



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“QUIMIOEMBOLIZACION ARTERIAL EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON HEPATOBLASTOMA. REVISION SISTEMATICA”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
CIRUJANO ONCOLOGO PEDIATRA

PRESENTA:

DR. JOSÉ MANUEL MOLEDO LESTÓN

TUTOR:

DR. JAIME SHALKOW KLINCOVSTEIN

TUTOR METODOLOGICO:

DR. ALEJANDRO GABRIEL GONZÁLEZ GARAY



**“QUIMIOEMBOLIZACION ARTERIAL EN PACIENTES PEDIATRICOS
CON HEPATOBLASTOMA. REVISION SISTEMATICA”**



**DR JOSE N KEYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEANZA**



**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PREGRADO Y POSTGRADO**



**DR. JAIME SHALKOW KLINCOVSTEIN
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO DE
CIRUGIA ONCOLOGICA PEDIATRICA**



**DR. ALEJANDRO GABRIEL GONZALEZ GARAY
TUTOR METODOLOGICO**



AGRADECIMIENTOS

A DIOS por permitirme conocer algo más de la vida.

A MIS PADRES por darme la vida y apoyarme en todas mis decisiones.

A mis HIJOS por estar siempre presentes.

A ZURY SARAY por impulsarme a nuevos retos y apoyarme en mente y CORAZON.

A mis MAESTROS por compartir su sabiduría y su amistad.

Dr. Carlos Calderón Elvir por ser maestro de generaciones ENTREGANDO SU VIDA.

Dr. José Martín Palacios Acosta por sus lecciones de calma ante las adversidades.

Dr. Jaime Shalkow Klincovstein por confianza al recibirme y al enseñarme sin restricciones.

*A TODOS LOS PACIENTES QUE DIA TRAS DIA SE ENTREGARON EN NUESTRAS
MANOS CON GRAN FE Y CARIÑO*

INDICE

Resumen	1
Marco teórico	4
Antecedentes	4
Planteamiento del problema	8
Justificación	9
Preguntas a desarrollar durante la revisión	10
Objetivos	11
Metodología	11
Criterios de inclusión	11
Criterios de exclusión	12
Estrategia de búsqueda	12
Algoritmo de búsqueda	12
Resultados de la revisión sistemática	14
Epidemiología	14
Indicaciones y contraindicaciones	15
Eficacia	17
Efectos adversos y complicaciones	19
Sobrevida	20
Discusión	21
Conclusiones	22
Bibliografía	23
Anexos	24

ARTERIAL QUIMIOEMBOLIZATION IN PATIENTS PEDIATRICS WITH HEPATOBLASTOMA. SYSTEMATIC REVISION OF LITERATURE

SUMMARY

Hepatoblastoma is most frequent the malignant hepatic tumor in the children. Malignant liver tumor in this group of age represents the 70-76%. It occupies the third place in abdominal solid tumors, behind neuroblastoma and the tumor of Wilms, representing 1% of all malignant tumors in minors of 18 years. The surgical resection continues being the angular stone of the treatment and treatment. This situation is associated to bad prognosis. In some countries, the patients with stages advanced to the diagnosis are treated with hepatic transplant, or without neoadjuvant chemotherapy. The systemic chemotherapy plays an important role reducing the tumor size and making resectable, it is accompanied by risks and adverse effects. The transarterial selective quimioembolización (TACE, by its abbreviations in English) raises an alternative that reduces these systemic disadvantages, promotes the diminution of the tumor size, improves the resectability and therefore, the rate of survive of these patients. An intraarterial catheter introduced is used from the femoral artery and guiding it to the glass that nourishes to the tumor. Inoculating the chosen chemotherapy along with lipiodol, followed of embolizantes particles, generating an éstasis of the substance in the tumor. **Objectives** Analyze, establish and classify the level of evidence of Literature in Arterial Quimioembolización in pediatrics patients with hepatoblastoma. To know the effectiveness and the complications the intraarterial quimioembolization in pediatrics patients with diagnosis of Hepatoblastoma in anyone of its reported stages in Literature. To determine the most effective technique used to make the arterial quimioembolización in pediatrics patients with I diagnose of hepatoblastoma. To analyze outcome of these patients in those who arterial quimioembolización of hepatoblastoma was made. **Materials and Methods** the strategy search included electronic searches in the different database managers and finders of guides of clinical practice EMBASE, Pubmed, SumSearch, TripDatabase, Fistera and InfoDoctor Brave Rafa; as well as organisms compilers or clearinghouses: CMA infobase, Duodecim. EBM Guidelines, E-guidelines, Health Services TA Texts, Leitinen Germa'n Guidelines, NuLH, NGC, NICE, Primary Care Clinical Practice guidelines, Prodigy and Guia de Salud. Also I am made search in collaborating organisms, methodological centers and finally I am made a manual search. The search I am made through terms MeSH Chemoembolization, therapeutic, Hepatoblastoma with the following limits: Humans, men, women, minors of 18 years of age, Guides of Clinical Practice, Clinical Studies of revision, Goal analysis, Tests, Cohort, Cases and controls, Series of cases and report of case. I have not been applied any restriction to the language, country and time of publication for 20 years. Criteria of selection Types of studies clinical Case, series of cases, cross-sectional, cases and controls, cohort, and emphasis in the clinical tests will become (randomized). Types of Patient participants of any sex, with age < 18 years, diagnosis of hepatoblastoma dealt with arterial quimioembolización. Harvesting and analysis of the data the methodological quality of the studies by means of the scale of Oxford will be evaluated. **Results:** 20 studies were identified, 5 studies were excluded not to deal with hepatoblastoma directly or of arterial Quimioembolización and 2 the authors did not respond. 13 articles in the revision were analyzed to fulfill the inclusion criteria; they were classified by means of the scale of Oxford, identifying itself 1 revision articles, 9 article cohort and 3 articles of case report. **Results** It was observed that the arterial Quimioembolización has been reported in few international studies with little patients in long periods of time. The indications and contraindications have been taken according to the personal experience from each one from the authors, following extrapolated guidelines of the adult patients the effectiveness of the arterial quimioembolización by the low related morbimortalidad the procedure represented by the transitory adverse effects (less than 2 weeks without long term repercussion) as they are: fever, you feel nauseous, vomits, upheavals of the liver function (47-100%) complications like pulmonary tromboembolismo in rare occasions (12.5%) and by the low rate of mortality (0-66%) reported like progress of the disease (pulmonary metastases or local recidivant subsequent to tumor resection) and second malignity (Sind. Mieloproliferativo). Another form to express the effectiveness was valued by some authors was % of tumor

reduction and the degree of necrosis identified by TAC or in the pieces of Pathology. Which are variable, without relation among them. It is important to make previous Angiography TAC to the treatment and later to watch the evolution of the treatment. **Conclusions**, TRANSARTERIAL QUIMIOEMBOLIZATION is a new therapeutic option in the fight against the death by hepatoblastoma in any stage of the disease, next to the surgery, like the systemic chemotherapy, diminishing the size of the tumor, improving their resecabilidad and prolonging the life, sometimes, awaiting hepatic transplant. The present revision takes to us to suggest but and greater studies to generate evidence of this therapeutic one in pediatrics patients with hepatoblastoma analyzing better schemes, less complications and greater survive and treatment of the patients, which generates minor time of hospitalization when diminishing the undesirable collateral effects.

QUIMIOEMBOLIZACIONES ARTERIALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEPATOBLASTOMA. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Moledo, J; Shalkow, J; González, A; Cirugía Oncológica, Metodología de la Investigación; INP; SSA.

RESUMEN

Antecedentes

El hepatoblastoma es el tumor hepático maligno más frecuente en los niños. Representa el 70-76% las neoplasias de hígado en este grupo de edad. Ocupa el tercer lugar en tumores sólidos abdominales, detrás del neuroblastoma y el tumor de Wilms, representando el 1 % de todas las neoplasias en menores de 18 años.

La resección quirúrgica sigue siendo la piedra angular del tratamiento y curación. Esta situación está asociada a mal pronóstico. En algunos países, los pacientes con estadios avanzados al diagnóstico son tratados con trasplante hepático, con o sin quimioterapia neoadyuvante.

La quimioterapia sistémica juega un papel importante reduciendo el tamaño tumoral y haciéndolo resecable, es acompañada de riesgos y efectos adversos. La **quimioembolización selectiva transarterial** (TACE, por sus siglas en inglés) plantea una alternativa que reduce estas desventajas sistémicas, promueve la disminución del tamaño tumoral, mejora la resecabilidad y por ende, la tasa de sobrevida de estos pacientes. Se utiliza un catéter intraarterial introducido desde la arteria femoral y guiándolo hasta el vaso que nutre al tumor. Inoculando la quimioterapia elegida junto con lipiodol, seguido de partículas embolizantes, generando un éstasis de la sustancia en el tumor.

