

儿童肝母细胞瘤治疗难点与思考



全文二维码

唐湘莲 刘登辉 李勇

湖南省儿童医院普外二科, 长沙 410007

通信作者: 李勇, Email: liyongpuwaike@163.com

【摘要】 肝母细胞瘤 (hepatoblastoma, HB) 是儿童最常见的肝脏恶性肿瘤。化疗和手术仍然是 HB 治疗的基础。近年来, 临床上对于 HB 的诊治能力已有显著提升, 但仍然面临着诸多难点与挑战。本文从化疗药物与化疗方式的选择、肿瘤 R0 切除及其必要性思考、无法常规手术切除患儿的治疗探索、肝移植时机选择、转移和复发 HB 的治疗五个方面进行探讨, 并对目前 HB 患儿治疗结局进行总结, 供临床治疗与研究工作参考。

【关键词】 肝母细胞瘤; 放化疗, 辅助; 外科手术; 治疗; 儿童

基金项目: 湖南省自然科学基金 - 面上项目 (2023JJ30323); 2022 年湖南省卫生健康高层次人才 - 医学学科青年骨干人才 (09260); 湖南省儿童实体瘤临床医学研究中心 (2023SK4058); 湖南省临床医疗技术创新引导项目 (2020SK50501)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202310045-002

Difficulties and reflections on proper treatments of hepatoblastoma in children

Tang Xianglian, Liu Denghui, Li Yong

Department of Pediatric Surgery, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China

Corresponding author: Li Yong, Email: liyongpuwaike@163.com

【Abstract】 Hepatoblastoma (HB) has been the most common type of liver malignancy in children. Chemotherapy and surgery are still important treatments of HB. In recent years, clinical diagnoses and treatments of HB have significantly improved. However, many practical challenges persist. This review focused upon selecting chemotherapeutic agents and modalities, R0 (microscopically margin-negative) tumor resection and its necessity, handling inoperable cases, timing of liver transplantation and managements of metastatic and relapsing HB.

【Key words】 Hepatoblastoma; Chemoradiotherapy, Adjuvant; Surgical Procedures, Operative; Therapy; Child

Fund program: Natural Science Foundation Project of Hunan Province (2023JJ30323); 2022 Hunan Province Health and Healthcare High-level Talents - Young Backbone Talents in Medical Disciplines (09260); Clinical Medical Research Center for Solid Pediatric Tumors of Hunan Province (2023SK4058); Clinical Medical Technology Innovation Guidance Project of Hunan Province (2020SK50501)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202310045-002

肝母细胞瘤 (hepatoblastoma, HB) 是儿童时期最常见的肝脏原发性恶性肿瘤, 近年来其发病率上升并超过其他儿童恶性肿瘤, 约 90% 的患儿发生于 5 岁以下, 6 月龄至 3 岁小儿发病率最高^[1]。目前 HB 的主流治疗手段在我国已达成一定共识, 最新的《儿童肝母细胞瘤诊疗规范 (2019 年版)》已对 HB 的诊治提出了非常详细的指导^[2]。然而, HB 化疗药物以及化疗方式的选择、肿瘤 R0 (microscopically margin-negative) 切除及其必要性、无法常规手

术切除患儿的治疗、肝移植时机以及转移和复发 HB 的治疗等, 依然是目前临床面临的难题^[3]。本文结合笔者多年临床实践及文献复习, 探讨上述 HB 治疗中的难点问题, 并对目前治疗结局进行总结, 为临床治疗与研究工作提供参考。

