doi:10.11659/jjssx.07E018028

·临床研究·

靶向肿瘤内高乳酸环境经肝动脉化疗栓塞术治疗肝细胞癌的临床观察

李 骏[1],宫希军[2],徐 璐[1],曹 明[1],杜临安[1] (1.安徽医科大学第二附属医院介入治疗中心,安徽 合肥 230601;2.安徽医科大学第二附属医院放射科,安徽 合肥 230601)

[摘 要] **目的** 探讨靶向肿瘤内高乳酸环境肝动脉化疗栓塞术(TILA-TACE)治疗不可切除肝细胞癌的疗效。**方法** 回顾性分析我院2015年7月至2016年9月收治的60例肝细胞癌(HCC)患者的临床资料,按治疗方法的不同分为TILA-TACE组和TACE组,TACE组30例患者单纯行TACE治疗;TILA-TACE组30例患者在行TACE治疗的同时灌注碳酸氢钠。比较2组患者的临床疗效、安全性及术后12个月的生存率。**结果** TILA-TACE组疾病控制率为86.67%,高于TACE组的56.67%,2组比较差异具有统计学意义($P<0.05$);TILA-TACE组术后12个月生存率为80.00%,高于TACE组的53.33%,2组比较差异具有统计学意义($P<0.05$);2组治疗相关不良反应差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 靶向肿瘤内高乳酸环境经肝动脉化疗栓塞术治疗不可切除肝癌疗效肯定,安全可靠。

[关键词] TILA-TACE;肝细胞癌;高乳酸环境;碳酸氢钠
[中图分类号] R657.3 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-07-06

Clinical observation of TILA-TACE and TACE in treatment of unresectable hepatocellular carcinoma

LI Jun[1],GONG Xi-jun[2],XU Lu[1],CAO Ming[1],DU Lin-an[1] (1.Interventional Therapy Center,Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University,Hefei Anhui 230601,China;2.Department of Radiology,Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University,Hefei Anhui 230601,China)

Abstract: Objective To explore the curative effect of targeting intratumoral lactic acidosis transcatheter arterial chemoembolization (TILA-TACE) for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods** From July 2015 to September 2016,a total of 60 patients of HCC were enrolled in this study. And these patients were divided into the TILA-TACE group and the TACE group with 30 cases in each group according to the different surgical methods. Patients of the TACE group were treated with TACE merely,while patients in the TILA-TACE group were treated with perfusion of sodium bicarbonate in addition to TACE. The curative effect,safety,and survival rate in 12 months after surgery of the two groups were compared. **Results** The disease control rate was 86.67% in the TILA-TACE group,which was higher than 56.67% in the TACE group,and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The survival rate 12 months after surgery was 80.00% in the TILA-TACE group,and it was 53.33% in the TACE group,with statistically significant difference between the two groups ($P<0.05$). There were no statistically significant differences between the two groups in terms of related adverse reactions. **Conclusion** Targeting intratumoral lactic acidosis transcatheter arterial chemoembolization is effective and safe for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma.

Keywords: TILA-TACE;hepatocellular carcinoma;lactic acidosis;sodium bicarbonate

在我国,原发性肝癌占恶性肿瘤发病率较高,由于起病隐匿,多数患者确诊时已属中晚期,错过了最佳手术时机[1-2]。经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization,TACE)治疗中晚期肝癌已历时多年,随着介入器材的发展,微导管更易到达供瘤动脉远端,实现精准超选,使治疗更加安全有效,是目前肝癌非手术治疗最常用的方法之一[3-5]。因不同患者个体之间存在差异、肿瘤异质性等原因,目前TACE最优方案尚未达成共识。Chao等[6]报道在行TACE的同时经导管灌注碳酸氢钠能够显著提高TACE的临床疗效,延长患者的生存时间,并将这种TACE方式称为靶向肿瘤内高乳酸环境肝动脉化疗栓塞术(targeting intratumoral lactic acidosis TACE,TILA-TACE)。本研究旨在探究TILA-TACE治疗不可切除肝癌的近期疗效,以期为治疗方案的优化提供一些思路和参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院2015年7月至2016年9月接受治疗的中晚期肝细胞癌患者60例作为研究对象,以卫生部原发性肝癌诊疗规范(2011年版)为标准,病理或临床诊断为肝细胞肝癌[7]。根据治疗方式分为TILA-TACE组($n=30$)和TACE组($n=30$)。2组患者一般资料无统计学差异($P>0.05$),具有可比性(表1)。

