

LAPORAN KASUS HEPATOBLASTOMA SUBTIPE CAMPURAN EPITELIAL DAN MESENKIMAL

Fadillah Sayuti¹, Zulkarnain Musa²

¹Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang

²Departemen Patologi Anatomi RS dr. Mohammad Hoesin Palembang

Submitted : April 2021

|Accepted : July 2021

|Published : September 2021

ABSTRAK

Hepatoblastoma merupakan tumor ganas hati mengandung komponen epitelial dan mesenkimal, paling sering terjadi pada usia <3 tahun. Laporan kasus ini bertujuan untuk melaporkan seorang bayi perempuan dengan keluhan perut semakin membesar. Gambaran CT Scan menunjukkan massa multipel intraabdomen, kemungkinan suatu teratoma. Evaluasi sediaan histopatologi menunjukkan makroskopis hepar ukuran 7x6x5 cm, warna kecoklatan, permukaan licin, berlobus-lobus, tampak nekrosis dan berkista, pada potongan terasa ada tahanan. Mikroskopis massa tumor terdiri atas kluster komponen sel embrional, terlihat sebagai area gelap, sel-sel hepatosit tampak lebih kecil tersusun seperti ribbon, inti bentuk bulat sampai oval, N/C ratio meningkat, kromatin kasar, sitoplasma basofilik, tampak juga kluster komponen sel fetal terlihat sebagai area terang tersusun seperti cords, sel berbentuk poligonal, inti bulat sampai oval, kromatin kasar, anak inti prominent, sitoplasma pucat agak eosinofil, sebagian bervakuol. Fokus lain dijumpai komponen mesenkimal terdiri atas sel osteoid, sebagian mengalami kalsifikasi. Tampak juga beberapa kista dilapisi epitel pipih selapis berisi massa amorf basofilik. Berdasarkan data di atas, bayi tersebut didiagnosis sebagai hepatoblastoma subtipen campuran epitelial dan mesenkimal. Pasien meninggal setelah tindakan operasi laparotomi eksplorasi dan lobektomi lobus kiri hepar.

Kata kunci: hepatoblastoma subtipen campuran epitelial dan mesenkimal, bayi, patologi anatom

ABSTRACT

The hepatoblastoma is a malignant liver tumor containing of epithelial and mesenchymal components, most commonly occurs at age <3 years. The aim of this research was to report a 5 months old baby with enlarged stomach. Histopathological examination was conducted. The result was shown gross finding of liver 7x6x5 cm, brownish in color, smooth surface, lobulated, necrosis and cystic change. Microscopic tumor mass composed of clusters of embryonal cell components, visible as dark areas, the cells appear smaller hepatocytes arranged like a ribbon , round shape to oval nuclei, N/C ratio increases, coarse chromatin, basophilic cytoplasm, appear also clusters fetal-cell components appear as bright areas arranged like cords, polygonal-shaped cells, round to oval nuclei, coarse chromatin, prominent core child, a little pale cytoplasm of eosinophils, vacuolated, another focus encountered mesenchymal component consists of osteoid cells, which part getting calcified. There were also some layers of flattened epithelial lined cysts containing amorphous masses basophilic. Based on data above, we diagnosed those as hepatoblastoma mixed component of epithelial and mesenchymal type. The baby passed away after laparotomy and left lobectomy of liver.

Keywords: hepatoblastoma mixed epithelial and mesenchymal subtype, baby, anatomical pathology

Korespondensi: fadillahsayuti@gmail.com

Pendahuluan

Hepatoblastoma merupakan tumor ganas hati yang mengandung campuran komponen epitelial dan mesenkimal.¹ Kasus hepatoblastoma umumnya terjadi pada usia 3 tahun. Kebanyakan kasus ini bersifat sporadik, dan berhubungan dengan kelainan kongenital, seperti sindrom Beckwith-Wiedemann, trisomi 18, polip kolon familial, gangguan metabolismik (tirosinemia, dan faktor lingkungan (infeksi HIV).¹⁻³

