

·指南与共识 Guidelines and consensus·

肝细胞癌经动脉化疗栓塞抵抗及后续治疗
专家共识

中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会

【摘要】 经动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)是目前治疗肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)最常用方法之一。然而,重复进行无效的 TACE 治疗可能会加重肝功能损伤,影响患者预后。“TACE 抵抗(TACE failure/refractoriness)”这一概念,即是在此背景下为避免进行重复无效的 TACE 治疗而提出的。但已有的多个“TACE 抵抗”定义彼此间尚存在分歧,且均存在一定的局限性,对中国 HCC 人群是否适用也有待商榷。由中国医师协会介入医师分会(Chinese College of Interventionalists, CCI)成立的“TACE 抵抗”协作组结合现有的循证医学证据及国内专家意见,于 2021 年提出了符合中国临床实践的“TACE 抵抗”CCI 定义及专家共识。“TACE 抵抗”定义为:经过连续 3 次及以上规范化、精细化 TACE 治疗后,末次术后 1~3 个月内通过增强 CT/MRI 检查并基于 mRECIST 标准进行评估,若肝内靶病灶与首次 TACE 治疗前相比仍处于疾病进展状态,则为发生“TACE 抵抗”,须及时终止再次 TACE 而转换为其他治疗。本共识的发布旨在使“TACE 抵抗”概念更具科学性,从而更好地指导临床实践,进一步提高中国 HCC 患者 TACE 治疗受益率。

【关键词】 癌,肝细胞;栓塞,治疗性;经动脉化疗栓塞;抵抗;专家共识

中图分类号:R473.5 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2022)-11-1039-06

Expert consensus on the TACE failure/refractoriness and its subsequent therapies in treating patients with hepatocellular carcinoma *Clinical Guidelines Committee of Chinese College of Interventionalists*

Corresponding author: NI Caifang, E-mail: cjr.nicaifang@vip.163.com

【Abstract】 Transarterial chemoembolization (TACE) is the fundamental method for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). However, ineffective and repeated TACE procedures may aggravate the liver function damage and cause negative effect on long-term prognosis of HCC patients. The concept of “TACE resistance (TACE failure/refractoriness)” was proposed in this context in order to avoid repeated and ineffective TACE treatment. There are disagreements between the multiple definitions of “TACE failure/refractoriness” already proposed. All these definitions have some limitations, moreover, whether these definitions are applicable to the Chinese HCC population is also questionable. Referring to the existing evidence-based clinical achievements and domestic expert opinions, in 2021 the “TACE failure/refractoriness” Collaboration Group formed by Chinese College of Interventionalists (CCI) proposed the CCI definition and expert consensus of “TACE failure/refractoriness” in accordance with the clinical practice in China. The “TACE failure/refractoriness” is defined as follows: after three or more consecutive standardized and refined TACE treatments, the intrahepatic target lesion still remains in a disease progression state when compared with preoperative state which is evaluated by enhanced CT/MRI examination performed within 1-3 months after the last TACE procedure and is based on mRECIST criteria. At this point, TACE treatment must be promptly terminated and the patient should be treated with other therapies. This consensus aims to make the concept of “TACE failure/refractoriness” more scientific, and, thus, to better guide clinical practice and further improve the benefit rate of Chinese HCC patients receiving TACE treatment. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 1039-1044)

【Key words】 carcinoma, hepatocellular; embolization, therapeutic; transarterial chemoembolization; refractoriness; expert consensus

1 背景

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的恶性肿瘤之一,是我国目前第 4 位常见恶性肿瘤和第 2 位肿瘤致死病因^[1-2]。HCC 起病隐匿,超过 80% HCC 患者首诊时已处于中晚期,根治性切除率低,总体预后较差^[3-4]。经动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)是目前公认的 HCC 最常用治疗方法之一,巴塞罗那临床肝癌(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)指南推荐其为中期 HCC 标准治疗方式^[5-7],而我国《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》^[2]则推荐其适用于 Ib~IIIb 期 HCC 患者,其中对于 IIb、IIIa 期患者为首选治疗方法。TACE 治疗的主要理论依据是,HCC 为富血供肿瘤,其生长主要依赖于肝动脉供血,TACE 可取得显著疗效^[8-9]。然而,由于中晚期 HCC 患者异质性较大,并非所有患者均能从 TACE 治疗中获得满意效果;多次重复无效的 TACE 不仅不能控制肿瘤进展,还会加重肝功能损伤而影响患者预后。基于此,国外相关学会提出了“TACE 抵抗(TACE failure/refractoriness)”这一概念,旨在建立一个可及时终止再次 TACE 的标准,从而避免重复进行无效的 TACE 治疗,但对于“TACE 抵抗”的具体定义在各学会之间尚存在分歧^[10-12]。

