

· 述评 ·



全文二维码

肝移植治疗儿童肝母细胞瘤的几个应用问题

於丙然 陈功

国家儿童医学中心 复旦大学附属儿科医院外科, 上海 201102

通信作者: 陈功, Email: chengongzlp@hotmail.com

【摘要】 肝母细胞瘤是儿童最常见的肝脏原发性恶性肿瘤。尽管早期诊断、手术技术以及以铂类药物为基础的化疗方案均取得了较大进展, 但仍有部分患儿的肿瘤在化疗后无法进行手术切除。对于这些晚期或不可切除的肝母细胞瘤, 肝移植成为一种有效的治疗选择。近年来, 肝移植在儿童肝母细胞瘤治疗中的应用取得了显著进展。本文旨在总结肝移植治疗儿童肝母细胞瘤的现状与进展, 讨论肝移植的适应证及禁忌证、治疗策略及其效果, 并分析其潜在的并发症。

【关键词】 肝母细胞瘤; 肝移植; 外科手术; 预后; 儿童

基金项目: 国家儿童医学中心临床-基础双结对重点项目 (EKSJD202409); 上海市临床重点专科 (shslczdk05703); 2024 年医疗服务与保障能力提升 (国家临床重点专科建设) 项目 (10000015Z15508000004)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202501039-001

Current status and recent advances of liver transplantation for pediatric hepatoblastoma

Yu Bingran, Chen Gong

Department of Pediatric Surgery, National Children's Medical Center, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai Key Laboratory of Birth Defects, Shanghai 201102, China

Corresponding author: Chen Gong, Email: chengongzlp@hotmail.com

【Abstract】 Hepatoblastoma is the most common primary malignant liver tumor in children. Although significant advancements have been made in early diagnosis, surgical techniques, and platinum-based chemotherapy regimens, some tumors remain unresectable even after chemotherapy. For these advanced or unresectable cases, liver transplantation has emerged as an effective treatment option. In recent years, substantial progress has been achieved in applying liver transplantation for pediatric hepatoblastoma. This article aims to summarize the current status and developments in liver transplantation in treating children with hepatoblastoma, discuss indications and contraindications, strategies and outcomes, and analyze potential complications associated with the procedure.

【Key words】 Hepatoblastoma; Liver Transplantation; Surgical Procedures, Operative; Prognosis; Child

Fund program: Key Project of Clinical and Basic Pairs of Children's National Medical Center (EKSJD202409); Shanghai Key Clinical Specialty (shslczdk05703); 2024 Medical Service and Security Capacity Improvement (National Clinical Key Specialty Construction) Project (10000015Z15508000004)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202501039-001

肝母细胞瘤 (hepatoblastoma) 是儿童最常见的肝脏原发性恶性肿瘤, 主要发生于 3 岁以下儿童^[1]。在西方国家, 肝母细胞瘤在 15 岁以下儿童中的发病率为 0.5/1 000 000 ~ 1.5/1 000 000, 约占所有儿童肿瘤的 1%^[1]。据报道, 部分发达国家 19 岁以下儿童肝母细胞瘤的发病率每年增长约 4.3%^[2]。研究表明, 肝母细胞瘤可能源于产前或产后早期儿童肝脏中的肝祖细胞, 其发生可能与合并伯-韦综合征、家族性腺瘤性息肉病 (Familial Adenomatous Polyposis Coli) 以及母体孕期香烟接触史、极低出生体重等多种因素有关^[3-4]。

得益于以顺铂为基础的化疗方案在肝母细胞瘤治疗中的显著效应、手术技术的进步以及围手术期管理

的日益规范化,目前化疗联合手术切除已成为肝母细胞瘤的主要治疗策略^[5]。约 70% 的初诊肝母细胞瘤患儿难以进行手术切除,但其中约 80% 的患儿经历化疗后,肿瘤转变为可切除状态^[6]。临床常用的肝母细胞瘤化疗方案包括顺铂联合 5-氟尿嘧啶及长春新碱,或顺铂联合 5-氟尿嘧啶、长春新碱及阿霉素^[7]。此外,顺铂/卡铂联合阿霉素,以及异环磷酰胺联合卡铂和依托泊苷的方案也可用于治疗肝母细胞瘤^[5]。接受化疗联合手术治疗的肝母细胞瘤患儿 5 年无事件生存率约为 88%,总体生存率达 95%^[8]。肝移植在肝母细胞瘤的治疗中发挥了重要作用。在过去三十余年中,肝母细胞瘤的发病率增加了 4 倍左右,接受肝移植治疗的病例数增加了 20 倍左右^[9]。约 20% 的患儿在接受新辅助化疗后始终未能达到手术切除指征,其中约 15% 的患儿最终需要接受肝移植治疗^[10]。Otte 等^[10]报道:接受肝移植治疗的肝母细胞瘤患儿 6 年生存率超过 80%。本文阐述肝移植在肝母细胞瘤治疗中的几个应用问题,供临床实践参考。

