

Çocukluk çağıının ender karaciğer kanseri: Hepatoblastom

A rare liver tumor in childhood: Hepatoblastoma

Çiğdem ÖMÜR ECEVİT

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi E.A.H., Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, İzmir

ÖZET

Hepatoblastom, çocukluk çağıında en sık görülen malign karaciğer tümörüdür. Son yıllarda tanı ve tedavi konusundaki gelişmeler sayesinde uzun süreli yaşam olası hâle gelmiştir. Karında kitle ve yüksek alfa-fetoprotein varlığında hepatoblastomdan şüphelenilmelidir. Ancak infantlarda alfa-fetoprotein yüksekliğini değerlendirirken yaşa göre normalleri göz önünde bulundurmak önemlidir. Tam basamaklarında, karın ultrasonografisi ve bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme gereklidir. Bu veriler ışığında hastalığın PRETEXT evresi belirlenir. Hastalığın en uygun yönetim stratejisi, bu radyolojik değerlendirmelerle başlar ve biyopsi ve tümör rezeksiyonu ile devam eder. Uluslararası Çocukluk Çağı Karaciğer Tümörleri Strateji Grubu (SIOPEL) hepatoblastom tanısı alan tüm hastalara tümörün daha güvenle ve tama yakın çıkartılabilmesi için preoperatif kemoterapi önermektedir. Parsiyel hepatektomi ile tam cerrahi rezeksiyon yapılamayan olgularda ise karaciğer nakli düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, hepatoblastom, patoloji, genetik, tedavi

ABSTRACT

Hepatoblastoma is the most common hepatic malignancy in children. In recent years, diagnosis and treatment have been improved in hepatoblastoma, and long survival has become possible. Intraabdominal mass and elevated alpha-fetoprotein level raise suspicion for hepatoblastoma. However, it is important to consider age-appropriate normal values when assessing alpha-fetoprotein levels in infancy. For the diagnostic steps, use of abdominal ultrasonography, and computed tomography or magnetic resonance imaging is required. In the light of these data, PRETEXT stage is determined. The appropriate surgical management strategy for hepatic tumors begins at the initial radiological assessment and continues through the processes of biopsy and tumor resection. The International Childhood Liver Tumor Strategy (SIOPEL) Group recommends preoperative chemotherapy in order to make the tumor more likely to be safely and completely resected. Liver transplantation must be considered when complete tumor excision by partial hepatectomy is unlikely.

Key words: Children, hepatoblastoma, pathology, genetics, treatment

Alındığı tarih: 31.07.2015

Kabul tarihi: 03.08.2015

Yazışma adresi: Doç. Dr. Çiğdem Ömür Ecevit,
Huzur Mah., Serçe Sok., Turkuaz Apt. No:5, D:13,
Narlidere-35320-İzmir
e-mail: ctecevit@gmail.com

GİRİŞ

Hepatoblastom, çocukluk çağıında en sık görülen malign karaciğer tümörüdür ⁽¹⁾. Çocukluk çağı malign karaciğer tümörlerinin %75'ini oluşturur. Son 40 yılda, cerrahi tam rezeksiyonun gerçekleştirilebilmesi konusundaki ilerlemeler ve kemoterapi alanındaki gelişmeler sonucunda genel olarak yaşamda kalım oranları %30 düzeyinden %80'lere ulaşmıştır ⁽²⁾. Bu

derlemede, hepatoblastomun klinik özellikleri, değerlendirme yöntemleri ve sağaltım yaklaşımları gözden geçirilecektir.

Epidemiyoloji

Hepatoblastom (HB), çocukluk çağı kanserleri arasında ender görülmekle birlikte, karaciğer tümörleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Çoğunlukla bu

olgular ilk 3 yaşta tanı alırlar⁽³⁾. Ortalama tanı yaşı 19 ay olarak bildirilmekte ve çoğu çocukluk çağı kanserleri gibi erkek çocuklarda 1-3 kat daha fazla görülmektedir. Hastalık sporadik olarak görülebildiği gibi, Beckwith-Wiedemann sendromu, ailevi adenomatöz polipozis sendromları ile birliktelik gösterebilir⁽⁶⁾. Son yıllarda gerek Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsünün Sürveyans (SEER) verilerine ve gerek Japonya ve Avrupa raporlarına göre son 30 yılda yıllık insidansının arttığı görülmektedir⁽⁴⁾. Erken doğum ve çok düşük doğum ağırlığı ile doğan bebeklerle hepatoblastom arasında ilişki saptanması ve bu olguların sayılarının artması nedeni ile hepatoblastom görülme sıklığının da bu artışa paralel olarak arttığı düşünülmektedir⁽⁵⁾.

