

# Karaciğer tümörleri

Feridun Cahit TANYEL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

## Öz

Karaciğer tümörleri çocuklarda sık değildir. Benign veya malign, bir karaciğer tümörünün tedavisi her hasta için özel olup, gözlemeden karaciğer nakline kadar çok geniş bir spektrumda değişebilmektedir. Az görülen bu tümörlerin tecrübeli merkezlere yönlendirilmesi tedavi başarısını arttıracaktır.

**Anahtar kelimeler:** Karaciğer, çocuk, hepatoblastom, hepatosellüler karsinom, tümör, rezeksiyon

## Abstract

### Hepatic tumors

Hepatic tumors are infrequently encountered during childhood. Either benign or malignant, the treatment of a hepatic tumor is specific to individual patient, and may vary widely from simple observation to liver transplantation. The referral of patients with those tumors to the experienced centers will improve the success of treatment.

**Keywords:** Liver, child, hepatoblastoma, hepatocellular carcinoma, tumor, resection

## Giriş

Primer karaciğer tümörlerinin, çocuklardaki tümörlerin %0,3-2 arasında değişen oranlarından sorumlu olduğu bildirilmektedir <sup>(1)</sup>. Bu tümörlerin 1/3'ü benign, diğerleri maligndir.

Uygun tedavisinin yapılabilmesi için öncelikle tümörün ne olduğunun tanımlanması gerekir. Ancak tümörün tanısı, tedaviyi belirlemek için her zaman yeterli değildir. Tümörün tanısına, beklenen seyrine, büyüklüğüne, yerleşimine, yayılımına ve komplikasyonlarına göre her hastanın tedavisi özeldir. Örneğin hemanjiom ve hamartom benign lezyonlar oldukları halde, tedavileri hastalara göre gözlemeden karaciğer nakline kadar geniş bir yelpazede değişebilmektedir.

Tümörün tanımlanmasında rol oynayabilecek ilk faktör, hastanın yaşıdır. Antenatal dönemde tanınan karaciğer tümörlerinin %83'ü benigndir. En sık hemanjiom görülmektedir <sup>(2)</sup>. Yaşamın ilk aylarındaki karaciğer tümörlerinin de benign olma olasılığı daha yüksektir <sup>(3)</sup>. Hemanjiom ve hamartom daha önde gelen olasılıklardır. Ancak 6 ay 3 yaş aralığındaki çocuklarda karaciğer tümörü varsa en yüksek olasılık

hepatoblastomdur. On beş yaşın üzerindeki bir hastada, hepatosellüler karsinom (HSK) daha yüksek olasılıktır <sup>(4)</sup>.

Karaciğer tümörü olan hastalar en sık olarak sağ üst kadranda ağrısız kitle ile başvururlar <sup>(5)</sup>. Hastanın öyküsü ve eşlik eden diğer belirtilerin varlığı, tümörün ne olabileceği hakkında yol gösterebilmektedir. Ciltte hemanjiom, konjestif kalp yetmezliği veya tüketim koagülopatisi eşlik ediyorsa tümör büyük bir olasılıkla hemanjiomdur <sup>(2,3)</sup>. Öyküde karaciğer dolaşımında bozukluk, kemoterapi, radyoterapi veya kök hücre nakli varsa fokal nodüler hiperplazi (FNH) akla gelmelidir <sup>(1,6)</sup>. Karaciğer tümörlerinde gastrointestinal sistemin basısına bağlı belirtiler de eşlik edebilirler. Sarılık ve kilo kaybı gibi yakınmaların eşlik etmesi enderdir. Sarılık, biliyer rabdomyosarkom veya karaciğerin undiferansiye sarkomu düşündürmelidir <sup>(3)</sup>.

Hastalarda tam kan sayımı yapılmalıdır. Belirgin trombositoz hepatoblastomda, tipiktir <sup>(3)</sup>. Tam biyokimya ve tiroid fonksiyonları araştırılmalıdır. Hipotiroidi eşlik ediyorsa, hemanjiom lehinedir <sup>(2,3)</sup>.

Karaciğer tümörü olan hastalarda AFP düzeyleri tanımlanmalıdır. AFP düzeyleri 6 aya kadar yüksek olduğundan, yorumlarken dikkatli olunmalıdır <sup>(3)</sup>. Hepatoblastomlu hastaların %90'ında, HSK'lu hastaların %50'sinde AFP değerleri yükselmiştir. Ancak yüksek AFP değeri malign tümör için patognomonik

**Alındığı tarih:** 21.06.2016

**Kabul tarihi:** 21.07.2016

**Yazışma adresi:** Prof. Dr. F. Cahit Tanyel, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

**e-mail:** ctanyel@hacettepe.edu.tr

değildir. İnfantil hemanjiom, mezenşimal hamartom gibi benign tümörlerle yolk-sak tümörleri ve sarkom gibi malign tümörlerde de AFP yüksekliğinin olabileceği akılda tutulmalıdır. Diğer taraftan, düşük AFP düzeyleri, hepatoblastomu ekarte ettirmektedir (7).

Görüntüleme ilk aşamada yatar durumda karın grafisi çektirilmelidir. Kitle içinde kalsifikasyon araştırılmalıdır. Doppler analizi ile ultrasonografi damar tutulumunu, venlerde trombus varlığını tanımlamada yardımcı olacaktır. İntravenöz yoldan kontrast madde verilerek bilgisayarlı tomografi (BT) yapılmalıdır. Bu tetkiklerin sonuçlarına göre gerekirse hemanjiomu tanımlamak, cerrahi girişim planlandığında damarsal anatomiye görmek için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) istenmelidir. Kontrastlı MRG tümörün yaygınlığını, multisentrik olup olmamasını ve venöz yapılarla ilişkisini ortaya koyar. Hepatik arteriyografi hemanjiom veya arteriyovenöz malformasyonu göstermede veya konjestif kalp yetmezliğine neden olmuş mezenşimal hamartomda embolizasyon için gerekebilmektedir (5). İncelemeler akciğer tomografisini de içermelidir. Hepatoblastomlu çocukların %20'sinde akciğer metastazı bulunmaktadır. Hepatosellüler karsinomlarda bu oran daha yüksektir (7).

Karaciğer tümörlerinin uluslararası fikir birliğine varılmış bir sınıflaması yoktur. İlk kez 2011 yılında Los Angeles'da Children's Oncology Group (COG) öncülüğünde, karaciğer tümörleri histopatolojisi ve sınıflamasını tartışmak üzere toplantı düzenlenmiştir. Bu toplantılara 2011 ve 2012'de Paris ve Gdansk'da devam edilmiştir. Sonraki toplantılarla çocukluk çağı

karaciğer tümörleri, hepatoblastom, HSK ve diğer malign epitelyal karaciğer tümörlerinin sınıflamalarına yönelik çabalar devam edecektir (8).

Karaciğerde en sık görülen benign tümörler hemanjiom, hamartom ve FNH'dir. En sık görülen malign tümör ise hepatoblastomdur. Karaciğerin primer malign tümörlerinin %48'ini hepatoblastom oluşturur. İkinci sıklıkta, %27'yi oluşturan HSK görülmektedir. Kalan %27 ise damarsal tümörler ve sarkomlarca oluşturulur (Tablo 1) (9).

