

# ÇOCUKLUK ÇAĞI PRİMER MALİGN KARACİĞER TÜMÖRLERİ

Funda ÇORAPÇIOĞLU\*

Çocukluk çağında primer karaciğer tümörlerinin 2/3'ü maligndir ve tüm çocukluk çağı kanserlerinin %1,2-3'ünü oluşturmaktadır. Çocuklarda en sık saptanan malign karaciğer tümörü hepatoblastom (HBL)'dur (1-3). Cerrahi tedavi karaciğer tümörlerinde küratif tedavi seçeneği olma özelliğini uzun yıllardır sürdürse de, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapinin önemi geçen 3 dekad boyunca daha iyi anlaşılmıştır. Son yıllarda bu konudaki en önemli gelişmelerden biri de HBL'un moleküler biyolojisinin daha iyi aydınlatılmış olmasıdır (1, 2).

## Epidemiyolojik Özellikler

On beş yaşdan küçük çocuklarda HBL'un insidansının milyonda 0,5-1,5 olduğu bildirilmekle birlikte infantlarda insidans milyonda 11,2'dir. Çocukluk çağında malign karaciğer tümörlerinin %79'unu hepatoblastom oluşturmaktadır (1). Çocukluk çağı karaciğer tümörlerinin yaşa göre dağılımı Tablo-1'de verilmektedir (3).

Hepatoblastom erken çocukluk yaş grubunun tümörü olup olguların çoğu 4 yaşın altında ve sadece %5 olgu 5 yaş ve üzerindedir. Ortalama tanı yaşı 19 ay olarak bildirilmek-

tedir. Çoğu çocukluk çağı kanserine benzer olarak erkek çocuklarda yaklaşık 1,2-3,6 kat daha fazla görülür (1-3). Çocuklarda 2. sırada görülen malign karaciğer tümörü hepatosellüler karsinom (HCC)'dur. Bununla birlikte bu tümörün Hepatit B virus (HBV) infeksiyonları ile ilişkili olması nedeniyle Taiwan ve Hong-Kong gibi virusun endemik olduğu bölgelerde HBL'dan daha sık görüldüğü bilinmektedir (3-5). Hepatoblastomdan farklı olarak ortalama tanı yaşı 12 yıldır ve 15-19 yaş grubundaki geç çocukluk dönemi karaciğer tümörlerinin %87'sini oluşturmaktadır. HCC da, fibrolameller varyant dışında, erkek çocuklarda kızlardan daha sıktır (6).

## Etyoloji

Karaciğer tümörlerinden hepatoblastom, iyi tanımlanmış bazı genetik kanser sendromları ile birliktelik gösterebilirse de hepatosellüler karsinomun çoğu histolojik alt tipinin gelişiminde genetik veya çevresel faktörlere bağlı sirotik karaciğer yapısı rol oynamaktadır (3,7).

Beckwith-Wiedemann Sendromu'nda embriyonel tümörlerin gelişme riski artmıştır. Bu grupta hepatoblastom riski-

Tablo 1. Çocukluk çağı karaciğer tümörlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş	Benign tümörler	Malign tümörler
İnfant (0-1 yaş)	Hemanjiyoendotelyoma Mezansimal hamartom Teratom	Hepatoblastom (küçük hücreli andiferansiye tipi), Rabdoid tümör, Yolk sak tümörü, Langerhans hücreli histiyositoz, AML (M7), Nöroblastom metastazları
Erken çocukluk dönemi (1-3 yaş)	Hemanjiyoendotelyoma Mezansimal hamartom İnflamatuvar miyofibroblastik tümör	Hepatoblastom Rabdomiyosarkom
Geç çocukluk dönemi (3-10 yaş)	Anjiyomiyolipom	Hepatosellüler karsinom Andiferansiye embriyonel sarkoma Anjiyosarkoma
Adölesan (10-16 yaş)	Adenoma Biliyer kist adenoma	Hepatosellüler karsinom (fibrolamellar varyant) Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomalar Leiyomyosarkoma

\* Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

\* Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı

Tablo 2. Karaciğer tümörlerine yatkınlık yaratan genetik sendromlar

Sendrom	Tümör tipi	İlgili kromozom bölgesi/ gen
Familial adenomatoz polipozis	Hepatoblastom, adenom, hepatokarsinom, biliar adenom	5q/APC
Beckwith-Wiedemann Sendromu	Hepatoblastom, hemanjiyoendotelyoma	11p/p57KIP2
Li-Fraumeni Sendromu	Hepatoblastom, andiferansiye sarkom	17p/TP53
Trizomi 18	Hepatoblastom	18/-
Glikojen depo hastalığı tip I	Hepatosellüler adenom, karsinom, hepatoblastom	17/Glukoz 6 fosfataz
Hereditör tirozinemi	Hepatokarsinom	15q/fumarilasetoasetat hidrolaz
Allagille Sendromu	Hepatokarsinom	20p/Jagged-1
Diğer familial kolestatik sendromlar	Hepatokarsinom	18q/FIC1, BSEP
Nörofibromatozis	Hepatokarsinom, malign schwannoma, anjiyosarkom	17q/NF-1
Ataksi telenjektazi	Hepatosellüler karsinoma	11q/ATM
Fankoni anemisi	Hepatokarsinom, fibrolamellar kanser, adenom	1q, 3p, 20q/FAA, FAC, diğerleri
Tuberoskleroz	Anjiyomiyolipom	9q, 16 p/TSC1, TSC2