Beberapa laporan kasus prematuritas dapat meningkatkan risiko kejadian hepatoblastoma.^{1,2} Beberapa pasien terkadang menunjukkan gejala virilisasi akibat produksi hormon seks ektopik, disertai peningkatan hormon Alfaphetoprotein (AFP). Pemeriksaan MRI dan *CT scan* berguna untuk menunjukkan lokasi tumor dan perluasannya.¹ Secara makroskopis tumor umumnya padat, berbatas tegas, dan soliter. Secara mikroskopis (67%) mengandung komponen hepatosit immatur (embrional dan fetal), dan 20-30% mengandung komponen mesenkimal seperti kartilago, osteoid, sel spindel, dan gambaran teratoid seperti (jaringan neuroglial, epitel skuamosa, dan lain-lain).^{1,2} Diperlukan suatu identifikasi yang tepat dalam menegakkan diagnosis hepatoblastoma terutama pemeriksaan histopatologi. Kami

melaporkan satu kasus hepatoblastoma pada seorang bayi perempuan berusia 6 bulan di Departemen Patologi Anatomi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang (RSMH).

Laporan Kasus

A. Identifikasi

- Nama : E A
- Umur : 5 bulan
- Jenis kelamin : Perempuan
- Alamat : Sekayu

B. Anamnesis (Alloanamnesa) tanggal 24 November 2011

Keluhan utama: Perut semakin membesar
Riwayat perjalanan penyakit: Sejak usia 3 bulan, ibu pasien mengeluhkan bahwa perut pasien tampak kembung, makin lama makin membesar. Keluhan tidak disertai demam, muntah, dan mimisan. Pasien tidak memiliki keluhan buang air besar. Riwayat persalinan normal, berat badan lahir: 2800 gram, Riwayat penyakit yang sama dalam keluarga tidak diketahui, tidak ada gangguan pertumbuhan dan perkembangan, serta tidak ada riwayat infeksi ibu selama hamil.

Riwayat tindakan operasi: tidak ada.
Riwayat tindakan operasi: tidak ada
Riwayat penyakit keluarga: tidak ada keluarga yang menderita tumor atau kanker.

C. Pemeriksaan Fisik

Status generalisata

- Keadaan umum: baik, compositus.
- Berat badan: 11 kg
- Nadi: 130x/ menit
- Pernafasan: 34x/menit,
- Suhu: 36,4° C.

Status lokalisata abdomen

- Inspeksi: cembung.
- Palpasi: teraba massa 5x6x8 cm intra abdomen tanpa nyeri tekan.
- Perkusi: timpani.
- Auskultasi: bising usus (+) normal.

D. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan laboratorium, RSMH, tanggal

20 November 2011

Darah lengkap:

- Hb : 6.9 g/dl (↓)
- LED : 15 mm/jam (↑)
- Ht : 22 vol% (↓)
- Leukosit : 23100/mm² (↑)
- Diff count : 0/1/1/58/35/5
- Ureum : 50 mg/dl (↑)
- Creatinin : 0.9 mg/dl (n)
- Protein total : 10.2 g/dl (↑)
- Alkalin fosfatase : 36U/l (n)
- SGOT : 110U/l (↑)
- SGPT : 50 U/l (↑)

Pemeriksaan radiologi *CT scan* abdomen, RSMH, tanggal 21 November 2011



Gambar 1. CT scan: Massa dengan ukuran sangat besar mulai dari cavum pelvis kanan sampai epigastrium, ada kistik dan kalsifikasi.

Kesan: Teratoma

E. Diagnosis

- Teratoma

F. Tindakan

Laparotomi eksplorasi dan lobektomi lobus kiri hepar.

G. Pemeriksaan Penunjang Lanjutan

Pemeriksaan hispatologi dilakukan dengan kode pemeriksaan (nomor PA 4260/A/2011) dengan sediaan berasal dari hepar kiri. Gambaran makroskopis ditampilkan dalam gambar 2.

