

- caesarean scar pregnancy: a prospective observational study [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2019, 241:56-59.
- [9] Qiao B, Zhang Z, Li Y. Uterine artery embolization versus methotrexate for cesarean scar pregnancy in a Chinese population: a meta-analysis [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2016, 23: 1040-1048.
- [10] 梁致怡.剖宫产术后子宫瘢痕妊娠清宫治疗的可行性分析 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95:3045-3049.
- [11] Cali G, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J, et al. Outcome of cesarean scar pregnancy managed expectantly: systematic review and meta-analysis [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018, 51: 169-175.
- [12] Liu J, Chai Y, Yu Y, et al. The value of 3-dimensional color doppler in predicting intraoperative hemorrhage for cesarean scar
- pregnancy [J]. Medicine, 2018, 97: e11969.
- [13] Liu S, Sun J, Cai B, et al. Management of cesarean scar pregnancy using ultrasound-guided dilation and curettage [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2016, 23: 707-711.
- [14] Kaelin Agten A, Cali G, Monteagudo A, et al. The clinical outcome of cesarean scar pregnancies implanted “on the scar” versus “in the niche” [J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 216: 510.e1-510.e6.
- [15] Cheng LY, Wang CB, Chu LC, et al. Outcomes of primary surgical evacuation during the first trimester in different types of implantation in women with cesarean scar pregnancy [J]. Fertil Steril, 2014, 102: 1085.e2-1090.e2.

(收稿日期:2020-07-21)

(本文编辑:边 信)

## •临床研究 Clinical research•

# 经导管动脉化疗栓塞治疗经颈静脉肝内门体分流术后肝细胞癌临床应用评价

徐文海, 许伟, 祖茂衡, 徐浩, 王勇

**【摘要】目的** 探讨经导管动脉化疗栓塞术(TACE)治疗经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)后肝细胞癌(HCC)的安全性和近期效果。**方法** 回顾性分析2014年8月至2019年12月在徐州医科大学附属医院接受TACE治疗的41例HCC患者临床资料。其中20例TACE术前存在TIPS治疗患者为观察组,同期21例TACE术前无TIPS治疗患者为对照组。比较两组间TACE治疗前后肝功能、血常规,术后不良反应、并发症发生及严重不良事件发生情况,根据改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)结合影像学检查评价术后近期疗效。**结果** 两组患者基线特征差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组TACE术均获成功,无严重并发症和手术相关死亡。除血清白蛋白(ALB)外,两组术前、术后1周总胆红素(TBil)、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血小板(PLT)差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组与对照组相比,患者术后1周腹痛、发热、恶心、呕吐等不良反应发生率和术后6个月肿瘤反应率差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 即使HCC患者之前接受过TIPS治疗,行TACE术仍安全有效。

**【关键词】** 经颈静脉肝内门体分流术; 经导管动脉化疗栓塞术; 肝细胞癌; 疗效

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2021)-10-1052-05

**Clinical application of transcatheter arterial chemoembolization in treating patients with hepatocellular carcinoma after receiving transjugular intrahepatic portosystemic shunt XU Wenhui, XU Wei, ZU Maoheng, XU Hao, WANG Yong. Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu Province 221006, China**

Corresponding author: XU Wei, E-mail: xuwei0202@qq.com

**[Abstract]** **Objective** To investigate the safety and short-term efficacy of transcatheter arterial chemoembolization(TACE) in treating patients with hepatocellular carcinoma(HCC) who had previously received transjugular intrahepatic portosystemic shunt(TIPS). **Methods** The clinical data of 41 HCC patients, who

received TACE at the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University of China between August 2014 and December 2019, were retrospectively analyzed. Twenty patients who had previously received TIPS were used as the study group, while other 21 patients who had not received TIPS before were used as the control group. The pre-TACE and post-TACE liver functions, blood routine testing, postoperative adverse reactions, complications and serious adverse events were compared between the two groups. Based on the modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor(mRECIST) criteria and imaging manifestations the short-term therapeutic efficacy was evaluated. **Results** No statistically significant differences in baseline characteristics existed between the two groups( $P>0.05$  in all). Successful TACE procedure was accomplished in all patients, no serious or surgery-related death occurred. Except for serum albumin(ALB), the differences in pre-TACE and post-TACE total bilirubin(TBIL), aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), white blood cell(WBC), red blood cell(RBC) and platelet(PLT) levels between the two groups were not statistically significant( $P>0.05$ ). The differences in the incidences of post-TACE one-week adverse reactions such as abdominal pain, fever, nausea, vomiting, etc., and in the post-TACE 6-month tumor response rates between the two groups were not statistically significant( $P>0.05$ ). **Conclusion** Regardless of having a previous TIPS treatment, TACE remains a safe and effective therapy for HCC patients. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 1052-1056)