nin Wilms tümörü gelişiminden daha yüksek olduğu bilinmektedir. Ayrıca hemihipertrofi olan çocuklarda da hepatoblastom görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Familial adenomatoz polipozis (FAP)'de APC geninde "germ-line" mutasyon mevcut olup hepatoblastom riskinin arttığı bilinmektedir. Son yıllarda APC geni ile ilişkili B-katenin mutasyonlarının HBL gelişiminde daha önemli rol oynadığı saptanmıştır. FAP'a eşlik eden HBL olgularının yaş, histolojik alt tip ve prognozlarının diğer çocuklardan farklılık göstermediği bildirilmektedir. FAP'da bazı karaciğer adenomlarının ve hepatosellüler karsinom gelişiminin de fazla olduğu bilinmektedir. Diğer ailevi kanser sendromlarından Li-Fraumeni Sendromu'nda HBL sık görülen bir kanser tipi olmayıp, bu hastalarda karaciğerin andiferansiye sarkomu daha sıklıkla rapor edilmektedir (2, 3, 5, 7). Kanser gelişimine yatkınlığın genetik temelli olduğu hepatoblastom olguları da dahil olmak üzere, HBL'da karaciğerin fonksiyon ve histolojik zemini normaldir (1, 3). Bununla birlikte, HCC gelişen olgularda (fibrolamellar histolojik varyantı dışında) tümör zeminde kronik karaciğer hasarı veya siroz bulunmaktadır (Tablo 2). Fankoni anemisinde uzamış anabolizan steroid kullanımının karaciğer tümörü gelişiminde rol oynadığı ve steroid tedavisinin kesilmesinden sonra bazı vakalarda tümörün regrese olduğu bilinmektedir. Bu durum Fankoni anemisinin temelinde varolan DNA onarım defektine ekzojen faktörlerin katkıda bulunması şeklinde yorumlanmaktadır (3, 4). Karaciğer tümörlerinin etyolojisinde bazı ekzojen ve çevresel faktörler de suçlanmaktadır. Prenatal asetaminofen ve petrol maruziyeti, prematürite ve düşük doğum ağırlığı, annenin oral kontraseptif kullanımı ve fetal alkol sendromu

mu HBL gelişimi ile ilişkilendirilirken, HBV infeksiyonunun HCC gelişim riskini arttırdığı bilinmektedir. Özellikle perinatal akkiz HBV infeksiyonu tanımlanan çocuklarda HCC gelişimi için gerekli latent periyod kısalmaktadır. Perinatal akkiz HBV infeksiyonunda virus tümör hücrelerinin genomuna integre olarak tümör gelişiminde rol oynar. Karsinogenezde virusun "x" geninin önemli olduğu saptanmıştır. Ayrıca perinatal HBV infeksiyonu varlığında hem HBL hem de HCC özelliklerini bir arada taşıyan kompozit tümörler görülebilmektedir. Hepatit B yüzey antijenemisi olan hastalarda da HCC gelişim riski fazladır. Hepatit C virus infeksiyonlarında da %6-8 oranında HCC gelişme riski olduğu bilinmektedir. HCC'un infeksiyöz etyolojisinde diğer suçlamalar *Aspergillus flavus* ile kontamine olması nedeniyle aflatoksin-1 içeren diyet ile ilişkilidir. Burada tümör gelişimine neden olan mekanizma p53 mutasyonu ile ilgilidir. HCC gelişimine neden olan diğer çevresel etkenler; karaciğerin radyoterapiye maruziyeti ve uzun süreli düşük doz metotreksat kullanımınıdır (2, 7).

#### Karaciğer tümörlerinde akkiz genetik değişiklikler

Karaciğer tümörlerinde sık görülen karyotipik değişiklikler trizomiler, diğer kompleks yapısal değişiklikler ve "double-minute" kromozomlardır. Sık görülen trizomiler arasında trizomi 2, 20 ve 8 sayılabilir. Sitogenetik yöntemlerle (floresan in-situ hibridizasyon ve komperatif genomik hibridizasyon) 2, 8 ve 20. kromozom veya kromozomal bölge kazanımlarının hepatoblastomun kötü prognozu ile ilgili olabileceği savunulmaktadır. 8q11.2-q13 bölgesinin amplifikasyonunun bu lokusdaki PLAG1 onkogeni ve bununla ilişkili IGF2 "up-regulasyonu" nedeniyle yine

HBL'da kötü prognostik sitogenetik değişikliklerden biri olduğu düşünülmektedir (1, 2,4).

HBL hücrelerinde t(1;4) varlığı; erkek cinsiyet ve ileri evre hastalıkla karakterizedir. Dördüncü kromozomdaki kırılma bölgesi, hücresel büyüme genlerini üzerinde bulundurması ve HBV'nin hücre genomuna integre olduğu yerlerden biri olması nedeniyle özel bir bölgedir. Yine aynı kromozomun distal bölgesi HCC'ların %10'unda yeniden düzenlenmeler gösteren bir bölgedir (3).

HBL'da diğer embriyonel tümörlerde de gözlenen akkiz genetik değişiklikler görülebilir. Kromozom 11p15'de heterozigosite kaybı Wilms tümörü ve embriyonel rabdomyosarkomlardakine benzer olarak HBL'da da görülebilir ve BWS'undaki gibi bu lokusdaki hücre büyüme veya tümör supresyonunda görevli regulatuar genleri ilgilendiren mutasyon veya aberan ekspresyon sonucunda tümör gelişimine neden olabilir. Yine tümör supresör genlerden olan APC geni ve daha sık olarak B-katenin ve Wnt sinyal yolu mutasyonları HBL patogenezinin sorumlu tutulan akkiz genetik değişikliklerdir. Hepatoblastomun seyir ve prognozunda ise siklin D1 polimorfizmi, TGF- $\beta$ 'nin artmış ekspresyonu ve Fas-Fas ligand aracılı apoptozda çeşitli basamaklarda inhibitörlerin varlığının etkili olduğu düşünülmektedir (4,7).

