

· 述评 ·

# 重视安全与历练,提高小儿肝胆肿瘤诊治水平



全文二维码

王焕民

首都医科大学附属北京儿童医院肿瘤外科,北京 100045

Email:wanghuanmin@bch.com.cn

**【摘要】** 外科手术是治疗小儿肝胆肿瘤的重要环节。随着肝胆手术解剖学研究的进步和先进重建成像技术的应用,各种精准解剖性肝切除、极限肝切除乃至肝移植技术日渐成熟。但如何合理运用于儿童肝胆肿瘤的治疗,还需要结合自身经验与条件在实践中不断提高。另外,基于临床特征和分子信息的儿童肝胆肿瘤临床研究也在进一步细化和调整,仍然需要更多病例诊疗经验和研究数据的积累才能支撑更科学准确的治疗决策,进而提高儿童肝胆肿瘤的诊疗水平。

**【关键词】** 肝母细胞瘤; 诊断; 外科手术; 治疗; 儿童

**基金项目:**国家自然科学基金(82293660; 82293665)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202310061-001

## Further improving the diagnoses and treatments of pediatric hepatobiliary tumors

Wang Huanmin

Department of Oncologic Surgery, Affiliated 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】** Surgery has been an important treatment of pediatric hepatobiliary tumors. With the advancement of hepatobiliary surgical anatomy and the application of advanced reconstructive imaging modalities, precise anatomic hepatectomy, extreme hepatectomy and even liver transplantation have become increasingly sophisticated. However, proper extensions of pediatric hepatobiliary therapy should be further refined according to unique conditions. Also there are more and more clinical studies on pediatric hepatobiliary tumors based upon clinical characteristics and molecular information. Larger sample sizes and greater research data are required for more scientific and accurate treatment decisions.

**【Key words】** Hepatoblastoma; Diagnosis; Surgical Procedures, Operative; Therapy; Child

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82293660; 82293665)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202310061-001

近年来,随着肝胆外科学的发展,小儿肝胆肿瘤的治疗也取得了显著进步,在我国大多数较大的儿科中心,肝胆肿瘤手术都能常规开展。然而,在临床实践中,如何更加安全和有效地进行诊疗,还需要同道们更深入地研究,以进一步提高小儿肝胆肿瘤诊疗水平。

### 一、肝胆手术解剖学研究使外科手术更加精准和直观

肝脏组织脆弱,血液供应丰富,手术出血问题曾经使得肝脏成为手术的禁区。控制出血是肝脏外科手术核心技术。Pringle 止血法(Pringle maneuver)简单有效,以门静脉和肝静脉走行为基础的 Couinaud 四叶八段解剖学奠定了肝脏外科手术基础,肝叶切除、肝段切除成为可能,肝胆手术得以普遍开展。继经典的规则性肝切除术之后又发展出不规则肝切除术,后者在安全止血的基础上更加强调保留更多的肝组织。

随着电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)设备和计算机技术的进步,三维可视化(three dimensional visualization, 3DV)技术被应用于肝脏外科疾病的研究和手术规划,使得手术解剖更趋直观和精准,进而提出了精准肝脏外科理论。肝细胞癌是成人主要的肝脏肿瘤,有学者结合肝癌生物学基础提出门

静脉流域解剖性肝切除(anatomic resection based upon portal territory, PT-AR),进一步改善了肝癌的手术效果<sup>[1]</sup>。在大量肝脏手术经验的基础上,各种手术方法和理念不断出现,例如强调实用的以 Glissonean 蒂横断式解剖性肝切除易于理解、便于应用<sup>[2]</sup>。我们根据肝母细胞瘤(hepatoblastoma, HB)以膨胀性生长为主、体积巨大的解剖学特点,提出无血手术、肝内解剖、分块切除的手术理念,在以肝母细胞瘤为主的儿童肝胆肿瘤手术中取得了很好的效果。

事实上,各种所谓手术流派都是大量病例诊治经验的总结,本质上并无不同或优劣。手术者需要根据自身理解及条件加以学习和应用,并不断总结自己的手术经验和特点,才能提高手术成功率、减少并发症。

## 二、新理论新技术需要在不断的临床实践中沉淀与成熟

儿童肝胆肿瘤的临床特点与成人有较大差别,儿科疾病的诊疗理念也大不同,例如,肝移植可谓是肝脏手术的终极技术,是多数肝癌患者的最终选择。但就儿童肝母细胞瘤而言,肝移植手术不仅需要考虑用于儿童的技术适用性,还要综合家长的疑虑乃至抗拒。虽然临床数据初步证明儿童肝移植的安全性和可行性,但适合肝移植的 PRETEXT4 期肝母细胞瘤能够成功实施肝移植者仍然十分有限。

