

Pediyatrik Hastalarda Malign Karaciğer Tümörlerinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Evaluation of Malignant Liver Tumors in Pediatric Patients: A Single Center Experience

İb Zeliha Güzelkücü¹, İb Derya Özyörük¹, İb Arzu Yazal Erdem¹, İb İnci Yaman Bajın¹, İb Ayça Koca Yozgat¹, İb Can Barış Aker¹, İb Can İhsan Öztörün², İb Suna Emir³, İb Ahmet Demir⁴, İb Ayşe Ertoyl², İb Emrah Şenel²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

³Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Memorial Ankara Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Çocukluk çağında malign karaciğer tümörleri nadirdir. Hepatoblastom ve hepatoselüler karsinom en sık görülen iki tiptir. Bu çalışma ile; kliniğimizde izlenen malign karaciğer tümörü tanısı alan hastalarımızın demografik, klinik özelliklerini ve tedavi sonuçlarını geriye dönük olarak incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Onkoloji Kliniği'nde 2010-2019 tarihleri arasında takip edilen, karaciğerde malign tümörü olan 13 olgunun demografik özellikleri, tümör lokalizasyonu, klinik ve radyolojik bulguları, histopatolojik bulguları, tedavileri ve son durumları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Karaciğerde malign tümörü olan 13 çocuk hasta (erkek/kız: 6/7) değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 38 ay (minimum: 4- maksimum: 198 ay) olarak hesaplandı. Hepatoblastom (n=11, %84,6), hepatoselüler karsinom (n=1, %7,69), karaciğerin farklılaşmamış sarkomu (n=1, %7,69) tanıları alan hastalar mevcuttu. Hepatoblastom tanılı 1 hastada (%9) ve undiferansiye sarkom tanılı hastada alfa fetoprotein düzeyi (AFP) <100 ng/mL (0-9) idi. Cerrahi ve kemoterapiden oluşan tedaviler uygulandı. Relaps ve/veya progresif hastalık nedeni ile 2 hasta eksitus oldu. Genel sağkalım oranı %88,9 olarak hesaplandı.

Sonuç: Karaciğerde malign tümörü olan hastalarımızı retrospektif olarak değerlendirerek, tek merkez deneyimi sunulmuştur. Hasta sayımız kısıtlıdır. Ancak çocukluk çağındaki karaciğer kanserleri için oldukça iyi yaşam oranlarını içermektedir. Kemoterapiye bağlı uzun dönem komplikasyonların değerlendirilmesi için uzun soluklu takip sürelerini içeren çalışmalar planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hepatoblastom, Hepatoselüler Karsinom, Çocuk

Abstract

Objectives: Malignant liver tumors are rare in childhood. Hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma are the two most common types of malignant liver tumors. In our study, we reviewed the demographic, clinical features and treatment outcomes of pediatric patients with malignant liver mass followed in our clinic retrospectively.

Materials and Methods: Patients with 13 malignant liver tumors, who were diagnosed in University of Health Sciences Turkey, Ankara Pediatric Hematology Oncology Training and Research Hospital, Pediatric Oncology Clinic between 2010 and 2019, were included in the study. Their files were reviewed retrospectively, and their demographic characteristics, tumor localization, clinical and radiological findings, treatments and response to treatment were also investigated.

Results: Thirteen pediatric patients (male/female: 6/7) with malignant tumors in the liver were evaluated. The median age of the patients was calculated as 38 months (minimum: 4- maximum: 198 months). There were patients diagnosed with hepatoblastoma (n=11, 84.6%), hepatocellular

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Zeliha Güzelkücü

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 506 465 97 30 E-posta: drguzelkucuk@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1462-6867

Geliş Tarihi/Received: 05.10.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 22.03.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Abstract

carcinoma (n=1, 7.69%), and liver undifferentiated sarcoma (n=1, 7.69%). Alpha fetoprotein level was <100 ng/mL (0-9) in one patient (9%) with a diagnosis of hepatoblastoma and in one patient with undifferentiated sarcoma. Treatments consisting of surgery and chemotherapy were applied. Two patients died due to relapse and/or progressive disease. Overall survival rate was calculated as 88.9%.

