

血管介入治疗在中晚期肝癌综合治疗中的角色

潘扬勋, 陈敏山*

中山大学肿瘤防治中心肝脏外科, 广州 510060

摘要 原发性肝癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,其发病率及肿瘤相关死亡率常年位于中国恶性肿瘤的前列。肝动脉灌注化疗(HAIC)作为近几年受到越来越多关注的有中国特色的血管介入治疗,其中晚期肝癌综合治疗中所扮演的角色和作用方兴未艾。概括了HAIC在中晚期肝癌患者的多学科综合治疗中扮演的角色,并从多学科综合治疗的角度分析了其和国内外指南推荐的肝动脉化疗栓塞(TACE)对于治疗中晚期肝癌的优劣。

关键词 肝癌;介入治疗;肝动脉灌注化疗;肝动脉化疗栓塞;综合治疗

原发性肝癌(简称“肝癌”)是最常见的消化道恶性肿瘤之一,其发病率及肿瘤相关死亡率常年位于中国恶性肿瘤的前列;中国作为肝病大国,每年肝癌新发病例和死亡病例约占全球的50%以上^[1-2]。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)作为肝癌的主要病理类型,约占全部原发性肝癌的90%以上^[3]。根据2020年发布的《原发性肝癌诊疗指南》推荐,HCC患者想要实现根治并且保证术后长期生存,手术是首选方式^[4]。然而,由于HCC起病隐匿,许多HCC患者在发现时已经被诊断为中至晚期而错失了手术根治的宝贵机会。近年来,随着介入治疗技术及相关药物的发展,中晚期HCC患者的治疗手段也在不断优化,越来越多的中晚期

HCC患者有机会通过围术期辅助治疗得以接受根治性手术^[5]。然而,即使接受根治性切除术的中晚期HCC患者,其术后的5年复发率也高达80%^[6]。因此,中晚期的HCC病人亟需结合多学科角度综合制定治疗方案,一方面,提高接受根治性治疗的机会;另一方面,也可以提高患者的长期生存获益。

血管介入治疗经过数十年的发展,在技术和化疗药物的组合上已经有了长足的进步,尤其是近年来中国学者开创性地将奥沙利铂/5FU/亚叶酸钙联合24/48 h方案(FOLFOX)用于肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC),形成了具有中国特色的FOLFOX-HAIC方案,并通过系列研究不断证实其有效性,在全国逐渐推广,成

收稿日期:2023-06-30;修回日期:2023-08-30

作者简介:潘扬勋,医师,研究方向为肝癌的多学科综合治疗,电子信箱:panyx@sysucc.org.cn;陈敏山(通信作者),主任医师、教授,研究方向为肝癌的多学科综合治疗,电子信箱:chenmsh@sysucc.org.cn

引用格式:潘扬勋,陈敏山. 血管介入治疗在中晚期肝癌综合治疗中的角色[J]. 科技导报, 2023, 41(18): 52-57; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2023.18.007

为中晚期HCC转化治疗的重要选择^[6-7]。有研究报道,12.8%~23.8%的中晚期HCC患者可以在HAIC转化治疗后接受根治性手术切除,显著高于国内外指南推荐的肝动脉栓塞化疗(transarterial chemoembolization, TACE; 11.5%)或单纯靶向药物索拉非尼的转化率(0.8%)^[7-8]。然而,目前HAIC在中晚期肝癌中能够起到的作用尚存争议。本文从HAIC作为中晚期HCC患者的一种重要治疗方式进行综述,并从多学科综合治疗的角度探讨了其和国内外指南推荐的TACE对于治疗中晚期HCC的优劣。

1 血管介入治疗的特点

血管介入治疗的理论基于肝脏及肝癌血供的特点。一方面,肝脏是具有双重血供的特殊器官,正常肝脏肝的动脉血供约占1/4、门静脉血供约占3/4;另一方面,约90%的肝癌组织的血供主要由肝动脉提供,而剩下约10%则依赖门静脉供血^[9]。从理论上,HAIC是通过肝动脉对肿瘤持续灌注高浓度细胞毒性药物,发挥最大限度的杀伤作用,而对正常肝脏组织造成的不良影响较小;而TACE则是通过采用带有化疗药物的栓塞剂堵塞肿瘤的主要供血动脉,在阻断肿瘤血供的同时给予其化疗药物的打击,其要求精细选取肿瘤供血动脉给药以减少对正常肝脏组织的损伤。

