

中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗 临床实践指南(2021 年版)

中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会

通信作者:滕皋军,东南大学附属中大医院介入与血管外科,南京 210009, Email: gjteng@vip.sina.com

【摘要】 肝细胞癌(HCC)是起源于肝细胞的恶性肿瘤,中国 80% 以上 HCC 患者合并有乙型肝炎病毒感染。HCC 通常是一种富血供肿瘤,经动脉化疗栓塞(TACE)治疗一方面阻断肿瘤血供,同时在肿瘤局部聚集高浓度的化疗药物,对肿瘤细胞发挥最大限度的杀伤作用,被公认为是不可切除 HCC 治疗的首要治疗方法。中国医师协会介入医师分会专家们经讨论针对《中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗(TACE)临床实践指南》2018 年版进行更新。

【关键词】 癌,肝细胞; 栓塞,治疗性; 实践指南; 经动脉化疗栓塞

一、概述

原发性肝癌主要包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC, 以下简称肝癌)、胆管细胞癌(cholangiocarcinoma, CC)和混合型 3 种病理学类型,其中肝癌占 85%~90%。为进一步规范我国肝癌介入诊疗行为,2018 年 12 月中国医师协会介入医师分会主持制定和颁布了《中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗(TACE)临床实践指南》2018 年版^[1]。该指南的颁布反映了当时我国经动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)治疗肝癌及其研究的状况,对规范肝癌介入诊疗临床实践、改善肝癌患者预后、保障医疗质量和医疗安全以及优化医疗资源发挥了重要作用。自 2018 年至今,国内外在肝癌 TACE 治疗领域出现了许多符合循证医学原则的高级别证据,尤其是适应中国国情的研究成果的发表。为此,中国医师协会介入医师分会组织全国肝癌介入及相关领域多学科专家,结合目前肝癌 TACE 临床研究的进展,修订并更新形成《中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南

(2021 年版)》(以下简称指南)。本指南评价治疗或筛查的证据质量与推荐级别,采用美国预防医学工作组(U.S. Preventive Services Task Force)的分级法(<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/about-uspstf/methods-and-processes/grade-definitions>)。

(一)肝癌流行病学

肝癌是起源于肝细胞的富血供恶性肿瘤,90% 以上的血供来自肝动脉。我国 80% 以上的肝癌患者合并乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染^[2-3]。目前,TACE 被公认为是最常用的肝癌局部治疗方法之一。与欧美和日本不同,我国接受 TACE 治疗的肝癌患者大部分有 HBV 感染和(或)肝硬化背景,且分期相对较晚,肿瘤负荷较重,中位肿瘤直径为 6.5~6.7 cm^[4-5]。

(二)肝癌临床诊断标准^[6]

有 HBV 或丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染,或有任何原因引起肝硬化者,初诊发现肝内直径在 1 cm 以上且 <2 cm,动态增强磁共振成

本文同时发表在《中华医学杂志》(2021 年 24 期 1848-1862 页)和《中华内科杂志》(2021 年 7 期 599-614 页)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210425-00991

收稿日期 2021-04-25 本文编辑 李君

引用本文: 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2021 年版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(24): 1848-1862. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210425-00991.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



像(magnetic resonance imaging, MRI)、动态增强CT、超声造影这3项检查中至少有2项显示动脉期病灶明显强化、门静脉期和(或)平衡期肝内病灶强化低于肝实质即“快进快出”的肝癌典型特征,则可做出肝癌的临床诊断;达不到上述影像学检查标准时,如需明确诊断为肝癌,则要进行连续随访或肝内病灶穿刺活检;对于发现肝内直径 ≥ 2 cm 结节,原则而言,上述3种影像学检查中只要有1项典型的肝癌特征,即可临床诊断为肝癌。

对于肝癌病史患者,随诊过程中,若以上3项任何一种影像学发现肝内新发1 cm 以上且 < 2 cm 病灶,且存在典型肝癌影像学表现,目前研究倾向于将其同视为确诊病灶,特别是合并甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)升高的患者群体(证据质量Ⅲb,推荐强度B)。

有HBV或HCV感染,或有任何原因引起肝硬化者,随访发现肝内直径 ≤ 1 cm 结节,若上述3种影像学检查中无或只有1项检查有典型的肝癌特征,患者每2~3个月的影像学检查随访并结合血清AFP水平以明确诊断,也可选择行肝病灶穿刺活检明确诊断。

有HBV或HCV感染,或有任何原因引起肝硬化者,如血清AFP升高,特别是持续升高,应进行影像学检查以明确肝癌诊断;如发现不典型或未发现肝内结节,在排除妊娠、慢性或活动性肝病、生殖腺胚胎源性肿瘤和消化道肿瘤的前提下,应密切随访血清AFP水平,每隔2~3个月进行1次影像学复查。

(三)肝癌TACE分类

与正常肝实质相比,肝癌血管趋于“动脉血管化”,以此为基础,TACE采用栓塞剂栓塞肿瘤动脉同时结合抗肿瘤药物,使肿瘤组织缺血缺氧并产生细胞毒性作用,从而诱导肿瘤细胞坏死。根据栓塞剂不同,TACE分为:(1)传统TACE(conventional TACE, cTACE)^[7-8]:即采用以碘化油化疗药物乳剂为主,辅以颗粒型栓塞剂栓塞的治疗方案(碘化油+化疗药物+颗粒类栓塞剂),颗粒类栓塞剂包括:明胶海绵颗粒、空白微球、聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)颗粒等;(2)药物洗脱微球TACE,又称载药微球TACE(drug eluting beads-TACE, DEB-TACE)^[9-11]:即以预先加载化疗药物的药物洗脱微球栓塞的治疗方案,目前临床使用的载药微球可栓塞肿瘤供血动脉使肿瘤缺血坏死,同时又是一种化疗药物的载体,可加载化疗药物并在肿瘤局部缓慢、持续释放,维持肿瘤局部较高的血药浓度,进

而进一步杀伤肿瘤细胞^[12]。

此外,经肝动脉介入治疗还包括:肝动脉栓塞术(transarterial embolization, TAE)、肝动脉灌注化疗术(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)及放射性微球TACE(transarterial radioembolization, TARE)。TAE与TACE区别在于无化疗药物使用,采用颗粒型栓塞剂单纯栓塞治疗,该技术一般不单独使用。基于FOLFOX₄等方案的HAIC治疗,为不可切除肝癌治疗提供了另一种方法。TARE中目前最常用为钇-90微球放射栓塞^[13-14],是将携带有高强度放射性元素钇-90(Yttrium 90)的玻璃微球或树脂微球,经导管由肝癌的供血动脉注入,放射性微球随着血流停驻在肿瘤内的微细动脉中,由近距离、高辐射剂量的 β -射线杀死肝肿瘤;TARE属于近距离放射治疗,又称选择性内放射疗法(selective internal radiation therapy, SIRT)。

本指南肝癌的TACE技术主要为cTACE和DEB-TACE。

二、肝癌TACE适应证和禁忌证

参考了《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》中TACE治疗的适应证及禁忌证^[6]。

1. 适应证:(1)中国肝癌分期(China liver cancer staging, CNLC)Ⅱb、Ⅲa和部分Ⅲb期,肝功能Child-Pugh A级或B级(7~8分),美国东部肿瘤协作组(ECOG)功能状态(performance status, PS)评分0~2分;(2)部分有肝外转移的CNLC Ⅲb期,预计通过TACE治疗能控制肝内肿瘤生长而获益的肝癌;(3)可手术切除或消融治疗,但由于其他原因(如高龄、严重肝硬化等)不能或不愿接受手术、局部消融治疗的CNLC Ⅰ期、Ⅱa期肝癌;(4)巨块型肝癌,肿瘤占整个肝脏的比例 $< 70\%$;(5)门静脉主干未完全阻塞,或虽完全阻塞但门静脉代偿性侧支血管丰富或通过门静脉支架置放可以复通门静脉血流的肝癌;(6)肝癌破裂出血及肝动脉-门静脉分流造成门静脉高压出血者;(7)具有高危因素(包括肿瘤多发、合并肉眼或镜下癌栓、姑息性手术、术后AFP等肿瘤标志物未降至正常范围等)肝癌患者根治术后,辅助性或预防性TACE能降低复发,数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)可以早期发现残癌或复发灶;(8)肝癌切除、肝移植、消融等治疗后复发,肝功能、ECOG评分符合条件(1);(9)初始不可切除肝癌手术前的转化或降期治疗,以实现转化甚至降低肿瘤分期,为手术



切除、肝脏移植、消融创造机会;(10)预计肝移植等待期超过6个月,可采用TACE桥接治疗^[15-16](证据质量Ⅱa,推荐强度B)。

2. 禁忌证^[17-18](证据质量Ⅰa,推荐强度A):

(1)绝对禁忌证:①肝功能严重障碍,Child-Pugh C级,包括严重黄疸、肝性脑病、难治性腹腔积液或肝肾综合征;②无法纠正的凝血功能障碍;③门静脉主干完全被癌栓栓塞,门静脉侧支代偿不足,且不能通过门静脉成形术复通门静脉向肝血流;④合并严重感染且不能有效控制;⑤肿瘤弥漫或远处广泛转移,预期生存期<3个月;⑥ ECOG评分>2分、恶液质或多脏器功能衰竭;⑦肾功能障碍,血肌酐>176.8 μmol/L 或者肌酐清除率<30 ml/min;⑧化疗药物或其他药物引起的外周血白细胞和血小板显著减少,白细胞<3.0×10⁹/L、血小板<50×10⁹/L且不能纠正;⑨严重碘对比剂过敏。