Conclusion: A single-center experience was presented by retrospectively evaluating our patients with liver malignant tumors. The number of our patients was limited. However, this study contains very good survival rates for childhood liver cancers. Studies involving long-term follow-up periods should be planned in order to evaluate long-term complications due to chemotherapy.

Key Words: Hepatoblastoma, Hepatocellular Carcinoma, Child

Giriş

Primer karaciğer (KC) tümörleri çocukluk çağında nadirdir (1). Çocukluk çağı kanserlerinin %0,5-2'sini oluşturmaktadır (2). Bu lezyonların 2/3'ü malign karakterdedir (3-5). Hepatoblastom ve hepatoselüler karsinom (HSK) malign karaciğer tümörlerinin en sık görülen iki tipidir (1). Hepatoblastom; olguların büyük kısmını oluşturur ve bu olguların çoğu 2 yaşından önce tanı alır (6). Hepatoblastom olgularının görülme sıklığı; 5 yaşın üzerinde belirgin olarak azalır (7). Hepatoselüler kanser ise 15 yaş ve üzerindeki hastalarda daha sık görülmektedir (8). Bu çalışmada; kliniğimizde izlenen malign KC tümörü tanısı ile izlenen hastalarımızın demografik ve klinik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma; Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Onkoloji Kliniği'nde gerçekleştirildi. Bölümümüzde; Ocak 2010- Aralık 2019 tarihleri arasında takip edilen KC'de malign tümörü olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışma için; Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi'nden 30/07/2019 tarihinde 2019-232 karar numarası ile etik kurul onayı alındı. Hastaların dosyalarından başvurudaki demografik özellikleri, klinik özellikleri, radyolojik görüntüleme ve patoloji raporları, tedavi şemaları kaydedildi. Tüm hastalarda tanı biyopsi ile konuldu. Hepatoblastom tanısı ile izlenen olgularda; evreleme için PRETEXT evreleme sistemi kullanıldı. Bu evreleme sisteminde karaciğerin damarsal yapısına göre; karaciğeri her iki ana lobda ikiye bölünmüş üzere 4 segmente ayrılır. Buna göre karaciğer sol lob iç, sol lob dış, sağ lob ön ve sağ lob arka olmak üzere 4 segmente ayrılmaktadır. Yan yana tümör saptanmayan 3 segment olduğunda PRETEXT I, yan yana tümörden saptanmayan 2 segment olduğunda PRETEXT II, yalnızca 1 segment sağlam ya da yan yana olmayan 2 segment sağlam olduğunda PRETEXT III ve tüm segmentlerin tutulumunda PRETEXT IV olarak kabul edilmektedir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada kullanılan tüm istatistik analizler Statistical Package for Social Sciences version 21.0 software for Windows (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp., USA) kullanılarak yapılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma olarak belirtildi. Sağkalım analizi; Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya 13 hasta [7 hasta (%53,8) kız, 6 hasta (%46,2) erkek] alındı. Tüm hastaların ortanca yaşı 38 aydı (minimum - maksimum değer: 4-198 ay).

Hepatoblastom (n=11, %84,6), hepatoselüler kanser (n=1, %7,69), karaciğerin farklılaşmamış sarkomu (n=1, %7,69) tanıları olan hastalar mevcuttu.

En sık başvuru şikayeti; karın şişliği (%76,9) ve huzursuzluk (%61,5) idi. Kusma, kabızlık, halsizlik, iştahsızlık diğer başvuru şikayetleri (%69,2) arasında yer aldı. Bir hastada; çoklu doğumsal anormallik, 2 hastada; prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığı öyküsü, 1 hastada ise total parenteral nutrisyon alma öyküsü vardı.

Hepatoblastom olan hastaların histopatolojik alt tipleri; mix epitelyal patern (n=8, %72,7), epitelyal embroyonal patern (n=3, %27,3) idi. PRETEXT evreleme sistemine göre hastalarımız gruplandırıldığında; PRETEXT evre 2 olan 5 hasta (%45,4), PRETEXT evre 3 olan 1 hasta (%9), PRETEXT evre 4 olan 5 hasta (%45,4) vardı.