Etiyoloji

Hepatoblastom, embriyonel kaynaklı bir karaciğer tümörü olup, karaciğer kök hücrelerinden geliştiği düşünülmektedir. Beckwith-Wiedemann sendromu, hemihipertrofi, Trizomi 18 (Edward's sendromu) ve ailevi adenomatöz polipozis olgularında hepatoblastom sıklığının arttığı bilinmektedir⁽⁶⁾. Sporadik olgularda ve ailevi adenomatöz polipozis olgularında beşinci kromozomda bulunan APC tümör baskılayıcı gende mutasyon saptanmıştır.

Mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, etiyojide erken doğum ve çok düşük doğum ağırlığı, oksijen tedavisi, furosemid gibi bazı ilaçlar, Total Parenteral Nutrisyon (TPN), radyasyon ve bazı metallerin oluşumunda rol aldığı üzerinde durulmaktadır⁽⁵⁾.

Genetik ve Moleküler Değişiklikler

Hepatoblastomda, en sık görülen genetik değişiklikler, Wnt sinyal yolağında yer alan genlerdedir⁽⁷⁾. Son yıllarda, telomeraz aktivasyonu ve genetik ekspresyon profilleri hepatoblastomda prognostik faktör olarak tanımlanmaya başlanmıştır⁽⁸⁾. İmmünohistokimyasal çalışmalarda, Wnt sinyal yolağının aktivasyonu sonucu tümör hücrelerinde β -katenin birikimi varlığı gösterilmiştir⁽⁹⁾. Aynı

zamanda Wnt sinyal yolağı hedef genleri olan siklin D1, surviving ve MYC genlerinin ekspresyonlarının da arttığı gösterilmiştir. Wnt sinyal yolağının apregülasyonu hepatoblastomun tüm histopatolojik alt tiplerinde gösterilmekle birlikte, özellikle agresif tip hepatoblastomlarda bu çok daha belirgin olarak saptanmıştır⁽¹⁰⁾. Ayrıca küçük hücre komponentli agresif epitelyal hepatoblastomlarda MAPK sinyal yolağı ve antiapoptotik sinyalizasyon upregule olarak bulunmuştur.

Telomeraz, TERT (insan telomeraz revers transkriptaz) ekspresyonu tarafından regüle edilir ve TERT ekspresyonu Wnt sinyal aktivasyonunda major rol oynamaktadır⁽¹¹⁾. Aynı zamanda MYC geninin de TERT ekspresyonunu arttırdığı üzerinde durulmaktadır. Sonuç olarak, TERT ve MYC sinyalizasyonunun artmasının hepatoblastom gelişimi ile ilintili olduğu ve özellikle agresif fenotiplerinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir.

Hepatoblastom gelişimindeki diğer bir yolak Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF)/c-Met yolağıdır. Özellikle tam olarak çıkarılamayan hepatoblastom olgularında rekürenslerin yüksek görüldüğü durumlarda c-Met düzeyinin yüksek olduğu belirlenmiştir⁽¹²⁾. Kalan karaciğer dokusunun rejenerasyonunu sağlamak üzere artan HGF aktivitesinin, rezidüel tümörün büyümesine neden olduğu düşünülmüştür. Aynı zamanda HGF aktivitesinde artışın Wnt sinyal yolağından bağımsız olarak β -katenin birikimine neden olduğu gösterilmiştir⁽¹³⁾. Bir diğer çalışmada, hepatoblastom olgularında Met ve β -katenin ekspresyonunun arttığı ve kemoterapi sonrası ise Met düzeyinin belirgin düştüğü gösterilmiştir⁽¹⁴⁾.