Karaciğerin diğer tümörlerinden mezaşimal hamartomda 19. kromozomun uzun kolunu ilgilendiren değişiklikler ve rabdoid tümörde de t(8;13) tanımlanmıştır (3).

## Patoloji

### Hepatoblastom

**Makroskopi:** Genellikle tek kitle olarak karşımıza çıkar, ancak çok odaklı da olabilir. İyi sınırlı solid tümör kitlesi bazen tüm karaciğeri kaplayacak kadar büyük olabilir. Tümör kapsüllü veya pseudokapsüllü, nodüller veya düzgün yüzeyli olabilir. Hemoraji, ossifikasyon ve nekroz alanları görülebilir. Sağ lob, sol loba oranla 3 kat daha fazla tutulur. Tümör olguların %25-30'unda bilobar, %15'inde multisentriktir (1-3).

**Mikroskopi:** Genel olarak epitelyal (%56) ve miksed epitelyal mezaşimal (%44) olarak 2 ana alt gruba ayrımından sonra epitelyal alt grup; pür iyi differansiye fetal (%31), embriyonel (%19), andiferansiye küçük hücreli (%3) ve makrotrabeküler (%3) tiplere ayrılmaktadır. En sık görülen mezaşimal elemanlar osteoid ve kartilajdır. Çoğunlukla tümör dokusu tümüyle immatür karaciğer hücresine benzeyen elemanlardan oluşur. Fetal dönemdeki karaciğer dokusunu andıran iki sıralı düzensiz tabakalar halinde hepatositler "fetal türde hepatoblastom"u oluşturur (Resim 1) (1, 2, 7).

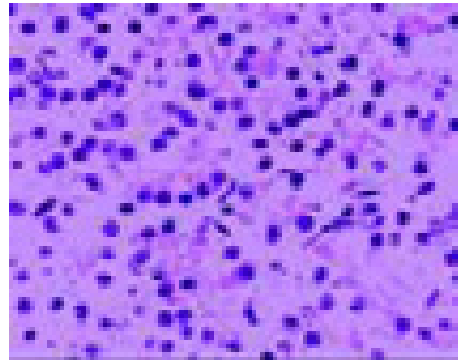
Embriyonel türde ise adından da anlaşılacağı gibi hücreler daha da immatür görünümde olup genellikle solid kümeler oluşturur. Arada kuşaklar, rozetler, tübüler ve papiller yapılar görülebilir. Bazı tümörler ise büyük ölçüde anaplastik nitelikte küçük embriyonel hücrelerden ibarettir. Mitoz sıklığı değişken bir özellik gösterir. Embriyonel türde daha fazladır. Ekstramedüller hematopoez (eritropoez ve trombopoez) ise fetal türde çok daha sık görülür. Özellikle

hormon üretimi yönünden etkin tümörlerde ise multinükleer dev hücrelerin varlığı dikkat çekicidir. Fetal ve embriyonel hücrelerde alfa-fetoprotein (AFP) pozitifliği beklenmediği halde andiferansiye küçük hücreli tipte AFP beklenmez. Makrotrabeküler türdeki hepatoblastomu hepatosellüler karsinomdan ayırdetmek bazen çok zor olabilir (Resim 2) (2, 5).

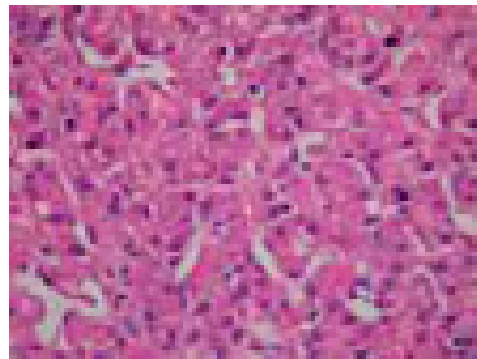
Hücre diziliminin çok daha karmaşık olması, ekstramedüller hematopoezin yokluğu, hücrelerdeki şekil ve boyut farklılığı, tümör hücrelerinin göreceli olarak daha büyük olması, komşu karaciğer dokusunda siroz varlığı ve tümörün yalancı da olsa bir kapsülünün bulunmaması hepatosellüler karsinom lehine yorumlanmalıdır (7).

Hepatoblastomların dörtte birinde aynı zamanda stromal bir bileşen de bulunur. Wilms tümörünü andıran bu özellik aynı zamanda tümörün multipotent blastemal hücrelerden köken aldığı yönündeki hipotezi desteklemektedir. Bu özellik aynı zamanda karaciğerde ortaya çıkabilen teratomlarla hepatoblastomun ayrıca tanısını güçleştirebilir (5, 7).

İmmünohistokimyanın ayrıca tanındaki yeri sınırlıdır. Genellikle sitokeratin 8 ve 18 gibi düşük molekül ağırlıklı sitokeratinlerle pozitif reaksiyon verir. Küçük hücreli olanlar



Resim 1. Fötal tipte hepatoblastom, mikroskopisinde ince sinüzoidal damar ağı arasında kalan hepatositler ve ekstramedüller hematopoeze ait seyrek lenfoid hücreler izlenmektedir (Hematoksilen-Eozin x200).



