

Il carcinoma epatico fibrolamellare.

Considerazioni chirurgiche attuali



Ann. Ital. Chir., 2007; 78: 53-58

Francesco Meriggi, Eugenio Forni



Università di Pavia, Clinica Chirurgica I, (Direttore: Prof. E. Forni).
Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Unità di Chirurgia Epato-Biliare.

Surgical therapy of hepatic fibrolamellar carcinoma

Hepatic fibrolamellar carcinoma (FLC) is an uncommon tumour that differs from hepatocellular carcinoma (HCC) in demographics, condition of the affected liver, tumour markers, and prognosis.

FLC characteristically manifests as a large hepatic mass in adolescents or young adults with female predominance (mean age 23 years). Cirrhosis, elevated alpha-fetoprotein levels, and risk factors for HCC such as viral hepatitis are typically absent. FLC is usually associated with serum tumour markers such as vitamin B₁₂ binding protein, and neurotensin.

FLC is characterized pathologically by cords of tumour cells surrounded by abundant collagenous fibrous tissue arranged in a parallel or lamellar distribution. FLC usually appears on radiologic images as a lobulated heterogeneous mass with a central scar in an otherwise normal liver.

The clinical presentation of patients with FLC is variable. These patients commonly have pain, and palpable right upper quadrant abdominal mass. An uncommon presenting sign is gynaecomastia in men.

Use of percutaneous biopsy (FNAB) is beneficial if there is diagnostic uncertainty about the radiologic diagnosis (US, CT, MRI).

Although FLC is frequently recurrent, patients have a better prognosis than those with HCC, and aggressive surgical liver resection with extended lymphadenectomy or liver transplantation may be indicated.

The presence of advanced-stage disease, direct invasion of adjacent organs, lymphadenopathy, or limited metastasis does not preclude attempts at curative resection. In inoperable cases, the patient may benefit from chemotherapy, permitting in up to 50% of these cases a curative resection.

The case is reported of a 18-year-old man with a bilateral gynaecomastia secondary to an unknown hepatic fibrolamellar carcinoma producing oestrogens.

Serum alpha-fetoprotein was negative; des-γ-carboxy prothrombin (DCP) level was elevated. CT scan and MRI showed a solid hepatic tumour (Ø 10 cm) without evidence of extrahepatic spreading. By a needle biopsy a fibrolamellar carcinoma was diagnosed.

On March 1995 a right hemihepatectomy was performed. The postoperative course was uneventful and the patient recovered.

Specimen's histologic examination confirmed the preoperative diagnosis. Intracellular (hepatocytes) oestrogens were found, but oestrogen and androgen receptors were negative.

After surgery DCP and oestradiol levels rapidly decreased and gynaecomastia disappeared. A follow-up program was established.

On April 2000 a probable recurrence within the caudate lobe was discovered by a liver CT scan without evidence of extrahepatic spreading. Tumour markers, FNAB, and bone scintigraphy were negative.

On July 2000 the patient underwent second look laparotomy. Only a coeliac lymphadenopathy was found and a lymphadenectomy performed. Specimen's histologic examination showed a metastatic lymph nodal disease (FLC). The postoperative course was uneventful and the patient recovered. He is currently alive without evidence of recurrence 5 years after the second operation.

KEY WORDS: Hepatic fibrolamellar carcinoma, Surgical therapy.

Pervenuto in Redazione Febbraio 2006. Accettato per la pubblicazione
Settembre 2006.

Per corrispondenza: Prof. Francesco Meriggi, Viale Libertà 35, 27100
Pavia (e-mail: f.meriggi@smatteo.pv.it).

Introduzione

Il carcinoma epatico fibrolamellare (FLC) ^{1,2,3,4} è una neoplasia piuttosto rara, che riveste un particolare interesse chirurgico per il peculiare quadro clinico (giovane età dei pazienti; lesione unica; assenza di epatopatia cronica), gli inusuali markers tumorali, la prognosi relativamente buona per la lenta evolutività biologica del tumore (sopravvivenza media senza alcuna terapia = 32 mesi vs 6 mesi per HCC; sopravvivenza mediana nei casi non resecabili e con metastasi = 57 mesi vs 14 mesi per HCC) ^{5,6,7,8}. La recidiva, tuttavia, è frequente ⁹.