Objetivos

- Analizar, establecer y clasificar el nivel de evidencia de la literatura en Quimioembolización Arterial en pacientes pediátricos con hepatoblastoma.
- Conocer la eficacia y las complicaciones de la quimioembolización intraarterial en pacientes pediátricos con diagnóstico de Hepatoblastoma en cualquiera de sus estadios reportados en la literatura.
- Determinar la técnica más eficaz utilizada para realizar la quimioembolización arterial en pacientes pediátricos con diagnóstico de hepatoblastoma.
- Analizar la sobrevida de estos pacientes en quienes se realizó quimioembolización arterial de hepatoblastoma.

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios

La estrategia de búsqueda incluyó búsquedas electrónicas en los diferentes gestores de bases de datos y buscadores de guías de práctica clínica EMBASE, Pubmed, SumSearch, TripDatabase, Fistera y InfoDoctor Rafa Bravo; así como organismos compiladores o clearinghouses: CMA infobase, Duodecim. EBM Guidelines, E-guidelines, Health Services TA Texts, Leitinen German Guidelines, NuLH, NGC, NICE, Primary Care Clinical Practice guidelines, ProDIGY y Guía de Salud. También se realizó búsqueda en organismos colaboradores, centros metodológicos y por último se realizó una búsqueda manual.

La búsqueda se realizó a través de términos MeSH *Chemoembolization, therapeutic, Hepatoblastoma* con los siguientes límites:

Humanos, hombres, mujeres, menores de 18 años de edad, Guías de Práctica Clínica, Estudios de revisión, Meta análisis, Ensayos Clínicos, Cohorte, Casos y controles, Serie de casos y reporte de caso. No se aplicó ninguna restricción al idioma, país y tiempo de publicación desde hace 20 años.

Criterios de selección

Tipos de estudios

Caso clínico, serie de casos, transversales, casos y controles, cohorte, y se hará énfasis en los ensayos clínicos (aleatorizados).

Tipos de participantes

Pacientes de cualquier sexo, con edad < 18 años, diagnóstico de hepatoblastoma tratados con quimioembolización arterial.

Recolección y análisis de los datos

Se evaluará la calidad metodológica de los estudios elegibles mediante la escala de Oxford.

Resultados:

Se identificaron 20 estudios como potencialmente elegibles, 5 estudios fueron excluidos por no tratar directamente de hepatoblastoma o de Quimioembolización arterial y 2 no respondieron los autores.

Se analizaron 13 artículos en la revisión por cumplir con los criterios de inclusión; se clasificaron mediante la escala de Oxford, identificándose 1 artículo de revisión, 9 artículos de cohorte y 3 artículos de reporte de caso.

Se observó que la Quimioembolización arterial ha sido reportada en pocos estudios internacionales con escasos pacientes en largos periodos de tiempo.

Las indicaciones y contraindicaciones han sido tomadas según la experiencia personal de cada uno de los autores, siguiendo pautas extrapoladas de los pacientes adultos

La eficacia de la quimioembolización arterial por la baja morbimortalidad relacionada al procedimiento representada por los efectos adversos transitorios (menos de 2 semanas sin repercusión a largo plazo) como son: fiebre, náuseas, vómitos, trastornos de la función hepática (47-100%) complicaciones como tromboembolismo pulmonar en raras ocasiones (12,5%) y por la baja tasa de mortalidad (0-66%) reportada como progreso de la enfermedad (metástasis pulmonares o recidiva local posterior a resección tumoral) y segundas malignidades (Sind. Mieloproliferativo). Otra forma de expresar la eficacia se valoró por algunos autores fue el % de reducción tumoral y el grado de necrosis identificados por TAC o en las piezas de Patología. Las cuales son variables, sin relación entre ellas. Es importante realizar Angiografía TAC previa al tratamiento y posteriormente para vigilar la evolución del tratamiento.

Conclusiones

En conclusión, La QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL es una nueva opción terapéutica en la lucha contra la muerte por hepatoblastoma en cualquier estadio de la enfermedad, junto a la cirugía, al igual que la quimioterapia sistémica, disminuyendo el tamaño de la tumoración, mejorando su reseccabilidad y prolongando la vida, en ocasiones, en espera de trasplante hepático. La presente revisión nos lleva a sugerir más y mayores estudios para generar evidencia de esta terapéutica en pacientes pediátricos con hepatoblastoma analizando mejores esquemas, con menos complicaciones y mayor sobrevida y curación de los pacientes, lo cual genera menor tiempo de hospitalización al disminuir los efectos colaterales indeseables.

MARCO TEORICO

Antecedentes

El tumor maligno hepático más común en la infancia es el hepatoblastoma, el cual ocupa el tercer lugar después del neuroblastoma y el tumor de Wilms; representa el 1% del total de todos los tumores malignos en niños. Fue descrito por primera vez en 1898 por Misick.

En México, Fajardo y cols. (1996) informaron que corresponden al 83 % de los tumores hepáticos y el 1,2 % de todos los tumores malignos en niños; en menores de dos años de edad, representan el 92% de los tumores hepáticos, a diferencia de los reportes internacionales, que sugieren que alrededor del 68% de los tumores hepáticos en pediatría corresponden a hepatoblastoma.

Está relacionado a su vez, con una variedad de síndromes, siendo los más representativos Beckwith-Wiedemann, hemihipertrofia, Gardner, malformaciones renales y cardiopatías.

El síntoma primordial y la principal causa de consulta es aumento de volumen abdominal y masa palpable, descubierta por la madre, acompañado con dolor, fiebre, anorexia y pérdida de peso, pueden presentar ictericia.

Al examen físico se encuentra tumoración palpable en hipocondrio derecho, indurada, no dolorosa a la palpación; anemia (70%) y trombocitosis (35%), pero el marcador utilizado como diagnóstico, pronóstico y respuesta al tratamiento, es el alfa feto proteína (AFP)

Los estudios radiológicos permiten definir localización, tamaño, consistencia, características internas del tumor, estructuras anatómicas circundantes.

Los estudios de imagen utilizados son: el ultrasonido Doppler y simple muestra masa sólida única o múltiple, con lesiones heterogéneas, calcificaciones, y en ocasiones áreas quísticas que pudieran corresponder a necrosis, e infiltración ganglionar; también es útil para determinar la cercanía del tumor a las ramas porta, vena cava inferior y venas supra hepáticas. La tomografía computada (TAC) al igual que la resonancia magnética (IRM), permiten evaluar la extensión de la enfermedad, resecabilidad del tumor y su evolución o recurrencia de la enfermedad en controles sucesivos.

Existen varios sistemas de estadificación: la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) presenta el sistema de evaluación de extensión pretratamiento (PRETEXT) (Fig.1) (cuadro 1) basado en imágenes tomográficas, el cual permite determinar: 1) estimación aproximada de tejido hepático normal residual. 2) determinación de resecabilidad 3) identifica pacientes candidatos a trasplante hepático; por otra parte, el Grupo de Estudio de Niños con Cáncer (CCSG por sus siglas en inglés) estadifica los pacientes en el postoperatorio y

depende de la resección completa del tumor, tejido residual, afectación ganglionar y metástasis, describiéndose que más del 50 % se encuentra en etapas III y IV. (Cuadro 2):

Cuadro 1: Definiciones de PRETEXT por número

PRETEXT	DEFINICION
I	Un sector afectado, tres sectores libres
II	Uno o dos sectores afectados, pero con dos sectores continuos libres
III	Dos o tres sectores afectados, no existen dos sectores contiguos libres
IV	No existen sectores libres

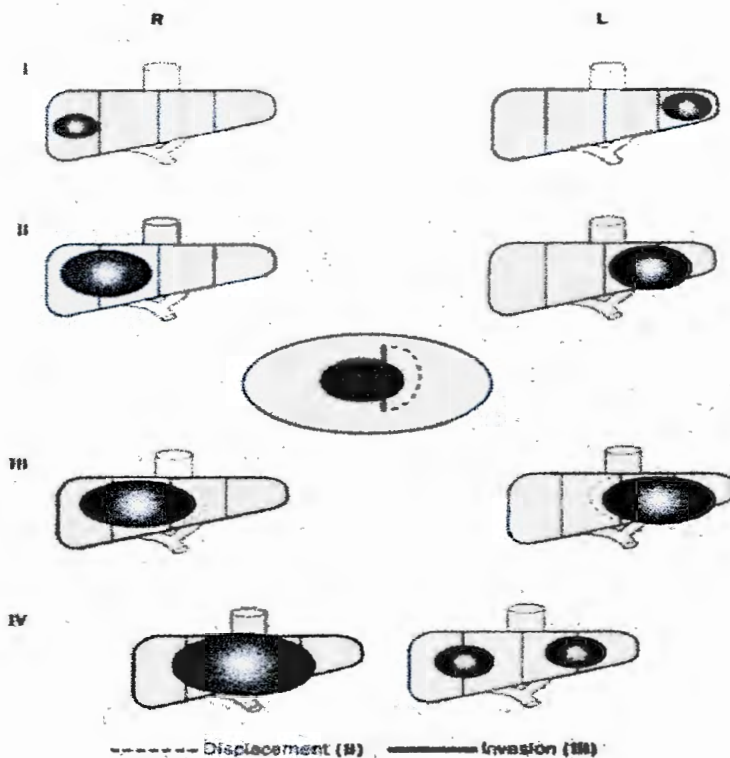


Fig 1: Clasificación PRETEXT (SIOP)

Cuadro 2. Estadificación COG para cáncer hepático.

