



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.11

文章编号: 2095-1264(2024)01-0065-07

肝动脉灌注化疗(HAIC)在不可切除结直肠癌 肝转移多线治疗耐药后的疗效分析^{*}

李国文, 黄满平, 黄斌, 古善智^{*}

(湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院介入科, 湖南长沙, 410013)

摘要: **目的** 探讨肝动脉灌注化疗(HAIC)在不可切除结直肠癌肝转移多线治疗耐药后的疗效和安全性。**方法** 收集本院2020年7月至2021年12月行HAIC治疗不可切除结直肠癌肝转移患者24例,其中既往经过二线治疗的患者14例,经过三线及以上治疗的患者10例,HAIC治疗每3~4周1次,追踪观察患者的客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)和不良反应(AE),并将影响预后的临床特征进行单因素和多因素分析。**结果** 24例患者共行56次HAIC治疗,其中2例行1次治疗,14例行2次治疗,6例行3次治疗,2例行4次治疗,ORR为16.7%(4/24),DCR为62.5%(15/24),3~4级AE发生率41.7%(10/24),中位无进展生存期(mPFS)3.4个月,中位生存期(mOS)13.6个月。单因素分析显示,肿瘤数目、肿瘤最大直径、肝外转移及ECOG评分与预后相关($P < 0.05$)。多因素分析发现,肿瘤数目、肿瘤最大直径、ECOG评分为影响预后的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** HAIC在不可切除结直肠癌肝转移多线治疗耐药后有一定的疗效,不良反应可接受。对于仅有肝内转移,且肿瘤数目较多、肿瘤直径较大、体力状况好的患者能从HAIC中获益;对于存在肝外转移的患者,还需要联合全身静脉化疗。

关键词: HAIC; 结直肠癌; 不可切除; 肝转移; 耐药

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A

Analysis of the efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) in the treatment of unresectable colorectal cancer liver metastases after drug resistance to multi-line treatment^{*}

Li Guowen, HUANG Manping, HUANG Bin, GU Shanzhi^{*}

(Department of Intervention, Hunan Cancer Hospital / the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, 410013, Hunan, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) in patients with unresectable colorectal cancer liver metastases after multi-line treatment with drug resistance. **Methods** A total of 24 patients with unresectable colorectal cancer liver metastases receiving HAIC treatment in our hospital between July 2020 and December 2021 were collected, including 14 patients who had previously received second-line treatment and 10 patients who had received third-line treatment or above. HAIC treatment was performed once every 3~4 weeks. Objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS), survival time (OS), and adverse reactions (AE) were followed up. The clinical characteristics affecting prognosis were analyzed by univariate and multivariate analysis. **Results** A total of 56 HAIC treatments were performed in 24 patients, of which 2 cases were treated once, 14 were treated

^{*}基金项目:2020年度湖南省自然科学基金(2020JJ8062)。

作者简介:李国文,硕士,主任医师,研究方向:肿瘤介入治疗。

^{*}通信作者:古善智,硕士,主任医师,研究方向:肿瘤介入治疗。

ed twice, 6 were treated three times, and 2 was treated four times. The ORR was 16.7% (4/24), and DCR was 62.5% (15/24). The incidence of grade 3~4 AE was 41.7% (10/24). The median progression-free survival (mPFS) was 3.4 months and the median survival (mOS) was 13.6 months. Univariate analysis showed that the number of tumors, the maximum diameter of tumors, extrahepatic metastasis and ECOG scores were associated with prognosis ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that the number of tumors, the maximum diameter of tumors and ECOG scores were independent factors affecting prognosis ($P<0.05$). **Conclusion** HAIC is effective and has acceptable side effects after drug resistance to multi-line treatment for patients with unresectable colorectal cancer liver metastases. Patients with only intrahepatic metastasis, larger number of tumors, larger tumor diameter, and good performance status can benefit from HAIC. For patients with extrahepatic metastasis, systemic intravenous chemotherapy is also required.