(2)相对禁忌证:①肿瘤占全肝比例≥70%,如果肝功能分级为Child-Pugh A或B级(7~8分),可考虑分次栓塞治疗;②脾功能亢进所致的外周血白细胞<3.0×10⁹/L、血小板<50×10⁹/L(如脾功能亢进),排除化疗性骨髓抑制及合并其他疾病,可通过部分性脾动脉栓塞等纠正后行TACE治疗;③化疗性骨髓抑制及合并其他疾病患者采用输血小板、药物等其他手段能升高白细胞、血小板至相对安全的水平,特殊或紧急情况(如肝癌破裂、肝穿刺活检、消融、外科手术等治疗后的出血等)可以适当放宽。

3. TACE基本原则:(1)要求在DSA机下进行;(2)必须严格掌握治疗适应证;(3)必须强调超选择插管至肿瘤的供血血管内治疗;(4)必须强调保护患者的肝实质;(5)必须强调治疗的规范化和其基础上的个体化;(6)如经过2次(充分寻找肿瘤侧支供血动脉或更换化疗药物)的TACE治疗后^[19-21],肿瘤仍继续进展,则不适合继续原方案的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。

三、TACE围手术期处理

(一)实验室检查

1. 血常规、尿常规及粪常规及隐血检查。
2. 肝、肾功能及电解质、血氨、凝血功能检查。
3. 肝炎相关检查:HBV和HCV标志物,包括乙肝两对半[乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝表面抗体(HBsAb/抗HBs)、e抗原(HBeAg)、e抗体(HBeAb/抗-HBe)、核心抗体(HBcAb/抗-HBc)],HBV脱氧核糖核酸(HBV-DNA)定量,丙型肝炎病毒抗体,丙

型肝炎RNA测定等,评价患者慢性肝炎状态和病毒复制活跃程度。

4. 血肿瘤标志物检查:AFP是临床随访甚至是诊断肝癌的重要血清学指标;可同时检测AFP异质体(AFP-L3)、异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)及α-L-岩藻苷酶(AFU)等助诊;检测CEA、CA199和CA125等肿瘤指标,可用于肝癌鉴别诊断。

5. 常规心电图:必要时完善心肌酶谱、超声心动图、冠脉CTA及肺功能等心肺功能检查。

6. 传染病及基础病相关检查:如HIV的入院前检查、合并糖尿病者行血糖及糖化血红蛋白检查等。

(二)影像学检查

1. 动态增强CT或MRI、超声造影是目前诊断肝癌的主要手段,需在TACE治疗前2周内完成;对初诊患者AFP>400 μg/L,排除其他病因、高度怀疑肝癌而上述3种影像检查未能发现肝脏病灶的患者,可酌情选择肝动脉DSA检查。推荐使用肝细胞特异性对比剂[钆贝葡胺(Gd-BOPT)或钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)]可提高小肝癌的检出率以及对肝癌诊断与鉴别诊断的准确性^[22-24]。使用纯血池超声对比剂(注射用六氟化硫微泡)的超声造影对肝癌也有很高的特异性。治疗前常规完善胸部CT,必要时完善全身骨扫描。

2. 正电子发射计算机断层成像(PET/CT):氟-18-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET/CT或PET/MRI全身显像的优势在于:(1)对肝癌进行分期,能够全面评价淋巴结转移及远处器官的转移(证据质量Ⅰc,推荐强度A);(2)再分期,因PET功能影像不受解剖结构的影响,可准确显示解剖结构发生变化后或者是解剖结构复杂部位的复发转移灶(证据质量Ⅱa,推荐强度B);(3)疗效评价,TACE治疗后的疗效评价较常规的影像学更加容易发现活性病变(证据质量Ⅱ);(4)指导放疗生物靶区的勾画及消融的精确使用(证据质量Ⅱb,推荐强度B),但临床上仍然不作为常规手段使用。

(三)设备、器材与药物准备

1. 设备器械:DSA机、高压注射器、心电监护仪等;穿刺针、导管鞘、导管、导丝以及微导管等。术前应根据患者体型,评估动脉入路,选择合适的导管及鞘管,避免不必要的血管损伤。

2. 药物:血管造影对比剂,推荐使用非离子型、低黏、低渗、低分子毒性对比剂,如碘美普尔、碘帕醇、碘普罗胺、碘海醇、碘克沙醇等,由于TACE治疗每台约用100 ml,多次造影和重复TACE可导致



对比剂的累积剂量增加,对肾功能不全的患者要更加注意,以降低术后对比剂所致急性肾损伤的发生率。肿瘤化疗药物,常用蒽环类、铂类、丝裂霉素、氟尿嘧啶类等细胞毒性药物。止吐药,5-HT₃受体拮抗剂常用。镇痛药,如吗啡、美沙酮、氟比洛芬、羟考酮、吗啡等。其他对症治疗药物,如地塞米松、利多卡因、阿托品、硝酸甘油、肾上腺素、多巴胺等。

3. 栓塞材料:常用有明胶海绵颗粒、载药微球、空白微球、PVA 颗粒、弹簧圈等。

(四)伦理与知情同意

与患者和(或)家属谈话,详细告知肝癌 TACE 治疗的必要性、预期疗效、手术操作过程中和术后可能发生的并发症和风险,其他替代治疗方法,获得患者(或)监护人同意,并签署 TACE 治疗知情同意书、化疗知情同意书以及介入手术中可能使用的医用消耗材料知情同意书等。

(五)患者术前准备

术前 4~6 h 禁食,预计术程较长者,留置导尿或戴尿套。有高血压病史者术前需控制血压至平稳水平,合并糖尿病者需控制血糖,必要时专科会诊,协助处理基础疾病。TACE 治疗前建立静脉留置通道。

(六)围手术期管理

1. 抗病毒治疗:HBsAg 阳性的肝癌患者,无论 HBV-DNA 定量检测数值是否有增加,在肝癌治疗前需要积极抗病毒治疗以减少 TACE 治疗后 HBV 再激活和相关肝炎的发生概率及提高 TACE 治疗后的存活率^[25](证据质量 I, 推荐强度 A)。推荐使用核苷(酸)类似物长期服用,如丙酚替诺福韦、替诺福韦酯或恩替卡韦等^[17-20](证据质量 I a, 推荐强度 A)。TACE 随访过程中应加强抗病毒治疗管理,原则上抗病毒治疗纳入介入治疗的全程管理中,尽量使 HBV-DNA 滴度控制到最低水平(临床不可检出)(证据质量 I a, 推荐强度 A)。必须密切监测 HBV 相关指标(如乙型肝炎两对半、HBV-DNA 等),一般每 3~6 个月复查 1 次,以及时发现 HBV 再激活并及时处理。同时需注意抗病毒药物本身的不良反应如肾功能损害、骨质疏松的发生和管理,优先选择强效、耐药率低、安全性好的能够让患者长期服用的药物。所有 HCV RNA 阳性的患者,均应接受抗病毒治疗。抗病毒治疗终点为治疗结束后 12 或 24 周,采用敏感检测方法(检测下限≤15 U/ml)检测血清或血浆检测不到(证据质量 I a, 推荐强度 A)^[26]。

2. 保肝治疗:对肝功能储备不佳(Child-Pugh B 级)患者给予保肝、降黄疸、补充白蛋白等治疗,保肝药

物以抗炎、降酶、抗氧化、解毒、利胆和肝细胞膜修复保护作用的保肝药物为主^[25,27-30]。

3. 术后常规处理:术后监测生命体征,可采用心电监护。常规给予保肝、质子泵抑制剂(PPI)制酸、止吐、镇痛、营养支持等对症治疗 1~3 d(证据质量 II b, 推荐强度 B)。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和小剂量激素(甲泼尼龙 40 mg 或地塞米松 5~10 mg)的应用,以减轻患者术后不良反应。围手术期管理还包括:肝肾功能、电解质、血常规、凝血功能等复查,对怀疑有感染患者可行降钙素原、C 反应蛋白等检查。注意液体平衡、能量平衡、血糖、凝血功能等方面的变化和调整及抗菌药物合理使用等。

四、TACE 手术操作

(一)医师资质

2012 年 8 月 3 日中华人民共和国卫生部办公厅以卫办医政发[2012]94 号印发《医疗机构手术分级管理办法(试行)》规定,TACE 属于三级手术范畴^[31],即属于风险较高、过程较复杂、难度较大的手术。因此,TACE 应由经过介入医学系统培训、高年资主治医师及以上职称资质的专业人员进行实施。

(二)肝癌供血动脉造影

患者取仰卧位,穿刺部位区域常规消毒、铺巾、局部浸润麻醉。通常采用 Seldinger 方法,经皮穿刺股动脉途径插管(股动脉穿刺点:腹股沟韧带下方 2 cm 处),或对有条件的患者采用经皮穿刺桡动脉途径插管(桡动脉穿刺点:腕横纹近端 2~4 cm 内桡动脉搏动最明显处),置入导管鞘,将导管置于腹腔动脉或肝总动脉行 DSA 造影,造影图像采集应包括动脉期、实质期及静脉期。仔细分析造影表现,明确肿瘤部位、大小、数目以及供血动脉情况。若发现肝脏部分区域血管稀少/缺乏或肿瘤染色不完全,应做肠系膜上动脉、肾动脉、胃左动脉、膈下动脉、肋间/肋下动脉、胸廓内动脉、腰动脉等造影发现异位起源的肝动脉或肝外动脉侧支供养血管。对于有介入手术治疗史的包膜下肿瘤,或者介入治疗后仍有动脉期强化的肿瘤病灶,建议结合术前动态增强 CT 或 MRI 图像评估可能存在的肝外侧支供血情况^[32-33]。推荐使用锥形束 CT(cone beam CT, CBCT)及智能栓塞导航功能为肿瘤供血动脉的寻找提供帮助。对于严重肝硬化、门静脉主干及一级分支癌栓患者,推荐经肠系膜上动脉或脾动脉行间接门静脉造影,了解门静脉血流情况。经桡动脉途