目前,国际上已有的 3 种“TACE 抵抗”定义,包括:(1)日本肝病学会(The Japan Society of Hepatology, JSH)-肝癌研究组(LCSGJ)2014 定义^[10,13]: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,肝内靶病灶与首次 TACE 治疗前相比仍有 50%以上残存活性,或连续与上一次治疗前相比均出现肝内新发病灶;②出现血管侵犯或肝外转移;③术后肿瘤指标持续升高(即使有短暂下降)。(2)肝细胞癌介入治疗国际专家组(Expert Panel Opinion on Interventions in Hepatocellular Carcinoma, EPOIHCC)定义^[11]:6 个月内靶病灶经 3 次及以上 TACE 治疗后无效(即病灶处于稳定期或进展期)。(3)欧洲专家定义^[12]:需视 TACE 目的确定,如果 TACE 作为姑息性疗法,病灶处于稳定状态,即可视为 TACE 治疗有效;如果 TACE 在某些情况下作为治愈性手段,稳定状态则应视为发生“TACE 抵抗”。其中,以 2014 年日本 JSH-LCSGJ 提出的“TACE 抵抗”定义在临床实践及科学研究中应用最为广泛^[14-18]。

然而,上述“TACE 抵抗”相关定义,尤其是 JSH-LCSGJ 2014 定义与中国的临床实践和中国介入医

师的观念存在显著差异,并且这些定义也缺乏充分的循证医学证据支持。事实上,日本肝病学会仅将 JSH-LCSGJ 2014 定义作为“低等级”进行推荐^[19]。相较于西方国家及日本,中国 HCC 人群首诊时多已处于中晚期,接受 TACE 治疗前普遍具有更高的肿瘤负荷。因此,基于国外专家的认识及有限的临床证据制定的“TACE 抵抗”定义,能否精准地指导中国 HCC 人群的 TACE 治疗仍有待商榷^[20-22]。

中国医师协会介入医师分会(Chinese College of Interventionalists, CCI)于 2020 年进行了一项针对“TACE 抵抗”概念及 TACE 应用前景的调查性研究,共有 257 名临床医师(均为具有 10 年以上 HCC 诊疗经验的高级职称专家)参加了此项调查。高达 74.3%(191/257)被调查者认为“TACE 抵抗”概念具有科学意义和临床价值,其中有 46.1%(88/191)被调查者在“TACE 抵抗”(JSH-LCSGJ 2014 定义)发生后选择了包含 TACE 的联合治疗作为后续治疗方法。将近一半($n=121$, 47.1%)被调查者不认同“肝内新发病灶应视为发生 TACE 抵抗”,29.2%($n=75$)被调查者认同连续 3 次 TACE 后靶病灶仍进展可视为“TACE 抵抗”。大多数被调查者认为,对于经 TACE 治疗后出现门静脉癌栓($n=242$, 94.2%)或肝外转移($n=253$, 98.4%)而肝功能良好患者,应继续进行 TACE 治疗以控制肝内病变。高达 91.4%(235/257)被调查者并不认同现有的“TACE 抵抗”定义,因此有必要确定真正符合中国 HCC 患者 TACE 治疗临床实际的“TACE 抵抗”定义^[23]。

