

·综述·

精准肝脏外科理念在儿童肝母细胞瘤中的应用进展



全文二维码



开放科学码

廖文戈¹ 综述 彭 强¹ 任清华² 王焕民² 审校

【摘要】 肝母细胞瘤(hepatoblastoma, HB)是儿童期常见的肝脏恶性实体肿瘤。伴随精准肝脏外科理念的引入及发展,儿童肝母细胞瘤的手术治疗借助现代信息技术平台,已跨入精准肝切除时代。本文从儿童肝母细胞瘤精准肝脏外科理念的理论基础、解剖基础、技术支撑、术前评估以及手术进展进行综述。

【关键词】 肝肿瘤/外科学; 肝肿瘤/治疗; 肝切除术; 儿童

【中图分类号】 R735.7 R726.1

Application advances of precision liver surgery for pediatric hepatoblastoma. Liao Wenge¹, Peng Qiang¹, Ren Qinghua², Wang Huanmin². 1. Department of Pediatric Surgery, Chengdu Women & Children's Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science & Technology of China, Chengdu 610000, China; 2. Department of Surgical Oncology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China. Corresponding author: Wang Huanmin, Email: wanghuanmin@bch.com.cn

【Abstract】 Hepatoblastoma (HB) is the most common malignant solid hepatic tumor in children. With the introduction and development of the concept of precise surgery, surgical treatment of pediatric hepatoblastoma has marched into the era of precise hepatic resection with an aid of modern information and technology platforms. Here anatomical basis, technical supports, preoperative evaluations and surgical advances of pediatric hepatoblastoma are reviewed.

【Key words】 Liver Neoplasms/SU; Liver Neoplasms/TH; Hepatectomy; Child

肝母细胞瘤(hepatoblastoma, HB)是儿童常见肝脏恶性实体肿瘤,约占儿童肝脏恶性肿瘤的2/3,目前总体存活率达70%~80%^[1,2]。自2006年以来,国内精准外科理念率先应用于肝胆外科临床实践,后逐渐普及应用于结直肠癌、胰腺疾病、妇科宫颈癌、肾癌等领域^[3]。小儿肝脏切除手术经历了边缘切除、非解剖性肝切除(以肿瘤为中心切除)、解剖性肝切除的3个过程。在现代精准肝脏外科理念中,解剖性肝切除是精准肝切除的重要组成部分。国内有学者提出在小儿复杂肝脏肿瘤切除手术中应用小儿精准肝切除技术,从而彻底切除瘤灶,最大限度保护残肝体积和功能,获得最佳治疗效果。

本文对儿童肝母细胞瘤精准肝脏外科理念的理论基础、技术支撑、术前评估以及手术进展等方面进行综述。

一、理论基础

儿童精准肝切除以肝脏解剖学和病理生理学基础作为理论支持,根据肝脏表面解剖标志划分的Couinaud肝段是精准肝切除的解剖基础。儿童肝母细胞瘤常累及第一或第二肝门,邻近的肝静脉、下腔静脉或门静脉常被挤压变形,甚至出现静脉内瘤灶浸润生长。以Couinaud肝段分区进行的解剖性肝切除是针对门静脉灌注的肝段病灶及其所在肝段内的微转移病灶的切除。实际操作中发现,依据肝脏表面标志并不能保证肝实质内部的精准离断,因此准确的肝内解剖标志非常重要。日本学者Makuuchi提出肝内解剖标志是肝静脉主干,其技术核心是以肝段标志性静脉为边界切除和肝段断面标志性静脉及其相应肝蒂的显露。以肝静脉为解剖基础的精准肝切除理论为儿童肝母细胞瘤的治

DOI:10.12260/lcxewkzz.2021.11.016

基金项目:四川省医学会专项科研项目(编号:2019SAT19)

作者单位:1. 中国电子科技大学医学院附属成都妇女儿童中心医院儿外科(四川省成都市,610000); 2. 首都医科大学附属北京儿童医院肿瘤外科(北京市,100045)

