

隔离灌注治疗肝癌药物选择现状与展望

叶 华, 陆才德, 郑四鸣

叶华, 陆才德, 郑四鸣, 宁波大学医学院附属李惠利医院肝胆胰外科 浙江省宁波市 315040

作者贡献分布: 叶华全部文献查阅及书写, 陆才德审核, 郑四鸣部分文献的查阅和文字核对.

通讯作者: 陆才德, 315040, 浙江省宁波市, 宁波大学医学院附属李惠利医院肝胆胰外科. lucaide@nbu.edu.cn

电话: 0574-87018598

收稿日期: 2008-06-12 修回日期: 2008-07-18

接受日期: 2008-07-21 在线出版日期: 2008-08-18

Drug selection in isolated hepatic perfusion for nonresectable liver tumors: recent trends and perspectives

Hua Ye, Cai-De Lu, Si-Ming Zheng

Hua Ye, Cai-De Lu, Si-Ming Zheng, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Li Hui-Li Hospital Affiliated to Ningbo University Medical School, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Dr. Cai-De Lu, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Li Hui-Li Hospital Affiliated Ningbo University Medical School, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China. lucaide@nbu.edu.cn

Received: 2008-06-12 Revised: 2008-07-18

Accepted: 2008-07-21 Published online: 2008-08-18

Abstract

Isolated hepatic perfusion (IHP) involves a method of complete vascular isolation of the liver to take the advantage of directed intensive chemotherapy that has minimal systemic toxicity. Recent clinical studies mainly employed melphalan with or without tumor necrosis factor alpha (TNF- α), or with hyperthermia in IHP. The results of these studies showed that higher response rates and survival rates could be achieved by IHP than by traditional therapeutics for non-resectable liver tumors. In this article, we discussed the current status, recent developments and future perspectives of drug selection in IHP.

Key Words: Isolated hepatic perfusion; Liver tumor; 5-Fluorouracil; Melphalan; Tumor necrosis factor alpha

Ye H, Lu CD, Zheng SM. Drug selection in isolated hepatic perfusion for nonresectable liver tumors: recent trends and perspectives. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(23): 2621-2625

摘要

肝脏隔离灌注(isolated hepatic perfusion, IHP)是将肝脏血液循环和体循环完全隔离,用全身无法耐受的药物剂量对肝脏肿瘤进行灌注化疗的方法.近年临床研究肝脏隔离灌注化疗药物主要使用马法兰或马法兰联合肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)及联合高温等,初步结果显示IHP较之传统疗法对不能切除的肝癌疗效有所提高.本文就目前肝脏隔离灌注中药物选择的现状及今后发展等进行综述.

关键词: 肝脏隔离灌注; 肝脏肿瘤; 5-氟尿嘧啶; 马法兰; 肿瘤坏死因子

叶华, 陆才德, 郑四鸣. 隔离灌注治疗肝癌药物选择现状与展望. *世界华人消化杂志* 2008; 16(23): 2621-2625

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2621.asp>

0 引言

肝脏隔离灌注化疗(isolated hepatic perfusion, IHP)原理是将肝脏血液循环与体循环完全隔离而对肝脏肿瘤进行灌注化疗的新方法,主要应用于不能切除的原发性肝癌和各种类型的肝脏转移癌.该方法的最大特点就是可以大幅度提高药物的剂量,而通常情况下全身应用同等剂量或小于该剂量的药物可引起严重或致死的并发症. IHP向靶器官输送大剂量的细胞毒药物,尽管肿瘤与药物接触时间短,但是大剂量的细胞毒药物足以对肿瘤细胞造成有效杀伤,而对正常肝脏组织的损伤较少.近年随着肝脏隔离灌注治疗肝癌的动物和临床研究的进展,有较多的化疗药物应用于IHP,本文结合文献复习,综述国内外IHP中化疗药物选择应用的研究进展.