在肝移植尚不能充分开展的情况下,极限肝切除手术被推动。例如,对于某些复杂肝肿瘤切除手术,应用某些具体的肝移植技术可以提高手术成功率。另一种极限肝切除手术也称为离体肝切除术(extracorporeal hepatectomy),也可视为自体肝移植,是在肝脏离体条件下切除复杂肿瘤,然后将残余肝脏修复移植回原位,该项技术不乏成功的病例报告<sup>[3]</sup>。对于残存肝脏储备功能不足的肝肿瘤,可以采用联合肝脏离断和门静脉结扎二步肝切除术(application of associating liver partition and portal vein ligation, ALPPS)<sup>[4]</sup>,先结扎预计切除的肝叶门静脉,1~2 周后保留侧肝实质代偿性快速增大,从而获得足够多的肝实质和功能,之后再行第二次手术彻底切除肿瘤。诸如此类的极限肝切除技术在某些复杂肝肿瘤的治疗上,起到了将不可能变为可能的作用,但无疑手术创伤更大、技术要求更高、手术风险也更大,要求在病例选择上更加审慎和精准,严格掌握适应证。如果原本可以实行常规肝切除手术的病例被认为不可切除而施行了极限肝切除,则病人承受了额外的风险与损失;而对于根本不可能切除的肝肿瘤,即使行了极限肝切除,也难以获得良好的解剖学或肿瘤学效果,最终不得不接受肝移植。文献报道相对于失败后再接受挽救性肝移植,直接实施肝移植的生存率更高<sup>[5]</sup>。

近年来,吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)近红外线荧光成像技术在肝脏外科取得了重大进展。通过 ICG 显影指示肿瘤边界,可以帮助术者彻底切除肿瘤,或发现肉眼无法辨认的病灶。特别是在腔镜手术中术者缺失触感的情况下,这项技术更具辅助价值<sup>[6]</sup>。然而,ICG 的组织穿透力较差,一般不超过 2 cm,无法发现深部肝实质内的病灶,且 ICG 显影的准确性还有待进一步提升,其假阳性和假阴性率均需要进一步降低。

任何新的理论或技术都有一个逐步完善的过程,对于新理论和新技术的真正理解和恰当应用,可能比这些理论和技术本身更重要。

## 三、精准医学时代肝胆肿瘤研究需要进一步分层和细化

大部分肝母细胞瘤对化疗敏感,北美儿童肿瘤组(Children's Oncology Group, COG)、欧洲儿童肝肿瘤组(International Childhood Liver Tumor Strategy Group, SIOPEL)、德国儿童肿瘤组(German Society of Pediatric Oncology and Hematology, GPOH)通过几十年的系列研究提高了肝母细胞瘤的治疗效果,也减轻了治疗副损伤,这些成绩都是通过基于危险度分层治疗来实现的。近年来,COG、SIOPEL 和 GPOH 进一步融合形成一个研究体系即儿童肝肿瘤国际合作组织(Children's Hepatic Tumor International Collaboration, CHIC),其方案中更加细化了化分层,增加了甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP)划分层级,由原来的 AFP <100 (ng/mL)、>100 (ng/mL)两个层级,增加到了 <100 ng/mL、100~1 000 ng/mL、>1 000 ng/mL 三个层级;在危险度分层因素中,增加了年龄因素,以 8 岁为界分为 <8 岁、>8 岁两个层级。相信未来随着新的数据统计结果,分层研究还会进一步优化和调整。

其次,胆道横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma, RMS)的研究也出现了分层的调整。在既往 RMS 研究方案中,将胆道 RMS 归于低危组,按低危组方案治疗。但近年来胆道 RMS 的治疗结果并不理想,因此 COG 将胆道 RMS 按预后不良归入中危组,按中危组方案治疗<sup>[7]</sup>。但这个改变是基于数量不多的有限病例经验,也许