一、肝母细胞瘤化疗药物以及化疗方式的选择

过去三十余年来, HB 化疗的主要代表药物是顺铂、多柔比星, 具体化疗方案也在不断更新之中^[4]。我国《儿童肝母细胞瘤诊疗规范 (2019 版)》

对不同危险程度分组的 HB 推荐了不同的化疗方案^[2]。然而不可避免的是,临床上仍然有部分 HB 表现出对常规化疗不敏感的特点,患儿经化疗后甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)无明显下降,肿瘤缩小也不明显,这在一定程度上提示患儿预后较差。伊立替康是一种新型拓扑异构酶抑制剂,已有多项研究显示伊立替康联合长春新碱治疗对于化疗不敏感、肺转移或复发 HB 有显著效果,且其毒副作用可以接受^[5-6]。目前多家医疗单位已开始应用伊立替康+长春新碱(VI 方案)、顺铂+5-氟尿嘧啶+长春新碱(C5V 方案)联合异环磷酰胺+伊立替康+长春新碱(VII 方案)交替、长春新碱+伊立替康+环磷酰胺+顺铂等治疗 HB,然而尚无明确的标准化疗方案。美国儿童肿瘤协作组(Children's Oncology Group, COG) AHEP0731 研究委员会的一项最新研究在 VI 方案的基础上添加替西莫司以提高疗效,但结果显示肿瘤缓解率并无提高^[7]。Hu 等^[8]通过人源异种移植模型筛选出复杂 HB 的个体化化疗方案,结果显示可显著提高完全缓解(complete remission, CR)率。Failli 等^[9]通过整合泛癌转录组学和药理反应,对 HB 进行药物反应的预测,有望重新定位 HB 对化疗药物的敏感性,并帮助临床医师为患者选择最佳化疗方案。

静脉途径无疑是目前最主要的化疗给药途径,经外周静脉置入中心静脉导管、输液港已在临床广泛应用。针对部分治疗效果欠佳的 HB 可考虑经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE),通过导管将高浓度化疗药物选择性注入肿瘤供血动脉中,其栓塞动脉后可有效阻断肿瘤血供,促进肿瘤组织缺血坏死,肿瘤体积缩小,正常肝组织代偿性增大,增加手术完整切除率,减少术中出血,增加手术安全性,减少术后并发症^[10-11]。此外,我国肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)已在成人肝细胞癌治疗中应用并达成共识,未来也有望应用于儿童 HB 的治疗^[12]。

二、肝母细胞瘤 R0 切除及其必要性思考

R0 切除是指手术完整切除肿瘤,镜下切缘呈阴性。R0 切除对于治愈 HB 的作用毋庸置疑。根治性切除肿瘤,确保剩余肝脏功能的有效代偿,提高患儿生存率,并保障患儿术后生活质量,是 HB 手术治疗的宗旨。目前吖啶菁绿(indocyanine green, ICG)分子荧光技术被广泛应用于肝切除手术中,ICG 分子荧光技术能够实现肿瘤与正常肝脏组织的实时对比成像,可在术中明确肿瘤边界,并确定手

术切除范围,同时还可以进行切缘残留病灶的检测,从而达到 R0 切除。临床实践证明 ICG 分子荧光技术对 HB 患儿术中微小病灶的识别、肿瘤切缘的界定以及术中导航等具有一定价值,能提高 HB 的 R0 切除率^[13-14]。另外,也有很多其他新技术和新理念不断在临床推广,如肝脏三维可视化重建技术、3D 影像辅助手术决策系统、3D 打印模型、图像融合、肝段显色等,借助这些不断创新的技术和设备,HB 手术的精确性与安全性得以提升。

