

原发性肝细胞癌经动脉内用药与联合用药 中国专家共识

中国医师协会介入医师分会介入药物专业组

通信作者: 邵国良, 浙江省肿瘤医院介入科, 杭州 310022, Email: shaogl@zjcc.org.cn

【摘要】 经动脉介入治疗是原发性肝细胞癌中应用最广泛的治疗方式之一, 随着介入技术的进步和新兴药物的使用, 在原发性肝细胞癌的治疗上取得了较好的疗效, 已成为中晚期肝癌首选的非手术治疗方法。但目前经动脉介入治疗中所用的药物及与其他药物的联合应用方案各中心存在较大差异, 并无统一的共识或指南。基于此, 中国医师协会介入医师分会介入药物专业组组织专家依据国内外最新研究数据和临床实践经验, 结合我国患者的特点制订有关原发性肝细胞癌经动脉内用药与联合用药中国专家共识, 旨在探讨经动脉介入治疗相关药物和联合用药的疗效与安全性、使用方法、特殊人群用药、不良反应管理以及辅助用药等, 供临床实践参考。

【关键词】 栓塞, 治疗性; 抗肿瘤联合化疗方案; 癌, 肝细胞; 共识

Chinese expert consensus on intra-arterial drug and combined drug administration for primary hepatocellular carcinoma

Specialist Group of Interventional Drugs, Interventionalists Branch of Chinese Medical Doctor Association

Corresponding author: Shao Guoliang, Department of Interventional Therapy, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China, Email: shaogl@zjcc.org.cn

【Abstract】 Transarterial interventional therapy is one of the most widely used treatment methods in patients with primary hepatocellular carcinoma. With the progress in interventional technology and the use of new drugs, transarterial interventional therapy has achieved favorable results in the treatment of primary hepatocellular carcinoma and has become the first choice non-surgical treatment for advanced liver cancer. However, at present, there are great differences in the drugs used in transarterial interventional treatment and the combined application of other drugs among centers, and there is no uniform consensus or guideline. Based on the latest research data and clinical practice experience, as well as the characteristics of Chinese patients, the Specialist Group of Interventional Drugs, Interventionalists Branch of the Chinese Medical Doctor Association was organized to formulate the Chinese expert consensus on intra-arterial drug and combined drug administration for primary hepatocellular carcinoma. The purpose of this consensus is to explore the efficacy and safety of drugs and drug combinations related to intra-arterial interventional therapy, the use of drugs in special populations, the management of adverse reactions, and adjuvant drugs to provide a reference for clinical practice.

【Key words】 Embolization, therapeutic; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Carcinoma, hepatocellular; Consensus

一、原发性肝癌的流行病学及治疗状况
原发性肝癌起病隐匿, 大多数患者在诊断时已

属中晚期, 病情复杂且预后较差。预估 2022 年中国肝癌的新发病例约为 43 万例, 死亡病例约为

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20230202-00049

收稿日期 2023-02-02 本文编辑 刘雪松

引用本文: 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.



41 万例,为我国常见癌症第 4 位和癌症致死原因第 2 位。目前我国肝癌患者的 5 年总体生存率仅为 12.1%。

原发性肝癌主要包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC) (占 80%)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) (占 15%)和混合型肝细胞癌-胆管癌(combined hepatocellular cholangiocarcinoma, cHCC-CCA)以及其他罕见类型。目前临床上治疗肝癌的方法包括肝切除术、肝移植术、介入治疗、放射治疗和系统抗肿瘤治疗等多种手段。

介入治疗是 HCC 中应用最广泛的治疗方式之一,包括经动脉介入治疗和经皮穿刺介入治疗。其中经动脉介入治疗随着介入技术的进步和新兴药物的使用,在 HCC 的治疗上取得了快速的发展,已成为中晚期肝癌首选的非手术治疗方法。但目前经动脉介入治疗所用的药物及联合用药各中心差异较大,也无相关的指南与共识。本共识依据国内外最新研究数据和临床实践,结合我国患者的特点制订,旨在探讨 HCC 经动脉介入治疗相关药物和联合用药的疗效与安全性、使用方法、特殊人群用药、不良反应管理措施以及辅助用药等,供临床实践参考。

二、制订方法

本共识的制订步骤主要基于以下标准:2011 年美国医学研究所发布的关于临床实践指南的定义;2013 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布的《世界卫生组织指南制订手册》;2022 年中华医学会发布的《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则》。

本共识的临床问题是基于文献预检索、对肝癌诊疗经验丰富的一线临床医师进行访谈、对参与本共识撰写的专家开展线上调研和现场集体座谈,以及对目前诊疗方法的归纳总结。系统检索 PubMed、Medline、Embase、Web of Science、中国知网、万方数据库,限定语言为英文或中文。检索字段限定在题目、关键词或摘要中进行,针对每个临床问题对应的特定系统评价,分别制订适用于不同数据库的检索策略。明确和统一文献的纳排标准后,2 名制订工作组成员按照题目、摘要和全文的逐级顺序独立进行文献筛选,共检索到相关文献 1 124 篇,后根据预先设计的资料提取表对纳入的文献进行信息提取,最终选取相关文献 218 篇,其中重要文献 59 篇纳入本共识。若存在分歧,则咨

询第三方,共同讨论解决。

工作组采用 WHO 指南制订手册推荐的 GRADE 分级标准来评价各临床问题的证据质量。根据证据质量,基于 GRADE 分级系统、干预措施的利弊平衡给予相应的强弱推荐,同时结合我国的具体临床实践,通过广泛征求专家意见形成本共识的推荐意见(表 1)。本专家共识已在国际实践指南注册平台(Global Practice Guidelines Registry Platform, <http://www.guidelines-registry.cn/>国内版)进行注册(注册号:PREPARE-2023CN007)。

表 1 证据等级和推荐等级评价

项目	类别
证据等级评价	
高质量的证据,包括随机对照的系统评价、随机对照研究、全或无病例	A
队列研究的系统评价、队列研究或较差的随机对照研究、“结果”研究及生态学研究	B
病例对照研究的系统评价、病例对照研究	C
单个病例系列研究	D
未经明确讨论或基于生理学、实验室研究或“第一原则”的专家意见	E
推荐等级评价	
支持意见≥80%	强推荐(1)
支持意见≥70%且<80%	中等强度推荐(2)
支持意见≥60%且<70%	弱推荐(3)

三、对 HCC 介入治疗的总体认识

HCC 经动脉介入治疗主要可分为经动脉栓塞术(transcatheter arterial embolization, TAE)、经动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、经肝动脉灌注化疗术(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)以及选择性内放射治疗(selective internal radiation therapy, SIRT),其中 TACE 是目前无法手术切除的 HCC 患者最常用的治疗方法。

与保守治疗相比,TACE 治疗可提高不可切除 HCC 患者的总体生存率^[1]。根据巴塞罗那临床肝癌分期(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)指南 B 期患者和中国肝癌分期(China liver cancer staging, CNLC)指南 II b、III a 和部分 III b 期患者 TACE 是一线治疗选择或主要治疗方法。

HAIC 治疗是经皮穿刺股动脉置管的持续灌注化疗,为不可切除肝癌治疗提供了另一种介入治疗方法。而 TAE 与 TACE 区别在于单纯采用栓塞剂进行肿瘤动脉栓塞治疗,而不使用化疗药物,该技



术一般不单独使用。SIRT 技术是将钇 90 微球经肝动脉注入肝肿瘤内,利用钇 90 微球发出的 β 射线对局部病灶进行照射治疗,它属于近距离放射治疗的一种,临床结果显示其具有较好的治疗效果,具有良好的前景。

近年来,随着化疗药物的进展,尤其靶向药物、免疫检查点抑制剂在 HCC 治疗中的应用,介入治疗和系统性药物联合在临床实践中得到了较大的发展,已有较多的临床研究结果证实了联合治疗提高了 HCC 患者的缓解率和生存率,并在逐渐改变 HCC 传统的治疗模式。

(一)TAE

TAE 仅使用明胶海绵、聚乙烯醇颗粒、金属弹簧圈等栓塞物栓塞肝肿瘤的供血动脉。进行 TAE 时,应将导管超选择性插入肿瘤供血肝动脉,以避免栓塞物返流至邻近血管引起正常肝组织损伤和肝外组织的损伤。TAE 可用于肝肿瘤破裂出血的急诊止血治疗。而对 HCC 的常规治疗中,TAE 通常不单独使用,而是与动脉内化疗联合应用。

(二)HAIC

HAIC 采用 Seldinger 方法经皮穿刺,经股动脉(或桡动脉)途径将导管置入肿瘤供血动脉持续灌注化疗药物。如果有多支动脉供血,可先将非主要供血动脉进行栓塞处理,再将导管置于肿瘤主要供血动脉;或者分次灌注不同的供血动脉。

以奥沙利铂为基础的 FOLFOX₄ 方案是目前国内主流的 HAIC 化疗方案(FOLFOX-HAIC)。也可采用蒽环类和铂类等,需根据化疗药物的药代动力学特点和患者的情况选择方案和设计灌注药物的浓度和时间。FOLFOX₄ 方案具体方案包括奥沙利铂 85~130 mg/m² 动脉灌注 2~3 h,亚叶酸钙 400 mg/m² 或左亚叶酸钙 200 mg/m² 动脉灌注 1~2 h,5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU) 400 mg/m² 动脉灌注后再以 2 400 mg/m² 持续动脉灌注 23 h 或 46 h,每 3 周重复 1 次,治疗间隔不宜超过 4 周。每次均应重新行动脉造影检查及选择性插管等操作,如果肿瘤血供情况变化,应重新置管于肿瘤的主要供血血管中。Li 等^[2] 的随机 III 期临床试验表明,与 TACE 组相比,FOLFOX-HAIC 组可显著改善不可切除大肝癌患者的总生存期(overall survival, OS)(中位 OS: 23.1 个月比 16.1 个月),且严重不良事件发生率低于 TACE 组(19% 比 30%)。含蒽环类的 HAIC 化疗方案也具有较好的疗效。Hsiao 等^[3] 的研究表明,与仅接受肝切除术相比,术后接受 HAIC 方案(5-FU、

顺铂联合表柔比星)治疗的多发性肿瘤伴血管浸润 HCC 患者 OS 更佳(69.7 个月比 54.6 个月)。

HAIC 的适应证主要为:肝功能分级为 Child-Pugh A 级或 B 级且美国东部肿瘤协作组体能评分标准(ECOG)评分为 0~2 分的下列肿瘤情况:(1)中国肝癌分期(CNLC)系统 II b 期、III a 期和 III b 期患者,肿瘤负荷过重,介入栓塞存在高风险者,或者多次 TACE 治疗产生抵抗者。(2)对部分肿瘤最大径 > 7 cm,初始不适合外科手术切除为实现手术转化的肝癌患者,一般建议连续完成 4 次或以上的 HAIC 治疗。(3)肝癌切除术后部分高危复发患者,可考虑行辅助性 HAIC 预防复发。

