

Çocukluk çağı primer karaciğer tümörlerinde karaciğer nakli

Çiğdem Arıkan¹, Murat Çakır¹, Sema Aydoğdu², Murat Kılıç³

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Profesörü, ³Organ Nakil Merkezi Genel Cerrahi Doçenti

SUMMARY: Arıkan C, Çakır M, Aydoğdu S, Kılıç M. (Department of Pediatrics and Organ Transplantation Center, Ege University, Faculty of Medicine, Izmir, Turkey). Liver transplantation for childhood hepatic malignancy. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 155-161.

The efficiency and success of liver transplantation has been proven in pediatric life-threatening acute and chronic liver diseases. Liver has transplantation superceded surgical therapies especially in high stage primary liver tumors of childhood, which have high mortality and morbidity. In this review, we discuss the indications of liver transplantation for primary childhood liver tumors, and summarize the experience of the world and our organ transplantation center regarding liver transplantation in childhood primary liver tumors.

Key words: liver transplantation, hepatoblastoma, hepatocellular carcinoma, childhood.

ÖZET: Karaciğer naklinin çocukluk çağında yaşamı tehdit eden akut ve kronik karaciğer hastalıklarının tedavisinde etkinliği ve başarısı kanıtlanmıştır. Yüksek mortalite ve morbiditeye sahip primer karaciğer tümörlerinde ise karaciğer nakli özellikle ileri evre hastalarda cerrahi tedavinin yerini almaya başlamıştır. Bu makalede çocukluk çağı primer karaciğer tümörlerinde karaciğer nakil endikasyonlarını tartışarak, bu konudaki dünya ve nakil merkezimizin sonuçları özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: karaciğer nakli, hepatoblastom, hepatosellüler karsinom, çocukluk çağı.

Tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %1-2'sini karaciğer tümörleri oluşturmaktadır. Yıllık insidansı milyonda 1.6'dır ve büyük bir kısmını hepatoblastom, hepatosellüler karsinom (HCC) ve infantil hemanjiyoendotelomalar oluşturmaktadır¹.

Son yıllarda etkili kemotöropatik ajanların tedaviye girmesi bu tümörlerin cerrahi yöntemlerle rezeksiyonuna olanak sağlamışsa da, hastalarının çoğunun geç dönemde başvurması ve tümöral kitlenin vasküler yapılarla yakın komşuluk göstermesi nedeniyle cerrahi tedavinin etkinliği azalmıştır. Ayrıca bu hastalarda rezeksiyon sonrası gözlenen tekrarlamalardan dolayı tekrarlayan rezeksiyonlar yerine son yıllarda birçok metabolik, yapısal, otoimmün ve fulminan karaciğer hastalıklarının tedavisinde yerini almış olan karaciğer nakli umut verici bir tedavi şekli olarak yerini almıştır.

Hepatoblastoma

Embriyonel kökenli karaciğer tümörüdür. Tüm primer karaciğer tümörlerinin yaklaşık %75'ni oluşturmaktadır^{1,2}. Hastaların çoğu ilk üç yaş içinde tanı almaktadır. Beckwith-Weidemann

sendromu ve ailevi polipozis koli gibi bazı hastalıkların hepatoblastomlu olgulara eşlik etmesi etiyolojide çevresel faktörlerden çok genetik faktörlerin etkisini ön plana çıkarmaktadır^{3,4}. Yapılan çalışmalarda sporadik olguların yaklaşık %90'unda beşinci kromozomda bulunan APC tümör baskılayıcı gende inaktivasyon saptanmıştır. Bu genin aynı zamanda B-catenin ve wnt sinyal yolağını kontrol etmesi hepatoblastomun patogeneğinde bu sinyal yollarının etkisi olabileceğini düşündürmektedir^{5,6}. Bunun yanında düşük doğum ağırlıklı ve prematür bebeklerde hepatoblastom riskinin yaklaşık 15 kat arttığı gösterilmiştir^{7,8}.

Histopatolojik olarak epitelyal (%56) ve mikst olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Epitelyal kökenli olanlar fetal (%31), embriyonel (%19), makrotrabeküler (%3) ve küçük hücreli farklılaşmış (%3) olmak üzere dört alt gruptan oluşmaktadır. Fetal tipte olanlar prognozu en iyi olanlardır¹.