切缘距离是体现肿瘤切除完整性的关键,R0 切除是手术完美的标志,但 HB 的切缘一直存在争议。COG 推荐(AHEP0731 方案) HB 手术至少应保证 1 cm 的安全切缘^[15]。然而临床实施却困难重重,尤其是对于肿瘤可能紧邻甚至侵犯肝门系统重要血管的 HB,满足此切缘要求势必会切除更多的正常肝组织,甚至影响剩余肝脏的血供。R1 (microscopically margin-positive) 切除是指肉眼可见的肿瘤组织被彻底切除,但镜下切缘仍有残留肿瘤细胞。既往有学者认为,R1 切除必然会给 HB 患儿带来较差的预后^[16]。为了评估 R1 切除对于 HB 患儿预后的影响,Aronson 等^[17]分析了 SIOPEL-2 和 SIOPEL-3 研究中 371 例 R0 切除和 58 例 R1 切除的 HB 患儿临床资料,经过 5 年随访,两组在局部复发率、5 年总体生存率(overall survival, OS)及无事件生存率(event-free survival, EFS)上比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。Ren 等^[18]的一项回顾性研究结果与之相同,似乎 R1 切除并不是影响 HB 患儿长期预后的独立危险因素。分析其原因可能在于:首先,镜下肿瘤切缘阳性并不等同于患儿残肝侧存在肿瘤细胞,术中使用高频电刀、超声刀、微波刀等器械均会产生较高热量,在创面处形成数毫米的坏死组织边缘,缩小了预留的安全距离;同时对残肝创面进行电凝止血可进一步消灭可能残存的肿瘤组织。其次,术后继续进行有效化疗也可能会消除切缘的微小残留病灶。因此,R1 切除的实际切除范围可能被低估,虽然病理检查提示镜下切缘阳性,但事实上肿瘤可能已被完整切除。当然上述结果还需要多中心、大样本的临床研究以及进一步的随访来证实。但当前 R0 切除仍然是 HB 手术治疗的金标准,当怀疑肿瘤残余时,应积极行术中超声、快速冰冻病理切片等检查以决定是否扩大切除范围。

三、无法常规手术切除肝母细胞瘤的治疗探索

无法常规手术切除的 HB 是目前临床上经常遇到的难题。对此是行复杂的极限性肝切除还是行

肝移植,医患双方都难以抉择。但随着肝胆外科手术技术的创新和多学科合作模式(multiple disciplinary team,MDT)的深入开展,此类 HB 的手术技术和治疗效果得到了极大提高。

(一)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)

肝切除术后剩余肝脏体积(future liver remnant volume,FLR)不足可导致肝功能衰竭,但目前关于儿童 FLR 的合适数据尚无明确定义,各项研究对此采用了不同的限制,如 FLR/TLV(肝脏总体积) $<15\%$ 、 $<25\%$ 、 $<30\%$ 、 $<40\%$,或 FLR $<$ 体重的 1.5% ^[19]。为了彻底、安全地切除巨大或多发肝脏肿瘤,ALPPS 被用于 FLR 较小的 HB 患儿以增加 FLR 容量。ALPPS 一期手术是将肿瘤侧肝脏与拟保留肝脏进行原位离断或分隔,结扎肿瘤侧门静脉,目的是让 FLR 在短期内迅速增大,使二期手术可以耐受肿瘤侧肝脏的切除。ALPPS 两次手术的最佳时间间隔目前尚存在争论,大多数学者认为应在 1~2 周,需要根据 FLR 增大情况和肝功能恢复情况以及有无胆漏、腹腔感染等具体情况来选择合适的时机。2018 年姚伟等^[20]为 1 例 PLR/TLV 为 32.2% 的 PRETEXT IV 期 HB 患儿施行了 ALPPS 的改良术式,9 d 后又成功实施了二期肝脏肿瘤切除术。另外,全腹腔镜下 ALPPS 治疗小儿巨块型肝脏肿瘤的临床实践也进一步证实了该术式具有一定的可行性及安全性^[21-22]。有文献报道 ALPPS 术后残留肝脏中肿瘤迅速复发,其机制尚不清楚,虽然很难评估 ALPPS 是否在 HB 复发中起了重要作用,但不能排除促进肝脏再生的免疫反应可能会导致肿瘤快速生长^[23]。因此,ALPPS 可能是 HB 治疗的一把双刃剑,其远期获益仍然需要更多的临床证据。

(二)自体肝移植(autologous liver transplantation,ALT)

