



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



HEPATOBLASTOMA,

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y NO QUIRÚRGICO,

REVISIÓN DE LA LITERATURA

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
SUB-ESPECIALIDAD EN

CIRUGÍA ONCOLÓGICA PEDIÁTRICA II
PRESERVACIÓN DE ÓRGANOS

PRESENTA

GABRIELA ALMAZÁN BONORA

TUTOR:

DR. JAIME SHALKOW KLINCOVSTEIN

ASESOR METODOLÓGICO: DR. IGNACIO MORA MAGAÑA



MÉXICO

MMVII

Almazán Bonora Gabriela.

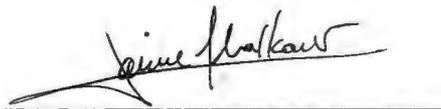
HEPATOBLASTOMA TRATAMIENTO QUIRURGICO Y NO QUIRURGICO
REVISION DE LA LITERATURA



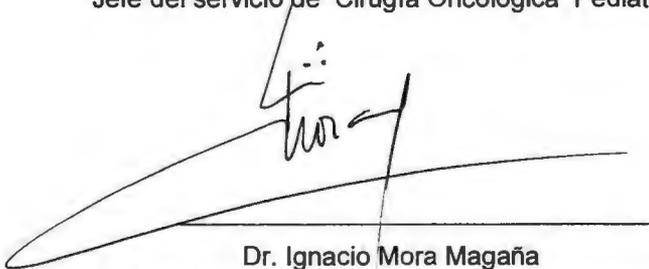
Dr. José M. Reynés Manzur.
Director de Enseñanza



Dra. Mirella Vázquez Rivera
Jefe del Departamento de
Pre y Posgrado



Dr. Jaime Shalkow Klincovstein
Profesor Titular del Curso, Tutor de tesis y
Jefe del servicio de Cirugía Oncológica Pediátrica



Dr. Ignacio Mora Magaña
Jefe del Servicio de Metodología de Investigación
Asesor en metodología y bioestadística.

Almazán Bonora Gabriela.

INDICE



Índice	3
Agradecimientos	4
Resumen	5
Antecedentes	7
Objetivos	11
Criterios para la valoración de los estudios de esta revisión	11
Estrategia de búsqueda	13
Método de la revisión	13
Resultados	14
Discusión	21
Conclusiones	23
Bibliografía	24

Almazán Bonora Gabriela.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS por permitirme existir

A MI MADRE por darme la vida y apoyarme en todas mis decisiones.

A mis HERMANOS por estar siempre presentes.

A mis MAESTROS por compartir su sabiduría

Dr. Carlos Calderó/Elvir por darme lecciones de vida

Dr. Ignacio Mora Magaña el cual es parte importante de este trabajo.

Dr. Jaime Shalkow por sus valiosas aportaciones.

A IVAN por su amor y apoyo incondicional.

RESUMEN:

Antecedentes: Hepatoblastoma (HPB) es el cáncer de hígado más frecuente en niños. Cuadro clínico: masa abdominal asintomática. La alfafetoproteína está elevada en 90% de los pacientes al diagnóstico. El factor pronóstico para la supervivencia es la estadificación. El tratamiento consiste en quimioterapia y cirugía. Existen otras modalidades terapéuticas.

OBJETIVOS: Identificar la evidencia existente sobre el tratamiento del hepatoblastoma, con supervivencia como medida de resultado. **Material y métodos:** Los artículos que se incluyeron en esta revisión fueron: estudios de cohorte, transversales, longitudinales y de casos clínicos. **Estrategia de búsqueda:** Se realizó una revisión de la literatura con la palabra clave hepatoblastoma, así como revisión manual del tema. **Resultados:** 20 artículos cumplieron los criterios de selección y se incluyeron en la presente revisión. La quimioterapia neoadyuvante reduce de tamaño del tumor, lo cual aumenta la resecabilidad y disminuye el sangrado operatorio. (Tiao 2005). Children's Cancer Group, alcanza tasas de supervivencia de 75 a 80% a 5 años (J.Q. Davis 2004; Juárez 2000, Tiao 2005, Schnater 2002, Czauderna 2006). Las resecciones difíciles especialmente por reconstrucción venosa, tienen resultados controversiales, por lo que en estos casos hay que evaluar el trasplante hepático. Las resecciones no anatómicas deben ser evitadas pues tienen alto riesgo de recidivas hepáticas, aproximadamente 38%. (Fuchs 2002, Czauderna 2006). Los pacientes con HPB irresecable, son candidatos en primera instancia a trasplante de hígado, (Pimpalwar 2002, Reyes 2000, Otte 2004, Czauderna 2006, Al-Qabandi 1999). La quimioembolización arterial es una nueva modalidad terapéutica que disminuye el tamaño del tumor, sin embargo, solo hay reportes aislados de casos no teniendo la información suficiente para considerarlo como terapia de primera línea.

Discusion.