Hastaların en sık başvuru nedeni asemptomatik karında kitlesidir. Bir kısmı hastada bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı ve karın ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlarla

başvurabilmektedir. Hastaların %90'ında tanı anında alfa-fetoprotein yüksekliği vardır ve bu yükseklik hastalığın yaygınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında hastalarda seyrek olarak anemi ve trombositopeni gözlenebilmektedir. karaciğer enzimleri genelde normal sınırlardadır⁹. Hastaların büyük çoğunluğunda sağ lob tutulurken, tanı anında %35'inde iki taraflı tutulum saptanmıştır. Akciğer, kemik ve beyin gibi uzak organ metastazları hastaların yaklaşık %20'sinde vardır¹⁰. Ultrasonografide karaciğer içinde hiperekoik, solid ve bazen de kistik komponentler içeren bir kitle şeklinde gözlenirken, damarsal yapıları incelemek içinde Doppler ultrasonografi gerekmektedir. Uzak organ metastazları tomografi ve sintigrifi taranmalıdır. MR ve kontrastlı MR-anjiyografi ile hem tümörün karaciğer içindeki yayılımını hem de vasküler yapılara invazyonu gösterilerek cerrahi olarak rezeksiyona uygun olup olmadığı araştırılmalıdır.

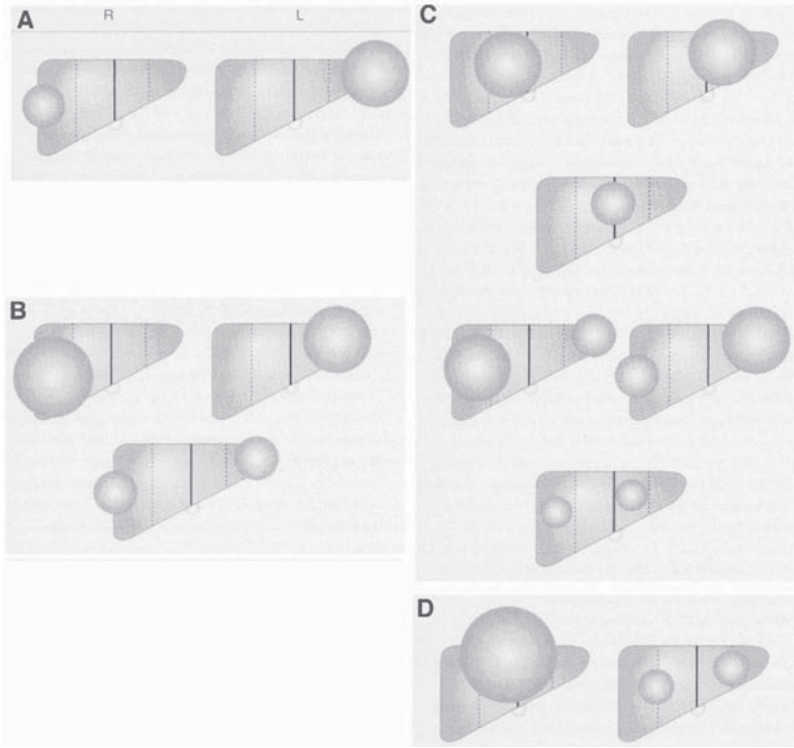
Histopatolojik inceleme hem kesin tanı hem de karaciğer diğer tümörlerinden ayırımı için gereklidir. Buna karşın bazı gruplar altı ay ile üç yaş arasında olan hastalarda alfa-fetoprotein değeri yüksekliği ve bilateral tutulum varsa histopatolojik inceleme yapılmadan da tıbbi tedaviye başlanabileceğini ileri sürmüşlerdir¹¹.

Tedavi tümörün evresine göre planlanmaktadır. 1990'lardan önce daha çok cerrahi işlem sırasında tümörün çıkarılabilirliğine ve uzak organ metastazının olup olmamasına göre evreleme yapılırken günümüzde SIOPEL tarafından düzenlenmiş olan PRETEXT (PRE Treatment EXTend of disease grouping system) evreleme sistemi kullanılmaktadır (Şekil 1)^{11,12}. Bu evreleme sisteminin amacı cerrahi tedavi öncesi tümörün çıkarılabilirliğini belirlemektir. Buna evreleme sistemine göre karaciğer sol lob iç, sol lob dış, sağ lob ön ve sağ lob arka olmak üzere dört segmentte ayrılmaktadır. Yan yana tümörden sağlam üç segment olduğunda PRETEXT I, yan yana sağlam iki segment olduğunda PRETEXT II, sadece bir-segment sağlam ya da yan yana olmayan iki segment sağlam olduğunda da PRETEXT III olarak kabul edilmektedir. Tüm segmentlerin tutulumunda PRETEXT IV olmaktadır. Bunu dışında kaudat lop tutulumunun varlığında "C1", ekstrahepatik abdominal hastalık varlığında "E1", peritoneal nodüllerin varlığında