HAIC 的禁忌证主要有:(1)肝功能严重障碍(Child-Pugh C 级),或明显黄疸、肝性脑病、难治性腹腔积液或肝肾综合征。(2)凝血功能严重减退,且无法纠正。(3)合并活动性肝炎或严重感染且不能同时治疗。(4)肿瘤远处广泛转移,估计生存时间 < 3 个月。(5)恶病质或多器官功能衰竭。(6)外周血 WBC 和 PLT 显著减少:WBC < 3.0 × 10⁹/L(非绝对禁忌证,如脾功能亢进者,与化疗性 WBC 减少不同),PLT < 50 × 10⁹/L。(7)肾功能障碍:肌酐 > 176.8 μmol/L 或者肌酐清除率 < 30 ml/min。

推荐意见 1:HAIC 的化疗方案以 FOLFOX₄ 方案为主,也可采用蒽环类和铂类等,具有较好的疗效和安全性(推荐等级:1;证据等级:A)。

(三)TACE

与正常肝组织相比,肝癌组织的血供 90% 以上来自于肝动脉供血。基于此,TACE 经肝动脉插管注入抗肿瘤药物并同时栓塞肿瘤血管,使肿瘤组织既受细胞毒性药物攻击又缺血缺氧,从而诱导肿瘤细胞坏死。如经过 2 次(充分寻找肿瘤侧支供血动脉)的 TACE 治疗后,肿瘤靶病灶仍继续进展,则不建议继续原方案的 TACE 治疗,推荐联合消融、放疗等局部治疗或全身系统治疗,如分子靶向、免疫治疗。

根据栓塞剂不同,TACE 分为传统 TACE (conventional TACE, cTACE) 和药物洗脱微球 TACE,又称载药微球 TACE (drug eluting beads-TACE, DEB-TACE)。cTACE:即采用以碘油化疗药物乳剂为主,辅以颗粒型栓塞剂栓塞的治疗方案。颗粒类栓塞剂包括:明胶海绵颗粒、空白微球、聚乙烯醇颗粒等。而 DEB-TACE 即以预先加载

化疗药物的药物洗脱微球栓塞的治疗方案。目前,对于原发性肝癌加载的化疗药物推荐蒽环类化疗药物,如表柔比星、伊达比星和多柔比星等,对于结直肠癌肝转移加载药物推荐伊立替康等。

关于 DEB-TACE 与 cTACE 比较是否更具有优势存在不同的研究结果。2010 年 PRECISION V 研究首次报道了 DEB-TACE 与 cTACE 在不可切除 HCC 患者中的比较结果。DEB-TACE 组的疾病控制率(disease control rate, DCR)与 cTACE 组相比差异无统计学意义(63.4% 比 51.9%)^[4]。此研究的事后分析(post hoc analysis)显示,在较晚期 HCC (Child-Pugh B、ECOG 1、双叶或复发性疾病)患者中,DEB-TACE 组的客观缓解率(objective response rate, ORR)和 DCR 显著增加。DC Bead 载药微球降低了严重肝毒性和多柔比星相关副作用的发生率。随后的另一项多中心 RCT 研究也显示,多柔比星 DEB-TACE 与多柔比星 cTACE 的 1 年和 2 年生存率差异无统计学意义(多柔比星 DEB-TACE 分别为 86.2% 和 56.8%,多柔比星 cTACE 分别为 83.5% 和 55.4%),但 DEB-TACE 的优势是术后腹痛发生率较低(24.7% 比 71.6%)^[5]。一项 Meta 分析(包括 4 项 RCT 和 8 项回顾性研究的 1 449 例患者)证实,相较于 cTACE, DEB-TACE 在肿瘤缓解率和 OS 方面具有非劣效性。但最近的一项多中心 RCT 显示,与 DEB-TACE 相比, cTACE 的肿瘤缓解率更高(3 个月时的完全缓解率: cTACE 组为 75.2%, DEB-TACE 组为 27.6%)(需要说明的是,该研究中 cTACE 组和 DEB-TACE 组分别有 74.3% 和 73.5% 的患者肿瘤负荷较小,直径 ≤ 30 mm)^[6]。

推荐意见 2: TACE 技术主要分为 cTACE 和 DEB-TACE, 目前没有确切的临床证据显示两者在生存时间上存在显著差异, 可以根据临床具体情况进行选择(推荐等级: 1; 证据等级: A)。

四、经动脉介入治疗的常用化疗药物

HCC 经动脉介入治疗的常用化疗药物主要包括抗肿瘤抗生素类、铂类化合物、抗肿瘤代谢药物、抗肿瘤植物碱类药和中成药类药物等。需根据患者的肿瘤负荷、体表面积、体能状况、既往用药情况以及是否联合用药等选择化疗方案和具体剂量。

(一) 抗肿瘤抗生素类药物

常用的抗肿瘤抗生素类药物包括蒽环类药物

和丝裂霉素、平阳霉素等。其中蒽环类药物包括多柔比星、表柔比星、伊达比星和吡柔比星等。在 HCC 介入治疗中, 该类物质常常作为基础性药物, 单独或与其他化疗药物联合或与分子靶向药物、免疫药物联合应用。

1. 多柔比星: 多柔比星的累积剂量为 550 mg/m^2 , 常见严重不良反应为心脏毒性和骨髓抑制, 其他不良反应包括疲劳、脱发、恶心呕吐和口腔溃疡等。在 cTACE 中常用的剂量为 30~50 mg。在 DEB-TACE 中, 2012 年《载多柔比星栓塞微球(DEBDOX) 经导管治疗肝癌的技术建议》推荐多柔比星的加载剂量为每瓶栓塞微球(2 ml) 加载 50~75 mg(负荷剂量 25.0~37.5 mg/ml)。

Sandow 等^[7]的研究表明, 多柔比星 DEB-TACE 在 87% 的低级别肿瘤(0 级、1 级或 2 级) 患者中表现出比高级别肿瘤更好的长期治疗应答率(与高级别肿瘤组相比, 完全缓解率, 49% 比 0; 部分缓解率, 38% 比 33%); 而局部疾病进展率低(13% 比 67%)。Song 等^[8]的研究显示多柔比星 DEB-TACE 组治疗 HCC 的总缓解率显著高于多柔比星 cTACE 组, 至肿瘤进展时间(time to progression, TTP) 也显著优于多柔比星 cTACE 组(11.7 个月 比 7.6 个月)。

2. 表柔比星: 表柔比星是多柔比星的异构体。表柔比星对骨髓的抑制和心脏毒性低于多柔比星, 表柔比星在 cTACE 中的单次剂量范围为 5~120 mg, 最大累积剂量是多柔比星的 2 倍(900~1 000 mg/m^2), 在肿瘤化疗中允许使用更多的治疗周期和/或更高剂量。其他常见不良反应为恶心、呕吐、脱发、口腔炎、腹泻等。在 cTACE 中常用的剂量范围为 30~50 mg, DEB-TACE 中的常用剂量范围为 50~100 mg。

Nicolini 等^[9]的研究表明, 表柔比星 DEB-TACE 治疗 HCC 可使 77% 的患者肿瘤病灶实现完全坏死。Fukushima 等^[10]的研究表明, 表柔比星 DEB-TACE 与表柔比星 cTACE 相比可提高 Child-Pugh 评分为 5 分患者的生存期(55 个月 比 29 个月), 并可保护肝功能。Yang 等^[11]的研究表明, 表柔比星联合雷替曲塞经 DEB-TACE 治疗较 cTACE 更能改善中晚期 HCC 患者的短期临床转归。

3. 吡柔比星: 吡柔比星是多柔比星的四氢吡喃衍生物。与多柔比星相比, 吡柔比星进入细胞的效率更高, 心脏毒性更低。吡柔比星在 cTACE 中的常用单次剂量为 50 mg, 在 DEB-TACE 中的剂量范



围为 20~60 mg。

Bai 等^[12]的研究表明,吡柔比星 DEB-TACE 治疗不可切除 HCC 具有良好的肿瘤缓解率和生存时间,特别对于单个大肿瘤的患者,1 个月 ORR 为 70.9%,肿瘤局部缓解率为 89.0%。中位无进展生存期 (progression free survival, PFS) 和 OS 分别为 6.1 个月和 11.0 个月。

4. 伊达比星:伊达比星是新一代蒽环类药物,伊达比星的最大累积剂量为 290 mg/m²。主要不良反应为心脏毒性、骨髓抑制和消化道反应。其心脏毒性低于多柔比星、表柔比星和柔红霉素。TACE 中应用伊达比星可提高疾病缓解率,延长疾病进展时间和生存期,且安全性良好。

在 cTACE 中,伊达比星的单次剂量范围为 10~20 mg,在 DEB-TACE 中常用加载剂量为 10 mg。

Boulin 等的基础研究比较了蒽环类和铂类等 11 种抗癌药物对于三种人 HCC 细胞系的抗肿瘤活性后发现,伊达比星对于肝肿瘤细胞毒性指数更高。基于此研究,《欧洲肝脏研究学会(EASL)肝细胞癌的管理临床实践指南》指出伊达比星可能是最有效的药物^[13]。

伊达比星原型药与代谢物伊达比星醇都具有抗肿瘤活性,伊达比星醇的终末半衰期约 72 h,可长时间发挥抗肿瘤作用。伊达比星在碘油中稳定性和蓄积量高于多柔比星,在体内可持续释放。

Lu 等^[14]的研究显示加载伊达比星微球表现出良好的稳定性、载药效率和药物缓释性能。de Baere 等^[15]的研究结果显示,伊达比星 DEB-TACE 治疗不可切除 HCC 的 ORR 高达 95.2%,高于多柔比星组 76.4%。Tavernier 等^[16]的研究表明,与表柔比星相比,伊达比星 TACE 治疗肝癌患者的至疾病进展时间(time to treatment failure, TTF)(13.1 个月比 7.9 个月)、中位 OS(21.1 个月比 18.4 个月)有延长趋势。3 级以上不良反应发生率伊达比星显著低于表柔比星(32% 比 56%)。

推荐意见 3:表柔比星等蒽环类药物单独或联合其他药物经 TACE 治疗 HCC 均具有较好的疗效。建议优先选用表柔比星和伊达比星,伊达比星作为 TACE 治疗的选择用药,肿瘤缓解率高,心脏毒性更低(推荐等级:1;证据等级:A)。

5. 丝裂霉素:丝裂霉素是一种细胞毒抗生素,常见不良反应包括骨髓抑制、恶心、呕吐、腹

泻、口腔炎、皮疹、发热和乏力。丝裂霉素联合其他抗癌药物在治疗期间常引起轻中度血清酶升高,能够引起肝窦阻塞综合征。TACE 中常用的剂量范围为 4~10 mg。

Yamada 等^[17]的研究表明,单药丝裂霉素 TACE 治疗 HCC 的长期疗效较好。1、3 和 5 年 OS 分别为 72.1%、47.8% 和 39.3%,中位 OS 为 15 个月,ORR 为 76%。在联合用药方面,Gruber-Rouh 等^[18]的研究表明,与单药丝裂霉素 TACE 相比,丝裂霉素联合伊立替康经 TACE 治疗的 PFS 更长(12 个月比 4 个月),局部控制率更高。