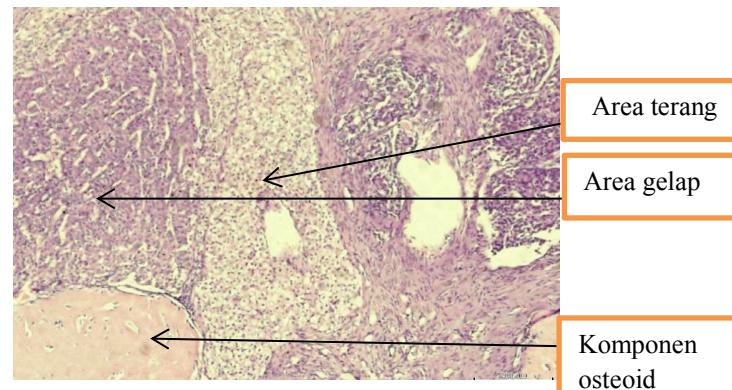
Secara mikroskopis, pemeriksaan menunjukkan adanya massa tumor yang terdiri atas *cluster* komponen sel embrional, terlihat sebagai area gelap, sel-sel hepatosit tampak lebih kecil tersusun seperti pita/*ribbon*, inti bentuk bulat sampai oval, kromatin kasar, sitoplasma basofilik, Ratio Nukleus/Sitoplasma (N/C) meningkat, dan

tampak juga *cluster* komponen sel fetal terlihat sebagai area terang tersusun seperti *cords*, sel berbentuk poligonal, inti bulat sampai oval, vesikuler, kromatin kasar, anak inti prominent, sitoplasma pucat agak eosinofil, bervakuola.

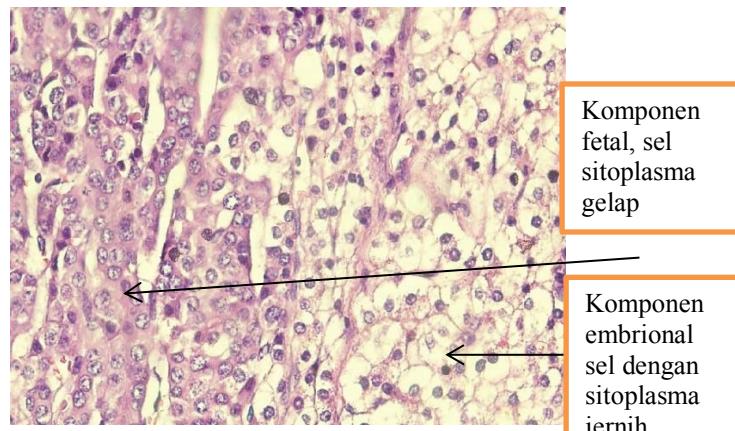


Gambar 2. Hepar ukuran $15 \times 12 \times 8$ cm, warna kecoklatan, permukaan licin, berlobus-lobus, tampak area nekrosis, berkista, pada potongan terasa ada tahanan.

Pada fokus lain dijumpai komponen mesenkimal terdiri atas sel-sel osteoid, sebagian mengalami kalsifikasi. Tampak juga beberapa kista dilapisi epitel pipih selapis berisi massa amorf basofilik. Diantaranya tampak sel-sel hepatosit normal tersusun radier, sebagian mengalami degenerasi hidropik tersusun dalam lobulus-lobulus dipisahkan septum interlobularis, dan dijumpai segitiga kiernan berisi vena porta, arteri hepatica, duktus biliaris, dan pembuluh limfe.



Gambar 3. Gambaran mikroskopis pembesaran $100\times$, tampak campuran komponen epitelial dan mesenkimal. Komponen epitelial dijumpai area gelap dan terang, area terang didapatkan pada sel yang mengandung glikogen, sedangkan area gelap terdapat sel dengan sitoplasma bergranular eosinofilik yang tersusun glandular dan tubular. Komponen mesenkimal dijumpai osteoid yang mengalami kalsifikasi.



Gambar 4. Mikroskopis hepar pembesaran $200\times$, tampak sel hepatosit ganas komponen embrional dan komponen fetal (kanan) yang tersusun trabekular. Sel berukuran kecil sampai sedang, menyerupai sel hepatosit, dengan inti bulat, kromatin halus, dan dijumpai anak inti (nukleolus), sebagian dengan sitoplasma eosinofilik (area gelap) dan sitoplasma jernih (area terang). Tidak dijumpai dijumpai komponen mesenkimal pada gambar ini. Kesan: suatu hepatoblastoma, campuran epitelial dan mesenkimal.