离体肝切除自体肝移植(ex vivo liver resection and autotransplantation,ELRA)是指在肝移植技术支持下,将整个肝脏在离体和持续低温灌注下,于体外切除肝脏肿瘤,修整剩余肝脏,最后将残肝原位移植回体内。半离体自体肝移植保持了第一肝门的结构完整性,无需重建肝动脉和胆道系统,可缩短无肝期,可切除侵及第一肝门以外不同部位的病灶^[24]。对于肿瘤侵犯或毗邻主肝静脉或肝静脉汇合区、肝后下腔静脉、门静脉及尾状叶的 HB,可选

择自体肝移植。康权等^[25]对 1 例右半肝广泛侵犯伴下腔静脉瘤栓形成的复杂 HB 实施体外循环下半离体肝切除、下腔静脉瘤栓取出、自体肝移植,取得良好效果。自体肝移植不受限于肝源紧张,费用较异体肝移植少,术后无需长期使用免疫抑制剂,具有良好的社会效益和经济效益,为部分复杂 HB 患儿提供了除肝移植以外的另一种选择。但术后肿瘤复发和转移仍然是临床面临的严峻问题,需要进一步探索。

四、关于 HB 肝移植时机的思考

众所周知,肝移植的绝对优势是对 HB 病灶的根除更加彻底。COG 及 SIOPEL 等开展的多项临床研究显示无法手术切除的 HB 患儿肝移植后 5 年 OS 高达 75%~86%^[26]。我国《儿童肝母细胞瘤诊疗规范(2019 版)》中明确提出,对于化疗后评估为 POST-TEXT IV 期或 POST-TEXT III 期伴有肝静脉或下腔静脉等重要血管受累,无法实施手术的 HB,可以考虑行肝移植^[2]。受限于肝源紧张、费用昂贵以及需长期使用免疫抑制剂等,我国肝移植的推广受阻,这也是我国高危组 HB 生存率低的主要原因^[27]。既往普遍认为,行一期肝移植的 HB 患儿术后生存率明显高于肝切除术后复发行补救性肝移植的患儿。然而日本一项最新的多中心研究显示,一期行肝移植和因肿瘤复发而行补救性肝移植的 HB 患者 1 年和 5 年 OS 无显著差异(89.7% 比 88.0%,81.6% 比 76%, $P=0.526$),该结果与儿童肝移植学会(Society of Pediatric Liver Transplantation,SPLIT)最新的一项研究结果相似(补救性肝移植患儿 1 年、3 年 EFS 分别为 85% 和 74%)^[28-29]。尽管对于补救性肝移植仍存在争议,但这些研究结果仍然在一定程度上支持了对于部分 HB 行肝切除术的选择。对于肝切除术后复发的患儿而言,补救性肝移植似乎可以弥补未行一期肝移植的遗憾,但仍然有待更多的临床经验及数据分析其疗效,进而为肝移植时机的选择提供更加确切的指导。

五、转移及复发 HB 的治疗思考

尽管 HB 的治疗方案不断完善,但转移性 HB 的 EFS 仍然较低。HB 远处转移的最常见部位是肺(约 20%),治疗后有残留肺结节的 HB 患儿可从积极的手术干预中获益^[30]。关于肺转移瘤的切除时机目前尚无统一意见,Wu 等^[31]提出对于新辅助化疗后仍然持续存在肺转移瘤的 HB,如肝脏肿瘤可切除,基于控制原发 HB 与改善预后密切相关,对肺转移瘤的切除应在原发肿瘤切除并化疗 1~2 个周

期后进行;如选择行肝移植,则需在肝移植前切除肺转移瘤。ICG 导航可在手术切除肺转移瘤时准确定位,对于肺深部且直径小于 3 cm 的病灶可选择经皮消融术治疗^[32]。