"E2", multifokal tümör varlığında "F1", intraperitoneal tümör kanamasında "H1", uzak organ metastazı varlığında "M1", abdominal lenf nodu metastazı olduğunda "N1", diğer lenf nodu metastazlarında "N2", portal venin dallarının invazyonunda "P1", ana portal venin invazyonunda "P2", vena kava ve hepatic ven invazyonu varlığında ise "V" ile PRETEXT evresinin yanında belirtilmelidir^{12,13}.

Tedavideki amaç tümörlü dokuyu cerrahi sınır alan temiz oluncaya kadar çıkarmaktır. Bu konuda farklı grupların farklı tedavi yaklaşımları vardır. Bir grup tek loba sınırlı veya standart lobektomi ile çıkarılabilecek tümörlere kemoterapi uygulamadan doğrudan cerrahi tedavi uygular iken, SIOPEL grubu tüm hastalara 4-6 döngüden oluşan PLADO (cisplatin ve doksirubisin) kemoterapi protokolünü uyguladıktan sonra cerrahi tedavi uygulamaktadır^{11,12}. Tümörün cerrahi olarak çıkarılabilirliği tümörün karaciğer içindeki yayılımı ile birlikte cerrahi ekibin deneyimi ile de ilişkilidir. Cerrahi tedavi olarak daha çok hemihepatektomi veya sınırları genişletilmiş hemihepatektomi kullanılmaktadır. Sadece tek segmentin sağlam olduğu durumlarda trigosegmentektomi yapılabilir¹⁴. Vasküler invazyon olduğu durumlarda cerrahi tedavi tartışmalıdır; tam rezeksiyon ve vasküler rekonstrüksiyon için ileri ve zorlayıcı rezeksiyonlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Cerrahi rezeksiyon sırasında mikroskopik rezidüler için cerrahi sınırdan parça alınıp, sonucuna göre gerekirse rezeksiyon sınırı genişletilmelidir. Cerrahi rezeksiyon sonrasında tümöral doku tamamen çıkarılmışsa alfa-fetoprotein düzeyi yaklaşık iki ay sonunda normale dönmektedir. Ameliyat sonrası hafif artışlar hepatic rejenerasyon lehine değerlendirilmelidir.

Hepatoblastomlarda tümöral kitle 4-6 kür kemoterapiden sonra hâlâ dört segmentti birden tutuyorsa (PRETEXT IV) veya hepatic venlere ya da portal venlere yakınlığı nedeniyle hepatektomiye engel oluşturuyorsa tedavi olarak karaciğer nakli ("primer" nakil) düşünülmelidir. Ama bu durumda uzak organ metastazı ya da ekstrahepatik bölgede tümöral oluşumlar olmaması gerekmektedir. Ayrıca kemoterapi ile tümör boyutunda kısmen de olsa küçülme ve alfa-fetoprotein düzeyinde düşüş gözlenmelidir. Diğer bir nakil endikasyonu ise başlangıçta PRETEXT I ile IV arasındaki



Şekil 1. PRETEXT (PRE Treatment EXTent of disease) evreleme sistemi. A: PRTEXT I, B: PRETEXT II, C: PRTEXT III, D: PRETEXT IV, R: sağ, L: sol.

herhangi bir tümörün kısmi hepatektomiden sonra tekrarlaması ya da tümörün tam olarak çıkarılmadığı rezidü kaldığı durumdur ("rescue" nakil)¹⁵.

Nakil yapılan hastalara dikkate alındığında üç grup hastanın erken dönemde ("primer") karaciğer naklinin düşünülmesi gerektiğini göstermiştir¹⁶: (1) Multifokal yerleşimli PRETEXT IV hepatoblastomlar (bu tümörler kemoterapi sonra PRETEXT III'e inseler bile parsiyel rezeksiyon sonrası nüks oranı yüksektir). (2) Büyük tek PRETEXT IV hepatoblastomlar, (3) Tek, santral yerleşimli, ana hilar yapılar ve venlere invaze olmuş, kısmi rezeksiyonla çıkarılması zor hepatoblastomlar.

