

编者按

2020 年全球肿瘤统计数据中,肝胆胰恶性肿瘤分别位于第七、二十五、十四位,死亡率分别位于第二、二十一、七位,在我国最新更新的 2022 年癌症统计数据中,肝胆胰恶性肿瘤分别位于第四、二十、十位,死亡率分别位于第二、十七、六位,均高于国际数据,而且胰腺癌死亡率呈逐年上升趋势,严重威胁人民的生命安全。肝胆胰良性疾病如肝内外胆管结石、肝包虫等疾病同样严重影响人民日常生活及健康水平。这些疾病因其诊疗过程相对复杂,导致各地诊疗同质性差。为进一步提高对肝胆胰良恶性疾病的认知,规范各地诊疗行为,本期立足肝胆胰良恶性疾病学科前沿,聚焦难点热点,由四川省人民医院肝胆胰外科主任张宇教授主持,邀请全国肝胆胰专业知名专家学者撰写专题文章进行探讨,为肝胆胰良恶性疾病的诊疗和科研工作提供参考。

肝切除联合 II ~ III 段部分肝移植的延期全肝切除手术的历史与现状

肖永胜,周俭

复旦大学附属中山医院肝外科 & 肝移植科,上海 200032

【摘要】 肝切除联合 II ~ III 段部分肝移植的延期全肝切除手术(RAPID)是一种结合了联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术(ALPPS)和辅助性肝移植各自优势的手术,主要用于治疗以不可切除结直肠癌肝转移为代表的非硬化性肝脏疾病以及合并门静脉高压的肝脏硬化性疾病。该手术是在肝移植治疗不可切除结直肠癌肝转移疗效取得明显进步的背景下诞生的,旨在解决供肝短缺和肝源分配问题。RAPID 手术的步骤包括一期受体左肝切除+供体左外叶部分肝移植+移植物门静脉血流调控;手术间期监测移植物体积的增长、功能的增加和二期受体一期手术时残留的病肝切除手术。RAPID 手术的发展包括活体供肝 RAPID 手术(LD-RAPID)和脾切除联合 II ~ III 段部分肝脾窝异位辅助肝移植的延期全肝切除术(RAVAS)。然而与经典肝移植相比,RAPID 手术还需要更多的经验积累和严格的风险管理。多中心的临床试验和远期术后随访对于充分认识 RAPID 手术具有重要意义。

【关键词】 肝移植;肝切除;肝切除联合 II ~ III 段部分肝移植的延期全肝切除;辅助性肝移植;联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术;结直肠癌肝转移

【中图分类号】 R617

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)06-0001-04

The history and current status of resection and partial liver segment II/III transplantation with delayed total hepatectomy XIAO Yong-sheng, ZHOU Jian Department of Liver Surgery & Transplantation, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

【Corresponding author】 ZHOU Jian

【Abstract】 Resection and partial liver segment II/III transplantation with delayed total hepatectomy (RAPID) is a surgery that combines the advantages of two-step hepatectomy with associating liver partition and portal vein ligation (ALPPS) and auxiliary liver transplantation. The surgery is mainly used to treat noncirrhotic liver diseases such as nonresectable colorectal liver metastases (nrCRLM) and cirrhotic liver diseases with portal hypertension. The concept and procedure of this surgery was innovated with a dramatic improvement of treatment of nrCRLM by liver transplantation. The aim of this surgery is to alleviate the shortage of liver allograft and the allocation of donor livers. The protocol of the RAPID includes left liver resection, implantation of left lateral graft, and modulation of portal flow to the graft in the phase 1. During the interphase, regeneration of volume and function of the liver graft is monitored. Remnant right liver resection is completed in the phase 2. The technical development of RAPID includes living donor-RAPID and RAVAS. However, compared with classical liver transplantation, RAPID requires more experience accumulation and strict risk management. It is of most importance to evaluate RAPID procedure by multi-center clinical trials and long-term postoperative follow-up.