Descritto da H.A. Edmondson nel 1956 ^{10,11}, il FLC rappresenta l'1-9% di tutti i tumori maligni primitivi epatici ^{9,12}. Sotto i 20 anni di età, però, la sua incidenza è del 30% ¹³ ed alcuni Autori sostengono che nei pazienti con età ≤ 18 anni ai fini della prognosi e della sopravvivenza è più importante lo stadio di gravità della malattia che il tipo istologico ^{14,15}.

Solitamente, il carcinoma fibrolamellare insorge in giovani adulti (età media 23 a.) con prevalenza per il sesso femminile (51,5%) e la razza bianca (85,3%). È raramente correlato con un'infezione HBV o HCV (< 10-20%), una cirrosi (< 10%) o un'assunzione impropria di steroidi ^{9,12,16,17,18}.

In oriente è piuttosto raro. Di fatti, nel periodo 1984-2002 in Giappone ne sono stati riportati 19 casi (età media 30,4 a.; M:F = 2,2:1) a fronte di circa 200 casi registrati in occidente ^{9,19}.

Leziopatogenesi del carcinoma epatico fibrolamellare è ancora controversa così che alcuni Autori lo ritengono una entità tumorale a sé stante, mentre altri ne ipotizzano l'origine da un'iperplasia nodulare focale (FNH) o da un epatocarcinoma (HCC) ^{4,12,13,20,21,22,23,24,25,26,27,28}.

Come già dimostrato per l'HCC, anche per il carcinoma epatico fibrolamellare le modificazioni fisiologiche (ormonali, epatiche, ecc.) proprie di un organismo gravidico potrebbero favorire l'insorgenza e la progressione della neoplasia ^{8,29}.

Le transaminasi e la fosfatasi alcalina sieriche possono presentare valori moderatamente elevati ^{8,9,12}. L'alfafetoproteina (α-FP) è quasi sempre negativa (positiva = 10%) ¹². Al contrario, è tipica la positività di due particolari markers tumorali, la neurotensina ^{13,30} ed una proteina serica altamente legante la vitamina B₁₂ ^{9,12,31}. Talora, possono essere alterati i valori del CEA o del CA125 ^{12,19}. La sintomatologia può avere una durata variabile (10 gg - 40 mesi) ed è prevalentemente caratterizzata da dolore addominale, senso di ripienezza e massa addominale (Ø 8-20 cm) ^{8,9,12}.

Sono state descritte sindromi paraneoplastiche disendocrine. Tra queste, l'iperestrinismo secondario con ginecomastia nel maschio ^{9,32,33}.

Il tumore può complicarsi con rottura spontanea ed emoperitoneo; ostruzione biliare; emobilia; infiltrazione (< 5%) della vena porta o delle vene sovraepatiche; metastasi a linfonodi (50-70% vs 2,2% nell'HCC), fegato,

diaframma, polmone, mediastino, peritoneo. I linfonodi interessati sono quelli loco-regionali, para-aortici ed iliaci ^{4,8,9,19,34,35}.

Come per tutte le lesioni epatiche focali, la diagnosi preoperatoria è soprattutto strumentale (ecografia, angio-TC, RMN, arteriografia, scintigrafia epatica con gallio o tecnezio) ed istologica (FNAB) ^{8,9,12,34,36,37}.