1 IHP研究中常用药物的选择

1.1 氟尿嘧啶类药物 5-FU是临床上肝癌最常用的化疗药物,属于细胞周期特异性抗代谢药,疗效呈给药时限依赖性.国外早在上世纪80年代和90年代初就已有5-FU应用于IHP动物和临床研

■背景资料

肝脏隔离灌注化疗(IHP)基本原理是通过手术将肝脏血流和体循环隔离一定的时间,在肝循环中持续灌注较常规剂量数倍甚至致死剂量的化疗药物,提高肿瘤负荷区药物浓度以达到治疗目的,同时避免药物进入体循环,不增加或减少化疗药物对全身和其他器官的毒副作用.

■同行评议者

于聪慧,教授,北京军区总医院肝胆外科;王蒙,副教授,中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科

■应用要点

手术切除主要病灶加术中辅助隔离灌注化疗提高肿瘤负荷区药物浓度,减轻化疗药物对全身和其他器官的毒副作用,以及通过术后肝动脉灌注化疗预防术后复发,从而探索肝癌综合治疗的新方法。

究报道^[1-2], Aigner *et al*^[1]对32位肝癌患者采用平均剂量为1000 mg的5-FU,在40℃温度下通过IHP治疗1 h,结果显示单独应用5-FU行IHP患者组的中位生存时间为8 mo,而5-FU/5-FU, 丝裂霉素行IHP+HAI(hepatic artery infusion, 肝动脉灌注化疗)患者组的中位生存时间为12 mo. 国内IHP的研究起步较晚,这方面的研究资料相对较少,邢雪 *et al*^[3]对大鼠行IHP研究发现,大鼠IHP 5-FU的最大耐受剂量(MTD)为250 mg/kg,当5-FU剂量达到250 mg/kg以上时就出现肝细胞坏死征象,当5-FU剂量为500 mg/kg或以上时肝功能严重损害,肝实质发生片状梗死. de Brauw *et al*^[2]的动物实验表明在相同5-FU剂量下, IHP比HAI的外周血中5-FU的浓度要低,肝组织中的5-FU浓度要高,但是肝脏肿瘤内的5-FU浓度并无显著差别. 肿瘤内的药物浓度高低直接决定肿瘤反应的强弱,该实验表明相同5-FU浓度下的IHP较之HAI在提高肿瘤内药物浓度方面没有优势. 以上研究结果表明由于受量-效曲线的限制, 5-FU并不适合应用于IHP.

1.2 烷化剂类药物 马法兰(melphalan)是一种烷化剂,属于细胞周期非特性药物. 马法兰的量-效曲线较陡,对结直肠癌治疗较有效,而且只要需要相对较短的暴露时间就有较好的抗肿瘤效应. 目前认为马法兰较适合应用于IHP治疗结直肠癌肝转移^[4-5]. 传统静脉应用5-FU/亚叶酸碱基治疗结直肠癌肝转移总的肿瘤反应率只有20%,总体中位生存时间大约在12 mo^[6]. Alexander *et al*^[7-9]报道单独用马法兰(1.5-2.5 mg/kg)或马法兰(1.5 mg/kg)联合肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)行IHP,或者采用马法兰行IHP后,再行FUDR(Floxuridine, 氟脲嘧啶脱氧核苷)/亚叶酸的HAI治疗,肿瘤反应率可提高到74%,中位生存时间达27 mo;治疗黑色素瘤肝转移的反应率达62%,中位生存时间达12 mo. van Iersel *et al*^[10]近来对200 mg剂量的马法兰用于IHP来治疗154例大肠癌肝转移的预后分析中显示总体中位生存时间为24.8 mo,并且显示一些辅助的化疗治疗能改善生存时间. Mocellin *et al*^[11]对20名肝功能还尚正常,正常肝组织被肿瘤平均侵袭了50%,手术无法切除,且至少曾用一种其他办法治疗过而失败的转移性肝癌患者行单用马法兰(1.5 mg/kg)IHP治疗,结果显示3名患者(15%)死于严重肝衰,6名患者有一过性的明显肝毒性,总体肿瘤反应率为70%. 上述结果表明大剂量马法兰行IHP来治疗其他

方法治疗失败的肝癌有一定疗效,但是大剂量马法兰对肝脏的毒性也是很明显的. 研究如何减少正常肝脏组织对药物的摄取,增加肿瘤区药物的浓度,可能是减少肝毒性的办法.