Hepatoblastomlu hastalarda karaciğer nakil sonuçları merkezlere göre farklılık göstermekle birlikte 2004 yılında dünyadaki tüm merkezlerin verileri SIOPEL tarafından toplanarak yayınlanmıştır. Buna göre toplam 147 hepatoblastomlu hastaya (28' i canlıdan, 119'u kadavradan), 106 karaciğer nakli "primer" tedavi olarak, 41'i ise "rescue" tedavi olarak uygulanmıştır (Tablo I)¹⁵. Hastaların altı yıllık toplam yaşam oranı %72.8 olarak

bulunmuştur; bu oran "primer" karaciğer nakli için %82 iken, "rescue" nakil için %30 olarak bulunmuştur. "Primer" karaciğer nakli için yaşam üzerine etkili en önemli prognostik faktör venöz invazyon olarak bulunmuştur. "Primer" karaciğer naklinin yaşam sonuçlarının cerrahi tedavi sonuçları ile kıyaslanabilir olması, hastaların erken dönemde karaciğer nakile verilemesinin yaygınlığını artırmaktadır. Bu hastalar kemoterapi protokolü tamamlandıktan sonra kadavra listesine konmalı, uygun kadaverik donör bulunamadığında geç kalmadan canlı karaciğer nakli yapılmalıdır.

Tanı anında akciğer gibi uzak organ metastazı olan hastada karaciğer nakli yönünden kontrendikasyon oluşturmamaktadır; ama bunların nakil öncesi kemoterapi veya cerrahi rezeksiyon ile temizlenmesi gereklidir. Hem bu uzak metastazların temizlenmesi, hem de tümör boyutunun küçültülmesi nakile gidecek hastalarda nakil öncesi kemoterapinin gerekliliği konusunda görüş birliği sağlamışsa da, nakil sonrası kemoterapi ile ilgili tam bir görüş birliği yoktur. Bu konudaki tek veri nakil sonrası kemoterapi alan hastalarla

Tablo I. Hepatoblastomda karaciğer nakli ile ilgili dünya deneyimi¹⁵

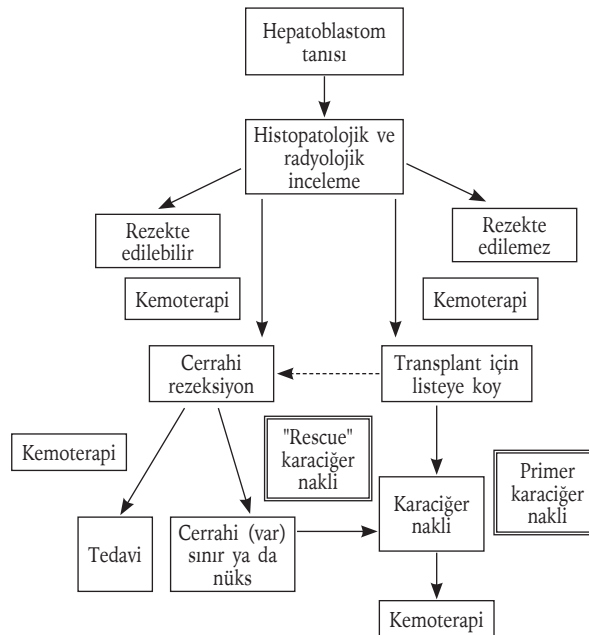
Merkez	Hasta sayısı	"Primer" karaciğer nakli	"Rescue" karaciğer nakli	Canlı nakil sayısı	Yaşam, % (6 yıllık)
SIOPEL	12	7	5	–	50
UCLA	16	8	8	–	8
Omaha	10	6	4	2	70
Brüksel	10	7	3	7	70
Pittsburgh	12	10	2	–	83
Birmingham	14	12	2	–	78
Londra	13	12	1	4	92
Dallas	9	6	3	–	66
Madrid	8	7	1	1	75
Kyoto	8	4	4	8	62
Diğer	35	27	8	6	–
Toplam	147	106	41	28	72.8
Ege Üniversitesi	1	1	–	1	–

almayanların yaşam oranları arasında fark olmamasıdır. Nakil sonrası immünsüpresif tedavi ile beraber kemoterapinin morbiditeyi artıracağı düşünülse de, bu konuda merkezler hasta bazında düşünmeli ve en azından tanı anında damar invazyonu yada uzak metastazı olan olgular nakil sonrası kemoterapi almalıdır (Şekil 2).