一、肝移植治疗肝母细胞瘤的适应证与禁忌证

关于肝移植治疗肝母细胞瘤的适应证目前尚未达成共识。多数学者认为治疗后疾病程度 (post-treatment extent of disease, POST-TEXT) IV 期肿瘤、POST-TEXT III 期肿瘤伴有多发病灶、累及大血管或胆管者可考虑行肝移植治疗^[4,11]。儿童肿瘤协作组 (Children Oncology Group, COG) 和国际小儿肝肿瘤研究组 (International Childhood Liver Tumors' Strategy Group, SIOPEL) 推荐的肝移植适应证包括: ①PRETEXT IV 期 F + (多灶性): 即 4 个肝段中有多灶性肿瘤; ②PRETEXT III 期 V + (侵犯下腔静脉或肝静脉): 肿瘤位于下腔静脉或 3 条主要肝静脉附近,无法保证完全切除; ③PRETEXT III 期 P + (侵犯门静脉): 肿瘤与门静脉分叉处或门静脉的两个主要分支过于贴近,难以彻底切除。而单灶性 PRETEXT IV 期肿瘤通过新辅助化疗通常可“降级”至 POST-TEXT III 期,进而通过三段切除术进行常规切除^[12]。

肝母细胞瘤肺转移的发生率约 20%^[1]。对于化疗后肺部病灶消失或可通过手术切除肺部病灶的复杂肝母细胞瘤患儿,肝移植治疗可获得一定的生存率。当肝母细胞瘤肺转移灶对化疗无效且肝移植前无法手术切除时,为肝移植禁忌^[13]。Cruz 等^[9]研究证实,肝移植前存在肝外转移病灶是肝移植术后肿瘤复发的主要危险因素。肿瘤外科医师通常倾向于在原发性肿瘤切除后进行肺转移瘤切除。这种分期手术的缺点在于可能会延迟辅助化疗;同时,肝母细胞瘤切除术后肝细胞生长因子水平升高,可能刺激肺部肿瘤细胞生长和血管生成^[14]。因此,在患儿体质允许的情况下,同期切除原发性肝肿瘤和肺转移瘤更为合理。肺转移灶的楔形切除是最常用的手术方式,如果同一肺叶内结节超过 4 个,则建议行肺叶切除术。约 5% 的肝母细胞瘤可出现肿瘤破裂,肿瘤破裂与术后腹膜复发密切相关,肿瘤破裂是否适合肝移植尚存在争议^[15]。Pondrom 等^[16]报道了 3 例肿瘤破裂后成功接受肝移植且术后未复发的肝母细胞瘤病例,认为肿瘤破裂不应视为肝移植的绝对禁忌证,但此类患儿的长期生存情况还需要更多证据支持。

二、极限肝切除与肝移植

肝切除和肝移植是治疗肝母细胞瘤的两种主要方式。Uchida 等^[17]回顾性分析了 12 例接受肝切除和 12 例接受肝移植的晚期肝母细胞瘤患儿临床特征及生存情况,结果显示肝移植组患儿 5 年无复发生存率和总体生存率均高于肝切除组。有研究系统回顾了肝移植 (LT 组) 或肝切除 (LR 组) 两种方法治疗不可切除肝母细胞瘤 [(PRETEXT IV 期 F + (多灶性)、POST-TEXT IV 期、POST-TEXT V + (侵犯下腔静脉或肝静脉) 和 (或) POST-TEXT P + (侵犯门静脉)] 的疗效,分析 LT 组 111 例和 LR 组 78 例患儿的生存预后,结果显示,LR 组局部复发率较高,LT 组远处转移更常见;两组患儿 5 年无疾病生存率和总体生存率无明显差异^[18]。随着手术技术的不断进步,对于局部晚期肝母细胞瘤,原本不可切除的肿瘤在技术上也能够实现完整切除。