**【Key words】** transjugular intrahepatic portosystemic shunt; transcatheter arterial chemoembolization; hepatocellular carcinoma; curative effect

目前肝细胞癌(HCC)发病率和病死率在全球范围内居高不下,我国人群发病大多与乙型肝炎相关<sup>[1]</sup>。HCC患者常伴发门静脉高压,确诊时可手术切除者不超过30%<sup>[2]</sup>。经导管动脉化疗栓塞术(TACE)是无法手术切除患者首选术式,成为连接肝切除和肝移植前降级、降期的“桥梁”及联合消融的治愈性治疗<sup>[3]</sup>。经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt,TIPS)广泛应用于门静脉高压及其并发症治疗<sup>[4]</sup>。临幊上对HCC伴门静脉高压患者,大多仅针对肝癌进行治疗,对门静脉高压并发症常予内科保守治疗。TIPS处理门静脉高压联合TACE治疗HCC目前已有临床报道。但TIPS术后门静脉血分流至体循环会降低门静脉对肝组织的灌注,以致出现肝功能减退甚至衰竭<sup>[5]</sup>,而TIPS治疗后行TACE治疗会部分阻断肝肿瘤血供,可能有导致双重血供减少、发生肝功能不全风险,使不良事件发生率增加,因此TACE在TIPS术后患者中应用需谨慎<sup>[6]</sup>。本研究旨在探讨TIPS术后患者TACE治疗HCC的安全性和近期临床效果。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析2014年8月至2019年6月在徐州医科大学附属医院接受TACE治疗的HCC患者临床资料。纳入标准:①符合《原发性肝癌诊疗规范(2019版)》原发性肝癌诊断标准,典型特征和穿刺

病理诊断为HCC,且无手术切除指征或拒绝手术切除;②接受TACE治疗;③TACE术前未经抗肿瘤治疗、术后未经TACE以外抗肿瘤治疗;④巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期A、B或C期;⑤Child-Pugh分级A或B级;⑥美国东部肿瘤研究协作组(ECOG)评分0~2分。排除标准:①恶病质或全身多脏器衰竭;②严重肝功能不全;③肝内动脉-门静脉瘘;④伴有无法控制的严重感染;⑤肿瘤伴远处转移,估计生存时间<3个月;⑥凝血功能障碍;⑦终末期肝病模型评分>18分,Child-Turcotte-Pugh(CTP)评分>13分;⑧失访或资料不全。本研究获得医院伦理委员会批准,所有患者均签署手术知情同意书。最终共纳入41例患者,其中20例TACE术前有过TIPS治疗(观察组),21例TACE术前无TIPS治疗(对照组)。

### 1.2 TACE术

患者仰卧位,常规双侧腹股沟消毒,右腹股沟2%利多卡因局部麻醉;改良Seldinger技术穿刺右股动脉,成功后短导丝导引下置入4F导管鞘,送入4F RH导管选择性送入腹腔干和肠系膜上动脉行造影,观察肿瘤位置、大小、数目、血供等情况;微导丝导引下同轴送入3F微导管超选择送至肿瘤供血动脉,再次造影明确诊断;经导管灌注5%葡萄糖注射液(50mL)+雷替曲塞(2mg),透视下缓慢推注碘化油乳剂(超液化碘油10~20mL、利多卡因2mL、盐酸吡柔比星40mg)适量;透视下