径是肝癌 TACE 治疗的另一种入路选择^[34](证据质量 II b, 推荐强度 C)。

(三) 化疗药物选择

常用化疗药物有蒽环类、铂类、丝裂霉素、氟尿嘧啶类等,如多柔比星、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素 C、铂类、5-氟尿嘧啶(5-Fu)、雷替曲塞等。建议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应用等选择配伍与用量。TACE 栓塞之前或之后经动脉灌注化疗时,不同药物一般需用 0.9% 氯化钠溶液或 5% 葡萄糖液稀释,缓慢注入靶动脉,注射药物时间应不少于 20 min^[35]。载药微球可加载蒽环类等化疗药物,药代动力学研究显示,各种载药微球在载药特性上有所不同^[11,36-37]。

(四) 栓塞剂及化疗药物配制应用

1. 化疗药物碘化油乳剂:碘化油与水溶液的体积比通常为 2:1,推荐使用非离子型对比剂溶解药物制备阿霉素水溶液,超液化碘化油与化疗药物应充分混合成乳剂,配置成“油包水”乳化剂,从而提高其稳定性^[38]。碘化油乳剂应在术中配制后立即使用。对于血供丰富的肿瘤结节,碘化油的用量根据肿瘤的大小、数目和动脉血供的丰富程度决定碘油用量,建议每次 TACE 碘油用量一般 15 ml 以下,不超过 20 ml^[9]。在碘化油乳剂栓塞的基础上加用明胶海绵等颗粒型栓塞剂,以尽量使肿瘤去血管化,提高肿瘤坏死率^[39]。在透视监视下依据肿瘤区碘油沉积是否浓密、瘤周是否已出现门静脉小分支影为界限。碘化油乳剂可较长时间选择性滞留在肿瘤内,据此可较准确地判断肿瘤的分布范围,并能发现一般影像检查难以发现的小病灶。

2. 载药微球^[11-12,36-37,40]:目前,临床上应用于肝癌治疗的载药微球主要有 DC/LC-Beads、HepaSphere(也称 QuadraSpheres)、Tandem 以及 CalliSpheres 载药微球等。DC/LC-Beads 利用阴离子磺酸盐通过离子交换机制将带正电荷的药物(如多柔比星、表柔比星、伊立替康、伊达比星等)加载于微球上,微球直径主要有 50~100、100~300、300~500、500~700、700~900 μm 等几种规格,载药量为 5~45 g/L。HepaSphere 是一种生物相容性好、亲水、不可吸收和可膨胀微球,不仅可通过离子交换与带正电的多柔比星结合,还可通过吸水膨胀吸收不带电荷药物。干燥状态下规格有 30~50、50~100、100~150、150~200 μm 等几种。体外试验显示水溶液中微球直径约增大为原来的 2~3.5 倍,在人血浆中最大可

增大 4 倍,故可根据血管塑形达到更好的栓塞效果。CalliSphere 具有良好的生物相容性及极好的可变弹性,可压缩变形至 50%,有较好的通导性,不易堵塞微导管,达到靶位后可以快速恢复至原状,有 75~150、100~300、300~500、500~700 μm 、700~900、900~1 200 μm 等几种规格。

临床医师可以根据肿瘤大小、血供情况和治疗目的选择不同粒径的微球,从而达到理想的栓塞效果。载药微球均为不可吸收、非降解型微球,需要警惕微球对周围正常肝脏及临近脏器误栓造成的损害,因此,微球粒径的选择尤为重要。肝内毛细血管直径一般在 7~9 μm ,肝窦直径在 7~12 μm ,毛细血管前终末微动脉直径一般 <50 μm 。肝窦前肝动脉有门静脉滋养血管、胆管血管丛、功能性肝动脉门静脉交通和肝动脉门静脉直接交通四种途径进入门静脉系统。肝内血管存在结构特点各异的微循环连接,这些交通支直径一般都在 50 μm 之内。对肝内血管进行栓塞治疗时,不同血管栓塞后会出现相应区域的继发性改变。在进行载药微球治疗时,栓塞治疗终点是以靶动脉栓塞、血流减少为主要目标,因此应注意对可能存在的供血血管进行完全栓塞。不同直径的血管在栓塞后的结果不同:对 <20 μm 的肝窦水平血管栓塞将引起肝脏局部梗死;动-静脉吻合支的直径大多在 10~30 μm ,对其栓塞可能会导致肝脏坏死;对 <200 μm 的肝内动脉进行栓塞,因其多为功能性终末动脉,栓塞后无肝内侧支循环形成;而对较大肝动脉进行栓塞后首先会引起汇管区周围肝细胞缺血,当肝小叶周边动脉血供全部被阻断时,才可能导致整个肝小叶坏死。总之,由于肝脏具有丰富血供及其独特的微循环结构,在对肝脏恶性肿瘤进行微球栓塞时,要遵循的基本原则是既对恶性肿瘤的供血血管尽可能行完全栓塞,又要尽可能避免对周围正常肝组织造成误栓或过度栓塞,影响正常的肝脏功能。

对于富或中等富血供的肝癌,首选粒径 100~300 μm 的微球进行栓塞,其中血供特别丰富者可加用 300~500 μm 粒径微球;而对于乏血供肿瘤,应选粒径 75~150 μm 或 100~300 μm 的微球进行栓塞。由于肝内胆管完全由肝动脉供血,且供血动脉直径一般 <300 μm ,因此慎用 75~150 μm 的微球,避免过度栓塞形成胆汁瘤^[40-41]。对于病灶直径 <3 cm 的肿瘤,建议根据肿瘤血供情况选用 75~150 μm 或 100~300 μm 的微球;而对于 >5 cm 的肿瘤,可先行 100~300 μm 微球栓塞,再加用 300~



500 μm 的微球进行加强栓塞。较小病灶使用 1 瓶 (25 mg/瓶) 微球就可以达到较好的栓塞效果, 较大的肿瘤病灶往往需要使用 2~3 瓶 (25 mg/瓶) 微球, 这要求手术者应在术前拟定好治疗计划, 预判所需微球量, 以便于提前进行载药工作。对于合并肝动脉-门静脉分流肝癌患者, 应首先根据分流程度及分流量大小使用合适粒径的明胶海绵颗粒或弹簧圈对瘘口进行栓塞, 之后再行微球栓塞治疗, 避免微球通过瘘口对非病变部位误栓导致不良后果; 对于合并肝动脉-静脉分流的, 也应首先使用明胶海绵颗粒或弹簧圈对分流通道进行栓塞, 禁止使用 300 μm 以下的微球以避免形成肺栓塞。

(五) TACE 技术要求

TACE 治疗技术, 包括微导管超选择 (段或亚段动脉) 插管至肿瘤的供血动脉分支内再进行栓塞, 减少对病灶周围正常肝脏的损伤; 术中推荐 CBCT 引导的靶血管精确插管。微导管的应用可以避免动脉血管痉挛, 并确保注射栓塞物质时存在向病灶的顺行血流 (证据质量 II a, 推荐强度 A)。对于 cTACE, 还可使用微球囊导管选择性闭塞动脉后行球囊闭塞 TACE (balloon-occluded TACE, B-TACE)^[42], 可获得更好的碘化油沉积, 防止近端栓塞材料反流^[43]。如果前一次的治疗已经造成肝动脉的永久闭塞, 必须寻找并治疗肿瘤的所有侧支血管以保证临床疗效^[10]。肝癌合并肝动脉门静脉瘘或者肝动脉肝静脉瘘时, 必须在 cTACE 之前进行瘘口的封堵, 或选用肝动脉灌注化疗术或其他方案^[44] (证据质量 II b, 推荐强度 B)。TACE 治疗应尽量避免栓塞胆囊动脉。

(六) TACE 技术操作

使用微导管超选至肿瘤供血动脉。经微导管以缓慢而稳定的流率 (根据肿瘤部位、患者疼痛阈值等决定) 间断、缓慢地将碘化油乳化剂或载药微球及化疗药和对比剂的混悬液注入肿瘤供血动脉。根据肿瘤供血情况逐支栓塞, 待达到栓塞终点时停止推注。

在 cTACE 操作过程中, 当注射碘化油乳剂引起血流减慢后, 可注入适量颗粒栓塞剂 (空白微球或明胶海绵颗粒) 达到栓塞终点。碘化油乳剂逆行栓塞至病灶周围门脉分支, 达到肝动脉和门静脉双重栓塞的效果, 可降低病灶的局部复发率^[40]。进行肝段或者亚段水平超选择栓塞时, 碘化油乳剂注射完成后进行明胶海绵栓塞至栓塞物质完全停滞至导管尖端; 进行选择性的肝叶水平化疗栓塞治

疗时, 栓塞终点是供血动脉呈“干树枝”状, 即在栓塞细小的肿瘤供血动脉的同时保留肝段或者肝叶动脉的通畅性, 以利于再次栓塞治疗^[45]。建议在明胶海绵或微球栓塞后至少 5 min 再次验证, 以确切评估栓塞效果^[41] (证据质量 II a, 推荐强度 A)。如果条件允许, 推荐使用 CBCT 或 DSA-CT 观察肿瘤内碘化油的沉积范围和程度, 以及是否存在未栓塞的肿瘤部分^[10] (证据质量 I c, 推荐强度 A)。

在 D-TACE 操作过程中, 载药微球推注速度推荐 1 ml/min, 且在推注微球的过程中, 要保持微球良好的分布均匀悬浮状态。当肿瘤供血动脉内载药微球和对比剂悬浮液流速在 3~4 个心动周期内不排空, 可视为栓塞终点, 暂停推注。停止 5~15 min 后再次进行血管造影, 若仍存在肿瘤染色, 则继续进行栓塞, 直至达到栓塞终点 (肿瘤染色消失)。2 ml (1 瓶) 载药微球推注完成后, 仍未达到栓塞终点的病灶, 可以继续使用载药微球或空白微球进行栓塞, 单次栓塞用量不超过 4 ml, 直至栓塞终点。若经济条件所限, 可推注其他颗粒栓塞剂以达到栓塞终点, 或随访后择期再次栓塞。

