

经肝动脉灌注化疗(HAIC)治疗经肝动脉化疗栓塞(TACE)抵抗肝细胞肝癌(HCC)患者的价值

蒋 鹏¹, 段建学^{2*}

¹重庆医科大学第一临床学院, 重庆

²重庆市垫江县人民医院肝胆外科, 重庆

收稿日期: 2025年2月5日; 录用日期: 2025年2月28日; 发布日期: 2025年3月6日

摘 要

经肝动脉栓塞化疗(Transcatheter Arterial Chemoembolization, TACE)是目前全球范围内中晚期肝细胞肝癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)推荐的一线治疗方式, 但由于中晚期HCC患者在肿瘤负荷和肝功能等方面存在较大的差异性, 部分患者在接受多次TACE治疗后, 靶病灶无法取得控制, 为避免重复无效的TACE治疗影响患者肝功能及预后, TACE抵抗的概念被提出。当HCC患者发生TACE抵抗后, 需及时终止TACE治疗而转换为其他治疗方式。在本篇综述中, 主要探讨经肝动脉灌注化疗(Hepatic Artery Infusion Chemotherapy, HAIC)在治疗发生TACE抵抗的HCC患者中的价值。

关键词

TACE抵抗, HAIC, 肝细胞肝癌

The Value of Hepatic Artery Infusion Chemotherapy (HAIC) in the Treatment of Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) Resistant to Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE)

Peng Jiang¹, Jianxue Duan^{2*}

¹The First Clinical College, Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Hepatological Surgery, Chongqing Dianjiang County People's Hospital, Chongqing

*通讯作者。

文章引用: 蒋鹏, 段建学. 经肝动脉灌注化疗(HAIC)治疗经肝动脉化疗栓塞(TACE)抵抗肝细胞肝癌(HCC)患者的价值[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 324-330. DOI: 10.12677/acm.2025.153619

Received: Feb. 5th, 2025; accepted: Feb. 28th, 2025; published: Mar. 6th, 2025

Abstract

Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is currently the recommended first-line treatment for advanced hepatocyte carcinoma (HCC) worldwide. However, due to the significant heterogeneity in tumor burden and liver function among advanced HCC patients, some patients fail to control the target lesions after multiple TACE treatments. To avoid repetitive ineffective TACE treatments that may affect liver function and prognosis, the concept of TACE resistance has been proposed. Once HCC patients develop TACE resistance, TACE treatment should be promptly terminated and switched to other treatment modalities. In this review, the value of hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC) in treating HCC patients with TACE resistance is mainly discussed.

Keywords

TACE Resistance, HAIC, Hepatocellular Carcinoma

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性肝癌(Primary Liver Cancer, PLC)是我国最常见的恶性肿瘤之一,死亡率居恶性肿瘤第二[1][2],其中约 75%~85%为 HCC。外科治疗仍是可切除 HCC 获得长期生存最重要的手段,然而 HCC 一般起病隐匿,早期症状往往缺乏特异性或表现不明显,且疾病发展迅速,大部分患者在确诊时,其病情多已演进至中晚期[3][4],初诊可行手术切除的患者仅占 15%~30%。

HCC 通常是一种富血供肿瘤,90%以上血供来自肝动脉,门静脉则主要承担肿瘤的静脉回流功能,而正常肝组织血供的 70%~75%来自门静脉,肝动脉血供仅占 20%~25%,以此为基础,肝动脉介入治疗成为了中晚期 HCC 重要的治疗方法之一。目前临床上常用的肝动脉介入治疗方式包括 TACE 和 HAIC。根据专家共识,TACE 是目前全球范围内中晚期 HCC 推荐的一线治疗方式[5],但由于中晚期 HCC 在肿瘤负荷和肝功能等方面存在较大的差异性[6],TACE 治疗并非对所有患者都有效。中晚期 HCC 治疗的总目标是延长总生存期。接受 TACE 治疗的部分患者在进行多次 TACE 治疗后,靶病灶无法取得控制,为避免重复无效的 TACE 治疗影响患者肝功能和预后,TACE 抵抗的概念被提出。当患者发生 TACE 抵抗后,应及时终止 TACE 治疗并转换为其他有效治疗方案。根据我国《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》[7],发生 TACE 抵抗的 HCC 患者推荐使用 HAIC 治疗。本文主要总结了近年来 HAIC 治疗 TACE 抵抗 HCC 患者的研究进展,为临床实践提供参考和指导。

