

Tumores hepáticos primitivos en niños: Análisis de 62 casos consecutivos*

L. Martínez, M. López-Santamaría, M. Gámez, J. Murcia, J.A. Tovar

Departamento de Cirugía Pediátrica, Hospital Infantil «La Paz», Madrid.

RESUMEN: Con el fin de evaluar la repercusión que los últimos avances han tenido en los resultados del tratamiento de los tumores primitivos del hígado, presentamos la experiencia de nuestro centro en 62 pacientes tratados desde el año 1980.

Entre enero de 1980 y julio de 1999 hemos tratado 62 niños con esta patología. De ellos 35 fueron hepatoblastomas (HB), 5 hepatocarcinomas (HC), 4 sarcomas, 2 mesenquimomas malignos, 11 hemangioendoteliomas (HE), 3 hamartomas mesenquimales, 1 adenoma y 1 hiperplasia nodular focal. Treinta y cinco fueron varones y 27 mujeres. La edad al diagnóstico fue de $34,51 \pm 43,14$ meses (media \pm desviación estándar).

Once pacientes fueron diagnosticados de hemangioendotelioma. Cuatro fallecieron (36,3%), tres de ellos por causas hemodinámicas derivadas del tumor. Los restantes tumores benignos fueron resecaados y todos viven en la actualidad.

Entre los hepatoblastomas, 3 pacientes fueron clasificados como estadio I, 11 estadio II, 8 estadio III y otros 13 estadio IV; cuatro de ellos con afectación pulmonar metastásica en el momento del diagnóstico. Para el análisis de supervivencia dividimos a estos pacientes en dos grupos, según hubieran sido tratados antes (grupo 1, 14 pacientes) o después (grupo 2, 21 pacientes) de 1991; en el grupo 1, 10 de los 14 pacientes fallecieron (71,4%), mientras que en el grupo 2, tan sólo lo hicieron 4 de los 21 (19,04%); la supervivencia actuarial calculada a 5 años fue del 49% para el primer grupo y del 78% para el segundo ($p < 0,05$). Se realizaron 5 trasplantes hepáticos de los que viven actualmente tres pacientes.

De los hepatocarcinomas, 3 casos con afectación masiva fallecieron, mientras que los dos con tumor localizado fueron trasplantados y sobreviven.

En conclusión, el tratamiento de los tumores primitivos del hígado en el niño pasa necesariamente por el uso de protocolos multicéntricos, el tratamiento en centros especializados en resecciones hepáticas y el trasplante en tumores irresecables.

PALABRAS CLAVE: Tumores hepáticos; Hemangioendotelioma; Hepatoblastoma; Hepatocarcinoma; Trasplante hepático.

Correspondencia: Dr. Leopoldo Martínez Martínez, Departamento de Cirugía Pediátrica, Hospital Infantil «La Paz», Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid.

*Trabajo presentado en el XXXVIII Congreso de la Sociedad Española de Ci-

LIVER TUMORS IN CHILDREN: ANALYSIS OF 62 CONSECUTIVE PATIENTS

ABSTRACT: Aiming at assessing the impact of the improvements introduced in the treatment of primitive liver tumors of children, we reviewed our experience with these tumors since 1980.

Between January 1980 and June 1999 we treated 62 children with primitive liver tumors: 35 hepatoblastomas (HB), 5 hepatocarcinomas (HC), 4 sarcomas, 2 malignant mesenchymomas, 11 hemangioendoteliomas (HE), 3 mesenchymal hamartomas, 1 adenoma and 1 focal nodular hyperplasia. Thirty five were boys and 27 girls. The age at diagnosis was 34.5 ± 43.1 months (mean \pm standard deviation).

Eleven patients had HE and 4 of them (36.3%) died due to haemodynamic ($n = 3$) or other tumor-related causes. All the remaining patients with benign tumors survive.