Se tiene a partir de los 80s mejor indice de supervivencia por el advenimiento de la quimioterapia, tambien se prefiere realizar procedimientos invasivos a pacientes fuera del rango promedio de edad de HPB por la posibilidad de diagnosticos diversos; se deben de evitar en la manera de lo posible las resecciones atipicas por su alto indice de recaidas locales y es muy importante concientizar la realizacion de transplante de higado de pacientes con HPB en la misma proporcion que los pacientes candidatos a atresia de vias biliares ya que se equipara la suoervivencia a mas de 80% en ambos casos.

Conclusión: 1. Es necesaria la quimioterapia neoadyuvante en todos los hepatoblastomas que no cumplan los criterios de PRETEX 1 y 2. La biopsia prequirúrgica es un procedimiento útil con pocas complicaciones. 3. La Resección quirúrgica macroscópica completa del HPB es la piedra angular del tratamiento, se debe tener bordes libres de tumor con márgenes de 1cm, y se debe aplicar quimioterapia posquirúrgica para control de la enfermedad microscópica residual. Esta modalidad alcanza supervivencia mayor al 80%, 4. El transplante hepático ortotópico de primera instancia es una opción curativa para HPB irresecable o pretex IV quimiosensible, con supervivencia de hasta 100%. No se recomienda el transplante de rescate por la baja tasa de supervivencia que ofrece (40%). 5. La quimioembolización intraarterial es un procedimiento que requiere mayor investigación. 6. La mejor opción de tratamiento en HPB es la combinación de quimioterapia/reseccion hepática convencional en etapas II y III, o quimioterapia/ transplante hepático de primera línea en pacientes con hepatoblastoma irresecable o estadio IV. 7. Es fundamental impulsar el uso del transplante hepático en México como tratamiento de hepatoblastoma ya que la supervivencia iguala la obtenida en el transplante para la atresia de vías biliares.

ANTECEDENTES:

El hepatoblastoma (HPB) es el cáncer de hígado más frecuente en niños pero representa, solo el 1% de todas las neoplasias malignas de la infancia (Li Ern Chen 2006). Cincuenta por ciento de los HPB ocurre en lactantes menores de 1 año. De todas las neoplasias malignas del hígado en la infancia, cerca del 66% son HPB, 20% carcinomas, 6% sarcomas y el resto tumores infrecuentes (Rivera Luna 2006). Un estudio del Grupo Oncológico Pediátrico (GOP) de Estados Unidos mostró una media de 19 meses de edad al momento del diagnóstico. Es más común en el género masculino, con una relación de hasta 2:1 (Rivera Luna 2006). La serie del Instituto Nacional de Pediatría (INP) informa 50 casos en un periodo de 15 años, diagnosticando 3.33 HPB por año.

Etiología: La causa del HPB se desconoce, sin embargo, se asocia a algunos síndromes genéticos como el Beckwith-Wiedemann, que tiene alta relación con HPB, 2280 veces mayor que con otras neoplasias embrionarias (Tanimura M 1998). También se ha demostrado asociaciones con trisomía 18 y el síndrome de Prader Willi, Síndrome de Li-Faumeni, etc (Tanaka K 1992, Hashizume K.1991). En el cariotipo de los pacientes con HPB se ha visto un modelo recurrente de anomalías cromosómicas; el más común comprende las copias extras de los cromosomas enteros (trisomías), como la Cr2 y Cr20. Algunos factores ambientales como la exposición a humos derivados de la soldadura y los productos derivados del petróleo y pinturas, también influyen en el desarrollo de esta neoplasia (Buckley JD 1989). Se ha comunicado una posible asociación a la

Almazán Bonora Gabriela.

exposición prenatal del acetaminofen en combinación con derivados del petróleo (Satge D.1998).

Cuadro clínico: El HPB se presenta como una masa abdominal asintomática, en un lactante con apariencia de niño sano. Las metástasis más habituales aparecen en ganglios linfáticos locorreionales, pulmones y raramente en cerebro. Aproximadamente 20% de los casos son metastásicos al momento del diagnóstico. Los estudios de laboratorio pueden detectar trombocitosis relacionada a la trombopoyetina producida por el tumor, bilirubinas normales y enzimas hepáticas ligeramente elevadas.

La cuantificación de alfafetoproteína (AFP) se encuentra elevada en 90% de los pacientes al momento del diagnóstico y es determinante para el seguimiento y el control del tratamiento (Rivera Luna 2006).

En la serie del INP, 45 de 50 casos presentaron aumento de la AFP. Los estudios de gabinete utilizados son: Radiografía simple de abdomen antero posterior y lateral así como ultrasonido para identificar la masa en el cuadrante superior derecho, el USG localiza la tumoración en el hígado y distingue entre masa sólida y quística. La tomografía axial computarizada (TAC) evalúa la posible resecabilidad del tumor, así como la vascularidad del mismo. El estudio de extensión incluye TAC de pulmón.