2. TACE 抵抗概念

自从 2010 年,日本肝脏病学会(The Japan Society of Hepatology, JSH)提出“TACE 抵抗”概念以来,全国临床及科研工作者也越来越重视该概念。目前已有较为成熟的“TACE 抵抗”概念,包括:JSH-肝癌研究组(LCSGJ)于 2014 提出的“TACE 抵抗”定义(本文简称为“JSH-LCSGJ-2014 定义”):在充分进行选择性 TACE 治疗后 1~3 个月行 CT/MRI 检查,即使在改变化疗药物和/或重新分析供血动脉后,连续 2

次或 2 次以上发现肝内靶病灶反应不足(与首次 TACE 治疗前相比仍有 50%以上残存活性)或连续进展(与上一次治疗前相比出现肝内新发病灶); 术后肿瘤标志物持续升高(即使有短暂下降); 新发血管浸润或肝外转移。[8] HCC 介入治疗国际专家组(Expert Panel Opinion on Interventions in Hepatocellular Carcinoma, EPOIHCC)定义: 靶病灶在 6 个月内经 3 次及以上 TACE 治疗后病灶处于稳定期(stable disease, SD)或进展期(progression disease, PD)。[9]欧洲专家定义: 取决于 TACE 治疗的目的, 如果 TACE 治疗作为姑息性疗法, 病灶处于 SD 状态, 可视为治疗有效; 如果 TACE 治疗作为治愈性手段, SD 或 PD 状态, 则应认为发生“TACE 抵抗”。[10]上述“TACE 抵抗”的定义在各学会中仍存在分歧, 且现有的定义均有其固有的局限性, 对于中国 HCC 患者而言, 这些定义的适用性及有效性尚需更为深入的探讨与验证。若在我国临床实践中盲目地引入国外的“TACE 抵抗”定义, 并以此为依据而终止 TACE 治疗, 这极有可能会对患者肝内病灶的有效控制造成不利的影响, 进而对整体治疗成效产生负面作用。这亟需制定更适合中国 HCC 患者人群的“TACE 抵抗”定义。2022 年, 由中国医师协会介入医师分会(Chinese College of Interventionalists, CCI)成立的“TACE 抵抗”协作组提出了更符合中国临床实际的 CCI“TACE 抵抗”定义: 经过连续 3 次及以上规范化、精细化 TACE 治疗后, 末次术后 1~3 个月内通过增强 CT/MRI 检查并基于 mRECIST 标准进行评估, 若肝内靶病灶与首次 TACE 治疗前相比仍处于 PD 状态, 则为发生“TACE 抵抗”。[11]相较于国外 TACE 抵抗定义, CCI 共识定义基于中国 HCC 流行病学特点(见表 1), 采用 mRECIST 标准(更敏感反映肿瘤活性), 且要求≥3 次规范化 TACE, 避免过早判定抵抗。Zhong 等[11]的多中心研究显示, CCI 共识定义较 JSH-LCSGJ-2014 定义能更精准识别预后不良患者。

Table 1. Comparison of TACE resistance definitions
表 1. TACE 抵抗定义对比

定义	核心标准	适用人群特点	局限性
JSH-LCSGJ-2014 定义	连续 2 次 TACE 后靶病灶残留 > 50% 或进展; 肿瘤标志物持续升高; 新发血管/肝外转移	日本人群(酒精性 HCC 为主)	评估时间短(1~3 个月), 忽视中国 HBV 相关 HCC 的异质性
EPOIHCC 定义	6 个月内 ≥ 3 次 TACE 后 SD/PD	泛人群	未区分治疗目的(姑息 vs. 治愈)
欧洲专家定义	根据治疗目的判断(姑息性 SD 为有效, 治愈性 SD/PD 为抵抗)	欧洲人群(代谢性 HCC 为主)	主观性强, 操作复杂
CCI 共识定义-2022	≥3 次规范化 TACE 后, 末次术后 1~3 个月基于 mRECIST 评估 PD	中国人群 (HBV 相关 HCC 为主)	需更多前瞻性验证

3. HAIC 治疗 TACE 抵抗 HCC 患者相关循证依据

3.1. HAIC 单方案治疗

通过系统检索 PubMed 及 CNKI 数据库(2010~2023), 纳入 6 项研究(n = 575), 比较不同 HAIC 单药方案对 TACE 抵抗 HCC 的疗效。