推荐意见 4:单药丝裂霉素 TACE 治疗 HCC 具有一定临床疗效,推荐与其他药物(如伊立替康、蒽环类、铂类和 5-FU 等)联合应用(推荐等级:1;证据等级:B)。

(二)铂类药物

铂类药物属于细胞周期非特异性药物,可与肿瘤细胞的 DNA 双链共价交联,形成铂-DNA 加合物,阻止 DNA 的复制,从而抑制肿瘤细胞增殖,产生抗肿瘤作用。铂类药物常见的不良反应包括粒细胞减少、血小板减少、贫血、消化道反应、肝肾毒性、神经毒性和过敏反应等。HCC 介入治疗中常用的铂类药物包括顺铂、卡铂、奈达铂、洛铂和奥沙利铂等。

1. 顺铂:顺铂属于第 1 代铂类药物,常见不良反应包括肾毒性、消化道反应、耳毒性和神经毒性。当患者肾功能不全或水化不充分时应避免使用顺铂。在 TACE 中,顺铂的常用剂量范围为 60~80 mg。

Uyama 等^[19]的研究表明,顺铂 TACE 治疗晚期 HCC 具有一定临床疗效,完全缓解率和部分缓解率分别为 41.7% 和 4.1%。Sahara 等^[20]的研究表明,顺铂 TACE 组与表柔比星 TACE 组相比,治疗 HCC 的肿瘤坏死率(72.6% 比 66.7%)和总缓解率差异均无统计学意义(50.0% 比 37.5%)。而 Kasai 等^[21]的研究表明,顺铂 TACE 组治疗 HCC 的早期 ORR(54% 比 24%)、PFS 率和 OS 均显著优于多柔比星 TACE 组,但顺铂 TACE 组恶心或呕吐的发生率高于多柔比星 TACE 组。

2. 卡铂:卡铂属于第 2 代铂类药物。主要不良反应是血液学毒性,其消化道毒性、肾毒性和神经毒性均明显轻于顺铂。在 TACE 中,卡铂的常用剂

量范围为 300~500 mg。

一项动物研究表明,与卡铂动脉灌注化疗相比,卡铂 TACE 能有效提高并保持局部组织内的铂浓度,降低血浆中铂浓度,从而提高局部化疗效果,并降低全身毒副作用。Yamashita 等^[22]的研究使用卡铂 TACE 治疗不可切除 HCC 患者,60.0% 的患者肿瘤缩小率 $\geq 50\%$,60.9% 的患者甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)水平降低 $\geq 75\%$ 。1、2、3 和 4 年生生存率分别为 82.9、68.1、45.1 和 37.6%,中位生存期为 2.3 年。

3. 奈达铂:奈达铂属于第 2 代铂类药物。血液学毒性是奈达铂最常见的不良反应,尤其是血小板减少,其骨髓抑制发生率约为 69%,程度重于顺铂。奈达铂的肾毒性、神经毒性和胃肠道不良反应均轻于顺铂。在 TACE 中,奈达铂的常用剂量范围为 50~100 mg。

林恺等^[23]的研究对比奈达铂联合表柔比星 TACE 与顺铂联合表柔比星 TACE 治疗中晚期 HCC 患者的近期疗效和安全性。研究表明,两组近期 DCR 分别为 66.67% 与 59.57%,差异无统计学意义。联合奈达铂组与联合顺铂组相比,Ⅲ~Ⅳ级恶心、呕吐发生率更低,粒细胞减少发生率更高。

4. 洛铂:洛铂是我国拥有自主知识产权的第 3 代铂类药物,最常见不良反应是骨髓抑制。无明显肝肾毒性、周围神经毒性和耳毒性,在临床应用时通常不需要水化。洛铂具有明确的肝细胞活性,易与碘油等药物乳化形成“油包水”微粒而在病灶中充分沉积,且 pH 值接近人体正常生理值,经动脉导管注射不会引起动脉刺激性痉挛。在 TACE 中,洛铂的常用剂量范围为 40~60 mg。

Wang 等^[24]的研究表明,洛铂 TACE 组肝癌患者的总有效率优于吡柔比星 TACE 组(28.8% 比 14.9%)。Zhou 等^[25]对肝癌原位肝移植术后复发的 HCC 患者进行随机对照研究,证实洛铂 TACE 组有较高的有效率和较长的生存期。石明等^[26]的研究表明,洛铂、表柔比星、丝裂霉素联合用药 TACE 组治疗 HCC 的中位生存期显著优于表柔比星单药 TACE 组(15.9 个月比 5 个月)。

5. 奥沙利铂:奥沙利铂是第 3 代铂类抗肿瘤药物,与前两代铂类药物相比,具有高效、低毒和不易耐药的特点。奥沙利铂对卡铂、顺铂耐药的肿瘤也具有抗癌活性。主要不良反应为急性或慢性神经毒性,急性神经毒性发生率为 85%~95%,常表现为一过性感觉异常,一般症状较轻。其血液毒性,消

化道症状和肾毒性较轻。含奥沙利铂的 FOLFOX₄ 系统性化疗方案治疗晚期 HCC 患者,整体缓解率和生存期优于传统化疗药物多柔比星,且安全性较好。奥沙利铂在我国被批准用于治疗不适合手术切除或局部治疗的局部晚期和转移性肝癌。在 TACE 中,奥沙利铂的常用剂量范围为 100~200 mg。

Poggi 等^[27]的研究表明,奥沙利铂 TACE 组患者中,肿瘤内的平均奥沙利铂浓度是肿瘤外浓度的 20 倍。Chang 等^[28]的研究表明,与单纯奥沙利铂 TACE 组相比,奥沙利铂联合表柔比星 TACE 组治疗 HCC 可明显提高患者 1 年生存率(83% 比 61%),降低血清 AFP、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平,且不加重毒副作用。

推荐意见 5:在 TACE 中,铂类单药或联合其他抗肿瘤药物治疗 HCC 均具有较好的疗效和安全性。建议优先选用奥沙利铂,对于存在肾功能不良或存在神经损害的患者,推荐使用卡铂或洛铂。含奥沙利铂的 FOLFOX₄ 方案是治疗晚期 HCC 患者首选的系统治疗方案,在我国被批准用于治疗不适合手术切除或局部治疗的局部晚期和转移性肝癌(推荐等级:1;证据等级:A)。

(三)抗肿瘤代谢药物

介入治疗中常用抗肿瘤代谢药物为 5-FU 和雷替曲塞。多项研究证明,抗代谢药物联合铂类和葱环类药物的 TACE 方案是治疗不可切除肝癌患者的有效方案且安全性良好。

1. 5-FU:5-FU 是一种嘧啶类抗代谢药物,可抑制胸苷酸合成酶。常见不良反应包括腹泻、黏膜炎、骨髓抑制、血栓性静脉炎、胃肠道毒性和皮肤毒性。与 5-FU 相关的广泛心脏毒性发生率较低,但通常严重,包括室性心律失常,伴显著左心室收缩功能障碍、动脉血管痉挛和直接内皮细胞毒性的心肌病,可导致心肌梗死、心力衰竭和心源性休克。5-FU 的心脏毒性是化疗诱导心脏毒性的第二大常见原因,仅次于葱环类药物心脏毒性。

在 TACE 中,5-FU 常与其他化疗药物联合应用,其剂量通常为 1 000 mg,推荐持续灌注。在 HAIC 治疗中,5-FU 可 400 mg/m² 动脉灌注后再以 2 400 mg/m² 持续动脉灌注 23 h 或 46 h。

2. 雷替曲塞:雷替曲塞为抗代谢类叶酸类似物,与 5-FU 相比,雷替曲塞是特异性胸苷酸合成酶



抑制剂。可适用于对基于 5-FU 和亚叶酸治疗方案不耐受或不适合的患者。对于伴心血管风险因素的转移性结直肠癌,雷替曲塞可能是有效选择。雷替曲塞的常见不良反应包括贫血、中性粒细胞减少、恶心、呕吐、腹泻和转氨酶升高等。在 TACE 治疗中,雷替曲塞的常用剂量范围为 2~4 mg。

Cui 等^[29]的研究表明,与 5-FU、奥沙利铂、表柔比星联合的 TACE 治疗方案相比,接受雷替曲塞、奥沙利铂和表柔比星联合方案的 TACE 治疗,HCC 患者 PFS 更高(3.6 个月比 2.6 个月),但中位 OS(7.4 个月比 5.8 个月)和 DCR(40% 比 30.4%)差异无统计学意义。Zhao 等^[30]的研究表明,与奥沙利铂联合 5-FU TACE 组和奥沙利铂联合多柔比星 TACE 组相比,奥沙利铂联合雷替曲塞 TACE 组的 DCR、ORR 更高。

推荐意见 6:在 TACE 治疗中,抗代谢类药物常与其他多种抗癌药物联合,疗效和安全性良好。与包含 5-FU 的 TACE 方案相比,基于雷替曲塞的 TACE 方案治疗 HCC 的 PFS 更高。同时,雷替曲塞可适用于对含 5-FU 治疗方案不耐受或不适合的患者(推荐等级:1;证据等级:B)。

(四)抗肿瘤植物碱类药

喜树生物碱是一种抗肿瘤植物碱类药,具有良好的广谱抗增殖活性,但由于低溶解度、不稳定性、获得性肿瘤细胞耐药性和显著毒性,其使用受到限制。因此,开发了许多改善其药效学和药代动力学特征的喜树碱衍生物,包括伊立替康和羟喜树碱。

在介入治疗中,伊立替康和羟喜树碱常与其他抗癌药物联合 TACE 使用。

1. 伊立替康:Gruber-Rouh 等^[18]的研究表明,与单药丝裂霉素 TACE 相比,丝裂霉素联合伊立替康经 TACE 治疗 HCC 患者的 PFS 更长(12 个月比 4 个月),局部控制率更高。伊立替康治疗期间的不良反应可引起迟发型腹泻、骨髓抑制、脂肪性肝炎和明显的血清酶升高。伊立替康还可引起急性胆碱能综合征,表现为低血压、腹泻、出汗、流泪和疲乏,通常采用阿托品治疗。在 TACE 中,常用剂量范围为 50~100 mg。

2. 羟喜树碱:一项 Meta 分析表明,TACE(羟喜树碱+吡柔比星/表柔比星)联合索拉非尼可作为晚期 HCC 患者的一线治疗。羟喜树碱常见不良反应包括骨髓抑制、消化道反应和肝功能异常。在

TACE 中,羟喜树碱的常用剂量范围为 20~60 mg。

推荐意见 7:伊立替康和羟喜树碱均可作为原发性肝细胞癌 TACE 的治疗用药,但伊立替康主要用于结直肠癌肝转移,通常联合蒽环类和细胞毒抗生素类药物使用(推荐等级:1;证据等级:B)。

