



Artículo original

Hepatoblastoma: trasplante versus resección. Experiencia en un centro de trasplante latinoamericano

Luis Caicedo-Rusca,* Angie Sabogal-Niño,[†] Oscar Serrano-Ardila,*
Jorge Villegas-Otálora,* Verónica Botero-Osorio,[§] María Agudelo-Constante,^{||}
Viviana Lotero-Díaz,[¶] Diana Dávalos-Pérez,** Eliana Manzi-Tarapues,[‡]
Ana María Aristizabal-Bolaños,^{§§} Gabriel Echeverri-Junca*

* Especialista en Cirugía de Trasplante de Órganos Abdominales.

[†] Ingeniero Biomédico y Médico General.

[§] Especialista en Hepatología Pediátrica.

^{||} Especialista en Cuidados Intensivos Pediátricos.

[¶] Especialista en Hematología Pediátrica.

** Especialista en Epidemiología y Salud Pública.

[‡] Epidemióloga.

^{§§} Médico General.

Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia. Centro para la Investigación en Cirugía Avanzada y Trasplantes (CICAT), Universidad Icesi, Cali, Colombia.

RESUMEN

Introducción: El hepatoblastoma es el tumor de hígado más común en niños y usualmente es diagnosticado durante los tres primeros años de vida. La supervivencia ha aumentado 50% gracias a los esquemas quimioterapéuticos y a la experticia de centros de cirugía. **Objetivos:** Evaluar características biodemográficas, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y supervivencia de pacientes con hepatoblastoma. **Material y métodos:** Análisis retrospectivo de 17 pacientes a partir de historias clínicas de 2011 a 2014. Se incluyeron: 1) variables demográficas y antecedentes prenatales; 2) herramientas diagnósticas y clasificación histológica; 3) tratamiento quirúrgico y/o quimioterapéutico y complicaciones; 4) desenlace y supervivencia. Se usó la clasificación PRETEXT-POSTEXT, estadificación de riesgo (criterios SIOPEL), clasificación de resección quirúrgica (terminología Brisbane) y clasificación de Clavien modificada. **Resultados:** 20% presentó bajo peso al nacer ($\leq 2,499$ g). La edad promedio al diagnóstico fue de 19.4 meses (7-36 meses), el principal motivo de consulta fue sensación de masa. Todos presentaron niveles altos de alfa-fetoproteína (AFP) y más de un estudio imagenológico. Se realizó biopsia laparoscópica en

ABSTRACT

Introduction: Hepatoblastoma is the most common primary liver tumor in children and usually is diagnosed during the first three years of life. Overall survival has increased 50%, this because of chemotherapeutic schemes and expertise surgery centers. **Objectives:** Evaluate biodemographic characteristics, diagnosis, treatment, monitoring and survival of patients with hepatoblastoma. **Material and methods:** Retrospective analysis n: 17 patients diagnosed with hepatoblastoma, from medical records of 2011-2014. Included: 1) demographic variables and prenatal history; 2) diagnostic tests and histological classification; 3) surgical and/or chemotherapy treatment and complications; 4) outcome and survival. PRETEXT-POSTEXT classification, staging risk (SIOPEL), surgical resection classification (Brisbane terminology) and modified Clavien classification. **Results:** 20% showed low birth weight ($\leq 2,499$ g). Average age at diagnosis was 19.4 months (range 7-36 months). The biggest cause of medical consultation was abdominal mass. All patients had high levels of alpha-fetoprotein (AFP) and an imaging study; laparoscopic biopsy was performed at 52.94%. All patient

52.94%. Todos recibieron quimioterapia de neoadyuvancia y adyuvancia. Se clasificó 56.2% con riesgo estándar. Se indicó trasplante hepático $n = 8$; resección radical $n = 8$ y sólo un paciente no fue intervenido por metástasis. No hubo complicaciones relacionadas con la cirugía. Treinta y siete punto cinco por ciento reportó una clasificación de Clavien modificada grado-I. La sobrevida libre de enfermedad fue de 100 y 60% a tres años en los pacientes resecados y trasplantados respectivamente. **Conclusiones:** El manejo del hepatoblastoma debe realizarse en centros de referencia por grupos multidisciplinarios de forma temprana, aumentando de esta manera la probabilidad de sobrevida de los pacientes.