Among the HB patients, 3 had stage I, 11 stage II, 8 stage III and 13 stage IV tumors (with lung metastases at diagnosis in 4). For survival analysis we divided patients into two groups according to their treatment before (Group 1, $n = 14$) or after 1991 (Group 2, $n = 21$). Five-year actuarial survival was 49% for Group 1 and 78% for Group 2 ($p < 0.05$). We performed liver transplantation in 5 patients with 3 long-term survivals.

Three children with widespread HC died whereas 2 with localized tumors had liver transplantation and survive.

In conclusion, the treatment of primitive liver tumors in children requires collaborative protocols, concentration of patients in institutions capable of offering high-standard liver surgery and transplantation when the tumor is localized to the liver and irresectable.

KEY WORDS: Liver tumors; Hepatic hemangioma; Hepatoblastoma; Hepatocarcinoma; Liver transplantation.

INTRODUCCIÓN

Aunque durante los últimos años hemos asistido a una mejoría en los resultados de su tratamiento, los tumores primitivos del hígado aún representan una empresa terapéutica mayor por su rareza y por la dificultad técnica de su exéresis. A finales de los años 70, las tasas de supervivencia no llegaban al 25% en los mejores casos^(1,2). Durante los 80, gracias a la mejoría de las técnicas diagnósticas de imagen^(3,4), a la introducción de nuevos protocolos terapéuti-

cos⁽⁵⁻⁷⁾ y a la aplicación de los criterios anatómicos hepáticos propuestos por Couinaud y Bismuth⁽⁸⁻¹⁰⁾, estas tasas lograron alcanzar hasta un 50%. La década de los 90 ha visto afianzar y mejorar estos resultados gracias, entre otras cosas, a la formación de equipos multidisciplinarios que optimizan el tratamiento quirúrgico del paciente con una masa hepática y a la introducción del trasplante hepático en el medio quirúrgico pediátrico^(11, 12). Sin embargo, y aunque en el tratamiento del hepatoblastoma la tendencia es claramente positiva, la mortalidad para el hepatocarcinoma, el sarcoma o el mesenquimoma maligno sigue siendo alta, y alcanza cifras no desdeñables incluso en tumores benignos como el hemangioendotelioma⁽¹³⁻¹⁹⁾.

Con el objetivo de evaluar la influencia que todos estos factores han tenido en nuestros resultados, presentamos la experiencia de nuestro centro en 62 casos tratados desde el año 1980.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre enero de 1980 y julio de 1999 hemos tratado 62 tumores hepáticos primitivos. De ellos 35 fueron hepatoblastomas (HB), 5 hepatocarcinomas (HC), 4 sarcomas, 2 mesenquimomas malignos, 11 hemangioendoteliomas (HE), 3 hamartomas mesenquimales, 1 adenoma y 1 hiperplasia nodular focal. Treinta y cinco fueron varones y 27 mujeres. La edad al diagnóstico fue de $34,51 \pm 43,14$ meses (media \pm desviación estándar).

La ecografía, la tomografía axial computarizada (TAC) y, en los últimos años, la resonancia magnética nuclear (RNM), fueron las pruebas de imagen utilizadas para el diagnóstico y la evaluación inicial de la extensión tumoral, incluyendo un TAC torácico para la detección de metástasis pulmonares en los casos en que se sospechaba malignidad. La arteriografía hepática se usó sólo excepcionalmente. En todos los pacientes se realizaron análisis rutinarios de hematemetría, alfa-feto-proteína sérica y análisis de orina antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento.

Desde el año 1991, los pacientes con tumores hepáticos malignos fueron tratados según el protocolo de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOPEL-1)⁽²⁰⁾. Tras la confirmación diagnóstica mediante una biopsia por vía abierta se inició la administración de cisplatino ($80 \text{ mg/m}^2/\text{d}$) y adriamicina ($30 \text{ mg/m}^2/\text{d}$) en ciclos de 4 días separados 3 semanas. Al final del cuarto ciclo se obtuvo una TAC abdominal y torácica y se realizó la cirugía si la respuesta del tumor había sido buena, decidiéndose durante la laparotomía si el tumor era resecable o no. Si la extensión tumoral aún no permitía una resección hepática con márgenes limpios, se administraron de uno a tres ciclos adicionales de quimioterapia. Si preoperatoriamente se habían administrado menos de 6 ciclos, la quimioterapia se reiniciaba de 3 a 4 semanas después de la cirugía hasta completar un total de 6 ciclos en cada paciente. Si a pesar del tratamiento el tumor se consideraba