### Karaciğer hemanjiomu

Benign damarsal tümördür. Hastaların %50'sinde ciltte de hemanjiom vardır (5). Belirtsiz ve sınırlı olduklarında, tanınmadan kalabilirler. Çoğalan endotelial hücrelerden oluşan gerçek damarsal tümörlerdir (3). Karaciğer hemanjiomları fokal, multifokal ve yaygın olarak üç ana grupta değerlendirilir. Fokal hemanjiomlar doğumda var olup, doğumdan sonra büyümeyen tümörlerdir. Doğum sonrası 12-18 ayda involüsyona uğrarlar. Multifokal ve yaygın karaciğer hemanjiomları ise, postnatal ilk 12 ayda hızlı büyürken, sonrasında yavaş involüsyona uğrarlar (2,3). Konjestif kalp yetmezliği, tüketim koagülopatisi veya abdominal kompartman sendromuna yol açarak hayatı tehdit edebilirler. İnfantlardaki hemanjiomlarda tiroid hormonunu inaktif forma çeviren iodoironin deiyodinaz enzimi bulunduğundan, hipotiroidiye neden olabilirler. Hastaların bu açıdan da takipleri gerekmektedir.

**Tablo 1. Çocuklarda karaciğer tümörleri.**

Epitelyal tümörler		Mezenşimal tümörler	Diğer tümörler			
Hepatosellüler	Benign	Benign	İnfantil hemanjiom Hemanjioendotelyom Mezenkimal hamartom İnflamatuvar psödötümör	Orijini belirsiz		
				Premalign	Malign	Diğer
						Metastatik
	Malign					
Biliyer	Benign	Malign	Malign mezenşimal tümör Embriyonal sarkom Rabdomyosarkom Leyomyosarkom Anjiosarkom	Malign rabdoid tümör		
				Epitelyal stromal tümör		
	Malign			Germ hücreli tümör		
				Teratom		
			Yolk kesesi tümörü			
			Solid tümör metastazları			
			Akut miyeloid lösemi			

Tanıda ultrasonografi, BT veya MRG önemlidir. Periferik parlak kontrastlanma gösterir (7).

Kendiliğinden involüsyona uğrayabileceklerinden, asemptomatik süt çocuklarında konservatif olarak ultrasonografi ile takip edilirler. Eğer lezyon hemodinamiyi etkileyen şant nedeniyle semptomatik olursa, öncelikle tıbbi tedavi uygulanır. Tedavide propranolol ve kortikosteroidler uygulanmaktadır. Bazı olgularda arteriyel embolizasyon, hepatik arter bağlaması hatta rezeksiyon veya karaciğer nakli gerektiği bile olmuştur (3).

### Hamartom

Fötüste de görülüp, ciddi hidrops nedeni olabilirler. Daha çok doğumdan sonra tanınırlar. Yenidoğan döneminde hızla büyüyerek, solunum sıkıntısına neden olabilirler. Daha çok karın distansiyonu ve üst abdomende kitle ile başvururlar. Karaciğer fonksiyonları genellikle normaldir. AFP bazen yükselebilir. %75 olasılıkla karaciğer sağ lobdadır. Genellikle büyük, multikistik kitlelerdir. Kistler kalın, damarlı bölmelemlerle ayrılırlar. Tanıda ultrasonografi, BT ve MRG önemlidir. Tanıda şüphe olduğunda biyopsi yapılmalıdır (3).

Önceden bulunan hamartomun içinde karaciğer undiferansiye embriyonal sarkomu gelişebileceği bildirilmiştir. Gros patoloji her iki tümörde aynıdır.

Hamartomun tedavisi tartışmalıdır. Özellikle anjiomatöz bileşeni belirgin olan tümörlerde kendiliğinden involüsyon potansiyeli olduğundan, seçilmiş olgularda takip uygundur. Çok büyük kistlerde geçici olarak tümör büyüklüğünü azaltmak için perkütan aspirasyon veya drenaj uygulanabilir. Tümör rekürrensi riski nedeniyle kısmi rezeksiyon veya marsupiyalizasyon uygun değildir. Rezeksiyon gereklidir. Rezeksiyonu olası olmayan tümörlerin tedavisinde karaciğer nakli gerekebilmektedir (3).

### Fokal nodüler hiperplazi

Hemanjiomdan sonra en sık görülen benign karaciğer tümörüdür (1). Çocuklardaki karaciğer tümörlerinin %2'sini oluşturur (10). Vasküler veya çevresel faktörlerle ve bazı ilaçlarla ilgili olduğu düşünülmektedir. Kan akımında bölgesel bir kesinti sonrasında kalan

karaciğer parankiminde hiperplastik yanıtın yol açtığı ileri sürülmüştür. Karaciğer yayılımı olan nöroblastomlu sütçocukları eğer kemoterapi veya radyoterapi de aldılarsa, risk altındadırlar (3). Hematopoetik kök hücre nakli sonrası gelişebilirler (6).

Sıklıkla herhangi bir belirti olmayan çocuklarda tesadüfen bulunurlar. Kızlarda daha sıktır. FNH için ortalama tanı yaşı 8,7'dir. Her yaşta görülebilir. Özellikle beş yaşından küçük çocuklarda, önceki karaciğer hastalığı veya kemoterapi gibi etkiler olmadığında, tanısı daha zordur (1).

Görüntülemeye ilk aşama ultrasonografidir. Homojen, iyi sınırlanmış, izo, hipo veya hiperekoik lezyon olarak görülürler. BT daha karakteristik bulgular verebilir. FNH iyi sınırlıdır. Karakteristik olarak merkezi stellat skar bulundurur (7). MRG ile daha kesin tanı konulup, biyopsiye gerek kalmayabilir (1). Tanısal görüntüleme, özellikle MRG, desteklediğinde tanı için biyopsi şart değildir (11). Adolesan döneminde ortaya çıkan, alfa fetoprotein (AFP) yükselmesine neden olmayan, görüntüleme yöntemlerinin FNH düşündürdüğü çocuk hastaların, biyopsi yapılmadan takip edilmeleri önerilmektedir. Ancak karaciğer dolaşımında bozukluk, kemoterapi, radyoterapi, kök hücre nakli gibi FNH ile ilişkilendirilebilecek bir durum olmadığında, biyopsiyi öneren raporlar da bulunmaktadır (1).

Beş santimetre çaptan küçük, semptomsuz FNH için gözlem uygun bir yaklaşımdır. Malignensi tam olarak ekarte edilemediğinde, daha büyük çapta ve kitle baskısı ile birlikte veya bundan bağımsız olarak ağrı gibi eşlik eden semptomların varlığında cerrahi tedaviyi öneren raporlar bulunmaktadır (3,10). Semptomatik, ancak yerleşimi nedeniyle rezeksiyonu olası olmayan FNH için embolizasyon, radyofrekans ablasyon denenmektedir. Ancak bu uygulamalar için yeterli deneyim yoktur (10).