La massa tumorale, talora pedunculata (20%), presenta setti fibrosi ed è ben demarcata nonostante l'assenza di una capsula vera e propria ^{9,12}. Da ricordare il riscontro di una cicatrice centrale (25%) ^{9,12}, conseguente a fenomeni di fibrosi e di necrosi ischemica ¹². Essa è simile a quella presente nell'iperplasia nodulare focale, che è dovuta, però, ad un'anomalia vascolare ¹². Possono essere presenti, pure, calcificazioni centrali, stellate o nodulari (35-55% vs 11% nell'HCC) ^{4,8,9,12,38}. Istologicamente ^{6,8,9,18}, il tumore è costituito da grandi cellule poligonali (epatociti), che presentano nuclei pleomorfi ed abbondante citoplasma eosinofilo, reso granuloso dalla presenza di inclusi pallidi o jalini. Le cellule sono disposte a formare lamine, cordoni, trabecole o pseudoacini ghiandolari separati da stroma fibroso disposto in lamelle parallele e concentriche. Talora, la struttura istologica può evocare erroneamente un angioma od una iperplasia nodulare focale ⁸.

La diagnosi differenziale deve essere posta con l'adenoma, l'iperplasia nodulare focale, l'epatocarcinoma sclerosante (età > 60 a.), l'emangioma gigante calcifico, il colangiocarcinoma intraepatico, le metastasi ipervascolarizzate ^{4,8,9,12}.

Quando possibile, la terapia elettiva è exeretica parziale (resezione epatica) o totale (trapianto di fegato) ^{9,12,19}.

Caso clinico

Paziente di 18 anni, sesso maschile, proveniente dal sud Italia.

Ricoverato (1995) presso la Clinica Chirurgica I dell'Università di Pavia in quanto da tre mesi lamenta ginecomastia bilaterale con mastodinia.

Primi accertamenti ecografici, eseguiti altrove, hanno riscontrato la presenza di una lesione focale epatica di sospetta natura angiomatosa.

All'esame clinico, lo sviluppo somatico è regolare. A carico delle mammelle è obiettivabile ginecomastia.

È assente un'epatopatia. I markers virali dell'epatite B e C sono negativi e gli esami ematochimici della funzionalità epatica sono nella norma. Nell'ipotesi di una sindrome disendocrina a bersaglio mammario, ne viene indagata la genesi gonadica od extragonadica.

Gli accertamenti diagnostici rivolti ai testicoli (ecografia; dosaggio HCG plasmatica) ed all'ipofisi (TC cranio) sono negativi. I dosaggi ormonali ematici a carico di ipofisi, testicolo e surrene dimostrano un notevole aumento del 17β-estradiolo (305 pg/ml). Ritenendo di essere in presenza di un iperestrinismo secondario, ven-

gono approfonditi gli accertamenti strumentali (ecografia, TC, RMN) a carico di polmone, surrene, rene e fegato. Risulta esclusivamente una voluminosa neoformazione a carico del lobo destro del fegato. Tale lesione focale epatica è ipo-iperogena all'ecografia ed ipo-iperdensa alla TC con aree interne di necrosi, suggerendo una diagnosi di malignità (Fig. 1). Non sono riscontrabili localizzazioni extraepatiche. Pure la RMN conferma la presenza di una singola lesione neoplastica epatica, iperintensa in T₂. Lo studio radiologico del tubo digerente è negativo.

Il dosaggio dei markers neoplastici evidenzia valori di α -FP e CEA nella norma. La decarbossiprotrombina (DCP) è notevolmente aumentata (162 ng/ml). Un'ago-biopsia epatica permette di definire la diagnosi di carcinoma epatico fibrolamellare.

Nel mese di marzo 1995 viene eseguita un'emiepatectomia destra (segm. V, VI, VII, VIII) con linfadenectomia del peduncolo epatico. Il decorso postoperatorio è regolare ed il paziente viene dimesso clinicamente guarito in 12^a giornata.

L'esame istopatologico definitivo conferma la diagnosi di carcinoma epatico fibrolamellare. I linfonodi epatici sono indenni da metastasi. La ricerca dei recettori ormonali per gli estrogeni (ER) e gli androgeni (AR) nel pezzo di exeresi è negativa. È, comunque, dimostrata la sintesi intracellulare di 17 β -estradiolo da parte degli epatociti neoplastici. Infatti, incubando tessuto neoplastico con substrati androgenici marcati con trizio (deidroepiandrosterone solfato e deidroepiandrosterone), si verifica la loro conversione in estrogeni (estrone ed estradiolo) mediante tecnica di diluizione isotopica inversa con cristallizzazione ad attività specifica costante.