Pichlmayr 等^[19]于 1988 年提出极限肝切除的概念,结合肝移植辅助技术,使肝脏占位组织能够离体切除。在这一过程中,肝脏用标准保存液进行冷灌注,并配合肠系膜上静脉-股静脉旁路手术减轻胃肠道淤血^[19]。然而,这一手术方式的术后早期死亡率较高,肝功能衰竭和败血症是患儿死亡的主要原因。Hannoun 等^[20]采取原位手术方法,保持肝脏原位,在肿瘤切除过程中首先阻断肝脏血管,并进行门静脉插管,使用组氨酸-色氨酸-酮戊二酸盐液或生理盐水进行原位灌注,如果肿瘤侵犯下腔静脉,则进行异体血管替换,切除肿瘤后恢复肝脏流入和流出道。这种手术方式显著缩短了无肝期,避免了肝脏离体。2020 年,伯明翰儿童医院肝病中心报道了 2 例儿童肝母细胞瘤右叶联合下腔静脉体内原位切除、血管重建的成功案例,均达到 R0 切除,疗效良好^[21]。重庆医科大学附属儿童医院也报道了 2 例晚期肝母细胞瘤合并下腔静脉和右心房

瘤栓,通过深低温体外循环成功进行体外肝切除和自体移植的病例^[22]。此外,虚拟手术平台、智能手术导航系统以及血管修补和置换技术的进步也显著提升了复杂手术的成功率。Warmann 等^[23]使用的手术模拟系统使约 85% 的复杂性肝母细胞瘤患儿能够进行扩大肝切除术,从而避免了肝移植,并且达到了与肝移植相当的治疗效果;Souzaki 等^[24]在 PRETEXT IV 期患儿中使用 3D 打印技术,展现了肿瘤与门静脉和肝静脉之间的关系,从而使患儿顺利进行手术,无术后并发症发生。联合肝脏离断和门静脉结扎的二期肝切除术在国内逐渐普及,也为复杂性肝母细胞瘤的手术切除提供了新的可能^[21]。部分晚期肝母细胞瘤患儿在接受极限肝切除术后,尽管显微镜下切缘阳性,但通过二期切除与化疗的联合治疗,可有效控制局部复发^[25]。Fonseca 等^[26]报道了 6 例晚期肝母细胞瘤患儿接受肝切除治疗的预后结果,尽管其中有 3 例手术切缘阳性,但术后仅 1 例出现复发。对于符合肝移植适应证的部分复杂性肝母细胞瘤患儿,扩大或极限肝切除治疗后患儿 5 年生存率可达 81%~92%^[27]。

极限肝切除的晚期并发症包括胆道并发症和血管并发症。Busweiler 等^[28]报道 73 例极限肝切除病例中,有 9 例(12.3%)出现胆道并发症,2 例(2.7%)出现血管并发症;2 例出现血管并发症的患儿最终接受了肝移植。肝移植并发症则包括胆道并发症、血管并发症、慢性排斥反应和免疫抑制治疗的副作用,如肾功能障碍、糖尿病、高血压和移植后恶性肿瘤等。

三、挽救性肝移植与一期肝移植

挽救性肝移植是指首先进行肝切除术,若肿瘤复发或肝功能恶化,再进行肝移植^[29]。关于挽救性肝移植治疗肝母细胞瘤的临床意义目前仍存在争议。Otte 等^[13]报告一期肝移植治疗肝母细胞瘤术后 6 年总体生存率为 82%,而 41 例接受挽救性肝移植的肝母细胞瘤患儿总体生存率仅 30%。作者认为,挽救性肝移植效果不佳的原因可能包括:①复发的肿瘤对化疗的耐药性更强;②晚期肿瘤患儿在接受肝移植时常处于身体虚弱状态,加之化疗药物(如阿霉素)对心脏以及阿霉素和顺铂对肾脏的长期毒性,使得患儿耐受性较差。然而,Umeda 等^[30]研究发现,接受挽救性肝移植的 11 例肝母细胞瘤患儿与 13 例接受一期肝移植的肝母细胞瘤患儿相比,5 年总体生存率没有显著差异。Boster 等^[31]也进行了类似研究,结果表明,挽救性肝移植术后 3 年患儿无疾病生存率与一期肝移植相当。此外,儿童肝移植学会(Society of Pediatric Liver Transplantation, SPLIT)的数据分析结果显示,挽救性肝移植术后 1 年、3 年无事件生存率分别为 85%、74%^[31]。因此,尽管一期肝移植与挽救性肝移植的治疗效果仍然存在争议,但对于肿瘤切除术后局部复发的患儿,进行挽救性肝移植仍然是较优选项,特别是在无法再次通过其他方式控制肿瘤复发的情况下。