【Key words】 Liver transplantation; Liver resection; Resection and partial liver II ~ III segment transplantation with delayed total hepatectomy; Auxiliary liver transplantation; Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy; Colorectal liver metastases

随着外科技术的进步和理念的更新,肝切除联合 II ~ III 段部分肝移植的延期全肝切除(resection

and partial liver segment 2/3 transplantation with delayed total hepatectomy, RAPID)手术的出现日益引

起人们的关注^[1]。本文就 RAPID 手术的诞生背景、雏形、基础、步骤以及发展作一综述,为更好地理解 and 运用 RAPID 手术提供参考。

1 RAPID 手术的诞生背景

RAPID 手术是在肝移植治疗不可切除结直肠癌肝转移 (nonresectable colorectal liver metastases, nrCRLM) 疗效取得明显进步的背景下诞生的。在 2000 年之前, CRLM 被视为肝移植的禁忌证。2013 年, 奥斯陆大学团队^[2]报道 21 例 nrCRLM 患者的肝移植 5 年生存率达到 60% (SECA-I), 并提出 Oslo 评分, 移植时癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 水平 (80 $\mu\text{g/L}$)、肝转移灶的最大直径 (5.5 cm)、对化疗的反应、原发瘤切除至移植的间隔时间 (2 年), 每项 1 分。在此之后, 报道了另一项前瞻性临床试验 (SECA-II) 的结果^[3], 入选标准较之前更为严格, 新增对化疗至少有 10% 的反应和从诊断到肝移植的时间 >1 年, 最终纳入 15 例患者, 中位随访时间为 36 个月, 1、3 和 5 年总生存率分别为 100%、83% 和 83%, 1、2 和 3 年无瘤生存率分别为 53%、44% 和 35%。但是目前供肝需求远远超过可用的供肝数量, 导致供体和受体数量之间存在巨大差异。基于目前 nrCRLM 肝移植较高的复发率, 是否将如此紧缺的肝源用于 nrCRLM 的患者存在争议。正式在此背景下, 诞生了 RAPID 手术。

2 RAPID 手术的雏形

Scatton 等^[4]2005 年报道 1 例肝硬化患者利用来自尸体供肝劈离的左肝移植物进行辅助性肝移植, 移植时移植物与受体体重之比 (graft-to-recipient weight ratio, GRWR) 为 0.6%, 在一期原位辅助肝移植术后 2 个月, 进行二期的受体残留的右肝切除手术。术后随访 5 年, 恢复良好。该项手术方式提高了应用小体积肝, 尤其是来自尸体供肝劈离的左肝移植物的肝移植数量, 首次成功进行了小体积移植物原位辅助肝移植后二期全肝 (受体残留的右肝) 切除的实践。这些探索性操作可以说是 RAPID 手术的雏形。

【基金项目】国家自然科学基金原创探索计划基金资助项目 (编号: 82150004); 国家重点研发计划基金资助项目 (编号: 2019YFC1315800, 2019YFC1315802); 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81830102)

【通讯作者简介】周俭, 男, 教授, 主任医师, 博士研究生导师。中国医学科学院学部委员。国家杰出青年科学基金获得者, 教育部长江学者特聘教授, 国家“万人计划”科技创新领军人才。国家卫健委《原发性肝癌诊疗规范/指南》专家委员会执行主任委员, 中华医学会肿瘤学分会候任主任委员, 亚太原发性肝癌专家联盟 (APPLE) 主席, 中国医师协会外科医师分会副会长兼总干事等。主要研究方向: 肝癌的临床与应用基础研究以及肝脏移植。

3 RAPID 手术的基础

辅助性肝移植 (auxiliary liver transplantation, ALT) 是指保留肝移植受体原有全部或部分病肝, 同时把部分或全部供肝移植到受体体内^[5]。ALT 主要应用于急性肝功能衰竭、遗传代谢性肝病及终末期肝病等患者。ALT 为 RAPID 手术提供了利用受体病肝依然能够发挥部分功能, 以保障小体积肝移植物有充足的时间增长达到充足的体积和功能足以替代全肝的理论基础。

作为 21 世纪以来肝脏外科革命性的创新手术方式, 联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术 (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS) 是通过 I 期手术时结扎肝脏荷瘤侧肝叶的门静脉分支, 保留肝动脉和胆道, 同时分隔荷瘤侧和健侧肝组织, 促使健侧肝脏在 1~2 周内快速再生; 待健侧肝脏增生足够时, 再 II 期手术切除荷瘤侧肝脏, 可使一部分原本不可手术切除 (肿瘤数目过多或体积更大而导致切除术后剩余肝体积不足) 的肝癌患者重新获得根治性切除^[6,7]。2013 年 4 月笔者团队^[8]为 1 例巨大肝细胞癌患者成功施行 ALPPS 术, 香港中文大学刘允怡院士^[9]在对此的述评中指出: “这是亚洲报道的首例 ALPPS 术。这例手术的成功施行, 亦代表我国的肝脏手术达到国际前列水平”。ALPPS 手术为 RAPID 手术提供了小体积肝移植物快速增大的理论基础与实践操作。

