, 2015,261(2):353-360.
- [71] PAK L M, KEMENY N E, CAPANU M, et al. Prospective phase II trial of combination hepatic artery infusion and systemic chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases: long term results and curative potential[J]. *J Surg Oncol*, 2018,117(4):634-643.
- [72] KEMENY N, SEITER K, NIEDZWIECKI D, et al. A randomized trial of intrahepatic infusion of fluorodeoxyuridine with dexamethasone versus fluorodeoxyuridine alone in the treatment of metastatic colorectal cancer[J]. *Cancer*, 1992,69(2):327-334.
- [73] KEMENY N, HUANG Y, COHEN A M, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 1999,341(27):2039-2048.
- [74] KEMENY N E, NIEDZWIECKI D, HOLLIS D R, et al. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481)[J]. *J Clin Oncol*, 2006,24(9):1395-1403.
- [75] ARAI Y, ENDO T, SONE Y, et al. Management of patients with unresectable liver metastases from colorectal and gastric cancer employing an implantable port system[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1992,31 Suppl:S99-S102.
- [76] KUMADA T, ARAI Y, ITOH K, et al. Phase II study of combined administration of 5-fluorouracil, epirubicin and mitomycin-C by hepatic artery infusion in patients with liver metastases of gastric

- cancer[J]. *Oncology*, 1999,57(3):216-223.
- [77] 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.
- [78] FUKAMI Y, KANEOKA Y, MAEDA A, et al. Adjuvant hepatic artery infusion chemotherapy after hemihepatectomy for gastric cancer liver metastases[J]. *Int J Surg*, 2017,46:79-84.
- [79] ARAI Y, SONE Y, INABA Y, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastases from breast cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1994,33 Suppl:S142-S144.
- [80] TEWES M, PEIS M W, BOGNER S, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for extensive liver metastases of breast cancer: efficacy, safety and prognostic parameters[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017,143(10):2131-2141.
- [81] FURUTA M, WATANABE J, ARAMAKI T, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for metastatic breast cancer patients with resistance to standard systemic chemotherapies[J]. *In Vivo*, 2020,34(1):275-282.
- [82] HASHIMOTO A, NISHIOFUKU H, TANAKA T, et al. Safety and optimal management of hepatic arterial infusion chemotherapy after pancreatectomy for pancreatobiliary cancer[J]. *Am J Roentgenol*, 2012,198(4):923-930.
- [83] TAJIMA H, KITAGAWA H, TSUKADA T, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy with gemcitabine and 5-fluorouracil or oral S-1 improves the prognosis of patients with postoperative liver metastases from pancreatic cancer[J]. *Mol Clin Oncol*, 2013,1(5):869-874.
- [84] 徐立斌. 恶性黑色素瘤的免疫治疗现状与进展[J]. *中国医师进修杂志*, 2022,45(4):289-292.
- [85] 崔传亮, 迟志宏, 袁香庆, 等. 肝动脉泵生物化疗治疗进展期黑色素瘤肝转移 II 期临床研究[J]. *癌症*, 2008,27(8):845-850.
- [86] ESCHELMAN D J, GONSALVES C F, SATO T. Transhepatic therapies for metastatic uveal melanoma[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2013,30(1):39-48.
- [87] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 黑色素瘤诊疗指南(2022 年版)[Z/OL]. 国家卫生健康委办公厅, 2022(2022-04-11)[2022-12-05]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s2911/202204/a0e671f7df1f439898683e1333957c74/files/58f7070620874d608e72a3f737330777.pdf>.
- [88] FETY R, LUCAS C, SOLERE P, et al. Hepatic intra-arterial infusion of fotemustine: pharmacokinetics[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1992,31(2):118-122.
- [89] LEYVRAZ S, SPATARO V, BAUER J, et al. Treatment of ocular melanoma metastatic to the liver by hepatic arterial chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 1997,15(7):2589-2595.
- [90] PETERS S, VOELTER V, ZOGRAFOS L, et al. Intra-arterial hepatic fotemustine for the treatment of liver metastases from uveal melanoma: experience in 101 patients[J]. *Ann Oncol*, 2006,17(4):578-583.
- [91] BROMAN K K, ZAGER J S. Intra-arterial perfusion-based therapies for regionally metastatic cutaneous and uveal melanoma[J]. *Melanoma Manag*, 2019,6(3):MMT26.
- [92] GONSALVES C F, ADAMO R D, ESCHELMAN D J. Locoregional therapies for the treatment of uveal melanoma hepatic metastases[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2020,37(5):508-517.
- [93] KAŠTELAN S, MRAZOVAC ZIMAK D, IVANKOVIĆ M, et al. Liver metastasis in uveal melanoma – treatment options and clinical outcome[J]. *Front Biosci*, 2022,27(2):72.
- [94] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022,38(2):288-303.
- [95] 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.
- [96] KUDO M. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with emphasis on hepatic arterial infusion chemotherapy and molecular targeted therapy[J]. *Liver Cancer*, 2012,1(2):62-70.
- [97] MEI J, LI S H, LI Q J, 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.
- [98] BAE W K, LEE B C, KIM H J, et al. A phase I study of locoregional high-dose autologous natural killer cell therapy with hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2022,13:879452.
- [99] HE M K, LIANG R B, ZHAO Y, et al. Lenvatinib, toripalimab, plus hepatic arterial infusion chemotherapy versus lenvatinib alone for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021,13:17588359211002720.
- [100] LIU B J, GAO S, ZHU X, et al. Real-world study of hepatic artery infusion chemotherapy combined with anti-PD-1 immunotherapy and tyrosine kinase inhibitors for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Immunotherapy*, 2021,13(17):1395-1405.
- [101] MEI J, TANG Y H, WEI W, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with PD-1 inhibitors plus lenvatinib versus PD-1 inhibitors plus lenvatinib for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021,11:618206.
- [102] ZHANG W H, ZHANG K, LIU C F, 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.
- [103] MURAKAMI E, AIKATA H, MIYAKI D, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy using 5-fluorouracil and systemic interferon- α for advanced hepatocellular carcinoma in combination with or without three-dimensional conformal radiotherapy to venous tumor thrombosis in hepatic vein or inferior vena cava[J]. *Hepatol Res*, 2012,42(5):442-453.
- [104] HAMAOKA M, KOBAYASHI T, KURODA S, et al. Hepatectomy after down-staging of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus using chemoradiotherapy: a retrospective cohort study[J]. *Int J Surg*, 2017,44:223-228.

(收稿日期:2023-04-09)