

Trasplante hepático en tumores malignos en el niño*

L.F. Ávila¹, J.L. Encinas¹, A.L. Luis¹, A. Guinea², P. García Miguel², P. Jara³,
F. Hernández¹, M. López Santamaría¹, J.A. Tovar¹

¹Departamento de Cirugía Pediátrica. ²Servicio de Hemato-Oncología.
³Servicio de Hepatología. Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid.

RESUMEN: Objetivo. Analizar nuestros resultados con el trasplante hepático (TxH) en tumores primitivos hepáticos malignos irresecables. Discutir las indicaciones controvertidas en base a nuestra experiencia.

Pacientes. Doce niños (edad 6 meses-14 años) con hepatoblastoma (11) y hepatocarcinoma (1) sin cirrosis. El TxH se planteó como tratamiento primario en 10 casos (catalogados como PRETEXT IV o con cualquier grado si tenían extensión a cava retrohepática, a 3 venas hepáticas o a tronco de la porta o sus 2 ramas principales) y como tratamiento de rescate tras recidiva (1) o constancia de persistencia de restos macroscópicos irresecables (1). Uno de los niños del grupo de TxH primario tenía antecedente de metástasis pulmonares, previamente resueltas con quimioterapia. Nueve injertos procedían de donante cadáver y tres (25%) procedían de donante vivo relacionado. Usamos hígado entero en 4, reducción atípica en 2, hígado derecho en 2 y 4 con segmento II-III. En todos los casos se administró quimioterapia pre y postrasplante según protocolo SIOPEL.

Resultados. Todos los niños superaron el TxH, y en ningún caso se produjo pérdida precoz del injerto. Han fallecido 2 niños por recidiva tumoral, 1 en el grupo TxH primario y otro en el grupo TxH rescate (tasa bruta de supervivencia 90% vs 50%). La supervivencia del injerto y de los enfermos a 1, 3, 5 y 12 años es de 91, 91, 82 y 82% respectivamente. El niño con antecedente de metástasis pulmonares desarrolló nuevas metástasis al año de trasplante y fueron resecaadas, actualmente está libre de enfermedad. El período libre de enfermedad tiene una probabilidad a 1,3 y 5 años de 91, 75 y 75%. La persistencia de tejido tumoral es el único factor de riesgo en esta serie.

Conclusiones. El trasplante hepático es una alternativa viable de tratamiento en tumores irresecables. Los resultados del TxH como tratamiento primario son superiores al del TxH como tratamiento de rescate, obteniéndose resultados comparables a los obtenidos en casos de tumores considerados resecables. Un correcto estadiaje y la referencia a centros con experiencia contribuyen a la mejoría de los resultados. La indicación de TxH en caso con antecedente de metástasis pulmonares puede ser controvertida. La opción de trasplante de donante vivo evita la progresión de la enfermedad en lista para TxH y es, por tanto, una excelente alternativa.

PALABRAS CLAVE: Hepatoblastoma; Trasplante hepático.

Correspondencia: Dr. Luis Felipe Ávila Ramírez. Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid.

Email: lfavila73@hotmail.com

*Trabajo presentado en el XLIV Congreso de la Sociedad Ibérica de Cirugía Pediátrica. Funchal, Madeira 18-21 Mayo 2005.

Recibido: Mayo 2005

Aceptado: Marzo 2007

LIVER TRANSPLANTATION FOR MALIGNANT TUMORS IN CHILDREN

ABSTRACT: Objective. To analyse our results on liver transplantation (LTX) in primitive malignant unresectable liver tumours in children and discussing its controversial indications in order to our experience.

Methods/Patients. We report 12 patients with ages ranging from 6 months to 14 years old. They had hepatoblastoma (11) and fibrolamellar hepatocellular carcinoma (1) without cirrhosis. LTX was considered as primary treatment in 10 patients (PRETEXT IV or any grade if extension to retrohepatic cava vein, 3 hepatic veins or porta vein were assessed) and as rescue therapy after recurrence (1) or persistence of unresectable macroscopic rests (2). One of the patients who underwent a LTX as primary therapy had lung metastases previously resolved with chemotherapy. We used entire liver (5), left lateral segment from cadaveric donor (3), live related donor (3, 2 segments II-III and 1 right liver) and left lateral segment from split (1). All children received chemotherapy prior and post-transplantation following SIOPEL protocol.