HAIC和TACE均已应用于临床30余年,两者在10余年的发展中对中晚期HCC的治疗均有重要作用,颇有一种“你方唱罢我登台”的意味。目前临床实践过程中对于HAIC和TACE侧重的转换,也体现了临床实践对于肝癌治疗认识的转变。既往对于中晚期HCC的治疗观点认为,阻断肿瘤血供对于控制肿瘤的进展贡献较大,辅以化疗可以有效强化栓塞的疗效。随着近年来HCC化疗药物的发展和探索,EACH研究(一项大型、开放、随机对照、多中心的三期临床试验)首先证明了FOLFOX系统化疗方案治疗HCC的有效性和安全性^[10],而中山大学肿瘤防治中心的赵明等^[11]率先将FOLFOX方案应用于HAIC治疗晚期HCC患者,并取得了令人鼓舞的疗效,总有效率达到79.6%。不仅如此,伴随

着靶向药物和免疫治疗的兴起,HAIC和TACE作为中晚期HCC综合治疗中局部治疗的重要一环,大有齐头并进之势^[12-13]。对于不同分期的中晚期HCC患者需要根据不同的治疗目的综合考虑选择不同的血管介入治疗方案。

2 血管介入治疗是不可切除的中晚期HCC综合治疗的基石

对于初治不可切除的中晚期HCC的综合治疗,血管介入治疗的作用是局部控制肿瘤的继续进展,并且由于中晚期HCC对血管介入治疗的反应率很高,如果没有肝外转移,则有机会实现中晚期HCC的转化。中山大学肿瘤防治中心石明等^[7]应用HAIC联合索拉菲尼治疗有门脉癌栓的晚期HCC患者,治疗的肿瘤反应率达到40.8%,转化手术率也达到了12.8%。该研究对比了《原发性肝癌诊疗指南》推荐的晚期HCC标准治疗索拉菲尼,结果表明,联合治疗对于有癌栓的晚期HCC的疗效显著优于单用索拉菲尼^[4]。尽管没有头对头的研究,同期的TACE联合外放射治疗对比索拉菲尼治疗有血管侵犯的晚期HCC也能够达到33.3%的肿瘤反应率^[4]。而另一项研究中,石明等^[8]对比了《原发性肝癌诊疗指南》推荐的TACE和FOLFOX-HAIC对于超过7 cm不可切除HCC的疗效,结果显示,FOLFOX-HAIC可以获得46.0%的肿瘤反应率,相比于TACE治疗的18.0%有显著提高。因此,对于不可切除的中晚期HCC患者,如果肿瘤负荷较大,且存在明显的血管侵犯,采取综合治疗时更加推荐局部治疗选择HAIC。

3 血管介入治疗是中晚期肝癌转化治疗的关键

随着系统治疗的药物发展,HAIC和TACE都能够作为有效的治疗手段应用于中晚期HCC的综合转化治疗。复旦大学附属肿瘤医院张倜等^[15]回顾性分析了HAIC联合血管抑制剂和PD-1治疗晚期肝癌的转化效果。结果显示,该三联治疗对肿瘤

的控制率高达 96.0%;随后,有 60% 的患者接受了转化手术治疗,这其中也有接近一半患者的术后病理提示完全缓解。这也表明 HAIC 作为中晚期 HCC 的综合治疗重要手段用于转化治疗具有较好的疗效。另一方面,复旦大学附属中山医院史颖弘等^[16]在 TACE 联合仑伐替尼和 PD-1 治疗作为转化治疗方案对不可切除 HCC 患者的疗效评估中报道,整体肿瘤反应率也能达到 90.0%;同时,50.0% 的 HCC 患者也最终得以接受手术切除。这都提示,HAIC 和 TACE 都在中晚期 HCC 患者的综合转化治疗中扮演着重要角色。需要指出的是,HAIC 和 TACE 对于中晚期 HCC 也有各自擅长的情况。一方面,HAIC 相比于 TACE 能够显著缩小肿瘤的体积,为日后的手术治疗降低难度,提供更多的正常肝体积。另一方面,HAIC 对于没有明确血供的血管癌栓,相比于需要精确置管栓塞的 TACE 也有较好的控制效果。中山大学肿瘤防治中心总结既往经验,对于造影提示乏血供和存在动静脉瘘的 HCC,没有明确供血动脉的弥漫型 HCC 和肝功能较差不能耐受栓塞的 HCC,相比于 TACE 都优先推荐选择 HAIC 作为综合转化治疗的血管介入手段。