Karaciğer sağ lob tutulumu %72,7 oranında daha sık olarak saptandı. Akciğer metastazı; 4 hastada (%30,7) saptandı. Ortanca alfa fetoprotein (AFP) değeri; 54000 ng/mL (51-764000 ng/mL) saptandı. İki hastada AFP düzeyi <100ng/mL (normal sınır: 0-9 ng/mL) saptandı. Bu hastalar tanıları; hepatoblastom (n=1) ve farklılaşmamış KC sakromuydu (n=1).

Hepatoblastom tanısı ile izlenen hastalarda PLADO (sisplatin, adriamisin) ve süper PLADO kemoterapi protokolü kullanıldı. Preoperatif kemoterapi; 4 kür - 6 kür verildikten sonra cerrahi

tedavi uygulandı. Bir hastaya karaciğer nakli yapıldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Hepatoselüler kanser tanısı alan hastada, karaciğer sağ lobunu dolduran 14x13x17 cm boyutunda kitle saptandı. Daha önce sağlıklı olduğu bilinen hastanın alfa fetoprotein değeri; 15400 ng/mL saptandı. Toplam 6 kür sisplatin (80 mg/m² 1. gün) adriamisin (30 mg/m², 2. ve 3. gün) ve sorafenib (250 mg/m² 5-21. günler) kemoterapisi ve sağ hepatektomi uygulandı. Hasta 7 yıldır remisyonda izlenmektedir.

Farklılaşmamış karaciğer sarkomu tanısı alan hastada, karaciğerde segment 2 ve 3'ü dolduran 36x37x49 mm boyutlu kitle saptandı. Total kitle eksizyonu yapıldı. Cerrahi sınır negatif saptandı. İfosfamid (3 gr/m²), doksorubisin (37,5 mg/m²) içeren kemoterapi protokolü 5 kür verildi. Hasta 2 yıldır remisyonda izlenmektedir.

İki hastada safra yollarında dilatasyon ve striktüre bağlı kolestaz (%15,3) görüldü. Perkütan transhepatik yöntem ile stent takıldı. Kolestaz bulguları geriledi.

Tüm hastaların ortanca takip süresi 54 ay (3-107 ay) bulundu. Relaps ve/veya progresif hastalık nedeni ile hepatoblastom tanılı 2 hasta eksitus oldu. Bu hastalardan

Tablo 1: Hastaların karakteristik özellikleri

Özellikler	n (%)
Tanı	
HB	11 (84,6)
HSK	1 (7,69)
Undiferansiye karaciğer sakromu	1 (7,69)
Cinsiyet	
Erkek	6 (46,2)
Kız	7 (53,8)
Yaş (ay)	
Medyan (aralık)	38 (4-198)
Histopatolojik	
HB	
Pür fetal	0
Mix epitelyal	8 (72,7)
Epitelyalembroyonal	3 (27,3)
HSK	1 (100)
Diğer	1 (100)
Serum AFP (ng/mL)	
Medyan (aralık)	54000 (51-764000)
Pulmoner metastaz	
Evet	4 (30,7)
Hayır	9 (69,3)
PRETEXT	
Grup I	0
Grup II	5
Grup III	1
Grup IV	5
Vaskülerinvazyon	
Evet	1
Hayır	12

HB: Hepatoblastom, HS: Hepatoselüler kanser, HSK: Hepatoselüler karsinom, AFP: Alfa fetoprotein düzeyi

birinde AFP değeri yaşına göre normal sınırlardaydı. Diğer hastada ise; postoperatif damar invazyonu saptandı. Hepatoblastom tanılı olgularımızda yaşam oranı %81,8, tüm KC malign tümörleri değerlendirildiğinde ise yaşam oranı %88,9 bulundu.