Keywords: HAIC; Colorectal cancer; Unresectable; Liver metastases; Drug resistance

0 前言

肝转移是结直肠癌最常见的转移模式,也是治疗失败的主要原因。对于仅有肝转移的结直肠癌患者,手术是获得长期生存的主要治疗方式。然而,仅 25% 的患者初始可切除,且切除后近 70% 以上的患者会出现肝内或肝外复发转移^[1]。对于晚期不可切除的肝转移患者,化疗联合靶向是标准的一、二线治疗,对于二线治疗失败的三线治疗,虽然近年来有新的药物出现,但总体有效率和生存期仍然较低^[2-7]。肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)主要用于结直肠癌肝转移患者肝内病灶切除术后降低局部复发的辅助治疗、初始不可手术切除肝转移灶的转化治疗,用于多线治疗耐药后的挽救性治疗,目前国外有部分报道,国内数据较少^[8-13]。本研究旨在回顾性分析 HAIC 在不可切除结直肠癌肝转移多线治疗耐药后的有效性和安全性,并对可能影响患者预后的临床因素进行分析,以便更好地为临床决策和个体化治疗提供指导。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集本院 2020 年 7 月至 2021 年 12 月行 HAIC 治疗的不可手术切除的结直肠癌肝转移多线治疗耐药后的患者共 24 例,纳入标准:(1)经二线或二线上化疗失败的结直肠癌肝转移患者,所有患者均经病理学证实,且经肿瘤多学科综合讨论认为肝转移瘤不可手术切除;(2)至少具有一个可测量病灶[根据实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST)1.1 版];(3)预计生存期超过 12 周;(4)患者接受其他治疗造成的损害已恢复[根据常见不良反应事件评价标准(Common

Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5.0 版,分级 ≤ 1 级],接受其他细胞毒性药物、贝伐珠单抗、放疗或手术治疗 ≥ 4 周,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂类分子靶向药物治疗 ≥ 2 周;(5)主要器官功能检查大致正常(血红蛋白 $\geq 90 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,中性粒细胞绝对值 $\geq 1.5\times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血小板计数 $\geq 80\times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血尿素氮和肌酐 ≤ 1 倍正常值上限且肌酐清除率 $\geq 50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,凝血功能正常,尿常规提示尿蛋白 $< ++$ 或 24 h 尿蛋白定量 ≤ 1.0);(6)入组前 1 周内美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能评分评分:0~1 分。患者临床特征见表 1。

1.2 方法

患者采用股动脉入路,使用 5F 导管鞘系统穿刺

表 1 患者临床特征
Tab.1 Clinical characteristics of patients

基线特征	例数	
年龄/岁	< 50	5
	≥ 50	19
性别	男	17
	女	7
既往多线治疗	二线	14
	三线及以上	10
肿瘤数目/个	< 5	7
	≥ 5	17
肿瘤最大直径/cm	< 5	11
	≥ 5	13
肝外转移	否	14
	是	10
RAS 和 BRAF 状态	野生型	7
	突变型	17
ECOG 评分/分	0	19
	1	5
既往用过西妥昔单抗		6
既往用过贝伐珠单抗		19

股动脉,经导管鞘置入 5F-Rh 或 Yashiro 导管,将导管分别插至腹腔干、肝总动脉、肝固有动脉、肠系膜上动脉造影,明确肝内肿瘤血管、染色分布范围,再经 5F 导管置入 2.7F 微导管,将微导管留置在肝固有动脉内或肿瘤主要的供血动脉内,留置、固定微导管,回病房经动脉持续灌注改良的 FOLFOX7 化疗药物——奥沙利铂(四川汇宇制药股份有限公司,国药准字 H20213060,规格:10 mL:50 mg)130 mg·m⁻²,动脉滴注 2 h;左亚叶酸钙(山西普德药业股份有限公司,国药准字 H20090089,规格:50 mg/支)200 mg·m⁻²,动脉滴注 2 h;氟尿嘧啶(山西普德药业股份有限公司,国药准字 H20051113,规格:0.25 g/支)2.4 g·m⁻²,持续动脉滴注 46 h;间隔 3~4 周重复给药 1 次。每周期治疗前复查肝内病灶变化,根据造影显示的肿瘤血管、染色,调整导管位置,使导管始终位于肝内肿瘤负荷最大的血管内。