复发 HB 对于外科医师而言,同样是一个巨大的挑战。Li 等^[33]研究发现,年龄 ≥ 3 岁、PRETEXT VI 期和远处转移是 HB 完全缓解后复发的独立因素。复发 HB 的治疗仍然是化疗和手术相结合,通过积极干预,50% 以上的复发 HB 可以实现第二次完全缓解。Hiyama 等^[34]的研究和李潇然等^[35]的研究均表明,对于局限在肝脏的复发 HB 再次实施根治性 R0 切除,其获益是十分明确的;但对于存在肺转移、肝多发病灶、血管侵犯等复发性 HB,需严格把握肝切除术指征,必要时可行 ALPPS 及肝移植。Takahashi 等^[36]报告了 1 例肝移植术后出现腹膜播散转移及移植肝脏中多个复发病灶的 HB,通过 ICG 导航切除腹膜播散的转移灶后又接受了第二次肝移植。

综上所述,随着化疗药物的逐步改进、临床各类技术的不断创新以及多学科综合治疗模式的广泛开展,临床进一步开展多中心、大样本的 HB 治疗相关前瞻性随机对照研究成为可能,进而可望为 HB 的治疗提供更加科学、规范、系统的指导。同时随着靶向药物的研发以及更多个体化、精准化治疗方案的提出,HB 患儿可望获得更好的生存获益与生存质量。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Hafberg E, Borinstein SC, Alexopoulos SP. Contemporary management of hepatoblastoma [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2019, 24 (2): 113-117. DOI: 10. 1097/MOT. 0000000000000618.
- [2] 儿童肝母细胞瘤诊疗规范(2019 年版)编写审定专家组. 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.
Expert Group for Drafting and Approving Guidelines for Diagnosing and Treating Hepatoblastoma (2019 Edition): Guidelines for Diagnosing and Treating Hepatoblastoma (2019) [J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35 (11): 2431-2434. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-5256. 2019. 11. 008.
- [3] Hou JY, Yeh TC, Huang TH, et al. A retrospective study of clinical features and outcome in patients with refractory or recurrent hepatoblastoma: a single institution experience [J]. *Pediatr Neonatol*, 2021, 62 (4): 400-405. DOI: 10. 1016/j. pedneo. 2021. 03. 018.
- [4] Tian Y, Chen XH, Yu F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or upfront surgery in hepatoblastoma: a multicenter retrospective study [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2023, 70 (9): e30470. DOI: 10. 1002/pbc. 30470.
- [5] Hu HM, Zhang WL, Li J, et al. Clinical application of irinotecan combined with first-line chemotherapeutics against pediatric hepatoblastoma with pulmonary metastasis [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2022, 35 (5): 1301-1306.
- [6] Zhang YT, Feng LH, Zhong XD, et al. Vincristine and irinotecan in children with relapsed hepatoblastoma: a single-institution experience [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 32 (1): 18-25. DOI: 10. 3109/08880018. 2014. 909913.
- [7] Thompson PA, Malogolowkin MH, Furman WL, et al. Vincristine/irinotecan/temsirolimus upfront window treatment of high-risk hepatoblastoma: a report from the Children's Oncology Group AHEP0731 Study Committee [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2023, 70 (7): e30365. DOI: 10. 1002/pbc. 30365.
- [8] Hu HM, Zhang WL, Zhang Y, et al. Individualized chemotherapy and efficacy analysis of hepatoblastoma in children [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2024, 71 (1): e30693. DOI: 10. 1002/pbc. 30693.
- [9] Failli M, Demir S, Del Río-Álvarez Á, et al. Computational drug prediction in hepatoblastoma by integrating pan-cancer transcriptomics with pharmacological response [J/OL]. *Hepatology*, 2023. [https://doi.org/10. 1097/hep. 0000000000000601](https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000601). DOI: 10. 1097/HEP. 0000000000000601.
- [10] Jiang YZ, Zhou SY, Shen G, et al. Microwave ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization is effective for treating unresectable hepatoblastoma in infants and children [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (42): e12607. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000012607.
- [11] Tang XL, He XB, Jiang H. Efficacy and safety of HIFU in combination with TACE in unresectable pediatric HB: a randomized, controlled, single-center clinical trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101 (48): e32022. DOI: 10. 1097/MD. 0000000000003202.
- [12] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 肝动脉灌注化疗治疗肝细胞癌中国专家共识(2021 版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20 (7): 754-759. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115610-20210618-00288.
Chinese Society of Liver Cancer, China Anti-Cancer Association: Chinese Expert Consensus on Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Hepatocellular Carcinoma (2021 Edition) [J]. *Chin J Dig Surg*, 2021, 20 (7): 754-759. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115610-20210618-00288.
- [13] Liu S, Feng J, Ren QH, et al. Evaluating the clinical efficacy and limitations of indocyanine green fluorescence-guided surgery in childhood hepatoblastoma: a retrospective study [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2023, 44: 103790. DOI: 10. 1016/j. pdpdt. 2023. 103790.
- [14] Paraboschi I, De Coppi P, Stoyanov D, et al. Fluorescence imaging in pediatric surgery: state-of-the-art and future perspectives [J]. *J Pediatr Surg*, 2021, 56 (4): 655-662. DOI: 10. 1016/j. jpedsurg. 2020. 08. 004.
- [15] Meyers RL, Tiao G, de Ville de Goyet J, et al. Hepatoblastoma state of the art: pre-treatment extent of disease, surgical resection guidelines and the role of liver transplantation [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2014, 26 (1): 29-36. DOI: 10. 1097/MOP. 00000000000000042.
- [16] Yang TY, Whitlock RS, Vasudevan SA. Surgical management of hepatoblastoma and recent advances [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11 (12): 1944. DOI: 10. 3390/cancers11121944.