### Hepatoblastom

Beş yaşından küçüklerde malign primer karaciğer tümörlerinin %91'ini oluşturacak kadar sıktır (1). En sık 6 ay ila 3 yaş arasında görülür (7). Hepatoblastomların %10'dan azı perinatal dönemde görülür (2).

Olguların çoğu sporadiktir. Hamilelikte sigara içilmesi, ebeveyn mesleği ve genetik yakınlıkla ilişkilidir

(3). Hepatoblastom sıklığı son 20 yılda ikiye katlanmıştır. Minnesota Üniversitesinde bu artışın nedenlerini belirlemek için “hepatoblastoma origins and pediatric epidemiology” (HOPE) çalışması yapılmıştır. Bu çalışma artışın prematürite ve düşük doğum ağırlığındaki artışla ilişkili olduğunu düşündürmektedir (7,12). Prematür veya düşük doğum ağırlıklılarda oksijen tedavisi, fototerapi, furosemid gibi çeşitli ilaçların verilmesi, total parenteral besleme ve kan transfüzyonu yapılmasının hepatoblastom gelişimi ile ilişkili olabileceğini gösteren kanıtlar vardır. Düşük ve çok düşük doğum ağırlıklılarda daha sonraki yaşlardaki hepatoblastomların, normal doğum ağırlıklılara kıyasla daha ileri evreli hastalıkla başvurdukları görülmektedir (3). Trizomi 18, Beckwith-Wiedemann sendromu, ailesel adenomatöz polipozis gibi durumlarla ilişkili, genetiğin rolü olan olgular da bulunmaktadır. Radyasyon ve bazı toksinler hepatoblastom riskini arttırmaktadır (4).

Hepatoblastomlu hastalar genellikle ailenin fark ettiği karın kitlesi ile başvururlar. İştahsızlık, gelişme geriliği, karın ağrısı ve distansiyon da görülebilir (3). Karaciğer fonksiyonları genellikle normaldir. Sarılık enderdir.

İlk kullanılacak görüntüleme yöntemi ultrasonografi- dir. Kitlenin nereden köken aldığı, yayılımını, solid veya kistik olduğunu, soliter veya multifokal olduğunu gösterir. Damarsal yapılarla ilişkisi hakkında fikir verir. Ameliyat sırasında da ultrasonografinin yararı olabilmektedir. BT ve MRG önemlidir. Akciğer metastazı varlığı BT ile araştırılmalıdır.

Karaciğer tümörleri tanısı için görüntüleme eşliğinde iğne biyopsisi önerilmektedir (3). Biyopsi ile benign tümörler ekarte edilir. Yeterli örnek almaya dikkat edilmelidir. Perkütan teknikte tümörden 10 örnek, tümör ve karaciğer sınırından 2 örnek, normal karaciğerden 1 örnek olarak toplam 13 örnek alınmalıdır (13). İğnenin rezeksiyon sınırları dışında kalacak karaciğerden geçirilmemesine dikkat edilmelidir. Eğer biyopsi uygun şekilde yapılamayacaksa açık biyopsiden kaçınılmamalıdır.

### Histolojik tipleri

Hepatoblastomların %7’si iyi diferansiye fetal hücrelerden oluşan tümörlerdir. Bu tip tümörlerde ke-

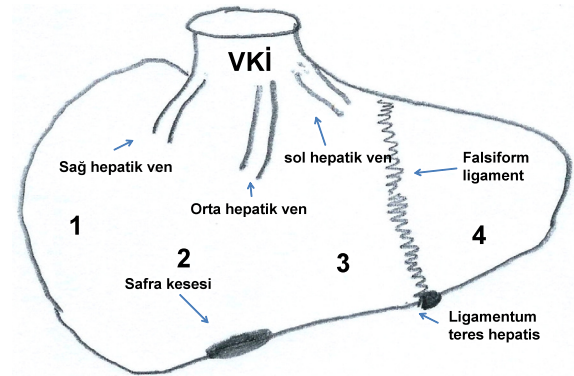
moterapi verilmese bile sonuç kusursuzdur. %67’si epitelyal, %21’i epitelyal yapılara ek olarak mezenşimal bileşenlerden meydana gelmiştir. %5’i ise küçük undiferansiye hücrelerden oluşur (12) (Tablo 2).

**Tablo 2. Hepatoblastomda histolojik tipler.**

Epitelyal	Karışık
Fötal	Stromal bileşenler
Embriyonal	Teratoid
Makrotrabeküller	
Küçük hücreli undiferansiye	
Kolanjioblastik	

### Hepatoblastom yaygınlığını değerlendirme

Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique - Epithelial Liver Tumor Study Group (SIOPEL) tedavi öncesi karaciğerde tümör yaygınlığını değerlendirme sistemini (PRETEXT) geliştirmiştir (14). Bu sistem günümüzde araştırma grupları ve birçok merkezde uygulanmaktadır. Söz konusu sisteme göre karaciğer sağda sağ hepatic ven tarafından ön ve arka kısımlar, solda ise orta hepatic ven ve falsiform ligament tarafından medial ve lateral kısımlar olarak toplam dört kısma bölünmektedir. Bu kısımlara sağ arka, sağ ön, sol medial ve sol lateral segmentler denilmektedir (Şekil 1).

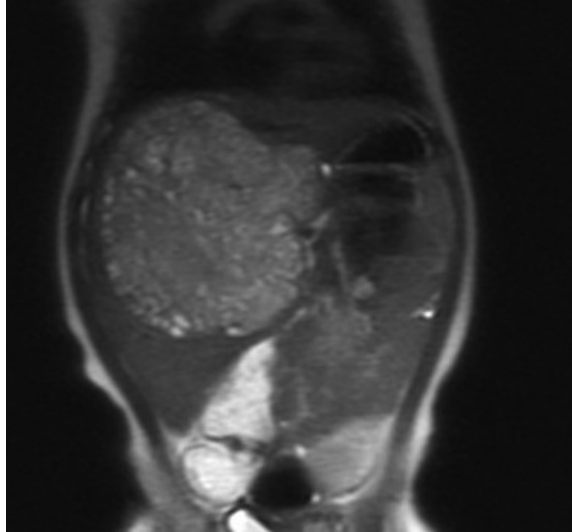


**Şekil 1. PRETEXT değerlendirmesinde karaciğer kısımları.**

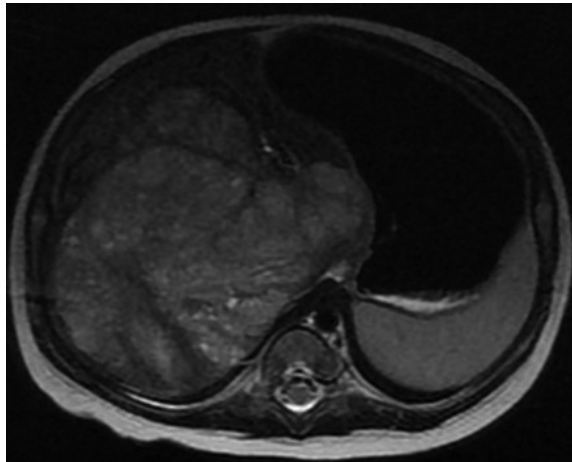
Başvuruda saptanan tümör yaygınlığı, aynı taraftaki komşu kısımlardan kaçının tümörsüz olduğuna göre evrelendirilmektedir (Tablo 3). Evrelendirmede vena kava inferior ve üç hepatic vene ait herhangi bir tutulum V ile, portal vene ait tutulum P ile, karaciğer dışı yayılım E ile, kaudat lob tutulumu C ile, uzak metastaz M ile, multifokal tümör F ile, lenf nodu tutulumu N ile gösterilir. Resim 1 ve Resim 2’de PRETEXT IV olarak değerlendirilen bir hepatoblastom olgusuna ait koronal ve aksiyal MRG kesitleri gösterilmiştir.