Due mesi dopo l'intervento la ginecomastia è regredita ed i valori ematici del 17 β -estradiolo (69 pg/ml) e della DCP (15 ng/ml) si normalizzano.

Il paziente, sottoposto a regolare follow-up strumentale

(ecografia, TC), resta in buona salute e libero da malattia fino all'aprile 2000, allorché la TC di controllo riscontra una sospetta recidiva tumorale epatica a carico del lobo caudato (Fig. 2).

La funzionalità epatica è nella norma come i markers neoplastici (α -FP, CEA). La scintigrafia ossea è negativa e la TC non evidenzia localizzazioni extraepatiche. L'ago-biopsia epatica non è dirimente ai fini diagnostici.

Nel luglio 2000 si procede ad intervento chirurgico esplorativo con intento resettivo epatico³⁹. Di fatto, si riscontra una linfadenopatia celiaca e si procede, quindi, a linfadenectomia. L'esame istopatologico documenta linfadenopatia metastatica da carcinoma fibrolamellare epatico.

Il decorso postoperatorio è del tutto regolare. Il paziente, dimesso clinicamente guarito in 9^a giornata, è tuttora vivente e libero da malattia.

Commento

Il caso clinico riportato di carcinoma epatico fibrolamellare è tipico per la giovane età del paziente, la negatività dei markers virali (VHB e C) e dell' α -FP. L'erronea diagnosi ecografica iniziale può essere spiegata ricordando che la struttura istopatologica del FLC può evocare una neoformazione benigna ipervascolarizzata (angioma) o con calcificazioni e cicatrice centrale (iperplasia nodulare focale).

La DCP^{40,41,42,43} è una proteina anomala rilasciata dall'epatocita normale, in caso di ipovitaminosi K, e dall'epatocita neoplastico. I suoi valori non si modificano in concomitanza di un'epatopatia cronica. La determinazione della DCP sembra costituire un valido ausilio nella diagnosi di epatocarcinoma. Di fatti, se si abbina la sua ricerca a quella dell' α -FP, la correttezza diagnostica di un HCC aumenta considerevolmente



Fig. 1: Tomografia computerizzata (1995). A carico del lobo destro del fegato è dimostrata la presenza di una grossa lesione neoplastica.



Fig. 2: Tomografia computerizzata (2000). Si dimostra la presenza di una lesione focale con necrosi centrale apparentemente a carico del lobo caudato del fegato (sospetta recidiva di carcinoma epatico fibrolamellare).

(>80%), essendo la DCP positiva in circa la metà dei pazienti α -FP negativi. Benché il carcinoma epatico fibrolamellare presenti solitamente positività per due markers inusuali quali la neurotensina ed una proteina serica altamente legante la vitamina B₁₂, come da noi osservato anche il dosaggio della DCP potrebbe essere utile ai fini diagnostici.

In letteratura sono state riportate varie sindromi paraneoplastiche associate alla presenza di un HCC (eritrocitosi, ipoglicemia, iperlipidemia, ipercalcemia)⁴.

L'osservazione di un carcinoma epatico fibrolamellare secernente estrogeni è estremamente interessante e rara in quanto che il sesso prevalente dei pazienti è femminile ed è, quindi, difficile cogliere le stigmate di un iperestrinismo. In letteratura sono stati descritti due casi di FLC in cui l'indagine immunoistochimica ha dimostrato la presenza dell'enzima P450 aromatasi negli epatociti tumorali. L'aromatasi presiede alla trasformazione dei C₁₉ steroidi in estrogeni (estrone, 17 β -estradiolo). La sua sintesi è codificata dal gene CYP 19 che, in condizioni normali, è espresso negli epatociti di fegato fetale ed è assente in quelli di fegato adulto^{9,13,44}. Nel caso da noi presentato non è stato possibile documentare la presenza dell'aromatasi. Tuttavia, è stata dimostrata l'abnorme sintesi di estrogeni da parte degli epatociti tumorali.