Estadificación : Es el factor de mayor pronóstico para la supervivencia en el HPB. Existen dos sistemas: el sistema de estadificación del Grupo Oncológico Pediátrico de Estados Unidos, se basa en la resecabilidad de la enfermedad de forma inicial, así como en la extensión extrahepática al momento del diagnóstico y

Almazán Bonora Gabriela.

en el nivel de alfafetoproteína (Reynolds M. 1999) La Sociedad Internacional de basado en el número de segmentos hepáticos involucrados por imagen, definiendo la probable reseccabilidad (Brown J. 2000) . Esta se lleva a cabo antes de la cirugía.

Patología: El HPB se origina de células precursoras de los hepatocitos. Es un tumor embrionario con patrón parenquimatoso epitelial.

Su presentación mas común es unifocal, no encapsulado; de manera más frecuente ocupa el lóbulo derecho. En un reducido número de casos puede presentarse de forma multicéntrica. Histológicamente estos tumores pueden ser epiteliales puros o mixtos; este último consta de epitelio y mesénquima. Cuando las células del hepatoblastoma ya sean embrionarias o fetales, muestran un modelo de crecimiento trabecular en vez de cordones de hasta cuatro células de grosor, se le llama modelo trabecular y este se asocia a enfermedad metastásica (Gonzalez-Crussi 1982).

TRATAMIENTO: La terapéutica se basa en quimioterapia sistémica y cirugía. La resección quirúrgica completa del tumor continúa siendo la piedra angular en el tratamiento del hepatoblastoma. La resección esta en función del número de segmentos afectados, la invasión al hilio hepático y la habilidad del cirujano para resecarlo. La intervención quirúrgica por si misma, produce curación cuando se obtiene respuesta completa con marcadores negativos consecutivos al procedimiento quirúrgico (Rivera Luna 2006).

La *quimioterapia* como modalidad terapéutica juega un papel importante en la citorreducción de estos tumores. A principios de 1980, el cisplatino y la

Almazán Bonora Gabriela.

doxorubicina fueron introducidos como quimioterapia pre y postoperatoria mejorando la supervivencia con resultados alentadores ya que al diagnóstico, el 50%-60% (Takahiko Seo 1998) de los HPB son irresecables. Con quimioterapia neoadyuvante el tumor se vuelve resecable hasta en un 85%, disminuye la vascularidad y marca mejor los límites entre el parénquima hepático sano y el tumor (Stringer 2000, Fuchs 2002, Czauderna 2005).

La quimioembolización arterial transcatóter (TACE). Es una opción para el tratamiento del hepatoblastoma irresecable. La aplicación selectiva de quimioterapia a través de la arteria hepática ha sido usada provocando incremento de la concentración del agente quimioterapéutico a nivel tumoral y reduciendo la toxicidad sistémica. También retiene depósitos de lipíol lo cual condiciona necrosis tumoral y disminución del tamaño del HPB. En ocasiones se requieren múltiples TACE para mejorar el resultado. (Hu Xianliang 2004)

Transplante hepático: En hepatoblastomas multifocales en donde están tomados los cuatro segmentos o en tumores localizados centralmente con proximidad a la vena porta, el estudio SIOPEL-1 y una revisión extensa de la experiencia mundial revelan que el transplante hepático ha mostrado ser una opción con buen índice de supervivencia. En casos de resección hepática incompleta o enfermedad recurrente después de la hepatectomía existe la opción del llamado "transplante de rescate".

Almazán Bonora Gabriela.

OBJETIVOS:

Identificar la evidencia sobre el tratamiento del hepatoblastoma (PRETEX IV) no resecable existente en la actualidad y comparar las cifras de supervivencia obtenida con diferentes tipos de tratamiento, para determinar cual es mejor según la literatura.

Comparar la supervivencia de los pacientes con HPB de acuerdo a los diferentes tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Estudios de cohorte, estudios transversales retrospectivos, estudios longitudinales retrospectivos y estudio de casos clínicos.

Tipos de participantes

Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de hepatoblastoma, comprobado por medio de estudio histopatológico

Tipos de intervención

Se ingresaron artículos tipo cohorte de pacientes a los que se administró quimioterapia intrahepática.

Artículos con revisión retrospectiva de resección quirúrgica y quimioterapia con impacto en la supervivencia.

Almazán Bonora Gabriela.

Artículos de revisión retrospectiva sobre el tipo de cirugía, complicaciones postoperatorias y supervivencia libre de enfermedad.

Artículos de revisión retrospectiva transversal, con combinación de quimioterapia, resección convencional y trasplante de hígado.

Artículos con revisión retrospectiva transversal, con experiencia mundial de trasplante de hígado en hepatoblastoma.

Artículos con análisis retrospectivo transversal con combinación de quimioterapia y trasplante hepático.

Artículos retrospectivos transversales con experiencia en trasplante vs resección.

Artículos que hablan de quimioterapia neoadyuvante

Artículos prospectivos sobre el tratamiento quirúrgico.

Artículos con revisión de márgenes quirúrgicos y supervivencia en HPB.

No se ingresaron: los artículos que presentaban datos obtenidos en pacientes mayores de 18 años.