[基金项目] 安徽省公益性技术应用联动计划(1604f0804024)
[通信作者] 杜临安,E-mail:dulinan@163.com

表1 2组患者一般资料比较($n=30$)

项目	男/女(例)	年龄(岁)	乙肝/其他(例)	有肝硬化/无(例)	Child-Pugh 分级 A/B(例)	BCLC 分期 B/C(例)	肿瘤直径(cm)	肿瘤数量 1~3/多个(例)
TILA-TACE 组	25/5	39~74	23/7	20/10	24/6	22/8	8.5±3.6	16/14
TACE 组	23/7	32~77	24/6	22/8	23/7	20/10	9.1±4.0	14/16
P	0.519	0.250	0.745	0.573	0.371	0.573	0.544	0.606

纳入标准:①无外科手术指征;②有可测量病灶的肝影像学资料(CT/MRI);③肝功能 Child 分级 A 或 B 级;④ECOG 评分 0 或 1 分;⑤门静脉主干未完全阻塞;⑥门静脉主干完全阻塞,但肝门部有足够多侧支循环形成。排除标准:①影像检查提示为弥漫性病变;②肝功能 Child 分级 C 级;③无法纠正的凝血功能障碍;④血清胆红素超过 51 mol/L;⑤心、肺、肾等重要脏器有明显的功能异常。

1.2 治疗方法

TACE 组采用改良 Seldinger 穿刺法。局麻下穿刺股动脉成功后插入 5F RH 导管行肝动脉造影,全面了解肿瘤的方位、数目、形态及血供等情况,据此确定化疗药物及碘油的剂量:吡柔比星 20~40 mg,洛铂 50 mg及碘油 5~20 mL,混匀后制成混凝乳,栓塞肿瘤供血动脉,术中均使用微导管并尽可能超选至供瘤动脉远端,根据情况选用明胶海绵颗粒加强栓塞,造影示肿瘤染色消失后结束手术。TILA-TACE 组操作方式与 TACE 组相同,区别在于栓塞供瘤动脉的同时经导管灌注碳酸氢钠。微导管超选至一支供瘤动脉远端后:①灌注 5% 碳酸氢钠 50 mL;②灌注 1 mL 上述碘化油混凝乳;③灌注 3 mL 5% 碳酸氢钠;④重复步骤②和③,直至造影示供瘤动脉完全阻断后结束;⑤接着再分别超选至其余供瘤动脉,步骤同前。术毕拔出鞘管,加压包扎穿刺点,下肢制动 6~12 h,予以护肝、制酸、止吐、镇痛等对症处理 3~5 d,预防性使用抗生素 1~3 d。

1.3 疗效评价

术后每 4 周复查血常规、肝功能、CT 或 MRI 平扫加增强扫描,根据改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST 标准)分为完全缓解(complete response,CR),部分缓解(partialresponse,PR),进展(progressive disease,PD),稳定(stable disease,SD),以 CR+PR+SD 之和计为疾病控制率(disease control rate,DCR)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行分析,2 组间率的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价

随访 12 个月,TILA-TACE 组疾病控制率(CR+PR+SD)为 86.67%,TACE 组疾病控制率为 56.67%,2 组比较差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 生存率

2 组术后 6 个月生存率比较差异无统计学意义($P>0.05$),TILA-TACE 组术后 12 个月生存率与 TACE组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 术后不良反应

2 组患者治疗后发热、疼痛、胃肠道反应(恶心、呕吐)等不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),2 组患者均未发生与治疗相关的严重并发症(表 4)。

表2 2组患者临床疗效对比[$n=30$,例(%)]

组别	CR+PR+SD	PD
TILA-TACE 组	26(86.67)	4(13.30)
TACE 组	17(56.67)	13(44.33)
χ^2	6.648	/
P	0.010	/

表3 2组患者生存率对比[$n=30$,例(%)]