(五)砷剂

三氧化二砷,俗称砒霜,是一种无机化合物,化学式为 As_2O_3 ,被美国 FDA 及中国批准用于急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)的一线用药。在后续实体瘤的临床研究中, As_2O_3 对晚期肝癌患者表现出了良好的治疗效果。有研究表明,原发性肝癌在 TACE 术中加入 As_2O_3 进行联合治疗,可有效抑制肿瘤的生长。体外试验和临床试验显示, As_2O_3 可通过降低线粒体膜电位及调节若干基因的表达,选择性诱导肝癌细胞凋亡。 As_2O_3 可通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)抑制血管生成。同时,相关研究表明, As_2O_3 还具有抑制肝癌干细胞(CSCs)的作用,从而抑制肝癌的发生、进展、转移和复发^[31]。 As_2O_3 常见不良反应包括恶心、腹泻和头痛等。在 TACE 中, As_2O_3 的常用剂量范围为 20~60 mg。

一项包含 14 项临床试验(1 076 例肝癌患者)的 Meta 分析表明,与对照组相比,含 As_2O_3 的 TACE 组在 HCC 治疗中具有更好的 ORR 和 1 年生存率^[32]。卞晓山等^[33]的研究表明,含 As_2O_3 的 TACE 组治疗后患者的 1 年 OS 为 82.93%,显著高于常规 TACE 的 60.98%。Hu 等^[31]研究了局部治疗联合 As_2O_3 治疗肝癌的疗效,方案为 4 个疗程的 As_2O_3 治疗,每个疗程为 21 d,静点 As_2O_3 10 mg/d,每个疗程间隔 2 周,4 个疗程中接受 2 次局部治疗(包括 TACE、TACE+微波消融、粒子植入等),结果显示患者的 ORR 及临床获益率(clinical benefit rate, CBR)显著高于单纯局部治疗组,有效延长了存活时间和预防肝外转移。因此,研究者认为局部治疗(包括 TACE、TACE+微波消融、粒子植入等)联合 As_2O_3 是治疗肝癌患者一种有效的方案。

推荐意见 8:三氧化二砷可以作为 TACE 术中或联合用药,常与其他化疗药物联合应用,具有较好的疗效(推荐等级:1;证据等级:B)。

(六)TACE 术中的化疗药物联合方案

与单纯奥沙利铂 TACE 组相比,奥沙利铂联合

表柔比星 TACE 组治疗 HCC 可明显提高患者 1 年生存率,降低血清 AFP、CEA 水平,且不加重毒副作用^[28]。与单药丝裂霉素 TACE 相比,丝裂霉素联合伊立替康经 TACE 治疗 HCC 患者的 PFS 显著更长,局部控制率显著更高^[18]。洛铂、表柔比星、丝裂霉素联合用药 TACE 组治疗 HCC 的中位生存期显著优于表柔比星单药 TACE 组^[26]。

在 TACE 过程中,目前常用的为 2 药或者 3 药联合方案,其疗效优于单药方案。当患者存在肝功能、肾功能不良、血三系指标偏低等情况,可考虑单药方案。

推荐意见 9: TACE 术中推荐联合化疗方案, 2 药方案建议采用蒽环类联合铂类药物。3 药方案建议采用蒽环类、铂类和抗肿瘤代谢药物(推荐等级:1;证据等级:B)。

五、经动脉介入治疗的常用中药

白芨具有止血、抑菌、抗肿瘤等作用,是目前应用于 HCC 患者 TACE 治疗的常用中药,具有较好的抗肿瘤活性和可控的安全性,常与其他化疗药物联合应用。应用时将白芨粉与碘油混合制成栓塞剂。白芨粉粒常用剂量范围为 500~800 mg。祁波等^[34]的研究表明,采用白芨粉栓塞化疗治疗中晚期 HCC 患者显示了一定作用,疗效优于常规 TACE 组。

推荐意见 10: 白芨具有一定的抗癌效果,可联合其他化疗药物作为 TACE 术中用药,安全性较好,疗效有待进一步研究(推荐等级:3;证据等级:B)。

六、介入联合系统治疗药物

介入治疗与系统药物的联合应用已有许多临床研究,并显示了较好的治疗效果。目前常用的系统治疗药物主要是指靶向药物和免疫药物(免疫检查点抑制剂)。

靶向药物如抗血管生成药通过作用于 VEGFR-1/2/3 靶点阻断血管生成,同时靶向多种促进肿瘤生长的激酶,发挥双重抗肿瘤效应。一项基于 FOLFOX₄ 方案的 HAIC 联合靶向药物的临床研究显示:HAIC 联合索拉非尼治疗伴门静脉侵犯的 HCC 在 OS(13.37 个月比 7.13 个月)、PFS(7.03 个月比 2.60 个月)、ORR(40.8% 比 2.5%)以及手术转化率(12.8% 比 0.8%)方面均明显优于单纯靶向药物治疗^[35]。

免疫治疗通过恢复自身免疫系统对肿瘤细胞的识别,刺激肿瘤的免疫应答使其凋亡,其中以程序性细胞死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1, PD-1)为代表的免疫检查点抑制剂应用整体疗效较为满意,对 PD-1/程序性死亡蛋白配体-1(programmed cell death protein ligand 1, PD-L1)通路的阻断效果强烈、持久且稳定,能明显促进效应 T 细胞在肿瘤组织中的聚集和浸润,诱发强力的抗肿瘤免疫应答。

Mei 等^[36]的研究结果显示,在 HAIC 的基础上联合免疫治疗(PD-1 和 PD-L1 治疗)可以进一步提高 HAIC 效果:中位 OS 从 14.6 个月提高至 18.0 个月;中位 PFS 从 5.6 个月提高至 10.0 个月;DCR 从 66% 提高至 83%。

对于介入联合靶向和免疫治疗的三联方案, Xiang 等^[37]回顾性分析了 103 例患者,对照了 TACE 联合 PD-1 抗体的二联方案(47 例)和 TACE 联合 PD-1 抗体和仑伐替尼的三联方案(56 例),结果显示无论是 PFS 还是 OS 三联方案均优于二联方案,且安全性较好。He 等^[38]研究结果显示,采取 HAIC+仑伐替尼+PD-1 抑制剂的三联方案治疗组较标准的单纯靶向药物仑伐替尼组获得了更长的 PFS(11.1 个月比 5.1 个月)和 OS(未达到比 11 个月)以及更高的 DCR(90.1% 比 72.1%)和 ORR(RECIST1.1 标准:59.2% 比 9.3%;mRECIST 标准:67.6% 比 16.3%)。此外,三联方案治疗组中有 14.1% 患者达到 mRECIST 标准的完全缓解。

(一) 靶向药物

索拉非尼是首个治疗晚期肝癌的靶向药物,近年来多种新药如多纳非尼、仑伐替尼、瑞戈非尼、阿帕替尼、贝伐珠单抗、呋喹替尼和安罗替尼等陆续获批上市。联合介入治疗时,靶向药物的应用时机目前没有统一意见,可在 TACE 术前或术后使用。术前使用靶向药物患者须在介入治疗前 1~2 天停用靶向药物。术后联合使用靶向药物或恢复使用患者须在肝功能允许的情况下,同时介入治疗不良反应明显好转或消除后才应用,以维护器官功能^[39-42];当出现靶向药物相关不良反应时,可减量直至停药。

推荐意见 11: 在靶向药物联合 TACE 治疗中, 靶向药物可在 TACE 术前或术后使用。术前使用靶向药物患者须在介入治疗前 1~2 天停用靶向药物。术后联合使用靶向药物或恢复使用患者须在

肝功能允许的情况下,同时介入治疗不良反应明显好转或消除后才应用,以维护器官功能(推荐等级:1;证据等级:A)。

1. 索拉非尼:索拉非尼是一种多靶点的小分子靶向药物,可作用于包括 VEGFR1-3、血小板源生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) β 、FMS 样酪氨酸激酶 3 配体[Feline McDonough Sarcoma (fms) like tyrosine kinase, Flt-3]、干细胞生长因子受体或 c-Kit 和快速加速纤维肉瘤(Raf)丝氨酸/苏氨酸激酶(致癌 B-Raf V600E、野生型 B-Raf 和 Raf-1)等多个靶点。索拉非尼通过抑制或阻断肿瘤细胞增殖、血管生成和促进肿瘤细胞凋亡发挥作用。近 10 年来,索拉非尼一直处于晚期 HCC 的一线治疗地位。常见不良反应为疲劳、腹泻、体重减轻、手足综合征、口腔炎和高血压等。

TACTICS 试验表明,TACE 联合索拉非尼对比单独 TACE 可显著改善 HCC 患者的 PFS(25.2 个月比 13.5 个月)^[39]。另一项研究表明,对于中负荷和白蛋白-胆红素低评分(≤ -2.8 分)的 HCC 患者,TACE 联合索拉非尼可显著改善患者的 OS 和 TTP^[43]。

Yao 等^[44]的研究表明,对于肝切除术后弥漫性复发患者,TACE 联合索拉非尼与单独 TACE 相比不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

联合 TACE 时,索拉非尼的口服剂量通常为 400 mg 每日 2 次。若发生索拉非尼相关不良反应则降低剂量至 400 mg 每日 1 次,或中断治疗,直至不良反应减轻或消除。

2. 仑伐替尼:仑伐替尼是一种多靶点抑制剂,可抑制 VEGFR1-3、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR) 1-4、PDGFR α ,以及原癌基因 RET 和 KIT。仑伐替尼适用于一线系统性治疗不可切除的 Child-Pugh A 级或较好的 B 级(≤ 7 分)晚期肝癌患者。REFLECT 研究显示,与索拉非尼相比,仑伐替尼治疗晚期 HCC 的中位 PFS(7.4 个月比 3.7 个月)和 ORR(24.1% 比 9.2%)更优^[45],安全性相似。仑伐替尼的常见不良反应为高血压、腹泻、食欲下降、体重减轻、疲劳和手足综合征等。

一项 RCT 研究表明,对于伴门静脉癌栓且肿瘤负荷大的晚期 HCC 患者,仑伐替尼联合 TACE 与索拉非尼联合 TACE 相比,中位 TTP(4.7 个月比

3.1 个月)和 ORR(53.1% 比 25.0%)均显著更优,且耐受性良好^[46]。Fan 等^[47]的研究表明,对于晚期 HCC 患者,与单独使用仑伐替尼相比,仑伐替尼联合伊达比星 DEB-TACE 可显著提高患者的 ORR(57.7% 比 25.6%)、中位 OS(15.7 个月比 11.3 个月)和 TTP(8.0 个月比 5.0 个月)。

仑伐替尼口服剂量为 8 mg/d (<60 kg) 或 12 mg/d (≥ 60 kg)。若发生仑伐替尼相关不良反应则降低剂量(至 8 mg/d、4 mg/d 或 4 mg 隔日 1 次),或中断治疗,直至不良反应减轻或消除。