四、围手术期化疗及术后抗排斥治疗

对于不可切除的晚期肝母细胞瘤患儿,尽早实施肝移植是降低术后肿瘤复发风险的关键。然而,由于肝源短缺,患儿通常需要等待较长时间,这期间的治疗策略对改善预后至关重要。移植前化疗是等待肝源期间的重要治疗手段,能够有效控制肿瘤进展,创造更有利的移植条件。然而,过长时间的术前化疗可能导致肿瘤耐药性增强,降低肿瘤对化疗的敏感性,进而增加移植术后肿瘤复发的风险^[32]。因此研究者认为,完成 4 个周期的化疗后进行肝移植可能是较为理想的治疗方案^[4,32]。

部分中心对肝母细胞瘤患儿实施肝动脉化疗栓塞术(transcatheter selective arterial chemoembolization, TACE),即肝移植手术前或等待肝源期间进行 TACE 治疗。该方法可有效缩小肿瘤体积,增加肿瘤切除的机会,同时避免全身化疗带来的严重不良反应。高选择性肿瘤滋养血管的化疗栓塞治疗可以减少慢性肝功能衰竭的发生。对于无法切除的肝母细胞瘤,术前经导管动脉化疗栓塞和(或)钇-90 放射性栓塞治疗有助于肿瘤的切除^[33]。此外,术前选择性动脉灌注化疗并未增加肝移植后动脉并发症的发生率,建议 TACE 治疗与根治性手术之间的间隔期不超过 4 周^[21]。然而,目前尚缺乏系统性研究证据支持 TACE 作为等待肝源期间的常规治疗手段。

肝移植后是否进行辅助化疗对于肝母细胞瘤患儿的预后影响存在不同的研究结果。Umeda 等^[30]研究发现,肝移植后接受辅助化疗患儿 5 年总体生存率低于未接受辅助化疗的患儿,但这可能是因为移植后接受辅助化疗的患儿术前分期较晚,或肿瘤侵袭性较高。儿童不可切除肝肿瘤观察研究组(Pediatric Liver Unresectable Tumor Observatory, PLUTO)分析了 110 例肝移植术后接受辅助化疗和 25 例肝移植术后未接受辅助化疗的肝母细胞瘤患儿预后,结果显示两组生存率无显著差异^[34]。Sakamoto 等^[35]对 39 例肝母细胞瘤患儿

进行回顾性分析,认为肝移植前伴有肝外转移和(或)血管侵犯的肝母细胞瘤患儿可能从术后辅助化疗中获益。一些学者建议,对于肝母细胞瘤肝移植术后患儿应继续使用肝移植前的化疗方案^[12]。目前,索拉非尼联合基于顺铂的化疗药物作为二线治疗,主要用于肝移植术后复发性转移性肝母细胞瘤病例^[36]。甲胎蛋白水平被认为是监测肿瘤复发和指导围手术期化疗的重要指标^[5,30]。

为了减少肝移植术后排斥反应的发生,患儿通常需要长期使用免疫抑制剂,包括钙调磷酸酶抑制剂(如他克莫司和环孢素)、mTOR 抑制剂(如西罗莫司)、糖皮质激素、霉酚酸酯、巴利昔单抗及抗胸腺细胞球蛋白等。Wagner 等^[37]研究表明,西罗莫司可通过阻断 AKT/mTOR 信号通路中的 p70S6K,有效抑制肝母细胞瘤的生长。同时,与他克莫司相比,西罗莫司的神经毒性较低^[38]。因此,西罗莫司被认为更适合作为肝母细胞瘤患儿肝移植术后的免疫抑制剂^[37]。Hendrickson 等^[39]报道对于肾小球滤过率高于正常值 2 倍的患儿,将他克莫司调整为西罗莫司是一种安全且有效的选择。