Artículos con datos obtenidos de tumores hepáticos diferentes al hepatoblastoma.

Artículos que no expresaban datos como quimioterapia neoadyuvante, cirugía y/o trasplante o quimioterapia intraarterial.

Tipos de medidas de resultado

Medidas de resultado primarias: la eficacia clínica esta medida en la supervivencia de los pacientes con HPB.

Almazán Bonora Gabriela.

Estrategia de búsqueda:

Se realizó una revisión de la literatura el día 8 de diciembre de 2006, a las 10:15 a.m., en la dirección de Internet www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez, con las palabras claves: "hepatoblastoma" y "clinical queries", encontrando 1925 artículos. La búsqueda se limitó a niños (menores de 18 años de edad), solo humanos, tratamiento quirúrgico y no quirúrgico, mediante los diferentes medios sistematizados, Pubmed, embase, Lilacs, Artemisa, MdConsult, Imbiomed, Medigraphics y Ovid, así como revisión manual del tema. Se seleccionaron los artículos según el tratamiento realizado, mediante las palabras claves de hepatoblastoma tratamiento quirúrgico y no quirúrgico, en los últimos 10 años y en humanos, que tengan por medida de impacto la supervivencia, sin restricción por idioma.

METODOS DE LA REVISION

Un segundo autor (IMM), revisó en forma independiente la información obtenida, evaluando la elegibilidad de los estudios para su inclusión. Las diferencias sobre la inclusión de los ensayos según su calidad se resolvieron después de consultar con el tutor de tesis (JSK)

Se utilizó un formulario de obtención de datos para ayudar a la extracción de la información y los datos pertinentes de cada estudio incluido, por medio electrónico en el programa Excel 2003.

RESULTADOS

Veintiún artículos cumplieron los criterios de selección y se incluyeron en la presente revisión. (cuadro 1) (Gerber 2002; Canciller 2001; Ruano 1996; M. Tiao 2005; Otte 2004; Reyes 2000; Pimpalwar 2002; Davies 2004; Schnater 2002; Suita 2004; Bryan 2004; Stringer 1994; Udupa 2006; Fuchs 2002; Juárez 1999; Takaharu 1998; Al Qabandi 1999; Takahiko 1998; Hu Xianliang 2004; Tashjian 2002). Estos, incluyeron un total de 673 pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma tratados con las modalidades terapéuticas de quimioterapia neoadyuvante, cirugía convencional, cirugía no anatómica, trasplante hepático ortotópico primario y trasplante hepático de rescate y/o quimioembolización. No existió desacuerdo con respecto a la inclusión/exclusión de los estudios, la evaluación de la calidad, o la extracción de los datos. Los datos disponibles se agruparon y analizaron como se presenta a continuación.

Cuadro 1.

Tratamiento	No. de artículos	No. de pacientes
Resección y trasplante	9	349
Quimioterapia neoadyuvante	8	303
Embolización	4	21
Total	21	673

Medidas de resultado primarias

- (1) **Eficacia clínica:** la eficacia clínica esta medida en la supervivencia de los pacientes con HPB posterior a la administración de cada tipo de tratamiento.

Quimioterapia neoadyuvante es aquella que se administra antes del manejo local o regional permitiendo preservar órganos.

Las tasas de supervivencia mejoraron notablemente después de los años 1970

La resección quirúrgica completa es considerada la cura de los HPB, sin embargo, entre 50-60% de los HPB son irresecables al diagnóstico, motivo por el cual antes de la introducción de la quimioterapia, los pacientes con HPB irresecables tenían una tasa de supervivencia del 25% (Takahiko 1998). A principios de los 1980s, al introducirse la quimioterapia mejoró la supervivencia debido a la reducción del tamaño del tumor en un 15% a 87% (media de 55.6%), reduciendo también los niveles de AFP, lo cual ayuda a la resecabilidad del tumor hasta en un 100%. Esto ha sido demostrado (Tiao 2005) por varios grupos incluyendo el Children's Cancer Group (CCG), el cual reportó mejor supervivencia en niños con HPB tratados con una combinación de quimioterapia y cirugía, llegando a tasas actuales de 75 a 80% de supervivencia a 5 años (J.Q. Davis 2004; Juárez 2000, Tiao 2005). La quimioterapia reduce el tamaño del tumor y disminuye las complicaciones transquirúrgicas (sangrado) y además, define los márgenes entre tejido sano y tumoral por ende mejora la resecabilidad; sin embargo la quimioterapia tiene riesgos potenciales en muchos órganos, con toxicidad temporal y/ o permanente. Esto puede causar morbi-mortalidad de acuerdo a la respuesta de cada individuo.

Almazán Bonora Gabriela.

Es importante considerar la frecuencia de la neoadyuvancia, ya que puede presentar resistencia después de 4 o más cursos, por lo que se recomienda utilizar un máximo de 4 cursos de neoadyuvancia (Takahiko 1998 y Fuchs 2002).