Outcomes analysed: procedure tolerance, survival, recurrence rate, disease-free period and risk factors for adverse evolution.

Results. All patients overcame the LTX and no early loss of the graft was assessed. 2 patients died because of tumoral relapse, 1 after primary LTX and 1 after rescue LTX (survival rate of both groups 90% vs 50%). Graft and patients 1-year, 3-year, 5-year and 14-year survival were 91%, 91%, 82% and 82% respectively. The boy who presented lung metastases developed new ones one year after LTX that were removed and he actually is free of disease. The disease-free period has a probability for 1, 3 and 5 years of 91%, 75% and 75%. Tumoral tissue persistence is the only risk factor for an adverse evolution in our series.

Conclusions. LTX is possible therapeutic approach for unresectable malignant liver tumours. It provides better results as a primary treatment than as a rescue one, being these outcomes comparable to those from resectable tumours. A right staging and referring patients to an expertise centre contribute to optimize results. LTX for patients presenting with lung metastases could be a controversial option. Live-related donor transplantation is an excellent alternative to avoid disease progression during cadaveric waiting list.

KEY WORDS: Hepatoblastoma; Liver transplantation.

INTRODUCCIÓN

Los tumores del hígado son relativamente raros en los niños. El cáncer de hígado en niños representa aproximadamente un 1% de la patología tumoral. La mayoría son malignos, como el hepatoblastoma (HB) que representa el 79%⁽¹⁾

con una incidencia de 0,7 a 1 por millón de niños < 15 años⁽²⁾, seguidos por el hepatocarcinoma (HC) y más atrás por el sarcoma. La exéresis sigue siendo necesaria para la curación de los tumores malignos, pero el uso de nuevos protocolos terapéuticos y el trasplante hepático nos permite lograr este objetivo en mejores condiciones.

Este trabajo pretende mostrar los resultados obtenidos en el trasplante hepático (TxH) posquimioterapia (PLADO) para el tratamiento del hepatoblastoma (HB) y hepatocarcinoma (HC) con la importancia que merece un plan de tratamiento multidisciplinario para su cuidadoso manejo, además de analizar las indicaciones controvertidas en base a nuestra experiencia.

PACIENTES

Entre enero de 1992 y diciembre de 2004 se trataron en nuestro servicio 33 pacientes con tumores hepáticos malignos, 30 hepatoblastomas (91%) y 3 hepatocarcinomas. Todos fueron tratados según el protocolo para tumores hepáticos de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOPEL 1)⁽³⁾, y al término del tratamiento el 64% de éstos (n=20) fueron sometidos a resección tumoral (20 HB, 1 HC) con una mortalidad del 9% (n=2) (posteriormente 2 de estos pacientes recibieron un TxH). Diez pacientes (6 hombres y 4 mujeres) catalogados como PRETEXT IV o con cualquier grado si tenían extensión a cava retrohepática (V+), a 3 venas hepáticas o a tronco de la porta o sus 2 ramas principales (P+) y sin evidencia de metástasis pulmonares fueron tratados con un TxH primario, y otros 2 como tratamiento de rescate tras recidiva o constancia de persistencia de restos macroscópicos irreseccables⁽¹⁻³⁾. Uno de los niños del grupo de TxH primario tenía antecedente de metástasis pulmonares, previamente resueltas con quimioterapia.

La evaluación pretrasplante se apoyó en estudios como la ecografía Doppler para evaluar la vascularización hepática, tomografía axial computarizada (TC), resonancia nuclear magnética y gammagrafía ósea. En todos los pacientes se realizó determinación de α -fetoproteína sérica y cuantificación del filtrado glomerular antes de iniciar el tratamiento. Nueve injertos procedían de donante cadáver (hígado entero en 4, reducción atípica en 2, hígado derecho en 2 y uno con segmento II-III) y tres (25%) procedían de donante vivo relacionado. En todos los casos se administró quimioterapia pre y postrasplante según protocolo SIOPEL 1 e inmunosupresión con ciclosporina-azatioprina (n=7) y tacrolimus (n=5).