Palabras clave: Hepatoblastoma, alfa-fetoproteína, trasplante hepático, resección hepática, quimioterapia.

INTRODUCCIÓN

El hepatoblastoma (HB) es un tumor embrional que se origina del precursor celular de hepatocitos (hepatoblasto) que a menudo recapitula las etapas del desarrollo del hígado, presentando una combinación de patrones histológicos.¹ A esta patología se han asociado varios marcadores pronósticos y síndromes constitucionales genéticos como la trisomía 18 (síndrome de Edward), síndrome Beckwith-Wiedemann y poliposis adenomatosa familiar.^{2,3}

El HB es el tumor primario de hígado más común en niños, por lo regular es diagnosticado durante los tres primeros años de vida.⁴ El rango de la tasa de pacientes con HB es de 0.5 a 2 en población pediátrica entre 0 y 14 años, sin diferencias significativas entre continentes.⁵ En Estados Unidos la tasa de HB es de 10.5 casos por millón en menores de un año y 5.2 casos por millón en niños entre 1 y 4 años.⁶ La incidencia de esta patología ha aumentado, se reporta un incremento de 4% por año entre 1992 y 2004, un porcentaje de crecimiento mucho más rápido que en cualquier otro cáncer pediátrico, por lo que el número actual de casos por año probablemente es más alto.⁷

En cuanto al diagnóstico del HB el único biomarcador que se usa ampliamente en la clínica para el diagnóstico, estratificación y monitoreo de la respuesta a la terapia es la α -fetoproteína (AFP). Estudios previos han investigado el valor pronóstico de la AFP y han revelado que tanto los niveles bajos (< 100 ng/mL) como los niveles altos ($> 1.2 \times 10^6$ ng/mL) son de mal pronóstico.⁸

Desde el punto de vista histopatológico los dos tipos histológicos predominantes son: epitelial y mixto (epitelial y mesenquimal). Estudios recientes han reportado que la mayoría de masas tumorales de esta patología son epiteliales (56-67%).⁹

*received neoadjuvant and adjuvant chemotherapy; 56.2% were classified with standard risk. Groups: liver transplantation $n = 8$; radical resection $n = 8$; one patient was excluded (cause: metastases). There were no complications related to surgery; 37.5% were grade-I in modified Clavien classification. Disease-free survival (3-years): 100% liver resection and 60% liver transplant. **Conclusions:** The management of the disease should be performed early in referral centers by multidisciplinary groups. There by increasing the probability of survival of patients.*

Key words: Hepatoblastoma, alpha-fetoprotein, liver transplantation, liver resection, chemotherapy.

Se han empleado varios estudios imagenológicos en el diagnóstico y estadificación del HB. El papel del ultrasonido Doppler es preponderante por su bajo costo y seguridad, pues permite la localización de masas sospechosas a nivel hepático y la detección de lesiones malignas por identificación de necrosis, calcificaciones o alta velocidad de flujo. Sin embargo, generalmente se solicitan más pruebas de imagen que proporcionen mayor detalle, por ejemplo, la tomografía computarizada (TAC) y la imagen por resonancia magnética (MRI).¹⁰ La TAC revela la invasión tumoral a estructuras cercanas y la presencia de metástasis pulmonar. En cuanto a la MRI se cree que es superior a la TAC, pero no es indispensable para el diagnóstico cuando se ha logrado observar los detalles anatómicos por medio de la TAC. Esta prueba con contraste es una de las más usadas con fase de la arteria y vena porta. En los casos de compromiso vascular la angiografía con resonancia magnética puede ser útil. Recientemente se ha empleado la resonancia magnética con difusión por peso (DWI) para diferenciar entre las lesiones benignas y malignas del hígado en adultos y así evitar la biopsia. No obstante, hasta la fecha la experiencia en pacientes pediátricos es limitada.¹⁰