通信作者:王焕民, Email: wanghuanmin@bch.com.cn

疗提供了新的精准手术思路。

儿童肝母细胞瘤的病理生理基础不同于成人肝脏肿瘤。作为胚胎性肿瘤,其起源于肝细胞前体细胞,病理上可以分为上皮型、上皮间叶混合型和小细胞未分化型,以上皮型多见。伴随患者年龄增长,肝段内瘤灶的膨胀生长会对周围肝脏组织及其附近重要血管造成推挤,并可侵犯肝静脉分支和门静脉分支,出现肺和(或)肝内转移。肝脏除瘤灶外,一般无肝炎及肝硬化等肝实质损害,肝脏代偿和再生潜能强。同时患者自身基本不合并门静脉高压、腹水等器质性病变及焦虑、抑郁等精神心理改变,故肝切除术后耐受性好。通过以解剖学基础和病理生理学为基础的精准肝切除理论,精确定位瘤灶的部位,评估肝脏储备功能与再生能力,从而制定个体化手术方案,确保了手术 R_0 切除及术后残肝储备功能。

二、技术支撑

(一)肝血流阻断技术

1908 年 Pringle 率先将全肝入肝血流阻断法(Pringle 法)应用于肝叶切除手术。尽管该阻断法能有效控制手术离断肝面的出血,但存在残肝缺血再灌注损伤、阻断时间受限、胃肠道黏膜损伤等缺点^[4]。儿童肝母细胞瘤肝切除手术在传统 Pringle 法的基础上逐渐开展半肝入肝血流阻断法、选择性入肝血流阻断法等肝脏血流阻断技术,而多种技术的合理选择提高了手术切除的安全性,扩大了手术适应证,保证了患者术中及术后的安全。

(二)围肝门外科技术

近年来围肝门外科技术对肝门区病灶的处理日益成熟并形成共识^[5]。肝板系统是围肝门外科技术的基础,肝门板又居于肝板系统的核心位置,也是行精准肝切除的引导标志。临床上为更好地显露入肝的脉管结构和控制入肝血流,通常的显露方法包括经筋膜内入路、经筋膜外入路和经筋膜外经肝入路^[6]。对肝门板中门短静脉分支及其邻近的“第四肝门”区域的清晰认知可以减少门短静脉撕裂出血的危险,并保障术野的清晰^[7]。基于围肝门区域的解剖特点,通过术前评估与规划、术中再评估与操作,准确合理使用围肝门外科技术将提高累及儿童肝门部肝母细胞瘤手术治疗的预见性、精确性、可控性及安全性。

(三)控制性低中心静脉压技术

儿童肿瘤手术大量失血和输血与术后肿瘤复发相关^[8]。为更好控制与处理术中出血,通常可用

控制性低中心静脉压技术进行辅助。该技术通过调节肝内门静脉-肝窦-下腔静脉的压力通路,在离断肝实质过程中,通过降低中心静脉压来减轻肝静脉压,从而减少术中出血量。目前实现低中心静脉压状态有非手术方法和手术方法。在临床实际应用中,常采用非手术方法联合肝外下腔静脉阻断的方法进行低中心静脉压的控制^[9]。

通过控制低中心静脉压,可以软化门脉血管和减少离断肝面的渗血,这有利于手术时精确解剖肝内门脉系统和肝断面,也有利于保持清晰的术野,便于术者术中精准切除瘤灶和进行脉管重建。然而采用该技术也存在导致空气栓塞的风险,对肾脏的灌注问题也是近年来热议的话题。相关研究表明,在切肝时体位取头高脚低体位($5^{\circ} \sim 15^{\circ}$),维持中心静脉压在 $2 \sim 4$ mmHg,麻醉诱导后平均动脉(mean arterial pressure, MBP) > 60 mmHg,持续泵注小剂量多巴胺 $1 \sim 7 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,有助于肾功能保护。