1.3 其他药物 丝裂霉素和顺铂早已被应用于IHP的研究,大剂量的丝裂霉素能导致严重的肝内静脉阻塞等并发症,有顺铂的药物动力学研究试验报道顺铂的短效高浓度注射没有持续的低浓度注射的抗癌效果好;且以上两种化疗药在IHP中疗效都不是很显著,故并不太适合用于IHP^[12-14].

2 提高马法兰(melphalan)药物效应的方法

2.1 TNF- α 马法兰联合TNF- α 应用于IHP已有不少报道^[7-9]. 对TNF- α 诱导抗肿瘤的机制目前一些学者认为可能是由于肿瘤血管内皮细胞比正常血管内皮细胞上的TNFR-1表达量多, TNF- α 通过与TNFR-1结合后就依附在血管内皮上,促进了血管内皮细胞的凋亡导致血管的通透性增加. 由于肿瘤血管内皮细胞上TNFR-1表达浓度远大于正常血管内皮细胞上的TNFR-1,所以TNF- α 对正常血管内皮细胞影响很小. 肿瘤血管的通透性增加,随之和TNF- α 联合应用的化疗药物进入肿瘤,发挥了抗癌作用^[15]. van Etten *et al*^[16]在大鼠身上进行了TNF- α 和马法兰在IHP中是否有协同效应的动物实验,实验结果显示在软组织肉瘤组别的大鼠中, TNF- α 对马法兰有增强肿瘤反应作用,但是对结直肠癌肝转移组别的大鼠, TNF- α 对马法兰的协同作用却较少. 过去的动物实验研究^[17]和临床研究^[18]都表明,在肢体隔离灌注(isolated limb perfusion, ILP)中TNF- α 能增强马法兰治疗软组织肉瘤和转移性的恶性黑色素瘤的疗效,使得TNF- α 联合马法兰行ILP治疗软组织肉瘤和转移性的恶性黑色素瘤已经被接受. 近年美国有肿瘤外科医生对133名局限于肢体的高度恶性黑色素瘤患者行ILP治疗的临床随机对照研究试验并随访3 mo,结果显示TNF- α 和马法兰联用的疗效并不比单独用马法兰疗效较好,反而带来更多的并发症,但是由于随访时间有限并不能完全表明马法兰和TNF- α 没有协同作用^[19]. 今后在IHP中TNF- α 对马法兰治疗肿瘤是否有协同作用有待进一步研究发展.

2.2 高温 高温能增强马法兰的抗肿瘤疗效认为可能是高温增加肿瘤局部血流量,细胞膜的通透性和药物吸收量增加,还有可能是高温使

DNA修复效率减低^[20]. 也有研究认为高温灌注肝脏能诱导免疫细胞对肝脏肿瘤细胞的免疫反应^[21]. 高温联合马法兰应用于IHP治疗肝癌已被用于临床研究, 温度一般是39-40℃, 但是动物实验表明使马法兰发挥最佳抗癌疗效的温度是41.5℃^[7,9,22]. Pilati *et al*^[23]已在动物实验中证实马法兰在42℃和40℃温度之间进行IHP对肝脏的毒副作用无显著差异, 以上的研究结果为今后进一步的动物和临床试验来确定在体内能使马法兰发挥最大的疗效以及肝脏所能耐受的最高限度的灌注温度而提供了实验依据.

2.3 其他因素 有IHP的动物实验研究显示组胺也能增强马法兰的抗癌疗效^[24]. 目前有肢体隔离灌注(ILP)的动物实验研究报道IL-2增强马法兰的治疗肿瘤效果不比TNF- α 差, 而且对肝脏和全身的副作用要比TNF- α 引起的轻很多, 所以IL-2是替代TNF- α , 联合马法兰进行IHP研究的潜在良好生物制剂^[25].

3 可能应用于IHP的一些新药物

前面提到的化疗药物(如5-FU^[1-3], 裂霉素^[12], 顺铂^[13], 马法兰^[7-11]等)已经被用于IHP的临床研究, 过去10余年研究最多的是马法兰, 尽管有不少让人鼓舞的研究结果, 但是马法兰仍然存在很多不足如疗效有限, 肝脏毒性大等. 因此, 应该筛选出一些抗癌效率更高, 安全性更好的新药物或者一些其他生物制剂来用于IHP的研究. 用于IHP理想药物需要满足作用瞬间短效, 不可逆的杀死肿瘤细胞. 下面介绍一些可能用于IHP试验研究的药物和生物制剂.