1.3 疗效评价和随访

(1)患者每周期治疗前复查 CT/MRI,根据 RECIST 1.1 版评估疗效,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)及疾病进展(progressive disease, PD),计算客观缓解率(objective response rate, ORR)=(CR+PR)/(CR+PR+SD+PD)×100%,疾病控制率(disease control rate, DCR)=(CR+PR+SD)/(CR+PR+SD+PD)×100%,记录最佳疗效;(2)随访记录患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)。PFS 定义为首次治疗至疾病进展或者(因任何原因)死亡之间的时间,OS 定义为首次治疗至(因任何原因)死亡的时间或者末次随访日期;(3)参照 CTCAE 5.0 版记录不良反应。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 27.0 统计学软件进行数据分析,计量资料使用 *t* 检验及非参数秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验,生存率采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。Kaplan-Meier 法和 Log-rank 法检验分析临床特征等各单因素对预后的影响;Cox 回归模型分析单因素分析中有意义的危险因素对预后的影响。

2 结果

2.1 疗效评价

24 例患者共行 56 次 HAIC 治疗,其中 2 例行 1

次治疗,14 例行 2 次治疗,6 例行 3 次治疗,2 例行 4 次治疗,ORR 为 16.7%(4/24),DCR 为 62.5%(15/24)(表 2)。其中 3 例肝外转移患者肝内病灶较前缩小,但肝外转移病灶出现进展。

表 2 患者疗效分析

Tab.2 Optimal efficacy analysis

临床疗效	例(%)
完全缓解(CR)	0(0)
部分缓解(PR)	4(16.7%)
疾病稳定(SD)	11(45.8%)
疾病进展(PD)	9(37.5%)
客观缓解率(ORR=CR+PR)	4(16.7%)
疾病控制率(DCR=CR+PR+SD)	15(62.5%)

2.2 随访结果

本研究结果显示,患者 mPFS 为 3.4(1.0~12.0)个月,mOS 为 13.6(4.0~29.0)个月,半年生存率 83.3%(20/24),1 年生存率 50.0%(12/24)。24 例患者中有 18 例退出 HAIC 治疗后继续使用其他静脉化疗、靶向治疗(如贝伐珠单抗、瑞戈非尼、呋喹替尼)、TAS-102、PD-1(卡瑞利珠、信迪利、特瑞普利单抗)全身治疗,1 例胸骨和 1 例胸椎骨转移瘤行局部姑息性放疗,4 例肝内病灶行消融治疗,2 例参加临床研究。截止到 2023 年 2 月 23 日随访,尚有 1 例存活(后续行多次消融患者),存活时间 29 个月。

2.3 不良反应发生情况

本研究中共 21 例患者发生不良反应,总体不良反应发生率 87.5%(21/24),其中 1~2 级 79.2%(19/24),3~4 级 41.7%(10/24),主要以腹痛为主,经过利多卡因、盐酸吗啡等对症治疗后均可继续参加研究(表 3)。

2.4 影响患者生存预后因素分析

单因素分析显示,肿瘤数目、肿瘤最大直径、肝外转移以及 ECOG 评分与患者预后相关($P<0.05$)。多因素分析发现,肿瘤数目、肿瘤最大直径、ECOG 评分为影响患者预后的独立危险因素($P<0.05$)(表 4、表 5)。

3 讨论

肝脏是结直肠癌血行转移最主要的靶器官,结直肠癌肝转移是结直肠癌治疗的重点和难点之一。15%~25% 的结直肠癌患者在确诊时即合并有肝转移,而另 15%~25% 的患者在结直肠癌原发灶根治

表3 不良事件发生情况[例(%)]

Tab.3 The occurrence of adverse events [n(%)]

不良事件	任何级别	1~2级	3~4级
腹痛	19(79.2)	10(41.7)	9(37.5)
恶心	7(29.2)	7(29.2)	0(0)
呕吐	7(29.2)	7(29.2)	0(0)
丙氨酸转氨酶升高	3(12.5)	2(8.3)	1(4.2)
天冬氨酸转氨酶升高	3(12.5)	2(8.3)	1(4.2)
贫血	2(8.3)	2(8.3)	0(0)
蛋白尿	2(8.3)	2(8.3)	0(0)
白细胞减少	2(8.3)	2(8.3)	0(0)
血小板减少	2(8.3)	2(8.3)	0(0)
血糖升高	1(4.2)	1(4.2)	0(0)
上消化道出血	1(4.2)	1(4.2)	0(0)
肌酐升高	1(4.2)	1(4.2)	0(0)