3. 多纳非尼:多纳非尼是小分子多靶点抑制剂,靶点主要包括 VEGFR、PDGFR 和 Raf 激酶,可作为肝癌系统性治疗的一线药物。与索拉非尼相比,多纳非尼能够延长晚期 HCC 患者的中位 OS,死亡风险下降 17%,同时具有良好的安全性。多纳非尼的常见不良反应为手足综合征、腹泻、高血压、高糖血症和血小板计数降低等。

Gu 等^[48]的研究表明,TACE 联合多纳非尼和 PD-1 抑制剂治疗 HCC,16 例疗效可评估患者的 ORR 为 62.5%;12 例 BCLC B 期患者的 ORR 为 83.3%,中位 PFS 未达到。3 级治疗相关不良事件(treatment-related adverse events, TRAE)发生率为 36%,未发生 4 级 TRAE。但目前 TACE 联合多纳非尼的临床研究少见。多纳非尼的常用剂量为每次 200 mg,1 日 2 次。

4. 瑞戈非尼:瑞戈非尼是一种主要靶向 VEGF/VEGFR2 的小分子多激酶抑制剂,是二线系统性治疗的常用药物。常见不良反应为高血压、手足综合征、疲劳和腹泻等。

近期一项中国的真实世界研究使用瑞戈非尼联合 TACE 治疗经一线治疗失败的不可切除晚期 HCC 患者,联合治疗后患者的 OS、PFS 和 TTP 分别为 14.3、9.1 和 9.1 个月^[49]。

瑞戈非尼的初始剂量范围一般为 80~160 mg/d。若发生瑞戈非尼相关不良反应则降低剂量至 40~80 mg/d,或中断治疗,直至不良反应减轻或消除。

5. 阿帕替尼:阿帕替尼是一种可高度选择性结合并强烈抑制 VEGFR2 的小分子酪氨酸激酶抑制剂,可用于晚期肝癌患者的二线系统性治疗。阿帕替尼的常见不良反应为高血压、手足综合征和血小板计数下降等。

近期研究表明,TACE 联合阿帕替尼治疗合并门静脉癌栓的 HCC 患者,中位 TTP 和 OS 均较单独 TACE 治疗更长(中位 TTP:6.0 个月比 3.0 个月;中

位 OS: 14.0 个月比 7.0 个月)^[50]。TACE 联合阿帕替尼组的手足综合征、高血压和蛋白尿等不良事件高于单独 TACE 组。

TACE 联合阿帕替尼治疗时,初始剂量为 500 mg/d。若发生阿帕替尼相关不良反应,则减量至 250 mg/d 或中断给药。

6. 贝伐珠单抗:贝伐珠单抗是一种重组人源化单克隆抗体,可与 VEGF 结合,从而抑制或阻止新生血管形成。贝伐珠单抗与阿替利珠单抗的联合方案是既往未接受过全身系统性治疗不可切除 HCC 患者的一线治疗方法。贝伐珠单抗的常见不良反应为皮肤反应、腹泻、疲劳、中性粒细胞减少症、贫血和口腔炎等。

一项 RCT 研究表明,贝伐珠单抗联合 TACE 组与 TACE 组相比治疗 HCC 患者 14 周后新血管形成减少(新生血管发生率:14% 比 33%),且耐受性良好^[51]。第 16 周时贝伐珠单抗联合 TACE 组的 PFS 更高(79% 比 19%)。Zhang 等^[52]的研究表明低剂量(5 mg/kg)贝伐珠单抗联合 TACE 治疗可使晚期 HCC 患者肿瘤血管恢复正常。

与 TACE 联用时,通常在首次 TACE 前 1 周接受贝伐珠单抗 5~10 mg/kg 静脉给药。TACE 后可每 2~3 周给药 1 次,直至发生不可接受的毒性或肿瘤进展。

7. 其他靶向治疗药物:其他靶向药物包括卡博替尼、雷莫芦单抗、安罗替尼和呋喹替尼等。

卡博替尼是一种口服小分子酪氨酸激酶抑制剂,常用于一线系统抗肿瘤治疗进展的肝癌患者。最常见的 3/4 级不良反应包括手足综合征、高血压、天冬氨酸转氨酶水平升高、疲劳、腹泻和食欲下降。

雷莫芦单抗可用于血清 AFP 水平 ≥ 400 $\mu\text{g/L}$ 肝癌患者的二线治疗。常见的 ≥ 3 级不良反应为腹水、高血压、乏力、恶性肿瘤进展、天冬氨酸转氨酶水平升高、血小板减少症、高胆红素血症和血胆红素升高。

但截至目前,卡博替尼和雷莫芦单抗与 TACE 联合治疗的临床研究仍较少。

安罗替尼是一种新型酪氨酸激酶抑制剂,研究表明,安罗替尼联合 TACE 对不可切除的 HCC 患者有效,PFS 和 1 年生存率分别为 7.35 个月和 66.7%^[53]。

呋喹替尼是一种新型、口服、高选择性的血管内皮生长因子受体抑制剂,其与 TACE 联合治疗的

临床研究目前较少。

推荐意见 12: TACE 联合靶向药物可增加疗效,尤其对于合并门静脉癌栓的患者。一线推荐使用仑伐替尼、索拉非尼、多纳非尼,二线可以选择瑞戈非尼、阿帕替尼、卡博替尼或者雷莫芦单抗,联合靶向治疗时,会增加相关不良反应,如手足综合征、高血压和乏力等。出现不良反应时可减量或给予对症治疗,发生严重不良反应时应停药(推荐等级:1;证据等级:A)。

(二)免疫治疗药物

TACE 联合 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗对于改善 HCC 的疾病预后具有协同作用。免疫治疗的常见不良反应包括皮肤毒性、内分泌毒性、肝脏毒性和胃肠毒性等。

治疗 HCC 的常用免疫治疗药物为 PD-1 抑制剂、PD-L1 抑制剂、细胞毒 T 细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 抑制剂或 PD-1/CTLA-4 双特异性抗体等。在全球范围内开展的多项临床试验已证实 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗 HCC 的有效性和安全性,并逐步被多个指南推荐为系统治疗药物。初步研究显示 PD-1/PD-L1 抑制剂与 TACE 联合应用可提高 HCC 的治疗效果^[54-56]。

1. PD-1 抑制剂:PD-1 抑制剂种类较多,常用的包括卡瑞利珠单抗、纳武利尤单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗和帕博利珠单抗等。

Zhang 等^[54]的研究表明,对于不可切除 HCC 患者,卡瑞利珠单抗联合 TACE 是一种有前景的治疗方案。治疗 2~3 个月后 ORR 为 35.3%,中位 PFS 和 OS 分别为 6.1 个月和 13.3 个月。另一项研究显示,对于巨块型肝癌患者,卡瑞利珠单抗联合 TACE 治疗与单独 TACE 相比显著改善患者的肝功能,提高肿瘤缓解率和 DCR^[55]。

IMMUTACE 研究显示,纳武利尤单抗联合 TACE 治疗中期 HCC 的 ORR 为 71.4%,其中 CR 占 16.3%,PR 占 55.1%^[56]。

Xiang 等^[37]的研究表明,特瑞普利单抗或信迪利单抗联合 TACE 治疗中期 HCC 的 PFS 为 14.0 个月,1 年 OS 为 69.9%。ORR 和 DCR 分别为 38.3% 和 57.4%。

在 PD-1 抑制剂中,卡瑞利珠单抗除常见的免疫检查点抑制剂不良反应外,还有较为独特的反应



性皮肤毛细血管增生症(reactive cutaneous capillary endothelial proliferation, RCCEP)。

PD-1 抑制剂与 TACE 的联合,可在 TACE 术前或术后 2~3 周内静脉注射 PD-1 抑制剂,每 3 周 1 次。当出现严重不良事件时,中断给药,并给予糖皮质激素或免疫抑制剂等对症治疗。

2. PD-L1 抑制剂:PD-L1 抑制剂包括阿替利珠单抗、度伐利尤单抗和阿维鲁单抗等。其常见不良反应与 PD-1 抑制剂相似。Buchalter 等^[57]的研究表明,度伐利尤单抗与替西木单抗联合 TACE 治疗 HCC 是安全可行的。第 8 周的部分缓解(partial response, PR)为 20%,整体疾病稳定(stable disease, SD)为 54%,疾病进展(progressive disease, PD)为 8%。

阿替利珠单抗的常用剂量为 1 200 mg,度伐利尤单抗的常用剂量为 1 500 mg(静脉注射)。

推荐意见 13:PD-1/L1 抑制剂联合 TACE 是一种有前景的治疗方案,目前证据显示联合治疗可改善 HCC 治疗疗效。阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、信迪利单抗联合贝伐珠单抗,以及度伐利尤单抗联合替西木单抗均已被 BCLC、CSCO 等肝癌指南推荐为 HCC 系统治疗中的一线推荐,帕博利珠单抗推荐为 HCC 的二线系统治疗药物,免疫抑制剂可发生皮肤毒性、内分泌毒性、肝脏毒性和胃肠毒性等不良反应。当出现严重不良反应时需要停药,并给予糖皮质激素或相应免疫抑制剂,及对症治疗等措施(推荐等级:1;证据等级:B)。

3. CTLA-4:CTLA-4 又名 CD152,是 T 细胞表面的跨膜蛋白。CTLA-4 主要表达于活化的 CD4⁺、CD8⁺T 细胞,它在调节性 T 细胞(Treg)中组成型表达。CTLA-4 可竞争和阻断 CD28 和其配体的结合,从而抑制 CD28 对 T 细胞的激活作用。CTLA-4 属于共抑制性(co-inhibitory)免疫检查点,负责向 T 细胞传递抑制信号,抑制 T 细胞的活性。CTLA-4 对驱动 Treg 有重要的功能,聚集于肿瘤组织中抑制抗肿瘤免疫。

美国 FDA 已批准纳武利尤单抗联合伊匹木单抗用于既往接受过索拉非尼治疗的 HCC 患者。

CheckMate 040 Ⅲ期临床试验将 765 例中期 HCC 患者随机分为纳武利尤单抗+伊匹木单抗联合 TACE 组、纳武利尤单抗联合 TACE 组和单独 TACE 组,旨在评估三种治疗方式的疗效和安全性。

另有相关的研究也在进行中,以评估度伐利尤单抗+替西木单抗联合 TACE 治疗 HCC 的疗效和安全性。

4. TACE 联合 PD-1/PD-L1 抑制剂+靶向药物:与索拉非尼相比,阿替利珠单抗+贝伐珠单抗治疗不可切除 HCC 可显著改善生存期并降低死亡风险和 TTP 风险。Kudo^[58]认为,由于阿替利珠单抗与贝伐珠单抗联合治疗可使肿瘤明显缩小,且耐受性良好,因此该方案可扩展至联合 TACE 治疗 HCC 患者。由 Ben Khaled 等^[59]发起的 DEMAND 研究方案也得到相似结论。

