



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.07.016
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.07.016
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(7):885-890.

· 文献综述 ·

14岁以下儿童肝细胞癌的治疗现状

苑俊辉¹, 张金凤², 李国良¹, 林雨佳¹, 吴德全¹

(1. 哈尔滨医科大学附属第二医院 普通外科, 黑龙江 哈尔滨 150001; 2. 山东省青岛市妇女儿童医院 检验科, 山东 青岛 266000)

摘要

肝细胞癌(HCC)是儿童第二常见的原发性肝脏肿瘤,具有复杂的临床特点,恶性较高,预后较差。儿童HCC的治疗方式有多种,包括手术切除、肝移植、化疗、经动脉化疗栓塞治疗、靶向治疗等多种治疗方式。笔者就14岁以下儿童HCC的各种治疗方式的现状进行综述。

关键词

癌,肝细胞/治疗;儿童;综述文献

中图分类号: R735.7

Current status of treatment of hepatocellular carcinoma in children below 14 years of age

YUAN Junhui¹, ZHANG Jinfeng², LI Guoliang¹, LIN Yujia¹, WU Dequan¹

(1. Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao, Shandong 266000, China)

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the second most common primary liver tumor in children. It has complex clinical features, high malignancy and poor prognosis. There are many treatment modalities for pediatric HCC, such as surgical resection, liver transplantation, chemotherapy, transarterial chemoembolization, and targeted therapy. Here, the authors address the current status of various treatments for HCC in children under 14 years of age.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular/ther; Child; Review

CLC number: R735.7

肝细胞癌(HCC)是成人常见的消化道恶性肿瘤,但在儿童却不常见。同成人HCC相似,儿童HCC的恶性程度也非常高,预后较差。但儿童HCC在病因、生物学行为、肝硬化发生率等方面均与成人HCC有所不同,所以其相关管理也与成

人HCC有所不同,目前针对于儿童HCC患者的治疗方法有多种,包括手术切除、肝移植、化疗、靶向药物治疗等,但其疗效均不佳,儿童HCC患者的总体生存时间尚不理想。

1 儿童的界定标准

世界卫生组织界定的儿童标准为未满14周岁,有些国家和地区因受各种因素的影响,对儿童的划分标准是不同的,所以在不同的研究中用于定

收稿日期: 2019-01-18; 修订日期: 2019-06-16。

作者简介: 苑俊辉, 哈尔滨医科大学附属第二医院住院医师, 主要从事肝胆胰外科方面的研究(张金凤为共同第一作者)。

通信作者: 吴德全, Email: dqwu56@163.com

义“儿童”的标准可能也是有所不同的。我国医学界是按照世界卫生组织界定儿童的年龄标准的，本文所探讨的儿童HCC是指14周岁以下的HCC患者。

2 儿童 HCC 的临床特点

HCC是常见的消化道恶性肿瘤，研究^[1]表明，99.6%的HCC发生在成人，而只有0.4%发生在儿童患者。原发性肝脏肿瘤在儿童时期很少见，HCC占儿童实体癌的1%~2%，HCC是儿童第二常见的原发性肝脏恶性肿瘤，占有肝脏恶性肿瘤的27%^[2-3]。儿童HCC的发病年龄呈双峰式分布，在1岁左右出现第一个高峰，然后在4岁时降至低谷，在12~15岁左右达到第二个高峰，且男性优势更为明显，男女比例为2.1~13.3:1^[4]。儿童HCC的病因尚未完全明确，研究证实肝炎病毒感染、酪氨酸血症、进行性家族性肝内胆汁淤积症、糖原储存障碍、 α -1抗胰蛋白酶缺乏等是儿童HCC的危险因素^[5-6]。

儿童HCC在多个方面与成人HCC不同。首先HCC发生的肝脏背景不同，70%~90%的成人HCC患者存在肝硬化，但大多数（70%）儿童HCC发生在正常肝脏，其余30%的儿童HCC发生在慢性肝病中^[1,7]。儿童HCC在发现时肿瘤体积一般较成人HCC大，肿瘤体积>4 cm者占79.6%，成人HCC占62%^[4]。儿童HCC只有55%~65%的患者血中甲胎蛋白（AFP）水平升高，低于成人HCC^[8]。另外，由于儿童HCC的特殊性，成人HCC常用的分期系统，如巴塞罗那（BCLC）HCC分期、米兰标准等，可能并不适用于儿童HCC患者^[9-11]，目前常用的分期系统为由国际儿童肿瘤研究协会（International Society of Pediatric Oncology, SIOP）制定的PRETEXT分期系统^[12]（表1）。