I. Prognosis

Quo ad vitam: malam

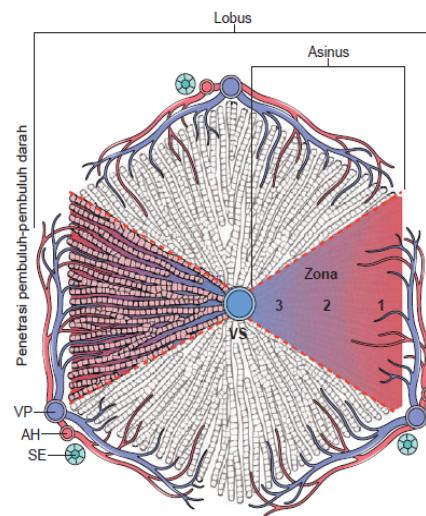
Quo ad functionam: Malam

Pembahasan

Hepar adalah organ terbesar yang terletak di sebelah kanan atas rongga perut di bawah diafragma. Pada orang dewasa normal, hepar memiliki berat 1400 sampai 1600 gram. Organ hati memiliki suplai darah ganda yaitu vena porta memberikan 60% sampai 70% aliran darah hati dan arteri hepatic memasok 30-40 % sisanya. Pada lobus kiri dan kanan dilapisi kapsula tipis (kapsula Glisson).

Hepar terdiri dari hepatosit tersusun dalam lempeng, sinusoid vena (sinusoid hepatic) berjalan di antara lempeng hepar. Produk dari sekresi hepar melalui 3 rute yaitu sistem venous hepatica (mengalirkan darah dari sinusoid hepar ke vena sentral, vena sublobular dan berakhir pada vena hepatica utama), sistem duktus bilier (mengalirkan dari kanalikuli ke duktulus bilier, ke duktus hepatica dan bergabung ke duktus sistika pada kandung empedu), dan sistem pembuluh vena (mengalirkan aliran limfe dari hepar melalui pembuluh limfe hepar melewati nodus limfatis hepar

menuju ke duktus thoraksikus).^{3,4}

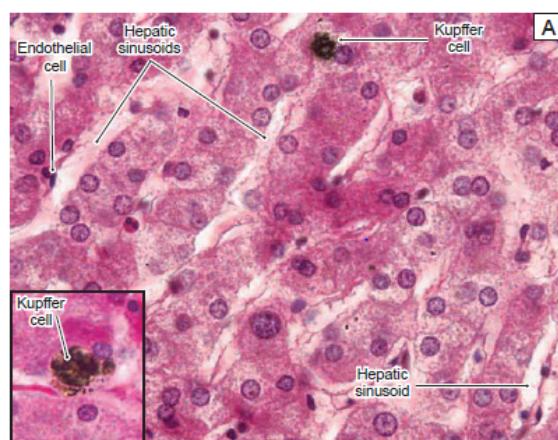


Gambar 5. Arsitektur mikroskopik parenkim hepar. Lobulus klasik yang ideal digambarkan heksagonal berpusat pada vena sentral (VS), juga dikenal venula hati terminal, dan memiliki saluran portal diketiga ujungnya. Sistem portal berisi cabang-cabang vena portal (VP), arteri hepatic (AH), dan sistem saluran empedu (SE). Daerah lobulus biasanya disebut sebagai periportal, midzonaf, dan sentrilobuler, berdasarkan kedekatannya dengan sistem portal dan vena sentral.^{3,4}

Hepar mempunyai beberapa lobulus, yang dibagi atas dua tipe berdasarkan struktur dan fungsinya yaitu lobulus klasik dan asinar hepatic. Lobulus klasik (bentuk heksagonal) yang membagi hati menjadi lobulus berdiameter 1-2 mm berpusat pada vena hepatica terminal dan bagian perifernya dibatasi oleh area portal. Asinar hepatic (bentuk segitiga) berdasarkan posisi hepatosit terhadap suplai aliran darah, asupan nutrisi dan kadar oksigen. Hepatosit di sekitar vena hepatica terminal disebut sentrilobuler sedangkan

yang dekat vena porta disebut periporta. Pembagian parenkim lobular dalam zona-zona ini merupakan konsep penting karena masing-masing zona berbeda dalam hal aktivitas metabolismik dan kerentanannya terhadap bentuk jejas hati tertentu.^{3,4}