基于上述情况,由 CCI 成立的中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会“TACE 抵抗”协作组(以下简称“协作组”)结合现有的循证医学证据、问卷调查结果及国内专家意见,提出了“TACE 抵抗”CCI 定义及相关共识,并于 2021 年 7 月 17 日组织召开了《“TACE 抵抗”CCI 专家共识》专项研讨会(以下简称“研讨会”),共有 31 位具有高级职称且从事 HCC 诊疗工作 15 年以上专家参会。31 位专家均来自三级甲等教学医院,所在科室月平均诊治 HCC 均在 50 例次以上。与会专家对“TACE 抵抗”CCI 定义和国际上现有的其他定义进行了充分细致的讨论与比较,一致认为“TACE 抵抗”CCI 定义具有较强的合理性,是目前最适合中国 HCC 人群及时终止再次 TACE 治疗的评判标准;同时也一致赞同由协作组提出的“TACE 抵抗”共识。本次 CCI “TACE 抵抗”专家共识的制定,旨在使“TACE 抵抗”概念更具科学性,从而更好地指导临床实践,进一

步提高中国 HCC 患者 TACE 治疗的受益率。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>)。

2 CCI“TACE 抵抗”专家共识

共识 1 “TACE 抵抗”定义:经过连续 3 次及以上规范化、精细化 TACE 治疗后,末次术后 1~3 个月内通过增强 CT/MRI 检查并基于 mRECIST 标准进行评估,若肝内靶病灶与首次 TACE 治疗前相比仍处于疾病进展(progression disease, PD)状态,则为发生“TACE 抵抗”,须及时终止再次 TACE 而转换为其他治疗。

共识 2 在中国,TACE 是不可切除 HCC 患者肝内病灶的有效而常用的治疗手段,一般为姑息性治疗;在肿瘤负荷较小、血供较为单一及超选择插管完全性栓塞等情况下,可以取得根治性效果(证据质量 II b,推荐强度 B)。

2014 年一项针对全球 HCC 人群治疗现状的调查性研究证实,TACE 是亚太地区 BCLC B 期和 C 期 HCC 患者最常使用的治疗方式^[24]。与欧美及日本等西方国家不同,中国 HCC 患者大部分都有乙型肝炎病毒感染和/或肝硬化背景,肿瘤负荷大,且分期相对较晚,因此 TACE 在中国主要是作为一种姑息性治疗手段应用于 HCC 患者^[24-25]。

多项研究结果表明,对于肿瘤负荷较小、血供较为单一且容易实现超选择插管的 HCC 患者,TACE 可以取得根治性疗效^[26-28]。

共识 3 “TACE 抵抗”客观存在,具有重要临床意义,但需要严谨定义和科学论证,以避免主观因素降低 TACE 在 HCC 治疗中的实际作用,导致患者利益受损(证据质量 II b,推荐强度 B)。

如前所述,在 CCI 发起的“TACE 抵抗”概念及 TACE 应用前景的调查性研究中,大多数医师同意“TACE 抵抗”概念具有科学和临床意义,但国际上现有的定义均不符合中国 HCC 人群 TACE 治疗的临床实际^[23]。不合理甚至盲目地引入国外的“TACE 抵抗”定义并据此停止 TACE 治疗,可能会影响到 HCC 患者肝内病灶控制,进而影响其总体疗效^[22]。

共识 4 TACE 治疗后肝内出现新发病灶,不应认为是 PD,不能作为“TACE 抵抗”的评价标准,此时推荐继续进行 TACE 或同时联合其他治疗(局

部和/或系统治疗)(证据质量 I b,推荐强度 A)。

目前,国内外学者普遍认为肝内新发病灶是 HCC 自然病程演变的一部分,而不是疾病进展的表现^[15,29-30]。在 TACTICS 研究中,肝内出现新发病灶已不再被定义为 PD,患者仍可以继续接受 TACE 治疗或 TACE 联合索拉非尼治疗,而这点也被研究者认为是 TACE 联合索拉非尼治疗效果满意的主要原因之一^[15]。

共识 5 TACE 治疗后出现血管侵犯和/或肝外转移,不能作为 TACE 抵抗的评价标准;TACE 抵抗概念应针对肝内靶病灶,如果靶病灶有效,即使出现血管侵犯和/或肝外转移,只要没有 TACE 治疗禁忌证,其推荐的治疗方式为 TACE 联合其他治疗(系统和其他/或其他局部治疗)(证据质量 II b,推荐强度 B)。