表1 PRETEXT分期系统
Table 1 PRETEXT classification system

分期	标准
I期	肿瘤局限在1个肝区，相邻的另外3个肝区无肿瘤侵犯
II期	肿瘤累及1个或2个肝区，相邻的另外2个肝区无肿瘤侵犯
III期	2个或3个肝区受累，另1个相邻的肝区未受累
IV期	肿瘤累及所有4个肝区。

总之，儿童不是成人的缩小版，儿童HCC在临床特点上也与成人HCC有着许多的不同，所以在儿童HCC患者的管理上应加以区别。

3 儿童 HCC 的治疗方法

3.1 手术切除

与成人HCC一样，儿童HCC患者获得长期生存的唯一治疗方法也是手术治疗，手术切除是其治疗的基石^[13]。研究显示，手术是儿童HCC的主要治疗方法（48.6%），其次是单纯放疗（3.2%）和手术与放疗结合（0.8%），其余47.4%的患者没有接受任何治疗^[3]。对于儿童HCC患者，处于PRETEXT I期和II期可通过外科手术切除，手术切除需要达到的标准是使剩余肝脏体积/患儿体质量超过（0.6~0.8）mL/kg^[14]。切除手术多选择解剖性肝切除或精准肝切除，术中对肝十二指肠韧带淋巴结活检对于明确肿瘤播散及患儿预后关系密切^[15]。

据报道^[16-19]，在不同的研究中，儿童HCC患者总的5年生存率约为20%~30%，接受手术切除的儿童存活率为50%~60%，接受肝移植治疗的儿童存活率高达70%~80%，而未接受任何治疗的儿童存活率仅为0~12%。其中有一项回顾性SEER研究分析了218例原发性HCC患儿的治疗情况，结果显示，与不手术相比，完全肿瘤切除显著提高了5年的总生存率（分别为60%和0， $P<0.0001$ ）^[17]。

另有研究证实，HCC手术切除后，儿童的存活时间较成人好（13.1年 vs. 8.3年， $P<0.001$ ），主要原因可能是儿童手术更积极，且组织学分化程度较成人好，并得出儿童一期切除的5年生存率高达50%，复发率为20%~30%，证实肿瘤切除是影响生存的最重要因素，而淋巴血管浸润、肝外或远处转移是预后较差的因素^[3]。

虽然完整的肿瘤切除是治愈或延长儿童HCC生存有效的治疗发法，但在诊断时，由于病灶较大、较多，或有转移的存在，近80%的儿童HCC已无法进行手术切除。另外，儿童尤其是新生儿因肝脏发育尚未完全，故易发生术后肝功能不全，此外，肝切除术后并发症还包括出血、胆漏、感染、胆道梗阻等^[20]。

3.2 肝移植

肝移植被认为是治疗无法切除的儿童HCC患者最根本和最有效的治疗方法^[21]。成人肝移植的适应证普遍遵循于米兰标准,即单个癌灶直径不大于5 cm或多发癌灶数目不多于3个,且最大直径不大于3 cm,无血管侵犯或肝外受累^[22]。但美国移植协会和北美儿科消化系统学会、国际肝病和营养学协会的实践指南建议,儿童HCC肝移植的适应证必须针对每个患者单独讨论,原则上,对于没有肝外转移或大血管侵犯的儿童,无论病灶大小或病变数目如何,均应考虑肝移植^[23]。

Baumann等^[24]进行了一项对175例进行肝移植的儿童HCC患者的研究,结果得出,儿童HCC患者总的5年生存率为57.6%,移植物存活率为56.3%,与另一项研究中儿童HCC患者进行肝移植后5年生存率53.5%、5年移植物存活率42.8%的结果相似^[25]。一项对149例无法行HCC切除而进行肝移植的儿童HCC患者的回顾性分析^[26],研究得出其1年生存率为85%,5年生存率为51.7%,10年生存率为42.7%,且证实只有血管侵犯被确定为肿瘤复发的危险因素($P<0.0001$)。Pham等^[27]研究报告了儿童HCC患者行肝移植后的长期良好结果,10年随访后无病生存率为78%,且证实与肿瘤复发相关的唯一危险因素是移植时年龄较大,而肿瘤大小、血管浸润、多发性结节等这些在成人中众所周知的风险因素对HCC复发却没有影响。