La resección quirúrgica ha sido la piedra angular del tratamiento para el HPB. Al momento del diagnóstico se tienen 2 opciones para la realización de la biopsia prequirúrgica; una apoya el no realizarla ya que se tienen otras armas para obtener el diagnóstico presuntivo de HPB, como son la TAC, la RMN, la angiografía y las cifras elevadas de AFP. Esto es útil en pacientes con edades comprendidas entre 6 meses y 3 años, los cuales tienen mayor probabilidad de diagnóstico de HPB (Czauderna 2006). La otra, apoyando la realización de la biopsia incluso con mínima invasión o con aguja de truçut guiada por ultrasonido o TAC, ya que se puede descartar histológicamente tumores primarios malignos de células germinales así como características desfavorables como HPB indiferenciado, lo cual lleva a tratar con neoadyuvancia de alto riesgo. (Schnater 2002).

La resección del tumor hepático depende del estadio y de la experiencia del cirujano. Se recomienda evaluar nutricionalmente al paciente, así como manejo de este tipo de patologías en centros con experiencia en la cirugía y anestesia de hígado para minimizar el riesgo de muertes perioperatorias. No hay duda de que en los pacientes con estadificación PRETEX 1, es adecuada la cirugía de primera instancia. En el resto de los estadios se determina la cirugía de acuerdo al número de segmentos involucrados, iniciando tratamiento con neoadyuvancia para

Almazán Bonora Gabriela.

disminuir el tamaño del tumor. La hemipatectomía y/o trisegmentectomía son las más utilizadas. Técnicamente, se requiere de un conocimiento amplio de la anatomía segmentaria hepática y de la porta hepática. La utilización de técnicas modernas como el disector ultrasónico (Stringer 1995), disminuye el sangrado perioperatorio y esto a su vez mejora la supervivencia del HPB. Algunos tumores involucran ambos lóbulos hepáticos requiriendo realizar una trisegmentectomía o incluso resecciones en bloque con involucro de la vena cava inferior. Esto requiere injerto venoso de la yugular interna o vena iliaca, o prótesis (Czuderna 2006). Estas resecciones son difíciles y tienen resultados controversiales especialmente por la reconstrucción venosa, por lo que se sugiere evaluación minuciosa de este tipo de casos clínicos con la opción de realizar de inicio un trasplante hepático.

Las resecciones atípicas o no anatómicas, deben ser en general evitadas ya que tienen un alto riesgo de resección incompleta, recidivas locales y mayores complicaciones posquirúrgicas en comparación con resecciones anatómicas. (Fuchs 2002, Czuderna 2006).

Los pacientes con HPB con invasión a grandes vasos (vena porta, venas hepáticas o ambas), invasión del tumor a todos los sectores del hígado, multifocal o PRETEX IV o tumores localizados centralmente con involucro de estructuras hilares, tienen factores limitantes para la resección radical, por lo que estos casos son candidatos en primera instancia a **trasplante de hígado ortotópico (TLO)** (Pimpalwar 2002, Reyes 2000, Otte 2004, Czuderna 2006). Se debe descartar completamente depósitos extrahepáticos activos posterior a quimioterapia neoadyuvante (Al-Qabandi 1999). La enfermedad multifocal al diagnóstico, no

Almazán Bonora Gabriela.

excluye ser candidato a trasplante, siempre y cuando haya respuesta a quimioterapia y hayan desaparecido las metástasis posteriores a la neoadyuvancia. (SIOPEL 2 Protocolo. y Al-Qabandi 1999).

Cuando la resección parcial de un HPB ha sido microscópicamente incompleta o cuando hay recurrencia intrahepática posterior a la cirugía, se puede realizar trasplante hepático de rescate (LTX), sin embargo, esta cirugía se considera controversial ya que los resultados observados en SIOPEL-1 y en la experiencia mundial son decepcionantes, con una tasa de supervivencia a 10 años menor al 40% (Otte 2004). Los beneficios potenciales del trasplante de hígado ortotópico deben ser balanceados con los riesgos inherentes relacionados a las complicaciones quirúrgicas y a la inmunosupresión a largo plazo. (Otte 2004).

Es interesante hacer una comparación sobre el porcentaje de supervivencia en los pacientes a los que se les realizó trasplante hepático con diagnóstico de hepatoblastoma vs pacientes con atresia de vías biliares, siendo ésta, la primera patología para la cual se realiza trasplante hepático en México y el resto del mundo. (Barshes, 2005).

La supervivencia actual en pacientes con atresia de vías biliares tratados con trasplante hepático en EU a 1 año es de 90%, a 5 años 87.2% y a 10 años 85.8% (Barshes 2005). En Japón se menciona supervivencia de 69% a 79% a 5 años. (Nio M, 2003).