Histopatoloji

Histopatolojik inceleme hem kesin tanı hem de karaciğerin diğer tümörlerinden ayırım için gereklidir. Histopatolojik olarak, epitelyal (%56) ve mikst epitelyal-mezenşimal (%44) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Epitelyal kökenli olanlar ayrıca; fetal (%31), embriyonel (%19), andiferansiye küçük hücreli (%3) ve makrotrabeküler (%3) olmak üzere 4

gruba ayrılır. Fetal tipte olanlar, prognozu en iyi olan grubu oluşturur. Bununla birlikte, küçük hücreli andiferansiye histolojiye sahip hepatoblastomlar kötü seyirli olmaktadır. Mikst tipte ise mezenşimal elemanların varlığı arttıkça prognoz daha iyi olmaktadır. En sık rastlanan mezenşimal elemanlar kıkırdak ve osteoid dokular olarak bildirilmektedir ⁽¹⁵⁾.

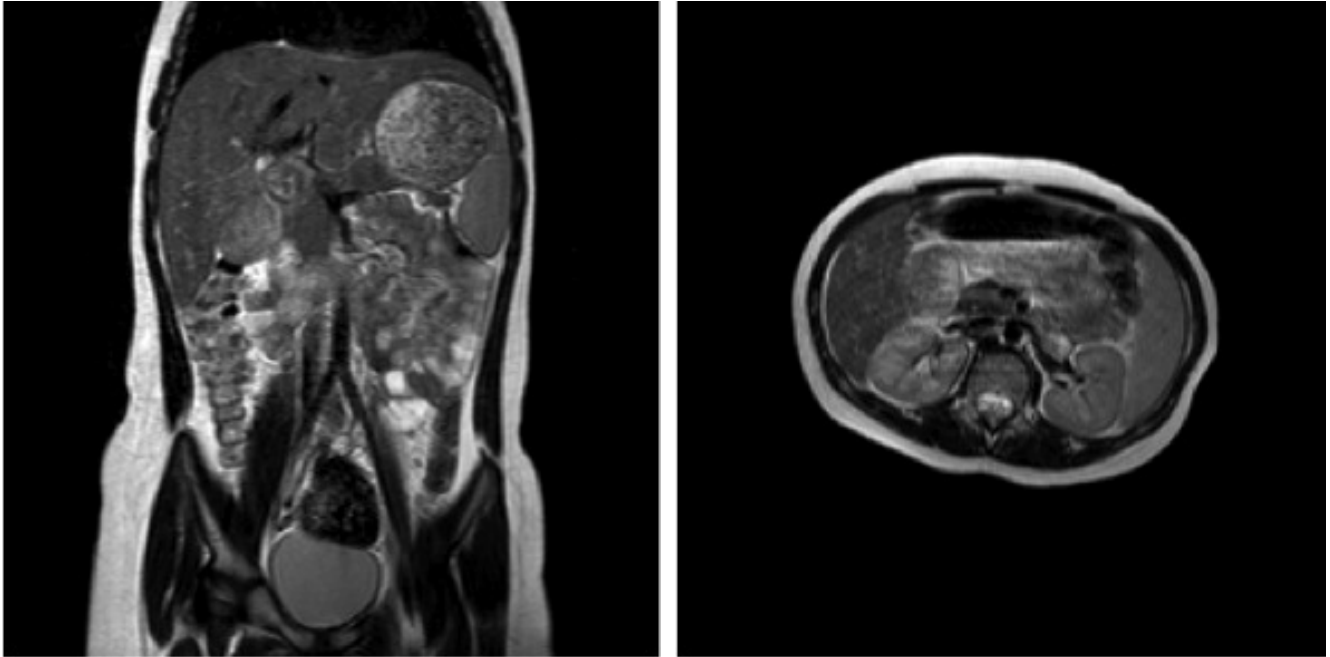
Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Çoğu hepatoblastom olgusunun ilk başvuru yakınıması aile veya hekim tarafından fark edilen asemptomatik karın kitlesidir. Bununla birlikte, bir kısım hasta ender de olsa bulantı-kusma, iştahsızlık, kilo kaybı ve karın ağrısı gibi spesifik olmayan bulgularla başvurabilir, ancak bu bulgular çoğunlukla ileri evre tümörlerde görülür ⁽¹⁶⁾. Kitlenin safra yollarına basısı sonucu bazı hastalar sarılık ile başvurabilir. Bazı hastalarda ise salınan hormonlara örneğin; Beta-insan koryonik gonodotropin (β -HCG) yüksekliğine bağlı erken puberte veya renin salınımına bağlı hipertansiyon kliniği görülebilmektedir. Çok büyük tümör kitlesi varlığında tümör yırtılması sonucu akut karın, masif kanama ve şok tablosu ile başvuru da söz konusudur, ancak oldukça ender olarak ortaya çıkmaktadır ⁽¹⁷⁾.