重视首次 TACE 治疗的意义。对局限于肝段或小肝癌, 应使其周边的门静脉小分支显影, 使肿瘤完全去血管化, 达到肝动脉和门静脉双重栓塞的效果; 对巨块型肝癌需结合患者肝功能、一般情况和门静脉通畅等前提下尽量使肿瘤去血管化; 对左右叶均有肿瘤患者, 先处理负荷较重肝叶肿瘤, 待 2~4 周患者肝功能恢复后再处理另叶肿瘤, 提倡采用分次治疗策略。

(七) 拔除导管和导管鞘

TACE 术后拔除导管鞘前需注意患者血压变化并纠正高血压。股动脉入路患者, 拔除导管和导管鞘后, 在穿刺点上方沿动脉走行人工压迫至少 15 min, 再进行加压包扎, 包扎方法一般采用弹力绷带“十字”或“8 字”交叉包扎法, 以穿刺侧足背动脉可触及搏动为佳, 后需卧床休息、穿刺侧下肢制动 6~12 h。桡动脉入路患者, 纱布卷纵向加压普通绷带包扎或专用的气囊加压带压迫穿刺点, 术后每 30 min~2 h 调整绷带松紧度或气囊压迫程度, 以可触及桡动脉搏动、手部皮肤颜色正常为准, 24 h 后拆除绷带。若采用缝合器、血管封堵器成功止血后, 制动时间可缩短至 2 h^[40]。

五、TACE 术中、术后不良反应、并发症及其处理

1. 栓塞后综合征 (postembolization syndrome, PES): PES 是 TACE 术最为常见的不良反应, 表现



为发热、恶心、呕吐、肝区闷痛、腹胀、厌食等症状,可给予对症支持疗法,如止吐、吸氧、镇痛、禁食、静脉水化等处理。镇痛可按照癌症疼痛三阶梯止痛疗法^[6,35,46-47](证据质量Ⅲa,推荐强度B)。

2. 术中过敏:主要是对比剂及化疗药物引起的急性过敏反应,具体表现为恶心、呕吐、支气管痉挛、明显的血压降低、呼吸困难、抽搐、肺水肿等,可术前给予止吐药、地塞米松静脉滴注预防。术中出现急性重度过敏反应,具体表现为呼吸困难、喘息-支气管痉挛、喘鸣、低氧血症、血压下降或伴终末脏器功能不全(如肌张力低下、晕厥、失禁、持续腹痛)。应给予面罩吸氧,肾上腺素(1:1 000)0.1~0.3 mg 肌肉注射,支气管痉挛者予 β_2 受体激动剂气雾剂吸入或地塞米松 10 mg 静脉推注(证据质量Ⅱa,推荐强度B)。

3. 术中出血:常因血管粥样硬化严重及操作不当引起动脉夹层动脉瘤或破裂出血,予覆膜支架覆盖损伤段血管或对于肝内分支动脉采用医用胶或弹簧圈栓塞止血^[48](证据质量Ⅲa,推荐强度B)。

4. 术中胆心反射:是由于化疗栓塞导致患者肝区缺氧、疼痛,刺激胆道血管丛的迷走神经所引起的一种严重不良反应,患者可表现为心率减慢、血压下降,严重者可因反射性冠状动脉痉挛导致心肌缺血、心律失常,甚至心跳骤停等现象。术前可给予阿托品或山莨菪碱预防,如术中患者出现迷走神经反射症状,可给予吸氧、静脉推注阿托品、用多巴胺升血压等措施治疗^[35](证据质量Ⅲa,推荐强度B)。

5. 术后并发症及合并症:

(1) 肝脓肿、胆汁瘤:DEB-TACE 术后肝脓肿和胆汁瘤的发生率明显高于 cTACE^[41]。一旦出现肝脓肿,应给予抗菌药物,或经皮穿刺引流。对于胆汁瘤,较小无症状者可观察随访、不予处理,较大有症状或继发感染者可经皮穿刺引流^[35,49](证据质量Ⅱb,推荐强度B)。对于高危患者(如有胆道手术史)应预防性使用抗菌药物。明确是因 TACE 操作引起胆汁瘤患者,不再对该部位进行 TACE 等经肝动脉治疗^[41]。

(2) 上消化道出血: TACE 术后呕吐等导致黏膜撕裂出血、消化性溃疡加重等。出血原因可为溃疡出血或门静脉高压性食管胃底静脉曲张破裂出血,前者给予止血药及制酸药;后者加用降低门静脉压力的药物(生长抑素如醋酸奥曲肽)。若大量出血,需用三腔管压迫止血,或急诊内镜下注射硬化剂和(或)结扎曲张静脉团,必要时行肝胃冠状静脉及胃

底曲张静脉栓塞术,或急诊行经颈静脉肝内门体静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt, TIPS)^[35,50-51](证据质量Ⅲa,推荐强度B)。

(3) 肝肾功能衰竭:对于肝功能衰竭,在原有保肝药物的基础上,调整和加强用药^[35],必要时需人工肝治疗(证据质量Ⅲa,推荐强度B)。肾功能衰竭者,可能与对比剂、化疗药物应用及肿瘤坏死崩解有关^[35,52]。术前应充分询问病史,根据患者病情调整用药,CT、MRI 能显示清楚的应尽可能避免重复造影。TACE 前后应充分水化,必要时需血液透析^[35](证据质量Ⅲb,推荐强度B)。

(4) 骨髓抑制:表现为化疗药物所致的白细胞、血小板或全血细胞减少。可用口服与注射升白细胞和血小板药物,必要时给予输成分血或全血^[35](证据质量Ⅲb,推荐强度B)。

(5) 异位栓塞:控制 TACE 术中的碘化油用量,一次碘化油用量尽量不超过 20 ml^[43]。对于肝动-静脉瘘者,尽量少用或不用碘化油直接栓塞,以免产生肺栓塞。对于巨大、血管丰富的肿瘤,栓塞后加用明胶海绵等栓塞颗粒栓塞肝动脉主干,避免血流冲刷使碘化油廓清。对于 cTACE 高风险患者,建议选用栓塞微球等固体栓塞剂替代碘化油。有先天性心脏病如房间隔缺损、室间隔缺损的患者,使用碘化油要慎重,一旦怀疑碘化油异位脑栓塞发生,应立即终止介入操作,必要时完善胸部及颅脑平扫 CT,及时明确移位栓塞部位并积极对症处理(证据质量Ⅲc,推荐强度B)。

六、TACE 随访和疗效评价

1. 随访:推荐介入治疗间隔时间为患者介入术后至少 3 周以上,根据患者体能状态、肝功能状况、治疗耐受性、疗效和需要以决定后续的治疗。建议首次 TACE 术后 4~6 周时行腹部 CT 平扫+增强和(或)MRI 平扫+增强、复查胸部 CT 平扫,肿瘤标志物、肝功能和血常规等检查,有症状者需要进一步做相关检查和评估。

2. 疗效评价:TACE 治疗的疗效评价分为短期疗效和长期疗效。短期疗效的评价指标为客观应答率(objective response rate, ORR)、无进展生存时间(progression free survival, PFS)等,长期疗效的评价指标为患者总生存时间(overall survival, OS)等。推荐以实体瘤治疗疗效评价标准的修订标准(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST)来评估疗效^[53]。此外,欧洲肝病



研究协会(EASL)推荐的在增强扫描成像中测量肿瘤强化的区域 mRECIST 来作为评估治疗反应的“EASL 标准”也是 TACE 术后常用疗效评价方式^[54-55]。

3. 影响疗效的因素:根据多项研究分析表明^[56-60]:(1)HBsAg 状态、肝硬化程度、肝功能状态;(2)血清 AFP 水平;(3)肿瘤负荷;(4)肿瘤包膜的完整性;(5)有慢性乙型病毒性肝炎背景患者的血清 HBV-DNA 水平;(6)肿瘤血供情况;(7)微血管内瘤栓;(8)肿瘤的病理学分型;(9)肿瘤临床分期;(10)患者 ECOG 状态;(11)TACE 是否联合消融、放疗、肝动脉灌注化疗、分子靶向药物、免疫治疗等综合治疗^[61-64]等是肝癌患者 TACE 的预后因素。

相对于 Child-Pugh 评分体系,ALBI 评分体系^[65]基于胆红素和白蛋白水平,可以更加客观地反应肝功能水平。两者直观的对应关系为 ALBI 1 级对应 92% 的 Child-Pugh A5, ALBI 2 级对应 Child-Pugh A5 至 B9, ALBI 3 级对应 Child-Pugh B7 及以上。然而,一些肿瘤的特征,如肿瘤大小,AFP 水平,同样为预后指标。在 HAP 评分体系^[66]将胆红素、白蛋白、肿瘤大小以及 AFP 做为分类变量。HAP A 级患者的中位生存期为 33 个月, HAP D 级患者的中位生存期为 12 个月。ART 评分系统中^[67],影响因素由天冬氨酸转氨酶(AST)上升>25%、Child-Pugh 评分增加 1 分或≥2 分、肿瘤无应答组成,若患者 ART 评分≥2.5,则不适合再接受 TACE 治疗。TACE 的预后列线图模型^[68]包含门静脉侵犯、肿瘤数目、肿瘤包膜、血清 AFP、AST、吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)15 min 滞留率等因素。经 868 例肝癌患者验证,其预测生存相关的 C-指数达 0.755。“Six-and-twelve”模型^[69]中,通过肿瘤最大直径和肿瘤数目建立模型,根据等高线图及 nomogram 能预测患者接受 TACE 治疗 3 年的生存率。将肿瘤最大径和肿瘤数目之和分成了≤6、6~12 和>12 三组,分别定义为低负荷、中等负荷和高负荷的肿瘤,患者的中位生存时间分别为 49、32 和 16 个月。使用上述模型能为肝癌患者 TACE 术前提提供术后预期生存的参考值,辅助患者选择不同的治疗方式。