术后发生肝转移,其中绝大多数(80%~90%)的肝转移灶初始无法获得根治性切除,结直肠癌肝转移也是结直肠癌患者最主要的死亡原因。未经治疗的肝转移患者的中位生存期仅约6.9个月,无法切除的肝转移患者5年生存率低于5%^[14]。

对于晚期不可切除的肝转移患者,化疗联合西妥昔单抗(RAS和BRAF野生型)、贝伐单抗靶向药物是标准的一线 and 二线治疗。对于二线以上治疗失败的三线治疗,美国国家综合癌症网络(National

Comprehensive Cancer Network, NCCN)2023年版和中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)2022年版指南推荐瑞戈非尼、呋喹替尼、曲氟尿苷替匹嘧啶片(TAS-102)、PD-1和PD-L1免疫检查点抑制剂等联合其他局部治疗^[15],但总体PFS(1.9~3.7个月)和OS(7.8~9.3个月)仍然较低^[2-7]。

结直肠癌肝转移瘤与正常肝脏组织供血方式的不同为HAIC治疗肝转移瘤创造了机会。在正常肝组织中75%~80%的血供来自于门静脉,仅20%~25%的血供来自于肝动脉,而对于直径>0.5cm的肝脏肿瘤,其血供则主要来源于肝动脉^[16-17]。HAIC一方面在增加病灶区域内药物浓度的同时不增加周围正常组织的药物浓度,另一方面也能有效中断肿瘤的营养供应,最终导致肿瘤坏死。肝动脉灌注化疗还可通过损伤DNA诱导凋亡,导致凋亡抑制基因失活使肿瘤细胞进入凋亡程序;并且肝动脉灌注化疗治疗后肿瘤坏死因子表达增高,而此类细胞因子可诱导细胞凋亡^[18]。目前临床上用于HAIC的化疗药物有氟尿苷(floxuridine, FUDR)、5-FU、L-OHP等,其中多数为短半衰期药物,且主要在肝脏中代谢,这可以最大程度地降低外周血中药物浓度,从而降低化疗不良反应^[19-20]。

国内外文献报道,HAIC可以提高结直肠癌肝

表4 影响患者预后生存的单因素分析

Tab. 4 Results of single factor analysis of clinical characteristics

基线特征	例数	mOS/月	P(Log-rank test)	
年龄/岁	<50	5	16.6	0.218
	≥50	19	18.1	
性别	男	17	15.7	0.341
	女	7	17.3	
既往多线治疗	二线	14	14.0	0.292
	三线及以上	10	16.6	
肿瘤数目/个	<5	7	19.2	0.021
	≥5	17	13.6	
肿瘤最大直径/cm	<5	11	18.6	0.002
	≥5	13	10.6	
肝外转移	否	14	17.6	0.022
	是	10	11.1	
RAS和BRAF状态	野生型	7	15.0	0.948
	突变型	17	15.4	
ECOG评分/分	0	19	16.4	0.000
	1	5	8.2	

表 5 影响患者预后生存的多因素分析

Tab. 5 Results of multi-factor analysis of clinical characteristics

项目	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI	
							下部	上部
肝外转移	0.591	0.643	0.844	1	0.358	1.805	0.512	6.364
肿瘤数目	2.961	1.176	6.342	1	0.012	19.324	1.928	193.637
肿瘤最大直径	2.832	1.360	4.336	1	0.037	16.979	1.181	244.129
治疗线数	-0.642	0.597	1.159	1	0.282	0.526	0.163	1.694
KRAS 和 BRAF 突变	0.108	0.741	0.021	1	0.884	1.114	0.261	4.759
ECOG 评分	2.860	1.348	4.500	1	0.034	17.463	1.243	245.368

