

# Karaciğerin primer malign tümörlerine genel bakış

Yaşar Nazlıgül<sup>1</sup>, Ali Uzunköy<sup>2</sup>

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı ve <sup>2</sup>Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Şanlıurfa

**Amaç:** Artan hepatit C enfeksiyonu, alkolizm ve obeziteye bağlı olarak karaciğerin primer malign tümörlerinin prevalansı giderek artmaktadır. Konuya ilişkin son literatürleri de inceleyerek primer hepatik maligniteler üzerine genel bir değerlendirme yapmayı amaçladık. **Ana bulgular:** Hepatosellüler karsinoma (HCC) ve kolanjiyosellüler karsinoma, primer malign hepatik tümörlerin en sık görülenleridir. HCC, kronik parankimal karaciğer hastalığı zemininde ortaya çıkar. Parsiyel hepatektomi ve transplantasyon gibi etkin tedaviler, ancak erken dönemde uygulanabilir. Bu nedenle risk grubunu oluşturan hastaların yakın takibi önemlidir. Fibrolameller karsinoma, normal karaciğerde de gelişebilmektedir. Kolanjiyosellüler karsinoma, bilier duktal hücrelerden köken alır; primer sklerozan kolanjit, clonorchiasis ve thorotrast başlıca risk faktörleridir. **Sonuç:** Primer karaciğer kanserleri için risk grubuna giren hastaların yakın takibi, erken teşhis ve etkin tedavilerin uygulanabilirliğini artırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Primer karaciğer maligniteleri, hepatosellüler karsinoma, kolanjiyosellüler karsinoma

## A general evaluation on primary hepatic malignities

**Objective:** The prevalences of primary hepatic malignities increase due to increasead hepatitis C infection, alcohol abuse and obesity. We examined recently published articles in order to prepare a review on primary hepatic malign tumors. **Main findings:** Hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma are the most common primary malignant tumors of the liver. HCC develops at patients with chronic parenchymal liver diseases. More efficient treatments such as resection and transplantation can be performed when HCC is diagnosed at an early stage. Therefore the following of the cases having risk factors for development of HCC is important. Fibrolameller carcinoma can also occur at individuals without predisposing hepatic disorders. Cholangiocellular carcinoma originates from biliary ductal epithelium. Primary sclerosing cholangitis, clonorchiasis and thorotrast are most common risk factors for cholangiocellular carcinoma. **Conclusion:** The closely follow-up of patients having the predisposing disorders for primary hepatic malignities can yield an increase in the rates of early diagnosis and curative treatment modalities.

Key words: Primary malignant tumors of the liver, hepatocellular carcinoma, cholangiocellular cancer

Genel Tıp Derg 2006;16(1):43-48

Karaciğerin malign tümörleri, primer (karaciğer dokusundan köken alan) ve sekonder (metastatik) olmak üzere iki grupta incelenir. Karaciğerin primer malign tümörleri hepatosit ve intrahepatik safra yolları epiteli ile mezenkimal dokulardan gelişir. Hepatosellüler karsinoma (HCC) ve kolanjiyosellüler karsinoma karaciğerin en sık gözlenen primer malign tümörleridir. Bu makalede dünyada en sık rastlanan habis neoplazmlar arasında 5. sırada bulunan HCC,

karaciğerin diğer primer malign tümörlerine göre biraz daha ayrıntılı anlatılmıştır. Tedaviler, birkaç cümle ile özet olarak verilmiştir.

## Hepatosellüler karsinoma

Hepatositlerden köken alan HCC, karaciğerin en sık gözlenen primer malign tümürüdür. Tüm maligniteler içinde görülme sıklığı % 2'dir. Prevalansı 100,000'de 4 olarak bildirilmiştir. Kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişir. İnsidansı yaşla artar. Erkek cinsiyette daha fazladır. İnsidansı, Doğu ve Güneydoğu Asya ve Sub-Saharan Afrika'da yüksek, Kuzey ve Batı Avrupa ile Amerika'da düşüktür (1).