Ju 等^[60]的研究表明,卡瑞利珠单抗+阿帕替尼联合 TACE 的方案具有良好的抗肿瘤活性和可控的安全性。ORR 达 58.8%,DCR 达 81.2%,生存期也得到显著改善。此外,对于肿瘤负担较大且不能切除的 HCC,晚期联合较早期联合具有更好的 OS 和 PFS(早期联合定义为在第 1 次或第 2 次 TACE 后使用阿帕替尼和卡瑞利珠单抗治疗。晚期联合定义为在接受阿帕替尼和卡瑞利珠单抗治疗前至少有 3 次 TACE)。

卡瑞利珠单抗及阿帕替尼可在 TACE 术后 7 天内开始使用,卡瑞利珠单抗静脉注射 200 mg/次,每 3 周 1 次。阿帕替尼口服,剂量 250 mg,每日 1 次。阿帕替尼在下次 TACE 治疗前 3 天暂停治疗,术后继续服用。当患者发生严重不良事件时,卡瑞利珠单抗或阿帕替尼可暂停或终止给药。TACE 治疗可按需重复。其他靶向药和免疫药物与 TACE 的联合用法也与上述类似。

Chen 等^[61]的回顾性研究表明,在初始 PD-L1 阳性的不可切除 HCC 患者中,与仑伐替尼联合 TACE 相比,帕博利珠单抗+仑伐替尼联合 TACE 可能具有更好的抗肿瘤活性,更好的中位 PFS(9.2 个月比 5.5 个月)和中位 OS(18.1 个月比 14.1 个月)。可每 3 周静脉注射 200 mg 帕博利珠单抗,口服仑伐替尼 8 mg/d。随后接受 TACE 治疗。如果患者的肿瘤体积小于基线的 50%,则重复 TACE 过程。如果患者接受了肝切除术,或在随访期间肝功能被确定为 Child-Pugh C 级,则不重复 TACE 过程。

尚有其他相关临床研究正在开展中,例如 LEAP-012 Ⅲ期研究将评估帕博利珠单抗+仑伐替尼联合 TACE 治疗无法进行根治性治疗中期 HCC 患者的临床获益。

如何合理使用 TACE 联合靶向免疫治疗,包括患者亚组选择、系统药物剂量、序贯顺序、不良反应

管理等一系列问题,还需要开展临床研究进行摸索,寻找优化治疗方案。

推荐意见 14: TACE 联合 PD-1/PD-L1 抑制剂和靶向药物治疗 HCC 显示了较好的临床疗效,推荐用于中晚期 HCC 的治疗(推荐等级:1;证据等级:B)。

(三)中药制剂

1. 槐耳颗粒:槐耳颗粒可通过抗细胞增殖、抑制肿瘤血管生成、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤干细胞自我更新以及免疫调节等多种途径发挥抗癌作用。术后口服槐耳颗粒也有助于减少复发、延长生存。

Zhao 等^[62]的一项 RCT 表明,TACE 联合槐耳颗粒与联合洛铂相比,延长了患者 1 年生存率(93.5% 比 80.6%)并提高了肿瘤缓解率,同时可减少 TACE 治疗的次数[(2.9±8.7)比(4.1±7.3)次]。

槐耳颗粒联合 TACE 可延长患者生存、降低死亡风险,并缩短疗程。可 TACE 术前 3 天开始口服槐耳颗粒 20 g,3 次/d,术后继续服用,直至因不能耐受或死亡而停药。

2. 阿可拉定(淫羊藿素软胶囊):阿可拉定是一种黄酮类小分子化合物,具有调节免疫、抑制肿瘤细胞增殖等多种作用,可用于不适合或拒绝接受标准治疗,且既往未接受过全身系统性治疗、不可切除的 HCC。但目前尚缺乏阿可拉定联合 TACE 治疗 HCC 的相关临床研究。

3. 其他中成药:其他重要抗肝癌药物包括肝复乐胶囊和养正消积胶囊等,均为现阶段临床上较为常用的治疗肝癌中成药,具有清热解毒、健脾理气、化瘀软坚的功效,将它们应用于 TACE 术后,可延长 HCC 患者术后生存期。此外,榄香烯、华蟾素、康莱特等用于治疗晚期肝癌也具有一定的疗效,患者的依从性、安全性和耐受性均较好,但需要进一步开展规范化临床研究以获得高级别的循证医学证据支持。

推荐意见 15:以槐耳颗粒为代表的中药制剂,对原发性肝细胞癌有一定的治疗效果,可与 TACE 联合治疗(推荐等级:1;证据等级:B)。

七、介入术中化疗药物的选择及用药注意事项
在选择介入化疗药物时,应争取在获得最大有效作用的同时减少不良反应,应根据以下原则:

1. 首选肿瘤敏感药物。

2. 选择原型起作用的药物:经导管动脉灌注化疗是让化疗药与肿瘤细胞直接接触,发挥首过效应。

3. 首选浓度依赖型药物。

4. 联合应用不同作用机制药物:旨在发挥协同作用、提高疗效并降低肿瘤耐受性。

5. 尽量避免药物毒性作用相同,或对同一脏器毒性累加的药物。

6. 不得应用相互拮抗或相互发生不良化学反应(失活、沉淀等)的药物、溶剂配伍:美斯钠(巯乙磺酸钠)加入顺铂可形成美斯钠-铂共价化合物,导致顺铂失活。丝裂霉素经 5% 葡萄糖氯化钠溶液(pH 值 4~5)配置时,可迅速降解为无活性丝裂原。奥沙利铂不可与氯化物(包括 0.9% 氯化钠溶液)配制。常用化疗药物只宜用 0.9% 氯化钠溶液稀释的有:奈达铂、丝裂霉素等;宜用 5% 葡萄糖稀释的有:奥沙利铂、卡铂、洛铂、吡柔比星等。

7. 根据患者体表面积、药物累积剂量、治疗毒性反应等调整介入化疗药物剂量:介入化疗药物剂量以多少为宜,至今无一明确结论,常参照全身静脉化疗而定。由于介入化疗药物直达肿瘤部位,局部药物浓度高,部分患者可能有心肺、肝肾功能欠佳及术后肿瘤大量坏死,使各脏器负荷加重,故在药物总剂量上建议较静脉化疗患者体表面积所需总剂量减少 20%~25%。

再次治疗剂量:根据上次治疗毒性反应及疗效作调整。剂量调整原则一般为:对出现 I、II 度毒性反应而再次治疗前恢复正常者,可不予调整原剂量,若未恢复且治疗必须继续,原则上以原剂量 75% 给予;对出现 III~IV 度毒性反应者,再次化疗时减量 25%~50%,若毒性反应未恢复,则推迟治疗或停止化疗。还应注意多次化疗患者药物累计超量,如多柔比星累积剂量一般应<550 mg/m²,表柔比星累积剂量<800 mg/m²。

8. 注意药物应用先后顺序:化疗药输注顺序可影响药物代谢,导致效价或毒性改变。例如,四氢叶酸钙应在氟尿嘧啶前应用,可增加氟尿嘧啶疗效。

9. 重视非抗肿瘤药物与化疗药之间相互作用:卡氮芥与西咪替丁同时应用会使卡氮芥的骨髓抑制加重,洛莫司汀和茶碱合用时会引起血小板减少和出血。

八、介入治疗的辅助药物

可根据患者临床及实验室检查状况给予抗病



毒、抗菌、保肝、止吐、镇痛、退烧等药物和营养支持等对症治疗。对肿瘤负荷较大、栓塞剂量多患者需加强水化、碱化尿液以保护肾功能,同时加强白蛋白等支持治疗,以减轻患者术后不良反应。

1. 抗病毒药物:有 HBV、HCV 感染背景的 HCC 患者接受 TACE 治疗时应积极进行抗病毒治疗。对于乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 阳性的肝癌患者,无论 HBV-DNA 定量检测数值是否有增加,在肝癌治疗前都需要积极抗病毒治疗以减少 TACE 后 HBV 再激活和相关肝炎的发生。对于合并 HCV 感染的 HCC 患者,直接抗病毒药物 (direct-acting antiviral agent, DAAs) 可使患者获得持续的病毒学应答。

常用的抗 HBV 治疗药物有丙酚替诺福韦、替诺福韦酯、恩替卡韦、拉米夫定、替比夫定或阿德福韦酯等。几种药物都具有抑制病毒复制的作用,但都有其治疗优势与不足,临床中可根据患者经济水平、病情发展程度选择不同的药物。

2. 抗生素:介入治疗围手术期不建议常规使用抗生素。对于高危患者[如有胆道手术史、近期接受经内镜逆行性胰胆管造影术 (endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)] 建议预防性使用抗生素。对于术后发生感染、肝脓肿等情况,要积极给予抗生素治疗,并尽可能通过血培养等方法找到感染源,肝脓肿形成者经皮穿刺引流术是非常有效的方法。

3. 护肝药物和降黄药物:对肝功能不佳患者可给予保肝、降黄疸、补充白蛋白等治疗,保肝药物以具有抗炎、降酶、抗氧化、解毒、利胆和肝细胞膜修复作用为主。常用的药物包括异甘草酸镁注射液、甘草酸二铵、复方甘草酸苷、双环醇、水飞蓟素、还原型谷胱甘肽、腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸、多烯磷脂酰胆碱以及乌司他丁等,可保护肝功能、提高治疗安全性,降低并发症和改善生活质量。

4. 降门脉压药物:HCC 患者常常合并肝硬化,或介入治疗导致原有肝硬化程度的加重,甚至发生门脉高压性消化道出血。对于存在门脉高压、静脉曲张和出血的患者可使用包括醋酸奥曲肽在内的降门脉压药物,出血患者同时给予云南白药、止血敏、垂体后叶素等止血药物和其他补液、制酸及对症处理。

5. 增强免疫力药物:增强免疫力药物包括胸腺肽 $\alpha 1$ (thymosin $\alpha 1$, T $\alpha 1$) 和干扰素 (interferon, IFN) 等,可增强免疫系统反应性,预防复发,改善生

活质量并加快 TACE 术后恢复^[63-64]。

推荐意见 16:对于 HBsAg 阳性的患者,需要积极抗病毒治疗。HCC 介入治疗围手术期不建议常规使用抗生素。对肝功能不佳患者可给予保肝、降黄疸、补充白蛋白等治疗。对于存在出血风险的门脉高压、静脉曲张患者可使用降门脉压药物预防,存在消化道出血患者,同时要用止血药物等处理 (推荐等级:1;证据等级:B)。

九、特殊人群的用药安全注意事项

1. 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染患者:对于合并 HIV 阳性的患者,同样可以实施介入治疗,具有与 HIV 阴性患者相同的介入治疗机会和疗效。但在介入治疗时要注意以下事项:(1)在治疗期间医护人员要做好防护措施,严格防控 HIV 感染;(2)不能联合免疫治疗。

2. 肝移植患者:对于既往接受过肝移植手术的患者,接受介入治疗时的注意事项:(1)化疗药物及栓塞剂的毒性作用会损害肝细胞,应注意保护肝功能;(2)不能联合免疫治疗。