RAPID 手术恰好发挥了 ALT 和 ALPPS 的各自优势: ①通过 ALT, 残留的右侧病肝可在两期手术的间期辅助小体积肝移植物满足机体代谢需求; ②通过门静脉的血流调控, 小体积肝移植物实现快速增生, 为二期剩余肝完全切除提供可能。

4 RAPID 手术的步骤

一期手术^[10]: 包括受体左肝切除+供体左外叶部分肝移植+移植肝门静脉血流调控。腹腔探查排除肝外转移, 游离受体肝动脉及门静脉左、右支; 遵循无瘤原则切除左肝 (包含左外叶及尾状叶, 即 I~III 段); 左外叶供肝原位植入; 背驮式技术吻合肝静脉; 吻合门静脉和肝动脉; 吻合完成 15 分钟后, 监测基础门静脉及肝动脉血流量以及门静脉压力, 确保夹闭门静脉右支后, 重建的门静脉压力稳定 < 20 mmHg, 然后结扎受体门静脉右支, 否则需要采取措施调控移植物的门静脉血流; 重建胆道。

手术间期^[10]: 停用化疗以免影响移植肝增生; 合理选用免疫抑制剂; 密切监测肝功能; 每周行肝脏 CT 监测移植肝体积, 待 GRWR > 0.8% 或移植肝达到标准肝体积的 35%~40%, 可行二期手术。

二期手术^[10];受体一期手术时残留的病肝切除,类似经典 ALPPS 二期手术。

5 RAPID 手术适应证的发展

目前,RAPID 手术主要适用于 nrCRLM,此外 RAPID 治疗不可切除的神经内分泌瘤肝转移和 β -catenin 突变诱发的肝腺瘤等非硬化性肝脏疾病也有报道^[11]。欧洲多中心 23 例非硬化性肝脏疾病 RAPID 手术的安全性和短期随访资料表明^[11],两期手术中位间隔时间 14 天,移植物体积平均增长率为 107%。所有手术均在二期手术的时候就进行了门静脉右支的结扎,并未观察到门静脉血流改变后导致的短暂的门静脉高压对移植物的有害作用。受体术后早期的死亡率为 4.3%。

长期肝硬化的患者由于高动力性血液循环常常导致门静脉高压和/或门静脉高灌注状态。而门静脉高压(>20 mmHg)在小肝综合征的进展中发挥起始作用。随着 RAPID 的技术改进以及小肝综合征预防措施的进步,RAPID 治疗合并门静脉高压的肝脏硬化性疾病也进行了探索。2021 年,Balci 等^[12]报道 1 例活体 RAPID 治疗肝硬化合并门静脉高压及肝细胞癌患者。一期术中门静脉开放后,门静脉压力为 20 mmHg,门静脉流量为 1885 ml/min。在此情况下,术中通过将门静脉右支与下腔静脉行端侧吻合构建门腔半分流,成功将门静脉压力降至 6 mmHg,门静脉流量降至 457 ml/min。术后 35 d 行二期右半肝切除术。2022 年,该中心^[13]继续报道 1 例 MELD 评分更高(27 分),门静脉高压情况更严重的 Wilson 病肝硬化患者接受 RAPID 治疗。一期术中运用髂静脉延长供肝门静脉后将其与受体冠状静脉行端侧吻合,同时保留冠状静脉开放状态以降低门静脉流量和压力,最终受体门静脉压力为 14 mmHg。术后 25 d,完成二期肝切除术并顺利恢复。随访 16 个月后,患者及肝脏均生存良好。该中心同时给出在肝硬化门静脉高压患者中应用 RAPID 的门静脉压力和流量控制目标建议^[13]:通过脾动脉结扎、门腔分流等措施使门静脉压力 <15 mmHg,门静脉流量处于 100~300 ml/(min·100 g)肝脏,可避免肝动脉缓冲效应带来的肝动脉血流下降,保证肝动脉血流 >50 ml/min。一期术中精准的门静脉压力和流量的调控,既促进了小体积肝移植物的快速增生,又避免了压力过高、流量过大导致的小肝综合征风险,RAPID 手术也可以用于硬化性肝脏疾病的治疗^[14]。