HCC患儿的切除与肝移植相比,没有前瞻性的系统比较。然而,根据SEER数据库,与行肿瘤切除相比,肝移植(85%)的5年生存率优于行肿瘤切除(53%)。所以对可或不可进行手术切除的儿童HCC患者,只要情况允许,应尽快行肝移植治疗^[28]。

3.3 化疗

在成人HCC中,化疗药的作用十分有限,化疗后的生存率一直很低,美国肝病研究协会(AASLD)不建议成人HCC成功切除或消融后使用化疗^[29]。但研究发现化疗在儿童HCC患者中的疗效较成人好。

SIOPEL1研究^[30]分析了37例术前接受基于顺铂和阿霉素(PLADO)化疗的晚期儿童HCC的疗效,有近50%的患儿对化疗有部分反应。37例患儿中有17例(46%)进行了肿瘤切除,且成功率

为36%,中位随访时间为75个月,8例(28%)患儿存活,均为进行肿瘤完全切除的患者。

SIOPEL 2和3研究^[18]对85例行超PLADQ方案(顺铂,卡铂和多柔比星)化疗的患儿进行预后分析,13例患者进行了前期手术,其余72例中有29例(40%)显示对化疗有反应;85例患者中有34例进行了肿瘤完全切除(包括肝移植),但5年总生存率也仅为22%。该结果分别与德国儿科肿瘤和血液学学会(GPOH)在HB-94研究、HB-89研究中的结果相当,HB-94和HB-89研究的5年总生存率分别为33%和32%^[31]。

GPOH(Hb-99)研究^[32]显示,儿童HCC患者行手术完全切除并加用卡铂/依托泊苷2个周期,3年无事件生存率和总生存率分别为72%和89%。然而,在不可切除的患者中分别为12%和20%。在另一项研究中,将46例HCC患儿随机分为A方案(顺铂、长春新碱、氟尿嘧啶)或B方案(PLADO),在整个队列中,5年无事件生存率为(19 ± 6)%,两组间无明显差异。所有8例进行完全切除的I期患者在化疗后可长期存活,而38例晚期(III期或IV期)疾病患者中有18例(47%)在可行手术前发生疾病进展,其余20例患者在接受化疗后只有2例(10%)可以进行手术切除。且此研究证实化疗的效果在很大程度上取决于疾病所处的阶段^[8]。

总之,儿童HCC化疗的效果较成人HCC稍好,但仍不尽人意,联合其他治疗方式,或许效果更好些。另外,呕吐、机会性感染、耳毒性、肾毒性、心肌毒性和转氨酶升高是新辅助治疗常见的副作用^[32]。

3.4 经动脉化疗栓塞治疗(TACE)

TACE是治疗成人不可切除性HCC的有效方法,然而,在儿童HCC中报告的病例却很少。Malogolowkin等^[33]研究发现,在11例化疗耐药且不可切除的儿童肝脏肿瘤中,均对TACE有反应,其中包括3例儿童HCC患者,研究得出顺铂、阿霉素、丝裂霉素与碘油混合使用的TACE是可行的,耐受性好。因此,TACE可以为化疗耐药的HCC患者提供姑息治疗,甚至可以达到手术切除和治愈的目的^[5]。有研究^[4, 34]表明,手术切除、TACE和非治疗组的总生存期分别为29~38个月、4~14个月和2~5个月,并指出应特别注意与TACE相关的并发

症，如栓塞后综合征和动脉痉挛。

在儿童HCC中，TACE适用于暂不适宜肝移植的患者^[35-36]。如成年HCC患者的治疗一样，TACE做为等待肝移植患者的治疗“桥梁”。另有研究指出，在儿童HCC中可以常规考虑行TACE局部区域治疗，TACE不仅是等待肝移植的儿童“桥梁”治疗，也作为在诊断时不能进行移植的晚期HCC患者的“降级”治疗^[37]。