irresecable y no existían metástasis pulmonares, el paciente era incluido en la lista de espera para trasplante hepático al final del cuarto ciclo, manteniendo la quimioterapia hasta el momento del injerto. Previamente a 1991, el tratamiento quimioterápico de estos pacientes seguía criterios vigentes por entonces.

Los pacientes con tumores considerados resecables fueron intervenidos quirúrgicamente. El acceso fue invariablemente mediante laparotomía subcostal bilateral. Se emplearon técnicas estándar de resección hepática en todos los casos^(10, 21, 22), usando disector ultrasónico (CUSA, Cavitron Surgical Systems, Sigmacon, UK) desde el año 1990. En dos casos fue necesaria una oclusión vascular total normotérmica para la resección. Se dejaron de forma rutinaria postoperatoriamente drenajes en el lecho de la resección hepática.

En los tumores benignos se realizó extirpación primaria previa evaluación radiológica y confirmación de la histología mediante biopsia intraoperatoria.

En el caso de los hemangiomas se inició el tratamiento sólo en los casos sintomáticos, iniciándose la administración de esteroides ($2-4 \text{ mg/kg/d}$) durante 3 meses, prolongándolo si era necesario, y digitalización si existían signos de insuficiencia cardíaca. Si no se lograba controlar la clínica y el tumor estaba localizado, se indicó la lobectomía o la resección atípica. En los tumores difusos se utilizaron la ligadura o embolización de la arteria hepática y la radioterapia como últimas opciones.

Después de terminada la quimioterapia, los pacientes fueron seguidos para la detección precoz de la recidiva o de las complicaciones derivadas del tratamiento, realizando periódicamente ecografía abdominal, radiografía de tórax y mediciones de alfa-feto-proteína sérica, al menos hasta dos años después de la resección.

Para el análisis estadístico se definió la supervivencia como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico del tumor hasta el fallecimiento o el último control. Las curvas de supervivencia se hicieron mediante el método actuarial, comparando los datos mediante el test de "log-rank", considerando significativo un error $p < 0,05$.

RESULTADOS

1. Tumores benignos

Once pacientes fueron diagnosticados de hemangioendotelioma, 5 varones y 6 mujeres. Su edad media al diagnóstico fue de $2,3 \pm 1,67$ meses. Siete de ellos eran difusos y los otros 4 comprometían a menos de tres segmentos hepáticos. Se realizaron 5 biopsias para el diagnóstico inicial de la lesión. El tratamiento incluyó en los pacientes sintomáticos o con tumor difuso la administración sistémica prolongada de esteroides (8 casos), la lobectomía hepática derecha (un caso), la radioterapia (2 casos), la ligadura de la ar-

			Grupo I (1980-90)	Grupo II (1991-99)
Estadio I	R		-	3
	L		-	-
Estadio II	A ₁		3	3
	A ₂		2	3
	B		-	-
	B		-	-
Estadio III	A ₁		4	4
	A ₂		-	-
	B ₁		-	-
	B ₂		-	-
Estadio IV		6	7	

Figura 1. Distribución por estadios SIOPE de los 34 pacientes con hepatoblastoma.

teria hepática (un caso) y la embolización (un caso). Cuatro pacientes fallecieron (36,3%), tres de ellos por causas hemodinámicas derivadas del tumor y otro por una miocardiopatía dilatada no relacionada.

Los tres pacientes diagnosticados de hamartoma mesenquimal fueron tres varones de edad media de $12,72 \pm 9,1$ meses, todos con tumor delimitado a un solo lóbulo hepático. Se realizaron dos resecciones atípicas y una hepatectomía derecha. Los tres viven.

Los dos últimos tumores benignos corresponden a un adenoma y una hiperplasia focal, tratados mediante una trisegmentectomía y una resección atípica, respectivamente, y ambos viven actualmente.