观察碘化油沉积情况,若在瘤灶内沉积良好、肿瘤染色未明显显示、肿瘤动脉分支血流淤滞,视栓塞成功。

术后常规予以保肝、护胃、止吐、镇痛等支持治疗。根据患者情况予以抗感染治疗,针对栓塞后综合征(发热、疼痛、恶心、呕吐等)积极对症处理。

### 1.3 观察指标

记录患者术前 1 周,术后 1、4 周血清白蛋白(ALB)、总胆红素(TBil)、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血小板(PLT)等实验室数据,通过比较两组间肝功能、血常规,术后不良反应、并发症和严重不良事件发生评价安全性。分析患者术前 1 个月,术后 1、3、6 个月超声造影/腹部增强 CT/MRI 等检查,根据改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)<sup>[7]</sup>评价术后近期疗效。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件分析数据。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料以例数(%)表示。组间均数比较用独立样本 *t* 检验,组间率比较用卡方检验或 Fisher 确切概率法,等级资料用 Mann-Whitney *U* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组患者基线特征比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。观察组患者 TIPS 治疗在 TACE 术前 2 年内实施,中位时间 150(92~209) d,其中 7 例患者因急性食管-胃曲张静脉破裂大出血内科药物联合内镜治疗后仍有活动性出血接受挽救性 TIPS,9 例因反复食管-胃曲张静脉破裂出血出现呕血、黑便内科药物联合内镜治疗控制后接受 TIPS 预防再出血,2 例为预防曲张静脉破裂出血接受 TIPS,2 例因顽固性腹水保守治疗效果不佳接受 TIPS。观察组患者 TACE 术前 1 个月内腹部 CT 增强或多普勒超声检查证实支架内血流通畅。

两组患者 TACE 术均获成功,无手术相关死亡。术后 1 周 ALT、AST、TBil 均不同程度升高,ALB 下降,术后 1 个月时基本恢复至基线水平。两组间术前、术后 1 周 WBC、RBC、PLT、ALT、AST、TBil 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),ALB 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2、3;术后腹痛、发热、恶心、呕吐发生率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 4;均未出现肿瘤破裂出血、肝脓肿、胆汁瘤、消化道出血、肝衰竭、骨髓抑制等并发症。术后 1 个月观察组 2

表 1 两组患者基线特征比较

参数	观察组(n=20)	对照组(n=21)	P 值
性别/n(%)			1.000
男	17(85)	17(81)	
女	3(15)	4(19)	
年龄/岁	59.2±7.9	58.3±7.5	0.721
病因/n(%)			0.891
乙型肝炎病毒	16(80)	17(81)	
丙型肝炎病毒	3(15)	2(9.5)	
其他	1(5)	2(9.5)	
Child-Pugh 分级/n(%)			0.086
A 级	9(45)	15(71)	
B 级	11(55)	6(29)	
靶肿瘤直径/cm	2.8±1.1	3.3±1.3	0.106
肿瘤数/n(%)			0.262
1 枚	13(65)	10(48)	
≥2 枚	7(35)	11(52)	
BCCLC 分期/n(%)			0.894
A 期	8(40)	7(33)	
B 期	10(50)	12(57)	
C 期	2(10)	2(10)	

表 2 两组患者术前 1 周肝功能、血常规检查对比  $\bar{x} \pm s$

参数	观察组(n=20)	对照组(n=21)	P 值
ALT/(U/L)	31.5±12.8	36.5±19.4	0.337
AST/(U/L)	44.5±18.6	41.9±10.0	0.586
TBil/(μmol/L)	25.2±6.70	21.1±7.2	0.072
ALB/(g/L)	32.6±2.6	39.7±5.5	<0.001
WBC/(×10 <sup>9</sup> /L)	4.2±1.3	3.9±0.8	0.177
RBC/(×10 <sup>12</sup> /L)	3.9±0.7	4.1±0.6	0.301
PLT/(×10 <sup>9</sup> /L)	119.1±45.8	122.5±49.1	0.269

表 3 两组患者术后 1 周肝功能、血常规检查对比  $\bar{x} \pm s$

参数	观察组(n=20)	对照组(n=21)	P 值
ALT/(U/L)	77.9±23.7	74.7±14.2	0.474
AST/(U/L)	89.4±23.7	83.1±16.4	0.333
TBil/(μmol/L)	33.7±8.6	30.4±10.6	0.270
ALB/(g/L)	32.1±2.7	38.1±4.5	<0.001
WBC/(×10 <sup>9</sup> /L)	4.8±2.0	5.5±2.0	0.245
RBC/(×10 <sup>12</sup> /L)	3.7±0.5	4.0±0.5	0.058
PLT/(×10 <sup>9</sup> /L)	94.6±37.5	100.2±42.4	0.655

表 4 两组患者术后不良反应发生对比 n(%)

不良反应	观察组(n=20)	对照组(n=21)	P 值
腹痛	12(60)	11(52)	0.623
轻度	5(25)	4(19)	0.850
中重度	7(35)	7(33)	
发热	8(40)	8(38)	0.901
低热	4(20)	3(14)	0.988
中热	3(15)	4(19)	
高热	1(5)	1(5)	
恶心、呕吐	10(50)	8(38)	0.443