**Tablo 3. PRETEXT evreleme sistemi.**

PRETEXT I	Bir kısımda tümör vardır. Komşu üç kısım tümörsüzdür.
PRETEXT II	Bir veya iki kısımda tümör vardır. Komşu iki kısım tümörsüzdür.
PRETEXT III	İki veya üç kısımda tümör vardır. Bir veya komşu olmayan iki kısım tümörsüzdür.
PRETEXT IV	Kısımların tümünde tümör vardır. Tümörsüz kısım yoktur.



**Resim 1. PRETEXT IV hepatoblastomda koronal görüntü.**



**Resim 2. PRETEXT IV hepatoblastomda aksiyel görüntü.**

1974 öncesi için American Academy of Pediatrics cerrahi kısmının bir anketinde verilen yanıtlarda, hepatoblastomda yaşamda kalma için tek şansın cerrahi rezeksiyon ile olduğu görülmüştür. O dönemde tam cerrahi rezeksiyon yapılamayan hiçbir hasta kurtulamamıştır. Hepatoblastom için sağkalım şansı %35, HSK için %13 olmuştur (7). 1980'lerde cisplatin te-

melli kemoterapi ile sağkalım %70'lere, cerrahideki gelişmelerle de günümüzde %70-80'lere ulaşmıştır (12,14).

Hepatoblastomda yaşam şansı için günümüzde hala cerrahi rezeksiyon şarttır. Ancak rezeksiyon zamanlaması üzerinde görüş birliği yoktur. Hepatoblastom konusunda uluslararası tanınmış dört çalışma grubu bulunmaktadır. Cerrahi tedavi için önerilen zamanlama bu çalışma gruplarına göre değişmektedir. SIOPEL rutin olarak ameliyat öncesi kemoterapiyi önermektedir. Ameliyat öncesi kemoterapinin, tümör hacmini azaltarak çıkarılabilir hale gelmesini sağlayacağı, tümörün çevredeki sağlam karaciğerden ayrımını belirginleştirdiği, daha sert ve az kanamalı hale getirerek ameliyatı kolaylaştıracağı iddia edilmektedir. Ayrıca, hemen başlanan kemoterapi akciğer metastazlarının gecikmeden tedavisini ve hatta kaybolmasını sağlayabilmektedir (7). Diğer taraftan Kuzey Amerika çalışma grubu (COG) olabildiğince ilk olarak cerrahi tedaviyi önermektedir. Cerrahi sınırdaki tümör olmadan rezeksiyon şansı olduğunda PRETEXT I ve II de rezeksiyon uygulamaktadırlar. Başvuruda hastaların 1/3'ü ile yarısında cerrahi rezeksiyon olası olabilmektedir. Diğer durumlarda biyopsi sonrası neoadjuvan kemoterapi verilmektedir. Bu şekilde cerrahi komplikasyonların artmadığı belirtilmektedir. Ayrıca bu yaklaşımla SIOPEL yaklaşımından farklı olarak, saf fetal histolojisi olan hepatoblastomalı bir çocuğun kemoterapi almasına hiç gerek kalmayacağı belirtilmektedir. Alman çalışmalarında, doğrudan cerrahi tedavi yaklaşımı ile olguların %30'unda makroskopik veya mikroskopik rezidüel hastalık olmuştur. Neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi ile bu oran %18 olduğundan, son Alman çalışmasında ameliyat öncesi neoadjuvan kemoterapi verilmiştir (7).

SIOPEL tarafından standart riskli hepatoblastom için günümüzde önerilen tedavi dört kür cisplatin monoterapisi sonrası cerrahi rezeksiyon ve sonrasında iki kür daha tedavi verilmesidir. Anabilim dalımızda da bu protokol uygulanmaktadır. Dört kür kemoterapi sonrasında hasta rezeke edilemez olarak değerlendirilirse, ilave kemoterapi uygulanmaktadır. Ancak iki kür tedavi sonrasında tümörün çok küçülmeyeceğini belirterek, daha fazla ısrar etmeden karaciğer nakli önerenler bulunmaktadır. Bu şekilde kemoterapiye bağlı işitme kaybı veya kalp yetmezliği komplikasyonlarının da azaltılabileceği vurgulanmaktadır (15).

## Tümör rüptürü

Hepatoblastomlu olguların %2-3'ünde ameliyat öncesi tümör rüptürü olur. Öncelikle pıhtılaşma faktörleri düzeltilip, perkütan embolizasyon veya cerrahi ile kanama kontrol edilip, geciktirilmiş primer rezeksiyon uygulanmalıdır. Tümör rezeksiyonu sırasında yoğun kan kaybına bağlı yoğun kan replasmanı gerekliliği, cerrahi komplikasyon, tümör rekürrensi ve mortaliteyi arttıran önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle plansız, kontrolsüz işlemlerden kaçınılmalıdır<sup>(13)</sup>.

## Akciğer metastazları

Rezeksiyon zamanı tartışmalıdır. Karaciğer cerrahisinden sonra salınacak büyüme faktörlerinin, tümör hücresi çoğalması ve metastazı arttırabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle akciğer metastazlarının, karaciğer rezeksiyonundan önce çıkarılması önerilmektedir. Tam tersine, büyüme faktörlerinin etkisinin beklenerek, daha önce belirlenemeyen mikrometastazların belirgin hale gelmesinden sonra ameliyat da önerilmektedir<sup>(13)</sup>.

## Rezeksiyon kararı

Bir tümörün rezeke edilip edilemeyeceğine karar vermede üç parametre göz önüne alınmalıdır. Bunlar tümörün tamamının çıkarılıp çıkarılmayacağı, hastanın genel durumunun uygunluğu ve kalacak karaciğerin hacim ve fonksiyon olarak yeterli olup olmayacağıdır<sup>(16)</sup>. Tümörün tamamının çıkarılıp çıkarılmayacağına karar vermede, tümörün PRETEXT ve özellikle neoadjuvan kemoterapi sonrası yapılan ve POSTTEXT olarak isimlendirilen değerlendirilmesi önemlidir<sup>(13)</sup>.