2. Tumores malignos

a) Hepatoblastomas

La edad media de presentación de los 35 pacientes (20 varones y 15 mujeres) fue de $21,99 \pm 15,99$ meses. El cuadro clínico inicial más frecuente fue una combinación de distensión, dolor y palpación de una masa abdominal. Tan sólo un caso se presentó de forma aguda con rotura intraperitoneal y sangrado del tumor, falleciendo a las pocas horas de la intervención quirúrgica. Un paciente diagnosticado a los 17 meses de vida fue tratado 12 años más tarde por una poliposis adenomatosa familiar, mediante una colectomía total y anastomosis ileoanal. El último paciente diagnosticado en esta serie presentó un síndrome de Beckwith-Wiedeman al nacimiento. En todos los casos los niveles séricos de alfa-fetoproteína presentaban valores claramente patológicos. En un

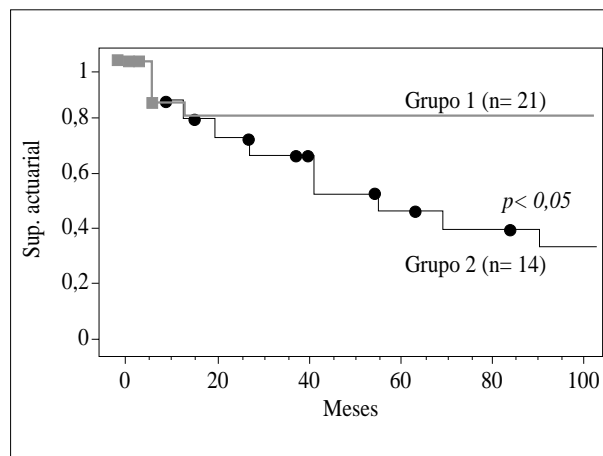


Figura 2. Curvas de supervivencia actuarial de los 35 pacientes con hepatoblastoma divididos en dos grupos: grupo 1 (tratados desde 1980 a 1990) y grupo 2 (de 1991 a 1999).

paciente con pubertad precoz se detectaron niveles altos de gonadotropina coriónica.

Tras la evaluación inicial, tres pacientes fueron clasificados como estadio I, 11 estadio II, 8 estadio III y otros 13 en estadio IV, cuatro de ellos con afectación pulmonar metastásica en el momento del diagnóstico (Fig. 1). En cuatro casos tan sólo se pudo realizar biopsia de la lesión antes del fallecimiento del enfermo por causas derivadas de la masiva extensión de la enfermedad. El último paciente diagnosticado aún se encuentra recibiendo la quimioterapia preoperatoria. Los 30 restantes fueron operados. Se realizaron un total de 25 resecciones hepáticas (4 trisegmentectomías derechas, 11 lobectomías derechas, 3 lobectomías izquierdas, 5 segmentectomías izquierdas y 2 resecciones atípicas), y cinco hepatectomías totales seguidas de trasplante hepático ortotópico en cuatro estadios IV y en una recidiva tumoral de un estadio II inicial. En tres pacientes fue necesaria la cirugía de las metástasis pulmonares, falleciendo uno de ellos. No existió mortalidad perioperatoria, registrándose dos fístulas biliares, dos abscesos subfrénicos y un hematoma en la superficie de corte como mayores complicaciones.

El diagnóstico histológico fue hepatoblastoma epitelial fetal en 21 pacientes, embrionario en 4, mixto de predominio epitelial en 4 y mixto puro en 6, sin que existieran diferencias significativas en cuanto a la supervivencia según el tipo tumoral.