Tartışma

Çocukluk çağında görülen malign KC tümörleri; HSK, undiferansiye embriyonal sarkom, anjiyosarkom, rabdomiyosarkom ve epitelioid hemanjio endotelyoma ve kolanjiyokarsinomdur (1,4,9,10). Hepatoblastom; benzer şekilde bizim hastalarımız içinde de çoğunluğu oluşturmaktaydı. Çocukluk çağında nadir görülen farklılaşmamış KC sarkomu ve HSK tanısı alan 2 hasta vardı.

Hepatoblastom; 2 yaş altında daha sık görülmektedir ve ortanca tanı yaşı 18 ay olarak bildirilmektedir (4). Hepatoselüler kanser ise daha çok adolosan yaş grubu çocuklarda karşımıza çıkmaktadır (8). Hepatoblastom olgularının sadece %5'i, 4 yaşından büyük çocuklardır (4). Pateva ve ark. (7) tarafından yapılan literatür değerlendirilmesinde; 5 yaş üzerinde tanı alan az sayıda olgu (13 olgu) derlenmiştir. Hepatoselüler kanser olan hastamız adolosan yaşta, hepatoblastom tanılı hastalarımızdan sadece bir tanesi 5 yaşın üzerindeydi.

Malign karaciğer kanseri olan hastalar, kitlenin yerleşimine ve büyüklüğüne göre farklı şikayetler ile karşımıza gelebilirler (2). Karında şişlik, kabızlık en sık karşılaşılan şikayetlerdir (4). İştahsızlık, huzursuzluk, kusma, kilo kaybı eşlik eden diğer şikayetler arasında yer alabilir (6,8). Çocuk hastalarda sarılık görülen karaciğer kitlesi daha sıklıkla biliyer rabdomiyosarkom ve karaciğerin farklılaşmamış sarkomudur (10). Bizim çalışmamızda da en sık başvuru şikayetleri karın şişliği ve huzursuzluktu. Hastalarımızın yarısında evre 4 hastalık görülmesi karın şişliğinin kolayca fark edilemediği anlaşılmaktadır.

Beckwith-Wiedemann sendromu, ailevi adenomatöz polipozis, prematüritelik, çok düşük doğum ağırlığı öyküsü, fototerapi, kan transfüzyonu ve total parenteral nütrisyon (TPN) gereksinimi hepatoblastom görülme riskini artıran faktörler arasında sayılmaktadır (6,10-12). Hepatoblastom tanısı alan hastalarımızdan iki hastada prematurite ve düşük doğum ağırlığı öyküsü, bir hastada TPN alma öyküsü vardı. Bu faktörlerin hepatoblastom gelişimi üzerine etkisini belirlemek hasta sayımızın az olması nedeni ile oldukça güçtür.

Hepatoselüler kanser, kronik viral hepatit metabolik karaciğer hastalığına ikincil siroz ile ilişkilendirilmiştir (8,13). Hepatoselüler kanser tanısı ile izlediğimiz hastamızda altta yatan viral hepatit, metabolik hastalık veya otoimmün hepatit tespit edilmedi. Bu nedenle; her zaman altta yatan risk faktörü olmayabileceği unutulmamalıdır.

Malign KC kanserlerinde kesin tanı; histopatolojik olarak koyulmaktadır (3). Tüm hastalarımız histopatolojik olarak tanı almıştır. Hepatoblastom histopatolojik olarak farklı alt tiplere ayrılmaktadır (14). Pür fetal tipte olan hastamız yoktu. Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique - Epithelial Liver Tumor Study Group (SIOPEL) tedavi öncesi KC'de tümör yaygınlığını değerlendirme sistemini (PRETEXT) geliştirmiştir (15). Bizim hastalarımızda bu evrelendirme sistemi kullanılarak evrelendirildi. Hastaların çoğunluğunun PRETEXT evre 4 hastalar olduğu görüldü. Bu durum kitlelerin ancak belirgin şekilde büyümesiyle aileler tarafından fark edilir olması ile ilişkili olabilir. Bu nedenle ailelerin farkındalığının artırılması çok önemli olduğu düşünülmektedir.