3.5 靶向治疗

各种基于致癌和细胞增殖的致病机制的靶向治疗正在成人HCC中进行研究。目前常用的靶向途径有：血管内皮生长因子受体（索拉非尼、bevizumab、brivanib、sunitinib）、表皮生长因子（erlotinib）、肝细胞生长因子酪氨酸激酶受体（c-met）和程序性细胞死亡受体（抗pd-1, nivolumab）等，但在儿童HCC的研究中以索拉非尼较为常见。

索拉非尼是一种新型的抗RAF激酶和血管内皮生长因子受体的多激酶抑制剂，具有抗增殖和抗血管生成的特性。从多中心随机安慰剂对照III期研究中，索拉非尼在晚期HCC成人中的使用已被证明可以改善肿瘤进展的时间（中位数：5.5个月vs. 2.8个月）和总生存期（10.7个月vs. 7.9个月）^[32,38]。

Schmid等^[39]在儿童HCC的一项研究指出，在12例接受索拉非尼/PLADO治疗的HCC患者中，在中位随访20个月后，总共有6例（50%）的患儿获得完全缓解（4例为PLADO/索拉非尼/切除术，2例为局部复发后肝移植）。在诊断为不可切除肿瘤的7例患者中，有4例取得了部分反应，2例病情稳定，1例发生肿瘤进展。所有AFP水平升高的患儿在2个周期后均有明显下降。另外研究指出，索拉非尼的主要毒性反应是手足皮肤反应，其发生率为58%（7/12）。

所以，索拉非尼对儿童HCC是有效的，但其疗效还是有限的。虽然目前有许多靶向治疗药物已在开发和测试，但在儿童HCC中的研究较为少见。联合应用药物增强索拉非尼的作用，同时靶向多个分子途径，可能是目前晚期HCC的首选方法^[40]。

3.6 其他治疗

消融治疗、中医中药治疗等常用的治疗方法，研究证明可明显改善成年HCC患者症状，延长其生存期，但在儿童HCC患者中鲜有报道。

4 小结

儿童HCC是一种罕见的侵袭性肝脏恶性肿瘤，恶性程度较高，预后较差。儿童不等于成人的缩小版，儿童HCC在多个方面与成人HCC不同。针对于儿童HCC患者治疗的方法有手术切除、肝移植、新辅助治疗、靶向药物治疗等多种，但包括肝切除和肝移植在内的手术治疗，是目前唯一能够根治HCC的治疗方法，总的存活期仍然不能令人满意。所以我们需加强对儿童HCC的研究，根据儿童HCC的特点，积极探寻儿童HCC治疗的新方案。

参考文献

- [1] Kelly D, Sharif K, Brown R M, et al. Hepatocellular carcinoma in children[J]. Clin Liver Dis, 2015, 19(2):433-447. doi: 10.1016/j.cld.2015.01.010.
- [2] Emre S, Umman V, Rodriguez-Davalos M. Current concepts in pediatric liver tumors[J]. Pediatr Transplant, 2012, 16(6):549-563. doi: 10.1111/j.1399-3046.2012.01704.x.
- [3] Lau CS, Mahendraraj K, Chamberlain RS. Hepatocellular Carcinoma in the Pediatric Population: A Population Based Clinical Outcomes Study Involving 257 Patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) Database (1973-2011)[J]. HPB Surg, 2015, 2015:670728. doi: 10.1155/2015/670728.
- [4] Zhang XF, Liu XM, Wei T, et al. Clinical characteristics and outcome of hepatocellular carcinoma in children and adolescents[J]. Pediatr Surg Int, 2013, 29(8):763-770. doi: 10.1007/s00383-013-3334-4.
- [5] Angelico R, Grimaldi C, Saffioti M C, et al. Hepatocellular carcinoma in children: hepatic resection and liver transplantation[J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2018, 3:59. doi: 10.21037/tgh.2018.09.05.
- [6] Zeybek AC, Kiykim E, Soyucen E, et al. Hereditary tyrosinemia type 1 in Turkey: twenty year single-center experience[J]. Pediatr Int, 2015, 57(2):281-289. doi: 10.1111/ped.12503.
- [7] Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2014, 28(5):753-770. doi: 10.1016/j.bpg.2014.08.007.
- [8] Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, et al. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results from the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group intergroup study[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(12):2789-2797. doi:

- 10.1200/JCO.2002.06.155.
- [9] Choo SP, Tan WL, Goh BKP, et al. Comparison of hepatocellular carcinoma in Eastern versus Western populations[J]. *Cancer*, 2016, 122(22):3430–3446. doi: 10.1002/encr.30237.
- [10] Otte JB. Should the selection of children with hepatocellular carcinoma be based on Milan criteria?[J]. *Pediatr Transplant*, 2008, 12(1):1–3. doi: 10.1111/j.1399–3046.2007.00852.x.
- [11] Ismail H, Broniszczak D, Kalicinski P, et al. Liver transplantation in children with hepatocellular carcinoma. Do Milan criteria apply to pediatric patients?[J]. *Pediatr Transplant*, 2009, 13(6):682–692. doi: 10.1111/j.1399–3046.2009.01062.x.
- [12] 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.
- [13] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1):182–236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- [14] 胡月, 张明满. 儿童肝脏肿瘤研究进展[J]. *儿科药学杂志*, 2018, 24(4):52–56. doi: 10.13407/j.cnki.jpp.1672–108X.2018.04.018.
- Hu Y, Zhang MM. Research progress of liver tumor in children[J]. *Journal of Pediatric Pharmacy*, 2018, 24(4):52–56. doi: 10.13407/j.cnki.jpp.1672–108X.2018.04.018.
- [15] Hiyama E. Current therapeutic strategies for childhood hepatic malignant tumors[J]. *Int J Clin Oncol*, 2013, 18(6):943–945. doi: 10.1007/s10147–013–0607–9.
- [16] de Ville de Goyet J, Meyers RL, Tiao GM, et al. Beyond the Milan criteria for liver transplantation in children with hepatic tumours[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(6):456–462. doi: 10.1016/S2468–1253(17)30084–5.
- [17] Allan BJ, Wang B, Davis J S, et al. A review of 218 pediatric cases of hepatocellular carcinoma[J]. *J Pediatr Surg*, 2014, 49(1):166–171. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.09.050.
- [18] Murawski M, Weeda V B, Maibach R, et al. Hepatocellular Carcinoma in Children: Does Modified Platinum- and Doxorubicin-Based Chemotherapy Increase Tumor Resectability and Change Outcome? Lessons Learned From the SIOPEL 2 and 3 Studies[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(10):1050–1056. doi: 10.1200/JCO.2014.60.2250.
- [19] Wang J, Mao Y, Liu Y, et al. Hepatocellular Carcinoma in Children and Adolescents: Clinical Characteristics and Treatment[J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21(7):1128–1135. doi: 10.1007/s11605–017–3420–3.
- [20] Malek MM, Shah SR, Atri P, et al. Review of outcomes of primary liver cancers in children: our institutional experience with resection and transplantation[J]. *Surgery*, 2010, 148(4):778–782. doi: 10.1016/j.surg.2010.07.021.
- [21] Schmid I, von Schweinitz D. Pediatric hepatocellular carcinoma: challenges and solutions[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2017, 4:15–21. doi: 10.2147/JHC.S94008.
- [22] Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience[J]. *Liver Transpl*, 2011, 17(Suppl 2):S44–57. doi: 10.1002/lt.22365.
- [23] Squires RH, Ng V, Romero R, et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 59(1):112–131. doi: 10.1097/MPG.0000000000000431.
- [24] Baumann U, Adam R, Duvoux C, et al. Survival of children after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(2):246–255. doi: 10.1002/lt.24994.
- [25] Weeda VB, Murawski M, McCabe AJ, et al. Fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma does not have a better survival than conventional hepatocellular carcinoma--results and treatment recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL) experience[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(12):2698–2704. doi: 10.1016/j.ejca.2013.04.012.
- [26] Vinayak R, Cruz RJ Jr, Ranganathan S, et al. Pediatric liver transplantation for hepatocellular cancer and rare liver malignancies: US multicenter and single-center experience (1981–2015)[J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(12):1577–1588. doi: 10.1002/lt.24847.
- [27] Pham TA, Gallo AM, Concepcion W, et al. Effect of Liver Transplant on Long-term Disease-Free Survival in Children With Hepatoblastoma and Hepatocellular Cancer[J]. *JAMA Surg*, 2015, 150(12):1150–1158. doi: 10.1001/jamasurg.2015.1847.
- [28] McAteer JP, Goldin AB, Healey PJ, et al. Surgical treatment of primary liver tumors in children: outcomes analysis of resection and transplantation in the SEER database[J]. *Pediatr Transplant*, 2013, 17(8):744–750. doi: 10.1111/petr.12144.
- [29] Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G, et al. Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(12):2798–2804. doi: 10.1200/JCO.2002.06.102.
- [30] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1):358–380. doi: 10.1002/hep.29086.
- [31] von Schweinitz D, Bürger D, Bode U, et al. Results of the HB-89