三、术前评估

(一)PRETEXT/POST-TEXT 分期评估系统

临床分期对肝母细胞瘤的治疗至关重要,目前常用的有肿瘤-淋巴结-远处转移(tumor-node-metastasis, TNM)系统和 PRETEXT(PRE-Treatment Extent of tumor)/POST-TEXT(POST-Treatment Extent of tumor)分期系统,后者优化了儿童肝母细胞瘤术前对肿瘤可切除性的评估,其中 PRETEXT 分期系统根据影像学提供的肝脏血管情况(肝静脉和门静脉)、肝外病灶、瘤灶破裂等影响因素进行瘤灶风险分层,对手术可行性及风险的评估情况得到进一步补充^[10]。目前北美 COG(Children's Oncology Group)协作组常用 PRETEXT 分期系统进行术前评估,该分期结果多从影像科医师角度得出,未考虑到病人的临床相关结果,通过该系统分期可能会导致部分患者的肿瘤分期结果升级,因此并不适合所有儿童肝母细胞瘤患者。对经过新辅助化疗药物治疗后的患者,通常采用 POST-TEXT 系统进行肿瘤的再次评估分期^[11]。

(二)残肝体积评估

残余肝体积评估不仅能准确测得肝体积,还可直观显示瘤灶在肝脏中的位置及其与各主要血管、胆道的关系,并可通过技术分析得出残肝体积(residual liver volume, RLV)。其中相关的残肝分数(relative residual liver volume, RLV%)和功能性肝体积(total functional liver volume, TFLV)能更好地预测

术后肝衰竭及术后感染。近期文献报道,在肝大部分切除术中,参考残肝体积/体重比率(remnant liver volume-to-body weight ratio, RLV-BWR)较 RLV% 预测术后肝衰竭具有更高的敏感度及特异性。体表面积(body surface area, BSA)目前广泛应用于人体功能代谢评估、药物剂量使用、活体肝移植量的估计等方面。对儿童而言,体表面积尤为重要,通过 BSA 标准化的残肝体积(每单位体表面积的残肝体积)可以缩小不同个体所需的最小功能性肝体积差异,在研究 RLV 安全临界值时选择标准残肝体积(standard remnant liver volume, SRLV)更为科学。

在 CT、MRI 等影像学数据基础上,通过计算机 3D 成像技术,三维可视化第一肝门肝动脉、门静脉、肝静脉的走行,并对肝内肝静脉流域及门静脉流域的分布血管和区域进行直观评估,提高了肝脏肿瘤空间定位、瘤灶切除范围及肝内出入血管区域性保护的准确性。在 2019 年版儿童肝母细胞瘤诊疗规范中,初诊者肝切除手术的指征为残肝体积需经影像学评估超过原体积的 35%,且肝功能能够满足代谢需要^[12]。

(三)吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)清除试验评估

肝内瘤灶占位会对邻近正常肝组织产生压迫效应,使得邻近单位体积肝组织功能部分代偿能力丧失,加之术中肝门阻断及缺血再灌注、术中出血、肝转位及挤压等因素,单纯使用残余肝体积难以量化评价肝脏储备功能。吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)由于具有无毒且具有肝细胞高选择性的特点,通过其代谢时间可直观显示肝储备功能,其准确性已达成共识^[13]。目前 ICG 清除试验已用于儿童肝母细胞瘤肝切除的术前评估,ICG 15 min 滞留率 > 40% 考虑肿瘤不可切除,介于 25%~40% 之间考虑患者可耐受肝段或局部肝切除, < 25% 提示患者可耐受各种手术。

四、手术进展

对可切除的肝母细胞瘤,常规的肝段切除术、肝叶切除术、三叶切除术、中肝叶切除术等手术方式已广泛应用,在术中精准把控手术切除平面,实现精准肝切除的方式安全、有效^[14]。姚伟等^[15]报道吲哚菁绿荧光显影技术在儿童肝母细胞瘤中有较好的显影效果,在确定肿瘤边界和保证肿瘤 R₀ 切除方面具有一定优势和重要价值。杨维等^[16]2020 年通过比较精准肝切除和标准肝叶切除组的数据后得出,采用精准肝切除手术可以达到完整去