Il fegato umano possiede entrambi i recettori per gli estrogeni (ER) e gli androgeni (AR)^{45,46,47}. Nelle epatopatie croniche la loro presenza diminuisce quantitativamente senza differenze di sesso. Anche l'HCC possiede entrambi i recettori. Tale constatazione ha consentito l'individuazione di nuovi indirizzi di ricerca per lo studio eziopatogenetico dell'epatocarcinoma e la sua terapia con farmaci antiormionali⁴⁸.

Nel caso presentato, benché fosse stata documentata la presenza intracellulare di estrogeni, gli ER e AR risultarono negativi, facendo sottintendere, in analogia con l'HCC, una prognosi migliore⁴⁶.

Conclusioni

La terapia elettiva del carcinoma epatico fibrolamellare è chirurgica^{15,49}. L'assenza di cirrosi giustifica un atteggiamento resettivo aggressivo, che permette di conseguire la resecabilità nel 48-80% dei casi^{9,12,19}. All'exeresi epatica deve essere abbinata una linfadenectomia estesa (epatica, celiaca, para-aortica, ecc.) unitamente anche all'exeresi di eventuali metastasi viscerali sincrone. Non si deve esitare a resecare pure le recidive, spesso linfonodali. Nel caso particolare di recidiva linfonodale epatica e/o celiaca non risultano indicazioni della letteratura ad una concomitante exeresi di principio del segmento I come per il tumore di Klatskin^{9,50}.

Con tale attitudine si è registrata una mortalità operatoria < 5% ed una sopravvivenza totale a 5 anni del 40-65% (sopravvivenza mediana fino a 44,5 mesi). Sono state riportate anche sopravvivenze fino a 16 anni, favo-

rite dalla lenta evolutività della neoplasia, dall'unicità della lesione e dalla negatività linfonodale^{12,15,49}.

Per i casi non resecabili o con recidiva epatica, può essere preso in considerazione il trapianto di fegato (giovane età, assenza di localizzazioni extraepatiche). In tale evenienza la mortalità operatoria è tutt'altro che irrilevante (24-70%) a fronte di una sopravvivenza totale a 1, 5 e 10 anni, rispettivamente, del 63%, 38% e 25% (sopravvivenza mediana di 35,1 mesi)^{12,15,49}.

La chemioterapia con cisplatino può essere adiuvante (metachirurgica) o neoadiuvante in caso di recidiva. Talora, essa riesce a convertire alla chirurgia lesioni non operabili^{9,12,35}. Queste ultime possono essere affrontate anche con un'embolizzazione epatica selettiva transarteriosa o con la radioterapia, conseguendo sopravvivenze fino a 14 mesi¹².

Il carcinoma epatico fibrolamellare necessita ancora di approfondite verifiche cliniche per un più preciso inquadramento prognostico e terapeutico. Al momento, l'atteggiamento chirurgico aggressivo resta la migliore risorsa terapeutica.

Riassunto

Il carcinoma epatico fibrolamellare (FLC) è una neoplasia piuttosto rara, che riveste un particolare interesse per il peculiare quadro clinico, la positività di inusuali markers tumorali, la prognosi relativamente buona.

Esso insorge solitamente in giovani adulti con prevalenza per il sesso femminile. È raramente correlato con un'infezione HBV o HCV, una cirrosi o un'assunzione impropria di steroidi.

L' α -fetoproteina è spesso negativa. Sono tipicamente positivi due particolari markers tumorali, la neurotensina ed una proteina serica altamente legante la vitamina B₁₂. Come per l'epatocarcinoma anche per il FLC sono state descritte sindromi paraneoplastiche disendocrine.

Un'accurata indagine laboratoristica, strumentale ed agobiottica è fondamentale per l'esattezza della diagnosi.