ESTADIO	CARACTERÍSTICAS
ESTADIO I	Tumor completamente resecado
ESTADIO II	Tumor resecado con enfermedad residual microscópica
ESTADIO III	Tumor no resecable, o resecado con enfermedad residual macroscópica, ganglios positivos
ESTADIO IV	Metástasis a distancia

Histológicamente se presentan seis variantes divididos en 2 grandes grupos o tipos:

- Epitelial
 - Patrón Fetal
 - Patrón fetal y embrionario
 - Patrón Macrotrabecular
 - Patrón de células pequeñas indiferenciadas
- Mixto (Epitelial y Mesenquimal)
 - Con características teratoides
 - Sin características teratoides

Los tumores mixtos contienen tejido mesenquimal primitivo y especializado derivado de sus componentes como miofibroblástico, condroide, y osteoide al igual que tejidos epiteliales.

El método diagnóstico más sensible es la biopsia abierta. La biopsia con aguja fina (BAAF) tiene adecuada sensibilidad para algunos tipos histológicos como el fetal o el mixto, pero la dificultad diagnóstica aumenta para los de tipo embrionario, de células pequeñas indiferenciadas o de origen metastásico. Este método se ha indicado a pacientes cuyo estado clínico no permite una intervención con biopsia abierta.

Al momento de la consulta más del 50 % de los hepatoblastomas son irresecables, debido a su tamaño, multifocales o con metástasis pulmonares (10-20%). Los pacientes en los que no es factible la resección quirúrgica como tratamiento inicial se inicia quimioterapia neoadyuvante con la finalidad de citorreducir el tumor, eliminar los focos múltiples y las metástasis.

En la actualidad existen agentes quimioterápicos (cisplatino, doxorubicina, 5-fluoracilo, etopósido, vincristina) que han demostrado resultados efectivos para la disminución del tamaño convirtiendo tumores extensos e irresecables en tumores resecables.

La resección quirúrgica sigue siendo el pilar fundamental para la curabilidad de la patología, la utilización de quimioterapia neoadyuvante y la resección quirúrgica posterior a la aplicación de 3 a 6 ciclos de tratamiento, permite la reducción tumoral y la posibilidad de resección completa en alrededor del 90% de los pacientes, disminuyendo la morbilidad por el tratamiento de metástasis locales o a distancia.

Los pulmones son el sitio más frecuente de metástasis del hepatoblastoma, la recurrencia predomina a nivel hepático y en pulmón, siendo su tratamiento a base de cirugía, quimio y radioterapia.

Debe ser completamente reseado, ya que la sobrevida tiene relación directa a la resección, siendo los procedimientos quirúrgicos más utilizados lobectomía, segmentectomía y trisegmentectomía.

El trasplante hepático es una opción curativa en los pacientes con tumores que no puedan ser resecados completamente de manera inicial, con buena quimiosensibilidad; a su vez, aquellos que no han tenido buena respuesta a la quimioterapia sistémica pero sin metástasis a distancia también son candidatos a trasplante hepático; en algunos países con programas avanzados de trasplante como Inglaterra, Alemania, Estados Unidos se ha implantado el programa de trasplante hepático teniendo como indicaciones primordiales según SIOPEL:

- Tumor multifocal PRETEXT IV: en los 4 sectores hepáticos
- Tumor unifocal PRETEXT IV: el tumor no deja márgenes claros para un borde de los sectores laterales, que pudiera comprimir o invadir la vascularidad del mismo
- Tumor PRETEXT III donde la proximidad de vasos mayores genera la posibilidad de inadecuada resección tumoral
- Extensión tumoral hacia la vena cava y/o a las tres venas suprahepáticas
- Invasión de el tronco y/o ambas ramas de la vena porta
- Recurrencia o tumor residual intrahepático previa resección (Trasplante de rescate)

Las contraindicaciones absolutas para el trasplante incluyen la persistencia de tumor viable después de la quimioterapia neoadyuvante, la persistencia de las metástasis pulmonares, invasión de macroscópica vasos venosos y la existencia de tumor viable que no responda a la quimioterapia. La estabilización o la progresión de la enfermedad son catalogadas como contraindicación relativa.

Similarmente, el compromiso inicial de la porta o de la cava o venas hepáticas, no es una contraindicación franca, aunque su pronóstico es peor para la sobrevida. El intervalo entre la última quimioterapia y el trasplante no debe de exceder de las cuatro semanas. Algunos autores sugieren que la vena cava retro hepática debe de ser reseada en bloque con el tumor. Por otro lado los beneficios

de esta técnica deben de sopesarse con los riesgos de complicaciones que lleva la inmunosupresión a largo plazo.

La quimioterapia sistémica juega un papel importante, reduce el tamaño tumoral haciéndolo resecable; sin embargo se acompaña de algunos riesgos (insuficiencia cardíaca o depleción de la médula ósea) y efectos adversos de retraso en la regeneración hepática después de la intervención quirúrgica, cardiotoxicidad con el uso de doxorubicina, ototoxicidad y nefrotoxicidad con el cisplatino en dosis sistémicas.

Existe una alternativa de tratamiento que reduce estas desventajas y promueve la tasa de sobrevida de estos pacientes. Con la Quimioembolización selectiva transarterial (TACE, por sus siglas en ingles), utilizando catéter intraarterial introducido desde la arteria femoral y llevándolo hasta el vaso que nutre al tumor; inyecta la quimioterapia elegida en altas dosis junto con lipiodol seguido de partículas embolizantes, generando un estasis de la sustancia en el tumor y elimina los efectos sistémicos de esas drogas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hepatoblastoma se presenta en un porcentaje del 70% de los tumores hepáticos, ocupando el tercer lugar de los tumores malignos abdominales y del 0,5 al 2 % de todos los cánceres en edad pediátrica, predominantemente en menores de 3 años.

Afecta uno o ambos lóbulos del hígado, lo cual va en detrimento de la sobrevida del paciente, aunado a las características histopatológicas de la constitución del tumor.

Entre el 60 al 70% de los tumores son irreseccables al momento del diagnóstico debido a que ocupan ambos lóbulos o involucran el hilio hepático, vena cava o las tres venas suprahepáticas; habitualmente son de grandes dimensiones en proporción del tamaño del paciente y dependiendo de los segmentos afectados (40%), multifocales o con metástasis pulmonares (20%).

La resección completa del tumor es el tratamiento que ofrece mejor posibilidad de sobrevida, haciéndose más difícil en los casos avanzados de la patología debido a que sus complicaciones son importantes (lesión de grandes vasos por invasión de mismos, ruptura tumoral, sangrado); se han investigado nuevos esquemas quimioterapéuticos con el fin de disminuir el tamaño del tumor e incrementar la resección tumoral con márgenes libres respetando la mayor cantidad de tejido hepático funcional.

Existen varios protocolos internacionales de quimioterapia que se han ejecutado con esta finalidad desde los últimos 30 años, reportando tasas de respuesta hasta del 75%, incrementando el número de tumores resecables y disminuyendo la morbimortalidad. Pero la quimioterapia sistémica está acompañada de efectos adversos severos (cardiotoxicidad, nefrotoxicidad, mielosupresión y retraso en la recuperación en el periodo postoperatorio), teniendo mayor riesgo a menor edad de los pacientes.