4. 疗效评估后治疗策略:根据 mRECIST 评价标准评价为完全缓解暂不考虑继续行 TACE,继续定期复查,反之,若评价为部分缓解或疾病进展,若患者肝功能、体能状态等一般情况符合 TACE 手术要求,则需进行后续 TACE 治疗。

目前临床使用的“TACE 失败/抵抗(TACE

failure/refractoriness)”概念由日本肝病学会(JSH)-肝癌研究组(LCSGJ)于 2014 年修订并沿用至今^[21]:(1)即使更换了化疗药物或重新评估供血动脉,连续 2 次及以上 TACE 治疗后 1~3 个月行 CT/MRI 检查显示肝内靶病灶与上一次 TACE 术前相比仍有 50% 以上残存活性或出现新病灶;(2)出现肝外转移或血管侵犯;(3)术后肿瘤指标持续升高(即使有短暂下降)。此概念提出的初衷是为了在发挥 TACE 治疗优势的同时,尽可能减少因反复或无效 TACE 造成的肝功能损伤、机体免疫力下降等并发症,从而提高患者疗效,改善患者预后。但 TACTICS 研究结果^[70]提示,肿瘤肝内转移/多中心起源是肝癌生物学特性,TACE 联合靶向药物治疗后即使肝内出现新发病灶,仍可继续 TACE 治疗。此外,TACE 治疗本身存在较高的异质性,因此该“抵抗”概念存在一定局限性^[71-72]。

七、基于 TACE 的综合治疗

1. 肝癌合并门静脉癌栓:对于癌栓未完全阻塞门静脉主干,或完全阻塞但已形成向肝性侧支循环的患者可视为 TACE 相对适应证^[73-76](证据质量 I c, 推荐强度 A)。TACE、HAIC、分子靶向药物治疗、三维调强适形放疗或 γ 刀治疗、SBRT、¹²⁵I 放射性粒子条内放射或粒子支架治疗^[77-83](证据质量 II a, 推荐强度 B)及局部消融治疗^[64,84-85]可提高门静脉癌栓的疗效(证据质量 III b, 推荐强度 B)。对于门静脉主干癌栓或一级分支癌栓者,可行门静脉支架植入术,恢复门静脉向肝血流,缓解门静脉高压、拓宽治疗选择^[86]。

2. 肝癌合并肝动脉-门静脉或肝静脉分流:根据术中造影时肝动脉-门静脉显影的速度,可分为快速型(显影时间 2 s 之内)、中速型(显影时间 2~3 s)、慢速型(显影时间 3 s 以上)肝动脉-门静脉瘘。对于快速型和中速型不宜采用碘化油化疗乳剂栓塞,推荐选用直径较大(500~700 μ m 以上)的颗粒型栓塞剂或弹簧圈、无水乙醇、PVA、氨基丙烯酸异丁酯(NBCA)胶等栓塞瘘口;对于中慢速型推荐超选择的插管后再使用 300~500 μ m 直径的颗粒栓塞剂行栓塞治疗(证据质量 II a, 推荐强度 B)。

合并肝动脉-肝静脉分流的肝癌患者多数合并肝静脉瘤栓,直接使用碘化油化疗乳剂可增加碘化油肺栓塞的发生率,应根据血流速度选择颗粒型栓塞剂或弹簧圈进行栓塞(证据质量 II a, 推荐强度 B)。

3. 肝癌合并下腔静脉癌栓或梗阻:肝癌合并下腔静脉癌栓时,若患者无临床症状,下腔静脉狭窄



程度<50%,对肝内肿瘤按常规TACE治疗;若下腔静脉狭窄>50%,并伴有大量腹水、腹壁静脉曲张等下腔静脉梗阻表现时,应先置放金属内支架以开通下腔静脉。针对局限性下腔静脉癌栓,可考虑联合放疗^[87]或¹²⁵I粒子条治疗^[88](证据质量Ⅲb,推荐强度B)。

4.肝癌破裂出血:手术切除与TACE对于肝癌破裂出血均有较好的效果,但是手术受到多种因素的影响,应根据患者一般情况、肝功能状态等,积极地进行介入栓塞治疗^[89](证据质量Ⅱa,推荐强度B)。

5.肝癌术后预防性TACE:对存在高危复发因素如术前肿瘤破裂,直径>5 cm,病理检查显示微血管侵犯、脉管瘤栓、切缘阳性、组织分化差、术后肿瘤标志物水平未降至正常的患者,推荐外科术后预防性TACE治疗^[90-92]。推荐肝癌切除术后1个月左右行首次肝动脉造影,若未发现复发灶,先行灌注化疗,再酌情注入2~5 ml碘化油并栓塞。4周后行CT检查,以期达到早期发现和治疗小的复发灶作用。若无复发灶,则推荐间隔6~8周后行第2次肝动脉预防性灌注化疗^[93-94](证据质量Ⅰc,推荐强度A)。

6.肝移植前桥接或手术前降期治疗:TACE通过物理阻断肿瘤血供及化疗药物局部杀伤的共同作用导致肿瘤坏死,减轻肿瘤负荷,可将一部分不可手术的患者转化至符合手术标准。一项单中心随机对照研究(RCT)报道,在73例肝移植患者中有21例(28.8%)在初诊时超米兰标准,经过TACE治疗降期后接受了肝移植,尽管转化治疗后再行肝移植的患者有着较高复发率(9.5%比1.9%, $P>0.05$),但总生存与米兰标准内的肝移植患者相似^[95]。其他的RCT数据也表明,TACE为初始不可切除肝癌患者创造潜在手术切除机会,并能够转化为生存获益^[7,96-97]。一项纳入831例中国肝癌患者的回顾性研究发现,对于其中82例经TACE治疗后获得部分缓解的患者,手术切除组较继续保守治疗组有更长的总生存期(49个月比31个月),显著提高5年生存率(26%比10%)^[98](证据质量Ⅰb~Ⅲa,推荐强度A)。目前文献报道的TACE治疗中晚期肝癌手术治疗转化率在11.9%~24.0%,未来通过联合治疗有望进一步得到提高。

7.TACE联合局部消融:局部消融治疗是在影像引导下,采用物理或化学的方法直接杀灭肿瘤组织的治疗手段,主要包括射频、微波、冷冻、高强度聚焦超声消融、不可逆电穿孔(纳米刀)以及无水乙醇

注射治疗等。超声、CT、DSA、MRI等均可作为实施消融治疗的影像引导方式^[99-100]。TACE联合消融多用于不能手术切除的直径3~7 cm的单发肿瘤或多发肿瘤^[101-102](证据质量Ⅰa,推荐强度A),效果优于单纯的TACE或消融治疗。且经cTACE治疗后的肝内病灶,更易在CT引导下消融时显示。

8.TACE联合外放射与内放射治疗:(1)外放射治疗:常用于大体积肿瘤、伴有门静脉或下腔静脉癌栓及肝外转移的Ⅲa期、Ⅲb期肝癌,多属于姑息性放疗。由于此类患者的特殊性,外放射治疗与TACE治疗无明显序贯要求,可在TACE前、TACE后或与TACE交替进行,但现有研究更多是在TACE后使用外放射治疗^[103]。部分患者通过治疗可使肿瘤降期,重新获得手术切除机会^[104-106](证据质量Ⅱa,推荐强度B);(2)内放射治疗:包括⁹⁰Y微球^[107]、¹³¹I单克隆抗体^[108]、放射性碘化油^[109]、¹²⁵I放射性粒子植入等。其中,如⁹⁰Y微球、放射性碘化油等放射源本身具有栓塞材料特性,故在TAE术中即同步给药,有助于治疗肝内病灶、门静脉癌栓、下腔静脉癌栓和胆管癌栓。

9.TACE联合分子靶向药物:分子靶向药物如索拉非尼、仑伐替尼、阿帕替尼、瑞戈非尼、多纳非尼等可延长晚期肝癌生存期,已被《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》推荐为Ⅱb~Ⅲb期患者的一线及二线治疗方法。既往的临床研究在TACE联合靶向药物治疗的探索结果均不理想^[110-113]。有研究表明,TACE联合索拉非尼治疗安全、有效,对早、中期、肝功能Child-Pugh A、B级的患者TACE联合索拉非尼可改善总体生存率(证据质量Ⅰb,推荐强度A)和PFS^[114]。TACTICSⅡ期研究表明,TACE联合索拉非尼对比单纯TACE,PFS明显改善(13.5个月比25.2个月)^[70],但后续更新的生存数据并未体现出TACE联合索拉非尼在生存方面的优势。国内外回顾性研究或荟萃分析证实TACE联合分子靶向治疗有效^[115-117]。目前对于靶向和TACE的联合策略尚没有统一的结论。有学者认为:对于超越Up-to-seven标准的中期肝癌患者,可在一线使用仑伐替尼分子靶向治疗的基础序贯联合按需TACE治疗^[118];也有学者认为:对于中负荷和肝功能ALBI 1分的肝癌患者,TACE联合索拉非尼可改善患者的总生存期和疾病进展时间^[119]。进一步的结论,尚待大样本、多中心临床随机对照研究证实。

对于低肿瘤负荷的肝癌患者,接受单纯TACE治疗即可得到明显的临床获益,对于单纯TACE疗



效欠佳的中等瘤负荷或者高负荷的患者,应尽早开始TACE与分子靶向药物联合治疗。未来的TACE联合治疗研究探索方向,应着眼于细化入组标准,并进行分层分析找到联合治疗的最佳适宜人群,从而提高中晚期肝癌的治疗效果。