- [17] Aronson DC, Weeda VB, Maibach R, et al. Microscopically positive resection margin after hepatoblastoma resection; what is the impact on prognosis? A Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL) report[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 106:126-132. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.10.013.
- [18] Ren XH, Li HB, Diao M, et al. Impact of microscopically margin-positive resection on survival in children with hepatoblastoma after hepatectomy: a retrospective cohort study[J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(4):765-773. DOI:10.1007/s10147-019-01573-0.
- [19] Fuchs J, Murtha-Lemekhova A, Rabaux-Eygassier L, et al. Evidence on indications and techniques to increase the future liver remnant in children undergoing extended hepatectomy: a systematic review and meta-analysis of individual patient data[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10:915642. DOI:10.3389/fped.2022.915642.
- [20] 姚伟,董岩然,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.
- [21] Wu YH, Zeng LX, Qiu RL, et al. Two-stage laparoscopic resection of giant hepatoblastoma in infants combined with liver partial partition and artery ligation[J]. *World J Surg Oncol*, 2021, 19(1):63. DOI:10.1186/s12957-021-02156-y.
- [22] 余辉,郑百俊,高亚,等.全腹腔镜 ALPPS 治疗小儿巨块型肝脏肿瘤[J]. *临床小儿外科杂志*, 2021, 20(7):635-640, 657. DOI:10.12260/lxewkzz.2021.07.008.
- Yu H, Zheng BJ, Gao Y, et al. Total laparoscopic ALPPS in the treatment of massive liver tumor[J]. *J Clin Ped Sur*, 2021, 20(7):635-640, 657. DOI:10.12260/lxewkzz.2021.07.008.
- [23] Cai YL, Song PP, Tang W, et al. An updated systematic review of the evolution of ALPPS and evaluation of its advantages and disadvantages in accordance with current evidence[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(24):e3941. DOI:10.1097/MD.0000000000003941.
- [24] Ye QF, Zeng C, Wang YF, et al. Long-term outcomes of ante-situm resection and auto-transplantation in conventionally unresectable hepatocellular carcinoma: a single-center experience[J]. *Ann Transplant*, 2018, 23:81-88. DOI:10.12659/aot.905983.
- [25] 康权,李英存,戴小科,等.体外循环辅助下半离体肝切除自体肝移植治疗儿童复杂肝脏肿瘤[J]. *中华小儿外科杂志*, 2018, 39(10):725-728. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2018.10.002.
- Kang Q, Li YC, Dai XK, et al. Ex vivo hepatic resection and auto-transplantation with cardiopulmonary bypass for hepatoblastoma in children: one case report[J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2018, 39(10):725-728. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2018.10.002.
- [26] Hibi T, Rela M, Eason JD, et al. Liver transplantation for colorectal and neuroendocrine liver metastases and hepatoblastoma. Working group report from the ILTS transplant oncology consensus conference[J]. *Transplantation*, 2020, 104(6):1131-1135. DOI:10.1097/TP.0000000000003118.
- [27] Tang MJ, Ma XL, He XL, et al. A multicenter prospective study on the management of hepatoblastoma in children: a report from the Chinese Children's Cancer Group[J/OL]. *World J Pediatr*, 2023, 1-12. <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00750-6>. DOI: 10.1007/s12519-023-00750-6.