Gracias a la evolución del tratamiento del HB durante las últimas cuatro décadas la supervivencia global se ha incrementado de 30 a 80%, principalmente por los adelantos en quimioterapia y la habilidad desarrollada en centros de referencia para realizar la resección quirúrgica completa.⁴ Aunque la intervención quirúrgica sigue siendo crucial, 60% de los tumores son irresecables al momento del diagnóstico.³ Por otra parte la quimioterapia adyuvante reduce el tamaño tumoral permitiendo la resección convencional; no obstante, cuando la masa tumoral continúa siendo irresecable, el trasplante de hígado integra efectivamente al tratamiento de la patología.³

En la actualidad los protocolos de estratificación de riesgo de los cuatro grupos principales dedicados al estudio del hígado (COG, SIOPEL, GPOH y JPLT-2) sugieren que luego de realizar el diagnóstico, deben tenerse en cuenta las siguientes pautas para establecer una conducta terapéutica adecuada: el PRETEXT, el POSTEXT, la histología del tumoral, si hay enfermedad metastásica y los niveles de AFP.^{8,11-13} De forma resumida, el PRETEXT evalúa la extensión del tumor previo al tratamiento con base en el sistema Couinaud de segmentación, afectación vascular y metástasis evidenciada por TAC o MRI. Cuando se administra terapia neoadyuvante, se aplica la estadificación POSTEXT previa a la resección quirúrgica.¹⁴ Aunque el PRETEXT ha demostrado poseer un valor pronóstico, no se ha comprobado la habilidad de este sistema para predecir resecabilidad del tumor, pero es útil para mejorar la comprensión de la biología de esta patología, ya que incluye factores determinantes para realizar una estadificación de riesgo. Además, es posible evaluar la respuesta al tratamiento quimioterapéutico neoadyuvante (POSTEXT).¹⁰

Gracias a la quimioterapia y a la introducción del agente cisplatino se ha logrado una mayor supervivencia en pacientes pediátricos con HB quirúrgicamente irresecable, pues permite la regresión tumoral facilitando la resección.¹⁰ Pese al gran desarrollo de quimioterapéuticos, el cisplatino continúa siendo el agente principal de los cuatro grupos de estudio sobre protocolos de tratamiento en hígado. Sobresalen el régimen estándar COG que consiste en cisplatino, 5 fluorouracil y vincristina (C5V).¹⁵ Las guías de recomendación del estudio actual COG, AHEP0731 sugieren C5V para bajo riesgo o C5V y doxorubicina para pacientes de riesgo intermedio y alto.⁴

En cuanto a la resección quirúrgica del hepatoblastoma se incluyen las siguientes técnicas: segmentectomía, sectionectomía y/o hemihepatectomía para el PRETEXT I y II, trisectomía para PRETEXT III y IV o trasplante para tumores con invasión de la vena porta bilobar o vena hepática y vena cava inferior o pérdida extensiva de parénquima normal.^{3,4} Los desafíos técnicos frente al hepatoblastoma incluyen el sangrado, infección de la herida, falla hepática, estenosis biliar postoperatoria y secuelas por obstrucción de la entrada o salida de fluidos durante la cirugía. Se ha logrado una mayor seguridad de la técnica quirúrgica gracias al desarrollo de la oclusión vascular de entrada con la maniobra de Pringle, la obstrucción de la salida con una abrazadera suprahepática, la adhesión estricta a una resección anatómica y el uso de instrumental es-

pecializado como los dispositivos de disección con ultrasonido (CUSA), ligasure, bisturí armónico y el coagulador por plasma de argón.¹⁰

El objetivo de esta publicación es presentar una serie de casos sobre HB en pacientes pediátricos como experiencia del grupo multidisciplinario de la Unidad de Trasplante de la Fundación Valle del Lili (Cali, Colombia), motivar el desarrollo y el fortalecimiento de los grupos que lideran el diagnóstico y tratamiento del HB promoviendo de esta forma la investigación epidemiológica y el constante mejoramiento de las terapias disponibles para los pacientes con esta patología.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una recolección retrospectiva de datos a partir de las historias clínicas de pacientes pediátricos presentados en la junta quirúrgica de la Unidad de Trasplante de Órganos Abdominales de la Fundación Valle del Lili, los cuales tenían diagnóstico previo de hepatoblastoma y fueron remitidos para evaluar el tratamiento más apropiado para su caso. El protocolo de recolección de las variables incluye cuatro módulos de estudio: 1) variables demográficas y antecedentes prenatales; 2) herramientas diagnósticas y clasificación histológica; 3) tratamiento quirúrgico y/o quimioterapéutico y complicaciones; 4) desenlace y sobrevida.