Yazışma adresi: Dr.Yaşar Nazlıgül, Veysel Karani Mh Selimiye Cad 12. Sk Ak Ap. Daire 9, Şanlıurfa.

e-posta: nazliguly@yahoo.com

## Etyolojik faktörler

*Siroz.* Siroz etyolojisine bakılmaksızın bizatihi bir prekanseröz lezyondur. Sirozlu hastalarda yıllık HCC gelişim insidansı % 3.4 bulunmuştur (2). Ökten ve arkadaşları (3), HCC vakalarının % 92.4'ünde siroz teşhis etmişlerdir.

*Hepatit B virüsü (HBV).* Kronik HBV enfeksiyonu HCC için iyi bilinen bir faktördür. Yıllık HCC sıklığı asemptomatik HBV taşıyıcılarında % 0.1 iken, kronik hepatit B'lilerde % 1, sirozlularda % 3-10'dur (4).

*HBV'ye delta virüsünün eklenmesi,* HCC'nin hem daha erken, hem de daha sık gelişmesine neden olmaktadır (5,6).

*Hepatit C virüsü (HCV).* HCV bağlı HCC, vakaların çoğunda siroz zemininde ortaya çıkar. Enfeksiyonun başlangıcından itibaren en az 10 yıl gerektirir (7).

*HCV/HBV koenfeksiyonu.* Bu durumun HCC riskini virüslerin tek başlarına bulunmasına göre 2-6 kat artırdığı bildirilmiştir (8).

*Alkol.* Batı toplumunda HCC'nin en sık nedenidir. Siroz geliştikten sonra alkolün kesilmesi ile HCC riski azalmaz. Ayrıca, HCC gelişmesi için mutlaka sirozun bulunması gerekmez (9).

*Aflatoksin B1.* Aflatoksin, *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus parasiticus* küf mantarlarınca üretilir. Bu mantarlar kötü şartlarda depolanan fıstık, fındık vb. gıda maddelerini kontamine eder. Aflatoksin B1'in toksik metaboliti aflatoxin B1-8,9-epoxide, p53 tümör süpressör genin 249 nolu kodonunda mutasyona neden olur (7,10,11). Afrika'nın bazı bölgelerinde ve Qidong-Çin'de HCC gelişiminde HBV ile ko-faktör olarak etkili olduğu bilinmektedir (7,11).

*Hereditör hemakromatozis.* HCC için iyi bilinen risk faktörlerindedir. Demir birikimi olan diğer hastalıklarda da HCC riski artmıştır (12). Siroz geliştikten sonra yapılacak flebotomiler HCC oluşumunu engellemez.

*Alfa-1 antitripsin eksikliği.* Otozomal resesif geçişli bu hereditör hastalıkta, hepatosit endoplazmik retikülümünde  $\alpha$ -1 antitripsin proteini birikimine bağlı olarak karaciğer hasarı ortaya çıkar. HCC'nin siroz ve hepatosellüler displazi üzerinden geliştiği düşünülmektedir (7).

*Wilson hastalığı.* Otozomal resesif geçişli bu hereditör hastalıkta karaciğer hücrelerinde biriken bakır sitoplazmik hasar ve sonunda siroza götürür (13,14).

*Nonalkolik steatohepatit.* Nonalkolik steatohepatit obez bireylerde ve tip 2 diabetik hastalarda aminotransferaz yüksekliklerinin başlıca sebeplerindedir. Steatoz, nekroinflamasyon ve fibrozisle karakterizedir. Son dönem karaciğer hastalığı ve HCC'ye ilerleyebilir (15).

*Hereditör tirozinemi tip 1.* HCC, bu hastalıktan muzdarip çocuklarda sık görülen bir komplikasyondur.

*Glikojen depo hastalığı tip 1.* Sıklıkla hepatik adenoma nedenidir. Nadir de olsa HCC ortaya çıkabilir (7).

Otoimmün karaciğer hastalıklarına bağlı sirozlarda HCC, diğer sirozlardan daha seyrektr.

## Klinik özellikleri

*Asemptomatik* olabilir. Altta yatan karaciğer hastalığına ilişkin semptomlar dışında hastanın herhangi bir şikayeti olmayabilir. Bazen kompanze sirozlu bir hastada *asit, ansefalopati, sarılık veya varis kanaması* gibi dekompanzasyon bulguları gösterebilir. Bazı hastalar hafif veya orta derecede *ağrı, kilo kaybı, erken doyma* tanımlar; *kitle* palpe edilebilir. Diğer sık olmayan semptomlar aşağıda verilmiştir.