在未来随着更多病例经验和数据的积累会得出不同的结论,例如肝内外胆道、不同病理亚型或许会成为进一步分层研究的依据。

此外,分层研究对于儿童胰腺肿瘤也同样重要。儿童胰腺肿瘤属于少见病,与成人胰腺肿瘤有较大不同,其诊疗有典型的儿科特点,需要多中心联合研究,才能有足够的样本量进行分层和细化。胰母细胞瘤是主要的儿童恶性胰腺肿瘤,多数伴有 AFP 升高,常转移至肝脏和肺脏,大多对化疗较为敏感,但目前尚无统一的危险度分层标准和化疗方案,其发病机制和分子特征等还需要更深入研究。胰腺囊实性瘤多见于年长和女性儿童,属于交界性或低度恶性,少数病例可以发生转移,其异质性及发病机制尚不清楚。就手术治疗而言,儿童胰腺组织脆弱、胰管纤细,胰腺空肠吻合手术方式及手术技巧等无法完全套用成人胰腺手术经验,需要总结不同年龄段、不同疾病性质、不同胰腺部位等情况下胰腺手术的技术特点。器官保存对于儿童长期生存质量有重要意义,但胰腺体尾部肿瘤切除手术中保留脾脏、胰头部肿瘤手术中保留十二指肠和胆道等手术不仅需要高超的手术技巧,还需要在功能保存的外科学效果与提高生存的肿瘤学效果之间科学权衡与决策。同时,胰瘘是胰腺手术最具挑战性的手术并发症,是否需要局部冲洗、生长抑素有无作用以及术后营养管理方案等还需要通过科学的前瞻性对照研究来验证。

总之,小儿肝胆肿瘤的研究进入更精准、更深入阶段,更多病例和数据、更多理论和技术的积累以及更加细致深入的分层研究,将有助于提高小儿肝胆肿瘤的诊疗水平。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 曹君,王宏光,梁霄,等.门静脉流域解剖性肝切除治疗肝细胞癌的理论和技术实践[J].中华消化外科杂志,2022,21(5):591-597. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20220413-00202.  
Cao J, Wang HG, Liang X, et al. Theories and technical practices of anatomic liver resection based upon portal territory for hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Dig Surg, 2022, 21(5):591-597. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20220413-00202.
- [2] 谢青云,邱国腾,金兆星,等.经肝动脉途径荧光染色在锥形单位肝切除术中的应用[J].肝胆外科杂志,2021,29(5):390-393. DOI:10.3969/j.issn.1006-4761.2021.05.018.  
Xie QY, Qiu GT, Jin ZX, et al. Application of fluorescent stain via hepatic artery pathway during cone-shaped unit hepatectomy[J]. J Hepatobiliary Surg, 2021, 29(5):390-393. DOI:10.3969/j.issn.1006-4761.2021.05.018.
- [3] 卢远响,张万广.离体肝切除术研究进展[J].临床外科杂志,2022,30(1):1-3. DOI:10.3969/j.issn.1005-6483.2022.01.001.  
Lu YX, Zhang WG. Research advances of ex vivo hepatectomy[J]. J Clin Surg, 2022, 30(1):1-3. DOI:10.3969/j.issn.1005-6483.2022.01.001.
- [4] 洪晓明,纪任,刘春红,等.ALPPS 手术治疗原发性肝癌的效果及中期生存分析[J].肝胆胰外科杂志,2023,35(3):164-167,172. DOI:10.11952/j.issn.1007-1954.2023.03.007.  
Hong XM, Ji R, Liu CH, et al. Safety and efficacy of ALPPS for hepatocellular carcinoma and medium-term survival analysis[J]. Journal of Hepatopancreatobiliary Surgery, 2023, 35(3):164-167, 172. DOI:10.11952/j.issn.1007-1954.2023.03.007.
- [5] Meyers RL, Tiao GM, Dunn SP, et al. Liver transplantation in the management of unresectable hepatoblastoma in children[J]. Front Biosci (Elite Ed), 2012, 4(4):1293-1302. DOI:10.2741/e460.
- [6] 侯子琪,谢青云,廖明恒,等.吲哚菁绿荧光引导下腹腔镜解剖性肝切除的临床效果[J].中华外科杂志,2023,61(5):368-374. DOI:10.3760/cma.j.cn112139-20230113-00021.  
Hou ZQ, Xie QY, Liao MH, et al. Use of indocyanine green fluorescent navigation during laparoscopic anatomical hepatectomy[J]. Chin J Surg, 2023, 61(5):368-374. DOI:10.3760/cma.j.cn112139-20230113-00021.
- [7] Aye JM, Xue W, Palmer JD, et al. Suboptimal outcome for patients with biliary rhabdomyosarcoma treated on low-risk clinical trials: a report from the Children's Oncology Group[J]. Pediatr Blood Cancer, 2021, 68(4):e28914. DOI:10.1002/pbc.28914.

(收稿日期:2023-10-1)

**本文引用格式:**王焕民.重视安全与历练,提高小儿肝胆肿瘤诊治水平[J].临床小儿外科杂志,2023,22(12):1101-1103. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202310061-001.

**Citing this article as:** Wang HM. Further improving the diagnoses and treatments of pediatric hepatobiliary tumors[J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22(12):1101-1103. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202310061-001.