Esto se equipara a la supervivencia obtenida en pacientes con hepatoblastoma, a los cuales se les realizó trasplante hepático con cifras a 1 año 88-89% y a 5 años de 65%. Sería conveniente proyectar estas cifras tomadas de la literatura hacia

nuestro país y darle mayor interés a los niños con cáncer, para ser candidatos a trasplante hepático, ya que la supervivencia es comparable a la obtenida en patologías congénitas benignas. (Barshes 2005)

La quimioembolización arterial transcatóter (TACE) ha sido aplicada para reducir la toxicidad y mejorar la reseccabilidad de los pacientes con HPB irresecables desde 1987. Takaharu (1998) aplicó TACE a 8 pacientes, con una dosis de quimioterapia intraarterial basada en cisplatino, doxorubicina o adriamicina diluida en medio de contraste ionizado (lipiodol), seguido de inyección de 1 a 2 mm. de gelfoam y evaluando los resultados por medio de TAC se obtuvo una disminución del tamaño del tumor desde 0.9% hasta un máximo de 45% y un grado de necrosis de hasta 97% (mínima de 25%) en los especímenes resecados (Takaharu 1998).

En años posteriores se realizaron múltiples inyecciones de TACE (Gerber 2000) hasta en 7 ocasiones, con complicaciones inherentes al procedimiento expresadas en trombosis de la vena porta, lo cual se evidenció al momento de realizar el trasplante ortotópico de hígado. Esta decide la aplicación de TACE seguido de OLT en la población pediátrica diagnosticada como irresecable, de acuerdo a la respuesta idiosincrática de cada paciente. Otros autores (Tashjian 2002), reportan la utilización de TACE no solo para pacientes candidatos al trasplante, sino como preoperatorio para convertir un tumor irresecable en resecable. También se ha reportado la cura de HPB con quimioembolización en varias ocasiones, en un paciente de 6 meses de edad, utilizando embolización con acero inoxidable enroscado como stent, causando obstrucción vascular permanente al contrario de

Almazán Bonora Gabriela.

la embolización con gelfoam, el cual es efectivo durante un mes y se asocia a cambios de recanalización, sin embargo, hay pocos reportes de TACE como para aceptarse como primera línea de tratamiento en HPB irresecable.

Cuadro No 2.

TRATAMIENTO	SUPERVIVENCIA
Cirugía +Quimioterapia adyuvante	85% a 5 años,*
Transplante primario + quimioterapia	89% a 1 año 65% a 5 años
Transplante de rescate	35% a 40%
Transplante solo	50%
Resección no anatómica	60%

*(Bajpai M 2005)

Almazán Bonora Gabriela.

DISCUSION: El advenimiento de la quimioterapia neoadyuvante a partir de los 1980s presento una diferencia notable, medida en supervivencia ya que previa a esta habia una supervivencia de 25% a diferencia de 75 a 80% posterior a la presencia de quimioterapia ya que esta ayuda a disminuir el tamaño del tumor y disminuye las complicaciones transquirurgicas como son sangrado y define mejor los margenes de téjido sano y tumoral por ende mejora la reseabilidad; sin embargo debido a la posibilidad de resistencia a la quimioterapia se recomienda utilizar un máximo de 4 cursos como terapia neoadyuvante a la cirugia.

En cuanto a decisiones quirurgicas empezando por la realizacion de biopsia se considera sumamente importante en pacientes que se encuentran fuera de la edad mas frecuente de Hepatoblastoma mayor de 18 meses ya que los que para los pacientes dentro de la edad promedio se considera suficiente para el diagnostico de HPB los niveles elevados de alfafetoproteina acompañado de los estudios de gabinete (TAC y RNM) (Czauderna 2006) no asi para pacientes de mas de 18 meses en los cuales es preferible realizar diagnostico histopatologico por la posibilidad de presentar otros diagnosticos diferentes a hepatoblastoma.

La reseccion del tumor hepático depende del estadio y de la experiencia del cirujano. No hay duda de que en los pacientes con estadificacion PRETEX 1 es adecuada la reseccion quirurgica de primera instancia. En el resto de los estadios se determina la cirugía de acuerdo al numero de segmentos involucrados, iniciando tratamiento con neoadyuvante para disminuir el tamaño del tumor y determinando el tipo de cirugía de acuerdo a los segmentos involucrados cabe señalar que las resecciones atípicas o no anatómicas, deben ser en general

Almazán Bonora Gabriela.

evitadas ya que tienen un alto riesgo de resección incompleta, recidivas locales y mayores complicaciones posquirúrgicas en comparación con resecciones anatómicas. (Fuchs 2002, Czauderna 2006).

La quimioembolización selectiva a través de la arteria hepática ha sido usada provocando incremento de la concentración del agente quimioterapéutico a nivel tumoral y reduciendo la toxicidad sistémica sin embargo aun no se cuenta con suficiente experiencia en niños y considerando la experiencia en adultos en las cuales se presenta trombosis arterial con pérdida de todo el hígado lo cual lleva a la necesidad de trasplante hepático de rescate por lo que aun falta tener mayor información para poder considerarla como opción de tratamiento de primera línea en niños con diagnóstico de hepatoblastoma.