Resim 2. Makrotrabeküler hepatoblastom, mikroskopisinde düzensiz kordonlar yapan hepatositler izlenmektedir. Gümüşleme tekniğiyle yapılan boyalarda tümör hücrelerini çevreleyen kalın retikülün liflerin dağılımı, tümörü normal karaciğer dokusundan ayırt etmede yararlı olabilir (Hematoksilen-Eozin x200).

sitokeratin 7 eksprese ederler. Bazıları CEA ile, nöroendokrin farklılaşma gösterenler ise NSE, kromogranin, somatostatin ve serotonin ile reaksiyon verirler. Bazı tümör hücrelerinin melanin içerdiği ve HMB-45 ile reaksiyon verdiği gösterilmiştir (2, 3).

### Hepatosellüler karsinom

Makroskopide tek veya çok sayıda nodül olarak karşımıza çıkar. Tümör çapı da olgudan olguya değişir. Mikroskopisinde trabeküler, solid ve tübüler gelişme desenleri gösterilebilir. Tümör dokusu içindeki sinüzoidal damar ağı önemli tanısal niteliklerinden biridir. Sitoplazmanın çekirdeklerdeki girintileri olan yalancı inklüzyonlar da, bu tümöre özgü değişikliklerden biridir. HCC'un fibrolamellar varyantında zemin karaciğer dokusunda siroz görülmez (1, 5, 7).

### "Transitional liver cell" tümör

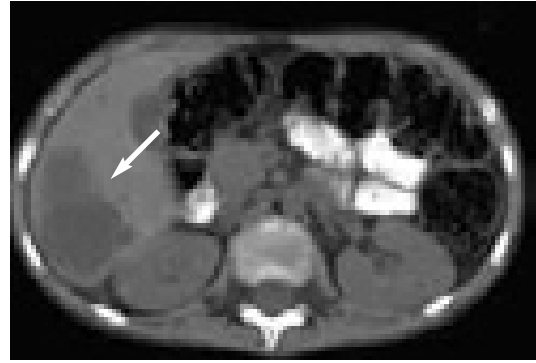
Büyük çocuk ve genç adolesanda tanımlanan, HBL ve HCC arasında morfoloji gösteren ve non-sirotik karaciğer dokusundan gelişen, yeni tanımlanmış ve kötü prognozlu bir antidedir (7).

### Diğer karaciğer tümörleri

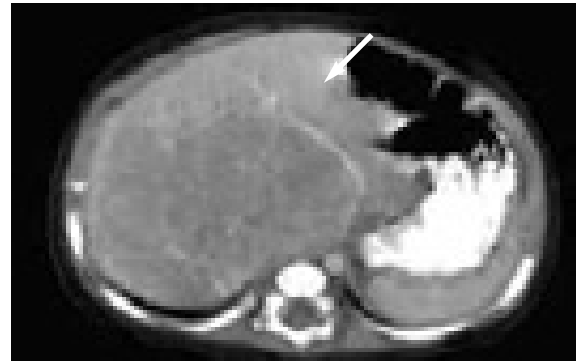
İnfanil benign hemangioendotelyoma, lenfanjiom, von Hippel Lindau sendromunda karaciğerde görülebilen hemangioblastom çocukluk çağı karaciğer tümörleri içinde ele alınabilecek diğer başlıklardır. Embriyonal sarkom nadir görülse de çocukluk çağının tümörüdür. İyi sınırlı, solid, nekroz ve hemoraji alanları içeren kitlelerdir. Bu tümör çeşitli mezansimal hücrelere diferansiyasyon gösteren elemanlar içerir. Lenfomalar, Langerhans hücreli histiyositoz, inflamatuvar miyofibroblastik tümör tek başına veya sistemik olarak karaciğeri tutan tümörlerdir. Mezenkimal hamartom veya safra kanalı hamartomları da çocukluk çağı karaciğer kitlelerinin ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken lezyonlardır. Mezanşimal hamartom zemininde andiferansiye karaciğer sarkomları gelişebilir (1-5, 7).

### Klinik / laboratuvar bulgular, tanı yöntemleri ve evrelendirme çalışmaları

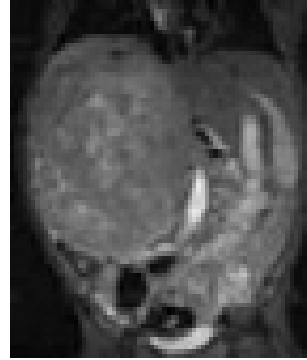
Çoğu karaciğer tümörü asemptomatik abdominal kitlenin aile veya hekim tarafından fark edilmesiyle tanı alır. Karın ağrısı, kilo kaybı, iştahsızlık, bulantı ve kusma gibi yakınmalar ileri evre hastalıkta görülebilir. Sarılık daha az sıklıkta görülür ve safra kanallarına basıya neden olan yaygın hastalığa veya rabdomiyosarkomun invazyonuna bağlı bir semptomdur (1, 2, 5). İnfantlarda karaciğer hemangioendotelyomalarında kongestif kalp yetmezliği bulguları gelişebilir (8). Tümöre bağlı olarak serum düzeyleri yükselmiş Beta-insan koryonik gonodotropini (B-HCG) ve testosteron nedeniyle erkek çocuklarda erken puberte bulguları görülebilir. Renin sekrete eden bazı miksed HBL'larda hipertansiyon ve ilişkili klinik bulgular olabilir. Normokromik normositer hafif derecede anemi ve olguların %25'inde tümörden salınan trombopoietin veya interlökin-6'ya bağlı trombositoz görülebilir (3, 7). Büyük ka-



Resim 3. Karaciğer sağ lobunda periferal yerleşimli solid yarıda kitle. Hepatoblastom. Oral kontrastlı aksiyal BT kesiti.