Karaciğer nakli için tek kesin kontrendikasyon uzak organ metastazının kemoterapi yada cerrahi ile temizlenememesi veya kemoterapi sonrası ekstrahepatik tümör kitlesi olmasıdır. Başlangıçta damar invazyonu olması nakil için kontrendikasyon oluşturmamaktadır.

Hepatosellüler karsinoma

Hepatosellüler karsinomalar, çocukluk çağında ikinci sıklıkla görülen karaciğer tümörüdür¹. Yıllık insidansı bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte yaklaşık milyonda 0.5-1 arasındadır. Özellikle hepatit B virus seroprevalansının yüksek olduğu Uzakdoğu ve Afrika'nın bazı bölgelerinde sıklığı artmıştır¹⁷. Çocukluk çağında erkeklerde daha sıktır ve ortalama on yaşında zirve yapmaktadır¹. Genelde HCC için altta yatan kronik KC hastalığı varlığı gerekse de son yıllarda kronik karaciğer hastalığı ile ilgili olmayan de nova HCC vakaları da bildirilmiştir^{18,19}. Bunun yanında kalıtsal

**Şekil 2.** Hepatoblastomda tedavi algoritmi.

tirozinemi tip 1, glikojen depo hastalığı tip 1A, mitokondrial zincir defekti gibi bazı metabolik hastalıklarda da HCC riski artmıştır¹⁸⁻²³. Tedavi edilmemiş tirozinemili hastalarda karaciğer toksik metabolitlerin birikmesiyle iki yaş civarında HCC gelişme insidansı yaklaşık %50'dir. Glikojen depo tip 1A'lı hastalarda ise %50 oranında hepatik adenomlar gelişmekte ve bunların yaklaşık beşte birinde HCC'ye transformasyon gözlenmektedir²⁴. Bunun yanında bilyer atrezi, Alagille sendromu ve ailevi intrahepatik kolestaz gibi kolestatik hastalıklarda da HCC riski artmıştır¹⁹.

Hastalar genellikle karın ağrısı ve halsizlik şikâyeti ile başvururlar; bazı hastalarda hızlı kilo kaybı ve sarılık görülebilir. Tanı anında hastaların %30'a yakınında uzak organ metastazı, %20'sinde ekstrahepatik tutulum ve %15'inde de büyük damarlara invazyon vardır. Hastaların yaklaşık %50'sinde tanı anında alfa-fetoprotein yüksekliği vardır. Histopatolojik olarak erişkinlerde olduğu gibi klasik ve fibrolamellar olmak üzere iki alt grubu vardır²⁵.

Hepatoblastomun aksine HCC'ler kemoterapiye dirençli tümörlerdir. Adjuvan veya neo-adjuvan kemoterapinin tedavideki etkinliği sınırlıdır¹⁹. SIOPEL grubunda kemoterapi verilen hastalarda beş yıllık yaşam oranı yaklaşık %28 oranında bulunmuştur²⁵. Çocukluk çağına rezekte edilemeyecek tümörlerde denenmiş olan transarteriyel kemoterapi infüzyonu, kemoembolizasyon ve perkütan radyofrekans ablasyon gibi yöntemlerle ilgili deneyimler azdır ve bu girişimlerin yaşam üzerine etkisinin fazla olmadığı gösterilmiştir. Uzun süreli yaşam tümörün tamamen çıkarılmasına bağlıdır^{19,26}.

Özellikle erken evre HCC'lerde karaciğer nakli tedavi edicidir. Milan kriterlerine göre; uzak metastazı olmayan, tek tümör çapı ≤ 5 cm olan ya da multiple tümör olup tümör odak sayısı en fazla üç ve en büyük tümör çapı ≤ 3 cm olan hastalar KC nakil için aday hastalardır.

Ama son yıllarda nakil listesinde bekleyen hastaların; bekleme süresince tümörün ilerleme göstermesi sonucu listeden düşmeleri nedeni ile Milan kriterlerine ek olarak genişletilmiş yeni kriterler kullanıma sunulmuştur^{27,28}.