Secara histologis sel hepatosit berupa sel poligonal besar dengan inti bulat di tengah. Sel mempunyai berbagai fungsi yaitu penyimpanan nutrisi, produksi protein darah, metabolisme obat-obatan, dan sekresi eksokrin dari garam empedu. Pada pembesaran secara mikroskopis, sel hepatosit tersusun dalam lempeng yang terdiri dari satu atau dua lapisan sel.^{3,4}



Gambar 6. Mikroskopik hepatosit dan sinusoid hepar.⁴

Sinusoid hepatis terdapat di antara lempeng hepatosit. Sel endotelial terdapat di antara sinusoid, yaitu tempat masuknya protein dan zat-zat lainnya. Sel Kupfer berperan sebagai makrofag, dengan bentuk ireguler, inti oval dan mengandung material yang difagosit dalam sitoplasma. Sel

fagosit terdapat di sepanjang sinusoid hepar dan berfungsi mem-fagosit debris dan eritrosit.⁴

Hepatoblastoma merupakan tumor ganas *blastomatous* primer yang mengandung komponen epitelial dan mesenkimal. Sel epitelial terdiri dari sel embrional (sel immatur) dan sel fetal *hepatoblast* (sel matur).^{5,6} Secara epidemiologi, tumor ganas ini jarang sebanyak 1 kasus per 1-1,5 miliar dari populasi. 80-90% kasus terjadi pada usia sebelum 5 tahun. 70% kasus terjadi pada usia 2 tahun pertama kehidupan, dan 4% terjadi pada saat lahir. Kasus hepatoblastoma ini berhubungan erat dengan prematuritas dan berat badan lahir rendah (<1000gram). Kelainan kongenital ditemukan sebanyak 5% misalnya berkaitan dengan sindrom *Beckwith-Wiedemann* dan *adenomatous polyposis colon* (APC).^{5,6} Penelitian secara sitogenetik dan hibridisasi genom membuktikan bahwa sel tumor menunjukkan abnormalitas kromosom terutama kromosom 2, 20, 1, 8, dan X. Kandungan DNA diploid pada tipe fetal dan *aneuploid* pada tipe sel embrional dan anaplastik. Analisis mikrosatelit menunjukkan kehilangan alel pada kromosom 1 dan 11.⁶

Beberapa penelitian koding komponen gen pada jalur transduksi sinyal

WNT/Wingless mencakup gen APC, B catenin dimana terjadi mutasi dalam jumlah besar untuk kasus hepatoblastoma. Disamping itu, data terbaru selain b catenin, hepatoblastoma sporadik menunjukkan kerusakan pada ‘Mismatch repair’ dan mutasi P53. Mutasi ini menimbulkan aktivasi abnormal dan induksi gen *promoting growth* dan jalur lainnya seperti *notch pathway*. Protein *B catenin* merupakan protein multifungsi yang mempengaruhi adhesi sel dan ekspresi gen. Aktivasi *insulin like growth factor-2* (IGF-2). Beberapa studi pada hepatoblastoma terdapat perbedaan ekspresi gen dibandingkan dengan karsinoma hepatoseluler, dimana terdapat peningkatan regulasi ekspresi *mitogen inducible gen* (MIG), *tumor growth factor b1*, dan *insulin growth factor 2* pada hepatoblastoma.⁶

Kebanyakan lokasi hepatoblastoma terutama pada lobus kanan hepar sebanyak 60% kasus dan lobus kiri hepar sebanyak 15% kasus. Dapat ditemukan massa multipel pada kedua lobus. Gejala klinis yang sering dijumpai anoreksia, dan penurunan berat badan. Dapat dijumpai gejala lain berupa nausea, muntah, nyeri/ketidaknyamanan pada abdomen. Pada pemeriksaan fisik abdomen teraba massa pada kuadran abdomen kanan atas. Kasus *jaundice* ditemukan sebanyak 5%

kasus pasien. Hepatoblastoma sering berhubungan dengan sindrom paraneoplastik darah, terutama anemia dan trombositopenia.⁵⁻⁸

Hepatoblastoma jarang memproduksi hormon *chorionic gonadotropin* yang menyebabkan gejala pubertas *prekoks*. Pada 90% kasus ditemukan peningkatan kadar serum AFP. Hal ini berhubungan dengan tingkat agresivitas tumor, terutama pada tipe *small cell undifferentiated* hepatoblastoma.⁵⁻⁷ Gejala klinik pada anak sering berbeda-beda tergantung dari ukuran tumor, metastasis, dan lokasi metastasis. Gejala klinis yang sering terjadi adalah sebagai berikut: pembesaran abdomen, penurunan berat badan, nafsu makan menurun, nyeri abdomen, mual dan muntah, demam, *jaundice*, gatal-gatal pada kulit, anemia, dan nyeri tulang belakang oleh karena tekanan tumor.