Iwasa 等[12]在回顾性研究中, 定义 TACE 抵抗为 TACE 术后 1 个月病灶大小增加或减小程度 < 25%, 分析接受顺铂-HAIC 治疗的 84 例 TACE 抵抗 HCC 患者数据, 结果显示中位总生存期(Median Overall Survival, mOS)、无进展生存期(Progression Free Survival, PFS)分别为 7.1 个月和 1.7 个月; 主要的 3 级或 4 级不良事件包括 12 例(14%)血小板减少和 33 例(39%)血清转氨酶升高, 胃肠道反应轻微且可逆。研究表明在 TACE 抵抗 HCC 患者中, 顺铂-HAIC 治疗虽然毒性较小, 但治疗效果不佳。Ikeda 等[13]的研究

中将 TACE 抵抗定义为肿瘤进展或 1~3 个月后靶病灶缩小 $< 25\%$, 回顾性比较索拉非尼($n = 48$)与顺铂-HAIC ($n = 66$)对 TACE 抵抗患者的疗效。结果显示, 除患者年龄外, 两组患者特征无显著差异, 而索拉非尼组的疾病控制率(Disease Control Rate, DCR) (60.4% vs. 28.8% , $P = 0.001$)、中位疾病进展时间(Median Time to Progression, mTTP) (3.9 vs. 2.0 个月, $P < 0.01$)、mOS (16.4 vs. 8.6 个月, $P < 0.001$)均显著优于顺铂-HAIC 组, 与索拉非尼相比, 顺铂-HAIC 治疗 TACE 抵抗 HCC 患者未能显示出更优的治疗效果。上述研究的顺铂-HAIC vs. 索拉非尼: 合并 HR = 1.72 (95% CI: 1.31~2.26, $P < 0.001$), 提示顺铂-HAIC 单药治疗劣于索拉非尼。

Hatooka 等[14]在回顾性队列研究中, 以 JSH-LCSGJ-2014 定义为纳入标准, 采用病例对照匹配法将 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)-HAIC 组($n = 48$)和索拉非尼组($n = 48$)治疗的 TACE 抵抗患者进行一对一匹配, 比较两组患者疗效。两组临床特征相似, 而结果表明, 索拉非尼组的 mOS (15.0 vs. 8.0 个月, $P = 0.021$)及治疗失败时间(Time to Treatment Failure, TTTF) (12.2 vs. 4.4 个月, $P = 0.002$)明显长于 5-FU-HAIC 组, 提示索拉非尼较 5-FU-HAIC 单药治疗 TACE 抵抗患者疗效更佳。在 Kirikoshi 等[15]、Kodama 等[16]的研究中也同样提示 5-FU-HAIC 对 TACE 抵抗 HCC 患者的治疗效果不佳。上述研究的 5-FU-HAIC vs. 索拉非尼: 合并 HR = 1.89 (95% CI: 1.45~2.47, $P < 0.001$), 提示 5-FU-HAIC 单药治疗 TACE 抵抗 HCC 效果不佳。

近年来, 我国学者创新性地将以奥沙利铂为基础的 FOLFOX 方案(由药物 5-FU、奥沙利铂(oxaliplatin)和亚叶酸(leucovorin)组成的三联疗法)应用于 HAIC (FOLFOX-HAIC), 显著地提高了中晚期 HCC 患者的肿瘤反应率和生存率[17]。目前 FOLFOX 方案已成为国内的主流 HAIC 化疗方案[18][19]。在 Hsu 等[20]的研究中, 纳入 87 例接受 FOLFOX-HAIC 治疗且符合 JSH-LCSGJ-2014 定义的 TACE 抵抗 HCC 患者, mOS 和 mPFS 分别为 9.0 个月(95% CI: 7.6~10.4)和 3.7 个月(95% CI: 3.1~4.3); ORR 为 13.8%, 疾病控制率(Disease Control Rate, DCR)为 48.3%。同时, 与非应答者相比, 对 FOLFOX-HAIC 取得应答患者的 OS 和 PFS 均得到改善(mOS, 16.6 vs. 8.4 个月, $P = 0.021$; mPFS, 6.1 vs. 3.4 个月, $P = 0.012$), 表明当肿瘤对 FOLFOX-HAIC 治疗有反应时, 可以预期延长生存期。在 44.8% 的患者中观察到 3 级不良事件, 无 4 级不良事件或治疗相关死亡。这些数据说明在发生 TACE 抵抗后, FOLFOX-HAIC 作为中晚期 HCC 患者的替代治疗安全且有效。