Dentro del primer módulo se registraron las siguientes variables: lugar de procedencia, edad en meses al momento del diagnóstico y sexo. Como antecedentes prenatales se incluyó: edad gestacional, peso al nacer, si hubo detección prenatal de hepatoblastoma y antecedente de infección perinatal u hospitalización.

Para el segundo módulo sobre herramientas diagnósticas y clasificación patológica se indagó en primera instancia sobre los signos y síntomas referidos previamente al diagnóstico y el tiempo de evolución de los mismos. Adicionalmente, se incluyeron los estudios iniciales que comprenden: tipo de estudio imagenológico realizado, tamaño de la lesión registrada (se registró el diámetro mayor de la masa tumoral), lóbulo hepático afectado, tipo de biopsia y variedad histológica y reporte de AFP (alfa-fetoproteína) en sangre en µg/mL al momento del diagnóstico.

Gracias a la lectura de las imágenes reportadas y a los estudios de extensión se verificó la clasificación PRETEXT para cada caso y se incluyó la clasificación de riesgo de hepatoblastoma; el proceso de verificación se efectuó con base en la lectura de las imágenes diagnósticas por un médico radiólogo y comparativa-

mente confirmado por un médico cirujano de trasplantes con previo conocimiento de la historia clínica de los pacientes incluidos en el estudio.

Se incluyó el registro del PRETEXT (*Figura 1*) en todos los pacientes dada su importancia, ya que el análisis de imágenes determinó la estadificación y el tratamiento indicado para los pacientes. Esta clasificación está basada en la extensión de tejido tumoral en cuatro regiones principales del hígado: zona derecha posterior (Couinaud 6, 7), zona anterior derecha (Couinaud 5, 8), zona medial izquierda (Couinaud 4a, 4b) y zona lateral izquierda (Couinaud 2, 3). En el PRETEXT se asigna cada zona anatómica a un grupo (PRETEXT I, II, III o IV) determinado por el número de zonas contiguas afectadas. Además, se incluyen las siguientes características de la enfermedad por medio de una letra: la afectación del lóbulo caudado (C), enfermedad abdominal extrahepática (E), tumor multifocal (F), ruptura del tumor o hemorragia intraperitoneal (H), compromiso de nódulo linfático (N), compromiso de la vena porta (P) y compromiso de la vena cava inferior o venas intrahepáticas (V).³

También se realizó la estadificación de riesgo de hepatoblastoma con base en los criterios actuales definidos gracias a los estudios SIOPEL (*Cuadro 1*).

En el módulo dos se registró si se realizó o no biopsia para el diagnóstico y el resultado histológico reportado. Se indica biopsia hepática sólo en casos de lesiones solitarias sin presencia de cirrosis si los estudios imagenológicos no proveen un campo claro para efectuar el diagnóstico; no obstante, se recomienda en la mayoría de las guías.

En cuanto al módulo tres se incluyeron: el número de ciclos, el lugar donde se llevó a cabo y el esquema quimioterapéutico utilizado antes y después de la

intervención, especificando el tipo de procedimiento quirúrgico.

Para catalogar la resección quirúrgica se utilizó la clasificación estandarizada de terminología Brisbane que define la resección del hígado basándose en dos hemihígados, cuatro zonas y ocho segmentos (*Figura 2*) (como la de Couinaud, *figura 3*). Esta terminología diferencia la trisegmentomía (resección extendida de tres zonas), hepatectomía derecha o izquierda (hemihепatectomía), seccionectomía y segmentectomía.¹⁰

En relación con la cirugía se registró la duración, sangrado intraoperatorio, requerimiento de transfusión de glóbulos rojos en mL, uso de imágenes intraoperatorias, complicaciones quirúrgicas y si requirió reconstrucción de la vía biliar o vascular.