Globalmente, 14 pacientes (40%) fallecieron tras un seguimiento medio de 4,6 años. Para el análisis de supervivencia dividimos a los pacientes en dos grupos, según hubieran sido tratados antes (grupo 1, 14 pacientes) o después (grupo 2, 21 pacientes) de 1991, año de inicio de la aplicación del protocolo SIOPEL-1 en nuestro centro. En el grupo 1, 10 de los 14 pacientes fallecieron (71,4%), mientras que en el grupo 2, tan sólo fallecieron 4 de los 21 (19,04%); la supervi-

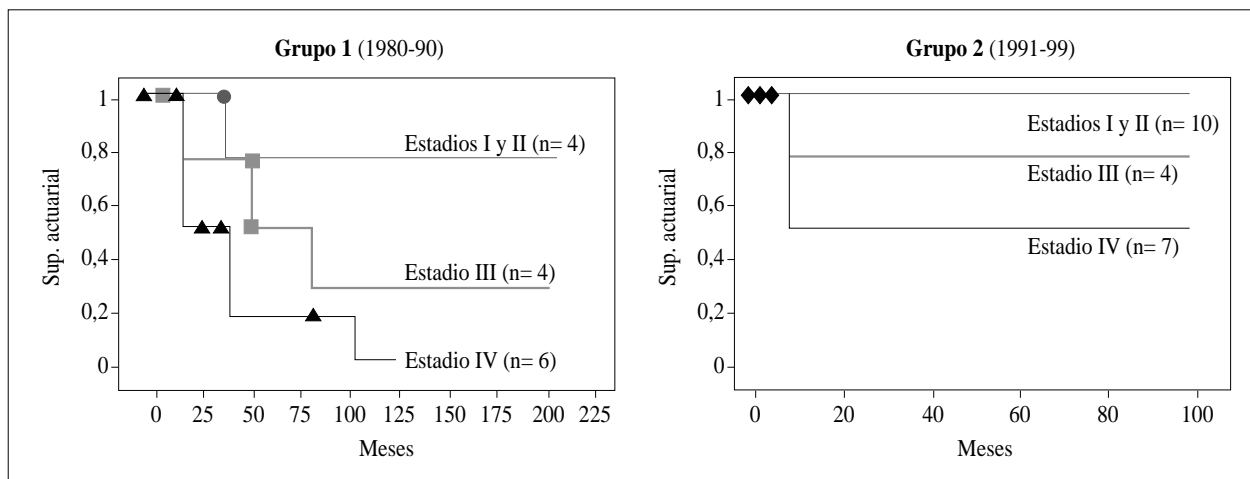


Figura 3. Curva de supervivencia actuarial para 35 pacientes con hepatoblastoma divididos según estadio SIOOP y grupo de tratamiento.

vencia actuarial calculada a 5 años fue del 49% para el primer grupo y del 78% para el segundo ($p < 0,05$) (Figs. 2 y 3).

De los 5 pacientes que recibieron un trasplante hepático por presentar un tumor irreseccable, 3 se encuentran libres de enfermedad y con tratamiento inmunosupresor tras un seguimiento medio de 33 meses. Los dos que fallecieron sufrieron enfermedad extrahepática en el momento del trasplante.

b) Hepatocarcinoma

Cinco pacientes (4 varones y una mujer) fueron diagnosticados de hepatocarcinoma. La edad media al diagnóstico fue de $105,6 \pm 64,28$ meses. En tres casos la afectación hepática fue masiva, falleciendo dos de ellos tras la biopsia inicial y el tercero tras una resección atípica, con un seguimiento medio de $17,1 \pm 15,74$ meses.

Los otros dos casos presentaban una enfermedad pre-disponente (tirosinemia), por lo que permitió el diagnóstico precoz del tumor. Ambos fueron catalogados como estadio I y tratados mediante hepatectomía total y trasplante hepático. Los dos se encuentran libres de enfermedad tras más de 50 meses de seguimiento.

c) Otros tumores malignos

Tres pacientes presentaron un sarcoma indiferenciado, los tres en lóbulo hepático derecho; dos de ellos sobreviven, ambos tratados mediante lobectomía. Al tercero se le realizó una resección atípica y falleció tras 2 años y medio de seguimiento.

Los dos enfermos diagnosticados de tumor mesenquimal maligno viven tras una lobectomía derecha y una trisegmentectomía derecha, a los 17 y 8 años, respectivamente, desde el diagnóstico.