POSTTEXT I tümörde, tümörün yerleşimine göre sağ arka veya sol lateral segmentektomi yapılır. POSTTEXT II tümör yerleşimine göre sağ hepatektomi (orta hepatik vene kadar) veya sol hepatektomi (orta hepatik vene kadar) ile tedavi edilir. Sağ veya sol hepatektomi yerine sağ veya sol hemihepatektomi tanımlamaları da kullanılmaktadır. POSTTEXT III tümör ise yerleşimine göre genişletilmiş sağ hepatektomi (sağ trisegmentektomi) veya genişletilmiş sol hepatektomi (sol trisegmentektomi) ile rezeke edilir. Genişletilmiş sağ hepatektomide falsiform ligamana kadar, genişletilmiş sol hepatektomide sağ hepatik vene kadar olan kısım rezeke edilir. Kısım II

veya III te yerleşen tümörler için genişletilmiş lobektomi (trisegmentektomi) yerine mezohepatektomi de önerilmiştir<sup>(17)</sup>. Damar invazyonu olduğunda tümörün unrezektabl olduğunu düşünen veya invazyona uğrayan damarın da çıkarılarak kitlenin rezeksiyonu ve damarın rekonstrüksiyonunu önerenler bulunmaktadır<sup>(18)</sup>. Damar rekonstrüksiyonunun da gerekeceği rezeksiyonlar zordur. Uygun greftlerle iyi bir planlama gerektirir. Vasküler rekonstrüksiyon planlandığında, kalacak karaciğer hacminin %40, yani vasküler rezeksiyon gerektirmeyen olgulara kıyasla daha fazla, olması gerekir. Kanama riski yüksektir. Bu şekilde karaciğer naklindeki yaşam boyu immünosupresyondan kaçınılabileceği düşünülse de bu tür girişimlerin acil karaciğer nakli de yapılabilecek deneyimli merkezlerde uygulanması yerinde olacaktır.

Rezeksiyon sonrası kalan karaciğerin yetmezliği fatal bir komplikasyondur. Ancak günümüzde kalan karaciğerin fonksiyonunu gösterecek bir inceleme yoktur<sup>(19)</sup>. Ameliyat sonrası karaciğer yetmezliği olmaması için gereken en az karaciğer hacmi, hastaya, hastalığa ve anatomik faktörlere bağlıdır. Rezeksiyon sonrasında karaciğer hacminin en az %25'inin kalması gerektiği düşünülmektedir<sup>(20)</sup>. Eğer rezeksiyon sonrası kalacak karaciğer hacmi bu miktardan azsa, kontralateral karaciğer segmentlerinin portal venini embolize ederek veya bağlayarak kalacak karaciğerde hipertrofi geliştirilip, kalacak karaciğerin hacmi arttırılabilmektedir. Ancak bu yöntemlerin de kendilerine göre dezavantajları vardır<sup>(21,22)</sup>. Bu uygulamalar için çocuklarda yeterli deneyim yoktur.

Tümörü çıkarırken geride hiç karaciğer kalmayacak veya yetersiz miktarda karaciğer kalacak hastalarda karaciğer nakli planlanmalıdır.

## Rezeksiyon

Karaciğerin benign tümörlerinin cerrahi tedavilerinde anatomik olmayan rezeksiyonun emniyetli bir şekilde yapılabileceği belirtilmiştir<sup>(23)</sup>. Ancak art arda yapılan iki Alman çalışmasında, atipik rezeksiyon yapılan hepatoblastomlu olguların %38'inde rezeksiyon sonrası tümör kaldığı, sonuçların bu hastalarda en kötü olduğu görülmüştür. Bu nedenle hepatoblastomda mutlaka anatomik rezeksiyon yapılmalıdır<sup>(24)</sup>. Atipik, anatomik olmayan, veya wedge rezeksiyonlar önerilmez<sup>(13)</sup>. Bu tür rezeksiyonların, multifokal tümörler-

de, metastatik hastalık nedeniyle karaciğer nakli olası olmadığına sınırlı uygulama alanı vardır.

Rezeksiyon sırasında portal ven, hepatic arter ve hepatic venler bulunur. Ender durumlarda hepatic venlere karaciğer parankim rezeksiyonu sonunda ulaşılabilir. Planlanan rezeksiyon kısmı için karaciğere gelen ve karaciğerden giden kan akımları bağlandıktan sonra, oluşan iskemi hattı üzerinden parankim ayrılır.

Ameliyatta rezeksiyon sınırlarının tümörsüz olduğunu gösterme ve multifokal tümörlerde satelit lezyonları göstermede ultrason yararlıdır <sup>(25)</sup>.

Ameliyat sırasında hepatoduodenal ligamentten lenf nodu örneklemesi yapılmalıdır. Cerrahi sınırın tümörsüz olması yeterlidir. 1 cm emniyet sınırı şart değildir. Diğer taraftan cerrahi sınırda tümör olması her zaman kötü prognoz anlamına gelmemektedir <sup>(13)</sup>.

### Cerrahi komplikasyonlar

Büyük damarlardan kanama hayatı tehdit edici olabilir. 1960'lı yıllarda kanamaya bağlı ameliyat mortalitesi %31'dir. Günümüzde uygun cerrahi ile bu oran çok düşüktür. Kanama kontrol edilirken, karaciğerin portal ve arteriyel akımları bir şekilde kesilirse, revaskülarizasyon veya acil karaciğer nakli gerekebilir. Venöz drenajın bozulması da parankim kaybına neden olacaktır. Bu nedenle kanama kontrolü için karaciğer parankimine dikiş koyarken, venöz dönüşü engellemeye dikkat edilmelidir <sup>(13)</sup>.

Karaciğer rezeksiyonlarında, kontrol edilemeyen kanamaya bağlı kardiyak arrest olabilir. Kardiyak arrestin diğer nedenleri tümör veya zedelenmiş damardan hava embolisidir. Doksorubisin kalp fonksiyonlarını etkileyebileceğinden, hastalar ameliyattan önce kalp fonksiyonları açısından değerlendirilmiş olmalıdır.

Karaciğer yetmezliği önemli bir risktir. Bunun nedenleri arasında kalan karaciğer hacminin yetersizliği, karaciğerin kanlanması bozulması, venöz dönüşte tıkanıklık, kanama veya uzun klemp süresine bağlı uzamış sıcak iskemi, anestezi, safra yolu tıkanıklığı, viral enfeksiyon ve ilaçlar bulunmaktadır. Eğer hastanın durumu ilk 1-2 günde düzelme eğilimine girmezse, acil karaciğer nakli düşünülmelidir.

Hastaların %10-12'sinde safra kaçağı görülmektedir. Uygun drenaj ile düzelmeyen kaçaklarda distal tıkanıklık vardır. Hasta bu açıdan değerlendirilmelidir.

### Cerrahi tedavi sonrasında

Yalnızca cerrahi tedavi uygulandığında, tam rezeksiyon olsa bile relaps oranı %30'dur. Yani yalnızca cerrahi, tedavi için yeterli değildir. Adjuvan kemoterapi tüm çalışma gruplarında önerilmektedir. Yalnızca evre I saf fokal histolojide Kuzey Amerika grubu kemoterapi önermemektedir. Bunlarda 5 yıllık sağkalım %100'dür <sup>(7)</sup>.