五、肝母细胞瘤肝移植术后并发症及预后

肝移植术后常见并发症包括移植肝脏功能衰竭、血管相关并发症(如肝动脉或门静脉血栓形成)、出血、胆道并发症(如胆漏或胆道狭窄)、感染、急性排斥反应、免疫抑制剂相关副作用(如肾功能衰竭、糖尿病、高血压及移植后恶性肿瘤)、移植后淋巴增殖性疾病以及慢性排斥反应^[4,21]。Ramos-Gonzalez 等^[40]在其单中心研究中报道,感染是肝移植术后最常见的并发症,发生率达 36%,常见的感染类型包括胆管炎、菌血症、中心静脉导管感染、腹腔积液以及肺炎。

血管并发症是儿童肝移植后移植肝功能衰竭的主要原因之一。肝动脉血栓形成的发生率为 5.7%~8.4%,其临床表现缺乏特异性且出现较晚,可能包括急性肝坏死、胆漏和菌血症等症状;门静脉血栓形成的发生率为 5%~10%,其临床表现包括门静脉高压引起腹水、脾肿大、肝衰竭以及下肢水肿^[41]。肝移植术后血管并发症的发生与多种因素有关,包括门静脉直径、移植植物重量与体重比、肝脏缺血时间、是否使用血管移植植物、手术技术因素以及既往血管手术史等^[41]。因血管并发症而需再次移植的病例占有再次肝移植病例的 60.6%,因此其预防和治疗至关重要^[9]。经皮腔内球囊扩张成形术联合支架置入术可有效治疗肝移植术后血管并发症,如吻合口狭窄或闭塞;而对于无法通过血管介入治疗挽救的患儿,外科手术修复包括分流术和再次肝移植,是最后的治疗手段^[42]。肝母细胞瘤患儿接受肝移植治疗后发生肝动脉血栓的风险是其他非肿瘤性疾病的 6 倍^[4,9]。肝母细胞瘤本身可产生血小板生成素,促进血小板增多;肝母细胞瘤的主要化疗药物如顺铂则通过激活外源性和内源性凝血途径,增加红细胞凝血活性,从而促进血栓形成^[43]。基于这些机制,一些学者建议在肝母细胞瘤患儿接受肝移植前使用抗血小板药物,并在肝移植后短期内予以肝素抗凝治疗^[12]。

肝移植术后胆道并发症的发生率为 8%~40%,术中缺血时间过长或术后动脉灌注不良可能导致移植术后胆道狭窄、胆道闭塞、胆漏,甚至出现胆道坏死^[44]。胆道并发症的临床表现差异较大。有些并发症(如胆漏)可能在肝移植术后立即发生,而其他并发症可能需要数周才能显现。临床表现可能从无症状、仅有轻度肝酶升高,到因胆汁流出受阻导致总胆红素升高,或胆汁上行引发胆管炎进而出现发热或脓毒血症等严重症状^[45]。Laurence 等^[46]认为在儿童肝移植中应常规使用 Roux-en-Y 术式重建胆道,然而这一观点仍需进一步研究验证。胆道并发症的最常见治疗方式包括内镜下治疗和经皮介入治疗^[47]。Monroe 等^[48]报道使用经皮介入治疗对预防肝移植术后胆道相关并发症具有较高的安全性和有效性。免疫抑制剂相关的恶性肿瘤虽较为少见,但不可忽视。Hery 等^[49]曾报道 1 例肝母细胞瘤患儿在肝移植术后 4 年出现 Burkitt 淋巴瘤,目前经过化疗已达到完全缓解,并且随访已持续 1 年。

随着手术技术的提升,接受肝移植治疗的肝母细胞瘤患儿 5 年生存率已从 50% 提升至 90%^[50]。Ramos-Gonzalez 等^[40]的研究显示,肝移植术后移植植物 1 年、3 年及 5 年存活率分别为 96%、87% 和 80%;患儿术后 1 年、5 年及 10 年总体生存率分别为 96%、84% 和 84%。此外,肝母细胞瘤患儿接受肝移植治疗后死亡的最常见原因是肿瘤复发或进展^[50]。诊断肿瘤时甲胎蛋白水平偏高、肝移植术前存在肝外转移病灶以及肿瘤对化疗的反应是肝移植术后肿瘤复发的影响因素^[35]。