Desde el advenimiento de las quimioembolizaciones de tumores en adultos, en especial en carcinoma hepatocelular donde ha mejorado la resecabilidad y se ha observado disminución de las complicaciones sistémicas, por la ventaja de instilar dosis altas de agentes citostáticos localmente y por recibir el tumor mayor flujo sanguíneo por parte de la arteria hepática, se han hecho estudios con quimioembolizaciones transarteriales hepáticas (TACE) en pacientes en edad pediátrica portadores de hepatoblastoma con la finalidad de disminuir la morbilidad.

Actualmente solo se han realizado estudios en adultos con un tamaño de muestra y con otra estirpe histológica hepática (Carcinoma hepatocelular) migrando la técnica a los pacientes pediátricos con hepatoblastoma, sin embargo, no se cuenta con suficiente evidencia para demostrar que es un tratamiento eficaz y seguro para nuestros pacientes. Por lo tanto esta revisión busca establecer la evidencia de la eficacia del tratamiento a base de quimioembolización arterial y posteriormente fomentar la creación de nuevos programas de atención a pacientes pediátricos mejorando así su sobrevida y calidad de vida.

JUSTIFICACION

El hepatoblastoma es el tumor hepático maligno más frecuente en edad pediátrica, ocupando el tercer lugar de los tumores abdominales y corresponde al 1 % de todos los cánceres. La sobrevida en estadios I y II alcanza el 90 %; pero en estadios III y IV disminuye hasta el 27% debido a la condición de irreseabilidad, por otro lado los esquemas de quimioterapia sistémicos presentan efectos secundarios relacionados con cardiotoxicidad, nefrotoxicidad y ototoxicidad los cuales empeoran su calidad de vida y favorecen complicaciones que aumentan su mortalidad.

La quimioembolización tumoral, ofrece el beneficio de instilar altas dosis de quimioterápicos al tumor localmente, sin fuga hacia tejido sano, evitando los efectos secundarios sistémicos, mejorando así la calidad de vida.

Actualmente esto ha sido estudiado en adultos con diferente estirpe histológica (carcinoma hepatocelular) y lo único que se ha realizado es migrar la técnica a los pacientes pediátricos con hepatoblastoma, no contando con suficiente evidencia para determinar su eficacia y complicaciones asociadas, además se ha evidenciado quimio resistencia de algunos de los tipos histológicos, generando mal pronóstico para el paciente.

Existe otra alternativa terapéutica basada en el trasplante hepático, con la cual se ha observado una sobrevida de hasta 82 % en pacientes que han recibido trasplante primario, pero disminuye hasta 30 a 40% en aquellos que reciben trasplante de rescate (post resección de tumor en la primera intervención).

Sin embargo en países en vías de desarrollo no se cuenta aún con la cultura de la donación de órganos, al igual que con la infraestructura necesaria para la realización de los trasplantes, siendo una limitante para la sobrevida de estos pacientes.

Debido a lo anterior, es necesario conocer la eficacia del tratamiento de quimioembolizaciones de acuerdo a la evidencia científica aportada hasta el momento con la finalidad de generar el conocimiento suficiente y así implementar nuevos programas de atención, los cuales permitirán disminuir las complicaciones, mejorando la calidad de vida, la sobrevida y disminuir; por ende, tiempo y número de hospitalizaciones y costos de atención.

PREGUNTAS A DESARROLLAR DURANTE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

1. ¿Cuál es la frecuencia nacional e internacional con que se realiza la quimioembolización arterial en pacientes en edad pediátrica con hepatoblastoma?
2. ¿Cuáles son las indicaciones y contraindicaciones para realizar quimioembolizaciones arteriales en pacientes en edad pediátrica con hepatoblastoma?
3. ¿Cuál es la técnica más efectiva utilizada para realizar quimioembolización arterial en pacientes en edad pediátrica con hepatoblastoma?
4. ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes en los pacientes pediátricos con hepatoblastoma al ser tratados con quimioembolización arterial?
5. ¿Cuál es la sobrevida de estos pacientes pediátricos con hepatoblastoma tratados con quimioembolización arterial?

Objetivos:

General

Conocer la eficacia y las complicaciones de la quimioembolización intraarterial en pacientes pediátricos con diagnóstico de Hepatoblastoma en cualquiera de sus estadios reportados en la literatura desde 1993.

Específicos:

1. Conocer la frecuencia nacional e internacional de la quimioembolización arterial en pacientes pediátricos portadores de hepatoblastoma.
2. Identificar las indicaciones y contraindicaciones de la quimioembolización arterial en pacientes pediátricos con dicha patología.
3. Determinar la técnica más eficaz utilizada para realizar la quimioembolización arterial en pacientes pediátricos con diagnóstico de hepatoblastoma.
4. Conocer las complicaciones derivadas de la quimioembolización arterial en pacientes portadores de hepatoblastoma.
5. Analizar la sobrevida de estos pacientes en quienes se realizó quimioembolización arterial de hepatoblastoma.

Metodología

Criterios de inclusión

Tipos de estudios

Casos clínicos, series de casos, casos y controles, con especial énfasis en ensayos clínicos.

Tipos de participantes

Pacientes humanos, de cualquier sexo, menores de 18 años, con diagnóstico de hepatoblastoma y tratados con quimioembolización arterial.

Criterios de exclusión

Se excluyeron todos aquellos estudios en los cuales no se contaba con hepatoblastoma o tratado con quimioembolización arterial.

Información analizada:

- Edad y sexo de los pacientes
- PRETEXT (clasificación pretratamiento)
- Estadificación (clasificación postquirúrgica)
- Indicación de quimioembolización
- Tipo de quimioembolización
- Complicaciones.
- Sobrevida

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios

La estrategia incluyó búsquedas electrónicas en los diferentes gestores de bases de datos y buscadores de guías de práctica clínica: EMBASE, Pubmed, SumSearch, TripDatabase, Fisterra e Infodoctor Rafa Bravo; así como organismos compiladores o clearinghouses: CMA infobase, Duodecim, EBM Guidelines, E-guidelines, Health Services TA Texts, Leitinen German Guidelines, NuLH, NGC, NICE, Primary Care Clinical Practice Guidelines, ProDIGY y Guia de salud.

A su vez se realiza búsqueda electrónica en colaboradores como: AHRQ, Alberta Medical Association Guidelines, American Heart Association, ANAES, ASCOFAME, Canadian Task Force on Preventive Health Care, Cancer Care Ontario, CDC Center for Disease Control y Guidelines Advisory Committee Ontario, ICSI, NHMRC, NZGG, RCP Guidelines, Asociación Esp de gastroenterología, AATRM, Asociación Esp de cardiología y Osatzen.

La búsqueda se realizó a través de términos MeSH: "hepatoblastoma", "chemoembolization" y la combinación de los términos con los límites de humanos, hombres, mujeres, menores de 18 años desde el año 1990.

ALGORITMO DE BUSQUEDA

Crerios MeSH:

Chemoembolization, Therapeutic, hepatoblastoma

Pubmed:

GPC: 0 Chemoembolization, Therapeutic AND hepatoblastoma AND ("humans"[MeSH Terms] AND Practice Guideline[ptyp] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

RS: 1 Chemoembolization, Therapeutic AND hepatoblastoma AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

ECA : 2 Chemoembolization, Therapeutic AND hepatoblastoma AND ("humans"[MeSH Terms] AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

Comparativos : 1 Chemoembolization, Therapeutic AND hepatoblastoma AND ("humans"[MeSH Terms] AND Comparative Study[ptyp] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

Transversales : 0 Chemoembolization, Therapeutic AND hepatoblastoma AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Evaluation Studies[ptyp] OR Validation Studies[ptyp])) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

Reporte de caso : 5 Chemoembolization, Therapeutic AND hepatoblastoma AND ("humans"[MeSH Terms] AND Case Reports[ptyp] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

SumSearch, TripDatabase, Fisterra, InfoDoctor Rafa Bravo, CMA infobase, Duodecim. EBM Guidelines, E-guidelines, Health Services TA Texts, Leitlinien. German Guidelines , NGC, NICE, Primary Care Clinical Practice Guidelines, PRODIGY, Guia Salud, AHRQ, Alberta Medical Association Guidelines, American College of Physicians, American Heart Association, ANAES, ASCOFAME, Canadian Task Force on Preventive Health Care, Cancer Care Ontario, CDC Center for Disease Control , Guidelines Advisory Committee Ontario, ICSI, NHMRC, NZGG ,RCP Guidelines, SIGN, SINGAPORE MoH Guidelines, Asociación Esp Gastroenterología , AATRM, Sociedad Esp de Cardiología, Osatzen, AGREE , ETESA, GIN, AETSA, Osteba, REdeguías, SEFAP

GPC : 0 Chemoembolization and Hepatoblastoma.