10. TACE联合免疫:单克隆抗体如利卡汀与TACE联合治疗有望提高晚期HCC患者或外科切除术后复发患者的总体生存率^[120-123]。其他肝癌免疫治疗主要包括免疫调节剂(干扰素- α 、胸腺肽 α 1等)^[124-125]、免疫检查点阻断剂(CTLA-4阻断剂、PD-1/PD-L1阻断剂等)、肿瘤疫苗(树突细胞疫苗等)、细胞免疫治疗(细胞因子诱导的杀伤细胞,即CIK)^[125],均有协同肝癌TACE治疗的潜在价值。系列研究提示^[126-128]TACE有可能会增强免疫治疗疗效,然而目前仍无高级别循证学证据支持。

11. TACE联合靶向及免疫:PD-1/PD-L1抑制剂+抗血管生成及酪氨酸激酶抑制剂(TKI)可协同改变肿瘤微环境^[129-131]。IMbrave150^[132]、RESCUE^[133]、KEYNOTE-524^[134]等系列临床研究结果显示:PD-1/PD-L1抑制剂+TKI联合治疗晚期肝癌具有较好的抗肿瘤活性和可控的安全性。但是迄今,无论是PD-1/PD-L1抑制剂,或TKI单独及联合使用,都有需要进一步提高疗效的空间,将那些对靶向免疫治疗应答低的“冷肿瘤”患者转化成应答高的“热肿瘤”。而TACE可能在改善肿瘤免疫微环境和提升免疫治疗作用方面发挥巨大作用^[135];同样,靶向和免疫治疗的抗肿瘤血管生成作用将有助于消除TACE后肿瘤血管生成致肿瘤复发因素。但是,如何合理地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临床实际问题,需要通过开展临床研究进行摸索,寻找优化治疗方案。目前,一系列的联合应用临床研究仍在进行中。

12. 围手术期辅助用药:槐耳颗粒等中药制剂能够部分缓解肝癌症状,增强免疫功能,减轻放化疗不适,改善生活质量^[136-138](证据质量Ib,推荐强度A)。胸腺肽 α 1作为免疫调节剂,可增强免疫系统反应性,改善患者生活质量,加快TACE术后恢复(证据质量IIb,推荐强度B)。

执笔:赵明、朱海东、夏冬东、新勇、刘嵘

校正:王忠敏

共识编委会委员(按姓氏拼音排列):段峰(解放军总医院放射介入科);范卫君(中山大学肿瘤防治中心影像与微创介入中心);古善智(湖南省肿瘤医院介入科);韩国宏(西安国

际医学中心医院消化病医院);胡红杰(浙江大学医学院附属邵逸夫医院放射科);纪建松(丽水市中心医院放射科);靳勇(苏州大学附属第二医院介入放射科);黎海亮(郑州大学附属肿瘤医院放射科);李家平(中山大学附属第一医院肿瘤介入科);李庆东(重庆大学附属肿瘤医院血管与介入科);李肖(中国医学科学院肿瘤医院介入治疗科);刘嵘(复旦大学附属中山医院介入科);陆骊工(珠海市人民医院介入诊疗中心);吕维富(中国科学技术大学附属第一医院介入放射科);邵国良(浙江省肿瘤医院介入治疗科);邵海波(中国医科大学附属第一医院介入放射科);滕皋军(东南大学附属中大医院介入与血管外科);王忠敏(上海交通大学医学院附属瑞金医院介入科);许国辉(电子科技大学医学院附属肿瘤医院介入科);徐健(空军军医大学西京医院);夏冬东(西安国际医学中心医院消化病医院);杨维竹(福建医科大学附属协和医院介入科);赵明(中山大学肿瘤防治中心影像与微创介入中心);郑传胜(华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科);周石(贵州医科大学附属医院介入科);朱海东(东南大学附属中大医院介入与血管外科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中国医师协会介入医师分会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗临床实践指南[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(4): 246-255. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.04.003.
- [2] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. Hepatology, 2014, 60(6):2099-2108. DOI: 10.1002/hep.27406.
- [3] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [4] Shi M, Lu LG, Fang WQ, et al. Roles played by chemolipiodolization and embolization in chemoembolization for hepatocellular carcinoma: single-blind, randomized trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(1):59-68. DOI: 10.1093/jnci/djs464.
- [5] Park JW, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study[J]. Liver Int, 2015, 35(9): 2155-2166. DOI: 10.1111/liv.12818.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(1):1-20. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2020.01.001.
- [7] Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2002, 359(9319): 1734-1739. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08649-X.
- [8] Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data [J]. Hepatology, 2016, 64(1): 106-116. DOI: 10.1002/hep.28453.
- [9] Wu GC, Chan ED, Chou YC, et al. Risk factors for the



- development of pulmonary oil embolism after transcatheter arterial chemoembolization of hepatic tumors[J]. *Anticancer Drugs*, 2014, 25(8): 976-981. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000113.
- [10] Gaba RC, Lokken RP, Hickey RM, et al. Quality improvement guidelines for transarterial chemoembolization and embolization of hepatic malignancy[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2017, 28(9): 1210-1223.e3. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.04.025.
- [11] Fuchs K, Duran R, Denys A, et al. Drug-eluting embolic microspheres for local drug delivery-State of the art[J]. *J Control Release*, 2017, 262: 127-138. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.07.016.
- [12] Varela M, Real MI, Burrell M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics[J]. *J Hepatol*, 2007, 46(3):474-481. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.10.020.
- [13] Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. 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[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12): 1624-1636. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30683-6.
- [14] Salem R, Gabr A, Riaz A, et al. Institutional decision to adopt Y90 as primary treatment for hepatocellular carcinoma informed by a 1, 000-patient 15-year experience[J]. *Hepatology*, 2018, 68(4): 1429-1440. DOI: 10.1002/hep.29691.
- [15] Otto G, Schuchmann M, Hoppe-Lotichius M, et al. How to decide about liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: size and number of lesions or response to TACE? [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(2): 279-284. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.04.006.
- [16] Sapisochin G, Barry A, Doherty M, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(1): 92-99. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.02.022.
- [17] Xue TC, Xie XY, Zhang L, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13:60. DOI: 10.1186/1471-230X-13-60.
- [18] Silva JP, Berger NG, Tsai S, et al. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *HPB (Oxford)*, 2017, 19(8): 659-666. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.04.016.
- [19] Raoul JL, Sangro B, Forner A, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization[J]. *Cancer Treat Rev*, 2011, 37(3):212-220. DOI: 10.1016/j.ctrv.2010.07.006.
- [20] Klopp CT, Alford TC, Bateman J, et al. Fractionated intra-arterial cancer; chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride; a preliminary report[J]. *Ann Surg*, 1950, 132(4):811-832. DOI: 10.1097/0000658-195010000-00018.
- [21] Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: JSH-LCSGJ criteria 2014 update[J]. *Oncology*, 2014, 87 Suppl 1: 22-31. DOI: 10.1159/000368142.
- [22] van der Pol CB, Lim CS, Sirlin CB, et al. Accuracy of the liver imaging reporting and data system in computed tomography and magnetic resonance image analysis of hepatocellular carcinoma or overall malignancy-a systematic review[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(4): 976-986. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.020.
- [23] Bruix J, Ayuso C. Diagnosis of hepatic nodules in patients at risk for hepatocellular carcinoma: LI-RADS probability versus certainty[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(4): 860-862. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.008.
- [24] Zech CJ, Ba-Ssalamah A, Berg T, et al. Consensus report from the 8th international forum for liver magnetic resonance imaging[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(1): 370-382. DOI: 10.1007/s00330-019-06369-4.
- [25] Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization[J]. *Hepatology*, 2006, 43(2):233-240. DOI: 10.1002/hep.21024.
- [26] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(12):938-961. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.12.007.
- [27] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. *Am J Clin Oncol*, 1982, 5(6):649-655.
- [28] 中华医学会肝病学分会肝癌学组. 乙型肝炎、丙型肝炎病毒相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家建议[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(2):73-79. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.02.001.
- [29] Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(15):1450-1462. DOI: 10.1056/NEJMra1713263.
- [30] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1):13-24. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2011.01.007.
- [31] 卫生部办公厅关于印发医疗机构手术分级管理办法(试行)的通知[J]. 中华人民共和国卫生部公报, 2012,(8):42-44.
- [32] Kim HC, Chung JW, Lee W, et al. Recognizing extrahepatic collateral vessels that supply hepatocellular carcinoma to avoid complications of transcatheter arterial chemoembolization[J]. *Radiographics*, 2005, 25 Suppl 1: S25-S39. DOI: 10.1148/rg.25si055508.
- [33] Woo S, Kim HC, Chung JW, et al. Chemoembolization of extrahepatic collateral arteries for treatment of hepatocellular carcinoma in the caudate lobe of the liver [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2015, 38(2): 389-396. DOI: 10.1007/s00270-014-0929-7.
- [34] Shiozawa S, Tsuchiya A, Endo S, et al. Transradial approach for transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: comparison with conventional transfemoral approach[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2003, 37(5): 412-417. DOI: 10.1097/00004836-200311000-00013.
- [35] 中华医学会放射学分会介入学组协作组. 原发性肝细胞癌经导管动脉化疗栓塞治疗技术操作规范专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45(10):908-912. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2011.10.003.
- [36] Raoul JL, Forner A, Bolondi L, et al. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: how and when to use it based on clinical evidence[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 72:28-36. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.11.002.