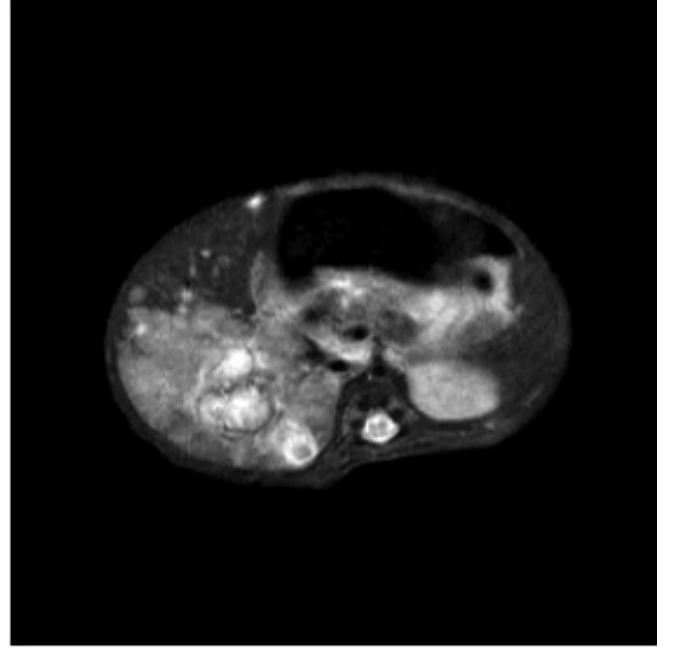
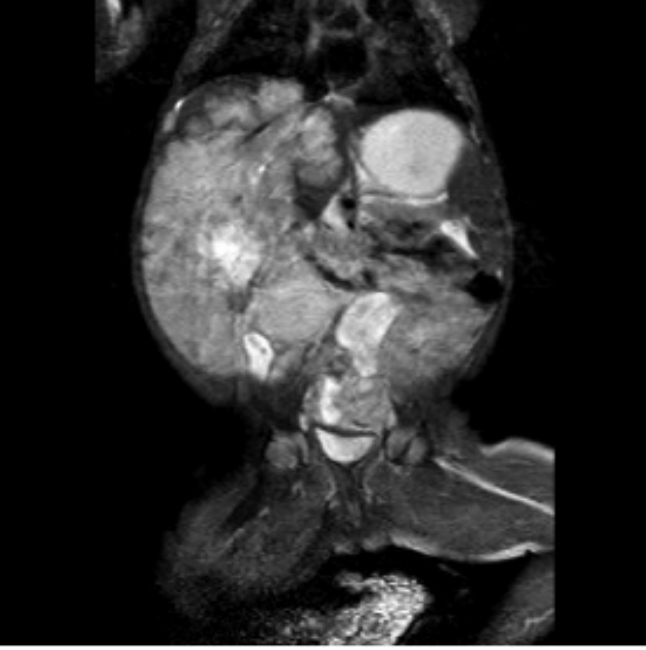
Hepatoblastom olgularının %90'ında α -fetoprotein (AFP) yüksekliği belirgin artış göstermektedir. Bu belirteç aynı zamanda hastalık ciddiyeti ile de koreledir. Ancak AFP değerleri özellikle infantil dönemde hepatositlerden bu proteininin fizyolojik olarak sentezlenmesine bağlı olarak yüksek seviyelerde saptanır. Bu nedenle yaşa göre AFP düzeylerinin bilinmesi önemlidir ⁽¹⁸⁾. Postnatal dönemde 100 000 ng/ml olan değerler ilk 6 ayda hızla düşerek 1 yaş civarında erişkin seviyelerine (3-20 ng/ml) ulaşır. Hepatoblastomda AFP düzeyleri 100 ng/ml' nin üzerindedir. Bu değerin altında AFP varlığı kötü prognoz ve kemoterapiye direnç ile ilintilidir ⁽¹⁹⁾. Aynı zamanda tedaviye yanıtı ve hastalık tekrarını belirlemede kullanılan bu belirteçte, tümörün tam rezeksiyonundan sonra uygun düşme gözlenmemesi, kalıntı hastalığın varlığı olarak değerlendirilmektedir ⁽²⁰⁾. Hastaların yaklaşık %60'ında trombosit sayısında artış gözlenirken, bazı olgularda karaciğer enzim yüksekliği ve anemi tabloya eşlik edebilmektedir.