SIOPEL çalışmasında, hepatoblastomda iki risk grubu olduğu ortaya çıkmıştır. Metastazı olmayan rezektabl tümörlü hastalar standart risk grubunu oluştururlar. Daha sonra standart risk grubuna yalnızca cisplatin verilmiş, olumlu sonuçlar alınmıştır. Doksorubisinin standart risk hepatoblastom tedavisinden çıkarılabileceği belirtilmiştir. Bu şekilde doksorubisinin kardiyotoksik etkilerinden kaçınmak da olası olmuştur <sup>(26,27)</sup>. Metastatik hastalık veya çok düşük AFP düzeyi olan çok yüksek risk grubunda karboplatin içeren superPLADO uygulanmıştır <sup>(26)</sup>. Her kürde cisplatin ve karboplatin ile doksorubisinin değiştirilerek uygulanması ile daha iyi sonuçlar alınmıştır <sup>(28)</sup>. En etkili kemoterapi arayışları devam etmektedir.

### Prognozu etkileyen faktörler

Bir yaşından küçüklerde sonuçlar daha iyi iken, 6 yaşından büyüklerde daha kötüdür. İyi prognoza işaret eden bulgular düşük PRETEXT evreleri ve iyi diferansiye fokal histolojidir <sup>(12)</sup>. Kötü prognoza işaret eden bulgular ise sekiz yaşından büyük hasta, PRETEXT IV, metastatik hastalık, AFP düzeyinin 100'den az olması ve küçük undiferansiye hücreli histolojik tiptir <sup>(12,26,29)</sup>. Karaciğer dışına tümör yayılımı, hepatic venöz veya portal sistemde makrovasküler tutulum, tümör rüptürü, multifokal tümör varlığı, çok yüksek (1.200.000'den fazla) veya sınırda (100-1000) AFP düzeyleri genellikle kötü prognostik faktörler olarak adlandırılırlar. Ancak her birinin prognoza göreceli etkilerini tanımlamak zordur <sup>(12)</sup>.

Tedaviye yanıtla ilgili kötü prognostik faktörler kemoterapiye kötü yanıt veya kemoterapiye rağmen,

tümörde ilerlemedir <sup>(12)</sup>. İndüksiyon tedavisi sonrası AFP>10.000 değerleri sağkalımı olumsuz etkilemektedir <sup>(30)</sup>. Rezeksiyon sonrası gros olarak pozitif cerrahi sınır, cerrahi olarak çıkarılamaz tümör ve tümör relapsı kötü prognostik faktörler arasındadır <sup>(12)</sup>.

### **Rezeksiyon sonrası rekürren hepatoblastom**

Tam remisyondan sonra hepatoblastom relapsı ortalama %12'dir <sup>(31)</sup>. Rezeksiyon sonrası yineleyen hepatoblastom tedavisi tartışmalıdır. Ultrason rehberliğinde radyofrekans veya etanol enjeksiyonu ile perkütan ablasyon tedavisinin ümit verici olduğu belirtilmiştir <sup>(32)</sup>. Kemoterapi ve yine rezeksiyon yapılabilir <sup>(13)</sup>. Primer karaciğer nakli kadar başarılı sonuçlar vermese de son çare olarak karaciğer nakli de bir seçenektir.

### **Rezeke edilemez kararı verildiğinde**

Tedavi için tümörün tam olarak çıkarılması gereklidir. Eğer tümörün tam olarak çıkarılması için hepatektomi gerekiyorsa, tedavide karaciğer nakli uygulanmalıdır. Çocuklardaki rezeke edilemeyen hepatoblastomlarda, hepatik arteriyel kemoembolizasyonun (transarteriyel kemoembolizasyon) kitleyi cerrahi rezeksiyona uygun sınırlara getirmede etkili olduğu bildirilmiştir <sup>(13,33)</sup>.

### **Karaciğer nakli**

Birmingham tecrübesine göre, kemoterapiye iyi cevaptan sonra primer karaciğer naklinde 5 yıllık sağkalım %100, kemoterapiye kötü yanıtta sonra primer karaciğer naklinde 5 yıllık sağkalım %60, başarısız rezeksiyon sonrası karaciğer naklinde ise 5 yıllık sağkalım %50'dir <sup>(20)</sup>. SIOPEL sonuçlarına göre primer karaciğer nakli sonrası 10 yıllık sağkalım %85,7 iken, başarısız rezeksiyon sonrası karaciğer naklinde sağkalım %40'tır <sup>(5,25)</sup>.

Bazı hepatoblastomlularda kemoterapi ile birlikte karaciğer naklinin en iyi tedavi sonuçlarını verdiği, hepatoblastomlu olguların %10-20'sinde karaciğer nakli gerekeceği akıld tutulmalıdır <sup>(7)</sup>. Karaciğer nakli gerekliliğini ortadan kaldırmak ümidiyle uzatılmış kemoterapi kürlerinden kaçınılmalıdır <sup>(13)</sup>.

Hepatoblastomda karaciğer nakli için kesin kontren-

dikasyon, persistan, neoadjuvan tedaviye yanıt vermeyen, cerrahi rezeksiyonun uygun olmadığı akciğer metastazı varlığıdır <sup>(7)</sup>. Tamamen kaybolan akciğer metastazları kontrendikasyon oluşturmazlar. Ancak metastatik hastalıkta karaciğer nakli tartışmalıdır.

Metastatik hastalık yoksa rezidü tümör ile sonuçlanacak zorlama rezeksiyondan kaçınılmalıdır. Multifokal tümörü olanlarda, daha yaşlılarda, yüksek PRETEXT değerlerinde, ana damarlar tutulduğunda ve AFP değerleri 100'ün altında olduğunda, rezeksiyon sonrası kalacak karaciğer hacminin %25'ten az olacağı durumlarda primer karaciğer nakli düşünülmelidir <sup>(34,35)</sup>.

### **Gelecekte beklenenler**

Son 20 yılda hepatoblastom konusunda ileriye dönük klinik araştırmalar yapan Children's Oncology Group (COG), Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumors (JPLT) ve Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique- Epithelial Liver Tumor Study Group (SIOPEL) birlikte Children's Hepatic Tumor International Collaboration (CHIC) inisiyatifi ni oluşturmuşlardır. Şimdiye kadar çalışmalarında yer almış 1605 hepatoblastomlu olguya ilişkin değerlendirmeler hep birlikte yapılmaktadır <sup>(29)</sup>. Bu grubun yapacağı çalışmalarla hangi tümöre primer rezeksiyon uygulanacağı, hangi tümörlere biyopsi ve kemoterapi sonrası rezeksiyonun uygun olacağı, hangilerinde vasküler rezeksiyon da dahil olmak üzere karmaşık rezeksiyonlar gerekeceği, hangi durumlarda karaciğer nakli kararı verilmesi gerektiği daha belirgin hale gelecektir <sup>(36)</sup>.

Risk gruplarına göre en uygun kemoterapiler araştırılacaktır.

Erişkin hastalarda karaciğer rezeksiyonunda laparoskopik ve robotik hepatektomi uygulamaları giderek yaygınlaşmaktadır <sup>(37,38)</sup>. Çocukluk çağında karaciğer tümörleri sık değildir. Laparoskopik hepatektomi öğrenme eğrisinde ortalama 60 olgu yapılması önerilmektedir. Dolayısı ile çocuklarda bu uygulamalarla ilgili deneyim kazanmak zor görünmektedir. Ancak bu teknikler çocuk hastalarda da giderek yaygınlık kazanacaktır.