Resim 4. Karaciğerin büyük bölümünü diffüz olarak tutan unifokal hepatoblastom. Oral ve intravenöz kontrastlı aksiyal BT kesiti.



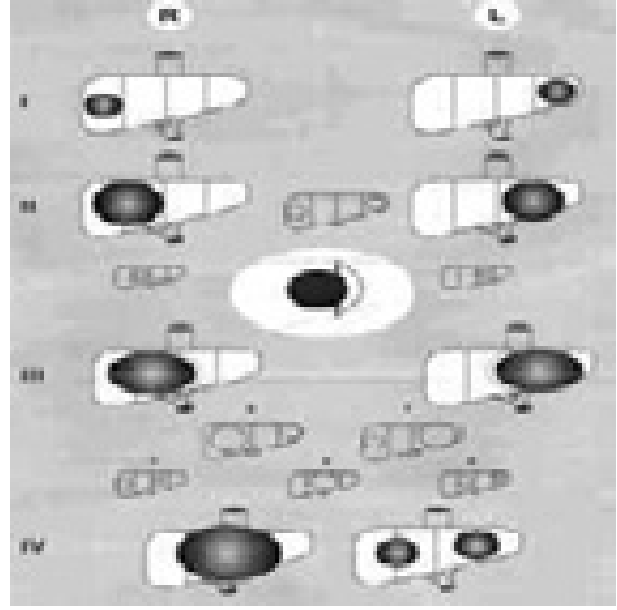
Resim 5. Karaciğerin büyük bölümünü diffüz olarak tutan unifokal hepatoblastom. Koronal T2 ağırlıklı MRG kesiti.



Resim 6. Aksiyal toraks BT kesitinde periferal yerleşimli metastatik nodüller.

raciğer hemanjiyomlarında tip 3 iodoironin deiodinaz aktivitesine bağlı hipotiroidi veya tüketim koagülatüsü klinik ve laboratuvar bulguları tabloya eşlik edebilir (3, 8). Karaciğer enzimleri ve serum bilirubin değerleri genellikle normal veya hafif yüksektir. Tümörden salgılanan osteoklast aktive edici faktöre bağlı osteoporozun klinik ve laboratuvar bulguları görülebilir. Hepatoblastomlu hastalarda idrarda sistationin düzeylerinin arttığı bildirilmektedir (7). Hepatoblastomun radyolojik değerlendirmesinde ayakta direk karın grafisinde kaba granüler özellikte ancak non-spesifik kalsifikasyonlar %10-20 hastada saptanabilir. Ultrasonografi ve doppler akım değerlendirmesiyle kitlenin solid özelliği ve vaskülarizasyonu değerlendirilir. Karaciğerin malign tümörlerinin yaygınlığını, cerrahi rezektabilitesini ve vasküler yapıları değerlendirmede bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), MRG angiyoğrafi ve hepatic arteriyoğrafi ayrıntılı bilgi veren tetkiklerdir (Resim 3, 4 ve 5) (1-3).

Tanıda hastaların %10-20'si metastatik hastalıkla başvurmaktadır. Hastalığın yaygınlığını değerlendirmede ve evrelemede, en sık metastaz yaptığı yer olan akciğerlerin direk grafi ve toraks BT ile değerlendirilmesi gerekmektedir (Resim 6). Kemik ve beyin metastazı nadirdir ve akciğer metastazı olmaksızın kemik ve beyin metastazı bildirilmiş kongenital hepatoblastomlu az sayıda olgu mevcuttur. Kemik iliği metastazı çok nadir görüldüğü için tedavi öncesi evreleme çalışmalarında önerilmemektedir (1, 2, 5, 7). AFP karaciğer tümörlerinin tanısında ve tedavi yanıtı belirlenmede önemli bir belirteçtir (9, 10). HBL'lu hastaların %90'ında ve HCC'lu hastaların %60'ında serum AFP düzeyi belirgin artış göstermesine rağmen, benign karaciğer tümörleri ve HCC'un fibrolamellar varyantında genellikle normal serum düzeyleri saptanır. Bu tipteki HCC'larda transkobalamin I'in önemli bir tümör belirteci olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte infantil hemangioendotelyomada ve mezenşimal hamartomda da AFP düzeyinin yüksek olması HBL'un ayırıcı tanısında güçlükler yaratmaktadır (9). Ayrıca AFP fetal karaciğerin majör protein ürünü olması ve yenidoğan dönemindeki yüksek değerlerin ancak yaşamın ilk bir yılı boyunca düşerek normal sınırlara dönmesi nedeniyle 1 yaşından küçük çocuklarda tanısız güçlüğe neden olabilmektedir (10, 11). Diğer yandan HBL tanılı hastalarda tedavi yanıtını belirlemede ve rekürrensleri saptamada AFP düzey monitorizasyonunun önemi açıktır.