Görüntüleme Yöntemleri

Hepatoblastomda görüntüleme yöntemleri; tanı koymak, tümörün yaygınlığı saptamak, cerrahi olarak



Resim 1-1a. Pretext Evre I Hepatoblastom tanılı 7 yaş erkek olgunun aksiyal ve koronal T2 ağırlıklı MRG incelemesi.



Resim 2-2a. Pretext Evre IV Hepatoblastom tanılı 45 günlük, kız hastanın aksiyal ve koronal T2 ağırlıklı MRG incelemesi.

çıkarılabilirliğini ve damarlanmasını değerlendirmek ve de sağaltım planını oluşturmak için gereklidir.

Tanıda ilk başvurulacak görüntüleme yöntemi karın ultrasonografisidir. Ultrasonografi ile kitlenin solid ya da kistik özelliği, yaygınlığı ve yerleşimi belirlenirken, doppler ultrasonografi ile damarlanması ve ana damarlara yayılımı incelenebilmektedir ⁽²¹⁾.

İleri görüntüleme yöntemi olarak, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır. Yan etki nedeni ile tomografinin yerini MRG almakla birlikte, seçim radyoloğa bırakılmalıdır. Manyetik rezonans görüntülemesinde; T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens, T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens homojen kitle görünümü saptanmaktadır (Resim 1-1a, 2-2a). Kontrastlı MR anjiyografi ile tümörün damarsal özelliği ve diğer damarlarla ilişkisi rahatlıkla gösterilebilmektedir ⁽²²⁾.

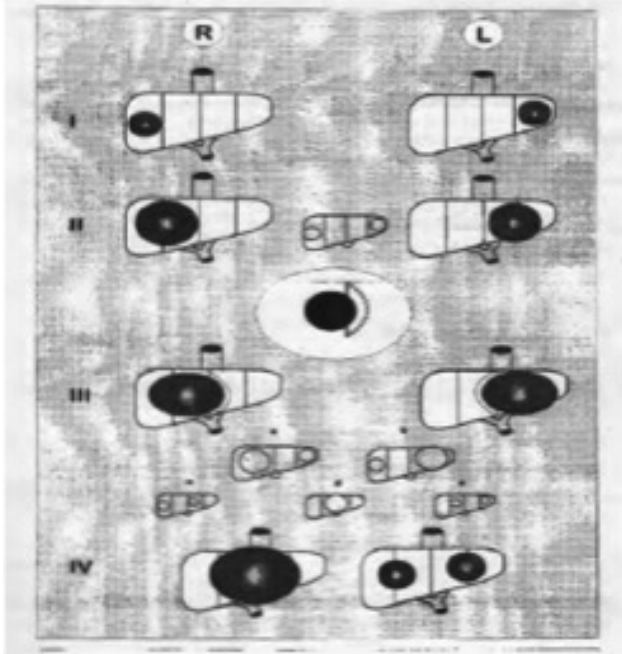
Tanıda hastaların yaklaşık %10-20'si metastatik hastalıkla başvurmaktadır. En sık metastaz yaptığı yer olan akciğerlerin değerlendirilmesi için direkt akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi önerilmektedir. Kemik ve beyin metastazı çok ender görülmesi ve akciğer metastazı olmaksızın bu bölgelere metastazın çok az sayıda hepatoblastomlu olguda bildirilmiş olması nedenleri ile kemik sintigrafisi

ve beyin görüntülemesi rutin olarak önerilmemekte, hasta bazında değerlendirilmesi öngörülmektedir.