## Hepatosellüler karsinom

Hepatoblastomdan sonra en sık görülen malign karaciğer tümörüdür. Sıklığı hepatoblastomun yarısı kadardır (7). Altı yaşın altında enderdirler (2). Daha büyük çocuklarda görülürler. On beş-on dokuz yaş arasındaki primer karaciğer tümörlerinin %87'sini oluştururlar (4). Diğer taraftan tüm HSK'ların ancak %0,5 ila %1'i 20 yaşın altındadır (9).

Hepatosellüler karsinom erişkinde %70 ile %90 oranlarında altta yatan karaciğer hastalığı ve sirozla ilişkilidir. Fakat çocukların ancak %30'unda siroz veya altta yatan kronik karaciğer hastalığı vardır (9). Tirozinemide çocukluk veya erken adolesan döneminde HSK riski yüksekti. Ancak nitisinon ve diyet tedavisinin gelişmesiyle, tirozineminin seyri değişmiş, HSK riski tamamen kaybolmasa da azalmıştır (34). Hepatosellüler kanser alfa 1 anti-tripsin yetmezliği, tip I ve tip IV glikojen depo hastalıkları gibi metabolik bozukluklarla veya kronik kolestazla ve ilerleyici ailesel intrahepatik kolestaz tip 2 ile ilişkili olabilir. Hepatit B ve C'nin yaygın olduğu bölgelerde de HSK siktir (7).

En sık başvuru nedenleri karında kitle ve ağrıdır. İlerlemiş hastalıkta sarılık ve kaşeksi olabilir. Hastalar altta yatan etiyolojik faktör açısından ve portal hipertansiyon bulguları için araştırılmalıdır (9).

Hastalarda bilinen risk faktörlerinin varlığı araştırılmalıdır. Hepatit B ve C için serolojik incelemeler, plazma ve idrarda aminoasit düzeyleri, tirozinemi için idrarda süksinil aseton tayini, alfa-1 anti-tripsin tayini yapılmalıdır. İlerleyici ailesel intrahepatik kolestaz tip 2, tirozinemi ve Alagille sendromu araştırılmalıdır (9).

Hepatosellüler karsinomlu hastaların %50 ile %70'inde AFP düzeyleri artmıştır. Bazı yazarlara göre, sirozlu bir hastada 200-300 ng/mL üzerindeki değerler HSK'ü düşündürürken, diğer bazı yazarlar 400-500 ng/mL üzerindeki değerleri dikkate almaktadır (9). Daha büyük kitleli ve metastazlı hastalarda, AFP değerleri daha yüksektir. AFP düzeyleri, prognozu öngörmeye de önemlidir. Tedavi sonrasında normale dönen AFP düzeyleri remisyonu gösterirken, sürekli yüksek değerler relaps veya rezidü tümör lehinedir. Fibrolameller tip HSK'da AFP değerleri genel-

likle normal sınırlardadır. Fakat vitamin B12 bağlayıcı proteinleri, özellikle transkobalamin 1 düzeyleri yükselir (9).

Tümörün yerleşimi ve özelliklerini değerlendirmek, metastaz varlığını araştırmak, rezeksiyonun uygunluğuna karar vermek için radyolojik incelemeler yapılmalıdır. Öncelikle ultrasonografi yapılmalıdır. Büyük, heterojen, genellikle hiperekoik ve damarlı kitle görülür. Çocuklarda deneyim olmamasına karşın, erişkin hastalarda ultrasonografik kontrast maddelerin yararlı olduğu bildirilmektedir. İntravenöz kontrast madde sonrası elde olunan trifazik BT'de arteriyel fazda hipervasküler, portal venöz fazda izodens veya hipodens görünümeler saptanır. Özellikle siroz varlığında, küçük tümörlerin gösterilmesi zordur. MRG tercih edilmektedir. Tümörü tanımlama, çevreye infiltrasyonu gösterme, tutulan segmenti tanımlama, damar anatomisini gösterme konularında daha üstündür. PET sintigrafisi ile bazı küçük metastazlar veya rekürrensler tanınabilmektedir.

Doğrudan rezeksiyon planlanmıyorsa, tanı için biyopsi yapılmalıdır.

Çocuklardaki HSK'ü evrelendirmede de PRETEXT sistemi uygun bulunmaktadır (9).

Cerrahideki ve kemoterapideki gelişmelere rağmen, HSK tedavi sonuçlarında belirgin iyileşme olmamıştır. Hepatosellüler karsinom kemoterapiye dirençlidir. Teşhis edildiğinde genellikle yaygındır. Eğer PRETEXT I ve II olup, tümörün çıkarılabileceği düşünülüyorsa, herhangi bir biyopsi yapılmadan primer rezeksiyon yapılmalıdır (9). Rezeksiyon sonrası cerrahi sınırın temiz olması kabul edilebilir olmasına rağmen, amaç en az bir santimetrelik temiz sınır sağlamaktır. Rezeksiyon sırasında ultrasonografi rehberliği önemlidir. Rezeksiyon sonrası mililitre olarak kalan karaciğer hacminin kg olarak vücut ağırlığına bölünmesiyle elde edilecek oran 0,6 ml/kg değerinden fazla olmalıdır (9). Ameliyat sırasında hepatoduodenal ligamandan lenf nodu biyopsisi yapılmalıdır. Tutulum varsa, prognoz kötüdür. Primer rezeksiyon şansları olguların yalnızca %20'sinde olası olmaktadır. Agressif rezeksiyona rağmen, rekürrens siktir. Tümörsüz sağkalım oranları %25-30'lardadır. En önemli prognostik faktör rezektabilitedir. Tam rezeke edilen HSK'da adjuvan kemoterapi yararlı olabilmektedir.

Radyofrekans ablasyon, perkütan etanol enjeksiyonu gibi ablasyon tedavilerinin çocuklarda etkinliği belirsizdir.

Karaciğer nakli için beklerken zaman kazanmak, rezeke edilemez tümörü rezeke edilebilir hale getirmek için transfemoral hepatik arter kemoembolizasyonu çocuklarda uygulanabilmektedir. Ancak çocuklarda deneyim azdır <sup>(9)</sup>.

Hepatosellüler kanserli hastalar en büyük yararı karaciğer naklinden görmektedirler. Ancak karaciğer nakli için hasta seçimi önemlidir. 1996'da Mazaffero erişkin hastalar için Milan kriterlerini geliştirmiştir. Buna göre damar invazyonu olmayan, çapı 5 cm'den küçük bir tümör veya çapı 3 cm'den küçük üç tümör varsa karaciğer nakli yapılabilir. Daha sonra University of California San Francisco kriterleri ile bu şartlar biraz daha genişletilmiştir. Milan kriterleri uygulandığında erişkinlerde HSK için karaciğer naklinde tümörsüz sağkalım %30'dan %75'e çıkmaktadır <sup>(7)</sup>. Diğer taraftan çocuklarda karaciğerde siroz sık olmadığından ve tümör çapı genellikle daha fazla olduğundan, bu kriterlere uyum önerilmemektedir. Karaciğer nakli ile Milan veya University of California San Francisco kriterleri dışına çıkmış, metastazı olmayan HSK'lu çocuklarda kusursuz sonuçlara ulaşılmaktadır <sup>(4)</sup>. HSK'da metastaz varlığı karaciğer nakli için kesin kontrendikasyondur <sup>(7)</sup>.