Çocukluk çağına hastaların çoğunluğu ileri evrede başvurduğu için karaciğer nakli ile ilgili deneyimler azdır. Yapılan çalışmalarda ortalama bir ve beş yıllık yaşam oranları sırasıyla %70-100 ve %60-70 arasında bulunmuştur (Tablo II)^{19,29}. Prognoz üzerine en etkili faktör tümörün tekrarlamaıdır. Nakil sonrası nüks için prognostik faktörler ise vasküler invazyon, uzak organ metastazı, lenf nodu tutulumu, tümörün evresi ve büyüklüğü olarak bulunmuştur. Özellikle büyük damarlara invazyon nakil öncesi radyolojik görüntüleme tetkikleri ile belirlenebilirken, diğer segmental dallara ve mikrovasküler invazyon ancak eksplantın histopatolojik olarak incelenmesiyle tanınmaktadır. Ama genel olarak 3 cm'den küçük tümörlerin vasküler invazyonu çok seyrekdir. Bunun dışında nakil öncesi klinik durum ve nakil yapıldığı dönemde prognoz üzerine etkili olduğu gösterilmiştir^{19,28}.

Merkezimizde yaşları altı ay ile dokuz yaş arasında değişen yedi hastaya HCC nedeniyle canlı karaciğer nakli uygulandı. Beş hastada tirozinemi tip bir, birinde glikojen depo hastalığı tip 1A, birinde de kronik HBV enfeksiyonu vardı. Sadece bir hastada tek bir nodül gözlenirken diğer hastalarda nodül sayısı üç ile on arasında değişmekteydi. Ortanca tümör çapı 3.4 cm'di. Beş hastada vasküler invazyon vardı ve histolojik olarak sadece bir hastada tümör iyi differansiyasyon göstermekteydi. Nakil sonrası bir hasta kronik rejeksiyon ve sepsisten, bir hastada aspirasyon pnömonisi nedeniyle kaybedildi. Ortalama beş yıllık yaşam oranı %72 idi. Ortalama 36 aylık izlemlerde hiçbir hastada tekrarlama gözlenmedi. Aynı dönem içinde uygun donör bulunamadığından ya da uzak organ metastazı olduğundan dolayı karaciğer nakli yapılamayan altı hastanın ise ortalama dört yıllık yaşam oranı ise %16.6 idi³⁰.

Tablo II. Çocukluk çağına HCC'da karaciğer nakil sonuçları

Merkez	Hasta sayısı	Canlı nakil sayısı	1 yıllık yaşam	5 yıllık yaşam
Toronto ³²	3	*	100	-
Pittsburg ³³	19	*	79	68
Nashville ³⁴	43	4	86	63
Brüksel ²¹	2	1	100	-
Fransa ³⁵	2	2	100	-
Ege Üniversitesi ³⁰	7	7	72	72

Hepatosellüler karsinomda hem altta yatan primer karaciğer hastalığının tedavisi hem de tümörün tedavisi için karaciğer nakli tedavi edicidir^{29, 30}. Özellikle riskli hastalar tümör gelişimi açısından yakın aralıklarla izlenmeli ve bu hastalar uygun donör varlığında tümör gelişmeden karaciğer nakline gitmelidir.

Diğer karaciğer tümörleri

Hepatoblastom ve HCC'ler dışındaki primer karaciğer tümörlerinde; özellikle tıbbi tedavi ve diğer tedavi seçeneklerine yanıtız infantil hemanjiyoendotelioma tip 2'de hem komplikasyonları hem metastatik lezyonları hem de hepatik anjiosarkom gelişimini önlemek için de karaciğer nakli uygulanabilmektedir. Bunun dışında hepatik anjiyosarkomlu ve andifferansiye mezenkimal sarkomlu hastalarda karaciğer nakli ile ilgili sadece olgu deneyimleri vardır. Hem bu tümörlerin seyrek gözlenmesi hem de hızlı ilerleme göstermeleri nedeniyle çoğu hasta karaciğer nakli yapılamadan kaybedilmektedir^{1,31}.

Sonuç olarak çocukluk çağı primer karaciğer tümörlerinde; karaciğer nakli uzak organ metastazı olmayan rezerve edilemeyecek tümürlü hastalarda uzun dönem sonuçları dikkate alındığında erken dönemde düşünülmesi gereken tedavi seçenekleri arasındadır.