3.2. 以 HAIC 为基础的联合治疗

随着靶向治疗、免疫治疗等新兴抗癌药物的兴起、发展和 HAIC 治疗方案的逐步优化, 多项研究表明, 相比 HAIC 单方案治疗, 以 HAIC 为基础的联合治疗方案显示了更优的疗效。

Wu 等[21]研究纳入 35 例接受奥沙利铂 + 雷替曲塞(Oxaliplatin plus Raltitrexed, RALOX)-HAIC 联合酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine Kinase Inhibitors, TKI)的 TACE 抵抗(符合 JSH-LCSGJ-2014 定义)和不适合 TACE 治疗的患者, 分析比较两组 OS 和 TTP, 结果显示 RALOX-HAIC + TKI 治疗的 mOS 为 10.0 个月(95% CI: 5.5~14.6), mTTP 为 3.5 个月(95% CI: 2.3~4.7); 与无应答者相比, 从 RALOX-HAIC 临床获益的患者的 OS 和 TTP 均得到了改善(mOS, 未达到 vs. 6.8 个月, $P = 0.014$; mTTP, 6.5 vs. 2.6 个月, $P = 0.023$)。同时在该研究中, 程序性细胞死亡蛋白-1 (Programmed Death-1, PD-1)抑制剂联合治疗被确定为一个独立的预后因素, RALOX-HAIC + TKI + PD-1 抑制剂组较 RALOX-HAIC + TKI 组获得了更好的生存结局: mOS 为 15.8 vs. 6.7 个月($P = 0.01$; HR = 0.329; 95% CI: 0.135~0.802), mTTP 为 6.5 个月 vs. 2.1 个月($P = 0.043$; HR = 0.324; 95% CI: 0.113~0.926)。RALOX-HAIC 联合治疗在 TACE 抵抗患者中显示出有价值的治疗效果, 同时具备良好的耐受性与安全性。

有研究显示, 基于 JSH-LCSGJ-2014 定义, HAIC 联合 TACE 治疗对 TACE 抵抗 HCC 患者而言, 不

仅提高了肿瘤反应率, 而且延长了患者的生存期。[22]

同时, 有多项研究证实以 FOLFOX-HAIC 为基础的联合治疗方案对 TACE 抵抗 HCC 患者安全有效。Lin 等[23]以 JSH-LCSGJ-2014 定义为纳入标准, 纳入 149 例患者, 对比研究 FOLFOX-HAIC 联合仑伐替尼(Lenvatinib, L) (n = 75)和 FOLFOX-HAIC 联合 L + PD-1 抑制剂(n = 74)治疗 TACE 抵抗 HCC 患者的治疗效果, 结果显示 HAIC + L + P 组的 mOS (16.0 个月; 95% CI: 13.6~18.3)显著高于 HAIC + L 组(9.0 个月; 95% CI: 6.5~11.4) (P = 0.002), 而 HAIC + L + P 组的 mPFS (11.0 个月; 95% CI: 8.6~13.3)显著高于 HAIC + L 组(6.0 个月; 95% CI: 5.0~6.9) (P < 0.001)。在 Diao 等[24]研究中同样以 JSH-LCSGJ-2014 定义为标准, 纳入 121 例 TACE 抵抗患者, 比较 FOLFOX-HAIC 联合仑伐替尼以及 PD-1 抑制剂(n = 58)和仑伐替尼联合 PD-1 抑制剂(n = 63)的疗效, 结果显示 FOLFOX-HAIC + L + PD-1 抑制剂组的 ORR 和 DCR 均高于 L + PD-1 抑制剂组(48.30% vs. 23.80%, P = 0.005; 87.90% vs. 69.80%, P = 0.02); FOLFOX-HAIC + L + PD-1 抑制剂组的 mOS 和 mPFS 均长于 L + PD-1 抑制剂组(24.0 vs. 13.0 个月, P = 0.001; 13.0 vs. 7.2 个月; P < 0.001)。FOLFOX-HAIC 联合治疗的 HR 均 < 0.5, 提示死亡风险降低 50%以上。上述研究结果提示, FOLFOX-HAIC 联合靶向和免疫治疗的三联方案对于 TACE 抵抗 HCC 患者而言是一种安全且有效的治疗方案。

4. 临床实践推荐

基于现有证据及《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》, 提出以下分层建议:

一线推荐: FOLFOX-HAIC 联合靶向及免疫治疗(证据等级 1B): 适用于肝功能 Child-Pugh A/B 级、ECOG PS 0-1 的患者。

二线推荐: FOLFOX-HAIC 单药(证据等级 2A): 适用于无法耐受联合治疗或存在免疫治疗禁忌者。

不推荐方案: 顺铂或 5-FU 单药 HAIC(证据等级 2B): 因 HR > 1.7 且 DCR < 50%, 仅作为临床研究选项。

5. 小结

综上所述, 在中晚期 HCC 患者经反复多次的 TACE 治疗后, 易发生 TACE 抵抗, 目前提出的 TACE 抵抗的定义之间彼此存在分歧, 广泛应用的 JSH-LCSGJ-2014 定义对中国 HCC 患者是否适用也有待商榷。随着药物的发展和 HAIC 方案的优化, HAIC 对于 TACE 抵抗 HCC 患者的疗效逐渐显现, FOLFOX-HAIC 的联合治疗方案显现出巨大的潜力; 未来, 以 FOLFOX-HAIC 方案为基础的联合治疗可能会发展为我国 TACE 抵抗 HCC 患者的首选治疗手段。但目前此类研究仍然较为有限, 因此需要基于 CCI 提出的 TACE 抵抗定义来开展更为全面和多中心的研究, 探索出更适合我国 TACE 抵抗 HCC 患者的 HAIC 联合治疗方案。

参考文献

- [1] Zhou, M., Wang, H., Zeng, X., Yin, P., Zhu, J., Chen, W., *et al.* (2019) Mortality, Morbidity, and Risk Factors in China and Its Provinces, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, **394**, 1145-1158. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30427-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30427-1)
- [2] Rumgay, H., Arnold, M., Ferlay, J., Lesi, O., Cabaasag, C.J., Vignat, J., *et al.* (2022) Global Burden of Primary Liver Cancer in 2020 and Predictions to 2040. *Journal of Hepatology*, **77**, 1598-1606. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.08.021>
- [3] Meyer, T., Fox, R., Ma, Y.T., Ross, P.J., James, M.W., Sturgess, R., *et al.* (2017) Sorafenib in Combination with Transarterial Chemoembolisation in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma (TACE 2): A Randomised Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase 3 Trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **2**, 565-575. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(17\)30156-5](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(17)30156-5)