组别	术后 6 个月	术后 12 个月
TILA-TACE 组	28(93.33)	24(80.00)
TACE 组	26(86.67)	16(53.33)
χ^2	0.741	4.800
P	0.389	0.028

表4 2组患者术后不良反应比较[$n=30$,例(%)]

组别	疼痛	发热	胃肠道反应
TILA-TACE 组	16(53.33)	11(36.67)	8(26.67)
TACE 组	14(46.67)	13(43.33)	10(33.33)
P	0.606	0.598	0.573

3 讨论

TACE 治疗肝癌已有 30 余年历史[8],目前已成为不可切除肝癌的一线治疗方式[9-10]。TACE 虽然能够有效抑制肿瘤进展,但难以使肿瘤完全坏死,术后易复发。为此,国内介入学者对传统 TACE 方案进行相关探索,包括 TACE 结合经导管灌注增强免疫药物、抗肿瘤血管生成药物等,取得了一定成果[11-12],但因增加治疗费用,临床应用受限。Chao 等[6]根据肝癌细胞代谢特点,在传统 TACE 的基础上联合动脉灌注碳酸氢钠治疗肝癌(TILA-TACE),发现此种方案疗效明显优于传统方案,可延长患者生存时间,且毒副作用较少。TILA-TACE 作用机制为实体肿瘤细胞在氧气充足的

情况下依然进行糖酵解,产生大量代谢产物乳酸[13]。由于肿瘤组织血管功能不完善,乳酸清除率低,乳酸因此大量聚积,形成高乳酸微环境,此时乳酸具有以下功能:①抑制细胞周期蛋白的表达,将肿瘤细胞抑制在细胞周期的 G0 期,处于低消耗休眠状态;②激活肿瘤细胞自噬过程,其他肿瘤细胞能够利用细胞内物质产生能量,不依赖葡萄糖供能;③抑制肿瘤细胞凋亡,防止细胞因能量供给不足发生大量凋亡;④保持胞内 NADPH 在一定水平,维持胞内的能量处于平衡,因此处于该微环境下的肿瘤细胞耐葡萄糖剥夺能力大幅度提高[14-15]。TACE 主要是通过栓塞肿瘤滋养动脉以达到治疗目的,而高乳酸环境则因上述机制充当肿瘤细胞的保护伞,降低了其抗肿瘤作用,这可能也是 TACE 难以使肿瘤完全坏死的原因之一。通过导管向肿瘤组织内灌注碳酸氢钠,利用酸碱中和反应,转变酸性微环境,将乳酸变为不具有上述作用的乳酸盐,削弱肿瘤细胞耐受葡萄糖剥夺的能力,进而提高 TACE 抗肿瘤疗效。整个操作过程与传统 TACE 无异,不增加操作难度,保留了化疗药物对肿瘤的杀伤作用,不对正常肝组织产生明显影响,安全可靠。

本研究分析了 60 例于我科分别行 TACE 和 TILA-TACE 治疗不可切除肝癌的患者,结果显示:2 组近期临床疗效相比,TILA-TACE 组疾病控制率高于 TACE 组,差异具有统计学意义。2 组生存情况相比,TILA-TACE 组的 1 年生存率优于 TACE 组,差异具有统计学意义,提示 TILA-TACE 治疗中晚期肝癌的临床疗效可能优于 TACE,能够延长患者生存期,与 Chao 等[6]报道的基本一致。本研究及晁明等研究样本数均较少,难免存在误差,而国内外相关研究未见报道。此外,部分研究报道单纯含铂类及阿霉素化疗方案的 TACE 能将肝癌患者的 1 年生存率提高到 70%[16-17],因此 TILA-TACE的疗效尚需更多的研究结果支持。TILA-TACE 组患者术后也大多出现轻度化疗栓塞后综合征,主要表现为轻度的疼痛、发热及消化道反应(恶心、呕吐等),部分症状较重者经对症处理后均能缓解,不影响患者治疗依从性。不良反应发生率与 TACE 组相比无统计学差异,与其他含洛铂及阿霉素方案的 TACE 研究结果相近[18-19],提示经导管灌注碳酸氢钠不会增加治疗相关毒副作用。术后一过性肝功能损伤主要是与术中化疗药物用量及栓塞程度有关,绝大多数患者术后 3 d 内出现转氨酶升高,予以对症治疗后再次随访时基本恢复至术前水平。所有患者均未出现肝功能衰竭、胆汁漏、肝脓肿、肿瘤破裂、消化道出血及心脏毒性等严重并发症。