RS : 0 Chemoembolization and Hepatoblastoma

ECA: 0 Chemoembolization and Hepatoblastoma.

Comparativos : 0 Chemoembolization and Hepatoblastoma

Transversales: 0 Chemoembolization and Hepatoblastoma.

Reporte de caso: 0 Chemoembolization and Hepatoblasto

Trabajos excluidos

Se excluyeron 6 trabajos por no cumplir los criterios de inclusión: Geiger, JD, et al., (1996), Wall, W. J., et al (2000). Margarit, C., et al (2002), Latoo M.Y., et al (2002). Hertl, M., et al (2005). Gunven P. (2008)

También se excluye: Tajima, T. por presentar un caso de complicación de TACE en hepatoblastoma (de 44 pacientes con otras patologías hepáticas) ya reportado por Yamaura, K. et al.

INFORMACION ANALIZADA:

- Edad y sexo de los pacientes tratados.
- Estadio de la enfermedad.
- Quimioterapia utilizada previa a la embolización.
- Técnica utilizada en TACE.
- Resultados de TACE a nivel de Imágenes, Laboratorio y post quirúrgico.
- Tratamientos posterior a TACE.
- Efectos adversos asociados a TACE.
- Complicaciones asociadas a TACE.
- Sobre vida de los pacientes sometidos a TACE

RESULTADOS DE LA REVISION SISTEMATICA DE LA EVIDENCIA

1. Epidemiología nacional e internacional de la quimioembolización arterial en pacientes en edad pediátrica con hepatoblastoma.

La Quimioembolización Transarterial (TACE, HACE o IHCE) ha sido reportadas en pocos estudios internacionales, ya que solo existen reportes de casos ^(6,7) [4], y pequeñas series que abarcan hasta 10 años de estudio, con 4 a 16 pacientes valorados^(1-4,8,9,12) [1][2] debido a la baja frecuencia de esta patología, a las dificultades técnicas relacionados al procedimiento en niños y a la tasa de elevada mortalidad asociada a los estadios más avanzados; Li Jia-ping et al.⁽¹³⁾ han reportado más casos (16 en total con 7 pacientes fallecidos) con buena respuesta al procedimiento [2] Xuewu et al.⁽¹¹⁾ reporta un estudio de dos brazos: un grupo con TACE y un segundo grupo con quimioterapia sistémica, debido a las dificultades para realizar el procedimiento, costos y creencias religiosas,

comparándolos con otro grupo que no recibió ningún tratamiento siguiendo el curso clínico de la enfermedad (grupo control), la frecuencia de realización de TACE en la comunidad fue del 57,14%. [4]

En México no existe ningún estudio en cualquier diseño que reporte quimioembolización arterial, ni reportes de caso en patologías oncológicas en niños.

2. Indicaciones y contraindicaciones para la realización del procedimiento en pacientes en edad pediátrica con hepatoblastoma.

No se encontró literatura donde reportaran las indicaciones para realizar quimioembolización arterial debido a que se realizaron en pacientes con tumores en distintos grados de PRETEX, resecables [1] ^(8,9) o no resecables [1] ^(1-7,11-13), con [1] ^(3,4,6,8,9,12) o sin quimioterapia sistémica previa [1] ^(1,2,5,7,11,13), sin respuesta favorable a la quimioterapia sistémica [1] ^(3,4,6,8,9,12), utilizando distintos esquemas de tratamiento, previos a resección de los segmentos hepáticos afectados o trasplante.

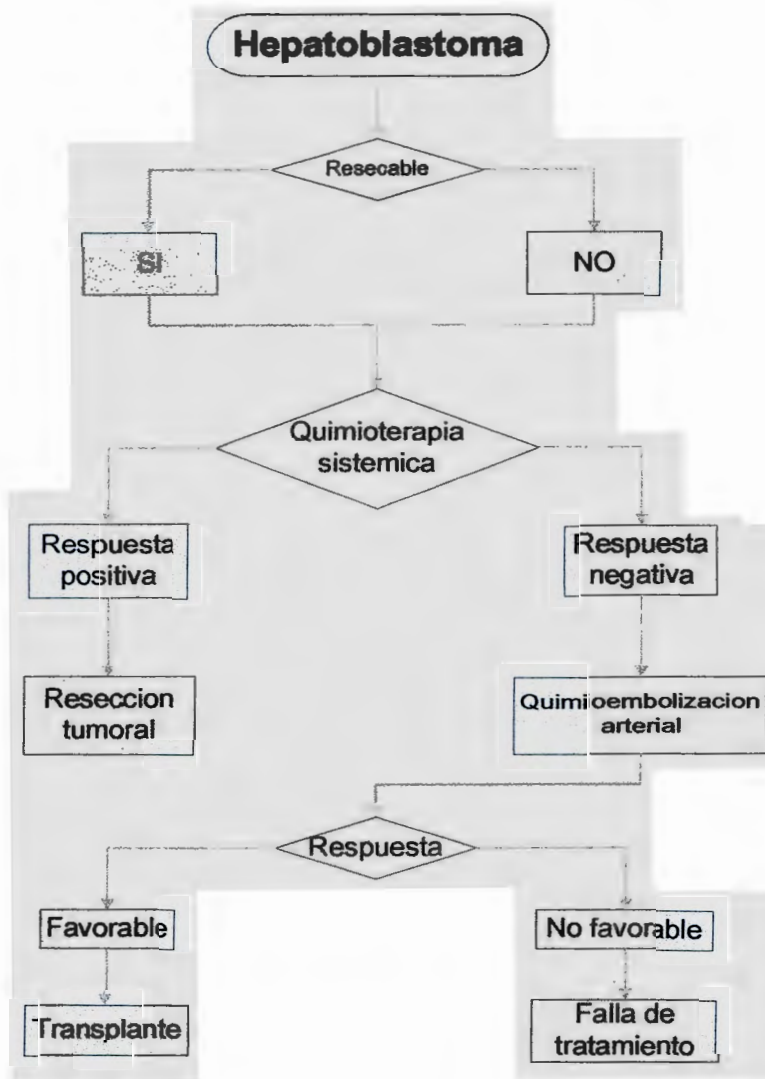
Por lo tanto no existe evidencia actual en la que se reportan las indicaciones o características que deben tener los pacientes para ser sometidos al procedimiento por lo que va a ser necesario generar líneas de investigación ya que actualmente se utilizan a conveniencia.

No existen reportes de la literatura para analizar las contraindicaciones del procedimiento en pacientes pediátricos, sin embargo por extrapolación de lo observado en adultos se mencionan:

1. Alteración de la función hepática
2. Bilirrubina total > 4 mg/dl
3. Albúmina < 2
4. Encefalopatía
5. Coagulopatía (impedimento para realizar)
6. Shunts arteriovenosos tumorales.
7. Creatinina elevada.
8. Mal estado general.

Arcement et al. ⁽³⁾ [1] desarrollan un protocolo para el tratamiento de pacientes con hepatoblastoma:

Algoritmo de abordaje terapéutico.



3. Eficacia de la técnica de quimioembolización arterial.

La técnica usada por los distintos autores fue como la realizada para las angiografías: "canalización de la arteria femoral con catéteres de 3-5 fr. (0-10 kg=3 fr, 10-20 kg=4 fr y 20 kg o mas = 5 fr) Introducidos por método de Seldinger, bajo visión fluoroscópica y angiográfica se va inyectando medio de contraste iodado, hidrosoluble, (iopamidol al 61%)⁽⁹⁾, mostrando: Aorta abdominal, arterias mesentéricas, arterias renales, tronco celiaco y arteria hepática común. Identificando así la anatomía hepática, la irrigación tumoral, arterias accesorias. Se introduce entonces a través de este primer catéter otro microcatéter el cual es guiado más selectivamente hacia el vaso nutricio de la tumoración. En este momento se procede a inyectar el compuesto formado por los citostáticos (cisplatino, doxorubicina^(1,2,3,6,13) más mitomicina^(4,12) o vincristina^(7,11)), agente oleoso (lipiodol)^(1,2,3,5,6,7,9,11,12,13), [1][2] el cual se calcula dependiendo de dosis sistémica del agente quimioterápico y el tamaño del tumor (diámetro mayor tomado por medición tomográfica: N) se infunde 0,15 a 0,3 ml/ cm de la solución con bomba de infusión, posteriormente se introduce el agente embolizante (Gel foam o microesferas metálicas)⁽¹³⁾ [2]