Malign KC tümörlerinde; total olarak çıkarılabilecek kitlelerde öncelikli olarak cerrahi tedaviler uygulanmaktadır (13). Hepatoblastomda cerrahi tedavi uygulama zamanı; SIOPEL grubu ve Çocuk Onkoloji Grubu'na (COG) göre değişmektedir. SIOPEL grubu cerrahi öncesi kemoterapi, COG grubu ise; kitlenin total olarak çıkarılabileceği hastalarda öncelikli olarak cerrahi tedavi yapılmasını önermektedir (3). Tam rezeksiyon yapılamayacak hastalarda, kemoterapi ile kitlenin boyutları küçültüldükten sonra cerrahi tedavi uygulanmaktadır (16). Cerrahi uygulanmayacak boyutlarda veya yerleşimde olan hastalara ise karaciğer nakli önerilmektedir (17). Bizim merkezimizde de hepatoblastom tanılı hastalarda sisplatin temelli neoadjuvan kemoterapi sonrasında cerrahi tedavi prensibi benimsenmiştir. Cerrahi öncesi evresine göre PLADO ve/veya süper PLADO protokolü (4 veya 6 kür) sonrasında cerrahi tedavi uygulandı. Hepatoselüler kanser tanısı ile izlenen hastaya da kemoterapi sonrasında cerrahi tedavi uygulandı.

Karaciğerin farklılaşmamış embriyonel sarkomu, nadir bir malign karaciğer kanseridir (10,18). Total cerrahi rezeksiyona ek olarak, kemoterapi ve radyoterapi tedavilerinin kombinasyonu ile daha iyi bir sağkalım sağlanmaktadır (18). Undiferansiye karaciğer sarkomu tanısı ile izlenen hastamıza öncelikle cerrahi ardından adjuvan kemoterapi verildi.

Hepatoblastomlu çocuklarda %20 oranında akciğer metastazı saptanmaktadır (19). Hepatoselüler karsinomlu hastalarda bu oran daha yüksektir (8). HSK ve farklılaşmamış KC sarkomu tanılı hastamızda uzak organ metastazı saptanmadı. Hepatoblastom tanılı olgularımız değerlendirildiğinde bu oran %30 civarında olup daha yüksekti ve bu durum hastalarımızın ileri evre hastalık bulguları ortaya çıkana kadar hastaneye başvurmamasına bağlanmıştır.

The Children's Hepatic Tumors International Collaboration tarafından; ileri PRETEXT evresi, düşük a-fetoprotein (AFP; <100 ng/mL) ve metastatik hastalık daha kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılan parametreler olarak belirlenmiştir (20). Bazı çalışmalarda ise çok düşük

doğum ağırlıklı olgularda progresyonun daha hızlı olduğu bildirilmektedir (21). Bizim karaciğer nakli sırasında rezeksiyon materyalinde damar invazyonu saptanan hastamız, düşük doğum ağırlıklı ve prematüre doğum öyküsü olan bir hastaydı. Kaybedilen hepatoblastom tanılı bir diğer hastanın ise AFP değeri tanı anında yaşı ile uyumlu sınırlar içindeydi. Hasta sayımız kısıtlı olması sebebi ile bu faktörlerin prognoza etkisi değerlendirilememiştir.

Özellikle hepatoblastomlu çocuklar için prognoz, kemoterapi, cerrahi rezeksiyon ve postoperatif bakım şartlarındaki gelişmeler sayesinde önemli ölçüde iyileşmiştir (22). Hepatoblastomda; hastalısız sağkalım oranları evreye göre değişir ve iyi risk özellikleri taşıyan hastalarda %90'dan fazladır (19). Hepatoselüler kanser tanılı hastalarda bu oran belirgin şekilde düşmektedir (8). Karaciğer nakli ve kemoterapi kombinasyonu ile ileri evre olgularda bile iyi sonuçlara ulaşılabileceği bildirilmektedir (23). Merkezimizde sisplatin bazlı kemoterapi protokolleri uygulanmıştır. Cerrahi tedavi ve kemoterapi kombinasyonu ile yüksek yaşam oranları elde edilmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hasta sayımızın az olması çalışmamızın kısıtlılığıdır. Ancak; bu tümörlerin nadir olarak görüldüğü düşünüldüğünde sonuçlarımız yüksek yaşam oranları elde edildiğini göstermesi sebebi ile değerlidir.