Penyebaran tumor mencakup perluasan lokal ke dalam vena dan vena cava inferior. Paru-paru merupakan tempat paling sering terjadi metastasis. Hepatoblastoma juga menyebar ke tulang, otak, ovarium, dan mata.⁵⁻⁸ Pemeriksaan Radiologis menunjukkan gambaran abnormal namun tidak spesifik untuk diagnosis. Pemeriksaan ultrasonografi menunjukkan massa *hyperechoic*. Pemeriksaan *CT scan* menunjukkan

gambaran *hypoattenuated* dibanding dengan jaringan hati sekitarnya. Sebanyak 50% massa tumor menunjukkan kalsifikasi.

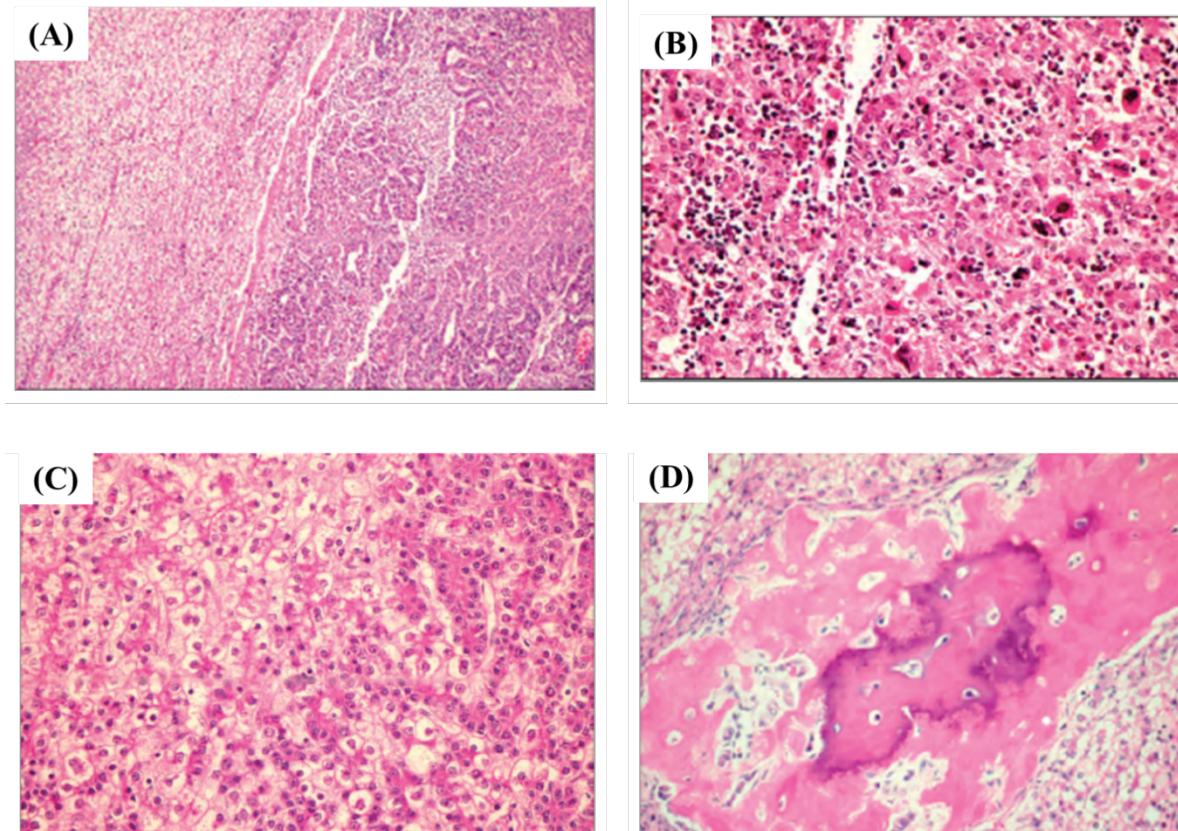
Kombinasi Magnetic Resonance Imaging (MRI) dan *CT scan* dapat membantu diagnosis hepatoblastoma untuk membedakannya dengan *infantile hemangioendothelioma, mesenchymal hamartoma, undifferentiated (embryonal) sarcoma, dan hepatocellular carcinoma*. Pemeriksaan MRI dapat membantu membedakan komponen epitelial dan mesenkimal pada hepatoblastoma. Pada pasien ini terdapat kesesuaian gambaran *CT scan* pada penderita ini menunjukkan massa dengan ukuran sangat besar mulai dari cavum pelvis kanan sampai epigastrium, ada kistik dan kalsifikasi.⁵