目前,多项研究证实 TACE 治疗后出现血管侵犯/肝外转移时,继续 TACE 联合系统治疗仍能取得满意疗效^[31-32]。中国学者研究表明,¹²⁵I 粒子近程放疗可较好地控制门静脉癌栓进展,联合 TACE 治疗可显著改善 HCC 患者生存预后^[33-34]。对于门静脉分支癌栓,可采取经皮癌栓内 ¹²⁵I 粒子直接植入术,或门静脉分支内 ¹²⁵I 粒子条植入术进行治疗^[33-34];而对于主干癌栓,则可应用门静脉内 ¹²⁵I 粒子支架、¹²⁵I 粒子条支架或 ¹²⁵I 粒子螺旋系统植入术进行治疗^[35-38]。

共识 6 目前没有明确证据表明 HCC 相关肿瘤指标与“TACE 抵抗”存在明显的相关性,值得进一步开展相关临床研究验证其在“TACE 抵抗”中的应用价值(证据质量 II b,推荐强度 B)。

HCC 特异性肿瘤指标如甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、异常凝血酶原(protein induced by vitamin K absence II, PIVKA-II)等,目前已广泛应用于 HCC 诊断、疗效监测,TACE 术后此类指标升高也是肿瘤复发或进展的独立风险因素^[39]。然而,肿瘤指标变化不能完全代替影像学检查评估肿瘤治疗应答^[6,40]。有研究表明,对于术后肿瘤指标持续升高患者,仍可能从 TACE 治疗中获益^[41-42]。

共识 7 TACE 治疗必须达到规范化与精细化(即精细 TACE),具体操作技术说明可参见《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)》^[43](证据质量 II b,推荐强度 A)。

精细 TACE 主要指依据患者具体情况确立合理的治疗目标,精心策划准备、精细实施,术后密切随访,做到全程管理^[44]。精细 TACE 贯穿了 TACE 人群选择、治疗目标确立、TACE 种类预选、术中规范化与精细化操作、围手术期管理、患者舒适度关注、

术后随访等全程管理。

共识 8 由于中国 HCC 患者首次确诊时其肿瘤负荷普遍较大, six-and-twelve 评分模型相较于其他标准如 up-to-seven 标准等, 更适合中国中期 HCC 人群分层(证据质量 IIb, 推荐强度 B)。

如前所述, 中国 HCC 患者大部分都有乙型肝炎病毒感染和/或肝硬化背景, 肿瘤负荷大, 且分期相对较晚, 首诊时中位肿瘤直径即已达到 6.5~6.7 cm^[24]。因此, 西方国家应用的诸如 up-to-seven 标准无法准确有效地应用于中国 HCC 人群诊疗分层^[45]。在此背景下, 中国学者开展了全国多中心研究, 开发出更适合中国 HCC 患者 TACE 治疗预后分层的 six-and-twelve 模型, 目前该模型已在临床上逐步应用及推广^[46]。

共识 9 除了“TACE 抵抗”概念, 还应关注“TACE 不适合”概念, 即在出现下列情况后不再适合继续进行 TACE 治疗: ①因肝动脉闭塞导致无法插管; ②肝功能严重受损(Child-Pugh C 级、严重黄疸、肝性脑病、难治性腹腔积液或肝肾综合征); ③ ECOG 评分 > 2 分; ④弥漫性肝动脉-门静脉瘘或肝动脉-肝静脉瘘(证据质量 IIb, 推荐强度 A)。