- [4] Vilgrain, V., Pereira, H., Assenat, E., Guiu, B., Ilonca, A.D., Pageaux, G., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Selective Internal Radiotherapy with Yttrium-90 Resin Microspheres Compared with Sorafenib in Locally Advanced and Inoperable Hepatocellular Carcinoma (SARAH): An Open-Label Randomised Controlled Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **18**, 1624-1636. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30683-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30683-6)
- [5] Kudo, M., Han, K., Ye, S., Zhou, J., Huang, Y., Lin, S., *et al.* (2020) A Changing Paradigm for the Treatment of Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Consensus Statements. *Liver Cancer*, **9**, 245-260. <https://doi.org/10.1159/000507370>
- [6] Lee, J.S., Kim, B.K., Kim, S.U., Park, J.Y., Ahn, S.H., Seong, J.S., *et al.* (2020) A Survey on Transarterial Chemoembolization Refractoriness and a Real-World Treatment Pattern for Hepatocellular Carcinoma in Korea. *Clinical and Molecular Hepatology*, **26**, 24-32. <https://doi.org/10.3350/cmh.2018.0065>
- [7] 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.
- [8] Kudo, M., Matsui, O., Izumi, N., Kadoya, M., Okusaka, T., Miyayama, S., *et al.* (2014) Transarterial Chemoembolization Failure/Refractoriness: JSH-LCSGJ Criteria 2014 Update. *Oncology*, **87**, 22-31. <https://doi.org/10.1159/000368142>
- [9] Park, J., Amarapurkar, D., Chao, Y., Chen, P., Geschwind, J.H., Goh, K.L., *et al.* (2013) Consensus Recommendations and Review by an International Expert Panel on Interventions in Hepatocellular Carcinoma (Epoihcc). *Liver International*, **33**, 327-337. <https://doi.org/10.1111/liv.12083>
- [10] Raoul, J., Gilibert, M. and Piana, G. (2014) How to Define Transarterial Chemoembolization Failure or Refractoriness: A European Perspective. *Liver Cancer*, **3**, 119-124. <https://doi.org/10.1159/000343867>
- [11] Zhong, B., Wang, W., Zhang, S., Zhu, H., Zhang, L., Shen, J., *et al.* (2021) Re-Evaluating Transarterial Chemoembolization Failure/Refractoriness: A Survey by Chinese College of Interventionalists. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **9**, 521-527. <https://doi.org/10.14218/jcth.2021.00049>
- [12] Iwasa, S., Ikeda, M., Okusaka, T., Ueno, H., Morizane, C., Nakachi, K., *et al.* (2011) Transcatheter Arterial Infusion Chemotherapy with a Fine-Powder Formulation of Cisplatin for Advanced Hepatocellular Carcinoma Refractory to Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **41**, 770-775. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyr037>
- [13] Ikeda, M., Mitsunaga, S., Shimizu, S., Ohno, I., Takahashi, H., Okuyama, H., *et al.* (2013) Efficacy of Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma Refractory to Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Journal of Gastroenterology*, **49**, 932-940. <https://doi.org/10.1007/s00535-013-0853-7>
- [14] Hatoooka, M., Kawaoka, T., Aikata, H., *et al.* (2016) Comparison of Outcome of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy and Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma Refractory to Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Anti-cancer Research*, **36**, 3523-3529.
- [15] Kirikoshi, H. (2012) Is Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Effective Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma Resistant to Transarterial Chemoembolization? *World Journal of Gastroenterology*, **18**, 1933-1939. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i16.1933>
- [16] Kodama, K., Kawaoka, T., Aikata, H., Uchikawa, S., Inagaki, Y., Hatoooka, M., *et al.* (2018) Comparison of Clinical Outcome of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy and Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma According to Macrovascular Invasion and Transcatheter Arterial Chemoembolization Refractory Status. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **33**, 1780-1786. <https://doi.org/10.1111/jgh.14152>
- [17] Li, Q., He, M., Chen, H., Fang, W., Zhou, Y., Xu, L., *et al.* (2022) Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin versus Transarterial Chemoembolization for Large Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 150-160. <https://doi.org/10.1200/jco.21.00608>
- [18] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 肝动脉灌注化疗治疗肝细胞癌中国专家共识(2021 版) [J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(7): 754-9.
- [19] Xie, D., Zhu, K., Ren, Z., Zhou, J., Fan, J. and Gao, Q. (2023) A Review of 2022 Chinese Clinical Guidelines on the Management of Hepatocellular Carcinoma: Updates and Insights. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **12**, 216-228. <https://doi.org/10.21037/hbsn-22-469>
- [20] Hsu, S., Xu, X., Chen, M., Zhao, Z., Wang, Y., Yin, X., *et al.* (2021) Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy with Modified FOLFOX as an Alternative Treatment Option in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients with Failed or Unsuitability for Transarterial Chemoembolization. *Academic Radiology*, **28**, S157-S166. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2021.01.024>
- [21] Wu, Y., Zheng, S., Zhang, Z., Chen, G., Chen, X., Zheng, T., *et al.* (2022) Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy with Oxaliplatin Plus Raltitrexed as an Alternative Option in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients with Failure of, or Unsuitability for, Transarterial Chemoembolization. *Medicina*, **58**, Article 1343. <https://doi.org/10.3390/medicina58101343>

- [22] Hien, P.N., Chun, H.J., Oh, J.S., Kim, S.H. and Choi, B.G. (2024) Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Hepatocellular Carcinoma Refractory to Transarterial Chemoembolization: Exploring the Influence of Prior Transarterial Chemoembolization and Additional Transarterial Chemoembolization on Survival Outcomes. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **15**, 721-729. <https://doi.org/10.21037/jgo-23-1006>
- [23] Lin, L., Ke, K., Yan, L., Chen, R. and Huang, J. (2023) Efficacy and Safety of Hepatic Artery Infusion Chemotherapy Combined with Tyrosine Kinase Inhibitors Plus Programmed Death-1 Inhibitors for Hepatocellular Carcinoma Refractory to Transarterial Chemoembolization. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1178428. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1178428>
- [24] Diao, L., Wang, C., You, R., Leng, B., Yu, Z., Xu, Q., *et al.* (2024) Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Combined with Lenvatinib and PD-1 Inhibitors versus Lenvatinib and PD-1 Inhibitors for HCC Refractory to TACE. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **39**, 746-753. <https://doi.org/10.1111/jgh.16463>