

·专家笔谈·

联合肝脏离断和门静脉结扎二步肝切除术 在儿童肝肿瘤治疗中的应用



全文二维码 开放科学码

董岩然

【摘要】 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 for staged hepatectomy, ALPPS)手术方案具有短期内残肝体积迅速增大的特点,在预估残肝体积(future liver remnant, FLR)不足的成人肝肿瘤手术中已获得推广。儿童肝肿瘤往往体积相对较大,尤其是肝母细胞瘤常侵犯多个肝段,或占据肝脏中央解剖部位,存在根治性肝切除术导致 FLR 不足的情况,有实施这一术式的价值。目前 ALPPS 在儿童肝肿瘤中的应用尚处于起步阶段。一般认为,术前评估 FLR 30% 的病例可考虑实施本术式;术前应对患儿肝体积、肝功能以及肿瘤的可切除性进行精准评估;两次手术间隔时间以 7~14 d 为宜。手术并发症主要包括肝功能不足、出血和胆漏。关于儿童肝肿瘤中该术式的临床疗效评估尚待进一步总结。

【关键词】 肝肿瘤/外科学; 门静脉/外科学; 肝移植; 肝切除术; 手术后并发症; 儿童

【中图分类号】 R729 R735.7

Application of associated liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in the treatment of liver tumors in children. Dong Kuiran. Department of Surgery, Pediatric Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, 201102, China, Email: kuirand@hotmail.com

【Abstract】 Associated liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) has the characteristics of rapid increase in volume of liver remnant in a short period of time. It has been popularized in adult liver tumor surgery for the prediction of insufficient future liver remnant (FLR). Children's liver tumors are often relatively large, especially hepatoblastoma, which can invade multiple liver segments, or occupy the central anatomical site of the liver. Radical hepatectomy will be resulted in insufficient FLR in these cases, which may need the procedure of ALPPS. At present, the application of ALPPS in childhood liver tumors is still in developmental phase. In general, if one's FLR is below 30% can be considered for ALPPS. So preoperative evaluation of the child's liver volume, liver function, and tumor respectability should be performed accurately. The interval between two operation stages is 7 to 14 days. Surgical complications mainly include insufficient liver function, bleeding and bile leakage. The evaluation of the clinical efficacy of this procedure in children liver tumors needs to be further summarized.

【Key words】 Liver Neoplasms/SU; Portal Vein/SU; Liver Transplantation; Hepatectomy; Postoperative Complications; Child

儿童肝肿瘤往往体积相对较大,尤其是肝母细胞瘤常侵犯多个肝段,或占据肝脏中央解剖部位。根治性肝切除术易导致残余肝体积(future liver remnant, FLR)不足以维持正常肝功能,进而影响患儿预后与生存质量,影响儿童肝肿瘤存活率。虽然肝移植技术目前已较为成熟,是治疗 PRETEXT III

期、IV期肝母细胞瘤的标准手术方案之一,但由于肝源、术后长期免疫抑制剂的应用以及治疗费用昂贵等问题,在我国尚未得到广泛应用,极限性的肝切除手术方法仍然值得探索,在提高肿瘤切除率的同时,减少肝移植的需求^[1]。

在成人肝脏外科领域, Makuuchi 等^[2]于 1980 年提出通过门静脉栓塞的两阶段手术方案来切除肝肿瘤,之后 Clavien 等^[3]在此基础上提出门静脉结扎的两阶段手术方案。但上述两种手术方式获得的 FLR 增长幅度有限,仅 20%~46%,很难超过

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.05.002

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81572324)

作者单位:复旦大学附属儿科医院外科(上海市,201102), Email: kuirand@hotmail.com

50%。此外,两次手术的间隔时间较长,需4~8周,存在等待期间肿瘤恶化的风险。2012年,德国 Schnitzbauer 等提出联合肝脏离断和门静脉结扎二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)的手术方案,该方案具有短期内残肝体积迅速增大的特点,明显提高了预估残肝体积不足肝肿瘤患者的手术切除率^[4]。目前 ALPPS 开展时间不长,在儿童肝脏肿瘤中的应用尚处于起步阶段,对其适用证、并发症的处理以及临床疗效的评估尚待进一步总结。

一、适应证

体积巨大或发生于多节段的肝肿瘤患儿可能需要行极限性肝切除术,但存在术后 FLR 不足的风险。临床上一般采用术前影像学评估的方法来评估 FLR,正常肝脏在切除75%的情况下不会出现肝功能不全;但如果是慢性肝病或接受过化疗的患者,则需要保留至少40%的肝体积;如果是肝硬化患者,切除50%以上的肝脏就会出现难以恢复的肝功能障碍^[1]。