Kosta ve vertebra metastazlarına bağlı olarak *kemik ağrıları* husule gelebilir.

Tümörün intraperitoneal rüptürüne bağlı olarak gelişen *hemoperitoneum, akut karın sendromu* şeklinde ortaya çıkabilir.

Tümör merkezinin nekrozu, *ateş ve lökositoz*a neden olabilir.

Hipoglisemi, eritrositoz, hiperkalsemi, şiddetli ve sulu diyare, daha seyrek olarak hipertiroidizm, psödoporfiria *paraneoplastik sendrom* olarak karşımıza çıkabilir.

## Serolojik markırlar

*Alfa fütöproteini* bir glikoprotein olup fütusun "yolk sac" hücreleri, gastrointestinal kanal ve karaciğer tarafından üretilir. Fötal hayatın majör serum

proteinidir. Gebeliğin 12. ve 16. haftaları arasında maksimuma ulaşır. Doğumdan sonra serum düzeyleri hızla düşer, 10. haftadan sonra erişkin normal değeri olan 20 ng/ml'ye iner. Hepatoma ve hepatoblastomanın yanısıra kronik aktif hepatit, siroz, nonseminomatöz testis tümörleri ve over kanserlerinde de serum düzeyleri artabilir.

*Glypican-3, hepatoma spesifik gamma-glutamil transferaz, des-gamma karboksiprotrombin* HCC teşhisinde kullanılan diğer tümör markırlarıdır. Alfa fötöproteine birlikte bakılmaları markır pozitif hasta sayısını artırır (16-18).

## Görüntüleme

**Ultrason.** Son dönem karaciğer hastalığında sensitivitesi % 50 civarındadır. Soliter 3 cm'nin altındaki lezyonlar genellikle hafifçe hipoeoik, büyük ve multifokal lezyonlar ise çoğunlukla hiperekoiktirler. Bazı tümörler, hipoeoik halo olarak görülen fibröz kapsüle sahiptir. Doppler US ile arteriovenöz şant görülebilir. Renkli Doppler peritümöral ince damar ağını gösterebilir. Büyük venlerde tümör trombusu görülebilir (7,18).

**Bilgisayarlı tomografi (BT).** Küçük HCC nodülleri izodenstirler, eski teknoloji BT ile ortaya çıkarılmaları güçlük arz eder. Helikal BT, konvansiyonel yöntemle oranla % 30-40 daha çok tümör nodülünü ortaya çıkarılabilmektedir. Helikal BT ile kontrastlanmanın arteriyel fazında da görüntü alınabilir. Çoğu HCC, kontrastlanmanın arteriyel fazında hiperdenstir. (19).

**Lipiodol BT.** Hepatik arter içerisine verilen lipiodol kansersiz karaciğer dokusunda çabuk temizlerken HCC nodüllerinde günler-haftalar boyu kalır. Lipiodol enjeksiyonundan 1-4 hafta sonra BT çekilerek değerlendirme yapılır. Karaciğer transplantasyonu adayı 40 hastada yapılan bir çalışmada lezyonların % 58'ini gösterirken % 3 yalancı pozitif sonuç vermiştir (20).

**Magnetik rezonans görüntüleme (MRG).** Karaciğerin gadolinium ile multifaz (dinamik) görüntülemesi, dinamik helikal BT'den üstündür (19,21).

**Anjiyografi, BT arteriyografi ve BT arteriportografi.** İnvaziv yöntemlerdir. Helikal BT ve gadoliniumlu MRG anjiyografinin kullanıma girmesi ile önemini yitirmiştir.

## Perkütan biyopsi

Kanama ve iğne traktüsü boyunca tümör yayılımı gibi komplikasyonları vardır (22,23). Komplikasyonları azaltmak için ince (22 gauge) iğne aspirasyonları tercih edilmektedir.