Las dosis de quimioterapia a embolizar por vía arterial dependen del esquema que siguieron cada uno de los grupos investigadores partiendo del básico de la quimioterapia sistémica, punto básico de su propósito, eliminando los efectos sistémicos: PLADO (cisplatino, doxorubicina)^(1-3,6,13), algunos de ellos les adicionan una tercera droga (mitomicina o vincristina)^(4,7,11,12) [1], solo Yamaura et al⁽⁵⁾ y Ohtsuka y et al.⁽⁹⁾ utilizan esquemas distintos, no hubo uniformidad de criterios para los distintos autores acerca de si recibían o no quimioterapia sistémica, existió más uniformidad de criterios fue con Lipiodol como agente oleoso de contraste, el cual es asimilado por el hepatocito y de poca filtración hacia los capilares y microcirculación. [4]

El uso de Gel foam como agente embolizante (para ocluir el flujo arterial hacia el tumor posterior a la inoculación del quimioterápico. Xialing y et al.⁽⁷⁾ y Xuewu et al.⁽¹¹⁾ usaron como embolizante microesferas de metal para ocluir el riego arterial del tumor. [4] Li Jia-ping et al.⁽¹³⁾ utilizaron ambos embolizantes, sin hacer reporte acerca de alguna diferencia entre ellos en cuanto de disminución de flujo arterial, revascularización, trombosis pulmonar. [2]

CUADRO 3. AGENTE EMBOLIZANTE UTILIZADO

QUE, T et al,		[1]
HAN et al,	GEL FOAM	[1]
ARCEMENT, C et al,		[1]
YAMAURA, K Y et al,		[4]
TASHJIAN, D et al		[4]
CZAUDERNA et al		[2]
XIANLING et al	microesferas de acero	[4]
XUEWU et al.		[4]
JIA PING-LI et al	GELFOAM/MICROESFERAS DE ACERO	[2]

No hay diferencias entre ambos agentes embolizantes

Las dosis utilizadas de agentes antineoplásicos variaban según el grupo investigador, los esquemas más frecuentes son: cisplatino: 40-60 mg/m², doxorubicina: 20-30 mg/m².

CUADRO 4. ESQUEMA ANTINEOPLÁSICO UTILIZADO

AUTOR	TACE (esquema)	MEDICAMENTOS	DOSES (mg/m ²)	NE (OXFORD)
QUE et al,	PLADO			[1]
HAN et al,		Cisplatino/doxorubicina	40-50/20-30	[3]
ARCEMENT et al,				[4]
TASHJIAN et al,				[4]
JIA PING LI et al				[2]
MALOGOŁOWKIN et al,	PLADO + MITOMICINA	+ Mitomicina	100/30/30	[2]
CZAUDERNA et al				[2]
XUEWU	PLADO + VINCRISTINA	+Vincristina	60/30/20	[4]

Todos los estudios revisados reportan reducción del tamaño y necrosis tumoral, en grados distintos que varían de 18 a 90%, no relacionado entre ellos (82%/18% RT/N o 19%/56% o 78%/90%)⁽¹³⁾ [2] la cual se constata con estudios sucesivos de TAC facilitando la resección quirúrgica en los casos que no fueron tratados con transplante (transformándolos

de irresecables a resecables, al igual que disminuyó el sangrado trans operatorio)^(1,2,6,9,11,12) [1].

CUADRO 5., NECROSIS TUMORAL EN TUMORES CON QUIMIOEMBOLIZACION ARTERIAL

AUTORES	N TUM	TT (%)	N.E (Oxford)
OUE, T. et al	25-99	0,9-45	[1]
LI JP et al	18-90	19-79	[2]

CUADRO 6. DISMINUCION DE TAMAÑO TUMORAL

AUTORES	<T.T. (%)	N.E. (OXFORD)
HAN Y et al	54-76	[1]
OHTSUKA Y et al	12-57	[1]
WUEWU J et al	36-94	[3]

4. Efectos adversos y complicaciones con quimioembolización arterial.

Los efectos adversos más frecuentes descritos por los investigadores son fiebre (38°C a 39,5°C), nauseas, vómitos, pérdida del apetito, diarrea, trastornos de la función hepática (confirmada por laboratorio con SGOT y SGPT elevadas), CPR elevada, fueron siempre transitorios, permaneciendo por 1-2 semanas, todos ellos relacionados con el síndrome de lisis tumoral, demostrado en las piezas de patología por el porcentaje de necrosis del tumor que varía de 18 a 90% en el estudio con más casos reportados^(1,3,6,9,12,13) [1][2].

CUADRO 7. EFECTOS ADVERSOS

EFFECTOS ADVERSOS	FRECUENCIA
FIEBRE	68 - 100%
NAUSEAS, VOMITOS	63 - 100%
DOLOR ABDOMINAL	47 - 100%
TRASTORNOS FUNCION HEPATICA	68 - 100%

Arcement y cols.⁽³⁾ describieron trombosis de la arteria hepática común en 2 de sus casos que posteriormente fueron a trasplante, ameritando puentes vasculares. [1] Yamaura et al. ⁽⁵⁾ reportaron 1 caso de embolismo pulmonar [4], Ohtsuka y et al.⁽⁹⁾ reportaron de 7 casos estudiados, 1 con embolismo pulmonar, ambos casos descritos se diagnosticaron por dificultad respiratoria, pO₂ 90, en el transoperatorio. [1]

Ambos casos mejoraron con oxigenoterapia e hidratación recuperándose en 2 semanas sin repercusiones a largo plazo.

CUADRO 8. COMPLICACIONES

COMPLICACIONES	FRECUENCIA	N.E.(OXFORD)
trombosis pulmonar	14.2 %	[1]

5. SOBREVIDA EN PACIENTES TRATADOS CON QUIMIOEMBOLIZACION ARTERIAL

Xuewu, J. et al.⁽¹¹⁾ en su estudio, entre 1982 y 1999 realiza el seguimiento de 12 pacientes en estadios avanzados que fallecieron como evolución natural de la enfermedad, ya que no recibieron esquema alguno de tratamiento, a partir de esa fecha, inicia el estudio implementando TACE mas intervención quirúrgica en 8 pacientes y quimioterapia sistémica sin tratamiento quirúrgico en otros 6 pacientes. [4]

CUADRO 9. SOBREVIDA DE PACIENTES

PROCEDIMIENTO	PACIENTES	MORTALIDAD
TOTAL	26	
SIN TRATAMIENTO	12	100%
CON TRATAMIENTO	14	
TACE + CIRUGIA	8	12.5%
QUIMIOTERAPIA SISTEMICA	6	100%

La mortalidad que informan otros autores varía de 0% a 66,6% en la mayoría por metástasis pulmonares, algunos por recurrencia tumoral.

CUADRO 10. TASA DE MORTALIDAD POST TRATAMIENTO

AUTORES	MORTALIDAD (%)	N.V. (OXFORD)
OUE et al (1998)	25	[1]
HAN et al	0	[1]
ARCEMENT et al	40	[1]
MALOGOLOWKIN et al	67	[2]
OHTSUKA et al	43	[1]
OUE et al (2003)	33	[3]
XUEWU et al	12.5	[4]
CZAUDERNA et al	50	[2]
JIA PING LI et al	56	[2]

DISCUSION

El tumor hepático maligno más frecuente en edad pediátrica es el hepatoblastoma (70-76%), ocupa el tercer lugar junto con Neuroblastoma y tumor de Wilms, con mayor incidencia antes de los 2 años de edad, caracterizado por aumento de volumen abdominal, pudiendo ocupar uno o ambos lóbulos hepáticos, o ser multicéntrico (33%). Al momento de la consulta, 50% de los pacientes es irreseccable, el tumor ocupa las áreas centrales con íntimo contacto con vena porta, venas suprahepáticas, o por su gran tamaño dejando poco tejido hepático funcional para la supervivencia.

En estos casos la quimioterapia sistémica cobra un papel importante para la reducción del tamaño tumoral, y así transformar los tumores en resecables siendo la cirugía fundamental para la curación de los pacientes. La SIOP (Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica) en su grupo de estudio de tumores hepáticos (Siopel 1) promueve el uso del esquema Cisplatino-doxorubicina como primera línea de tratamiento, con respuesta del 78-93 % para los estadios I-II, descendiendo a 64% (estadio III) y 25 % estadio IV en forma neoadyuvante por 2 a 4 ciclos, con dosis posteriores a la cirugía (quimioterapia adyuvante) al igual por hasta 6 ciclos.

Debido a las complicaciones derivadas de la quimioterapia sistémica como son cardiotoxicidad, nefrotoxicidad, mielosupresión. Pero este tratamiento se encuentra restringido, a su vez, a grandes hospitales en grandes ciudades que cuenten con el equipo multidisciplinario requerido (unidades de trasplantes con la infraestructura y el personal experimentado), los cuales son escasos en todo el mundo.