- [28] Uchida H, Sakamoto S, Kasahara M, et al. An analysis of the outcomes in living donor liver transplantation for pediatric malignant hepatic tumors using nationwide survey data in Japan[J]. *Transpl Int*, 2021, 34(8):1408-1421. DOI:10.1111/tri.13924.
- [29] Boster JM, Superina R, Mazariegos GV, et al. Predictors of survival following liver transplantation for pediatric hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: experience from the Society of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT)[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(5):1396-1408. DOI:10.1111/ajt.16945.
- [30] Xie HW, Liu G, Shen Z, et al. Surgical resection of chemotherapy-insensitive pulmonary metastases in children with hepatoblastoma in China: a single-center experience[J]. *J Cancer Res Ther*, 2022, 18(5):1387-1391. DOI:10.4103/jert.jert_1992_21.
- [31] Wu PV, Rangaswami A. Current approaches in hepatoblastoma-new biological insights to inform therapy[J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(9):1209-1218. DOI:10.1007/s11912-022-01230-2.
- [32] Lake CM, Bondoc AJ, Dasgupta R, et al. Indocyanine green is a sensitive adjunct in the identification and surgical management of local and metastatic hepatoblastoma[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(13):4322-4343. DOI:10.1002/cam4.3982.
- [33] Li F, Zhang WL, Hu HM, et al. Factors influencing recurrence after complete remission in children with hepatoblastoma: a 14-year retrospective study in China[J]. *PLoS One*, 2021, 16(11):e0259503. DOI:10.1371/journal.pone.0259503.
- [34] Hiyama E, Hishiki T, Watanabe K, et al. Outcome and late complications of hepatoblastomas treated using the Japanese study group for pediatric liver tumor 2 protocol[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(22):2488-2498. DOI:10.1200/JCO.19.01067.
- [35] 李潇然,叶进冬,赵颀,等.再次肝切除治疗复发性儿童肝母细胞瘤[J]. *中华普通外科杂志*, 2022, 37(5):366-367. DOI:10.3760/cma.j.cn113855-20210616-00364.
- Li XR, Ye JD, Zhao D, et al. Re-hepatectomy for recurrent childhood hepatoblastoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2022, 37(5):366-367. DOI:10.3760/cma.j.cn113855-20210616-00364.
- [36] Takahashi N, Yamada Y, Hoshino K, et al. Living donor liver retransplantation for recurrent hepatoblastoma in the liver graft following complete eradication of peritoneal metastases under indocyanine green fluorescence imaging[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(5):730. DOI:10.3390/cancers11050730.

(收稿日期:2023-10-25)

本文引用格式:唐湘莲,刘登辉,李勇.儿童肝母细胞瘤治疗难点与思考[J]. *临床小儿外科杂志*, 2023, 22(12):1104-1108. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202310045-002.

Citing this article as: Tang XL, Liu DH, Li Y. Difficulties and reflections on proper treatments of hepatoblastoma in children[J]. *J Clin Ped Sur*, 2023, 22(12):1104-1108. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202310045-002.