## Tedavi

Soliter nodüllü ve karaciğer rezervi iyi (sirotik olmayan veya Child-Pough evre A sirotik) hastalarda ilk seçilecek tedavi cerrahi rezeksiyondur. Karaciğer transplantasyonu, 5 santimetreden küçük tek nodülü veya çapları  $\leq 3$  cm olmak şartıyla 3'e kadar nodülü olan Child-Pough evre B ve C hastalara önerilmektedir. Rezeksiyon ve transplantasyonun yapılamadığı küçük (genellikle  $< 5$  cm) tümörlerde etanol enjeksiyonu veya "radiofrequency ablation" gibi perkütan tedaviler tercih edilir (24,25). Cerrahi ve perkütan tedavilerin uygulanmadığı karaciğer rezervi iyi (Child A), damar veya kapsül tutulumu olmayan multifokal veya büyük tümörlü hastalarda transarteriyel kemoembolizasyon yapılabilir. Sistemik kemoterapinin etkinliği sınırlıdır. Hormonal tedavinin antitümöral etkisi yoktur (25). İmmunoterapi henüz rutin kullanıma girmemiştir.

## Fibrolameller karsinoma (Fibrolameller HCC)

Fibrolameller karsinoma, non-sirotik gençlerde (5-35 yaş) ortaya çıkar. Cinsiyet ayrımı yapmaz. Kitle ve karın ağrısı semptomlarıdır.

Serum alfa-fötöprotein normaldir. Psödohiperparatiroidizme bağlı olarak serum kalsiyum seviyeleri yükselmiş olabilir. Görüntüleme yöntemleri ile fibrolameller karsinomaların % 33-40'ında kalsifikasyon tespit edilir. Daha düşük oranlarda karaciğerin diğer primer malign tümörlerinde, nadiren fokal nodüler hiperplazide de kalsifikasyon görülebilir. BT ve MRG ile septalı stellat skar görülebilir, ancak fokal nodüler hiperplaziden ayırt etmeye yetmez (26,27). Histopatolojik inceleme fibrolameller karsinoma için karakteristiktir; fibröz bantlarla ayrılmış eozinofilik neoplastik hepatosit kümeleri görülür. Rezektabilite oranı ve rezeksiyon sonrası sürvi klasik HCC'den daha fazladır, ancak ileri evrelerde farklılık görülmez (26-28).

## Hepatoblastoma

Çocukluk çağının malign karaciğer tümörüdür. Erişkinlerde nadiren görülür. Progresif karın şişliği, karın ağrısı, iştahsızlık, gelişme geriliği, ateş ve nadiren sarılık semptomlarıdır. Serum AFP bariz olarak artar. Tümör hücrelerinin ektopik olarak gonodotropin salgılamasına bağlı izoseksüel prekositelye neden olabilir (29).

## İntrahepatik kolanjiyokarsinoma

Primer sklerozan kolanjit, clonorchiasis, thorotrast, fibrokistik hastalıklar ve anabolizan steroidler risk faktörleridir (1,30,31).

Sarılık kolanjiokarsinomanın en sık bulgularından olmakla birlikte, intrahepatik lokalizasyonda görülmeyebilir. Alkalen fosfataz, gamma glutamil transpeptidaz, bilirübin yüksekliği laboratuvar bulguları arasında sayılabilir. Serum tümör markırlarından karsinoembriyjenik antijen, CA 19-9 ve CA-125 yükselebilir. Görüntüleme yöntemleri ile tümör kitlesi ve/veya vasküler tutulum gösterilebilir. Magnetik rezonans kolanjiyografi, magnetik rezonans anjiyografi kolanjiokarsinomada günümüzün noninvaziv görüntüleme yöntemleridir (31,32).

Uygun vakalarda cerrahi rezeksiyon, ilk seçenek tedavidir. Vakaların tümüne yakınında, erken nüks görüldüğünden transplantasyon yapılmaz. Ancak, primer sklerozan kolanjitli hastalarda profilaktik amaçlı düşünülebilir (33).

## Kombine hepatosellüler kolanjiyokarsinoma

Zeminde siroz bulunabilir veya bulunmayabilir. Klinik özellikleri hepatosellüler karsinomaya benzer. Histopatolojisinde kolanjiyokarsinoma ve HCC özelliklerini taşıyan iki tip hücre ihtiva eder (18).