4 中晚期肝癌治疗方案 HAIC 与 TACE 的比较

TACE 仍然是国内外肝癌介入治疗的主流方法,其对于控制肝内多发病灶以及边界清晰的肿瘤疗效较为确切;但是对于肿瘤直径大于 10 cm 的肝癌病人,TACE 的疗效并不令人满意,疾病控制率低于 50%^[17-18]。TACE 治疗巨大肝癌患者疗效不佳的原因之一可能是因为巨大肿瘤的供血血管及其交通支较多,而病人耐受栓塞的剂量有限,不可能对肿瘤实施完全彻底的栓塞。另外,在大肝癌栓塞之后,病人发生栓塞相关的不良事件的风险较高,如栓塞综合征及异位栓塞等^[17-18]。

相比 TACE,HAIC 可实现长时间持续给药,能够显著增加化疗给药总剂量,延长高浓度化疗药物的作用时间,并且不用任何栓塞剂,防止了因为异位栓塞导致的严重并发症,具有更好的安全性及有

效性。石明等^[19]的一项前瞻性非随机研究证明,肝动脉灌注 FOLFOX 方案比 TACE 有更佳的客观反应率(52.6% vs. 9.8%, $P < 0.001$)和无进展生存期(5.9 vs. 3.6 月, $P = 0.015$),以及更低的不良反应(3~4 级不良反应:34% vs. 66%, $P = 0.007$;严重不良反应:16% vs. 37%, $P = 0.044$)。他们进一步开展了多中心前瞻性临床随机对照研究,对比了 HAIC 和 TACE 治疗肿瘤最大直径 ≥ 7 cm,无大血管侵犯或肝外扩散的肝癌患者(<https://clinicaltrials.gov> 上的注册号为 NCT02973685)。2023 年发表在《Journal of Clinical Oncology》上的研究成果表明,与 TACE 相比,HAIC 组的中位总生存时间(mOS)更长(23.1 vs. 16.07 月, $P < 0.001$),总缓解率(ORR)更高[实体肿瘤的疗效评价标准(RECIST):45.9% vs. 17.9%, $P < 0.001$;mRECIST:48.4% vs. 32.7%, $P = 0.004$],中位无进展生存期(PFS)更长(9.63 vs. 5.40 月, $P < 0.001$);手术转化率更高(23.8% vs. 11.5%, $P = 0.004$);严重不良事件发生率更低(19% vs. 30%, $P = 0.030$)^[8],充分证明了 HAIC 在肝癌转化治疗中的优越性。目前还有一项更为大型的全国多中心临床研究(<https://www.chictr.org.cn/index.html>; ChiCTR2000038494)正在进行中。

除治疗效果外,HAIC 较传统的 TACE 还具有以下优势。(1) 不良反应发生率低。由于 HAIC 不用任何栓塞剂,杜绝了栓塞综合征及异位栓塞等不良事件的发生,具有更好的安全性,减少了栓塞所致的不良反应,如发热、腹痛、肿瘤溶解综合征等^[17-18]。(2) 对后续手术操作影响小。HAIC 通常不会造成肿瘤与临近器官如膈肌/胆囊/胃肠等的粘连,以及 HAIC 治疗后肝脏炎症反应较轻,减少后续手术的操作困难及出血风险。(3) HAIC 对于使肿瘤及其癌栓退缩有较好的效果,能够为后续手术提供更充足的剩余肝组织,有效降低了手术后“小肝综合征”的发生。(4) 易操作、易普及、易规范。HAIC 大多只需置管于肝右或肝左动脉,超选要求较低,在各种级别医院都可按照一定的标准执行;规范化的 FOLFOX 化疗方案和每 3 周一次的治疗周期,容易贯彻和实施^[20]。