除肿瘤病灶、减轻手术打击、减少术后并发症的目的,预后良好。

联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除(associated liver partition and portal vein ligation ALPPS)、自体肝移植、经导管动脉化学栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)等手术方式为不可切除的婴幼儿复杂肝母细胞瘤手术治疗提供了新的思路。另外,针对肝母细胞瘤的不同病理分型结果,结合新辅助化疗反应,精准决策是否进行肝移植手术对改善晚期肝母细胞瘤的预后具有重要意义^[17]。

五、展望

目前儿童精准肝切除处于高速发展阶段,但仍需提高对儿童肝母细胞瘤自身生物学行为、瘤灶侵袭范围及边界、安全肝切除量的制定、手术方式等方面的进一步认识和精确评估。伴随现代医疗技术的创新发展,具有优化术野 3D 视域和灵活多轴功能臂的达芬奇机器人也在肝切除手术中发挥更精准、更智能的作用^[18]。相信在精准肝切除理念及科技技术不断发展的基础上,儿童肝母细胞瘤的外科精准治疗技术必将进一步提升。

参考文献

- 1 Hiyama E, Hishiki T, Watanabe K, et al. Mortality and morbidity in primarily resected hepatoblastomas in Japan; Experience of the JPLT (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor) trials [J]. J Pediatr Surg, 2015, 50 (12): 2098 - 2101. DOI: 10. 1016/j. jpedsurg. 2015. 08. 035.
- 2 Kortekaas M, Bartelink M, Zuihoff N, et al. Does integrated training in evidence-based medicine (EBM) in the general practice (GP) specialty training improve EBM behaviour in daily clinical practice? A cluster randomised controlled trial [J]. BMJOPEN, 2016, 6: 1 - 12. DOI: 10. 1136/bmjopen - 2015 - 010537.
- 3 段伟东,董家鸿. 精准外科理念的哲学思考[J]. 医学与哲学, 2016, 37 (8): 19 - 22. DOI: 10. 12014/j. issn. 1002 - 0772. 2016. 08a. 04.
Duan WD, Dong JH. Philosophic thought of precision surgery [J]. Medicine and Philosophy, 2016, 37 (8): 19 - 22. DOI: 10. 12014/j. issn. 1002 - 0772. 2016. 08a. 04.
- 4 杜锡林,杨涛,陈安,等. 肝血流阻断技术在肝切除术中的应用评述[J]. 西部医学, 2015, 27 (7): 961 - 963, 970. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672 - 3511. 2015. 07. 001.
Du XL, Yang T, Chen A, et al. Application of hepatic vascular exclusion techniques for liver resection [J]. Med J West China, 2015, 27 (7): 961 - 963, 970. DOI: 10. 3969/j. issn.