Resim 6. SIOP PRETEXT evreleme sistemi; Karaciğer 4 sektöre bölünerek (sağ anterior, sağ posterior, sol medial, sol lateral) tümör bulunmayan sektör sayısına göre evre belirlenir. PRETEXT I; Birbirine komşu 3 sektörde tümör yok; PRETEXT II; Birbirine komşu 2 sektörde tümör yok; PRETEXT III; 1 sektörde veya birbirine komşu olmayan 2 sektörde tümör yok; PRETEXT IV; Tümör bulunmayan sektör yok; E; ekstrahepatik yayılım (hilar lenf nodları); V; hepatic ven tutulumu; P; portal ven tutulumu; M; uzak metastaz

Komplet tümör çıkarımı sonrasında AFP'nin yarılanma ömrü olan 5-7 günlük periyodlarla uygun düşme göstermesi rezidüel hastalığın göstergesi olabilir (1, 2, 10). Karaciğer tümörlerinin evrelemede kullanılan ve diğer solid tümörlere benzer temelle yapılandırılmış cerrahi sonrası evreleme sistemi Tablo 3'de görülmektedir (2). Bununla birlikte "International Society of Pediatric Oncology" (SIOP)'nun epitelyal karaciğer tümörleri (SIOPEL) çalışmalarında önerdiği evrelendirme sistemi preoperatif görüntüleme yöntemleriyle saptanan ve karaciğerin tutulu segment sayısına dayalı alternatif bir evrelendirme sistemi

Tablo 3. Karaciğer tümörlerinde cerrahi sonrası evreleme sistemi-Amerikan İntergrup Hepatoma Çalışması

Evre I	Komplet rezeke tümörler
Evre II	Cerrahi sınırdaki mikroskopik rezidü varlığı veya komplet rezeke tümörde preoperatif rüptür
Evre III	Non-metastatik ancak "unresectable" veya makroskopik rezidüel tümörler
	Evre IIIA; unifokal büyük tümör
	Evre IIIB; multifokal tümör
Evre IV	Metastatik hastalık

olup preoperatif tümör rezektabilitesini belirler (PRE-TEXT; "Pretreatment Tumor Extent of Disease" evreleme sistemi) (Resim 6) (1, 2, 12, 13).

Bu evrelendirme sisteminde karaciğer içindeki tümör yayılımının yanı sıra hepatik ven, portal ven, regional lenf nodları ve uzak metastaz bölgeleri tümör varlığı açısından değerlendirilir.

### Tedavi

Karaciğerde kitlesi bulunan, AFP düzeyi yaşına göre yüksek olan bir çocukta öncelikle HBL düşünülürse de HCC ve malign germ hücreli tümörlerin dışlanması gerekmektedir (10-13). Bununla birlikte SIOPEL protokolleri karaciğerde kitlesi olan, AFP düzeyi yaşına göre yüksek ve trombositozu olan 6 ay-3 yaş grubundaki çocuklarda klinik şüphe yok ise biyopsi yapılmaksızın preoperatif HBL tedavisine başlanmasını önermektedir (12, 13). Tanısal amaçlı biyopsi yapılan olgularda ince iğne aspirasyon biyopsileri ayırıcı tanıda yetersiz kalacağından "trucut" veya mini laparotomi ile alınan biyopsiler tercih edilmelidir (7). Karaciğer tümörlerinde cerrahi rezeksiyon önemli bir tedavi modalitesidir. Rezeksiyon benign karaciğer tümörlerinde küratif amaçlı uygulanmakla birlikte malign lezyonlarda total rezeke iyi diferansiye pür fetal histoloji dışında tek başına yeterli olmamaktadır. Cerrahi öncesi tümörün yaygınlığının BT, MRG ve hepatik arteriogramla belirlenerek rezektabilite ve ekstrahepatik yayılım araştırılmalıdır. Karaciğerin multiple lob tutulumu, porta hepatisin tutulumu ve büyük lenfadenopati varlığı cerrahi rezeksiyonu kısıtlar (13, 14).

Malign karaciğer tümörlerinin tedavisi multidisiplinerdir. Preoperatif kemoterapi HBL'da önemli tedavi modalitelerinden biridir. HBL'da cerrahi girişimde de cerrahın pediatrik onkologla koordine çalışması gerekmektedir (2, 13, 14). Malign karaciğer tümörlerinin önemli bir kısmı tanıda "unresectable"dır. Kemoterapi "unresectable" HBL'larda rezektabilite şansını arttırmakta, komplet rezeke tümörlerde ise yaşam oranlarını iyileştirmektedir (15). "Pediatric Oncology Group (POG)" ve "Children Cancer Group (CCG)"nin erken çalışmalarında vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid ve 5-fluorourasil kullanılmakla birlikte sisplatinin kemoterapi şemalarına girmesiyle özellikle "unresectable" tümörlerde yaşam oranları düzelmiştir (3).

POG'nun çalışmalarında rezektabl HBL'da sisplatin, vinkristin ve 5-fluorourasil tedavisiyle 2 yıllık genel sağkalım (GSK) %90'a ulaşmıştır. "Unresectable" tümörlerde ise rezektabilite oranı %77, bu grupta GSK oranı %67 olmuştur. CCG'nin de "unresectable" tümörlerde uzun süreli doksorubisin infüzyonu ve sisplatin kullanımıyla elde ettikleri yanıt oranları benzerdir (3, 7). Günümüzde çoğu HBL kemoterapi protokolü sisplatin ve doksorubisinden oluşan ikili şemalara dayanmaktadır. Avrupa çalışmalarında (SIOPEL) tüm hastalara neoadjuvan sisplatin ve doksorubisine dayalı kemoterapi kolları uygulanmakta ve 5 yılda GSK oranları %75'e ulaşmaktadır. SIOPEL çalışmalarında kemoterapi randomizasyonu risk stratifikasyonu gözetilerek yapılmış ve standart riskli hastada tek başına sisp-