总之,对于特定的、无法手术切除的肝母细胞瘤患儿,肝移植是一种有效治疗方式。围手术期管理的日渐规范及手术技术的不断进步显著提高了肝母细胞瘤患儿肝移植治疗后的生存率。对于部分不可切除的

肝母细胞瘤患儿,极限肝切除仍然是治疗选择之一,但手术能否成功高度依赖于血管重建、转流等移植相关手术技术的应用以及手术团队的经验。对于复杂肝母细胞瘤患儿,多学科团队的全面移植前评估和合理方案的制定,将有助于降低肿瘤复发风险,改善患儿预后。未来联合化疗方案的改进、分子/遗传研究和肿瘤免疫微环境研究的进展,可望为进一步提高肝母细胞瘤患儿的生存率提供重要方向。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Czauderna P, Lopez-Terrada D, Hiyama E, et al. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2014, 26(1): 19–28. DOI:10.1097/MOP.0000000000000046.
- [2] Allan BJ, Parikh PP, Diaz S, et al. Predictors of survival and incidence of hepatoblastoma in the paediatric population[J]. *HPB (Oxford)*, 2013, 15(10): 741–746. DOI:10.1111/hpb.12112.
- [3] Huang HT, Wu L, Lu L, et al. Single-cell transcriptomics uncovers cellular architecture and developmental trajectories in hepatoblastoma[J]. *Hepatology*, 2023, 77(6): 1911–1928. DOI:10.1002/hep.32775.
- [4] Trobaugh-Lotrario AD, Meyers RL, Tiao GM, et al. Pediatric liver transplantation for hepatoblastoma[J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1: 44. DOI:10.21037/tgh.2016.04.01.
- [5] Cao YB, Wu SR, Tang HW. An update on diagnosis and treatment of hepatoblastoma[J]. *Biosci Trends*, 2024, 17(6): 445–457. DOI:10.5582/bst.2023.01311.
- [6] Pham TH, Iqbal CW, Grams JM, et al. Outcomes of primary liver cancer in children: an appraisal of experience[J]. *J Pediatr Surg*, 2007, 42(5): 834–839. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2006.12.065.
- [7] Khaderi S, Guiteau J, Cotton RT, et al. Role of liver transplantation in the management of hepatoblastoma in the pediatric population[J]. *World J Transplant*, 2014, 4(4): 294–298. DOI:10.5500/wjt.v4.i4.294.
- [8] Katzenstein HM, Malogolowkin MH, Krailo MD, et al. Doxorubicin in combination with cisplatin, 5-fluorouracil, and vincristine is feasible and effective in unresectable hepatoblastoma: a Children's Oncology Group study[J]. *Cancer*, 2022, 128(5): 1057–1065. DOI:10.1002/cncr.34014.
- [9] Cruz RJ Jr, Ranganathan S, Mazariegos G, et al. Analysis of national and single-center incidence and survival after liver transplantation for hepatoblastoma: new trends and future opportunities[J]. *Surgery*, 2013, 153(2): 150–159. DOI:10.1016/j.surg.2012.11.006.
- [10] Otte JB, de Ville de Goyet J, Reding R. Liver transplantation for hepatoblastoma: indications and contraindications in the modern era[J]. *Pediatr Transplant*, 2005, 9(5): 557–565. DOI:10.1111/j.1399-3046.2005.00354.x.
- [11] 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.
Compilation and Examination Expert Group for Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatoblastoma (2019). Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatoblastoma (2019)[J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(11): 2431–2434. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.008.