RESULTADOS

Eran hombres el 58% y mujeres el 42% de los pacientes y la mediana de edad en el momento del TxH fue de 23 meses rango (6-179). Cinco (41%) de los tumores fueron catalogados como PRETEXT IV, de localización central 3 (25%), V(+)

y P(+) 2 (17%) y en los dos casos restantes se trató de TxH de rescate. En total recibieron 6 ciclos de quimioterapia PLADO, cuatro antes de la operación quirúrgica y dos más después de la misma. El peso normalizado en el momento del trasplante se encontraba entre -2,46 y 5,71. Todos los niños superaron el TxH y en ningún caso se produjo pérdida precoz del injerto. Un paciente presentó rechazo agudo del injerto y fue tratado exitosamente con corticoides. Como complicación precoz se presentaron en 2 casos (17%) fístulas biliares. La mortalidad es de un 17% (n=2) por recidiva tumoral, 1 en el grupo TxH primario y otro en el grupo TxH rescate (tasa bruta de supervivencia 90% vs 50%). La supervivencia del injerto y de los enfermos a 1, 3, 5 y 12 años es de 91, 91, 82 y 82% respectivamente. El niño con antecedente de metástasis pulmonar desarrolló nuevas metástasis al año de trasplante que fueron reseccadas y hoy está libre de enfermedad. El período libre de enfermedad tiene una probabilidad a 1, 3 y 5 años de 91, 75 y 75%. La persistencia de tejido tumoral fue el único factor de riesgo en esta serie.

DISCUSIÓN

El hepatoblastoma es un tumor embrionario maligno que tiene un pico de incidencia durante los tres primeros años de vida. Muchos casos son esporádicos pero a veces el HB puede asociarse a anomalías congénitas (síndrome de Beckwith-Wiedemann)⁽⁴⁾, osteoporosis, endocrinopatías (hemihipertrofia) y poliposis adenomatosa familiar⁽⁵⁻⁷⁾ en la que también se le asocia con HC y síndrome de Gardner⁽⁸⁾. La relación entre bajo peso al nacer y hepatoblastoma también ha sido estudiada por varios grupos^(9,10). El hepatocarcinoma puede aparecer en niños que hayan sufrido algún episodio infeccioso (hepatitis B o C), enfermedades metabólicas (tirosinemia, enfermedad por depósito de glucógeno y la deficiencia de α -1 antitripsina) u otras causas de enfermedad hepática (atresia biliar, exposición a aflatoxina y tratamientos con andrógenos). La quimioterapia con PLADO es realmente efectiva y constituye la piedra angular en el tratamiento y en algunos casos con supervivencia sin recidiva⁽¹¹⁻¹³⁾. Conociendo que la quimiosensibilidad entre los diferentes tipos de tumor es variable, siempre es necesaria la resección radical para lograr la curación total. El TxH es una opción terapéutica más en los pacientes que presentan un tumor irreseccable a pesar de la quimioterapia prequirúrgica. En el caso del hepatoblastoma la experiencia muestra que el trasplante primario hepático (TxH) con quimioterapia coadyuvante tiene resultados muy favorables de hasta el 80% de casos libres de enfermedad en un período de 5 a 10 años. En los casos de HC irreseccable la experiencia del TxH es aún muy escasa en niños, y en los que se asocia a enfermedad hepática crónica no se ha visto que tenga un impacto importante en la supervivencia.

Antes de los años ochenta el tratamiento quirúrgico del HB también incluía la extirpación agresiva de metástasis^(14,15). Uno de los primeros regímenes de quimioterapia que inclu-

fa vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida y 5-fluouracilo no tuvieron éxito, con una supervivencia a 10 años del 8-25%⁽¹⁾. Con la introducción del cisplatino en los nuevos protocolos de quimioterapia durante los últimos 20 años se ha visto una disminución en el tamaño del tumor muy favorable, pasando de la irresecabilidad a la resección completa del mismo^(13,16,17), con una supervivencia de más del 50%^(13,16). La Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) comunicó una supervivencia a 3 años del 80% en 140 niños con HB incluidos en el SIOPEL 1, en los que se empleó preoperatoriamente el protocolo de quimioterapia PLADO⁽¹⁸⁾. Nuestro Hospital desde el año 1991 incorporó el uso del protocolo SIOPEL 1, obteniendo resultados muy semejantes⁽¹⁹⁾. Otro grupo en los Estados Unidos usa la combinación de cisplatino, vincristina y 5-fluouracilo logrando resultados similares^(12,17,20).