在儿童可考虑采取该术式的适应证包括:PRETEXT III期肝母细胞瘤、肝错构瘤、巨大血管瘤以及巨大局灶性结节样增生(focal nodular hyperplasia, FNH)等。

禁忌证:①经评估为不可切除的肝肿瘤(如PRETEXT IV期);②不能达到肿瘤完整切除的转移性肝肿瘤;③肿瘤已溃破或合并大量腹水;④残肝内有转移性肿瘤;⑤严重门静脉高压。

需慎行 ALPPS 的情况包括:①肝功能 Child-Pugh B 级以上,严重肝硬化;②肿瘤侵犯肝门区域或合并患侧门静脉分支主干癌栓;③肝动脉灌注不良。

二、ALPPS 手术方法

ALPPS 手术的经典方法包括:第一阶段的患侧门静脉结扎+肝离断术和第二阶段的病损肝脏大部分切除两阶段手术^[1]。以肝右三叶扩大切除手术为例,第一阶段手术方法:先解剖第一肝门,打开 Glisson 鞘,游离出右侧门静脉并结扎,保护右侧肝动脉和肝管,然后游离肝脏,切除胆囊,沿镰状韧带左侧计划切除界面离断肝脏,结扎并切断其间的血管和胆道,直下腔静脉,确保左肝静脉完整,断面放置防粘连膜,右半肝可用医用输液袋包裹,袋内和膈下分别放置引流管后关腹。若肿瘤过大,也可用补片覆盖关腹。分别于术后第3天、第6天,必要时可再于第9天复查CT,计算FLR体积、FLR/SLV;在符合残肝体积增加标准、肝功能恢复的情况下,

可决定第二阶段手术的日期。

第二阶段手术方法:打开原手术切口,进一步解剖右 Glisson 系统,结扎切断右门静脉、右肝动脉和右肝管,处理肝短静脉,完全游离右肝后结扎切断肝中静脉和肝右静脉,切除右肝和肿瘤。残肝断面充分止血和处理胆漏后,常规放置引流管,关腹。术后予监测肝功能、保肝治疗等处理。

通常情况下,根据所保留残肝和肝断面位置的 ALPPS 可分为3种术式:即左型 ALPPS(left ALPPS)、右型 ALPPS(right ALPPS)和挽救性 ALPPS(rescue ALPPS)。左型 ALPPS 即将左半肝的一部分作为残肝;右型 ALPPS 是将肝右前叶、左内叶及尾状叶作为残肝;挽救性 ALPPS 是将 ALPPS 作为传统肝切除后增生不足的拯救术式。为避免 ALPPS 手术的缺点,减少手术损伤,降低并发症发生率,并遵循无瘤原则,各国学者还提出了改良术式,包括肝断面绕肝带结扎并门静脉结扎的分期肝切除术(associating liver tourniquet and portal ligation for staged hepatectomy, ALTPS)、微波消融 ALPPS、部分 ALPPS 以及单个肝段 ALPPS 等^[5]。

三、关于第二阶段手术的时机选择

ALPPS 第二阶段手术时机的选择主要依据术后肝脏体积增长情况和肝功能恢复情况,一般可选择在第一阶段手术后7~14d之间进行。在成人肝外科,有文献报道术后7d FLR 平均可增长40%~160%。而在儿童肝外科的相关文献报道中,术后7d FLR 的平均增长率为46.1%~91%^[6];因此,第一阶段手术后7d,大部分病例的 FLR 增长能够满足再次手术的要求,且尽早手术者腹腔内粘连程度较轻,有利于减少腹腔感染。但有学者认为如果间隔时间更长,14d后再行第二阶段手术可使残肝得到充分生长,从而降低术后肝功能不全的风险。

四、ALPPS 并发症

ALPPS 并发症的发生率较高,国外有文献报道成人 ALPPS 并发症发生率达16%~64%,病死率达12%~23%。除肝功能衰竭发生率达15%~22%外,其他常见并发症包括胆漏和感染^[7]。因此,术前需要了解患儿胆道变异情况,术中需要对离断的肝断面及可疑胆漏予以确切止漏。笔者的体会是,由于第二次手术时,肝断面已经有大量纤维素覆盖,解剖结构不甚清晰,因此术中需仔细寻找肝断面的胆漏,必要时可通过造影或胆道内灌注脂肪乳剂等方法来了解胆漏和胆道通畅情况。术后需充分引流,以减少并发症,提高手术安全性。此外,在手术技

术方面,术中应用水刀、CUSA刀、微波刀等手术器械,并结合 Glisson 鞘的解剖技术等,可实现肝脏精准解剖手术,也有利于避免一些手术并发症的发生。术后监护对预防和及时治疗术后感染非常重要,体温、CRP 和白细胞计数并不一定能反映感染的严重程度,因为肝组织坏死也可导致以上情况出现,因此,需监测 PCT,并做好血培养和引流液培养,以及及时反映感染状况。