6 RAPID 手术技术的发展

6.1 LD-RAPID 尽管 RAPID 手术取得不错的治疗效果,但供肝短缺,尤其是来自尸体供肝的稀缺

仍然是限制 RAPID 手术开展的最主要因素。另外,利用尸体供肝进行 RAPID 手术,很难保证最合适的移植时机,使移植手术恰好位于两次化疗之间且病情稳定的窗口期。Konigstrainer 等^[15]提出了代替尸体供肝的安全、便捷的活体供肝 RAPID 手术(living donor RAPID, LD-RAPID)。该例手术受体为 49 岁、女性、nrCRLM 患者,供体为其 19 岁健康的儿子。供体捐献其左外叶肝脏。受体一期手术时行包括肝中静脉在内的扩大左肝切除术(I~IV 段),术中门静脉右支结扎后未检测到门静脉高灌注,因此未行门静脉血流调控。胆管采用 Roux-en-Y 吻合术。术后第 7 天,CT 体积测定表明,左外叶移植物体积由 302 ml 增长至 580 ml,体积增加 93%,GRWR 由 0.43% 增长至 0.84%。术后第 10 天,进行二期手术,按照 ALPPS 的技术进行残留右半肝切除手术。术后 4 个月 CEA 由移植前降至 61 μ g/L 降至正常水平。术后第 5 个月,CEA 轻度升高,达到 18 μ g/L,PET-CT 扫描发现胸椎椎体与颅骨转移,同时双肺小的转移灶(<5 mm)。经多学科讨论,予以 FOLFOX 联合贝伐珠单抗全身治疗,再联合胸椎局部放疗。术后第 7 个月,因为多发的神经毒性,将 FOLFOX 转换为 FOLFIRI。术后第 10 个月,CEA 降至正常范围,骨转移与肺转移部分缓解,故全身治疗暂停。术后第 15 个月,CEA 再次升高,肝外转移灶进展,重新开始 FOLFIRI 联合贝伐珠单抗的全身治疗。术后第 22 个月,尽管肝外转移灶仍有活性,但患者的一般情况良好,移植肝仍为无瘤状态。目前共有 8 例 LD-RAPID 手术治疗 nrCRLM 患者的报道^[16],其中 5 例在德国(4 例 Jena,1 例 Tubingen)、2 例在意大利(1 例 Padova,1 例 Bologna)、1 例在比利时(Brussels)。需要指出的是:在 Padova 与 Brussels 进行的 RAPID 手术移植体是左半肝,而不是左外叶。8 例手术中,供体术后均恢复顺利。在 Tubingen 进行的 RAPID 手术,受体术后早期即出现肿瘤复发,移植术后 24 个月死亡。在 Jena 进行的 4 例手术受体均安全度过手术关,1 例患者术后第 3 个月死于肺栓塞,其余 3 例患者在 6~18 个月的随访期内均无复发生存。

6.2 RAVAS 即脾切除联合 II~III 段部分肝脾窝异位辅助肝移植的延期全肝切除术^[17]。该例手术受体为 40 岁,男性,nrCRLM 患者。供体为脑死亡供体经典原位劈离的方式获取的 II~III 段肝脏(左外叶),GRWR 为 0.6%。受体采用双侧肋缘下切口,先游离脾脏,分离,钳夹脾脏的血管,行脾切除术。游离左肾静脉,结扎肾上腺静脉与生殖静脉。左外叶肝移植体置入脾窝内。脾静脉与延长的门

静脉左支相吻合,开放查漏;脾动脉与延长的肝左动脉相吻合,开放查漏。阻断肾动脉,防止肾淤血的情况下,行供肝延长的肝左静脉与左肾静脉吻合重建。顺次开放门静脉左支与肝左动脉,恢复供肝的入肝血流,见到肝静脉-肾静脉吻合口有鲜血喷出时,开放阻断的左肾静脉,恢复供肝的血流。通过止血带阻断受体的肝门部门静脉(保持肝动脉血流通畅),调节止血带的松紧调控移植物的门静脉压力(术中超声检测间接获得,未进行门静脉直接测量压力)。最后行供肝肝管与受体小肠行 Roux-en-Y 吻合。整个手术历时 10 个小时。术后 2 周,左肝移植物体积增长至 650 cm³,GRWR 为 1%,遂行受体全肝切除手术。但是患者术后仍然出现肝性脑病、可逆性肝功能衰竭,予以血液滤过治疗后好转。术后还并发小肠穿孔,经剖腹探查后行回肠部分切除、吻合术。术后 8 个月,患者一般情况良好,仅依靠移植肝(体积为 830 cm³)即可维持正常的肝功能,同时未见肿瘤的复发与转移。实施 RAVAS 手术时不需要对患者自身的肝脏进行切除手术,可有效规避出血和胆道并发症的风险,对于曾经进行过肝切除手术的患者也可进行 RAVAS,但 RAVAS 手术操作更加复杂,还需进一步加强这一技术的实践,以获得更多的经验。