Por último, el único paciente con rhabdomyosarcoma hepático, que presentaba desde el inicio enfermedad diseminada, falleció pocos días después de realizada la biopsia.

DISCUSIÓN

Considerados hace menos de 20 años como una patología con pronóstico infausto, los tumores primitivos del hígado en el niño pueden ser tratados hoy con esperanzas de supervivencia muy alta.

En efecto, la introducción de protocolos como el SIOPEL-1⁽²⁰⁾ a principios de la década de los 90, permitió la aplicación de medicamentos más efectivos, especialmente en el hepatoblastoma, como demuestran los datos de nuestra serie. Sin embargo, aún no se han conseguido resultados similares para el hepatocarcinoma^(7, 23).

Por otro lado, la mejoría de las nuevas técnicas de imagen^(3, 4, 24) ha permitido una evaluación mejor de la situación del tumor y una planificación precisa de la estrategia operatoria, aunque aún sea precisa la práctica de una laparotomía para decidir la reseccabilidad de un tumor^(12, 25).

Uno de los mayores avances de la última década ha sido el enfoque multidisciplinario y la formación de equipos de anestesia, reanimación y cuidados intensivos especializados en el paciente con resección hepática masiva⁽²⁶⁾. De hecho, la práctica del trasplante hepático ha obligado a cirujanos y anestelistas a afrontar situaciones impensables hace 20 años y que ahora son rutinarias en las grandes resecciones hepáticas.

Asimismo, la resección hepática anatómica a través de una gran incisión subcostal bilateral, ha sido facilitada por la existencia de instrumental especial que permite una disección parenquimatosa mínimamente hemorrágica^(27, 28), y por la aplicación de la maniobra de exclusión vascular total del hígado en determinados casos^(29, 30). Del mismo modo, la detección precoz y el tratamiento agresivo de las metástasis pulmonares permiten el tratamiento eficaz de algunos pacientes con enfermedad diseminada⁽³¹⁾.

Por último, la posibilidad del trasplante hepático ha abier-

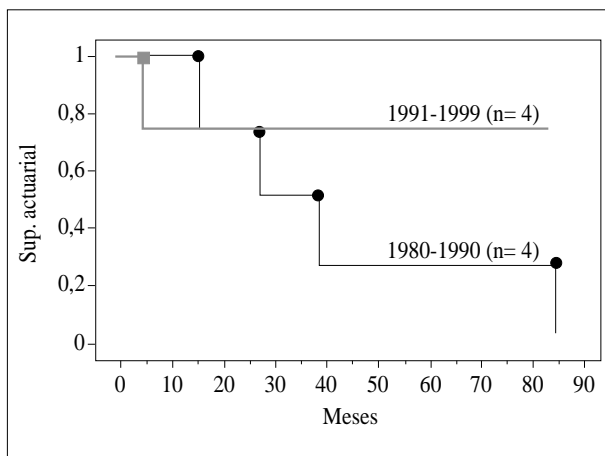


Figura 4. Curva de supervivencia actuarial para los pacientes con hepatoblastoma estadio IV resecados. En el grupo tratado de 1991 en adelante, los 4 pacientes fueron trasplantados, de los que viven 3. En el otro grupo ningún paciente con estadio IV fue trasplantado y ninguno sobrevive.

to un nuevo camino para tumores irresecables sin extensión extrahepática. En nuestra serie, los cuatro estadios IV que pudieron ser tratados quirúrgicamente desde 1991, han sido trasplantados, falleciendo tan sólo un paciente que sufría enfermedad diseminada al diagnóstico (Fig. 4). Los resultados obtenidos, incluida nuestra serie, muestran que las tasas de supervivencia para el hepatoblastoma y el hepatocarcinoma tras el trasplante son mejores que las obtenidas con medios convencionales en casos similares, aunque en el caso concreto de los hepatocarcinomas las cifras sufren el sesgo de los pacientes diagnosticados de forma precoz por sufrir enfermedades predisponentes^(12, 32, 35).