El TxH ha aportado una nueva opción en el tratamiento del hepatoblastoma en pacientes en los que el tumor es irresecable aún después de la quimioterapia. La experiencia americana con 12 pacientes trasplantados en el año 1991 fue del 50% de supervivencia y libres de enfermedad en un plazo de 24 a 70 meses post-TxH, 3 pacientes (25%) murieron por recidiva tumoral⁽²¹⁾. Hasta 1991, 18 pacientes fueron trasplantados por HB en el Centro de Trasplantes de Cincinnati⁽²²⁾, un 33% de éstos tuvo recidiva tumoral en los primeros 18 meses postrasplante. En Pittsburgh, entre los años 1989 y 1998 se trasplantaron 12 niños con HB presentando una supervivencia en 5 años del 83%⁽²³⁾. La baja incidencia de recidiva tumoral en los grupos de alto riesgo (PRETEXT III y IV) podría deberse a la continuación de quimioterapia postrasplante⁽²⁴⁾. Otros centros que también han comunicado sus resultados de TxH en el hepatoblastoma⁽²⁵⁻²⁸⁾ muestran una alta incidencia de recidiva tumoral post-TxH y que se deba posiblemente a suspender la quimioterapia después del trasplante. Ahora mismo, el valor de la quimioterapia post-TxH no está bastante claro, a menos en pacientes en los que tuvieron buena respuesta a la quimioterapia pre-TxH. Incluso, muchos estos tumores resecados muestran una necrosis extensa al estudio histológico y la recidiva de metástasis fue muy rara, como lo demuestra el SIOPEL 1, donde sólo 5 de 115 pacientes en los que se retrasó la cirugía mostraron recidiva pulmonar^(24,29), sugiriendo así que las micrometástasis eran erradicadas con la quimioterapia. Dado que la quimioterapia post-TxH puede favorecer el aumento de la morbilidad cuando se administra junto con la inmunosupresión, el momento de administrarla en el plan de tratamiento sigue sin consensuarse. Los niveles de α -fetoproteína son útiles para monitorizar la respuesta a la quimioterapia y la recidiva después de la cirugía. Definir como "irresecable" un tumor hepático depende de la correcta interpretación de los estudios de imagen que se hayan realizado para cada caso. Sin embargo, poder identificar la invasión anatómica de los diferentes sectores hepáticos y su extensión puede ser complejo. En casos de tumores con extensión intrahepática limitada, PRETEXT I y II en el SIOPEL 1^(16,29) se puede realizar resección completa del tumor con una hepatectomía parcial. Cuando el tumor es más extenso, PRETEXT

III, la quimioterapia preoperatoria ayuda a cambiar el pronóstico del tumor, pasando el tumor de ser irresecable a resecable^(3,29,30), pero existe un subgrupo del PRETEXT III en los que el tumor se encuentra tan cercano a las venas hepáticas principales o al tronco principal portal (localización central del HB) que se convierte en irresecable, siendo su única opción la hepatectomía total y el TxH. En cambio, los casos de PRETEXT IV con un tumor solitario o multifocal que invade los cuatro sectores del hígado no son considerados candidatos a una resección completa con hepatectomía parcial aunque, sorprendentemente, en el SIOPEL 1 se incluyeron 9 pacientes en los que después de la quimioterapia con cisplatino y doxorubicina (PLADO) el tumor pasó a ser resecable⁽³¹⁾. La causa de esta errónea clasificación podría ser que el desplazamiento de los bordes anatómicos separan a su vez los sectores del hígado debido a la compresión ejercida por el tumor, lo que hace equivocar la clasificación de un estadio PRETEXT III con un PRETEXT IV. Los procedimientos de alto riesgo y las resecciones incompletas podrían evitarse si llevamos a cabo tanto una evaluación pre como intraoperatoria, en la que incluya una ecografía intraoperatoria⁽³²⁾. Si el tumor no puede ser resecado por completo a pesar de la quimioterapia, el TxH debe ser el tratamiento definitivo. En estos casos donde existan dudas de irresecabilidad parcial, lo aconsejable sería contar con un injerto hepático en vistas a un posible trasplante. La insuficiencia de donantes pediátricos nos ha llevado al uso de injertos obtenidos por bipartición hepática⁽³³⁾ y en casos muy concretos con injerto de donante vivo relacionado. Los excelentes resultados obtenidos con la resección total del tumor y la supervivencia libre de enfermedad mediante el TxH hacen que deba considerarse a éste como un tipo de resección tumoral en el momento del reestadiaje, después de la quimioterapia, cuando la cirugía esté recomendada.