3.1 草酸铂(L-OHP, oxaliplatin, 奥沙利铂) 草酸铂是第三代铂类化合物其抗癌作用及毒副作用较顺铂有着一定的优势, 与DNA结合速率比顺铂快10倍以上, 而且结合更牢固, 有更强的细胞毒性, 具有肿瘤细胞吸收快, 体内生物转换迅速而不需要酶分解催化^[26]. 草酸铂与其他铂类有相似之处, 即均以DNA为靶作用部位, 铂原子与DNA链形成交联, 阻断DNA的复制与转录, 而且大部分交联在1 h之内完成^[27]. 草酸铂全身用药剂量限制的常见原因是骨髓抑制, 对寒冷敏感的肢(趾)端感觉异常, 以及外周神经毒性等毒副作用, 但是肝脏毒性很少提到, 并且近来Synold *et al*^[28]研究发现大剂量草酸铂全身静脉化疗对患者肝脏毒性影响甚小, 这些提示草酸铂可能适合应用于IHP治疗肝脏转移癌的新药.

3.2 三氧化二砷(As₂O₃, 亚砷酸) 三氧化二砷是中国传统中药砒霜的主要成分, 我国学者应用

三氧化二砷治疗急性早幼粒性白细胞取得了显著的临床效果. 目前三氧化二砷已经应用于消化系统实体癌的研究, 其中对肝癌作用的研究最广泛. 刘连新 *et al*^[29]研究显示, 三氧化二砷可明显抑制肝癌细胞的生长, 其机制主要是诱导肝癌细胞凋亡, 而凋亡的可能机制是通过半胱氨酸蛋白酶-3起作用, 作用位点是在酶的前体水平, 其临床应用显示三氧化二砷是一种相对低毒安全的药物, 而且连续区域化疗对不能手术的原发性肝癌有很好的治疗效果. 近来有体外实验表明三氧化二砷具有体外逆转人肝癌细胞多药耐药性的作用, 这个可能与下调MDR1表达、增强细胞内药物积累有关^[30]. 有动物实验表明大剂量三氧化二砷对肝癌细胞有抑制细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡以及抗肿瘤新生血管的作用^[31]. Lew *et al*^[32]用三氧化二砷(10 mg/kg, 0.5 g/L)从血液灌注由甲基胆蒽诱导生成纤维肉瘤的大鼠, 结果肿瘤组织血管优先关闭, 致肿瘤中心组织大量坏死, 对皮肤、肌肉、肾脏无明显影响. 目前临床上用三氧化二砷治疗肝癌给药的途径主要有全身静脉给药, 肝动脉化疗栓塞术(transcatheterarterialchemoembolization, TACE), 连续区域肝动脉灌注化疗等, 朱安龙 *et al*^[33]对17例不适合手术治疗的肝癌患者, 经微泵给予三氧化二砷连续区域化疗(20 mg/d, 连续5 d). 结果发现给予4个疗程后, 6例肿瘤体积缩小50%以上, 无新发病灶出现; 8例缩小10%-49%, 1例无变化, 2例肿瘤体积增大25%以上. 15例食欲改善, 10例体重增加. 7例AFP下降或降至正常. 14例肝区疼痛或不适减轻或消失. 说明应用三氧化二砷连续区域化疗具有一定治疗价值, 具有毒副作用低, 疗效确切的优点. 吴楠 *et al*^[34]对三氧化二砷静脉滴注对人体毒副作用进行了系统的观察, 发现主要的副作用为轻度头痛, 头晕及手足麻木, 感觉减退, 肌无力等中枢及周围神经系统症状; 肝功能有改变, 慢性肝炎、肝硬化者有砷蓄积; 有食欲减退、轻度腹泻、心悸、胸闷、心动过速等症状; 其他还有水钠潴留, 皮肤黏膜等改变不良现象; 治疗停药后三氧化二砷在毛发中有一定的蓄积性. 但是治疗剂量的静脉滴注多为轻度的一过性改变, 未见急性中毒现象. 综合以上研究显示三氧化二砷可以考虑应用于IHP的实验研究.