Secara makroskopik hepatoblastoma biasanya berupa massa tunggal dengan diameter 25 cm. Pada potongan, tampak massa berlobus-lobus, berwarna coklat kekuningan atau hijau, tergantung apakah tumor mengandung komponen mesenkimal atau tidak. Terkadang dijumpai area nekrosis, perdarahan dan degenerasi kistik.^{1,6,7} Secara mikroskopik, sebanyak 67% tumor mengandung komponen epitel hepar immatur (fetal dan embrional). Komponen fetal terdapat hepatosit yang

tersusun lamina 2 lapis sel yang ireguler, menyerupai sel hepar normal, tetapi lebih kecil. Adanya sel lemak dan glikogen pada sel fetal memberikan gambaran pucat, seperti '*light and dark*'.

Biasanya pasien ini didiagnosa dengan *well differentiated fetal type* dengan indeks mitosis rendah, menunjukkan prognosis yang baik. Sayangnya kasus ini hanya ditemukan hanya sebagian kecil pasien. Komponen embrional mempunyai gambaran immatur, dengan pola *ribbon, rosettes* dan papilar. Sel embrional dijumpai sitoplasma sedikit, dengan ratio nukleus dan inti yang tinggi, serta indeks proliferatif sel yang tinggi. Sering dijumpai fokus hematopoiesis ektrameduler dan *multinucleated giant cell*.^{5,6}

Pada 20-30% tumor mengandung komponen campuran mesenkimal yaitu sel spindel, osteoid, otot, dan kartilago. Dapat juga ditemukan gambaran teratoid (epitel skuamosa, jaringan neuroglial, dan lain-lain). Beberapa kasus dimana tumor terdapat *undifferentiated cell*, berhubungan dengan rendahnya AFP dan prognosis yang buruk. Terdapat juga tipe lain dari hepatoblastoma yaitu tipe *cholangioblastic* dengan gambaran *cholangiolar* komponen tubular.^{1,7-9}



Gambar 7. A. Hepatoblastoma tipe epitelial. Tumor menunjukkan area *dark and light*. B. Hepatoblastoma tipe campuran. Terdapat komponen fetal pada sebelah kiri dan komponen embrional dengan mesenkimal primitif. C. Hepatoblastoma tipe epitelial dengan hematopoesis ekstrameduler D. Hepatoblastoma tipe campuran dengan osteoid yang terkalsifikasi sebagian dianataranya terdapat komponen sel epitelial.⁶

Pemeriksaan secara immunohistokimia (IHK), ekspresi positif AFP ditemukan pada elemen fetal dan embrional, tetapi ekspresi negatif pada komponen mesenkimal dan *undifferentiated*. Ekspresi immunohistokimia lainnya berupa HepPar1 dan *Carcinoembryonic antigen* (pCEA) ditemukan terutama pada komponen fetal. Glypican-3 terekspresi positif pada seluruh kasus hepatoblastoma terutama komponen epitelial. Pewarnaan IHK untuk ekspresi gen *nuclear INI1* merupakan karakteristik

untuk hepatoblastoma kecuali kasus *small cell undifferentiated*. Ekspresi *pankreatin* dan *low molecular weight keratin*, bervariasi *cytokeratin-7* dan -19 terutama positif pada tipe *cholangioblastic*. Sebanyak 80% kasus menunjukkan secara sitogenetik ditemukan abnormalitas pada *Wnt signaling pathway*, termasuk mutasi di *CTNNB1* 9 gen (*B catenin*), dimana translokasi abnormal inti protein dapat dideteksi secara immunohistokimia. Aktivasi gen *TERT* (*telomerase reverse transcriptase*) dan protoonkogen *MYC*