KAYNAKLAR

- Emre S, McKenna GJ. Liver tumors in children. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 632-638.
- Mann JR, Kasthuri N, Raafat F, et al. Malignant hepatic tumours in children: incidence, clinical features and aetiology. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1990; 4: 276-289.
- DeBaun MR, Tucker MA. Risk of cancer during the first four years of life in children from the Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry. *J Pediatr* 1998; 132: 398-400.
- Giardiello FM, Offerhaus GJ, Krush AJ, et al. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *J Pediatr* 1991; 119: 766-768.
- Wei Y, Fabre M, Branchereau S, Gauthier F, Perilongo G, Buendia MA. Activation of beta-catenin in epithelial and mesenchymal hepatoblastomas. *Oncogene* 2000; 19: 498-504.
- Udatsu Y, Kusafuka T, Kuroda S, Miao J, Okada A. High frequency of beta-catenin mutations in hepatoblastoma. *Pediatr Surg Int* 2001; 17: 508-512.
- McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, Nasca PC, Zdeb MS. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 818-828.
- Slovits TL, Roebuck DJ. Hepatoblastoma: why so many low-birth-weight infants? *Pediatr Radiol* 2006; 36: 173-174.
- Perilongo G, Shafford EA. Liver tumours. *Eur J Cancer* 1999; 35: 953-958.
- Hartley AL, Birch JM, Kelsey AM, Jones PH, Harris M, Blair V. Epidemiological and familial aspects of hepatoblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1990; 18: 103-109.
- 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: 172-182.
- 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.
- Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 123-132.
- Czauderna P, Otte JB, Roebuck DJ, von Schweinitz D, Plaschkes J. Surgical treatment of hepatoblastoma in children. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 187-191.
- 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.
- 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.
- Cheah PL, Looi LM, Lin HP, Yap SF. Childhood primary hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection. *Cancer* 1990; 65: 174-176.
- Yu SB, Kim HY, Eo H, et al. Clinical characteristics and prognosis of pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2006; 30: 43-50.
- Reyes JD, Healey PJ. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in children. *Curr Opin Organ Transplant* 2006; 11: 528-531.
- Chen JC, Chen CC, Chen WJ, Lai HS, Hung WT, Lee PH. Hepatocellular carcinoma in children: clinical review and comparison with adult cases. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 1350-1354.
- Scheers I, Bachy V, Stephenne X, Sokal EM. Risk of hepatocellular carcinoma in liver mitochondrial respiratory chain disorders. *J Pediatr* 2005; 146: 414-417.
- Yarış N. Karında kitle yapan nedenler. *Güncel Pediatri* 2006; 4: 43-46.
- Czauderna P. Adult type vs. childhood hepatocellular carcinoma--are they the same or different lesions? Biology, natural history, prognosis, and treatment. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 519-523.

24. Howell RR, Stevenson RE, Ben-Menachem Y, Phylidy RL, Berry DH. Hepatic adenomata with type 1 glycogen storage disease. *JAMA* 1976; 236: 1481-1484.
25. 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 Clin Oncol* 2002; 20: 2798-2804.
26. Blum HE. Hepatocellular carcinoma: therapy and prevention. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7391-7400.
27. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-699.
28. Kurtovic J, Riordan SM, Williams R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 147-160.
29. Buyukpamukcu M, Varan A, Haberal M, et al. The efficacy of liver transplantation in malignant liver tumors associated with tyrosinemia: clinical and laboratory findings of five cases. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 517-520.
30. Arikian C, Kilic M, Nart D, et al. Hepatocellular carcinoma in children and effect of living-donor liver transplantation on outcome. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 42-47.
31. Chen LE, Shepherd RW, Nadler ML, Chapman WC, Kotru A, Lowell JA. Liver transplantation and chemotherapy in children with unresectable primary hepatic malignancies: development of a management algorithm. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 487-493.
32. Superina R, Bilik R. Results of liver transplantation in children with unresectable liver tumors. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 835-839.
33. Reyes JD, Carr B, Dvorchik I, et al. Liver transplantation and chemotherapy for hepatoblastoma and hepatocellular cancer in childhood and adolescence. *J Pediatr* 2000; 136: 795-804.
34. Austin MT, Leys CM, Feurer ID, et al. Liver transplantation for childhood hepatic malignancy: a review of the United Network for Organ Sharing (UNOS) database. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 182-186.
35. Yandza T, Alvarez F, Laurent J, Gauthier F, Dubousset AM, Valayer J. Pediatric liver transplantation for primary hepatocellular carcinoma associated with hepatitis virus infection. *Transpl Int* 1993; 6: 95-98.