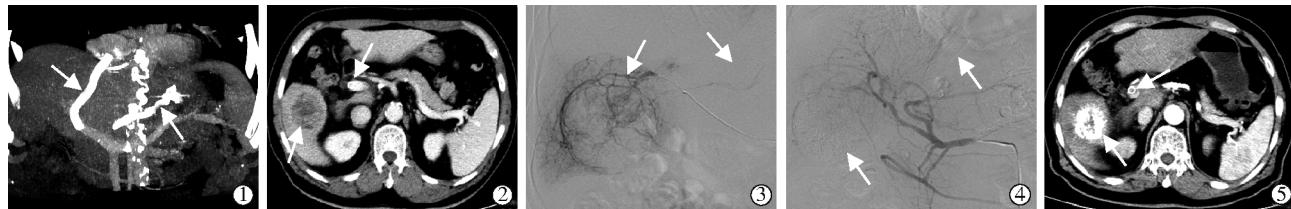
例患者出现 3 级以上严重不良事件,其中 1 例出现肝性脑病,1 例 TBil> 正常值上限 3 倍;对照组 1 例发生 3 级严重不良事件,TBil> 正常值上限 3 倍。术后 6 个月两组患者完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、

疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)、客观应答率(ORR)和疾病控制率(DCR)比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 5。观察组典型病例治疗影像见图 1。

表 5 两组患者术后 6 个月肿瘤反应率 n(%)

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组(n=20)	3(15)	8(40)	4(20)	5(25)	11(55)	15(75)
对照组(n=21)	4(19)	8(38)	5(24)	4(19)	12(57)	17(81)
P 值	1.000 <sup>a</sup>	0.901	1.000 <sup>a</sup>	0.934 <sup>a</sup>	0.749	0.934 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> 连续校正



患者男,64岁,因“呕血2 h”入院,乙型病毒性肝炎病史30余年;①曾接受TIPS+食管胃底曲张静脉栓塞术;②8个月后复查门静脉CTA示门静脉与下腔静脉间支架影,支架内血流通畅,肝右叶下段见53 mm×50 mm占位性病变;③DSA造影示肝右叶下段病灶呈“抱球征”;④TACE术后造影示肿瘤未见明显染色;⑤TACE术后3个月上腹部增强CT示门静脉与下腔静脉间支架影,肝右叶下段致密碘化油沉积影

图 1 观察组典型病例 TIPS 术后 TACE 治疗 HCC 过程影像

察组;两组患者术后均未出现严重并发症,随访期间未出现死亡病例;TACE术后1个月内两组共有3例发生3级严重不良事件,但经对症处理后均恢复,证实HCC患者即使在TIPS术后接受TACE治疗也是安全有效的。

在我国,HCC发生发展大多缘于乙型病毒性肝炎肝硬化,与消化道出血或顽固性胸腹水相关<sup>[8-9]</sup>。既往研究表明TIPS联合射频消融(RFA)、TACE等治疗肝癌伴门静脉高压,不仅可降低门静脉压力,改善患者生活质量,且提高患者生存率<sup>[10-11]</sup>。周思佳等<sup>[12]</sup>研究报道TIPS联合TACE治疗50例原发性肝癌伴肝硬化门静脉高压患者的安全性和有效性,结果显示该治疗可安全有效地控制肿瘤发展,减少甚至消除门静脉高压症候群,提高患者生活质量和生存率。然而有文献报道,门静脉高压患者TIPS治疗后门静脉血流灌注减少,有导致肝功能不全发生风险<sup>[13]</sup>。因此,对食管-胃底曲张静脉破裂出血、顽固性胸腹水经TIPS治疗后门静脉分流改变了肝脏双重血供,随后出现HCC患者,并不适合行TACE术。Kuo等<sup>[6]</sup>对比研究10例有过TIPS治疗与23例无TIPS治疗的HCC患者接受TACE术效果,结果显示前者CR和ORR明显低于后者( $P<0.05$ )。但Ruohoniemi等<sup>[14]</sup>研究结果表明,两组患者间CR和ORR差异较小,白蛋白-胆红素(ALBI)评分、终末期肝病模型(MELD)评分变化情况和严重不良事件发生率差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),50例患

### 3 讨论

本研究观察组患者除ALB外,基线特征与对照组基本一致。观察组ALB较低可能由该组患者肝硬化失代偿病史均较长所致。进一步统计分析结果显示两组患者术后不良反应发生率相当,虽然大多数患者术后出现栓塞后综合征,但经对症支持治疗后均得到恢复,且术后6个月疾病控制率和客观缓解率差异均无统计学意义,但对照组总体疗效优于观