(*myelocytomatosis*) berperan penting pada aktivasi sinyal *Wnt* dan membuktikan agresifitas pada hepatoblastoma. Secara *flow cytometry* pada komponen fetal membuktikan *diploid DNA content*, sedangkan pada tipe embrional dan *small cell anaplastic* menunjukkan *aneuploid* pada 50% kasus.^{1,7-9}

Beberapa *staging* untuk kasus hepatoblastoma pernah dilaporkan, salah satunya berupa *children's cancer and pediatric oncology group*, yang membagi klasifikasi tumor berdasarkan reseksi pasca operasi. Klasifikasi tersebut membagi atas: *stage 1* (reseksi komplit), *stage II* (kelainan mikroskopik residual), *stage III* (kelainan makroskopik residual), *stage IV* (metastasis jauh). Diperkirakan ada sebanyak 38% kasus hepatoblastoma *stage I*, 9% *stage II*, 24% *stage III*, dan 29% *stage IV*. Dengan kemoterapi preoperatif dan transplantasi hati, sebanyak 53% kasus *stage II* dan *IV* dapat dilakukan operasi reseksi.⁶

Terapi utama pada hepatoblastoma terutama berupa pre-operatif kemoterapi atau pre-transplantasi kemoterapi, karena dibutuhkan pengecilan massa tumor untuk mendapatkan batas operasi bedah reseksi. Sebanyak 60% pasien tidak dapat dilakukan reseksi pada saat diagnosis dan membutuhkan kemoterapi pre-operatif. Terapi reseksi setelah kemoterapi dan

transplantasi hati sangat diperlukan, menghasilkan ketahanan hidup 5 tahun sebanyak 75%.^{1,8,10}

Simpulan dan Saran

Hepatoblastoma merupakan suatu tumor ganas yang sangat jarang. Pada kasus ini ditemukan pada bayi berusia 3 bulan dengan penurunan HB dan peningkatan ureum, SGOT, SGPT, serta LED dengan gambaran histopatologi menunjukkan hepatoblastoma campuran jenis fetal, embrional dan mesenkimal. Diperlukan data lebih lanjut pada saat awal diagnosis, kadar AFP, dan ada tidaknya pemberian kemoterapi preoperatif, untuk menentukan prognosis. ?

Daftar Pustaka

1. Goldblum RJ, Lamps WL, Mc Kenney K.J, Myers LJ. 2018. Rosai and ackerman's surgical pathology 11thed. Philadelphia: Elsevier.
2. Husain NA. 2014. Biopsy interpretation of pediatric lesion. Philadelphia : Wolter Kluwer Health.
3. Kumar V, Abbas KA, Aster C. 2013. Robbins basic pathology 9thed. Philadelphia: Elsevier.
4. Young B, Dwod O G, Woodford P. 2014. Wheather's functional histology A text and colour atlas 6thed. Philadelphia: Elsevier.
5. Bosman TF, Carneiro F, Hruban HR, Theise DN. 2010. WHO classification of tumors of the digestive system. Lyon; International Agency for Research on Cancer.
6. Burt D Alastair, Portmann CB, Ferel D L. 2012. MacSwee's pathology of the

- liver. 6thed. Churcil Livingstone: Elsevier.
7. Gattuso P, Reddy BV, David O, Spitz JD, Haber HM. 2015. Differential diagnosis in surgical pathology 3thed. Philadelphia: Elsevier Saunder.
8. Bharti S, Bharti NJ, Sinha A, Yadav T. 2021. Common and rare histological variants of hepatoblastoma in children: a pathological diagnosis and review of the literatur. Case Report.
9. Lefkowitch HJ. 2016. Scheuer's liver biopsy interpretation 9thed. Philadelphia: Elsevier.
10. Cross SS. 2013. Underwood's pathology a clinical approach 6thed. Churcil Livingstone: Elsevier.