本研究的操作过程中我们也遇了一些问题,体会如下:①术中使用微导管尽可能超选至每一条肿瘤供血动脉,采用类似制作“三明治”的方法,灌注与栓塞少量多次交替进行,延长碳酸氢钠与肿瘤组织的接触时间;②优先处理术中发现的动静脉瘘,避免碳酸氢钠无效灌注以及碘油误栓;③栓塞为主,灌注碳酸氢钠为辅,根据造影结果及患者身体状况控制碘油用量,避免栓塞不足或栓塞过度。

综上所述,TILA-TACE 治疗不可切除肝癌的近期疗效优于传统 TACE,可提高患者的生存率,同时不增加治疗相关副反应,是一种安全有效的治疗方案,值得临床进一步研究。本研究存在一些不足,如未能定量分析灌注碳酸氢钠前后靶血管的 pH 变化,样本数较少,随访时间较短,尚需在以后的研究中进一步扩大样本量,延长随访时间,以期获得更精准可靠的结论。

[参考文献]

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87 - 108. doi: 10.3322/caac.21262.

[2] Chen WQ, Zheng RS, Peter D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115 - 132. doi: 10.3322/caac.21338.

[3] 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.

[4] 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.

[5] Lencioni R, Baere TD, 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.

[6] Chao M, Wu H, Jin K, et al. A nonrandomized cohort and a randomized study of local control of large hepatocarcinoma by targeting intratumoral lactic acidosis[J]. eLife, 2016, 5: 15691. doi: 10.7554/elife.15691.

[7] 卫生部原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(10): 929 - 946. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007 - 631X.2012.08.034.

[8] Pesapane F, Nezami N, Patella F, et al. New concepts in embolotherapy of HCC[J]. Med Oncol, 2017, 34(4): 58. doi: 10.1007/s12032 - 017 - 0917 - 2.

[9] Boulin M, Delhom E, Pierredon-Foulongne MA, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: An old method, now flavor of the day[J]. Diagn Interv Imaging, 2015, 96(6): 607 - 615. doi: 10.1016/j.diii.2015.04.005.

[10] 王 瑜, 马宽生, 陈 健, 等. RFA 联合 TACE 治疗合并肝硬化的早期肝细胞肝癌的疗效研究[J]. 局解手术学杂志, 2015, 24(3): 273 - 276. doi: 10.11659/jjssx.03E015051.

[11] 曹耿飞, 纪卫政, 顾俊鹏, 等. 贝伐单抗联合 TACE 治疗 TACE-抵抗性肝癌 13 例疗效观察[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24(1): 69 - 73. doi: 10.3969/j.issn.1008 - 794X.2015.01.016.

doi:10.11659/jjssx.07E018038

·临床研究·

腹腔镜逆行性胆囊切除术治疗肝外胆管变异

宋 研,祁付珍,禹亚彬,徐建波 (南京医科大学附属淮安第一医院肝胆胰外科,江苏 淮安 223300)

[摘 要] **目的** 探讨腹腔镜逆行胆囊切除在肝外胆管变异患者中的应用。**方法** 回顾性分析2014年7月至2017年12月我院收治的15例结石性胆囊炎合并肝外胆管变异患者的临床资料。**结果** 15例患者均在腹腔镜下完成逆行性胆囊切除。手术时间35~70 min,平均50 min;所有患者恢复顺利,无黄疸、出血、胆漏、发热等并发症;术后住院时间2~5 d,平均3.5 d。15例患者术后随访1~4个月,随访期间行彩超、MRCP检查显示胆管无狭窄、无结石。**结论** 在行腹腔镜胆囊切除时,要重视胆道变异的存在,对于有肝外胆管变异的患者,在解剖胆囊三角困难时,可以变通为逆行性胆囊切除术。