总之,RAPID 手术进一步推动活体供肝或者扩大标准的尸体供肝的肝移植的发展,因为活体肝移植供肝获取技术的进步,获取左外叶肝移植对供体而言是十分安全的;再者,因为有时间等待肝移植物的再生增长,这样可以更多采用对非最佳供肝进行劈离获取的左外叶移植。RAPID 手术在供肝缺乏的情况下,最大程度地使患者获益,尤其是那些在等待肝移植列表中排队靠后的患者。但与经典肝移植相比,RAPID 手术还需要更多的经验积累、更严格的风险管理。多中心的临床试验(NCT02864485, NCT03488953)及远期术后随访将对于充分认识 RAPID 手术具有十分重要的意义。

【参考文献】

[1] Line PD, Hagness M, Berstad AE, et al. Novel concept for partial liver transplantation in nonresectable colorectal liver metastases: the RAPID concept [J]. *Ann Surg*, 2015, 262(1): e5-e9.

[2] Hagness M, Foss A, Line PD, et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer [J]. *Ann Surg*, 2013, 257(5): 800-806.

[3] Dueland S, Syversveen T, Solheim JM, et al. Survival following liver transplantation for patients with nonresectable liver-only color-

ectal metastases [J]. *Ann Surg*, 2020, 271(2): 212-218.

[4] Scatton O, Azoulay D, Castaing D, et al. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation using small grafts. A way to avoid small-for-size syndrome [J]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2005, 29(1): 76-79.

[5] 吕子成,张子杰,乔子耘,等. 辅助肝移植技术创新与展望 [J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(9): 1073-1077.

[6] Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings [J]. *Ann Surg*, 2012, 255(3): 405-414.

[7] de Santibanes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the "ALPPS" approach [J]. *Ann Surg*, 2012, 255(3): 415-417.

[8] 周俭,王征,孙健,等. 联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术 [J]. *中华消化外科杂志*, 2013, 12(7): 485-489.

[9] 刘允怡,刘晓欣. 对“联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术”的述评 [J]. *中华消化外科杂志*, 2013, 12(7): 481-484.

[10] 孙平,付广,郑启昌. 左外叶肝切除肝移植联合二期全肝切除术 (RAPID) 治疗肝脏恶性肿瘤 [J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2023, 52(6): 893-897.

[11] Settmacher U, Ali-Deeb A, Coubeau L, et al. Auxiliary liver transplantation according to the rapid procedure in noncirrhotic patients: technical aspects and early outcomes [J]. *Ann Surg*, 2023, 277(2): 305-312.

[12] Balci D, Kirimker EO, Bingol Kologlu MB, et al. A new approach for increasing availability of liver grafts and donor safety in living donor liver transplantation: LD-RAPID procedure in the cirrhotic setting with hepatocellular carcinoma [J]. *Liver Transpl*, 2021, 27(4): 590-594.

[13] Balci D, Kirimker EO, Kologlu MB, et al. Left Lobe Living Donor Liver Transplantation Using Rapid Procedure in a Cirrhotic Patient With Portal Vein Thrombosis [J]. *Ann Surg*, 2022, 275(2): e538-e539.

[14] Lim C, Turco C, Balci D, et al. Auxiliary liver transplantation for cirrhosis: from APOLT to RAPID: a scoping review [J]. *Ann Surg*, 2022, 275(3): 551-559.

[15] Königsrainer A, Templin S, Capobianco I, et al. Paradigm shift in the management of irresectable colorectal liver metastases: living donor auxiliary partial orthotopic liver transplantation in combination with two-stage hepatectomy (LD-RAPID) [J]. *Ann Surg*, 2019, 270(2): 327-332.

[16] Coubeau L, Iesari S, Ciccarelli O, et al. Two-stage recipient hepatectomy and left liver transplantation to minimize risks in adult-to-adult living donor liver transplantation: new concepts [J]. *Liver Transpl*, 2020, 26(3): 450-455.

[17] Ravaioli M, Fallani G, Cerri M, et al. Two surgical techniques are better than one: RAVAS and RAPID are answers for the same issue [J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(2): 905-906.

(收稿日期:2024-09-28;修回日期:2024-10-01)

(本文编辑:彭羽)