latinin yeterli olabileceği saptanırken yüksek risk grubunda karboplatin, sisplatin ve doksorubisin içeren protokollerle GSK oranı %53'ün üstüne çıkarılamamıştır (12, 13). Neoadjuvan kemoterapi savunucularının hareket noktaları; HBL'da kür şansının komplet rezeksiyona bağlı olması nedeniyle bu oranı preoperatif kemoterapi vererek arttırmak ve operasyonun daha az komplikasyonlu olmasına olanak sağlamaktadır. Diğer yandan bu yaklaşım mikrometastatik hastalığın kontrolünde de gecikmeyi önleyerek ve metastatik relaps riskini azaltarak avantaj sağlamaktadır (7). Ancak HBL'un neoadjuvan tedavisinde önemle üzerinde durulan nokta, preoperatif tedavinin 3-4 kürden daha uzun süre verilmesinin kemoterapi direncine neden olacağıdır. Amerikan ve Alman araştırma grupları ise primer tümör rezeksiyonunu takiben adjuvan kemoterapi uygulaması esasına dayanan tedavi protokolleri uygulamaktadırlar. COG'nun sisplatin ile nefrotoksitesitesi daha az olan diğer platinum derivativesi karboplatini karşılaştırdıkları çalışmalarında evre III ve IV hastalıkla karboplatinli kolda sonuçların daha kötü olduğu bildirilmektedir. Alman araştırmacıların kemoterapi şemalarında ifosfamidin eklenmesi yanıt oranlarında değişiklik yapmamıştır. Tümörün histopatolojik alt tipi tedavi planını etkilemektedir. Pür fetal histolojili, iyi diferansiye ve mitozun düşük olduğu ve komplet rezeke HBL'larda tek başına cerrahi tedavinin yeterli olabileceği görüşü mevcuttur (1-7).

Sisplatinin toksisitesini göz önünde bulunduran araştırmacılar doku koruyucu ajanlar (amifostin) veya yeni bir platinum derivativesi olan oksaliplatinli rejimler üzerinde çalışmaktadırlar (3).

Rekürren veya rezistan vakalarda yüksek doz siklofosfamid uygulamasının etkili olmadığı görülmüştür (16). Bu vakalarda bir topoizomeras I inhibitörü olan irinotekan umut vaad etmektedir. Ayrıca antianjiyojenik ajanlar ve suisid gen tedavileri üzerinde çalışmalar sürmektedir (3, 7, 17, 18).

Konvansiyonel kemoterapi ile cerrahi rezeksiyona olanak sağlanamayan tümörlerde hepatik arterden kemoterapi verilmesi, hepatik arter ligasyonu ve embolizasyonu gibi metodlar denenmektedir (1, 2).

Karaciğer tümörlerinin cerrahisinde sağ ve sol lobektomi, trisegmentektomi gibi yöntemler uygulanmaktadır (12, 14). Ortotopik karaciğer transplantasyonu da yaygın ve "unresectable" tümörü olan seçilmiş vakalarda total hepatektomiye takiben uygulanmaktadır (19). Konvansiyonel cerrahide olduğu gibi, kemoterapiye direnç gelişimini önlemek amacıyla transplantasyon karar ve uygulamasında geç kalınmamalıdır. Tümörün ekstrahepatik yayılımının, makroskopik venöz invazyonun veya kemoterapi sonrası uzak metastazların sebat ediyor olması transplantasyon için mutlak kontrendikasyon yaratmamakla birlikte rezidüel tümöre ek cerrahi girişim ihtiyacına neden olabilir. Kemoterapi sonrası transplantasyon uygulanan "unresectable" olgularda GSK oranları %80'lere ulaşmaktadır (20, 21). Transplantasyon sonrasında adjuvan kemoterapi uygulamasının radikal rezeksiyon yapılan hastalardan

farklı olması gerektiği konusunda kanıt yoktur. Bununla birlikte immunosupresif tedavi ile birlikte adjuvan kemoterapi uygulanımında immunosupresif ilaçların toksisitelerini arttıracak dikkate alınmalıdır (22-24).

Cerrahi rezeksiyon, kemoterapiye refrakter metastazların tedavisinde de uygulanmaktadır. Kemoterapi sonrası sebat eden akciğer metastazlarının çıkarımının yaşam avantajı sağladığı bildirilmektedir (7, 17).

Radyoterapinin HBL tedavisinde majör rolü olmamakla birlikte kemoterapiye yanıtız hastalarda veya palyasyon amaçlı denenebilirse de küçük çocuklardaki geç yan etkileri uygulanım alanını sınırlandırmaktadır (3, 7).

HBL'lu hastaların tümünde GSK 3 yıllık %60-70 olarak bildirilmektedir. Evre I-III olgularda bu oran %83-100 iken "unresectable" olgularda %50, uzak metastaz varlığında ise %10'a düşmektedir (2,3).

Hepatosellüler karsinomun kemoterapi ve radyoterapi duyarlılığı HBL'dan azdır. Bu nedenle tek küratif tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyon olup, bu şans da tanıda hastaların ancak %30'dan azı yakalayabilmektedir. HCC tedavi yönünde yüksek riskli HBL olguları gibi değerlendirilmelidir. Bu hastalarda HBV'ye yönelik olarak kullanılan interferon tedavisinin de kemoterapi şemasındaki fluoroprimitinlerin sitotoksik etkisini arttırdığı bildirilmektedir. HCC'da GSK oranlarında en önemli parametre komplet rezeksiyondur. "unresectable" olgularda 5 yıllık olaysız sağkalım %17'dir. HCC'un fibrolamellar varyantının rezektabilite şansının yüksek ve zemin karaciğer dokusunun non-sirotik olması nedeniyle prognoz yönünden daha iyi seyreden bir patolojik alt tip olduğu bildirilse de son zamanlarda diğer HCC'lardan farklı prognoza sahip olmadığı görüşü mevcuttur. HCC'da karaciğer transplantasyonu deneyimi sınırlıdır (1, 3, 7, 20-23).