A partir de 1980 se inicia el tratamiento quimioterápico transarterial en pacientes adultos con carcinoma hepatocelular el cual tiene peor pronóstico por escasa respuesta a la quimioterapia sistémica y dentro de la irreseccabilidad del tumor, y se evidencia mejor respuesta tumoral sin los efectos secundarios sistémicos, motivando el uso en pacientes más jóvenes, y posteriormente en pacientes portadores de hepatoblastoma.

La Quimioembolización Transarterial (TACE) es una alternativa práctica y eficaz para el tratamiento de pacientes con hepatoblastoma, en la cual las drogas quimioterapéuticas son inoculadas selectivamente en la irrigación propia del tumor llevando consigo las ventajas de las dosis completas de los citostáticos sistémicos como es la reducción tumoral sin los efectos indeseables en los órganos blanco como corazón, riñón, médula ósea. Además al ser combinada con el agente embolizante ocluye la irrigación arterial tumoral induciendo la isquemia y por consiguiente la necrosis tumoral, exponiendo a su vez el tiempo de contacto del agente citostático con las células neoplásicas. Al no tener efectos sistémicos, lleva al paciente a la cirugía con menores complicaciones transoperatorias (sangrado, ruptura tumoral) con mejor y rápida recuperación en el post operatorio.

La principal ventaja que se le atribuye a la quimioembolización transarterial es que es mínimamente invasivo, reduce el riesgo de sangrado y la migración de células tumorales al manipular el tumor.

La principal desventaja es el embolismo pulmonar por Lipiodol, el cual es sintomático en 2-4% de los casos. Los factores predisponentes para ésta complicación van desde la velocidad de inyección, la cantidad a inocular y el calibre de las conexiones arteriovenosas. Complicaciones que se ven minimizadas al realizarse una angiografía previa a la embolización y por estudios tomográficos con tiempos arterial y venoso, identificando así distribución vascular hacia y desde el tumor y la permeabilidad de la vena porta.

El síndrome de lisis tumoral también se observa a consecuencia de las altas concentraciones de los agentes antineoplásicos que se inoculan representados por fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal y elevación de enzimas hepáticas, los cuales suelen ser transitorios en el tiempo y de poca intensidad.

La sobrevida reportada por los autores es variable pero todos reportan la progresión de la enfermedad sistémica (metástasis pulmonares).

CONCLUSIONES

En conclusión, La QUIMIOEMBOLIZACION TRANSARTERIAL es una nueva opción terapéutica en la lucha contra la muerte por hepatoblastoma en cualquier estadio de la enfermedad, junto a la cirugía, al igual que la quimioterapia sistémica, disminuyendo el tamaño de la tumoración, mejorando su resecabilidad y prolongando la vida, en ocasiones, en espera de trasplante hepático, sin los riesgos de la quimioterapia sistémica, pero a su vez es apoyo de ella misma en los casos de enfermedad a distancia, aprovechando la capacidad de inocular altas dosis totales directamente al tumor, dejando protocolos individualizados para cada paciente.

La presente revisión nos lleva a sugerir mas y mayores estudios para generar más evidencia de esta terapéutica en pacientes pediátricos con hepatoblastoma analizando mejores esquemas, con menos complicaciones, mayor sobrevida y curación de los pacientes, lo cual genera menor tiempo de hospitalización al disminuir los efectos colaterales indeseables y disminución de costos.

BIBLIOGRAFIA

1. Oue T, Fukusawa M, Kusafuka T et al. Transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatoblastoma. *J Pediatr Surg.* 1998. 33:1771-1775.
2. Han YM, Park HH, Lee JM et al. Effectiveness of Preoperative Transarterial Chemoembolization in presumed Inoperable Hepatoblastoma. *J Vasc Interv Radiol.* 1999. 10:1275-1280
3. Arcement CM, Towbin RB, Meza MP, Gerber DA, Kaye RD et al. Intrahepatic Chemoembolization in Unresectable Pediatric Liver Malignancies. *Pediatr Radiol.* 2000. 30:779-785
4. Malogolowkin MH, Stanley P, Steele DA, Kaye RD, Ortega JA Feasibility and Toxicity of Chemoembolization for Children with Liver Tumors. *J Clin Oncol.* 2000. 18:1279-1284
5. Yamaura K, Higashi M, Akiyoshi K, Itonaga Y, Inoue H et al. Pulmonary Lipiodol Embolism during Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatoblastoma under General Anesthesia. *Eur J Anaesth.* 2000. 17:704-708.
6. Tashjian DB, Moriarty KP, Courtney RA, Bean MS, Steele DA. Preoperative Chemoembolization for Unresectable hepatoblastoma. *Pediatr Surg Int.* 2002. 18:187-189.
7. Oue T, Kubota A, Okuyama H, Kawahara H, Nara K et al. Hepatoblastoma in Children of Extremely Low Birth Weight: a report from a single center. *J Pediatr Surg.* 2003. 38: 134-137.
8. Hu X, Li J, Jiang X, Chen Z. Cure of Hepatoblastoma with Transcatheter Arterial Chemoembolization. *J Ped Haematol/Oncol.* 2004. 26:60-63.
9. Ohtsuka Y, Matsunaga T, Yoshida H, Kouchi K, Okada T et al. Optimal Strategy of Preoperative Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatoblastoma. *Surg Today.* 2004. 34:127-133.
10. Vogl TJ, Scheller A, Jakob U, Zangos S, Ahmed M et al. Transarterial Chemoembolization in the Treatment of Hepatoblastoma in Children. *Eur Radiol.* 2006. 16:1393-1396.
11. Xuewu J, Jianhong L, Xiangliang H, Zhongxian C. Combined Treatment of Hepatoblastoma With Transcatheter Arterial Chemoembolization and Surgery. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006 23:1-9.
12. Czuderna P, Zbrzezniak G, Narozanski W, Korzon M, Wyszomirska M et al Preliminary Experience with Arterial Chemoembolization for Hepatoblastoma and Hepatocellular Carcinoma in Children. *Pediatr Blood Cancer.* 2006. 46:825-828.
13. Li JP, Chu JP, Yang JY, Chen W, Wang Y et al Preoperative Transcatheter Selective Arterial Chemoembolization in Treatment of Unresectable Hepatoblastoma in Infants and Children. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008. 31:1117-1123.

Anexo 1. TABLAS DE EVALUACION DEL NIVEL DE EVIDENCIA Y RECOMENDACION CLINICA DE LA UNIVERSIDAD DE OXFORD DEL GRUPO DE MBE. ESTUDIOS SOBRE TRATAMIENTO, PREVENCIÓN, ETIOLOGIA Y COMPLICACIONES ¹ Centre for Evidence Based Medicine, Oxford

Tipo de Estudio	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
Revisión sistemática de ECA, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.	A	1 a
ECA individual (con intervalos de confianza estrechos)		1 b
Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación.		1 c
Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.		2 a
Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (< 80% de seguimiento).	B	2 b
Investigación de resultados en salud.		2 c
Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.		3 a
Estudios de casos y controles individuales.		3 b
Serie de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad.	C	4
Nota: *Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D.		

ESTUDIOS SOBRE HISTORIA NATURAL Y PRONOSTICO.

Tipo de Estudio	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y GPC validadas.	A	1 a
Estudios de cohortes individuales con > 80% de seguimiento.		1 b
Resultados a partir de la efectividad y no de su eficacia demostrada a través de un estudio de cohortes.		1 c
Revisión sistemática de estudios de cohorte retrospectiva o de grupos controles no tratados en un ECA, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.	B	2 a
Estudio de cohorte retrospectiva o seguimiento de controles no tratados en un ECA, o GPC no validadas.		2 b
Investigación de resultados en salud		2 c
Serie de casos y estudios de cohortes de pronóstico de poca calidad.	C	4
Nota:*Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D.		