Tümör Evrelemesi

Farklı tedavi yaklaşımları nedeni ile Amerika orijinli Çocuk Onkoloji Grubu (COG) ve Avrupa orijinli Uluslararası Çocukluk Çağı Karaciğer Tümörleri Strateji Grubu (SIOPEL), tanı anında tümör yayılımını tanımlamaya yönelik farklı sistemleri benimsemişlerdir. COG çalışmalarına göre hastalık evresi, başlangıç cerrahi müdahale sırasında, cerrahi ve histolojik kriterlere göre belirlenmektedir ⁽²³⁾. SIOPEL grubu ise tümör evresini tanı anında belirlemeye yönelik PRETEXT (Pretreatment extention of the disease evaluation system) olarak bilinen bir sistem geliştirmişlerdir ⁽²⁴⁾. Bugün için yaygın olarak SIOPEL grubunun geliştirdiği bu evreleme sistemi kullanılmaktadır (Resim 3). Bu evreleme sistemi karaciğerin damarsal yapısını göz önüne alır ve karaciğeri her iki ana lobda ikiye ayırarak 4 segmente ayırır. Buna göre karaciğer sol lob iç, sol lob dış, sağ lob ön ve sağ lob arka olmak üzere 4 segmente ayrılmaktadır. Yan yana tümörden arınmış 3 segment olduğunda PRETEXT I, yan yana tümörden arınmış 2 segment

olduğunda PRETEXT II, yalnızca 1 segment sağlam ya da yan yana olmayan 2 segment sağlam olduğunda PRETEXT III ve tüm segmentlerin tutulduğunda PRETEXT IV olarak kabul edilmektedir. PRETEXT evresine tümörün karaciğer dışına uzanımını tanımlayan bazı parametreler eklenir ve bunlar PRETEXT evresinin yanında belirtilir. Buna göre; kaudat lob tutulumu C, ekstrahepatik abdominal hastalık varlığı E1, peritoneal nodüllerin varlığı E2, multifokal tümör varlığı F, tümör yırtılması ya da intraperitoneal kanama H, uzak metastaz varlığı M, abdominal lenf nodu metastazı N1, diğer lenf nodu metastazları N2, portal ven dallarının tutulumu P1, ana portal ven tutulumu P2 ve vena kava ve hepatik ven tutulumu V olarak belirtilmelidir (24).



Resim 3. PRETEXT Evreleme Sistemi; PRTEXT I, PRETEXT II, PRTEXT III, PRETEXT IV, R: Sağ, L: Sol
(Bu resim International Society of Paediatric Oncology, SIOPEL 4, yüksek risk hepatoblastom protokolünden alınmıştır.)

Tedavi Algoritmi

Tedavide amaç, cerrahi sınır alan temiz oluncaya kadar çıkarmaktır. 1980’li yıllardan itibaren sisplatinin özellikle tam rezeke edilemeyen HB tedavisinde kullanılmaya başlanması ile birlikte hastalık sağ kalım oranlarının yükseldiği görülmüştür (25). Tedavi

tümörün evresine göre planlanmaktadır. Tedavide COG ve SIOPEL gruplarının tedavi yaklaşımları farklılık göstermektedir. Amerika orijinli COG, tek lob ile sınırlı veya standart lobektomi ile çıkarılabilecek tümörlerde, kemoterapi uygulamadan doğrudan cerrahi rezeksiyon uygulamakta ve böylelikle kemoterapinin yan etkisinden kaçınmaktadır (22). Avrupa orijinli SIOPEL ise tüm hastalara en azından 2 kürden oluşan kemoterapi protokolünü uyguladıktan sonra cerrahi tedavi uygulamaktadır. Kemoterapatik ajan olarak standart risk grubunda (PRETEXT I-III) tek başına sisplatin veya doksorubisin ile kombinasyonu, yüksek risk grubunda (PRETEXT IV ve/veya akciğer metastazı, intraabdominal yayılım, başvuruda tümör rüptürü ya da AFP<100 ng/ml) ise sisplatin, doksorubisin ve karboplatin kombinasyonunu önermektedirler (26,27). İki kür sonrası hastalar cerrahi açıdan yine değerlendirilerek olası ise kür sayısının dörde tamamlanması istenmektedir (28). Postoperatif dönemde kemoterapi ise, cerrahi öncesi alınan kür sayısına göre değişiklik göstermektedir.