3.3 肿瘤靶向治疗药物 近年来随着分子生物学的发展和相关技术的应用, 肿瘤基因标志物不断被发现, 为更加特异的分子靶向治疗提供了基础, 从而设计筛选出不少新的以导致肿瘤发

■同行评价

本文内容有一定的可读性, 同时是目前肝脏肿瘤有效治疗方法较少的情况下, 较新颖的一种探索方法, 有一定的科学性、创新性和可读性.

生的基因产物作为靶分子的治疗用药物。以表皮细胞生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)为靶点的单克隆抗癌药艾比特思(Cetuximab, C-225, Erbitux)和以血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)为靶点的单克隆抗癌药贝伐单抗(Bevacizumab, Avastin)被证明用来治疗肝癌和结直肠癌肝转移瘤是有效的^[35-36], 此类单克隆抗癌药的特异性高有望今后应用IHP的研究来提高治疗肝癌的效率。近年来探索的肿瘤基因-病毒治疗利用肿瘤增殖病毒在肿瘤细胞特异性增殖从而靶向肿瘤, 高效表达抗肿瘤基因其疗效好于单一的肿瘤增殖病毒治疗或传统的肿瘤基因治疗, 刘新恒 *et al* 倡导的“癌症的靶向双基因-病毒治疗”策略, 用ZD55-TRAIL和ZD55-K5相结合, 观察其抗癌作用, 结果显示: 他能消灭所有小鼠的移植性肿瘤^[37-38]。目前已有报道^[39]靶向肿瘤基因-病毒治疗肝脏肿瘤的模式已经在IHP中建立, 这为下步的靶向肿瘤基因-病毒治疗肝癌在IHP的应用提供了实验基础。

4 结论

隔离灌注治疗肝癌在过去的研究中尽管取得不少的成果, 但是在总体上还是处于临床前期试验研究阶段, 有许多的课题有待解决。如由于受灌注时间、量和次数限制, 需要今后的研究中发现不仅要求对肝脏毒性小或无以及良好的量-效曲线, 更要求能在短在时间内直接杀死肿瘤细胞, 且具有单次灌注后较持久的后续抗癌效应, 最好还能调变多药耐药基因的基因。相信今后发现一种理想的新药和IHP的微创重复使用是决定IHP能否在临床中广泛使用关键所在。

5 参考文献

- Aigner KR, Walther H, Tonn JC, Link KH, Schoch P, Schwemmle K. [Isolated liver perfusion in advanced metastases of colorectal cancers] *Onkologie* 1984; 7: 13-21
- de Brauw LM, Marinelli A, van de Velde CJ, Hermans J, Tjaden UR, Erkelens C, de Bruijn EA. Pharmacological evaluation of experimental isolated liver perfusion and hepatic artery infusion with 5-fluorouracil. *Cancer Res* 1991; 51: 1694-1700
- 邢雪, 夏穗生. 大鼠肝脏隔离灌注大剂量5-氟尿嘧啶的病理学研究. *同济医科大学学报* 1997; 26: 365
- Rothbarth J, Vahrmeijer AL, Mulder GJ. Modulation of cytostatic efficacy of melphalan by glutathione: mechanisms and efficacy. *Chem Biol Interact* 2002; 140: 93-107
- Rothbarth J, Woutersen RA, Sparidans RW, van de Velde CJ, Mulder GJ. Melphalan antitumor efficacy and hepatotoxicity: the effect of variable infusion duration in the hepatic artery. *J Pharmacol Exp Ther*