转移患者的一线治疗疗效,使其由不可切除肝转移向可切除转化,显著延长患者的PFS和OS^[21-23]。对于二线治疗失败的患者,HAIC仍然有效,且疗效不输于初治患者^[10, 24-25]。有研究对23例经过至少二线化疗失败的结直肠癌肝转移患者采用肝动脉药盒灌注FUDR与地塞米松,结果显示患者肝内疾病DCR为69.6%,其中达PR者10例(43.5%),达SD者6例(26.1%);4例患者转化为可手术切除,转化率17.4%;mPFS为(9.0±1.8)个月,mOS为(14.0±1.8)个月^[26]。Fiorentini等^[27]探讨了L-OHP(150 mg·m⁻², 3周)HAIC对既往一线化疗失败的不可切除结直肠癌肝转移患者治疗的作用,排除了肝外转移患者,有33%的PR和17%的SD,疾病进展时间(time to progression, TTP)为14周,中位OS为13个月;毒副反应较轻,主要包括胃肠道毒性(恶心/呕吐或腹痛)、血液学毒性(1~2级贫血和血小板减少,3级白细胞减少2例)、感觉神经病变和肝动脉闭塞1例。Cercek等^[28]回顾性分析了110例结直肠癌肝转移患者行FUDR-HAIC联合全身静脉化疗、靶向药物治疗的疗效,纳入患者既往接受过奥沙利铂、伊立替康、氟尿嘧啶和其他靶向药物治疗,结果显示仅有肝内转移的57例患者有33%达PR,6个月的DCR为87%,从放置泵开始计算,OS为20个月;合并肝外转移的患者有36%达PR,OS为11.4个月。O'Leary等^[10]2021年评估了FUDR-HAIC联合全身静脉化疗在化疗耐药的结直肠癌肝转移患者中作为挽救治疗的疗效,25例患者中合并肝外转移的占48%(12/25),均接受过氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗,大多数还接受过靶向治疗,88%(22/25)的患者为二线治疗后,其中16%(4/25)的患者还接受过三线治疗,结果显示达PR者40%、达SD者40%,DCR为80%,中位OS为11个月,其中仅有肝转移的患者OS为14个月,合并肝外转移的患者OS

为8个月。

本研究采用改良的FOLFOX7-HAIC方式同时灌注治疗多线耐药的晚期不可切除结直肠癌肝转移患者,没有埋置化疗泵,仅在肝动脉内留置导管回病房持续灌注,结果显示FOLFOX7-HAIC在25例不可切除结直肠癌肝转移三线及以上治疗中的CR率0%(0/24),PR率16.7%(4/24),SD率45.8%(11/24),PD率37.5%(9/24),ORR为16.7%(4/24),DCR为62.5%(15/24),mPFS为3.4个月,mOS为13.6个月,半年存活率83.3%(20/24),1年存活率50.0%(12/24)。与标准的三线治疗(瑞戈非尼、唑喹替尼和TAS-102)^[2-5]比较,本研究ORR、OS均较标准三线治疗有所提高,但PFS无明显差异。与其他HAIC研究^[10, 26-28]比较,本研究中HAIC的药物、剂量、方案都不同,可能导致疗效存在一定差异。本研究仅经肝动脉治疗,未联合静脉化疗,纳入的部分肝外转移患者,肝内病灶较前缩小,但肝外转移病灶出现了进展,因此ORR、PFS均较其他研究低,提示单纯HAIC仅适合肝内转移病灶,存在肝外转移时仍需要联合全身静脉化疗。

本研究中24例患者总体不良反应发生率为87.5%(21/24),其中1~2级79.2%(19/24),3~4级41.7%(10/24),其中最主要的不良反应为腹痛。与以上其他研究不同,本研究因未埋置动脉泵,所有患者均未行胃右动脉、胃十二指肠动脉栓塞,可能存在化疗药物肝外血管灌注,导致胃肠道损伤的可能。但本研究发现,部分病例即使将微导管留置在肝内动脉一、二级分支内,已完全避开胃右动脉、胃十二指肠动脉,仍然存在腹痛的发生,且大多数患者均在滴注奥沙利铂过程中或滴注奥沙利铂完成后2h内发生。我院目前化疗药物全部采用静配中心集中配置,整个医院一个批次药物需要统一配送,分析考虑可能与奥沙利铂配置后,未能及时输