ESTUDIOS DE DIAGNOSTICO

Tipo de Estudio	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y GPC validadas.	A	1 a
Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con unos buenos estándares de referencia (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico.		1 b
Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico.		1 c
Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.	B	2 a

Estudios exploratorios que, a través de p. e. una regresión logística, determinan qué factores son significativos, y que sean validados con unos buenos estándares de referencia (independientes de la prueba), o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico, o de validación de muestras separadas.		2 b
Comparación cegada u objetiva de un espectro una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio.		3 b
Los estándares de referencia no son objetivables, cegados ó independientes. Las pruebas positivas y negativas son verificadas usando estándares de referencia diferentes. El estudio compara pacientes con un trastorno determinado conocido con pacientes diagnosticados de otra condición.	C	4
Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en investigación juiciosa ni en los principios fundamentales.	D	5

ANÁLISIS ECONÓMICO Y ANÁLISIS DE DECISIONES

Tipo de Estudio		
Revisión sistemática de estudios económicos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.	A	1 a
Análisis basados en los costes clínicos o en sus alternativas; revisiones sistemáticas de la evidencia; e inclusión de análisis de análisis de sensibilidad.		1 b
Análisis en términos absolutos de riesgos y beneficios clínicos: claramente tan buenas o mejores, pero más baratas, claramente tan malas o peores pero más caras		1 c
Revisión sistemática de estudios económicos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.	B	2 a
Análisis basados en los costes clínicos o en sus alternativas; revisiones sistemáticas con evidencia limitada; estudios individuales; e inclusión de análisis de análisis de sensibilidad.		2 b
Investigación de resultados en salud.		2 c
Análisis sin medidas de coste precisas pero incluyendo un análisis de sensibilidad que incorpora variaciones clínicamente sensibles en las variables importantes.		3 b
Análisis que no incluye análisis de la sensibilidad.	C	4
Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en teorías económicas.	D	5

Anexo 2. Descripción de los estudios Valoración de la literatura sobre quimioembolicaciones arteriales en pacientes pediátricos con hepatoblastoma.

Autores Año Publicación Año Realización País	Diseño de estudio	Características de los pacientes Número de pacientes (N)	Estudio clínico (PreTace)	Tratamiento previo	TACE	RESPUESTA	TTO POST TACE	COMPLICACIONES	SUPERVIVA	Conclusiones Principales	Oxford
QUE, T et al. 1989-1995 JAPON	Reporte de casos	8 V:3 H:5 E:4m-2a.	IRRESECCABLE	No	PLADO/LP/GF	VARIOS GRADOS REDUCCION TUMORAL	RESECCION TUMORAL 2-4 QT POST OP		2-6 a 2 (+) por MT	Mejoría de morbilidad y mortalidad. Puede incrementar la frecuencia de la resección completa y disminución de la mortalidad operatoria.	1 b §§
HAN, et al 1999 1991-1998 KOREA	Reporte de casos	4 V:1 H:3 E:6-27 M	IRRESECCABLE	No precisa	PLADO/LP/GF	REDUCCION TUMORAL, FACIL RESECCION	RESECCION TUMORAL		16-52 M	UTIL PRE OX DISMINUYENDO TTAMAÑO, MERITOS RELATIVOS DE QT SIST, PERO SIN COMPLICACIONES SISTEMICAS	1 b §§
ARCEMENT, C et al 2000 1989-1998 USA	Reporte de casos	14 :7CHC 7HB V:4 H:3 E:2-9 a.	IRRESECCABLE SI IV	No precisa Sin respuesta	PLADO/LP/C-SGF	NECROSIS TUMORAL, SIN CAMBIOS SIGNIFICATIVOS EN TAMAÑO	TRASPLANTE	TROMBOSIS ART. HEPATICA (2-1)	18 M-8 A 3 (+) FALLA DE TACE(4TUMOR) Y MT 1(+) MT	Extender reseccabilidad. Complementan tace y transp. Se reduce estado del tumor pudiendo ser elegibles a transp. Se recomiendan nuevas revisiones y experiencias.	1 b †
MALOGLOW KIN, et al 2000 1991-97 USA	Reporte de casos	11:3 CHC 2US 6:HB V:?? H:?? 1.6-14 A	IRRESECCABLE	PLADO SIN RESPUESTA	PLADOMIT/ANG	RESP PAR DISM TUMOR 50% 1 REC 3> MT	3 (RESECCION)		31-33 M 4(+) MT	TACE ES FACTBLE, CTOLERANCIA ES UNA ALTERNATIVA PARA IRRESECCABLES C/ QT SIST	2 b §§
YAMAURA, K Y et al 2000	REP CASO	1 S:7 E:7 A	IRRESECCABLE (INVASION VCI Y AURICULA)	No precisa	pyrar/lpd/GF			EMB PULM		EL EMB PUL PUEDE SER FATAL	4 C
TASHJIAN, D et al 2001 USA	REP CASO	1 V 11M	IRRESECCABLE	S-FU/VINC/PL (6)	PLAD/LP/GF	REDUCCION NECROSIS TUMORAL NO VIABLE	QT IFICARBO/ETOP TRISEGMENTECTOMIA		24 M	TACE PUEDE SER EFECTVA PARA LA REDUCCION TUMORAL PREVIO A LA RESECCION HACIENDOLOS RESECCABLES	4 C
XIANLING, et al 2004 CHINA	REP CASO	1 V 6 M	IRRESECCABLE	No precisa	PLADOVINC/PL/SS (2)	REDUCCION PROGRESIVA POR 6 MESES	QT SIST PLA/VINC DESAPARICION TUMORAL NO QX		33 M	CAMBIA LO ESTABLECIDO QUE LA QX ES LA UNICA OPCION DE CURA	4 C
QUE, T, et al 2003 1989-?? JAPON	Reporte de casos	5 V:3 H:2 E:14-16 M PREMATUROS	II, III Y IV	(3) PLA-THP	PLA-THP	(4) REDUCCION	(3)RESECCION (1) QT POST		5-9 M PO 2(+SIN TACE 1(+FALLA HEPATICA (7m)	RELACION DE ELBW/HEPATOBLASTOMA < TACE < TOXICIDAD, MONITORIZACION FRECUENTE	1 b ****
OHTSUKA, et al 2004 1992-2001 JAPON	Reporte de casos	7 V:3 H:4 E:9 m-13 a	2V:IV 2V:II 1F:III 1H:II 13V:III 9Mh:III 5H:I	S-MT>TACE C-MT>QT SIST PLA-THP-80-60	THP/LPL	REDUCCION TUMORAL	QT SIST PLADO/THP RESECCION (TRISEGM-LOBECTOMIA) METASTASIS	EMB PULM (1)	3-9 A 2(+ MT 1(+ 2 SIND MIELO DISPLASICO/S ENF	OPTIMA ESTRATEGIA, USO SIN MT PRIMARIA, CON MT POST SIST, REPETIR HASTA RESECCABLE	1 b

VOGL, et al 2006 ALEMANIA	REVISION SISTEMATI CA									TACE PUEDE JUGAR UN PAPEL IMPORTANTE EN EL TTO DE PACT CON HPBCOMO UNICO O EN COMBINACION DE OTRAS MODALIDADES DE TTO	5
XUEWU, et al 2006 1992-2004 CHINA	Casos y controles	26 12 © 1999 14 3 V:6 H:2 9 (QT IV) E:2-12 M	IRRESECCABLE	No precisa	PLADOVINAL/PL/SS	REDUCCION TUMORAL	(1)TRISEGM (5)LOBECTOMIAS (1)		15-48 M 1(+)-NEUMONIA NO MT EMBOLISMO	1 TACE NO SUFICIENTE MAS TACE-REDUC TUMORAL Y <SANGRADO TRANS OP COMB VENTAJAS DE QT. E ISQUEMIA NECROSIS	4 ***
CZAUDERNA, et al 2006 1999-2002 POLONIA	Reporte de casos	5 4 V:2 H:2 E:2-10 A	IRRESECCABLE III-IV MULTIFOCALO INV V CAVA O PORTA	SuperPLADO (5) CYCLOF/JRO MITEXAN (1)	PLADOMITAL/PL/GF	REDUCCION TUMORAL, NECROSIS	RESECCION TRANSPLANTE		2.5-4.5 A 1(+)-PO INMED 1(+)-NP Y FIEBRE 1(+)-EP - HCC	PAC NO TRANSP. REDUCIR TACE-REDUC TUMOR, TUMOR, PRETRANSP. PUEDE ESTAR ASOCIADO A FATALES COMPLICACIONES	2 b
JIA PING-LI et al 2008 1997-2003	Reporte de casos	16 V:13 H:3 E:50 D -60 M	IRRESECCABLE ST IV	No precisa	PLADO/L/PL/GF-SS	REDUCCION TUMORAL 19-79% NECROSIS 18-90%	RESECCION (12) TRANSPLANTE (1)		87.5%> 1 A 88.7%> 3 A 50% >5 A 1(+)-FALLA HEP 6(+)-RECURRENCIA A	ES CONTROVERSIAL TACE PREO, INVASIVO CON COMPLICACIONES, FACTIBLE, BIEN TOLERADA E INDUCE RESECCABLE INDEPENDIENTEMENTE DE PALIAT O CURATIVO SIN MET	2 b