近来,随着临床实践中对 HAIC 和 TACE 理解

的深入,有研究者开始尝试将HAIC有效缩小肿瘤进展的优势和TACE阻断肿瘤主要血供的优势相结合用于中晚期HCC的综合治疗。元云飞、李斌奎团队^[21]的一项回顾性研究,比较cTACE-HAIC与cTACE治疗潜在可切除肝癌患者83例,cTACE-HAIC组手术转化率(48.8% vs. 9.5%, $P<0.001$)、mRECIST-ORR (65.9% vs. 16.7%, $P<0.001$)、PFS [风险比(HR)为0.38,95%置信区间(CI)为0.20~0.70, $P=0.003$]均优于cTACE治疗组,由于cTACE-HAIC组较多患者出现手术转化指征后未再继续介入治疗,所以基于RECIST标准的RECIST-ORR尚未显示出统计学差异(14.6% vs. 2.4%, $P=0.107$)。因此他们的研究认为,cTACE-HAIC是肝癌转化治疗的更优选择。但需要指出的是,HAIC联合TACE治疗应以HAIC为主,且TACE治疗应尽量超选肿瘤的供血动脉进行,不应该在大范围TACE之后继续进行HAIC。

因此,从中晚期HCC综合治疗的角度,HAIC的适应症与传统的TACE治疗有较大的重叠,但是两者之间可以互相配合,互相补充。相对于传统的TACE,HAIC具有以下优势:(1)对于中晚期HCC的适应症更加广泛。由于HAIC不用任何栓塞剂,杜绝了栓塞综合症及异位栓塞等不良事件的发生,具有更好的安全性,对于肝功能不能耐受TACE,合并门静脉主干癌栓,动静脉/动门脉瘘的患者,HAIC也同样可以安全实施且疗效影响较小。(2)手术转化率更高。虽然尚存争议,但是近年来的研究结果均显示HAIC的手术转化率明显优于TACE,特别是对于肿瘤负荷大,和/或合并门静脉癌栓的患者,以HAIC为基础的转化治疗成功率更高。(3)围手术期应用更为有效安全。HAIC通常不会造成肿瘤与临近器官如膈肌/胆囊/胃肠等的粘连,减少后续手术的操作困难及出血风险;且使肿瘤缩小能够有效降低手术难度,保证术后剩余肝体积;2021年的研究也表明HAIC在肝癌术后辅助治疗和新辅助治疗中,可以有效减低术后复发率,提高无复发生存率(RFS)和生存时间(OS);而且HAIC不需要栓塞,更加有利于肝功能的保护^[22-23]。

然而,有以下情况时,可优先考虑TACE治疗

或者TACE联合HAIC治疗:(1)肿瘤负荷小,例如肿瘤最大径+数量之和小于7,TACE往往能够获得很好的疗效;(2)肿瘤数目多且位于肝脏不同叶;(3)肿瘤血供来源于多条动脉,可考虑对非主要供血动脉行TACE,置管于主要供血动脉行HAIC;(4)多次HAIC后大部分肿瘤坏死,残留部分活性肿瘤;(5)肿瘤血供异常丰富,可先行部分栓塞(不完全去血管化),再联合HAIC;(6)需要指出的是,不应该一味追求肿瘤控制效果,在大范围栓塞后继续联合HAIC^[24-26]。

5 结论

血管介入治疗在中晚期肝癌患者的综合治疗中扮演着重要的角色,应该结合患者的不同情况,从患者的长期生存获益出发,选择最合适的血管介入治疗手段,力求为患者带来最长的生存时间和最佳的生活质量。

参考文献(References)