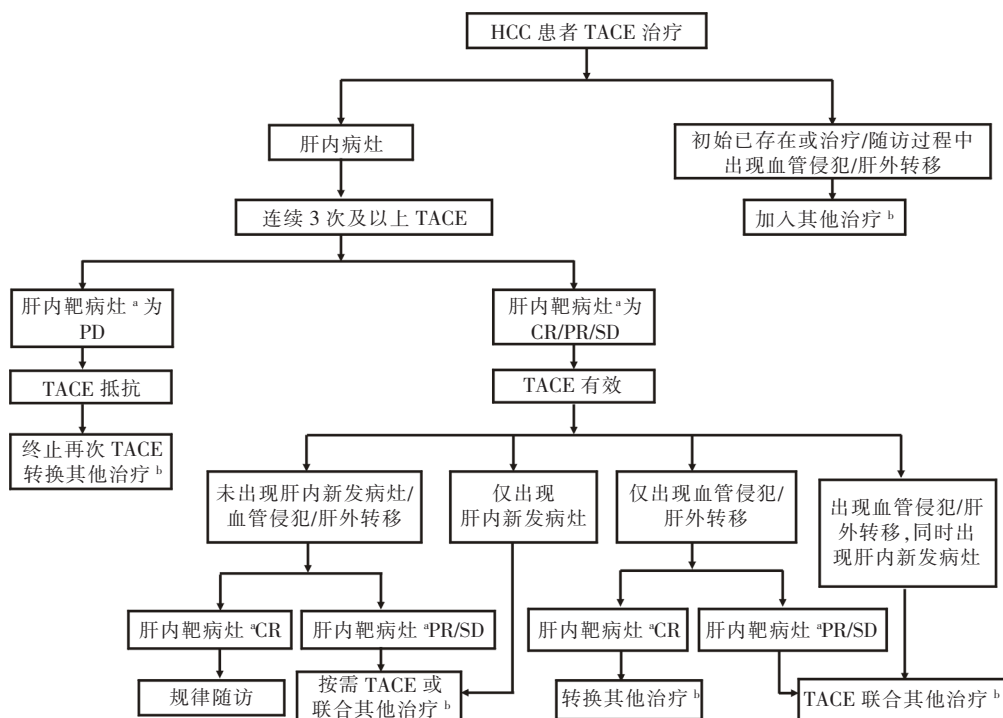
3 连续 3 次及以上 TACE 后疗效评估与治疗策略

基于上述 CCI“TACE 抵抗”定义及相关专家共识, 协作组将连续 3 次及以上 TACE 治疗后的疗效分为“TACE 抵抗”与“TACE 有效”两种。同时, 简要地提出了更加符合中国临床实际的 TACE 治疗策略(图 1)。

行 TACE 治疗的 HCC 患者, 可分两种情况, 其一仅有肝内病灶, 其二同时存在肝内病灶及血管侵犯/肝外转移(血管侵犯/肝外转移既可以是初始存在, 也可以是在治疗/随访过程中新发), 此时需加入其他治疗(包括系统治疗、其他局部治疗, 或系统治疗联合其他局部治疗, 下同)。

当患者接受连续 3 次及以上规范化、精细化 TACE 治疗后, 若肝内靶病灶(包括初始病灶以及第 1、2 次 TACE 后新发病灶)仍处于 PD 状态, 则应判断为“TACE 抵抗”, 需终止再次 TACE 而转换为其他治疗。

当患者接受连续 3 次及以上规范化、精细化 TACE 治疗后, 若肝内靶病灶(包括初始病灶以及第 1、2 次 TACE 后新发病灶)处于完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)或稳定期(stable disease, SD)状态, 则应判断为“TACE



* 肝内靶病灶, 包括初始病灶以及第 1、2 次 TACE 治疗后新发病灶; ^b 其他治疗, 包括系统治疗如靶向治疗、免疫检查点抑制剂治疗等, 其他局部治疗如药物洗脱微球 TACE(DEV-TACE)、经肝动脉灌注化疗(HAIC)、经动脉放射栓塞(TARE)、靶向肿瘤内乳酸阴离子和氢离子 TACE(TILA-TACE)、消融术、¹²⁵I 粒子植入术、粒子支架植入术、粒子条支架植入术、粒子螺旋系统植入术等, 或系统治疗联合其他局部治疗

图 1 连续 3 次及以上 TACE 后疗效评估与治疗策略

有效”,后继治疗方式则需根据具体情况而定:

①当未出现肝内新发病灶、血管侵犯或肝外转移中的任何一种情况时,若肝内靶病灶为 CR,可规律随访;若肝内靶病灶为 PR 或 SD,则按需 TACE 或联合其他治疗。