La terapia di elezione è chirurgica. Dopo opportuna exeresi epatica con linfadenectomia estesa (epatica, celiaca, para-aortica, ecc.) la prognosi è favorita dalla lenta evolutività della malattia.

Per i casi non resecabili o con recidiva epatica può essere preso in considerazione il trapianto di fegato tenuto conto della giovane età e dell'assenza di localizzazioni extraepatiche.

La chemioterapia con cisplatino può essere adiuvante (metachirurgica) o neoadiuvante in caso di recidiva. Talora, essa riesce a convertire alla chirurgia lesioni non operabili. Queste ultime possono essere affrontate anche con un'embolizzazione epatica selettiva transarteriosa o con la radioterapia.

Gli Autori riportano il caso di un giovane paziente maschio con ginecomastia ed iperestrinismo secondari a carcinoma epatico fibrolamellare.

Bibliografia

- 1) Farhi DC, Shikes RH, Murari PJ, Silverberg SG: *Hepatocellular carcinoma in young people*. Cancer, 1983; 52:1516-25.
- 2) Lack EE, Neave C, Vawter GF: *Hepatocellular carcinoma. Review of 32 cases in childhood and adolescence*. Cancer, 1983; 52:1510-5.
- 3) Soreide O, Czerniak A, Bradpiece H, Bloom S, Blumgart L: *Characteristics of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. A study of nine cases and a review of the literature*. Am J Surg, 1986; 151:518-23.
- 4) Winter SS: *Hepatocellular carcinoma*. eMedicine.com, Inc., 2005 (<http://www.emedicine.com/ped/topic983.htm>).
- 5) Ang PT, Evans H, Pazdur R: *Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Therapeutic implications of a ten-year disease-free interval*. Am J Clin Oncol, 1991; 14:175-78.
- 6) Berman HH, Libbey NP, Foster JH: *Hepatocellular carcinoma: polygonal cell type with fibrous stroma: an atypical variant with a favourable prognosis*. Cancer, 1980; 46:1448-455.
- 7) Epstein BE, Pajak ThF, Haulk ThL, Herpst JM, Order SE, Abrams RA: *Metastatic nonresectable fibrolamellar hepatoma. Prognostic features and natural history*. Am J Clin Oncol, 1999; 22:22-28.
- 8) Friedman AC, Lichtenstein JE, Goodman Z, Fishman EK, Siegelman SS, Dachman AH: *Fibrolamellar hepatocellular carcinoma*. Radiology, 1985; 157:583-7.
- 9) McLarney JK, Rucker PT, Bender GN, Goodman ZD, Kashitani N, Ros PR: *Fibrolamellar carcinoma of the liver: radiologic-pathologic correlation*. Radiographics, 1999; 19:453-71.
- 10) Edmondson HA, Steiner PE: *Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies*. Cancer, 1954; 7:462-503.
- 11) Edmondson HA: *Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of the liver in infancy and childhood*. Am J Dis Child, 1956; 91:168-86.
- 12) Choti M, Sperry JL: *Fibrolamellar carcinoma*. eMedicine.com, Inc., 2005 (<http://www.emedicine.com/med/topic787.htm>).
- 13) Seitz G, Zimmermann A, Friess H, Büchler MW: *Adult-type hepatocellular carcinoma in the center of a fibrolamellar hepatocellular carcinoma*. Hum Pathol, 2002; 33:765-69.
- 14) Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, Ortega JA, Qu W, Douglass EC, Feusner JH, Reynolds M, Quinn JJ, Newman K, Finegold MJ, Haas JE, Sensel MG, Castleberry RP, Bowman LC: *Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in children and adolescents*. Cancer, 2003; 97:2006-12.
- 15) Ringe B, Wittekind C, Weimann A, Tusch G, Pichlmayr R: *Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma*. Surg Gynecol Obstet, 1992; 175:299-305.
- 16) LeBrun DP, Silver MM, Freedman MH, Phillips MJ: *Fibrolamellar carcinoma of the liver in a patient with Fanconi anemia*. Hum Pathol, 1991; 22:396-98.