En conclusión, la mejoría de los resultados en el tratamiento de los tumores primitivos del hígado en el niño pasa necesariamente por:

1. La inclusión de todos los pacientes en protocolos multicéntricos, indispensables para el tratamiento precoz de tumores a veces muy raros.
2. La resección tumoral con márgenes libres aplicada por un equipo multidisciplinario con experiencia demostrada en cirugía hepática, lo que consigue un bajo índice de complicaciones y una mortalidad perioperatoria nula.
3. La centralización de los pacientes: por la misma razón, la experiencia necesaria para ofrecer estos resultados no puede obtenerse si no se concentran los casos en pocos centros. Éstos deben reunir determinadas características que hagan posible un tratamiento óptimo en campos tan diversos como la oncología pediátrica, la anestesia, la cirugía y los cuidados intensivos pediátricos, lo que de hecho sólo se da en centros con programas de trasplante hepático infantil.
4. En tumores irresecables sin extensión extrahepática, la única opción posible es el trasplante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Melin Y. Tumeurs malignes primitives (hépatoblastomes et hépatocarcinomes). *Am Chir Inf* 1976;**17**:424-434.
2. Alagille D, Odièvre M. Tumeurs du foie. En: Alagille D, Odièvre M (eds). *Malades du foie et des voies biliaires chez l'enfant*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1978; 239-259.
3. Boechar MT, Kangaroo H, Ortega J, Hall T, Feig S, Stanley P, Gilman V. Primary liver tumors in children: comparison of CT and MRI imaging. *Radiology* 1988;**169**:727-732.
4. Rummeny E, Wissleder R, Stark DD, Saini S, Compton CC, Bennett W, Hahn PF, Wittenberg J, Malt RA, Ferrucci JT. Primary liver tumors: diagnosis by MR imaging. *Am J Roentgenol* 1989;**152**:63-72.
5. Ogita S, Tokiwa K, Takahashi T. Combination chemotherapy for unresectable hepatoblastoma in children. *Jpn J Surg* 1987;**17**:21-27.
6. Nakagawa N, Cornelius AS, Kao SC, Nakajima Y, Nakada K. Transcatheter oily chemoembolization for unresectable malignant liver tumors in children. *J Vasc Interv Radiol* 1993;**4**:353-358.
7. Neglia JP, Woods WG. Continuous-infusion doxorubicin in the treatment of primary hepatic malignancies in childhood. *Cancer Treat Rep* 1986;**70**:655-657.
8. Coinaud C. *Le foie: Etudes anatomiques et chirurgicales*. New York, NT: Masson Publishers, 1957.
9. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg* 1982;**6**:3-9.
10. Emond JC, Polastri R. Anatomical hepatectomy for resection or transplantation. *Am J Surg* 1996;**172**:29-34.
11. Emond JC, Renz J. Surgical anatomy of the liver and its application to hepatobiliary surgery and transplantation. *Seminars in Liver Disease* 1994;**14**:158-168.
12. Superina R, Bilik R. Results of liver transplantation in children with unresectable liver tumors. *J Pediatr Surg* 1996;**31**(6):835-839.
13. Tovar JA. Traitement des tumeurs malignes du foie chez l'enfant: évaluation et perspectives. *Arch Pédiatr* 1997;**4**:793-797.
14. Babin-Boilletot A, Flamant F, Therrier-Lacombe MJ. Primitive malignant non-epithelial hepatic tumors in children. *Med Pediatr Oncol* 1993;**21**:634-639.
15. Newman KD, Schisgall R, Reaman G, Guzzetta PC. Malignant mesenchymoma of the liver in children. *J Pediatr Surg* 1989;**24**:781-783.
16. Ware R, Friedman HS, Filston HC, Chaffee S, Kurtzberg J, Kinney TR, Falletta JM. Childhood hepatic mesenchymoma: successful treatment with surgery and multiple agent chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1988;**16**:62-65.
17. Newman KD. Malignant liver tumors of children. *Semin Pediatr Surg* 1992;**1**:145-151.
18. Steiner M, Bostrum B, Leonard AS, Dehner LP. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver. A clinicopathologic study of a survivor treated with combined technique therapy. *Cancer* 1989;**64**:1318-1322.
19. Samuel M, Spitz LJ. Hepatic hemangioendothelioma: the role of surgery. *Pediatr Surg* 1995;**30**:1425-1429.
20. Pritchard J, Plaschkes J, Shafford EA. SIOPEL-1: The first hepatoblastoma (HB) and hepatocellular carcinoma (HC) study: preliminary results. *Med Pediatr Oncol* 1992;**20**:389 (Abstract 76).