注,奥沙利铂水解成活性正离子铂和草酸,而草酸的酸性强于醋酸,导致给药时对血管壁造成刺激从而形成腹痛。本研究常规采用经微导管给予利多卡因 5 mL:0.1 g 注射后患者腹痛均能很快缓解,必要时调低滴速或暂停输液。本研究中病例全部采用每次手术中临时留置导管,待持续灌注化疗结束后拔除导管,相对于既往埋置动脉泵,虽然需要重复手术,增加了一定费用,但仍有一些裨益之处,一是每次术中 DSA 造影后,可以根据肝内肿瘤染色情况调整微导管位置,重新调整化疗药物的分配,有的放矢;二是减少了既往动脉泵发生的导管堵塞、移位,甚至断裂的风险;三是患者由于没有导管留置在体内,在家期间可以正常生活、运动,提高了其舒适度。

本研究单因素分析结果显示,影响患者生存的因素包括:肿瘤数目、肿瘤最大直径、肝外转移及 ECOG 评分($P<0.05$);进一步多因素分析结果显示,肿瘤数目、肿瘤最大直径、ECOG 评分为影响患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。提示对于仅有肝内转移,且肿瘤数目较多、肿瘤直径较大、体力状况好的不可切除结直肠癌肝转移多线治疗耐药后的患者能从 HAIC 中获益;对于存在肝外转移的患者,还需要联合全身静脉化疗。

综上所述,对于不可切除结直肠癌肝转移多线治疗耐药后的患者,HAIC 有一定的疗效,不良反应可接受。对于仅有肝内转移,且肿瘤数目较多、肿瘤直径较大、体力状况好的不可切除结直肠癌肝转移多线治疗耐药后的患者能从 HAIC 中获益;对于存在肝外转移的患者,还需要联合全身静脉化疗。但本研究样本数较少,这一结论还需要通过更大规模的随机临床试验加以确认和验证。

参考文献

[1] LEPORRIER J, MAUREL J, CHICHE L, et al. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer [J]. Br J Surg, 2006, 93(4): 465-474. DOI: 10.1002/bjs.5278.

[2] LI J, QIN S K, XU R H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(6): 619-629. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7.

[3] LI J, QIN S K, XU R H, et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the FRESCO randomized clinical trial [J]. JAMA, 2018, 319(24): 2486-2496. DOI: 10.1001/jama.2018.7855.

[4] XU J M, KIM T W, SHEN L, et al. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the TERRA study [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(4): 350-358. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.3245.

[5] MAYER R J, VAN CUTSEM E, FALCONE A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 372(20): 1909-1919. DOI: 10.1056/NEJMoa1414325.

[6] OVERMAN M J, LONARDI S, WONG K Y M, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(8): 773-779. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.9901.

[7] OVERMAN M J, MCDERMOTT R, LEACH J L, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(9): 1182-1191. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9.

[8] ZAIDI M Y, NUSSBAUM D P, HSU S D, et al. Hepatic artery infusion for unresectable colorectal cancer liver metastases: palliation and conversion [J]. Surgery, 2023, 174(2): 428-430. DOI: 10.1016/j.surg.2023.04.025.

[9] STANDRING O, GHOLAMI S. Adjuvant hepatic artery infusion pump chemotherapy for resected colorectal cancer liver metastases [J]. Surgery, 2023, 174(3): 747-749. DOI: 10.1016/j.surg.2023.04.043.

[10] O'LEARY M P, WANG C K, SANDHU J, et al. Salvage regional therapy using hepatic artery infusion pump in unresectable chemotherapy resistant colorectal liver metastases [J]. Am J Surg, 2022, 223(6): 1151-1156. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2021.10.032.

[11] RAPHAEL M J, KARANICOLAS P J. Regional therapy for colorectal cancer liver metastases: which modality and when? [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(24): 2806-2817. DOI: 10.1200/JCO.21.02505.

[12] 张伟. HAIC 治疗全身化疗失败的不可切除的结直肠癌肝转移的疗效分析[J]. 中国现代医生, 2019, 57(6): 56-58.