- 17) Arista-Nasr J, Gutierrez-Villalobos L, Nuncio J, Maldonado H, Bornstein-Quevedo L: *Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in Mexican patients*. Pathol Oncol Res, 2002; 8:133-37.
- 18) Craig JR, Peters RL, Edmondson HA, Omata M: *Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features*. Cancer, 1980; 46:372-79.
- 19) Yoshimi F, Asato Y, Amemiya R, Itabashi M, Nakamura K: *Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in a Japanese man: report of a case*. Surg Today, 2002; 32:174-9.
- 20) Davidson BR: *Fibrolamellar carcinoma arising in an abnormal liver (letter)*. J Hepatol, 1990; 11:388.
- 21) El-Serag HB, Davila JA: *Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study*. Hepatology, 2004; 39:798-803.
- 22) Goodman ZD, Ishak KG, Langloss JM, Sesterhenn IA, Rabin L: *Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. A histologic and immunohistochemical study*. Cancer, 1985; 55:124-35.
- 23) Kaczynski J, Gustavsson B, Hansson G, Wallerstedt S: *Fibrolamellar hepatic carcinoma in an area with a low incidence of primary liver cancer: a retrospective study*. Eur J Surg, 1996; 162:367-71.
- 24) Okada K, Kim YI, Nakashima K, Tada I, Yoshida T, Kobayashi M, Yokoyama S: *Fibrolamellar hepatocellular carcinoma coexistent with a hepatocellular carcinoma of common type: Report of a case*. Jpn J Surg, 1993; 23:626-31.
- 25) Okano A, Hajiro K, Takakuwa H, Kobashi Y: *Fibrolamellar carcinoma of the liver with a mixture of ordinary hepatocellular carcinoma: a case report*. Am J Gastroenterol, 1998; 93:1144-5.
- 26) Okuda K: *Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepato-cholangiocarcinoma variants*. J Gastroenterol Hepatol, 2002; 17:401-5.
- 27) Van Eyken P, Sciot R, Brock P, Casteels-Van Daele M, Ramaekers FC, Desmet VJ: *Abundant expression of cytokeratin 7 in fibrolamellar carcinoma of the liver*. Histopathology, 1990; 17:101-7.
- 28) Vecchio FM, Fabiano A, Ghirlanda G, Manna R, Massi G: *Fibrolamellar carcinoma of the liver: the malignant counterpart of focal nodular hyperplasia with oncocytic change*. Am J Clin Pathol, 1984; 81:521-26.
- 29) Louie-Johnsun MW, Hewitt PM, Perera DS, Morris DL: *Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in pregnancy*. HPB, 2003; 5:191-93.
- 30) Collier NA, Bloom SR, Hodgson HJF, Weinbren K, Lee YC, Blumgart LH: *Neurotensin secretion by fibrolamellar carcinoma of the liver*. Lancet, 1984; 1:538-40.
- 31) Paradinas FJ, Melia WM, Wilkinson ML, Portmann B, Johnson PJ, Murray-Lyon IM, Williams R: *High serum vitamin B₁₂ binding capacity as a marker of the fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma*. Br Med J, 1982; 285:840-42.
- 32) Kew MC, Kirschner MA, Abrahams GE, Katz M: *Mechanism of feminization in primary liver cancer*. N Engl J Med, 1977; 296:1084-87.
- 33) McCloskey JJ, Germain-Lee EL, Perman JA, Plotnick LP: *Gynecomastia as a presenting sign of fibrolamellar carcinoma of the liver*. Pediatrics, 1988; 82:379-82.
- 34) Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, Marsh W: *Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: pre- and post-therapy evaluation with CT and MR imaging*. Radiology, 2000; 217:145-51.
- 35) Meyer T, Davidson B, Hochhauser D, Dhillon P, Begent R: *Fibrolamellar carcinoma: A strategy for management*. Proceedings ASCO Annual Meeting, 2001 (Abstract no. 2311).
- 36) Bedi DG, Kumar R, Moretti LB, Gourley K: *Fibrolamellar carcinoma of the liver: CT, ultrasound and angiography. Case report*. Europ J Radiol, 1988; 8:109-12.