- 2003; 305: 1098-1103
- Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. Meta-analysis Group In Cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 301-308
- Alexander HR Jr, Bartlett DL, Libutti SK, Fraker DL, Moser T, Rosenberg SA. Isolated hepatic perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for unresectable cancers confined to the liver. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1479-1489
- Bartlett DL, Libutti SK, Figg WD, Fraker DL, Alexander HR. Isolated hepatic perfusion for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *Surgery* 2001; 129: 176-187
- Alexander HR, Libutti SK, Bartlett DL, Puhlmann M, Fraker DL, Bachenheimer LC. A phase I-II study of isolated hepatic perfusion using melphalan with or without tumor necrosis factor for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3062-3070
- van Iersel LB, Gelderblom H, Vahrmeijer AL, van Persijn van Meerten EL, Tijn FG, Putter H, Hartgrink HH, Kuppen PJ, Nortier JW, Tollenaar RA, van de Velde CJ. Isolated hepatic melphalan perfusion of colorectal liver metastases: outcome and prognostic factors in 154 patients. *Ann Oncol* 2008; 19: 1127-1134
- Mocellin S, Pilati P, Da Pian P, Forlin M, Corazzina S, Rossi CR, Innocente F, Ori C, Casara D, Ujka F, Nitti D, Lise M. Correlation between melphalan pharmacokinetics and hepatic toxicity following hyperthermic isolated liver perfusion for unresectable metastatic disease. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 802-809
- Oldhafer KJ, Frerker MK, Lang H, Fauler J, Flemming P, Schmoll E, Nadalin S, Moreno L, Pichlmayr R. High-dose mitomycin C in isolated hyperthermic liver perfusion for unresectable liver metastases. *J Invest Surg* 1998; 11: 393-400
- Hafström LR, Holmberg SB, Naredi PL, Lindnér PG, Bengtsson A, Tidebrant G, Scherstén TS. Isolated hyperthermic liver perfusion with chemotherapy for liver malignancy. *Surg Oncol* 1994; 3: 103-108
- Ikeda K, Terashima M, Kawamura H, Takiyama I, Koeda K, Takagane A, Sato N, Ishida K, Iwaya T, Maesawa C, Yoshinari H, Saito K. Pharmacokinetics of cisplatin in combined cisplatin and 5-fluorouracil therapy: a comparative study of three different schedules of cisplatin administration. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28: 168-175
- van Horssen R, Ten Hagen TL, Eggermont AM. TNF-alpha in cancer treatment: molecular insights, antitumor effects, and clinical utility. *Oncologist* 2006; 11: 397-408
- van Etten B, de Vries MR, van IJken MG, Lans TE, Guetens G, Ambagtsheer G, van Tiel ST, de Boeck G, de Bruijn EA, Eggermont AM, ten Hagen TL. Degree of tumour vascularity correlates with drug accumulation and tumour response upon TNF-alpha-based isolated hepatic perfusion. *Br J Cancer* 2003; 88: 314-319
- Manusama ER, Nooijen PT, Stavast J, Durante NM, Marquet RL, Eggermont AM. Synergistic antitumour effect of recombinant human tumour necrosis factor alpha with melphalan in isolated limb perfusion in the rat. *Br J Surg* 1996; 83: 551-555
- Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Lienard D, Kroon BB, van Geel AN, Hoekstra HJ, Lejeune