推荐意见 17:对于合并 HIV 阳性的 HCC 患者,具有与 HIV 阴性患者相同的介入治疗机会和疗效,但不能联合免疫治疗。对于既往接受过肝移植手术的患者,接受介入治疗时应注意保护肝功能,且不能联合免疫治疗 (推荐等级:1;证据等级:B)。

十、动脉内联合用药的新方法探索

1. CAR-T 疗法:CAR-T 疗法 (chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T),即嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法,是一种治疗肿瘤的新型精准靶向疗法,其基本原理是将患者的 T 淋巴细胞通过基因转导技术,将 T 细胞激活,并装上定位导航装置 CAR (肿瘤嵌合抗原受体),获得能够识别特定抗原的特异性 T 淋巴细胞,即 CAR-T 细胞。再重新回输到患者体内,与肿瘤相关表面抗原结合,并激活免疫反应,释放大量的多种效应因子,并通过免疫作用,它们能高效地杀灭肿瘤细胞,从而达到治疗恶性肿瘤的目的。

近期,靶向 GPC3 的 CAR-T 细胞治疗晚期 HCC 的一项长期生存案例报道表明,GPC3 CAR-T 细胞与索拉非尼的联合治疗,可能成为治疗 GPC3 表达

阳性晚期 HCC 患者的一种有前景的疗法。

2. 细胞因子: 目前用于 HCC 治疗的细胞因子主要包括 IFN 和 IL-2 等。IFN- α 、IFN- β 和 IFN- γ 均可促进 HCC 细胞凋亡。研究表明, IFN- α 治疗可提高经根治性切除术后 HBV 相关 HCC 患者 OS。IFN 作为 HCC 切除术后的辅助治疗药物已有广泛研究, 其总体效果较差且毒性高。

肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF): 利用 TNF 可促进肿瘤细胞凋亡, 目前国内已有报道证明将 TNF 注入瘤内并进行动脉灌注安全有效。研究表明, 与不使用重组改构人 TNF (recombinant mutant human tumor necrosis factor, rmhTNF) 的 TACE 相比, 在 TACE 中应用 rmhTNF 可使肿瘤明显缩小, 临床短期疗效更好, 肝功能损伤无显著差异, 但部分患者可出现寒战等副作用^[65]。也可将 rmhTNF (50 万单位)、化疗药分别和超液态碘油充分乳化后进行 TACE。

3. 溶瘤病毒: 溶瘤病毒具有直接裂解肿瘤细胞、诱发并增强机体对肿瘤的特异性免疫应答、增强其他抗肿瘤药物效果等多种作用, 但不影响正常细胞生长, 其特异性强、不良反应小, 因此通过基因修饰或改造的溶瘤病毒在肝癌治疗领域备受关注。目前用于肝癌治疗的溶瘤病毒主要有腺病毒、单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 等。目前全球已上市两款腺病毒抗肿瘤药物, 且有 20 多种腺病毒相关药物处于临床试验阶段。

在介入治疗中运用溶瘤病毒和免疫治疗的联合治疗可能成为抗肿瘤治疗新的治疗方式^[66-67]。Cao 等^[68]采用溶瘤病毒 (OH2) 经动脉注射栓塞术 (transarterial viroembolization, TAVE) 对兔 VX2 肝肿瘤模型进行治疗研究, 并与单纯 TACE 和经静脉溶瘤病毒注射治疗进行了对比, 研究显示 TAVE 具有明显的抗肿瘤协同效应, 其肿瘤应答率、备用效应、生存获益和抗肿瘤免疫记忆优于其他两种方法, 为今后临床实践提供了一种创新的治疗思路。

4. 碳酸氢钠: 早在 1965 年, Warbury 提出恶性肿瘤细胞通过无氧酵解获得能量 (即使在氧供应充分的条件下) 且产生大量的乳酸, 所以恶性肿瘤组织可能是酸性状态。20 年后 (1984 年) Wike-Hooley 等, 用微电极法测定恶性实体肿瘤的 pH 值, 为 Warbury 的提出的假设提供了实验依据。1991 年和 1992 年 Griffiths 和 Negendank 分别应用 ³¹P 磁共振 (³¹P magnetic resonance spectroscopy-MRS) 成为最有说服力的体内实验, 并

发现恶性肿瘤细胞外 H⁺ 比细胞内高, 但较相应正常细胞内 pH 低。恶性肿瘤组织细胞外存在着不同程度的低 pH 状态。这种状态因肿瘤的生长部位、分化程度、时间而变化。新近研究发现: 恶性肿瘤细胞外 pH 值为 6.5~7.0, 相应正常细胞外 pH 值为 7.1~7.6。Chao 等^[69]根据癌细胞代谢特点, 在传统 TACE 的基础上联合动脉灌注碳酸氢钠治疗肝癌 (TILA-TACE), 显示了对 HCC 较高的治疗有效率。

综上, 这些新方法分别在少数临床医学中心进行了探索研究, 并显示了一定的疗效, 为今后临床实践提供了一种新的思路。但目前仍缺乏更多循证依据, 有待进一步深入研究。

十一、结语

本共识的内容仅代表参与制定的专家对 HCC 经动脉内用药与联合用药的指导意见。尽管专家们进行了广泛的意见征询和讨论, 但仍存在不全面之处。共识所提供的建议、观点和方法并非强制性意见。随着学科的发展和临床研究的深入开展, 共识也将不断完善更新。

执笔: 邵国良; 郭立文; 涂建飞; 王凯冰

专家共识工作组成员 (按姓氏汉语拼音排序): 晁明 (浙江大学附属第二医院放射科); 陈一平 (福建医科大学附属第一医院介入科); 池嘉昌 (上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤介入科); 付朝军 (大庆市第二医院介入科); 高国明 (天水市第二人民医院介入科); 郭立文 (浙江省肿瘤医院介入科); 韩磊 (首都医科大学大兴医院肿瘤科); 黄蔚 (上海交通大学医学院附属瑞金医院); 姜波 (安徽医科大学第二附属医院介入治疗科); 李文涛 (复旦大学附属肿瘤医院介入科); 李智岗 (河北医科大学第四医院放射科); 刘德华 (辽宁省肿瘤医院); 刘岩 (哈尔滨医科大学附属肿瘤医院介入科); 毛军杰 (中山大学附属第五医院肿瘤中心); 沙先谊 (复旦大学药学院); 尚鸣异 (上海交通大学医学院附属同仁医院介入科); 邵国良 (浙江省肿瘤医院介入科); 宋莉 (北京大学第一医院介入血管外科); 涂建飞 (丽水市中心医院介入诊疗中心); 涂强 (江西省肿瘤医院肝胆介入科); 王徽 (吉林省肿瘤医院介入治疗中心); 王凯冰 (浙江大学附属第一医院肝胆胰介入中心); 王祁 (常州市第一人民医院介入放射科); 王文辉 (兰州大学第一医院介入医学科); 王新林 (甘肃省第三人民医院介入肿瘤科); 王耀辉 (复旦大学附属肿瘤医院); 熊宇 (厦门大学附属中山医院肝胆胰外科); 徐爱兵 (南通市肿瘤医院介入科); 严冬 (首都医科大学附属北京潞河医院肿瘤科); 赵振华 (绍兴市人民医院放射科); 赵中伟 (丽水市中心医院介入诊疗中心); 周玉斌 (辽宁省人民医院肿瘤科); 朱康顺 (广州医科大学附属第二医院介入科); 朱旭 (北京大学肿瘤医院介入治疗科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2003, 362(9399): 1907-1917. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14964-1.
- [2] 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.
- [3] Hsiao JH, Tsai CC, Liang TJ, et al. Adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy is beneficial for selective patients with Hepatocellular carcinoma undergoing surgical treatment[J]. *Int J Surg*, 2017, 45: 35-41. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.07.071.
- [4] Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010, 33(1): 41-52. DOI: 10.1007/s00270-009-9711-7.
- [5] Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(2): 255-264. DOI: 10.1038/bjc.2014.199.
- [6] Ikeda M, Inaba Y, Tanaka T, et al. A prospective randomized controlled trial of selective transarterial chemoembolization using drug-eluting beads loaded with epirubicin versus selective conventional transarterial chemoembolization using epirubicin-lipiodol for hepatocellular carcinoma: The JIVROSG-1302 PRESIDENT study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38: abstr 4518. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4518.
- [7] Sandow TA, Arndt SE, Albar AA, et al. Assessment of response to transcatheter arterial chemoembolization with doxorubicin-eluting microspheres: tumor biology and hepatocellular carcinoma recurrence in a 5-year transplant cohort[J]. *Radiology*, 2018, 286(3): 1072-1083. DOI: 10.1148/radiol.2017170731.
- [8] Song MJ, Chun HJ, Song DS, et al. Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(6): 1244-1250. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.07.017.
- [9] Nicolini A, Martinetti L, Crespi S, et al. Transarterial chemoembolization with epirubicin-eluting beads versus transarterial embolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21(3): 327-332. DOI: 10.1016/j.jvir.2009.10.038.
- [10] Fukushima T, Morimoto M, Kobayashi S, et al. Repeated transarterial chemoembolization with epirubicin-loaded superabsorbent polymer microspheres vs. conventional transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Clin Oncol*, 2021, 14(6): 119. DOI: 10.3892/mco.2021.2281.
- [11] Yang X, Li H, Liu J, et al. The short-term efficacy of DEB-TACE loaded with epirubicin and raltitrexid in the treatment of intermediate and advanced primary hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(8): 9562-9569.
- [12] Bai M, Pan T, Zhou C, et al. Transarterial chemoembolization with pirarubicin-eluting microspheres in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: Preliminary results[J]. *J Interv Med*, 2019, 2(2): 69-77. DOI: 10.1016/j.jimed.2019.09.005.
- [13] European Association for the Study of the Liver. Electronic address easloffice easloffice eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1): 182-236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- [14] Lu E, Shao G, Ma J, et al. Optimized loading of idarubicin in callispheres® drug-eluting beads and characterization of release profiles and morphological properties[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(6): 799. DOI: 10.3390/pharmaceutics13060799.
- [15] de Baere T, Guiu B, Ronot M, et al. Real life prospective evaluation of new drug-eluting platform for chemoembolization of patients with hepatocellular carcinoma: PARIS Registry[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3405. DOI: 10.3390/cancers12113405.
- [16] Tavernier J, Fagnoni P, Chabrot P, et al. Comparison of two transarterial chemoembolization strategies for hepatocellular carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(12): 7247-7253.
- [17] Yamada R, Bassaco B, Bracewell S, et al. Long-term follow-up after conventional transarterial chemoembolization (c-TACE) with mitomycin for hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2019, 10(2): 348-353. DOI: 10.21037/jgo.2019.01.01.
- [18] Gruber-Rouh T, Kamal A, Eichler K, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) using mitomycin with or without irinotecan for hepatocellular carcinoma in european patients[J]. *Oncol Res Treat*, 2018, 41(7-8): 438-442. DOI: 10.1159/000488644.
- [19] Uyama N, Hatano E, Maetani Y, et al. Efficacy and toxicity of transcatheter arterial chemoembolization with Cisplatin suspended in lipiodol for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2008, 35(5): 775-780.
- [20] Sahara S, Kawai N, Sato M, et al. Prospective comparison of transcatheter arterial chemoembolization with Lipiodol-epirubicin and Lipiodol-cisplatin for treatment of recurrent hepatocellular carcinoma[J]. *Jpn J Radiol*, 2010, 28(5): 362-368. DOI: 10.1007/s11604-010-0436-y.
- [21] Kasai K, Ushio A, Sawara K, et al. Transcatheter arterial chemoembolization with a fine-powder formulation of cisplatin for hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(27): 3437-3444. DOI: 10.3748/wjg.v16.i27.3437.
- [22] Yamashita F, Tanaka M, Andou E, et al. Carboplatin as an anticancer agent for transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Oncology*, 1997, 54(1): 28-33. DOI: 10.1159/000227657.
- [23] 林恺, 吴秀浅, 廖贤英, 等. 奈达铂与顺铂在中晚期肝癌肝动脉栓塞治疗中的近期疗效比较[J]. *肿瘤研究与临床*,