②若仅出现肝内新发病灶时,则按需 TACE 或联合其他治疗。

③若仅出现血管侵犯和/或肝外转移时,则当肝内靶病灶为 CR,可转换为其他治疗;当肝内靶病灶为 PR 或 SD,则应行按需 TACE,且联合其他治疗。

④若出现血管侵犯和/或肝外转移,同时又出现肝内新发病灶时,则应行按需 TACE,且联合其他治疗。

[本共识编委会委员(按姓氏汉语拼音排序):陈晓明(广东省人民医院)、段峰(解放军总医院第一医学中心)、范卫君(中山大学肿瘤防治中心影像与微创介入中心)、范勇(天津医科大学总医院)、高飞(中山大学肿瘤防治中心)、韩国宏(西安国际医学中心医院消化病医院)、黄明(云南省肿瘤医院)、纪建松(丽水市中心医院)、贾中芝(南京医科大学附属常州第二人民医院)、黎海亮(郑州大学附属肿瘤医院)、李家平(中山大学附属第一医院)、李肖(中国医学科学院肿瘤医院)、李智岗(河北医科大学第四医院)、刘瑞宝(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)、吕维富(中国科学技术大学附属第一医院)、倪才方(苏州大学附属第一医院)、邵国良(浙江省肿瘤医院)、邵海波(中国医科大学附属第一医院)、孙军辉(浙江大学医学院附属第一医院)、王华明(航天中心医院)、王万胜(苏州大学附属第一医院)、王忠敏(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、许健(东部战区总医院)、颜志平(复旦大学附属中山医院)、尹国文(江苏省肿瘤医院)、仲斌演(苏州大学附属第一医院)、朱海东(东南大学附属中大医院)、朱晓黎(苏州大学附属第一医院)、朱旭(北京大学肿瘤医院)。执笔:仲斌演、王万胜、朱海东。校正:王万胜]

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

志 谢 感谢苏州大学附属第一医院介入科张申博士在本共识起草过程中提供的文献搜索及整理等方面的帮助

[参 考 文 献]

[1] 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: 209-249.

[2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 21:288-303.

[3] Villanueva A. Hepatocellular carcinoma [J]. N Engl J Med, 2019, 380:1450-1462.

[4] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7:6.

[5] Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma:2018 practice guidance by the American association for the study of liver diseases[J]. Hepatology, 2018, 68: 723-750.

[6] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines; management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69:182-236.

[7] Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation; the 2022 update[J]. J Hepatol, 2022, 76: 681-693.

[8] Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2002, 359: 1734-1739.

[9] Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2002, 35: 1164-1171.

[10] 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.

[11] Cheng AL, Amarapurkar D, Chao Y, et al. Re-evaluating transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: consensus recommendations and review by an International Expert Panel[J]. Liver Int, 2014, 34: 174-183.

[12] Raoul JL, Gilibert M, Piana G. How to define transarterial chemoembolization failure or refractoriness: a European perspective[J]. Liver Cancer, 2014, 3: 119-124.

[13] Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: JSH consensus statements and recommendations 2021 update[J]. Liver Cancer, 2021, 10: 181-223.

[14] Arizumi T, Ueshima K, Minami T, et al. Effectiveness of sorafenib in patients with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) refractory and Intermediate-stage hepatocellular carcinoma [J]. Liver Cancer, 2015, 4: 253-262.

[15] 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: 1492-1501.

[16] Chen S, Shi M, Shen L, et al. Microwave ablation versus sorafenib for intermediate-stage hepatocellular carcinoma with transcatheter arterial chemoembolization refractoriness: a propensity score matching analysis[J]. Int J Hyperthermia, 2020, 37: 384-391.

[17] Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, et al. Efficacy of sorafenib in intermediate-stage hepatocellular carcinoma patients refractory to transarterial chemoembolization[J]. Oncology, 2014, 87: 330-341.