- [37] 郭志, 滕皋军, 邹英华, 等. 载药微球治疗原发性和转移性肝癌的技术操作推荐[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(5): 336-340. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.05.002.
- [38] Tzeng WS, Wu RH, Chang SC, et al. Ionic versus nonionic contrast media solvents used with an epirubicin-based agent for transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J]. J Vasc Interv Radiol, 2008, 19(3):342-350. DOI: 10.1016/j.jvir.2007.10.021.
- [39] Fajardo LL, Hillman BJ, Hunter TB, et al. Excretory urography using computed radiography[J]. Radiology, 1987, 162(2): 345-351. DOI: 10.1148/radiology.162.2.3797646.
- [40] Kobayashi S, Kozaka K, Gabata T, et al. Pathophysiology and imaging findings of bile duct necrosis: a rare but serious complication of transarterial therapy for liver tumors[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(9): 2596. DOI: 10.3390/cancers12092596.
- [41] Guiu B, Deschamps F, Aho S, et al. Liver/biliary injuries following chemoembolisation of endo-crinetumours and hepatocellular carcinoma: lipiodol vs. drug-eluting beads[J]. J Hepatol, 2012, 56(3): 609-617. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.09.012.
- [42] Irie T, Kuramochi M, Takahashi N. Dense accumulation of lipiodol emulsion in hepatocellular carcinoma nodule during selective balloon-occluded transarterial chemoembolization: measurement of balloon-occluded arterial stump pressure[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2013, 36(3):706-713. DOI: 10.1007/s00270-012-0476-z.
- [43] Imai N, Ishigami M, Ishizu Y, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a review of techniques[J]. World J Hepatol, 2014, 6(12): 844-850. DOI: 10.4254/wjh.v6.i12.844.
- [44] Vogl TJ, Nour-Eldin NE, Emad-Eldin S, et al. Portal vein thrombosis and arterioportal shunts: effects on tumor response after chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(10): 1267-1275. DOI: 10.3748/wjg.v17.i10.1267.
- [45] Jin B, Wang D, Lewandowski RJ, et al. Chemoembolization endpoints: effect on survival among patients with hepatocellular carcinoma[J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 196(4):919-928. DOI: 10.2214/AJR.10.4770.
- [46] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2005, 42(5): 1208-1236. DOI: 10.1002/hep.20933.
- [47] Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Int, 2010, 4(2): 439-474. DOI: 10.1007/s12072-010-9165-7.
- [48] 施海彬, 顾建平, 何旭, 等. 外周血管假性动脉瘤的介入治疗[J]. 中华放射学杂志, 2005, 39(9): 929-931. DOI: 10.3760/j.issn:1005-1201.2005.09.008.
- [49] 罗鹏飞, 符力, 陈晓明. 肝癌介入治疗后胆汁瘤的形成与临床意义[J]. 中华放射学杂志, 2000, 34(11): 757. DOI: 10.3760/j.issn:1005-1201.2000.11.010.
- [50] Luo J, Li M, Wu C, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy for prevention of variceal rebleeding in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2021, 33(3): 436-442. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001750.
- [51] Bettinger D, Knüppel E, Euringer W, et al. Efficacy and safety of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPSS) in 40 patients with hepatocellular carcinoma[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 41(1): 126-136. DOI: 10.1111/apt.12994.
- [52] 中华医学会放射学分会对比剂安全使用工作组. 碘对比剂使用指南(第2版)[J]. 中华放射学杂志, 2013, 47(10): 869-872. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2013.10.001.
- [53] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30(1):52-60. DOI: 10.1055/s-0030-1247132.
- [54] Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver[J]. J Hepatol, 2001, 35(3): 421-430. DOI: 10.1016/s0168-8278(01)00130-1.
- [55] 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.
- [56] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival[J]. Hepatology, 2003, 37(2):429-442. DOI: 10.1053/jhep.2003.50047.
- [57] Lo CM, Liu CL, Chan SC, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg, 2007, 245(6): 831-842. DOI: 10.1097/01.sla.0000245829.00977.45.
- [58] Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, et al. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2010, 51(4):1274-1283. DOI: 10.1002/hep.23485.
- [59] Li SL, Su M, Peng T, et al. Clinicopathologic characteristics and prognoses for multicentric occurrence and intrahepatic metastasis in synchronous multinodular hepatocellular carcinoma patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(1): 217-223. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.1.217.
- [60] Zhang S, Yue M, Shu R, et al. Recent advances in the management of hepatocellular carcinoma[J]. J BUON, 2016, 21(2):307-311.
- [61] Fu Y, Zhao X, Yun Q, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) plus percutaneous ethanol injection (PEI) for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(7): 10388-10400.
- [62] Si ZM, Wang GZ, Qian S, et al. Combination therapies in the management of large (≥ 5 cm) hepatocellular carcinoma: microwave ablation immediately followed by transarterial chemoembolization[J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27(10): 1577-1583. DOI: 10.1016/j.jvir.2016.02.014.
- [63] Liang SX, Zhu XD, Xu ZY, et al. Radiation-induced liver disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: the risk factors and hepatic radiation tolerance[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65(2):426-434. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.031.
- [64] Lu Z, Wen F, Guo Q, et al. Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized-controlled trials[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013, 25(2):187-194. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835a0a07.



- [65] Pinato DJ, Sharma R, Allara E, et al. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(2):338-346. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.09.008.
- [66] Kadalayil L, Benini R, Pallan L, et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(10): 2565-2570. DOI: 10.1093/annonc/mdt247.
- [67] Sieghart W, Huckle F, Pinter M, et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2013, 57(6): 2261-2273. DOI: 10.1002/hep.26256.
- [68] Xu L, Peng ZW, Chen MS, et al. Prognostic nomogram for patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(1):122-130. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.034.
- [69] Wang Q, Xia D, Bai W, et al. Development of a prognostic score for recommended TACE candidates with hepatocellular carcinoma: a multicentre observational study[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(5):893-903. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.01.013.
- [70] 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.
- [71] 张申, 张磊, 仲斌演, 等. “TACE 抵抗/失败”——需要全面认识[J]. *介入放射学杂志*, 2020, 29(8): 743-747. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2020.08.001.
- [72] 余晨曦, 滕皋军. 经导管动脉化疗栓塞术抵抗研究进展[J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26(12):1063-1067. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2017.12.001.
- [73] Peng ZW, Guo RP, Zhang YJ, et al. Hepatic resection versus transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *Cancer*, 2012, 118(19): 4725-4736. DOI: 10.1002/cncr.26561.
- [74] Yeh SA, Chen YS, Perng DS. The role of radiotherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *J Radiat Res*, 2015, 56(2): 325-331. DOI: 10.1093/jrr/rru104.
- [75] Chern MC, Chuang VP, Liang CT, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: safety, efficacy, and prognostic factors[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2014, 25(1): 32-40. DOI: 10.1016/j.jvir.2013.10.013.
- [76] Gao S, Zhang PJ, Guo JH, et al. Chemoembolization alone vs combined chemoembolization and hepatic arterial infusion chemotherapy in inoperable hepatocellular carcinoma patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(36):10443-10452. DOI: 10.3748/wjg.v21.i36.10443.
- [77] Lu J, Guo JH, Zhu HD, et al. Safety and efficacy of irradiation stent placement for malignant portal vein thrombus combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a single-center experience[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2017, 28(6):786-794.e3. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.02.014.
- [78] Yang M, Fang Z, Yan Z, et al. Transarterial chemoembolisation (TACE) combined with endovascular implantation of an iodine-125 seed strand for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis versus TACE alone: a two-arm, randomised clinical trial[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(2):211-219. DOI: 10.1007/s00432-013-1568-0.
- [79] Kang J, Nie Q, DU R, et al. Stereotactic body radiotherapy combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(1): 43-50. DOI: 10.3892/mco.2013.196.
- [80] Zhang XB, Wang JH, Yan ZP, et al. Hepatocellular carcinoma invading the main portal vein: treatment with transcatheter arterial chemoembolization and portal vein stenting[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2009, 32(1): 52-61. DOI: 10.1007/s00270-008-9454-x.
- [81] Zhang XB, Wang JH, Yan ZP, et al. Hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus: treatment with 3-dimensional conformal radiotherapy after portal vein stenting and transarterial chemoembolization[J]. *Cancer*, 2009, 115(6): 1245-1252. DOI: 10.1002/cncr.24139.
- [82] Luo JJ, Zhang ZH, Liu QX, et al. Endovascular brachytherapy combined with stent placement and TACE for treatment of HCC with main portal vein tumor thrombus[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(1): 185-195. DOI: 10.1007/s12072-015-9663-8.
- [83] Luo J, Yan Z, Liu Q, et al. Endovascular placement of iodine-125 seed strand and stent combined with chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in main portal vein[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2011, 22(4):479-489. DOI: 10.1016/j.jvir.2010.11.029.
- [84] Huo YR, Eslick GD. Transcatheter arterial chemoembolization plus radiotherapy compared with chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma: a systematic review and Meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(6):756-765. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2189.
- [85] Long J, Zheng JS, Sun B, et al. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis after transarterial chemoembolization: a prospective study[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(1): 175-184. DOI: 10.1007/s12072-015-9673-6.
- [86] Yamakado K, Tanaka N, Nakatsuka A, et al. Clinical efficacy of portal vein stent placement in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein [J]. *J Hepatol*, 1999, 30(4): 660-668. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80197-4.
- [87] Duan F, Yu W, Wang Y, et al. Trans-arterial chemoembolization and external beam radiation therapy for treatment of hepatocellular carcinoma with a tumor thrombus in the inferior vena cava and right atrium[J]. *Cancer Imaging*, 2015, 15(1): 7. DOI: 10.1186/s40644-015-0043-3.
- [88] Yang QH, Zhang W, Liu QX, et al. TACE combined with implantation of irradiation stent versus TACE combine with bare stent for HCC complicated by IVCTT[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2016, 39(9): 1280-1288. DOI: 10.1007/s00270-016-1372-8.
- [89] Bruls S, Joskin J, Chauveau R, et al. Ruptured hepatocellular carcinoma following transcatheter arterial