## Epiteloid hemanjiyoendotelyoma

Vasküler bir tümör olan epiteloid hemanjiyoendotelyomada klinik tablo tam semptomsuzluktan karaciğer yetmezliğine kadar değişir. Özofagus varisi görülebilir.

Davranışı hemanjiyom ile anjiyosarkom arasında olup "low-grade" malignitelerdendir. Fakat bazı vakalarda hızlı seyir gösterebilir.

Görüntüleme yöntemleri ile diğer primer ve sekonder malignitelerden ayırımı zordur. Kesin teşhis için laparotomi ve açık biyopsi gerekebilir. Histokimyasal yöntemlerle tümör hücrelerinde faktör VIII ilişkili antijen, CD31 ve CD34 markırlarının gösterilmesi teşhisi kesinleştirir (34).

Rezeksiyon veya transplantasyon tercih edilen tedavi yöntemleridir (34).

## Anjiyosarkoma (Hemanjiyoendotelyoma)

Nadir görülen malign vasküler tümörlerin en yaygın olanıdır. En sık kalp, karaciğer ve meme dokusunda yerleşir. Vinil klorid, arsenik, thoratrast ve anabolik steroidlerle ilişkilidir. Nörofibrinomatosisin komplikasyonu olarak da ortaya çıkabilir.

Yaşlı popülasyonda görülür. Hastalar karın ağrısı ve sağ üst kadranda palpabl kitle ile gelirler. Hastalığın seyrinde hepatosellüler yetmezlik, kaşeksi, hemorajik asit ortaya çıkar.

Tümör hücrelerinin faktör VIII ilişkili antijen, CD31 ve CD34 gibi vasküler belirteçlerle boyanması tipiktir (35). US ve BT ile tek veya çok sayıda nodüller görülür.

## Biliyer kistadenokarsinoma

Nadir görülür. Görüntüleme yöntemlerinde benign kistik lezyonlarla karışabilir (36).

## İndiferansiye sarkoma

Primer karaciğer sarkomu oldukça nadirdir. Karaciğerde sarkom tespit edilince, komşu dokulardan metastaz olmadığı kesinleştirilmelidir. Genellikle çocuklarda ortaya çıkar (37).

## Sonuç

Hepatosellüler karsinomanın etiyolojisinde yer alan ve ülkemiz için önemli bir sorun olan viral hepatitlerin ve alkolizmin, aşılama ve eğitim gibi önlemlerle önlenmesi, karaciğerin primer malignitelerinin insidansında azalmaya neden olacaktır. Primer hepatik kanser gelişimi için risk taşıyan hasta gruplarının yakın takibi, tümörün küratif tedavilerin uygulanabileceği erken dönemlerde teşhisini sağlayacaktır.