[18] Arizumi T, Minami T, Chishina H, et al. Time to transcatheter arterial chemoembolization refractoriness in patients with

- hepatocellular carcinoma in Kinki criteria stages B1 and B2[J]. Dig Dis, 2017, 35:589-597.
- [19] Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the Japan Society of Hepatology 2017(4th JSH - HCC guidelines) 2019 update[J]. Hepatol Res, 2019, 49:1109-1113.
- [20] Chen S, Peng Z, Zhang Y, et al. Lack of response to transarterial chemoembolization for intermediate - stage hepatocellular carcinoma; abandon or repeat?[J]. Radiology, 2021, 298: 680-692.
- [21] 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, 26:1063-1067.
- [22] Zhang S, Zhong BY, Zhang L, et al. Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: a scientific concept or pseudo-proposition[J]. World J Gastrointest Surg, 2022, 14: 528-537.
- [23] Zhong BY, Wang WS, Zhang S, et al. Re-evaluating transarterial chemoembolization failure/refractoriness: a survey by Chinese College of Interventionalists[J]. J Clin Transl Hepatol, 2021, 9: 521-527.
- [24] 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: 2155-2166.
- [25] 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: 59-68.
- [26] Miyayama S, Yamashiro M, Ikeda R, et al. Efficacy of superselective conventional transarterial chemoembolization using guidance software for hepatocellular carcinoma within three lesions smaller than 3 cm[J]. Cancers(Basel), 2021, 13: 6370.
- [27] Miyayama S, Yamashiro M, Ikuno M, et al. Ultrasensitive transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma guided by automated tumor - feeders detection software: technical success and short-term tumor response[J]. Abdom Imaging, 2014, 39: 645-656.
- [28] Miyayama S, Mitsui T, Zen Y, et al. Histopathological findings after ultrasensitive transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Res, 2009, 39: 374-381.
- [29] Kudo M. Proposal of primary endpoints for TACE combination trials with systemic therapy: lessons learned from 5 negative trials and the positive TACTICS trial[J]. Liver Cancer, 2018, 7: 225-234.
- [30] Masatoshi K, Ueshima K, Kubo S, et al. Response evaluation criteria in cancer of the liver(RECIST 2015 revised version)[J]. Kanzo, 2015, 56: 116-121.
- [31] Ding X, Sun W, Li W, et al. Transarterial chemoembolization plus lenvatinib versus transarterial chemoembolization plus sorafenib as first-line treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a prospective randomized study[J]. Cancer, 2021, 127: 3782-3793.
- [32] Zhang S, Wang WS, Zhong BY, et al. Subsequent treatment after transarterial chemoembolization failure/refractoriness: a review based on published evidence[J]. J Clin Transl Hepatol, 2022, 10: 740-747.
- [33] Huang M, Lin Q, Wang H, et al. Survival benefit of chemoembolization plus Iodine125 seed implantation in unresectable hepatitis B - related hepatocellular carcinoma with PVTT: a retrospective matched cohort study[J]. Eur Radiol, 2016, 26: 3428-3436.
- [34] Zhang ZH, Zhang W, Gu JY, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with tumor thrombus with the use of iodine-125 seed strand implantation and transarterial chemoembolization: a propensity-score analysis [J]. J Vasc Interv Radiol, 2018, 29: 1085-1093.
- [35] 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: 786-794.e3.
- [36] Wang W, Wang C, Shen J, et al. Integrated I - 125 Seed implantation combined with transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2021, 44: 1570-1578.
- [37] 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: 185-195.
- [38] Wang W, Shen J, Wang C, et al. Safety and feasibility of helical I-125 seed implants combined with transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinomas with main portal vein tumor thrombus[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2019, 42: 1420-1428.
- [39] Kang SH, Do YK, Soung MJ, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma with different sets of serum AFP and PIVKA-II levels[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012, 24: 849-856.
- [40] Park H, Park JY. Clinical significance of AFP and PIVKA - II responses for monitoring treatment outcomes and predicting prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013:310427.
- [41] Wang E, Liu L, Xia D, et al. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with extrahepatic spread: prognostic determinants and appropriate candidates[J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28:956-962.
- [42] Wattanasatesiri T, Kim HC, Choi JW, et al. Cone-beam CT-guided chemoembolization in patients with complete response after previous chemoembolization but subsequent elevated α -fetoprotein without overt hepatocellular carcinoma[J]. J Vasc Interv Radiol, 2019, 30: 1273-1280.
- [43] 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, 101:1848-1862.
- [44] 张雯, 周永杰, 颜志平. 再论精细 TACE[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30:971-975.
- [45] Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis [J]. Lancet Oncol, 2009, 10: 35-43.
- [46] 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: 893-903.

(收稿日期:2022-08-29)

(本文编辑:边 皓)