- chemoembolization[J]. JBR-BTR, 2011, 94(2):68-70.
- [90] Ren ZG, Lin ZY, Xia JL, et al. Postoperative adjuvant arterial chemoembolization improves survival of hepatocellular carcinoma patients with risk factors for residual tumor: a retrospective control study[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(19): 2791-2794. DOI: 10.3748/wjg.v10.i19.2791.
- [91] Cheng X, Sun P, Hu QG, et al. Transarterial (chemo) embolization for curative resection of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analyses[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140(7): 1159-1170. DOI: 10.1007/s00432-014-1677-4.
- [92] 冯超, 赵剑波, 陈勇, 等. 原发性肝癌切除术后预防性经肝动脉介入治疗: 肝动脉化疗栓塞术和化疗灌注术比较[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23(8): 679-682. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2014.07.09.
- [93] Cheng HY, Wang X, Chen D, et al. The value and limitation of transcatheter arterial chemoembolization in preventing recurrence of resected hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(23): 3644-3646. DOI: 10.3748/wjg.v11.i23.3644.
- [94] Wang Z, Ren Z, Chen Y, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for HBV-related hepatocellular carcinoma after resection: a randomized controlled study [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(9): 2074-2081. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2899.
- [95] Kim Y, Stahl CC, Makramalla A, et al. Downstaging therapy followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria[J]. Surgery, 2017, 162(6):1250-1258. DOI: 10.1016/j.surg.2017.08.007.
- [96] Orlacchio A, Chegai F, Merolla S, et al. Downstaging disease in patients with hepatocellular carcinoma outside up-to-seven criteria: strategies using degradable starch microspheres transcatheter arterial chemo-embolization [J]. World J Hepatol, 2015, 7(12): 1694-1700. DOI: 10.4254/wjh.v7.i12.1694.
- [97] Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2002, 35(5):1164-1171. DOI: 10.1053/jhep.2002.33156.
- [98] Zhang Y, Huang G, Wang Y, et al. Is salvage liver resection necessary for initially unresectable hepatocellular carcinoma patients downstaged by transarterial chemoembolization? Ten years of experience[J]. Oncologist, 2016, 21(12): 1442-1449. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0094.
- [99] Abdel-Rehim M, Ronot M, Sibert A, et al. Assessment of liver ablation using cone beam computed tomography[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(2): 517-524. DOI: 10.3748/wjg.v21.i2.517.
- [100] Dietrich CF, Lorentzen T, Appelbaum L, et al. EFSUMB Guidelines on Interventional Ultrasound (INVUS), Part III -abdominal treatment procedures (short version) [J]. Ultraschall Med, 2016, 37(1): 27-45. DOI: 10.1055/s-0035-1553965.
- [101] Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma [J]. Ann Surg, 2006, 243(3): 321-328. DOI: 10.1097/01.sla.0000201480.65519.b8.
- [102] Morimoto M, Numata K, Kondou M, et al. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization [J]. Cancer, 2010, 116(23): 5452-5460. DOI: 10.1002/cncr.25314.
- [103] Hardy-Abeloos C, Lazarev S, Ru M, et al. Safety and efficacy of liver stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma after segmental transarterial radioembolization[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019, 105(5):968-976. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.09.006.
- [104] Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, et al. A comparison of chemoembolization combination with and without radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. Cancer J, 2004, 10(5): 307-316. DOI: 10.1097/00130404-200409000-00008.
- [105] Meng MB, Cui YL, Lu Y, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in combination with radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Radiother Oncol, 2009, 92(2):184-194. DOI: 10.1016/j.radonc.2008.11.002.
- [106] Zeng ZC, Fan J, Tang ZY, et al. A comparison of treatment combinations with and without radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombus[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 61(2):432-443. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.05.025.
- [107] Lau WY, Teoh YL, Win KM, et al. Current role of selective internal radiation with yttrium-90 in liver tumors[J]. Future Oncol, 2016, 12(9): 1193-1204. DOI: 10.2217/fon-2016-0035.
- [108] Xu J, Shen ZY, Chen XG, et al. A randomized controlled trial of Licartin for preventing hepatoma recurrence after liver transplantation[J]. Hepatology, 2007, 45(2):269-276. DOI: 10.1002/hep.21465.
- [109] Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, et al. Randomized controlled trial for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: intra-arterial iodine-131-iodized oil versus medical support[J]. J Nucl Med, 1994, 35(11): 1782-1787.
- [110] Park JW, Kim YJ, Kim DY, et al. Sorafenib with or without concurrent transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma: the phase III STAH trial[J]. J Hepatol, 2019, 70(4): 684-691. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.11.029.
- [111] Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: the SPACE trial[J]. J Hepatol, 2016, 64(5):1090-1098. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.012.
- [112] Meyer T, Fox R, Ma YT, et al. Sorafenib in combination with transarterialchemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(8): 565-575. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30156-5.
- [113] Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterialchemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(14): 2117-2127. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.05.007.
- [114] Lee TY, Lin CC, Chen CY, et al. Combination of transcatheter arterial chemoembolization and interrupted dosing sorafenib



- improves patient survival in early-intermediate stage hepatocellular carcinoma: a post hoc analysis of the START trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(37): e7655. DOI: 10.1097/MD.00000000000007655.
- [115] Liu C, Xing W, Si T, et al. Efficacy and safety of apatinib combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal venous tumor thrombus: a retrospective study[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(59):100734-100745. DOI: 10.18632/oncotarget.20140.
- [116] Lu W, Jin XL, Yang C, et al. Comparison of efficacy between TACE combined with apatinib and TACE alone in the treatment of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: a single-center randomized controlled trial[J]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(6): 433-438. DOI: 10.1080/15384047.2017.1323589.
- [117] Kong Y, Sun L, Hou Z, et al. Apatinib is effective for treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(62):105596-105605. DOI: 10.18632/oncotarget.22337.
- [118] Kudo M. A new treatment option for intermediate-stage hepatocellular carcinoma with high tumor burden: initial lenvatinibtherapy with subsequent selective TACE[J]. *Liver Cancer*, 2019, 8(5): 299-311. DOI: 10.1159/000502905.
- [119] 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.
- [120] Huang W, You L, Yang S, et al. Metronomic S-1 chemotherapy plus transcatheter arterial chemoembolization (TACE): a promising treatment of hepatocellular carcinoma refractory to TACE[J]. *J BUON*, 2016, 21(4):909-916.
- [121] Pinter M, Ulbrich G, Sieghart W, et al. Hepatocellular carcinoma: a phase II randomized controlled double-blind trial of transarterial chemoembolization in combination with biweekly intravenous administration of bevacizumab or a placebo[J]. *Radiology*, 2015, 277(3): 903-912. DOI: 10.1148/radiol.2015142140.
- [122] 李臻,周进学,任建庄,等.131美妥昔单抗联合经肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期肝癌介入术后复发的临床价值[J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21(10): 728-733. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.10.003.
- [123] Wang W, Bai W, Wang E, et al. mRECIST response combined with sorafenib-related adverse events is superior to either criterion alone in predicting survival in HCC patients treated with TACE plus sorafenib[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(2):390-399. DOI: 10.1002/ijc.30451.
- [124] Sun HC, Tang ZY, Wang L, et al. Postoperative interferon alpha treatment postponed recurrence and improved overall survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2006, 132(7): 458-465. DOI: 10.1007/s00432-006-0091-y.
- [125] Lee JH, Lee JH, Lim YS, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7):1383-1391.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.055.
- [126] Ayaru L, Pereira SP, Alisa A, et al. Unmasking of alpha-fetoprotein-specific CD4(+) T cell responses in hepatocellular carcinoma patients undergoing embolization[J]. *J Immunol*, 2007, 178(3): 1914-1922. DOI: 10.4049/jimmunol.178.3.1914.
- [127] Chew V, Lee YH, Pan L, et al. Immune activation underlies a sustained clinical response to Yttrium-90 radioembolisation in hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*, 2019, 68(2):335-346. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315485.
- [128] Takaki H, Imai N, Contessa TT, et al. Peripheral blood regulatory T-cell and type 1 helper T-cell population decrease after hepatic artery embolization[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27(10): 1561-1568. DOI: 10.1016/j.jvir.2016.01.150.
- [129] Shigeta K, Datta M, Hato T, et al. Dual programmed death receptor-1 and vascular endothelial growth factor receptor-2 blockade promotes vascular normalization and enhances antitumor immune responses in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2020, 71(4): 1247-1261. DOI: 10.1002/hep.30889.
- [130] Kudo M. Scientific rationale for combined immunotherapy with PD-1/PD-L1 antibodies and VEGF inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5): 1089. DOI: 10.3390/cancers12051089.
- [131] Deng H, Kan A, Lyu N, et al. Dual vascular endothelial growth factor receptor and fibroblast growth factor receptor inhibition elicits antitumor immunity and enhances programmed cell death-1 checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(3): 338-357. DOI: 10.1159/000505695.
- [132] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20):1894-1905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745.
- [133] Xu J, Shen J, Gu S, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (RESCUE): a nonrandomized, open-label, phase II trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(4):1003-1011. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2571.
- [134] Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, et al. Phase I b study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26): 2960-2970. DOI: 10.1200/JCO.20.00808.
- [135] Llovet JM, De Baere T, Kulik L, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(5):293-313. DOI: 10.1038/s41575-020-00395-0.
- [136] 陈德连,江会红.榄香烯联合介入治疗中晚期肝癌患者的近期疗效[J]. *广州中医药大学学报*, 2016, (1):27-30. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2016.01.008.
- [137] 程树群,吴孟超,陈汉,等.胸腺肽α1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.
- [138] Chen Q, Shu C, Laurence AD, et al. Effect of Huaier granule on recurrence after curative resection of HCC: a multicentre, randomised clinical trial[J]. *Gut*, 2018, 67(11):2006-2016. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-315983.