五、远期疗效

由于 ALPPS 开展时间尚短,尚缺乏相关疗效的统计数据。成人 ALPPS 国际协作组的研究资料显示,对于结肠癌肝转移的 ALPPS 手术病例,其 1 年和 2 年生存率分别为 73% 和 59%,无瘤生存率分别为 59% 和 41%。由于接受 ALPPS 手术的病例往往原先无法手术,因此,能够获得上述生存率已是一大进步。鉴于全球开展 ALPPS 手术的时间尚短,不同肿瘤的生物学特性与患者生存率直接相关,因此,远期疗效的评价尚待进一步观察^[8]。

六、儿童开展 ALPPS 的几点思考

(一) ALPPS 术后肝再生机制和肿瘤进展

目前 ALPPS 术后肝脏快速增生的原理包括几个方面:①各类生长因子的高表达。第一阶段肝离断后,肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)等各类细胞因子迅速转为高表达;②患侧肝门静脉分支结扎后,对侧肝血流被重新分配,可增加达 230%;③肝细胞外基质成分变化,多种蛋白如纤粘蛋白和胶原蛋白高表达,促进细胞生长、分化;④肝细胞自身具有去分化和再生的能力,平时肝细胞大多处于 G0 期,在损伤和肝切除等情况下可大量转入 G1 期,启动肝细胞复制和增殖^[9]。

由此可见,对于肝肿瘤尤其肝母细胞瘤等恶性肿瘤,手术有可能促进肿瘤生长和术后复发,因此术前规范化化疗尤为必要,这类肿瘤往往为 PRETEXT III 期以上,应在化疗 4~5 个疗程以后再评估手术指征。而第二阶段手术的间隔时间则应尽量缩短,争取在 14 d 以内进行。手术必须遵循精准原则,保证手术切缘镜下检查肿瘤阴性。术后化疗需等待肝功能完全恢复后再进行,一般选择术后 2~3 周,进行肝功能评估后再化疗。

(二) 儿童肝脏残肝体积的估算

目前,对于儿童患者残肝体积究竟小到多少可不致肝功能衰竭这一问题,尚没有相关研究报道。

一般认为儿童尚在生长发育中,肝硬化等肝病发生的情况较少,其储备功能可能较成人大。有 FLR 仅 20.16% 的患者行一次性极限性肝切除而未发生肝功能衰竭的报道^[10]。目前对于儿童病例的术后肝功能预测和评估仍然参照成人经验。

临床上评估肝脏储备功能的常用指标有 Child-Pugh 分级、吲哚氰绿(indocyanine green, ICG)排泄试验、CLD 评分等^[11]。这些方法从功能上直接做出了评定,但各有优缺点,且操作较为复杂。临床上常用影像学评估的方法,由于肝体积直接反映肝脏的容量和肝细胞数量,因此肝体积的监测可准确评估肝脏的储备功能,还可直观观察术后肝再生能力,反映术后肝功能恢复情况。CT 测得的肝脏体积精准度达 95% 以上。近年来,随着三维手术模拟系统的广泛应用,术前肝功能评估和手术模拟得以开展,术后肝衰竭乃至死亡的发生率已明显降低。

(三) ALPPS 与肝移植

对于肿瘤切除困难的 PRETEXT III 期或 III 期以上肝母细胞瘤,国际上仍然推荐肝移植^[12]。国外研究表明,对于一期手术难以切除的肝母细胞瘤,与其探索极限性肝切除,不如直接行肝移植手术。目前肝移植手术成功率在 98% 以上,肝母细胞瘤移植术后 1 年和 5 年生存率分别达 93.3% 和 86.4%。有文献报道,如果先行极限性肝切除,术后再次因肿瘤复发而行挽救性肝移植,则患儿生存率将下降至 30%~40%^[13]。因此,对于肿瘤难以切除的 PRETEXT III 期和 IV 期肝母细胞瘤患儿,是选择 ALPPS 这种极限性肝切除术,还是行肝移植,仍需要慎重考虑,需要权衡多方面因素,对肿瘤的可切除性进行精准评估。

总之,ALPPS 在儿童肿瘤中的应用仍然具有挑战性^[14]。目前我国仅在一些有经验的儿童肿瘤专科和肝外科少量开展 ALPPS。由于我国肝源资源以及部分患者经济能力有限,探索极限性肝切除在儿童肝肿瘤中的应用仍然具有一定的现实意义,期待进一步建立多中心研究组,为探索适合我国国情的儿童肝肿瘤手术方案提供循证依据。

参考文献

- 1 姚伟,董焱然,肖现民,等.联合肝脏离断和门静脉结扎二步肝切除术治疗儿童肝母细胞瘤一例报告[J].中华小儿外科杂志,2018,39(8):597-603. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2018.08.009.
Yao W, Dong KR, Xiao XM, et al. Associating liver partition