- Study in treatment of malignant epithelial liver tumors in childhood and concept of a new HB-94 protocol[J]. *Klin Padiatr*, 1994, 206(4):282-288.
- [32] Khanna R, Verma SK. Pediatric hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(35):3980-3999. doi: 10.3748/wjg.v24.i35.3980.
- [33] Malogolowkin MH, Stanley P, Steele D A, et al. Feasibility and toxicity of chemoembolization for children with liver tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(6):1279-1284. doi: 10.1200/JCO.2000.18.6.1279.
- [34] Lungren MP, Towbin AJ, Roebuck DJ, et al. Role of interventional radiology in managing pediatric liver tumors: Part 1: Endovascular interventions[J]. *Pediatr Radiol*, 2018, 48(4):555-564. doi: 10.1007/s00247-018-4068-1.
- [35] Khan AS, Brecklin B, Vachharajani N, et al. Liver Transplantation for Malignant Primary Pediatric Hepatic Tumors[J]. *J Am Coll Surg*, 2017, 225(1):103-113. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.02.006.
- [36] Kohorst MA, Warad DM, Matsumoto JM, et al. Management of pediatric hepatocellular carcinoma: A multimodal approach[J]. *Pediatr Transplant*, 2017, 21(6). doi: 10.1111/petr.13007.
- [37] Manzia TM, Lai Q, Iesari S, et al. Impact of remnant vital tissue after locoregional treatment and liver transplant in hepatocellular cancer patients, a multicentre cohort study[J]. *Transpl Int*, 2018, doi: 10.1111/tri.13153. [Epub ahead of print]
- [38] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4):378-390. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
- [39] Schmid I, Haberle B, Albert MH, et al. Sorafenib and cisplatin/doxorubicin (PLADO) in pediatric hepatocellular carcinoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 58(4):539-544. doi: 10.1002/pbc.23295.
- [40] Weeda VB, Aronson DC, Verheij J, et al. Is hepatocellular carcinoma the same disease in children and adults? Comparison of histology, molecular background, and treatment in pediatric and adult patients[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(2):e27475. doi: 10.1002/pbc.27475.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 苑俊辉, 张金凤, 李国良, 等. 14岁以下儿童肝细胞癌的治疗现状[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(7):885-890. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.07.016

Cite this article as: Yuan JH, Zhang JF, Li GL, et al. Current status of treatment of hepatocellular carcinoma in children below 14 years of age[J]. *Chin J Gen Surg*, 2019, 28(7):885-890. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.07.016

关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

本刊编辑部发现仍有个别作者一稿两投和一稿两用, 为了维护本刊的声誉和广大读者的利益, 本刊就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1. 一稿两投和一稿两用的认定: 凡属原始研究的报告, 同语种一式两份投寄不同的杂志, 或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿, 分别投寄不同的杂志, 属一稿两投; 一经为两杂志刊用, 则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志, 以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一杂志, 不属一稿两投。但作者若要重复投稿, 应向有关杂志编辑部作出说明。

2. 作者在接收到稿回执后满 3 个月未接到退稿通知, 表明稿件仍在处理中, 若欲投他刊, 应先与本刊编辑部联系。

3. 编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时, 应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者, 在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时, 由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4. 一稿两投一经证实, 则立即退稿, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2 年内将拒绝在本刊发表; 一稿两用一经证实, 将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2 年内拒绝在本刊杂志发表。本刊将就此事向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中国普通外科杂志编辑部