者中仅1例出现3级以上严重不良事件,证实TIPS术后TACE治疗HCC安全有效。本研究结果与该研究基本一致。Kohi等<sup>[15]</sup>对比分析10例TIPS术后TACE治疗HCC患者和148例仅TACE治疗HCC患者,结果发现前者严重不良事件发生率接近后者2倍,这与本研究结果存在差异,这可能是由于栓塞材料选择不一致,评估时排除了暂时性和主观性严重不良事件。此外,与Ruohoniemi等<sup>[14]</sup>研究对比,本研究观察组CR、ORR较低,肝功能不全发生比例较高,造成这种差异的原因之一可能是该研究50例患者中有12例接受载药微球联合化疗药物栓塞。有研究表明载药微球作为一种新型栓塞材料,可降低全身化疗药物浓度、提高局部肿瘤药物浓度、延长药物作用时间、提高肿瘤反应率,进而降低肿瘤复发率、延长患者生存期,粒径100~300 μm载药微球不易进入正常肝脏终末小动脉(内径20~50 μm)和肝窦(宽7~15 μm),可避免异位栓塞加重肝功能损伤<sup>[16-17]</sup>。

综上所述,尽管TIPS治疗后HCC患者肝功能基线较差,TACE治疗仍安全有效。但本研究也有一定局限性,如仅为回顾性研究,可能存在一定的选择性偏倚和混杂因素;样本量较小;对照组通过性别、年龄和肿瘤大小匹配,缺乏随机性;随访时间较短,仅评价近期疗效,未分析总体生存率。有待于今后行大样本、多中心、前瞻性随机对照试验研究进一步评价。

## [参考文献]

- [1] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2019, 394:1145-1158.
- [2] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2018, 67:358-380.
- [3] 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, 67:92-99.
- [4] Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding[J]. N Engl J Med, 2010, 362:2370-2379.
- [5] 吴晶晶, 李迎春, 孙勇, 等. TIPS 术后肝脏灌注指标的变化及临床意义[J]. 中国临床医学影像杂志, 2015, 26:217-219.
- [6] Kuo YC, Kohi MP, Naeger DM, et al. Efficacy of TACE in TIPS patients: comparison of treatment response to chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with and without a transjugular intrahepatic portosystemic shunt [J]. Cardiovasc Interv Radiol, 2013, 36:1336-1343.
- [7] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST(mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30:52-60.
- [8] Li Y, Zhang Z, Shi J, et al. Risk factors for naturally-occurring early-onset hepatocellular carcinoma in patients with HBV-associated liver cirrhosis in China[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8:1205-1212.
- [9] Galati G, De Vincentis A, Ripetti V, et al. Haemorrhoidal disease in severe portal hypertension: a combined approach with transjugular intrahepatic portosystemic shunt(TIPS) and transanal haemorrhoidal dearterialization(THD)[J]. Arch Med Sci, 2014, 10:195-196.
- [10] Qiu B, Zhao MF, Yue ZD, et al. Combined transjugular intrahepatic portosystemic shunt and other interventions for hepatocellular carcinoma with portal hypertension[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21:12439-12447.
- [11] 侯昌龙, 许军, 秦汉林, 等. 经颈静脉肝内门体分流术联合介入治疗肝癌伴门静脉高压症的疗效[J]. 中华消化杂志, 2020, 40:474-479.
- [12] 周思佳, 罗小平, 何明菊, 等. 肝癌合并肝硬化门脉高压症行TACE 联合 TIPS 治疗的安全性与疗效[J]. 重庆医学, 2017, 46:4958-4962.
- [13] Stankovic Z, Rossle M, Euringer W, et al. Effect of TIPS placement on portal and splanchnic arterial blood flow in 4-dimensional flow MRI[J]. Eur Radiol, 2015, 25:2634-2640.
- [14] Ruohoniemi DM, Taslakian B, Aaltonen EA, et al. Comparative analysis of safety and efficacy of transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma in patients with and without pre-existing transjugular intrahepatic portosystemic shunts [J]. J Vasc Interv Radiol, 2020, 31:409-415.
- [15] Kohi MP, Fidelman N, Naeger DM, et al. Hepatotoxicity after transarterial chemoembolization and transjugular intrahepatic portosystemic shunt: do two rights make a wrong? [J]. J Vasc Interv Radiol, 2013, 24:68-73.
- [16] 翟越, 赵卫, 潘文秋, 等. TACE 联合载药微球治疗肝癌的研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28:1211-1214.
- [17] Zhong C, Guo RP, Li JQ, et al. A randomized controlled trial of hepatectomy with adjuvant transcatheter arterial chemoembolization versus hepatectomy alone for stage IIIA hepatocellular carcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135:1437-1445.

(收稿日期:2020-09-08)

(本文编辑:边佶)