Cerrahide amaç tam anatomik rezeksiyon ile tüm tümör dokusunun ortadan kaldırılmasıdır. Cerrahi tedavi olarak, hemihepatektomi veya sınırları genişletilmiş hemihepatektomi ya da tek segmentin sağlam olduğu durumlarda trisegmentektomi yöntemleri kullanılmaktadır (29). Ameliyat sırasında rezeksiyon sınırında kalmış mikroskopik kalıntı dokular için hastada kalan karaciğer kenarından frozın inceleme yapılarak sonuca göre gerekirse rezeksiyon hattının biraz daha ileri taşınması önerilmektedir.

Karaciğer transplantasyon tekniğindeki ilerlemelerle birlikte hepatoblastom olgularında “rezekte edilemez” deymi aslında tarihe başlamıştır. Karaciğer nakli; çoklu odaklı veya tek odaklı PRETEXT IV hastalık ve ana damarlara yakınlık nedeni ile tam eksizyon uygunluğu tartışmalı PRETEXT III hastalık varlığında önerilmektedir. Ayrıca vena kava ve/veya tüm hepatik venlerde tümör varlığı, ana portal ven veya sağ-sol ana dallarında tümör varlığı da karaciğer nakli endikasyonları arasındadır (30). Diğer nakil endikasyonları ise başlangıçta PRETEXT I ile IV arasında evrelendirilmiş

herhangi bir tümörün, kısmi hepatektomiden sonra yinelemesi ya da tümörün tam olarak çıkarılmadığı durumdur (kurtarma nakil) ⁽³¹⁾. Tanı anında uzak organ metastazı varlığı karaciğer nakli açısından kontrendikasyon değildir, ancak bu odakların nakil öncesi kemoterapi veya cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilmesi gerekmektedir. Karaciğer nakli için tek kontrendikasyon, uzak organ metastazının kemoterapi ya da cerrahi ile tedavi edilememesi durumudur.

SONUÇ

Hepatoblastom çocukluk çağının en sık görülen kötü huylu karaciğer tümörüdür. Kemoterapi ve cerrahi alanlarındaki gelişmeler sayesinde sağ kalım oranları artmıştır. Bugün için cerrahi tedavi öncesi tümörün çıkarılabilirliğini değerlendirmek için PRETEXT evreleme sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Cerrahi tedavi ile tam olarak rezeke edilemeyecek tümörü olan olgularda ise karaciğer nakli, son yıllardaki gelişmeler sayesinde, yaşam kurtarıcı bir tedavi alternatifi olarak tercih edilmektedir.

KAYNAKLAR

- Herzog CE, Andrassy RJ, Eftekhari F. Childhood cancer: Hepatoblastoma. *The Oncologist* 2000;5:445-53. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.5-6-445>
- Emre S, McKenna GJ. Liver tumors in children. *Pediatr Transplantation* 2004;8:632-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3046.2004.00268.x>
- Lopez-Terrada D, Finegold MJ. Tumors of the liver. In: Suchy FJ, editor. Liver disease in children. New York: Cambridge University Press; 2012.
- <http://seer.cancer.gov>. Surveillance epidemiology and end results website. 2009.
- Spector LG, Birch J. The epidemiology of hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:776-9. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.24215>
- Thomas D, Pritchard J, Davidson R, et al. Familial hepatoblastoma and APC gene mutations: renewed call for molecular research. *Eur J Cancer* 2003;39:2200-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049\(03\)00618-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049(03)00618-X)
- Hiyama E, Yamaoka H, Matsunaga T, et al. High expression of telomerase is an independent prognostic indicator of poor outcome in hepatoblastoma. *Br J Cancer* 2004;91(5):972-9. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6602054>
- Cairo S, Armengol C, De Reynie A, et al. Hepatic stem-like phenotype and interplay of Wnt/beta-catenin and Myc signaling in aggressive childhood liver cancer. *Cancer Cell* 2008;14:471-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2008.11.002>