- 37) Suen KC, Magee JF, Halparin LS, Chan NH, Greene C-A: *Fine needle aspiration cytology of fibrolamellar hepatocellular carcinoma*. Acta Cytol, 1985; 29:867-72.
- 38) Teefey SA, Stephens DH, Weiland LH: *Calcification in hepatocellular carcinoma: not always an indication of fibrolamellar histology*. AJR, 1987; 149:1173-4.
- 39) Machado MC, Herman P, Bacchella T, Pugliese V, Pinotti HW: *Resection of a fibrolamellar carcinoma of the liver originating in the caudate lobe*. Hepato-Gastroenterol, 1995; 42:993-5.
- 40) Grazi GL, Mazziotti A, Legnani C, Jovine E, Miniero R, Gallucci A, Palareti G, Gozzetti G: *La des- γ -carbossi protrombina nella diagnosi dell'epatocarcinoma. Confronto con gli altri marcatori tumorali*. Chirurgia, 1994; 7:726-32.
- 41) Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, Blanchard RA, Lo KJ, Lee SD, Coleman MS, Furie B: *Des- γ -carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma*. N Engl J Med, 1984; 310:1427-431.
- 42) Nakao A, Virji A, Iwaki Y, Carr B, Iwatsuki S, Starzl E: *Abnormal prothrombin (des- γ -carboxy prothrombin) in hepatocellular carcinoma*. Hepato-Gastroenterol, 1991; 38:450-53.
- 43) Okuda H, Obata H, Nakanishi T, Furukawa R, Hashimoto E: *Production of abnormal prothrombin (des- γ -carboxy prothrombin) by hepatocellular carcinoma. An experimental study*. J Hepatol, 1987; 4:357-63.
- 44) Agarwal VR, Takayama K, Van Wyk JJ, Sasano H, Simpson ER, Bulun SE: *Molecular basis of severe gynecomastia associated with aromatase expression in a fibrolamellar hepatocellular carcinoma*. JCE & M, 1998; 83:1797-1800.
- 45) Galizia G, Nagasue N, Lieto E, Pignatelli C: *Recettori per gli androgeni e gli estrogeni nell'epatocarcinoma. Valutazione epidemiologica, clinica e prognostica*. Chirurgia, 1994; 7:583-91.
- 46) Nagasue N, Galizia G, Yukaya H, Kohno H, Chang YC, Hayashi T, Nakamura T: *Better survival in women than in men after radical resection of hepatocellular carcinoma*. Hepato-Gastroenterol, 1989; 36:379-83.
- 47) Nagasue N, Yu L, Yukaya H, Kohno H, Nakamura T: *Androgen and oestrogen receptors in hepatocellular carcinoma and surrounding liver parenchyma: impact on intrahepatic recurrence after hepatic resection*. Br J Surg, 1995; 82:542-47.
- 48) Villa E, Dugani A, Fantoni E, Camellini L, Buttafoco P, Grottola A, Pompei G, De Santis M, Ferrari A, Manenti F: *Type of estrogen receptor determines response to antiestrogen therapy*. Cancer Res, 1996; 56:3883-885.
- 49) Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW Jr, Nalesnik MA, Farhi DC, Thiel DHV: *Treatment of fibrolamellar hepatoma with partial or total hepatectomy and transplantation of the liver*. Surg Gynecol Obstet, 1986; 162:145-48.
- 50) Yamamoto H, Watanabe K, Takayama W, Yamada S, Fujita Y, Honda I, Watanabe S, Matsuzaki O, Ryu M: *Surgical management for lymph node recurrence of resected fibrolamellar carcinoma of the liver: a case report*. Jpn J Clin Oncol, 1995; 25:282-85.