## Kaynaklar

1. Srivatanakul P, Sriplung H, Deerasamee S. Epidemiology of liver cancer: An overview. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004;5:118-25.
2. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;126:1005-14.
3. Ökten A, Demir K, Kaymakoğlu S, Özdil S, Dinçer D, Durakoğlu Z ve ark. Karaciğer sirozunda hepatosellüler karsinoma sıklığı ve etiyolojisi. *Güncel Gastroenteroloji* 2001;5:293-7.
4. Chu CM. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15 Suppl: E25-30.
5. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep) Gut 2000;46:420-6.
6. Verme G, Brunetto MR, Oliveri F, Baldi M, Forzani B, Piantino P, et al. Role of hepatitis delta virus infection in hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1991; 36:1134-6.
7. Bailey MA, Brunt EM. Hepatocellular carcinoma: Predisposing conditions and precursor lesions. *Gastroenterol Clin N Am* 2002;31:641-62.
8. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
9. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S87-96.
10. Karakılıç AZ, Zerim M, Arslan O, Nazlıgül Y, Vural H. Effects of vitamin C and E on liver enzymes and biochemical parameters of rabbits exposed to aflatoxin B1. *Vet Human Toxicol* 2004;46:190-2.
11. Kew MC. Synergistic interaction between aflatoxin B1 and hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis. *Liver Int* 2003;23:405-9.
12. Kowdley KV. Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S79-86.
13. Polio J, Enriquez RE, Chow A, Wood WM, Atterbury CE. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. Case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:220-4.
14. Cheng WS, Govindarajan S, Redeker AG. Hepatocellular carcinoma in a case of Wilson's disease. *Liver* 1992;12:42-5.
15. Jansen PL. Non-alcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1079-85.
16. Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E, et al. Glypican-3: A novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2003;125:89-97.
17. Cui R, He J, Zhang F, Wang B, Ding H, Shen H, et al. Diagnostic value of protein induced by vitamin K absence (PIVKAII) and hepatoma-specific band of serum gamma-glutamyl transferase (GGTII) as hepatocellular carcinoma markers complementary to  $\alpha$ -fetoprotein. *Br J Cancer* 2003;88:1878-82.
18. Okuda K. Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000;32(Suppl. 1):225-237.
19. Coakley FV, Schwartz H. Imaging of hepatocellular carcinoma: A practical approach. *Semin Oncol* 2001;28:460-73.
20. Spereafico C, Marchiano A, Mazzaferro V, Frigerio LF, Regalia E, Lanocita R, et al. Hepatocellular carcinoma in patients who undergo liver transplantation: Sensitivity of CT with iodized oil. *Radiology* 1997;203:457-60.
21. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: An explant correlation. *Hepatology* 2003;38:1034-42.
22. Navarro F, Taourel P, Michel J, Perney P, Fabre JM, Blanc F, et al. Diaphragmatic and subcutaneous seeding of hepatocellular carcinoma following fine-needle aspiration biopsy. *Liver* 1998;18:251-4.
23. Goletti O, Chiarugi M, Bucciante P, Macchiarini P. Subcutaneous implantation of liver metastasis after fine needle biopsy. *Eur J Surg Oncol* 1992;18:636-7.
24. Schwartz JM, Ham JM. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003;6:465-72.
25. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-17.
26. Yamaguchi R, Tajika T, Kanda H, Nakanishi K, Kawanishi J. Fibrolamellar carcinoma of the liver. *Hepatogastroenterol* 1999;46:1706-9.
27. Caseiro-Alves F, Zins M, Mahfouz AE, Rahmouni A, Vilgrain V, Menu Y, et al. Calcification in focal nodular hyperplasia: a new problem for differentiation from fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1996;198:889-92.
28. Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, Ortega JA, Qu W, Douglas E, et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in children and adolescents. *Cancer* 2003;97:2006-12.
29. Navarro C, Corretger JM, Sancho A, Rovira J, Morales L. Paraneoplastic precocious puberty. Report of a new case with hepatoblastoma and review of the literature. *Cancer* 1985;56:1725-9.
30. Zhu AX, Lauwers GY, Tanabe KK. Cholangiocarcinoma in association with Thorotrast exposure. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004;11:430-3.
31. Acalovschi M, Acalovschi M. Cholangiocarcinoma: risk factors, diagnosis and management. *Rom J Intern Med* 2004;42:41-58.
32. Gores GJ. Cholangiocarcinoma: current concepts and insights. *Hepatology* 2003;37:961-9.
33. Hanack U, Lorf TH, Binder L, Braun F, Oestmann JW, Sattler B, et al. Surgical Treatment of Cholangiocellular Carcinoma. *Swiss Surgery* 1999;3:111-5.
34. Akça S, Süleymanlar İ, Dinçer D, Demirbaş A, Gelen T, Gürkan A, et al. Hepatic epitheloid hemangioendothelioma treated with orthotopic liver transplantation: A case report. *Turk J Gastroenterol* 2002;13:221-5.
35. Kirschsteina T, Aeberlib D, Zimmermann A, Uhla W, Büchlera MW. Metastatic angiosarcoma of the liver

preoperatively presenting as giant hemangioma digestion  
2000;62:280-3.

36. Kubota E, Katsumi K, Lida M, Kishimoto A, Ban Y, Nakata K, et al. Biliary cystadenocarcinoma followed up as benign cystadenoma for 10 years. J Gastroenterol 2003;38:278-82.

37. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system.  
11<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2002.