En hepatoblastomas multifocales en donde están involucrados los cuatro segmentos hepáticos o en tumores localizados centralmente con proximidad a la vena porta, el estudio SIOPEL-1 y una revisión extensa de la experiencia mundial revelan que el trasplante hepático ha mostrado ser una opción con buen índice de supervivencia reportando índices de supervivencia a 3 y 5 años de más de 80%. En casos de resección hepática incompleta o enfermedad recurrente después de la hepatectomía existe la opción del llamado "trasplante de rescate" el cual no se recomienda ya que según la literatura estos tienen alto índice de morbilidad por las altas tasas de recaída local por lo que se evita este tipo de trasplante.

Me parece pertinente hacer la siguiente consideración con respecto al trasplante hepático en pacientes con diagnóstico oncológico revisando los resultados de supervivencia de las series mundiales se considera una buena tasa de

supervivencia de 80% a 3 y 5 años a los pacientes sometidos a trasplante con diagnóstico de base de HPB comparándolos con la atresia de vías biliares la cual es la etiología más frecuente de trasplante hepático reportando un índice de supervivencia de 88% a 3 años (Utterson 2005), por lo que valdría la pena tener en lista de trasplante a niños con HPB con la misma oportunidad que se les da a la atresia de vías biliares si la sobrevida es equiparable y no en último lugar de la lista como se tiene en la actualidad.

CONCLUSIONES: De acuerdo a los datos obtenidos en la revisión de los artículos, se tienen las siguientes conclusiones:

1. La necesidad de quimioterapia preoperatorio en todos los hepatoblastomas que no cumplan los criterios de PRETEX 1.
2. La biopsia prequirúrgica es un procedimiento útil con mínimas complicaciones transquirúrgicas, ofreciendo información como diagnóstico histológico en el cual se basa el tratamiento quimioterapéutico, determinado por la quimiosensibilidad de la estirpe histológica.
3. La Resección quirúrgica macroscópica completa del hepatoblastoma es la piedra angular del tratamiento, se debe tener bordes libres de tumor con márgenes de 1cm, y se debe aplicar quimioterapia posquirúrgica para control de la enfermedad microscópica residual, con una supervivencia mayor al 80%.
4. El trasplante hepático ortotópico de primera instancia, es una opción curativa para HPB irresecable pero quimiosensible (con disminución de tamaño del tumor y

Almazán Bonora Gabriela.

de las cifras de alfafetoproteína) y en lo posible, se debe evitar el trasplante "de rescate" por la baja tasa de supervivencia que ofrece.

No son candidatos a trasplante pacientes con enfermedad recurrente y resistente a la quimioterapia.

5. La quimioembolización intraarterial es un procedimiento que requiere mayor investigación en niños antes de ser tomado en cuenta como primera línea de tratamiento.

6. La mejor opción de tratamiento en HPB es la combinación de quimioterapia/ resección hepática convencional en etapas II y III, o quimioterapia/transplante hepático de primera línea en pacientes con hepatoblastoma irresecable o PRETEX IV.

7. Darle igual oportunidad de trasplante hepático a niños con cáncer y trastornos benignos, ya que la supervivencia es equiparable en ambas patológicas.

BIBLIOGRAFIA

INVESTIGACION
CENTRO DE INFORMACION
DOCUMENTACION

- Al-Qabandi, HC. Jenkinson , J:A: Buckels et al. Orthotopic Liver Transplantation for Unresectable Hepatoblastoma: A single Center's Experience. J. Pediatr Surg 1999. 34: 1261-64.
- Bajpai M, Pal K, Agarwal S et al. Midterm results with hepatectomy after preoperative chemotherapy in hepatoblastoma. Pediatric Surg Int. 2005; 21:364-368.
- Barshes Neal R, Lee Timothy C and Balkrishnan R et al Orthotopic

Liver Transplantation for Biliary Atresia: The U.S. Experience. *Liver Transplantation* 2005;11:1193-1200.

- Brown J, Perilongo G, Shafford E et al. Pretreatment prognostic factors for children with Hepatoblastoma-results from the international Society of Paediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL 1. *Eur. J. Cancer* 2000; 36:1418-1425.
- Bryan J, Dicken, Bigam David and Gordon et al. Association Between Surgical Margins and Long Term Outcome in Advanced Hepatoblastoma. *J. Pediatr. Surg.* 2004; 39: 721-725.
- Buckley JD, Sather H, Ruccione K et al. A case control study of risk factors for hepatoblastoma, A report from the childrens Cancer Group. *Cancer* 1989; 64:1169-1176.
- Carceller Ana, Blanchard and Champagne. Surgical Resection and Chemotherapy Improve Survival Rate for Patients With Hepatoblastoma. *J. Pediatr. Surg* 2001;36:755-759.
- Czauderna P, Otte JB, Roebuck DJ, Surgical treatment of hepatoblastoma in children. *Pediatr Radiolog.* 2006; (3): 187-91.
- Davies J.Q, PM de la Hall, and Kaschula, CC. Hepatoblastoma- Evolution of Management and Outcome and significance of Histology of the Resected Tumor. A 31 year Experience with 40 cases. *J. Pediatr Surg.* 2004;39: 1321-1327.
- Fuchs J, Rydzynski J and Hecker. The influence of preoperative

Chemotherapy and surgical technique in the Treatment of Hepatoblastoma –A Report from the German Cooperative Liver Tumour Studies HB 89 and HB 94. *Eur J. Pediatric Surg* 2002;12: 255:261.