- and portal vein ligation for staged hepatectomy for hepatoblastoma: a report of one case [J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2018, 39(8): 597-603. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2018.08.009.
- 2 Makuuchi M, Thal BL, Takayasu K, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report [J]. *Surgery*, 1990, 107(5): 521-527.
 - 3 Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira MI, et al. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(15): 1545-1559. DOI: 10.1056/NEJMra065156.
 - 4 计凤鸣, 邹浩, 王连敏, 等. 肝脏离段联合门静脉结扎二期肝切除术的研究进展 [J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(1): 99-106. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.01.014.
Ji FM, Zhou H, Wang LM, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: the recent progress [J]. *Chine J Gener Surg*, 2019, 28(1): 99-106. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.01.014.
 - 5 Ruiz Figueroa EF, Fernández-Placencia RM, Berrospi Espinoza FE, et al. Monosegmental ALPPS: a long-term survival alternative to liver transplant in PRETEXT IV hepatoblastoma [J]. *J Surg Case Rep*, 2019, (5): 144. DOI: 10.1093/jscr/rjz144.
 - 6 Wiederkehr JC, Avilla SG, Mattos E, et al. Associating liver partition with portal vein ligation and staged hepatectomy (ALPPS) for the treatment of liver tumors in children [J]. *J Pediatr Surg*, 2015, 50(7): 1227-1231. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.10.019.
 - 7 Junco PT, Cano EM, Dore M, et al. Prognostic Factor for liver transplantation in unresectable hepatoblastoma [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2019, 29(1): 28-32. DOI: 10.1055/s-0038-1668148.
 - 8 曹彦龙, 王桂杰, 李巍. ALPPS 与门静脉栓塞二步法肝切除手术治疗剩余肝体积不足的肝脏恶性肿瘤的临床疗效的 Meta 分析 [J]. *中华外科杂志*, 2019, 57(7): 540-548. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.07.012.
Chao YL, Wang GJ, Li W. Meta-analysis of the outcomes of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy versus portal vein embolization for the treatment of liver cancer with insufficient future liver remnant [J]. *Chin J Surg*, 2019, 57(7): 540-548. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.07.012.
 - 9 万春, 戴兵, 万品文. 功能性残肝体积比联合 ICG R15 对选择性出入肝血流阻断肝切除术肝储备功能评估分析 [J]. *腹部外科*, 2016, 29(3): 214-217. DOI: 10.3969/j.issn.1003-5591.2016.03.015.
 - Wan C, Dai B, Wan PW. Evaluation of hepatic reserve function by ratio of functional remnant liver volume combined with ICG R15 for indication of hepatectomy by selective hepatic vascular occlusion [J]. *J Abdom Surg*, 2016, 29(3): 214-217. DOI: 10.3969/j.issn.1003-5591.2016.03.015.
 - 10 赵静, 董蓓, 江布先, 等. CT 三维重建及肝脏体积测定在小儿肝脏肿瘤手术中的应用 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2009, 8(4): 13-16. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2009.04.004.
 - Zhao J, Dong Q, Jiang BX, et al. Application of three-dimensional computerized tomography reconstruction and hepatic volume measurement in liver tumor operation in children [J]. *J Clin Pediatr Surg*, 2009, 8(4): 13-16. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2009.04.004.
 - 11 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 fluorescence image technique in precise hepatectomy for hepatoblastoma [J]. *J Clin Pediatr Surg*, 2019, 18(2): 107-111. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.02.008.
 - 12 Okur MH, Yankol Y, Cimsit B, et al. Liver Transplant in Children with Hepatoblastoma [J]. *Exp Clin Transplant*, 2019, 17(5): 644-647. DOI: 10.6002/ect.2016.0110.
 - 13 Meyers RL, Tiao GM, Dunn SP, et al. Liver transplantation in the management of unresectable hepatoblastoma in children [J]. *Front Biosci*, 2012, (4): 1293-1302. DOI: 10.2741/460.
 - 14 Hong JC, Kim J, Browning M, et al. Modified Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy for Hepatoblastoma in a Small Infant: How Far Can We Push the Envelope? [J]. *Ann Surg*, 2017, 266(2): e16-e17. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002217.
- (收稿日期: 2020-03-07)
- 本文引用格式:** 董岩然. 联合肝脏离断和门静脉结扎二步肝切除术在儿童肝肿瘤治疗中的应用 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2020, 19(5): 382-385. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.05.002.

Citing this article as: Dong KR. Application of associated liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in the treatment of liver tumors in children [J]. *J Clin Pediatr Surg*, 2020, 19(5): 382-385. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.05.002.