- [1] Siegel R L, Miller K D, Wagle N S, et al. Cancer statistics [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2023, 73(1): 17-48.
- [2] Yang J D, Hainaut P, Gores G J, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: Trends, risk, prevention and management[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2019, 16(10): 589-604.
- [3] Sia D, Villanueva A, Friedman S L, et al. Liver cancer cell of origin, molecular class, and effects on patient prognosis[J]. Gastroenterology, 2017, 152(4): 745-761.
- [4] Zhou J, Sun H, Wang Z, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (2019 edition) [J]. Liver Cancer, 2020, 9(6): 682-720.
- [5] Sun H C, Zhu X D. Downstaging conversion therapy in patients with initially unresectable advanced hepatocellular carcinoma: An overview[J]. Frontiers in Oncology, 2021, 11: 772195.
- [6] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2020, 70(1): 7-30.
- [7] 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): 953–960.
- [8] 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]. *Journal of Clinical Oncology*, 2022, 40(2): 150–160.
- [9] Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver[J]. *American Journal of Pathology*, 1954, 30: 969–977.
- [10] Qin S, Bai Y, Lim H Y, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31: 3501–3508.
- [11] Lyu N, Lin Y, Kong Y, 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: 395–396.
- [12] 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]. *Journal of Clinical Oncology*, 2023, 41: 117–127.
- [13] 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]. *European Journal of Cancer*, 2022, 174: 68–77.
- [14] Yoon S M, Ryoo B Y, Lee S J, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization plus external beam radiotherapy vs sorafenib in hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion: A randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncology*, 2018, 4: 661–669.
- [15] Zhang J, Zhang X, Mu H, et al. surgical conversion for initially unresectable locally advanced hepatocellular carcinoma using a triple combination of angiogenesis inhibitors, anti-pd-1 antibodies, and hepatic arterial infusion chemotherapy: A retrospective study[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 729764.
- [16] Qu W F, Ding Z B, Qu X D, et al. Conversion therapy for initially unresectable hepatocellular carcinoma using a combination of toripalimab, lenvatinib plus TACE: Real-world study[J]. *BJS Open*, 2022, 6(5): zrac114.
- [17] Xue T, Le F, Chen R, et al. Transarterial chemoembolization for huge hepatocellular carcinoma with diameter over ten centimeters: A large cohort study[J]. *Medical Oncology*, 2015, 32(3): 64.
- [18] Huang Y H, Wu J C, Chen S C, et al. Survival benefit of transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma larger than 10 cm in diameter[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2006, 23(1): 129–135.
- [19] 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]. *Chinese Journal of Cancer*, 2017, 36(1): 83.
- [20] Sun H C, Zhou J, Wang Z, et al. Chinese expert consensus on conversion therapy for hepatocellular carcinoma (2021 edition)[J]. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, 2022, 11(2): 227–252..
- [21] Li B, Qiu J, Zheng Y, et al. Conversion to resectability using transarterial chemoembolization combined with hepatic arterial infusion chemotherapy for initially unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Annals of Surgery Open*, 2021, 2(2): 1–7.
- [22] Mei J, Lin W P, Shi F, et al. Prognostic nomogram predicting survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after hepatic arterial infusion chemotherapy[J]. *European Journal of Radiology*, 2021, 142: 109890.
- [23] Li S, Lyu N, Han X, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy using fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin versus transarterial chemoembolization as initial treatment for locally advanced hepatocellular carcinoma: A propensity score-matching analysis[J]. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2021, 32(9): 1267–1276.e1.
- [24] 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]. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, 2021, 8: 167–176.
- [25] An C, Zuo M, Li W, et al. Infiltrative hepatocellular carcinoma: Transcatheter arterial chemoembolization versus hepatic arterial infusion chemotherapy[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 747496.
- [26] Liang R B, Zhao Y, He M K, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy of oxaliplatin, fluorouracil, and leu-

covorin with or without sorafenib as initial treatment for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Frontiers in On-*

cology, 2021, 11: 619461.

Application of hepatic arterial infusion chemotherapy in multidisciplinary comprehensive treatment of hepatocellular carcinoma

PAN Yangxun, CHEN Minshan*

Department of Liver Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China

Abstract Primary liver cancer (HCC) is one of the most common malignant tumors of the digestive tract, and its incidence and tumor-related mortality rank among the forefront of malignant tumors in China for years. Hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC), as a vascular interventional therapy with Chinese characteristics that has received more and more attention in recent years, is playing an ascendant role in the comprehensive treatment of intermediate-to-advanced stage HCC. The current article reviewed HAIC as an important treatment method in the multidisciplinary comprehensive treatment of HCC patients at the intermediate-to-advanced stage and discussed the effects of HAIC and hepatic arterial chemoembolization recommended by guidelines on the treatment of intermediate-to-advanced stage HCC from the perspective of multidisciplinary comprehensive treatment, and wish to provide theoretical guidance for the future multidisciplinary clinical practice of intermediate-to-advanced stage HCC based on vascular interventional therapy.

Keywords liver cancer; interventional therapy; hepatic arterial infusion chemotherapy; hepatic arterial chemoembolization; comprehensive treatment ●



(责任编辑 王丽娜)