- FJ. Isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor- α in combination with interferon- γ and melphalan for nonresectable extremity soft tissue sarcomas: a multicenter trial. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2653-2665
- 19 Cornett WR, McCall LM, Petersen RP, Ross MI, Briele HA, Noyes RD, Sussman JJ, Kraybill WG, Kane JM 3rd, Alexander HR, Lee JE, Mansfield PF, Pingpank JF, Winchester DJ, White RL Jr, Chadaram V, Herndon JE 2nd, Fraker DL, Tyler DS. Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor: American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4196-4201
- 20 Mohamed F, Marchettini P, Stuart OA, Urano M, Sugarbaker PH. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 463-468
- 21 Kida Y, Tsuji-Kawahara S, Ostapenko V, Kinoshita S, Kajiwarra E, Kawabata H, Yuasa T, Nishide I, Yukawa S, Ichinose M, Miyazawa M. Increased liver temperature efficiently augments human cellular immune response: T-cell activation and possible monocyte translocation. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55: 1459-1469
- 22 Mohamed F, Stuart OA, Glehen O, Urano M, Sugarbaker PH. Optimizing the factors which modify thermal enhancement of melphalan in a spontaneous murine tumor. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 58: 719-724
- 23 Pilati P, Mocellin S, Rossi CR, Ori C, Innocente F, Scalera R, Ceccherini M, Da Pian PP, Nitti D, Lise M. True versus mild hyperthermia during isolated hepatic perfusion: effects on melphalan pharmacokinetics and liver function. *World J Surg* 2004; 28: 775-781
- 24 Brunstein F, Eggermont AM, de Wiel-Ambagtsheer G, van Tiel ST, Rens J, ten Hagen TL. Synergistic antitumor effects of histamine plus melphalan in isolated hepatic perfusion for liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 795-801
- 25 Hoving S, Brunstein F, van de Wiel-Ambagtsheer G, van Tiel ST, de Boeck G, de Bruijn EA, Eggermont AM, ten Hagen TL. Synergistic antitumor response of interleukin 2 with melphalan in isolated limb perfusion in soft tissue sarcoma-bearing rats. *Cancer Res* 2005; 65: 4300-4308
- 26 Graham MA, Lockwood GF, Greenslade D, Brienza S, Bayssas M, Gamelin E. Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: a critical review. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1205-1218
- 27 Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, Chaney SG. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol* 1998; 25: 4-12
- 28 Synold TW, Takimoto CH, Doroshow JH, Gandara D, Mani S, Remick SC, Mulkerin DL, Hamilton A, Sharma S, Ramanathan RK, Lenz HJ, Graham M, Longmate J, Kaufman BM, Ivy P. Dose-escalating and pharmacologic study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired hepatic function: a National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group study. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3660-3666
- 29 刘连新, 朱安龙, 陈炜, 郭化鑫, 王秀琴, 刘芝华, 张亭栋, 姜洪池, 吴旻. 三氧化二砷对原发性肝癌的作用及其机理研究. *中华外科杂志* 2005; 43: 33-36
- 30 李贺, 熊茂明, 孟翔凌, 耿小平. 三氧化二砷逆转肝癌细胞株HepG2/ADM多药耐药的作用. *世界消化华人杂志* 2006; 14: 2691-2694
- 31 Liu B, Pan S, Dong X, Qiao H, Jiang H, Krissansen GW, Sun X. Opposing effects of arsenic trioxide on hepatocellular carcinomas in mice. *Cancer Sci* 2006; 97: 675-681
- 32 Lew YS, Brown SL, Griffin RJ, Song CW, Kim JH. Arsenic trioxide causes selective necrosis in solid murine tumors by vascular shutdown. *Cancer Res* 1999; 59: 6033-6037
- 33 朱安龙, 刘连新, 朴大勋, 姜洪池. 应用三氧化二砷连续区域化疗治疗肝癌. *中华肝胆外科杂志* 2003; 9: 147-149
- 34 吴楠, 胡龙虎, 周晋, 范圣瑾, 王艳, 韩雪英. 三氧化二砷注射液对人体的不良反应分级及其防治对策. *中华内科杂志* 2006; 45: 310-313
- 35 Asnacios A, Fartoux L, Romano O, Tesmoingt C, Louafi S S, Mansoubakht T, Artru P, Poynard T, Rosmorduc O, Hebbard M, Taieb J. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) combined with cetuximab in patients with progressive advanced stage hepatocellular carcinoma: results of a multicenter phase 2 study. *Cancer* 2008; 112: 2733-2739
- 36 Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539-1544
- 37 刘新垣, 顾锦法. 癌症的靶向基因-病毒治疗新进展及抗癌策略. *癌症* 2006; 25: 1320-1322
- 38 Liu XY, Qiu SB, Zou WG, Pei ZF, Gu JF, Luo CX, Ruan HM, Chen Y, Qi YP, Qian C. Effective gene-virotherapy for complete eradication of tumor mediated by the combination of hTRAIL (TNFSF10) and plasminogen k5. *Mol Ther* 2005; 11: 531-541
- 39 Fujita S, Eguchi A, Okabe J, Harada A, Sasaki K, Ogiwara N, Inoue Y, Ito T, Matsuda H, Kataoka K, Kato A, Hasegawa M, Nakanishi M. Sendai virus-mediated gene delivery into hepatocytes via isolated hepatic perfusion. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 1728-1734

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