Sonuç

Sonuç olarak; karaciğer malign tümörü olan hastalarımızı retrospektif olarak değerlendirerek, tek merkez deneyimi sunmayı amaçladık. Hasta sayımız kısıtlıdır. Ancak çocukluk çağındaki KC kanserleri için oldukça iyi yaşam oranlarını içermektedir. Kemoterapiye bağlı uzun dönem komplikasyonların değerlendirilmesi için uzun soluklu takip sürelerini içeren çalışmalar planlanmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için; Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi'nden 30/07/2019 tarihinde 2019-232 karar numarası ile etik kurul onayı alındı.

Hasta Onayı: Hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Z.G., D.Ö., A.Y.E., İ.Y.B., A.K.Y., C.B.A., S.E., A.D., C.İ.Ö., E.Ş., A.E., Konsept: Z.G., D.Ö., Dizayn: Z.G., D.Ö., Veri Toplama veya İşleme: Z.G., A.Y.E., Analiz veya Yorumlama: Z.G., D.Ö., Literatür Arama: Z.G., D.Ö., İ.Y.B., A.K.Y., Yazan: Z.G., D.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Chavhan GB, Siddiqui I, Ingley KM, et al. Rare malignant liver tumors in children. *Pediatr Radiol*. 2019;49:1404-1421.
- Emre S, McKenna GJ. Liver tumors in children. *Pediatr Transplant*. 2004;8:632-638.
- Tanyel FC. Karaciğer tümörleri. *Çoc. Cer. Derg*. 2016;30:441-451.
- Litten JB, Tomlinson GE. Liver tumors in children. *Oncologist*. 2008;13:812-820.
- Finegold MJ, Egler RA, Goss JA, et al. Liver tumors: pediatric population. *Liver Transpl*. 2008;14:1545-1556.
- Sharma D, Subbarao G, Saxena R. Hepatoblastoma. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34:192-200.
- Pateva IB, Egler RA, Stearns DS. Hepatoblastoma in an 11-year-old: Case report and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e5858.
- Aronson DC, Meyers RL. Malignant tumors of the liver in children. *Semin Pediatr Surg*. 2016;25:265-275.
- Meyers RL. Tumors of the liver in children. *Surg Oncol*. 2007;16:195-203.
- Fernandez-Pineda I, Cabello-Laureano R. Differential diagnosis and management of liver tumors in infants. *World J Hepatol*. 2014;6:486-495.
- Hughes LJ, Michels VV. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *Am J Med Genet*. 1992;43:1023-1025.
- Isaacs H Jr. Fetal and neonatal hepatic tumors. *J Pediatr Surg*. 2007;42:1797-1803.
- Kelly D, Sharif K, Brown RM, et al. Hepatocellular carcinoma in children. *Clin Liver Dis*. 2015;19:433-447.
- Perilongo G, Shafford EA. Liver tumours. *Eur J Cancer*. 1999;35:953-959.
- 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.
- Czauderna P. Hepatoblastoma throughout SIOPEL trials - clinical lessons learnt. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012;4:470-479.
- Emre S, Umman V, Rodriguez-Davalos M. Current concepts in pediatric liver tumors. *Pediatr Transplant*. 2012;16:549-563.
- Gao J, Fei L, Li S, et al. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in a child: A case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2013;5:739-742.
- Lim IIP, Bondoc AJ, Geller JI, et al. Hepatoblastoma-The Evolution of Biology, Surgery, and Transplantation. *Children (Basel)*. 2018;6:1.
- Ranganathan S, Lopez-Terrada D, Alaggio R. Hepatoblastoma and Pediatric Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Pediatr Dev Pathol*. 2020;23:79-95.
- Divarçı E, Çelik A. Çocuklarda Solid Karaciğer Tümörleri. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Surg-Special Topics*. 2015;5:10-19.
- Khaderi S, Guiteau J, Cotton RT, et al. Role of liver transplantation in the management of hepatoblastoma in the pediatric population. *World J Transplant*. 2014;4:294-298.
- 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.