- Udatsu Y, Kusafuka T, Kuroda S, et al. High frequency of beta-catenin mutations in hepatoblastoma. *Pediatr Surg Int* 2001;17:508-12. <http://dx.doi.org/10.1007/s003830000576>
- Adesina AM, Lopez-Terrada D, Wong KK, et al. Gene expression profiling reveals signatures characterizing histologic subtypes of hepatoblastoma and global deregulation in cell growth and survival pathways. *Hum Pathol* 2009;40:843-853. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2008.10.022>
- Park JI, Venteicher AS, Hong JY, et al. Telomerase modulates Wnt signalling by association with target gene chromatin. *Nature* 2009;460:66-72. <http://dx.doi.org/10.1038/nature08137>
- von Schweinitz D, Faundez A, Teichmann B, et al. Hepatocyte growth factor-scatter factor can stimulate post-operative tumor-cell proliferation in childhood hepatoblastoma. *Int J Cancer* 2000;85:151-159. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(20001115\)85:2<151::AID-IJC1>3.0.CO;2-6](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(20001115)85:2<151::AID-IJC1>3.0.CO;2-6)
- Monga SP, Mars WM, Padiaditakis P, et al. Hepatocyte growth factor induces Wnt-independent nuclear translocation of betacatenin after Met-beta-catenin dissociation in hepatocytes. *Cancer Res* 2002;62:2064-2071.
- Ranganathan S, Tan X, Monga SP. Beta-Catenin and met deregulation in childhood Hepatoblastomas. *Pediatr Dev Pathol* 2005;8:435-447. <http://dx.doi.org/10.1007/s10024-005-0028-5>
- Hass JE, Mczynski KA, Krailo M, et al. Histopathology and prognosis in childhood hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989;64:1082-95. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19890901\)64:5<1082::AID-CNCR2820640520>3.0.CO;2-G](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19890901)64:5<1082::AID-CNCR2820640520>3.0.CO;2-G)
- Atkinson JB, DeUgarte D. Liver tumors. In: Grosfeld JL, O'Neill Jr JA, Fonkalsrud EW, Coran AG, eds. Pediatric Surgery. 6th ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2006. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-323-02842-4.50033-4>
- Lida T, Suenaga M, Takeuchi Y, et al. Successful resection of a ruptured hepatoblastoma prior to chemotherapy: Report of a case. *Surg Today* 2004;34:710-4.
- Wu JT, Book L, Sudar K. Serum alpha fetoprotein (AFP) levels in normal infants. *Pediatr Res* 1981;15:50-2. <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-198101000-00012>
- De Ioris M, Brugieres L, Zimmermann A, et al. Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: The SIOPEL group experience. *Eur J Cancer* 2008;44:545-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2007.11.022>
- Çorapçıoğlu F, Türker G, Aydoğan A, et al. Serum alpha fetoprotein levels in healthy full-term neonates and infants. *Marmara Medical Journal* 2004;1:1-8.
- Roebuck DJ, Olsen Q, Pariente D. Radiological staging in children with hepatoblastoma. *Clin Nucl Med* 1993;18:1026-31.
- Mueller BU, Terrada-Lopez D, Finegold MJ. Tumors of the Liver. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology, 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, Philadelphia, USA.
- Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, et al. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2665-75.
- Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, et al. 2005 PRETEXT: A revised staging system for primary malignant liver tumors of childhood developed by the SIOPEL group. International

- Childhood Liver Tumor Strategy Group. *Pediatr Radiol* 2007;37:123-32.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00247-006-0361-5>
25. Douglass EC, Green AA, Wrenn E, et al. Effective cisplatin (DDP) based chemotherapy in the treatment of hepatoblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1985;13:187-90.
<http://dx.doi.org/10.1002/mpo.2950130405>
 26. Perilongo G, Shafford E, Maibach R, et al. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma. Final report of the second study of the International Society of Paediatric Oncology-SIOPEL 2. *Eur J Cancer* 2004;40:411-21.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2003.06.003>
 27. Fuchs J, Rydzynski J, Von Schweinitz D, et al. Pretreatment prognostic factors and treatment results in children with hepatoblastoma: a report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 94. *Cancer* 2002;95:172-82.
<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.10632>
 28. Zsiros J, Brugieres L, Brock P, et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013;14:834-4
[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70272-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70272-9)
 29. Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, et al. Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in modern era-recommendations from SIOPEL. *Eur J Cancer* 2005;41:1031-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2005.02.004>
 30. Stringer MD. The role of liver transplantation in the management of paediatric liver tumors. *Ann R Coll Surg* 2007;89:12-21.
<http://dx.doi.org/10.1308/003588407X155527>
 31. 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. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:74-83.
<http://dx.doi.org/10.1002/pbc.10376>