- 2013, 25(9): 627-628. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1006-9801.2013.09.016.
- [24] Wang N, Lv YZ, Xu AH, et al. Application of lobaplatin in trans-catheter arterial chemoembolization for primary hepatic carcinoma[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(2): 647-650. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.2.647.
- [25] Zhou B, Shan H, Zhu KS, et al. Chemoembolization with lobaplatin mixed with iodized oil for unresectable recurrent hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21(3): 333-338. DOI: 10.1016/j.jvir.2009.11.006.
- [26] 石明, 陈继安, 林小军, 等. 肝动脉栓塞化疗不同化疗方案治疗不可切除肝癌的前瞻性随机对照研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2009, 36(1): 9-13. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-8179. 2009.01.003.
- [27] Poggi G, Quaretti P, Minoia C, et al. Transhepatic arterial chemoembolization with oxaliplatin-eluting microspheres (OEM-TACE) for unresectable hepatic tumors[J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(6B): 3835-3842.
- [28] Chang G, Xie LL, Li WY, et al. Application of oxaliplatin in combination with epirubicin in transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of primary liver carcinoma[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 31(2): 459-464.
- [29] Cui W, Fan W, Zhang Q, et al. Comparison of two transarterial chemoembolization regimens in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: raltitrexed plus oxaliplatin versus 5-fluorouracil plus oxaliplatin[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 79165-79174. DOI: 10.18632/oncotarget.16298.
- [30] Zhao C, Fan L, Qi F, et al. Raltitrexed plus oxaliplatin-based transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Anticancer Drugs*, 2016, 27(7): 689-694. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000371.
- [31] Hu HT, Yao QJ, Meng YL, et al. Arsenic trioxide intravenous infusion combined with transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma with pulmonary metastasis: Long-term outcome analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(2): 295-300. DOI: 10.1111/jgh.13529.
- [32] Yang H, Zhou S, Shen R, et al. Evaluation on efficacy and safety of arsenic trioxide plus transcatheter arterial chemoembolization versus transcatheter arterial chemoembolization alone for unresectable primary liver cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(10): 2695-2701. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.10.2695.
- [33] 卞晓山, 王作志, 宋智兴. 三氧化二砷神经导管肝动脉化疗栓塞介入治疗中晚期原发性肝癌临床疗效及安全性观察[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(7): 705-708. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2021.07.010.
- [34] 祁波, 王维云, 陈士宗, 等. 肝癌白芨粉栓塞化疗与常规栓塞化疗的比较研究[J]. *肿瘤防治杂志*, 2004, 11(4): 405-406. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5269.2004.04.025.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Xiang YJ, Wang K, Yu HM, et al. Transarterial chemoembolization plus a PD-1 inhibitor with or without lenvatinib for intermediate-stage hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Res*, 2022, 52(8): 721-729. DOI: 10.1111/hepr.13773.
- [38] He MK, Liang RB, 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. DOI: 10.1177/17588359211002720.
- [39] Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial[J]. *Gut*, 2020, 69(8): 1492-1501. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318934.
- [40] Llovet JM, Vogel A, Madoff DC, et al. Randomized phase 3 LEAP-012 Study: transarterial chemoembolization with or without lenvatinib plus pembrolizumab for intermediate-stage hepatocellular carcinoma not amenable to curative treatment[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2022, 45(4): 405-412. DOI: 10.1007/s00270-021-03031-9.
- [41] Yang B, Jie L, Yang T, et al. TACE plus lenvatinib versus TACE plus sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a prospective cohort study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 821599. DOI: 10.3389/fonc.2021.821599.
- [42] Peng Z, Fan W, Zhu B, et al. Lenvatinib combined with transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a phase III , randomized clinical trial (LAUNCH) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(1): 117-127. DOI: 10.1200/JCO.22.00392.
- [43] Wang Z, Wang E, Bai W, et al. Exploratory analysis to identify candidates benefitting from combination therapy of transarterial chemoembolization and sorafenib for first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A multicenter retrospective observational study[J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(3): 308-325. DOI: 10.1159/000505692.
- [44] Yao W, Xue M, Lu M, et al. Diffuse recurrence of hepatocellular carcinoma after liver resection: transarterial chemoembolization (TACE) combined with sorafenib versus TACE monotherapy[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 574668. DOI: 10.3389/fonc.2020.574668.
- [45] 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.
- [46] Ding X, Sun W, Li W, et al. Transarterial chemoembolization plus lenvatinib versus transarterial chemoembolization plus sorafenib as first-line treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A prospective randomized study[J]. *Cancer*, 2021, 127(20): 3782-3793. DOI: 10.1002/cncr.33677.
- [47] Fan W, Zhu B, Yue S, et al. Idarubicin-Loaded DEB-TACE plus lenvatinib versus lenvatinib for patients with

- advanced hepatocellular carcinoma: A propensity score-matching analysis[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(1): 61-72. DOI: 10.1002/cam4.4937.
- [48] Gu SZ, Tan YL, Zhou H, et al. Combination of donafenib and anti-PD-1 antibody plus trans-arterial chemoembolization (TACE) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl): e16197. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e16197.
- [49] Han Y, Cao G, Sun B, et al. Regorafenib combined with transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a real-world study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 393. DOI: 10.1186/s12876-021-01967-3.
- [50] Sun T, Chen L, Kan X, et al. A comparative analysis of efficacy of apatinib combined with transarterial chemoembolization and transarterial chemoembolization alone in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 1255133. DOI: 10.1155/2022/1255133.
- [51] Britten CD, Gomes AS, Wainberg ZA, et al. Transarterial chemoembolization plus or minus intravenous bevacizumab in the treatment of hepatocellular cancer: a pilot study[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 16. DOI: 10.1186/1471-2407-12-16.
- [52] Zhang H, Cao G, Ren W, et al. Vascular normalization therapy with targeted localized vessel bevacizumab infusion in hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization failure[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(8): 9149-9156. DOI: 10.21037/apm-21-2123.
- [53] Guo W, Chen S, Wu Z, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization combined with anlotinib for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033820965587. DOI: 10.1177/1533033820965587.
- [54] Zhang JX, Chen P, Liu S, et al. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization and immune checkpoint inhibition with camrelizumab for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2022, 9: 265-272. DOI: 10.2147/JHC.S358658.
- [55] Zhang S, Zhao Y, He L, et al. Effect of camrelizumab plus transarterial chemoembolization on massive hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2022, 46(4): 101851. DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101851.
- [56] IMMUTACE: A phase 2 single-arm, open-label study of transarterial chemoembolization in combination with nivolumab performed for intermediate-stage hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2021, 17(11 Suppl 6):16-17.
- [57] Buchalter J, Evans N, Browne I, et al. Tremelimumab (day 1 only) and durvalumab in combination with transarterial chemoembolization (TACE) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl): 451-451. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.451.
- [58] Kudo M. A novel treatment strategy for patients with intermediate-stage HCC who are not suitable for TACE: Upfront systemic therapy followed by curative conversion [J]. *Liver Cancer* 2021, 10(6): 539-544. DOI: 10.1159/000519749.
- [59] Ben Khaled N, Seidensticker M, Ricke J, et al. Atezolizumab and bevacizumab with transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: the DEMAND trial protocol[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(12): 1423-1435. DOI: 10.2217/fon-2021-1261.
- [60] Ju S, Zhou C, Hu J, et al. Late combination of transarterial chemoembolization with apatinib and camrelizumab for unresectable hepatocellular carcinoma is superior to early combination[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 335. DOI: 10.1186/s12885-022-09451-1.
- [61] Chen S, Wu Z, Shi F, et al. Lenvatinib plus TACE with or without pembrolizumab for the treatment of initially unresectable hepatocellular carcinoma harbouring PD-L1 expression: a retrospective study[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(8): 2115-2125. DOI: 10.1007/s00432-021-03767-4.
- [62] Zhao GS, Liu Y, Zhang Q, et al. Transarterial chemoembolization combined with Huaier granule for the treatment of primary hepatic carcinoma: Safety and efficacy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(29): e7589. DOI: 10.1097/MD.0000000000007589.
- [63] 程树群, 吴孟超, 陈汉, 等. 胸腺肽 $\alpha 1$ 对原发性肝癌术后复发的影响[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2004, 10(9): 592-593. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2004.09.006.
- [64] Shuqun C, Mengchao W, Han C, et al. Combination transcatheter hepatic arterial chemoembolization with thymosin $\alpha 1$ on recurrence prevention of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatogastroenterology*, 2004, 51(59): 1445-1447.
- [65] 陈玉堂, 邵国良, 郑家平, 等. 肿瘤坏死因子经肝动脉治疗原发性肝癌[J]. *肿瘤*, 2008, 28(2): 159-162. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2008.02.018.
- [66] Russell SJ, Peng KW, Bell JC. Oncolytic virotherapy[J]. *Nat Biotechnol*, 2012, 30(7): 658-670. DOI: 10.1038/nbt.2287.
- [67] Melcher A, Parato K, Rooney CM, et al. Thunder and lightning: immunotherapy and oncolytic viruses collide [J]. *Mol Ther*, 2011, 19(6): 1008-1016. DOI: 10.1038/mt.2011.65.
- [68] Cao Y, Xiong F, Kan X, et al. Transarterial viroembolization improves the therapeutic efficacy of immune-excluded liver cancer: Three birds with one stone[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 187: 106581. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106581.
- [69] Chao M, Wu H, Jin K, et al. TILA-TACE-an approach for effective local control of hepatocellular carcinoma[J]. *J Interv Med*, 2018, 1(1): 58-63. DOI: 10.19779/j.cnki.2096-3602.2018.01.11.