## Kaynaklar

1. Ma IT, Rojas Y, Masand PM, et al. Focal nodular hyperplasia in children: An institutional experience with review of the literature. *J Pediatr Surg* 2015;50:382-387. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.06.016>
2. Isaacs H Jr. Fetal and neonatal hepatic tumors. *J Pediatr Surg* 2007;42:1797-1803. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.07.047>
3. Fernandez-Pineda I, Cabello-Laureano R. Differential diagnosis and management of liver tumors in infants. *World J Hepatol* 2014;27:486-495. <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v6.i7.486>
4. 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. *JAMA Surg* 2015;150:1150-1158. <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2015.1847>
5. Stehr W, Guzzetta PC Jr. Nonmalignant tumors of the liver, in Coran AG, Adzick NS, Caldamone AA, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger LC (eds): *Pediatric Surgery*, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012, pp:459-462. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-07255-7.00032-5>
6. Pillon M, Carucci NS, Mainardi C, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: an emerging complication of hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:414-419. <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2014.276>
7. Meyers RL, Aronson DC, Zimmermann A. Malignant liver tumors, in Coran AG, Adzick NS, Caldamone AA, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger LC (eds): *Pediatric Surgery*, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012, pp:463-482. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-07255-7.00033-7>
8. Lopez-Terrada D, Alaggio R, de Dávila MT, et al. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Mod Pathol* 2014;27:472-491.
9. Kelly D, Sharif K, Brown RM, et al. Hepatocellular carcinoma in children. *Clin Liver Dis* 2015;19:433-447. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2015.01.010>
10. Ortega G, Price M, Choo S, et al. Multidisciplinary management of focal nodular hyperplasia in children experience with 10 cases. *JAMA Surg* 2013;148:1068-1070. <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2013.351>
11. Valentino PL, Ling SC, Ng VL, et al. The role of diagnostic imaging and liver biopsy in the diagnosis of focal nodular hyperplasia in children. *Liver Int* 2014;34:227-234. <http://dx.doi.org/10.1111/liv.12241>
12. Czauderna P, Lopez-Terrada D, Hiyama E, et al. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Curr Opin Pediatr* 2014;26:19-28. <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0000000000000046>
13. Meyers RL, Czauderna P, Otte JB. Surgical treatment of hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:800-808. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.24220>
14. Brown J, Perilongo G, Shafford E, et al. Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma - results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL 1. *Eur J Cancer* 2000;36:1418-1425. [http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049\(00\)00074-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049(00)00074-5)
15. Venkatramani R, Stein JE, Sapra A, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on resectability of stage III and IV hepatoblastoma. *Br J Surg* 2015;102:108-113. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.9681>
16. Ethun CG, Maithel SK. Determination of Resectability. *Surg Clin North Am* 2016;96:163-181. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2015.12.002>
17. Amesty MV, Chocarro G, Sánchez AV, et al. Mesohepatectomy for centrally located tumors in children. *Eur J Pediatr Surg* 2016;26:128-132.
18. Berumen J, Hemming A. Vascular reconstruction in hepatic malignancy. *Surg Clin North Am* 2016;96:283-298. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2015.11.006>
19. Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. How much liver resection is too much? *Am J Surg* 2005;190:87-97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.01.043>
20. Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7:325-330.

- [http://dx.doi.org/10.1016/S1091-255X\(02\)00370-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1091-255X(02)00370-0)
21. Pandanaboyana S, Bell R, Hidalgo E, et al. A systematic review and meta-analysis of portal vein ligation versus portal vein embolization for elective liver resection. *Surgery* 2015;157:690-698. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2014.12.009>
  22. Thirunavukarasu P, Aloia TA. Preoperative assessment and optimization of the future liver remnant. *Surg Clin North Am* 2016;96:197-205. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2015.11.001>
  23. Qureshi SS, Bhagat M, Kembhavi S, et al. Benign liver tumors in children: outcomes after resection. *Pediatr Surg Int* 2015;31:1145-1149. <http://dx.doi.org/10.1007/s00383-015-3763-3>
  24. Hiyama E, Hishiki T, Watanabe K, et al. Mortality and morbidity in primarily resected hepatoblastomas in Japan: Experience of the JPLT (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor) trials. *J Pediatr Surg* 2015;50:2098-2101. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.08.035>
  25. Felsted AE, Shi Y, Masand PM, et al. Intraoperative ultrasound for liver tumor resection in children. *J Surg Res* 2015;198:418-423. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2015.03.087>
  26. Aronson DC, Czauderna P, Maibach R, et al. The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2014;19:201-207. <http://dx.doi.org/10.4103/0971-9261.142001>
  27. Perilongo G, Maibach R, Shafford E, et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med* 2009;361:1662-1670. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810613>
  28. Zsíros J, Maibach R, Shafford E, et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol* 2010;28:2584-2590. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.22.4857>
  29. Czauderna P, Haerberle B, Hiyama E, et al. The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. *Eur J Cancer* 2016;52:92-101. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.023>
  30. Qureshi SS, Bhagat M, Kembhavi S, et al. PRETEXT II-III multifocal hepatoblastoma: significance of resection of satellite lesions irrespective of their disappearance after chemotherapy. *Pediatr Surg Int* 2015;31:573-579. <http://dx.doi.org/10.1007/s00383-015-3713-0>
  31. Semeraro M, Branchereau S, Maibach R, et al. Relapses in hepatoblastoma patients: clinical characteristics and outcome--experience of the International Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL). *Eur J Cancer* 2013;49:915-922. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.003>
  32. Liu B, Zhou L, Huang G, et al. First experience of ultrasound-guided percutaneous ablation for recurrent hepatoblastoma after liver resection in children. *Sci Rep* 2015;18:16805. <http://dx.doi.org/10.1038/srep16805>
  33. Hirakawa M, Nishie A, Asayama Y, et al. Efficacy of preoperative transcatheter arterial chemoembolization combined with systemic chemotherapy for treatment of unresectable hepatoblastoma in children. *Jpn J Radiol* 2014;32:529-536. <http://dx.doi.org/10.1007/s11604-014-0340-y>
  34. Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, et al. Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era--recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). *Eur J Cancer* 2005;41:1031-1036. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2005.02.004>
  35. D'Antiga L, Vallortigara F, Cillo U, et al. Features predicting unresectability in hepatoblastoma. *Cancer* 2007;110:1050-1058. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22876>
  36. 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. *Curr Opin Pediatr* 2014;26:29-36. <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0000000000000042>
  37. Cheek SM, Sucandy I, Tsung A, et al. Evidence supporting laparoscopic major hepatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016;23:257-259. <http://dx.doi.org/10.1002/jhbp.338>
  38. Nota CL, Rinkes IH, Molenaar IQ, et al. Robot-assisted laparoscopic liver resection: a systematic review and pooled analysis of minor and major hepatectomies. *HPB* 2016;18:113-120. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2015.09.003>