[13] 林成夫, 李芳, 张秀萍, 等. 肝动脉灌注化疗联合全身治疗在多线治疗失败转移性肝癌中的疗效及安全性分析[J]. 中国医药科学, 2023, 13(18): 4-8. DOI: 10.20116/j.issn2095-0616.2023.18.01.

[14] 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(V 2018)[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2018, 7(4): 302-314.

[15] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会结直肠癌诊疗指南 2022[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.

[16] ARCHER S G, GRAY B N. Vascularization of small liver metastases [J]. Br J Surg, 1989, 76(6): 545-548. DOI: 10.1002/bjs.1800760607.

[17] RIDGE J A, BADING J R, GELBARD A S, et al. Perfusion of colorectal hepatic metastases. Relative distribution of flow from the hepatic artery and portal vein [J]. Cancer, 1987, 59(9): 1547-1553. DOI: 10.1002/1097-0142(19870501)59: 9<1547::aid-cnrc2820590903>3.0.co;2-6.

[18] 宋少伟, 王勇, 赵渭东. 经肝动脉灌注化疗对结直肠癌肝转移的临床价值[J]. 结直肠肛门外科, 2015, 21(5): 336-339.

- [19] SADAHIRO S, SUZUKI T, TANAKA A, et al. Clinical significance of and future perspectives for hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with liver metastases from colorectal cancer [J]. *Surg Today*, 2013, 43(10): 1088–1094. DOI: 10.1007/s00595-012-0416-1.
- [20] 刘铭, 邢宝才. 肝动脉灌注化疗在结直肠癌肝转移治疗中的若干问题[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(12): 881–883. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.12.001.
- [21] MUADDI H, D'ANGELICA M, WISEMAN J T, et al. Safety and feasibility of initiating a hepatic artery infusion pump chemotherapy program for unresectable colorectal liver metastases: a multicenter, retrospective cohort study [J]. *J Surg Oncol*, 2021, 123(1): 252–260. DOI: 10.1002/jso.26270.
- [22] CHOULIARAS K, RUSSELL G, LEVINE E, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal liver metastases revisited [J]. *HPB*, 2020, 22(9): 1265–1270. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.12.003.
- [23] D'Angelica MI, CORREA-GALLEGO C, PATY P B, et al. Phase II trial of hepatic artery infusional 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. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000614.
- [24] CHAPELLE N, MATYSIAK-BUDNIK T, DOUANE F, et al. Hepatic arterial infusion in the management of colorectal cancer liver metastasis: current and future perspectives [J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(3): 220–225. DOI: 10.1016/j.dld.2017.12.004.
- [25] RANIERI G, LAFORGIA M, NARDULLI P, et al. Oxaliplatin-based intra-arterial chemotherapy in colo-rectal cancer liver metastases: a review from pharmacology to clinical application [J]. *Cancers*, 2019, 11(2): 141. DOI: 10.3390/cancers11020141.
- [26] 江露, 石亮荣, 赵洁敏, 等. 经肝动脉药盒持续灌注氟脲苷与地塞米松治疗化疗抵抗的结直肠癌肝转移的疗效与安全性分析[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(2): 211–215. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.02.009.
- [27] FIORENTINI G, ROSSI S, DENTICO P, et al. Oxaliplatin hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a phase I–II clinical study [J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(3b): 2093–2096.
- [28] CERCEK A, BOUCHER T M, GLUSKIN J S, et al. Response rates of hepatic arterial infusion pump therapy in patients with metastatic colorectal cancer liver metastases refractory to all standard chemotherapies [J]. *J Surg Oncol*, 2016, 114(6): 655–663. DOI: 10.1002/jso.24399.

校稿: 于静 刘颖

本文引用格式: 李国文, 黄满平, 黄斌, 等. 肝动脉灌注化疗(HAIC)在不可切除结直肠癌肝转移多线治疗耐药后的疗效分析[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(1): 65–71. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.11.

Cite this article as: LI Guowen, HUANG Manping, HUANG Bin, et al. Analysis of the efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) in the treatment of unresectable colorectal cancer liver metastases after drug resistance to multi-line treatment[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(1): 65–71. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.11.