- [12] 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.
- [13] Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, et al. Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2004, 42(1): 74–83. DOI:10.1002/pbc.10376.
- [14] Kappler R, von Schweinitz D. Molecular aspects of hepatoblastoma[M]//Zimmermann A, Perilongo G. *Pediatric Liver Tumors*. Berlin: Springer, 2011: 27–42. DOI:10.1007/978-3-642-14504-9_4.
- [15] Lim IIP, Bondoc AJ, Geller JI, et al. Hepatoblastoma—the evolution of biology, surgery, and transplantation[J]. *Children (Basel)*, 2018, 6(1): 1. DOI:10.3390/children6010001.
- [16] Pondrom M, Pariente D, Mallon B, et al. Tumor rupture in hepatoblastoma: A high risk factor? [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(9): e28549. DOI:10.1002/pbc.28549.
- [17] Uchida H, Sakamoto S, Sasaki K, et al. Surgical treatment strategy for advanced hepatoblastoma: resection versus transplantation[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(12): e27383. DOI:10.1002/pbc.27383.
- [18] Fuchs J, Rabaux-Eygassier L, Ruping F, et al. Reappraisal of liver resection as an alternative to transplantation in locally advanced hepatoblastoma: a systematic review and analysis of pooled individual patient data[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2024, 71(12): e31339. DOI:10.1002/pbc.31339.
- [19] Pichlmayr R, Bretschneider HJ, Kirchner E, et al. Ex situ operation on the liver. A new possibility in liver surgery[J]. *Langenbecks Arch Chir*, 1988, 373(2): 122–126. DOI:10.1007/BF01262775.
- [20] Hannoun L, Panis Y, Ballardur P, et al. Ex-situ in-vivo liver surgery[J]. *Lancet*, 1991, 337(8757): 1616–1617. DOI:10.1016/0140-6736(91)93321-y.
- [21] Honda M, Uchida K, Irie T, et al. Recent advances in surgical strategies and liver transplantation for hepatoblastoma[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(4): 3909–3918. DOI:10.1002/cam4.5300.
- [22] Shi SJ, Wang DL, Hu W, et al. Ex vivo liver resection and autotransplantation with cardiopulmonary bypass for hepatoblastoma in children: a case report[J]. *Pediatr Transplant*, 2018, 22(7): e13268. DOI:10.1111/ptr.13268.
- [23] Warmann SW, Schenk A, Schaefer JF, et al. Computer-assisted surgery planning in children with complex liver tumors identifies variability of the classical Couinaud classification[J]. *J Pediatr Surg*, 2016, 51(11): 1801–1806. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2016.05.018.
- [24] Souzaki R, Kinoshita Y, Ieiri S, et al. Three-dimensional liver model based on preoperative CT images as a tool to assist in surgical planning for hepatoblastoma in a child[J]. *Pediatr Surg Int*, 2015, 31(6): 593–596. DOI:10.1007/s00383-015-3709-9.