Una gran ventaja del trasplante hepático con donante vivo relacionado es la optimización del momento quirúrgico en relación a la quimioterapia, siendo una desventaja para este procedimiento la necesidad de realizar, en algunos casos, una laparotomía exploradora como parte de la evaluación pretrasplante en el receptor antes de iniciar la cirugía en el donante.

Recientes publicaciones^(23,24,29) tratan de definir la contraindicación relativa del TxH en los casos que existan indicios macroscópicos de invasión tumoral venosa, comprobándose que disminuye la supervivencia considerablemente, aunque para llegar a esta conclusión haría falta mucha más experiencia acumulada y un seguimiento más largo de estos pacientes. El siguiente planteamiento debería ser si los pacientes con metástasis pulmonares también deben ser excluidos del TxH. Los resultados publicados a este respecto concluyen que los pacientes que recibieron un TxH y presentaron metástasis pulmonares, después de la quimioterapia post-TxH un 80% aproximadamente^(23,24,26,29) sobrevivieron y estuvieron libres de enfermedad en un período de 10 años de seguimiento, lo que sugiere curación total de estos niños. En base a estos resultados podemos resumir que el TxH es una opción viable en niños que no presentan metástasis pulmonares des-

pués de la quimioterapia preoperatoria. Para optimizar las resecciones tumorales en niños, la hepatectomía total en tumores malignos primarios debería incluir la extirpación de la vena cava inferior retrohepática⁽²³⁾. En trasplantes de donante cadáver en los que se incluye la vena cava retrohepática no tendríamos ningún problema para contrarrestar esta situación. En los trasplantes de donante vivo relacionado en los que no se incluye la vena cava, la reconstrucción se podría conseguir con un injerto alogénico de vena ilíaca de donante cadáver o preferentemente con la yugular interna del donante vivo^(34,35).

Los beneficios potenciales del TxH deben ser comparados con los riesgos inherentes de éste, sobre todo los relacionados a las complicaciones quirúrgicas y la inmunosupresión para toda su vida. En el SIOPEL 1 de los 12 pacientes trasplantados, dos murieron debido a complicaciones técnicas, otro precisó un segundo TxH debido a cirrosis biliar relacionada con los recurrentes episodios de colangitis y uno más desarrolló nefrotoxicidad debido a los efectos secundarios de la ciclosporina y el cisplatino.

En conclusión:

- El TxH debe considerarse como una pieza importante en el tratamiento de tumores irresecables.
- Los resultados del TxH como tratamiento primario son superiores al del TH como tratamiento de rescate, obteniéndose resultados comparables a los obtenidos en casos de tumores considerados resecables.
- El manejo multidisciplinario por parte de oncólogos, cirujanos pediátricos especializados en hígado, radiólogos y anatomopatólogos conducirá el éxito en el tratamiento de estos tumores, como también la formación de equipos de anestesia, reanimación y cuidados intensivos especializados en pacientes con resección hepática masiva, ya que hace 20 años era impensable afrontar este tipo de situaciones.
- Un centro de trasplante hepático pediátrico debe ser el punto de referencia para aquellos pacientes con tumor primario extenso o multifocal (PRETEXT III y IV) incluso si presentan metástasis en el momento del diagnóstico. Un correcto estadiaje y la referencia a centros con experiencia contribuyen a la mejoría de los resultados.
- El momento de indicar el TxH y la continuidad de quimioterapia después de la cirugía son factores esenciales para disminuir la incidencia de recidiva tumoral.
- La indicación de TxH en casos con antecedente de metástasis pulmonar puede ser controvertida.
- La opción del trasplante de donante vivo relacionado evita la progresión de la enfermedad de estos pacientes que se encuentran en lista de espera para TxH y es, por tanto, una excelente alternativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Achilleos OA, Buist LJ, Kelly DA, Raafat F, McMaster P, Mayer AD, Buckels JA. Unresectable hepatic tumors in childhood and the role of liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1996;**31**:1563-1567.
2. Mann JR, Kasthuri N, Raafat F, Pincott JR, Parkes SE, Muir KR, Ingram LC, Cameron AH. Malignant hepatic tumours in children: incidence, clinical features and aetiology. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1990;**4**:276-289.
3. Pritchard J, Brown J, Shafford E, Perilongo G, Brock P, Dicks-Mireaux C, Keeling J, Phillips A, Vos A, Plaschkes J. Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: a successful approach-results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2000;**18**:3819-3828.
4. DeBaun MR TM. Risk of cancer during the first four years of life in children from the Beckwith-Weidemann Syndrome Registry. *Journal of Pediatrics* 1998;**132**:398-400.
5. Garber JE, Li FP, Kingston JE, Krush AJ, Strong LC, Finegold MJ, Bertario L, Bulow S, Filippone A, Jr., Gedde-Dahl T, Jr. Hepatoblastoma and familial adenomatous polyposis. *J Natl Cancer Inst* 1988;**80**:1626-1628.
6. Hughes LJ MV. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *Am J Med Genet* 1992;**43**:1023-1025.
7. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Mulder JW, Kelley CN, Hamilton SR. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *J Pediatr* 1991;**119**:766-768.
8. Gruner BA, DeNapoli TS, Andrews W, Tomlinson G, Bowman L, Weitman SD. Hepatocellular carcinoma in children associated with Gardner syndrome or familial adenomatous polyposis. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;**20**:274-278.
9. Ikeda H, Matsuyama S, Tanimura M. Association between hepatoblastoma and very low birth weight: a trend or a chance? *J Pediatr* 1997;**130**:557-560.
10. Kapfer SA PM, Caty MG. Hepatoblastoma in low birth weight infants: an institutional review. *Pediatr Surg Int* 2004;**20**:753-756.
11. Ninane J, Perilongo G, Stalens JP, Guglielmi M, Otte JB, Mancini A. Effectiveness and toxicity of cisplatin and doxorubicin (PLADO) in childhood hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: a SIOPEL pilot study. *Med Pediatr Oncol* 1991;**19**:199-203.
12. Filler RM, Ehrlich PF, Greenberg ML, Babyn PS. Preoperative chemotherapy in hepatoblastoma. *Surgery* 1991;**110**:591-596; discussion 596-597.
13. Shafford EA PJ. Hepatoblastoma-a bit of a success story. *Eur J Cancer* 1994;**30A**:1050.
14. Hata Y. The clinical features and prognosis of hepatoblastoma: follow-up studies done on pediatric tumours enrolled in the Japanese Pediatric Tumour Registry between 1971 and 1980. *Jpn J Surg* 1990;**20**:498.
15. Feusner JH, Krailo MD, Haas JE, Campbell JR, Lloyd DA, Ablin AR. Treatment of pulmonary metastases of initial stage I hepatoblastoma in childhood. Report from the Childrens Cancer Group. *Cancer* 1993;**71**:859-864.
16. Stringer MD, Hennayake S, Howard ER, Spitz L, Shafford EA, Mieli-Vergani G, Saxena R, Malone M, Dicks-Mireaux C, Karani J. Improved outcome for children with hepatoblastoma. *Br J Surg* 1995;**82**:386-391.
17. Saxena R, Leake JL, Shafford EA, Davenport M, Mowat AP, Pritchard J, Mieli-Vergani G, Howard ER, Spitz L, Malone M, et al. Chemotherapy effects on hepatoblastoma. A histological study. *Am J Surg Pathol* 1993;**17**:1266-1271.
18. Tagge EP, Tagge DU, Reyes J, Tzakis A, Iwatsuki S, Starzl TE, Wiener ES. Resection, including transplantation, for hepatoblasto-