- Gerber, Arcement and Carr et al. Use of Intrahepatic Chemotherapy to treat advanced Pediatric Hepatic Malignancies. *JPGN* 2000;30:137-144.
- González-Crussi F, Upton MP, Maurer HS et al. Hepatoblastoma. Attempt at characterization of histologic subtypes. *Am J. Surg Pathol* 1982; 6:599-612.
- Hashizume K, Nakato T, and Kawarasaki H et al. Prader Willi syndrome with del (15) (q11,q13) associated with hepatoblastoma. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33:718-722.
- Juárez Villegas, Parra Aguilar y Mediana et al. Quimioterapia neoadyuvante en pacientes pediátricos con hepatoblastoma. Experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Bol. Med. Hosp. Infantil Méx.* 2000;57:70-74.
- Li Em Chen, Ross W. Shepherd, Michelle L. Nadler and Et al. Liver Transplantation and Chemotherapy in Children with Unresectable Primary Hepatic Malignancies: Development of Management algorithm. *J.of Pediatr. Gastroenterology and nutrition.* 2006;43:487-493.
- Nio M, Ohi R, Miyano T et al. 10 year survival rates after surgery for

biliary atresia: A report from The Japanese Biliary Atresia Registry. *J. Pediatr. Surg* 2003; 38:997-1000.

- Otte JB, Pritchard, Aronson et al. Liver Transplantation for Hepatoblastoma: Results From The International society of Pediatric Oncology (SIOP) Study SIOPEL-1 and Review of the World Experience. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42:74-83.
- Pimpalwar, Sharif, Ramani. Strategy for hepatoblastoma management: Transplant versus nontransplant surgery. *J. Pediatric. Surg.* 2002;37: 240-5.
- Reyes J., Carr Brian and Dvorchik et al. Liver Transplantation and chemotherapy for hepatoblastoma in childhood and adolescence. *J. Pediatr.* 2000;136:795-804.
- Reynolds M, Pediatric liver tumors. *Semin Surg Oncol* 1999; 16:159-172.
- Rivera Luna, Cárdenas Cardos y Paredes Aguilera. Hemato-Oncología Pediátrica Editores de Textos Mexicanos. Cap. 29 Tumores Hepáticos 2006;451-462.
- Satge D, Sasco AJ, Little J. Antenatal Therapeutic drug exposure and fetal/neonatal tumours: review of 89 cases. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 1998; 12:84-117.
- Schnater J.M. Aronson D. and Pläschkes. Surgical View of the treatment of patients with hepatoblastoma. *Cancer* 2002; 94 : 1111-20.

- Stringer MD, Hennayake S, Howard ER et al. Improved Outcome for Children with hepatoblastoma. *British J. Surg.* 1995; 82, 386-391.
- Suita S, Tajiri T and Mizote H. Improved survival Outcome for Hepatoblastoma Based on an Optimal Chemotherapeutic Regimen –a report from the Study group for pediatric solid Malignant Tumors in the Kyushu area. *J. Pediatr. Surg.* 2004; 39; 195-198.
- Takaharu Oue, Fukuzawa Masahiro and Kusafuka Takeshi et al. Transcatheter Arterial chemoembolization in the treatment of Hepatoblastoma. *J. Pediatr. Surg.* 1998; 33: 1771-1775.
- Takahiko Seo, Hisami Ando and Watanabe Y et al. Treatment of hepatoblastoma: Less extensive hepatectomy after effective preoperative chemotherapy with cisplatin and adriamycin. *Surg.* 1998; 123:407-14.
- Tanaka K, Remoto S, Asonuma K et al Hepatoblastoma in a 2 year old girl with trisomy 18. *Eur J. Pediatr. Surg* 1992;2:298-300.
- Tanimura M, Matsui I, Abe J et al. Increased risk of hepatoblastoma among immature children with a lower birth weight. *Cancer Res.* 1998;58:3032-3035.
- Tashjian B, Moriarty P, Courtney A. et al. Preoperative chemoembolization for unresectable hepatoblastoma. *Pediatr Surg Int.* 2002; 18: 187-189.

Almazán Bonora Gabriela.

- Tiao G, Bobey and Allen S. The Current management of hepatoblastoma: a combination of chemotherapy, convencional resection, and liver transplantation. J. Pediatr 2005;146: 204-211.
- Udupa K.V, Navadgi SM. Mullerpatan P. et al. Neoadjuvant Chemotherapy before surgery of hepatoblastoma. Indian J. Pediatr 2006;73:735-737.
- Xianliang Hu, Jianhong Li and Xuewu Jiang. Cure of hepatoblastoma with transcatheter arterial Chemoembolization. J. Pediatr. Hematol Oncol 2004: 26; 1: 60-63.