[关键词] 腹腔镜;逆行性胆囊切除术;肝外胆管变异;结石性胆囊炎

[中图分类号] R657.3;657.4 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-07-09

Application of laparoscopic retrograde cholecystectomy in patients with variation of extrahepatic bile duct

SONG Yan, QI Fu-zhen, YU Ya-bin, XU Jian-bo (Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Huaian First People's Hospital of Nanjing Medical University, Huaian Jiangsu 223300, China)

Abstract: Objective To explore the application of laparoscopic retrograde cholecystectomy in patients with variation of extrahepatic bile duct. **Methods** The clinical data of 15 patients with calculous cholecystitis and variation of extrahepatic bile duct were retrospectively analyzed from July 2014 to December 2017. **Results** All the patients successfully completed laparoscopic retrograde cholecystectomy. The operative time ranged from 35 to 70 minutes (50 minutes on average). All the patients recovered successfully with no complications such as jaundice, bleeding, bile leakage and fever. The postoperative hospital stay ranged from 2 to 5 days (3.5 days on average). All the patients were followed-up for 1 to 4 months with examination of ultrasound and MRCP, and there was no bile duct stricture or residual stone. **Conclusion** It is of significance of focusing on variation of extrahepatic bile duct when performing a laparoscopic cholecystectomy. And it can be converted to retrograde cholecystectomy after finding difficulties in dissection of Calot triangle.

Keywords: laparoscopy; retrograde cholecystectomy; variation of extrahepatic bile duct; calculous cholecystitis

1987年法国Philippe Mouret实施第1例腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)[1]。现在该术式已成为治疗胆囊良性疾病的金标准,但与此相关的医源性胆道损伤也成了需要预防和解决的难题。在合并胆道变异时,胆管损伤的发生率明显升高[2-7]。为减少医源性胆管损伤的发生率,有学者采用横向牵引胆囊颈部来充分打开胆囊三角,亦有学者通过清除胆囊三角处所有的脂肪及纤维组织以提供绝对安全的视野,对于仍不能明确胆管走行的,条件允许的情况下可以采用术中胆道造影进一步明确[8-10]。在有些情况

[12] 李大林. TACE与TAICE两种方法治疗原发性肝癌的对比研究[J]. 临床放射学志,2017,36(01):119-122. doi:10.13437/j.cnki.jcr.2017.01.033.

[13] Heiden MGV, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation[J]. Science, 2009,324(5930):1029. doi:10.1126/science.1160809.

[14] Xie J, Wu H, Dai C, et al. Beyond Warburg effect: dual metabolic nature of cancer cells[J]. Sci Rep, 2014, 4: 4927. doi: 10.1038/srep04927.

[15] Wu H, Ding Z, Hu D, et al. Central role of lactic acidosis in cancer cell resistance to glucose deprivation-induced cell death[J]. J Pathol, 2012,227(2): 189-199. doi:10.1002/path.3978.

[16] 彭 盛,杨秋霞,卢鸣剑,等. 含洛铂化疗方案TACE治疗不可切除肝癌的应用[J]. 现代肿瘤医学,2014,22(7):1609-1612. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2014.07.38.

[17] 张 鹏,李晓冰,任虎虎,等. 经皮肝动脉栓塞化疗联合洛铂热灌注化疗治疗不能手术切除的肝细胞癌的近期疗效观察[J]. 中国肿瘤临床,2013,40(5): 284-286. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2013.05.010.

[18] 陈 磊,马霁波,蒋存兵,等. 洛铂联合表柔比星、丝裂霉素在肝癌介入治疗中的应用观察[J]. 中国生化药物杂志,2017,37(12):192-193. doi:10.3969/j.issn.1005-1678.2017.12.089.

[19] 刘 振,潘光栋,刘 强,等. 洛铂联合表柔比星、丝裂霉素在肝癌介入治疗中的应用观察[J]. 肝脏,2014,17(7):220-221. doi:10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2014.07.015.

(编辑:陈庆利)