- ma and hepatocellular carcinoma: impact on survival. *J Pediatr Surg* 1992;**27**:292-296; discussion 297.
19. Martinez L, Lopez-Santamaria M, Gamez M, Murcia J, Tovar JA. Primary liver tumors in children: analysis of 62 consecutive cases. *Cir Pediatr* 2000;**13**:110-115.
 20. King DR, Ortega J, Campbell J, Haas J, Ablin A, Lloyd D, Newman K, Quinn J, Krailo M, Feusner J. The surgical management of children with incompletely resected hepatic cancer is facilitated by intensive chemotherapy. *J Pediatr Surg* 1991;**26**:1074-1080; discussion 1080-1071.
 21. Reynolds M, Douglass EC, Finegold M, Cantor A, Glicksman A. Chemotherapy can convert unresectable hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 1992;**27**:1080-1083; discussion 1083-1084.
 22. Ortega JA, Krailo MD, Haas JE, King DR, Ablin AR, Quinn JJ, Feusner J, Campbell JR, Lloyd DA, Cherlow J. Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1991;**9**:2167-2176.
 23. Reyes JD, Carr B, Dvorchik I, Kocoshis S, Jaffe R, Gerber D, Mazariegos GV, Bueno J, Selby R. Liver transplantation and chemotherapy for hepatoblastoma and hepatocellular cancer in childhood and adolescence. *J Pediatr* 2000;**136**:795-804.
 24. Srinivasan P, McCall J, Pritchard J, Dhawan A, Baker A, Vergani GM, Muiesan P, Rela M, David Heaton N. Orthotopic liver transplantation for unresectable hepatoblastoma. *Transplantation* 2002;**74**:652-655.
 25. Al-Qabandi W, Jenkinson HC, Buckels JA, Mayer AD, McKiernan P, Morland B, John P, Kelly D. Orthotopic liver transplantation for unresectable hepatoblastoma: a single center's experience. *J Pediatr Surg* 1999;**34**:1261-1264.
 26. Dower NA, Smith LJ, Lees G, Kneteman N, Idikio H, Emond J, Rosenthal P. Experience with aggressive therapy in three children with unresectable malignant liver tumors. *Med Pediatr Oncol* 2000;**34**:132-135.
 27. Molmenti EP, Nagata D, Roden J, Squires R, Molmenti H, Casey D, Fasola C, Tomlinson G, Ratliff A, D'Amico L, Marubashi S, McCreight A, Jung GJ, Goldstein R, Levy M, Andrews W, McPhail W, Emert L, Andersen J, Klintmalm G. Liver transplantation for Hepatoblastoma in the paediatric population. *Transplant Proc* 2001;**33**:1749.
 28. Otte JB, Aronson D, Vraux H, de Ville de Goyet J, Reding R, Ninane J, Clapuyt P, Veyckemans F, Van Obbergh L, Gosseye S. Preoperative chemotherapy, major liver resection, and transplantation for primary malignancies in children. *Transplant Proc* 1996;**28**:2393-2394.
 29. Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, Brown J, Czauderna P, Maibach R, Perilongo G, Shafford E, Plaschkes J. Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr Blood Cancer* 2004;**42**:74-83.
 30. Perilongo G, Shafford E, Plaschkes J. SIOPEL trials using preoperative chemotherapy in hepatoblastoma. *Lancet Oncol* 2000;**1**:94-100.
 31. Schnater JM, Aronson DC, Plaschkes J, Perilongo G, Brown J, Otte JB, Brugieres L, Czauderna P, MacKinlay G, Vos A. Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma: results from the first prospective trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group. *Cancer* 2002;**94**:1111-1120.
 32. Machi J, Sigel B, Zaren HA, Kurohiji T, Yamashita Y. Operative ultrasonography during hepatobiliary and pancreatic surgery. *World J Surg* 1993;**17**:640-645; discussion 645-646.
 33. Rela M, Vougas V, Muiesan P, Vilca-Melendez H, Smyrniotis V, Gibbs P, Karani J, Williams R, Heaton N. Split liver transplantation: King's College Hospital experience. *Ann Surg* 1998;**227**:282-288.
 34. Chardot C, Saint Martin C, Gilles A, Brichard B, Janssen M, Sokal E, Clapuyt P, Lerut J, Reding R, Otte JB. Living-related liver transplantation and vena cava reconstruction after total hepatectomy including the vena cava for hepatoblastoma. *Transplantation* 2002;**73**:90-92.
 35. Martinez JA, Rigamonti W, Rahier J, Gigi J, Lerut J, De Ville de Goyet J, Otte JB, Reding R. Preserved vascular homograft for revascularization of pediatric liver transplant: A clinical, histological, and bacteriological study. *Transplantation* 1999;**68**:672-677.