- 1672-3511. 2015. 07. 001.
- 5 中华医学会外科学分会胆道外科学组, 中国医师协会外科医师分会胆道外科学. 围肝门区域外科技术临床应用路径中国专家共识(2020 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(6): 626-633. DOI: 10. 19538/j. cjps. issn1005-2208. 2020. 06. 02.
Chinese Society of Biliary Tract Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association; Biliary Tract Professional Committee in Surgery, Chinese College of Surgeons, Chinese Medical Doctor Association; Chinese Expert Consensus on Clinical Application Path of Perihilar Surgical Technique (2020 Edition)[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2020, 40(6): 626-633. DOI: 10. 19538/j. cjps. issn 1005-2208. 2020. 06. 02.
 - 6 Kim JH, Kim H. Pure laparoscopic anatomical segment v resection using the extrafascial and transfissural glissonean approach[J]. Annals of Surgical Oncology, 2019, 26(7): 2241. DOI: 10. 1245/s10434-019-07324-9.
 - 7 李斌, 姜小清. 重视门短静脉解剖在围肝中的意义[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(2): 145-148. DOI: 10. 19538/j. cjps. issn1005-2208. 2019. 02. 11.
Li B, Jiang XQ. Stressing the significance of "short hepatic portal vein" anatomy during perihepatic portal surgery[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2019, 39(2): 145-148. DOI: 10. 19538/j. cjps. issn1005-2208. 2019. 02. 11.
 - 8 Nayyer I, Kamal H, Vinita S, et al. Red blood cell transfusion and outcome in cancer[J]. Transfus Apher Sci, 2017, 56(3): 287-290. DOI: 10. 1016/j. transci. 2017. 05. 014.
 - 9 Zhang XL, Wang WJ, Cao N, et al. Effectiveness and safety of controlled venous pressure in liver surgery: a systematic review and network Meta-Analysis[J]. BioMed Research International, 2015, 20(12): 1-10. DOI: 10. 1155/2015/290234.
 - 10 Meyers RL, Maibach R, Hiyama E, et al. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Childrens Hepatic tumors International Collaboration[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(1): 122-131. DOI: 10. 1016/S1470-2045(16)30598-8.
 - 11 Towbin AJ, Meyers RL, Woodley H, et al. 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT)[J]. Pediatr Radiol, 2018, 48(4): 536-554. DOI: 10. 1007/s00247-018-4078-z.
 - 12 倪鑫, 马晓莉, 王焕民, 等. 儿童肝母细胞瘤诊疗规范(2019 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2431-2434. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-5256. 2019. 11. 008.
Ni X, Ma XL, Wang HM, et al. Guidelines for Diagnosing and Treating Pediatric Hepatoblastoma (2019 Edition)[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(11): 2431-2434. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-5256. 2019. 11. 008.
 - 13 Nanashima A, Abo T, Arai J, et al. Comprehensive predictors of portal pressure from functional liver reserve in patients who underwent hepatectomy[J]. Indian J Surg, 2015, 77(S3): 923-929. DOI: 10. 1007/s12262-014-1065-y.
 - 14 袁妙贤, 尹强, 刘朝阳. 肝脏中叶切除术治疗小儿肝脏肿瘤疗效与安全性分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(10): 859-863. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2019. 10. 012.
Yuan MX, Yin Q, Liu CY. Efficacy and safety of mesohepatectomy in the treatment of hepatic tumors in children[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(10): 859-863. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2019. 10. 012.
 - 15 姚伟, 董岩然, 李凯, 等. 吲哚菁绿荧光显像技术在肝母细胞瘤精准切除手术中的应用[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(2): 107-111. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2019. 02. 008.
Yao W, Dong KR, Li K, et al. Application of indocyanine green fluorescent imaging technique in precise hepatectomy for hepatoblastoma[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(2): 107-111. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2019. 02. 008.
 - 16 杨维, 任清华, 秦红, 等. 儿童肝母细胞瘤精准肝切除手术效果评价[J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(5): 392-397. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2020. 05. 004.
Yang W, Ren QH, Qin H, et al. Outcome evaluations of precision liver resection for pediatric hepatoblastoma[J]. J Clin Ped Sur, 2020, 19(5): 392-397. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2020. 05. 004.
 - 17 Kueht M, Thompson P, Rana A, et al. Effects of an early referral system on liver transplantation for hepatoblastoma at Texas Children's Hospital[J]. Pediatr Transplant, 2016, 20(4): 515-522. DOI: 10. 1111/petr. 12699.
 - 18 Nota CLMA, Molenaar IQ, Borel Rinkes IHM, et al. Robotic right hepatectomy for a central liver tumor-A video of the surgical technique[J]. Surg Oncol, 2019, 30: 108. DOI: 10. 1016/j. suronc. 2019. 06. 009.

(收稿日期: 2021-02-05)

本文引用格式: 廖文戈, 彭强, 任清华, 等. 精准肝脏外科理念在儿童肝母细胞瘤中的应用进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(11): 1082-1085. DOI: 10. 12260/lxewkzz. 2021. 11. 016.

Citing this article as: Liao WG, Peng Q, Ren QH, et al. Application advances of precision liver surgery for pediatric hepatoblastoma[J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20(11): 1082-1085. DOI: 10. 12260/lxewkzz. 2021. 11. 016.