21. Randolph JG, Altman RP, Arensman RM, Matlak ME, Leikin SL. Liver resection in children with hepatic neoplasm. *Ann Surg* 1978;**187**:599-605.
22. Launois B, Jamieson GG. *Modern operative techniques in liver surgery*. Edimburgh: Churchill Livingstone, 1993.
23. Habrand JL, Nehme D, Kalifa C, Gauthier F, Gruner M, Sarrazin D, Therrier-Lacombe MJ, Lemerle J. Is there a place for radiation therapy in the management of hepatoblastomas and hepatocellular carcinomas in children? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;**23**:525-531.
24. Finn JP, Hall-Craggs MA, Dicks-Mireaux C, Spitz L, Howard ER, Pritchard J, Vergani GM. Primary malignant liver tumors in childhood: assessment of resectability with high-field MR and comparison with CT. *Pediatr Radiol* 1990;**21**:3-8.
25. Von Schweinitz D, Burger D, Mildenerberger H. Is laparotomy the first step in treatment of childhood liver tumors? The experience from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB-89. *Eur J Pediatr Surg* 1994;**4**:82-86.
26. Ramsay MA, Swyger TH. Anesthesia for liver transplantation. En: Busuttill RW, Klintmalm GB (eds). *Transplantation of the liver*. Philadelphia: Saunders, 1993; 419-433.
27. Hata Y, Sasaki F, Takahashi H, Ohkawa Y, Taguchi K, Une Y, Uchino J. Liver resection in children using a waterjet. *J Pediatr Surg* 1994;**4**:82-86.
28. Kohno H, Nagasue N, Chang YC, Taniura H, Yamanoi A, Nakamura T. Comparison of topical hemostatic agents in elective hepatic resection: a clinical prospective randomized trial. *W J Surg* 1992;**16**:966-969.
29. Chevallier JM. Anatomic basis of vascular exclusion of the liver. *Surg Radiol Anat* 1988;**10**:187-194.
30. Huguet C, Stipa F, Gavelli A. Extended left hepatectomy with vascular exclusion. *J Am Coll Surg* 1994;**178**:288-292.
31. Iwafuchi M, Ohsawa Y, Uchiyama M. Successful multimodal therapy with chemotherapy and surgery for bilateral pulmonary metastases secondary to hepatoblastoma. *Pediatr Surg Int* 1992;**7**:134-136.
32. Stringer MC, Hennayake S, Howard R, Spitz L, Shafford EA, Mielli-Vergani G, Saxenas R, Malone M, Dicks-Mireaux C, Karani J, Mowat AP, Pritchard J. Improved outcome for children with hepatoblastoma. *Br J Surg* 1995;**82**:386-391.
33. Otte JB, Aronson D, Vraux H, De Goyet JV, Reding R, Ninane J, Clapuyt P, Veyckermans F, Van Obbergh L, Gosseye S. Preoperative chemotherapy, major liver resection and transplantation for primary malignances in children. *Transpl Proc* 1996;**28** (4):2393-2394.
34. Martínez-Ibáñez V, Marqués Gubern A, De Diego M, Sánchez de Toledo J, Boix-Ochoa J. El hepatoblastoma hoy. Casi a nuestro alcance. *Cir Pediatr* 1996;**9**:10-12.
35. Achilleos OA, Buist LJ, Kelly DA, Raafat F, McMaster P, Mayer AD, Buckels JAC. Unresectable hepatic tumors in childhood and the role of liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1996;**31**(11):1563-1567.