- [25] de Freitas Paganoti G, Tannuri ACA, Dantas Marques AC, et al. Extensive hepatectomy as an alternative to liver transplant in advanced hepatoblastoma: a new protocol used in a pediatric liver transplantation center [J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(5): 1605–1610. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.03.004.
- [26] Fonseca A, Gupta A, Shaikh F, et al. Extreme hepatic resections for the treatment of advanced hepatoblastoma: Are planned close margins an acceptable approach? [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(2): e26820. DOI: 10.1002/pbc.26820.
- [27] Fuchs J, Cavdar S, Blumenstock G, et al. POST-TEXT III and IV hepatoblastoma: extended hepatic resection avoids liver transplantation in selected cases [J]. *Ann Surg*, 2017, 266(2): 318–323. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001936.
- [28] Busweiler LAD, Wijnen MHA, Wilde JCH, et al. Surgical treatment of childhood hepatoblastoma in the Netherlands (1990–2013) [J]. *Pediatr Surg Int*, 2017, 33(1): 23–31. DOI: 10.1007/s00383-016-3989-8.
- [29] Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, et al. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: an outcome-oriented decision analysis [J]. *Hepatology*, 2000, 31(4): 899–906. DOI: 10.1053/he.2000.5763.
- [30] Umeda K, Okajima H, Kawaguchi K, et al. Prognostic and therapeutic factors influencing the clinical outcome of hepatoblastoma after liver transplantation: a single-institute experience [J]. *Pediatr Transplant*, 2018, 22(2): e13113. DOI: 10.1111/ptr.13113.
- [31] 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.
- [32] 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.0000000000000042.
- [33] Aguado A, Ristagno R, Towbin AJ, et al. Transarterial radioembolization with yttrium-90 of unresectable primary hepatic malignancy in children [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(7): e27510. DOI: 10.1002/pbc.27510.
- [34] Otte JB, Meyers R. Pluto first report [J]. *Pediatr Transplant*, 2010, 14(7): 830–835. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2010.01395.x.
- [35] Sakamoto S, Kasahara M, Mizuta K, et al. Nationwide survey of the outcomes of living donor liver transplantation for hepatoblastoma in Japan [J]. *Liver Transpl*, 2014, 20(3): 333–346. DOI: 10.1002/lt.23803.
- [36] Marsh AM, Lo L, Cohen RA, et al. Sorafenib and bevacizumab for recurrent metastatic hepatoblastoma: stable radiographic disease with decreased AFP [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 59(5): 939–940. DOI: 10.1002/pbc.24171.
- [37] Wagner F, Henningsen B, Lederer C, et al. Rapamycin blocks hepatoblastoma growth in vitro and in vivo implicating new treatment options in high-risk patients [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(15): 2442–2450. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.12.032.
- [38] Sindhi R. Sirolimus in pediatric transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2003, 35(3 Suppl): 113S–114S. DOI: 10.1016/s0041-1345(03)00223-9.
- [39] Hendrickson RJ, Sujka J, Fischer R, et al. Indications and efficacy of conversion from tacrolimus-to sirolimus-based immunosuppression in pediatric patients who underwent liver transplantation for unresectable hepatoblastoma [J]. *Pediatr Transplant*, 2019, 23(3): e13369. DOI: 10.1111/ptr.13369.
- [40] Ramos-Gonzalez G, LaQuaglia M, O'Neill AF, et al. Long-term outcomes of liver transplantation for hepatoblastoma: a single-center 14-year experience [J]. *Pediatr Transplant*, 2018, 22(6): e13250. DOI: 10.1111/ptr.13250.
- [41] Horvat N, Marcelino ASZ, Horvat JV, et al. Pediatric liver transplant: techniques and complications [J]. *Radiographics*, 2017, 37(6): 1612–1631. DOI: 10.1148/rg.2017170022.
- [42] Yeh YT, Chen CY, Tseng HS, et al. Enlarging vascular stents after pediatric liver transplantation [J]. *J Pediatr Surg*, 2017, 52(12): 1934–1939. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.08.060.
- [43] Jafri M, Protheroe A. Cisplatin-associated thrombosis [J]. *Anticancer Drugs*, 2008, 19(9): 927–929. DOI: 10.1097/CAD.0b013e3283100e9c.
- [44] Moosburner S, Schmelzle M, Schöning W, et al. Liver transplantation is highly effective in children with irresectable hepatoblastoma [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(8): 819. DOI: 10.3390/medicina57080819.
- [45] Kochhar G, Parungao JM, Hanounieh IA, et al. Biliary complications following liver transplantation [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(19): 2841–2846. DOI: 10.3748/wjg.v19.i19.2841.
- [46] Laurence JM, Sapisochin G, DeAngelis M, et al. Biliary complications in pediatric liver transplantation: Incidence and management over a decade [J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(8): 1082–1090. DOI: 10.1002/lt.24180.
- [47] Boeva I, Karagoyozov PI, Tishkov I. Post-liver transplant biliary complications: current knowledge and therapeutic advances [J]. *World J Hepatol*, 2021, 13(1): 66–79. DOI: 10.4254/wjh.v13.i1.66.
- [48] Monroe EJ, Shin DS, Young VA, et al. Evaluation and management of biliary complications after pediatric liver transplantation: pearls and pitfalls for percutaneous techniques [J]. *Pediatr Radiol*, 2022, 52(3): 570–586. DOI: 10.1007/s00247-021-05212-7.
- [49] Héry G, Franchi-Abella S, Habes D, et al. Initial liver transplantation for unresectable hepatoblastoma after chemotherapy [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 57(7): 1270–1275. DOI: 10.1002/pbc.23301.
- [50] Pu J R, Li H, Li S, et al. Current trends and prospects of surgical techniques for hepatoblastoma [J]. *Cancer Med*, 2024, 13(1): e6795. DOI: 10.1002/cam4.6795.

(收稿日期: 2025-01-13)

本文引用格式: 於丙然, 陈功. 肝移植治疗儿童肝母细胞瘤的几个应用问题 [J]. 临床小儿外科杂志, 2025, 24(3): 201–206. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202501039-001.

Citing this article as: Yu BR, Chen G. Current status and recent advances of liver transplantation for pediatric hepatoblastoma [J]. *J Clin Ped Sur*, 2025, 24(3): 201–206. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202501039-001.