Karaciğerin andiferansiye embriyonel sarkomunda kemoterapi seçimi yumuşak doku sarkomlarında etkili ajanlar kullanılarak yapılmalıdır (26, 27).

SIOPEL'in bünyesinde "unresectable" veya rekürren karaciğer tümörü nedeniyle transplantasyon uygulanacak hastaların dahil edileceği PLUTO (Pediatric Liver Unresectable Tumor Observatory) çok merkezli veri tabanı (<http://pluto.cineca.org>) pediatrik onkolog, hepatolog ve cerrahlara tedavi planlamasında yol gösterici olmaktadır (20, 24).

#### Prognostik faktörler

Tümörün komplet rezeksiyonu en önemli prognostik faktördür. Histopatolojik olarak pür fetal histolojili ve mitoz oranı düşük tümörlerin, DNA içeriği diploid tümörlerin ve AFP düzeyinin neoadjuvan kemoterapi ile hızlı düşüş göstermesinin iyi prognozu, 8 ve 20. kromozom kazanımı ve B-katenin mutasyonu varlığının ve tanıda düşük AFP düzeylerinin kötü prognozu gösterdiği rapor edilmektedir (1-7).

#### KAYNAKLAR

1. Emre S, McKenna GJ. Liver tumors in children. *Pediatr Transplantation* 2004;8:632-8.
2. Herzog CE, Andrassy RJ, Eftekhari F. Childhood cancer: Hepatoblastoma. *The Oncologist* 2000; 5: 445-53.
3. 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. PP 889-904.
4. Zimmermann A. Pediatric liver tumors and hepatic ontogenesis: common and distinctive pathways. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39:492-503.
5. Reynolds M. Current status of liver tumors in children. *Semin Pediatr Surg* 2001; 10: 140-5.
6. Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in children and adolescent. *Cancer* 2003;97:206-12.
7. Shafford EA, Pritchard J. Liver tumours. In: Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R, eds. *Paediatric Oncology*, 3rd edition, Arnold Publisher, 2004, New York. PP 448-68.
8. Apa H, Olukman Ö, Erbay E, ve ark. İnfantil hepatik hemanjiyoendotelyoma ile ilişkili Kasabach-Merritt sendromu: Bir vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46:291-4.
9. Sarı N, Yalçın B, Akyüz C, et al. Infantile hemangi-endothelioma with elevated serum alpha-fetoprotein. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23: 639-47.
10. Çorapçioğlu 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.
11. Çorapçioğlu F, Ekingen G, Sarper N, Güvenç BH. Immature gastric teratoma of childhood: A case report and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:292-294.
12. Schnater JM, Köhler SE, Lamers WH, et al. Where do we stand with hepatoblastoma? *Cancer* 2003; 98:668-78.
13. Perilongo G, Shafford E, Maibach R, et al. Risk adapted treatment for childhood hepatoblastoma: final report of the second study of International Society of Paediatric Oncology-SIOPEL 2. *Eur J Cancer* 2004; 40: 411-21.
14. 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.
15. Katzenstein HM, London WB, Douglass EC, et al. Treatment of unresectable and metastatic hepatoblastoma: A Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol* 2002; 20:3438-44.

16. Cacciavillano WD, Brugières L, Childs M, et al. Phase II study of high-dose cyclophosphamide in relapsing and resistant hepatoblastoma in children: a study from the SIOPEL group. *Eur J Cancer* 2004; 40:2274-9.
17. Perilongo G, Brown J, Shafford E, et al. Hepatoblastoma presenting with lung metastases. *Cancer* 2000; 89: 1845-53.
18. Palmer RD, Williams DM, et al. Dramatic response of multiply relapsed hepatoblastoma to irinotecan (CPT-11). *Med Pediatr Oncol* 2003;78-80.
19. Otte JB. Treatment of hepatoblastoma-role of surgery. In: Agaewal BR, Perilongo G, Wacker P, Eden T, eds. *SIOPEL Education Book*, 2006. PP 128-9.
20. Pimpalvar AP, Sharif K, Ramani P, et al. Strategy for hepatoblastoma management: Transplant vs. non-transplant surgery. *J Pediatr Surg* 2002; 37:240-5.
21. 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.
22. Srinivinsan P, MacCall J, Pritchard J. Orthotopic liver transplantation for unresectable hepatoblastoma. *Transplantation* 2002; 74:652-5.
23. Otte JB, de Ville de Goyet J, Reading R. Liver transplantation for hepatoblastoma: indication and contraindications in modern era.. *Ped Transplantataion* 2005; 9:557-65.
24. Otte JB, Meyers RL .Liver Transplantation. *J Pediatr Surg* 2006; 41:607-8.
25. Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, et al. Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the SIOPEL Study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:74-83.
26. Bisogno G, Pilz T, Perilongo G, et al. Undifferentiated sarcoma of the liver in childhood. *Cancer* 2002; 94:252-7.
27. Corapcioglu F, Sarper N, Demir H, et al. A child with undifferentiated sarcoma of the liver complicated with bronchobiliary fistula and detected by hepatobiliary scintigraphy. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21:427-433.