Finalmente, en el módulo cuatro sobre desenlace y sobrevida se incluyó: tiempo de estancia en UCI y

Cuadro 1. Estadificación de riesgo actual de hepatoblastoma realizada por los estudios SIOPEL.¹⁴

Riesgo alto	Riesgo estándar
Pacientes con cualquiera de los siguientes:	Niveles AFP < 100 µg/mL PRETEXT IV Criterios adicionales PRETEXT: E1, E1a, E2, E2a H1 M1 (Cualquier sitio) N1, N2 P2, P2a V3, V3a
	Todos los demás pacientes

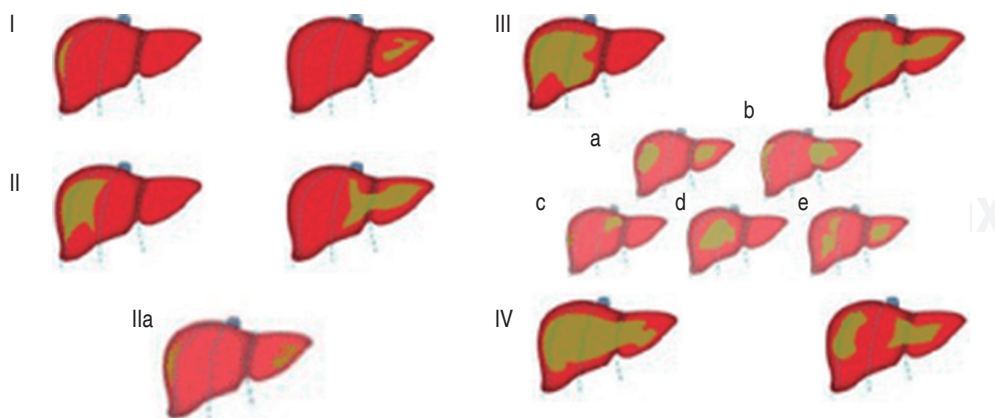


Figura 1.

PRETEXT.

hospitalización en días, complicaciones médicas, esquema inmunosupresor indicado para los pacientes trasplantados y tiempo de seguimiento en meses. En pacientes con recaída se registró el tiempo de recurrencia de la enfermedad y si aplicaba tiempo de muerte en meses.

La morbilidad de los pacientes intervenidos se evaluó por medio de la clasificación de Clavien y cols. que fue diseñada, validada y publicada en 2009, la cual cataloga en cinco grados a los pacientes, dependiendo de la severidad del evento ocurrido en el postoperatorio.¹⁶

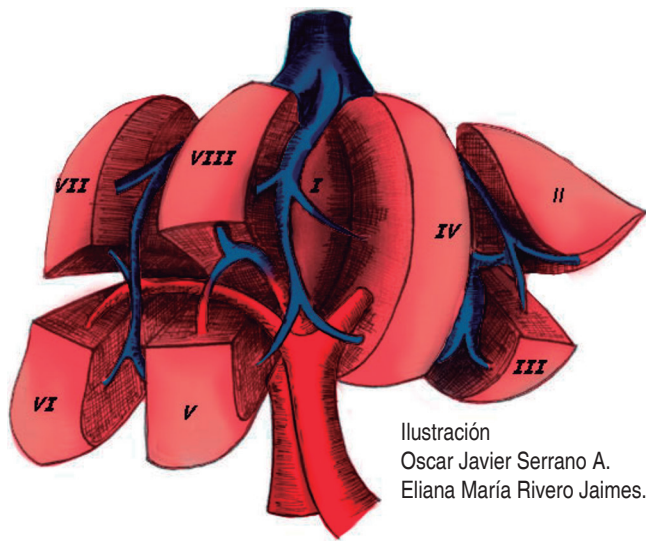


Figura 2. Segmentos anatómicos hepáticos.

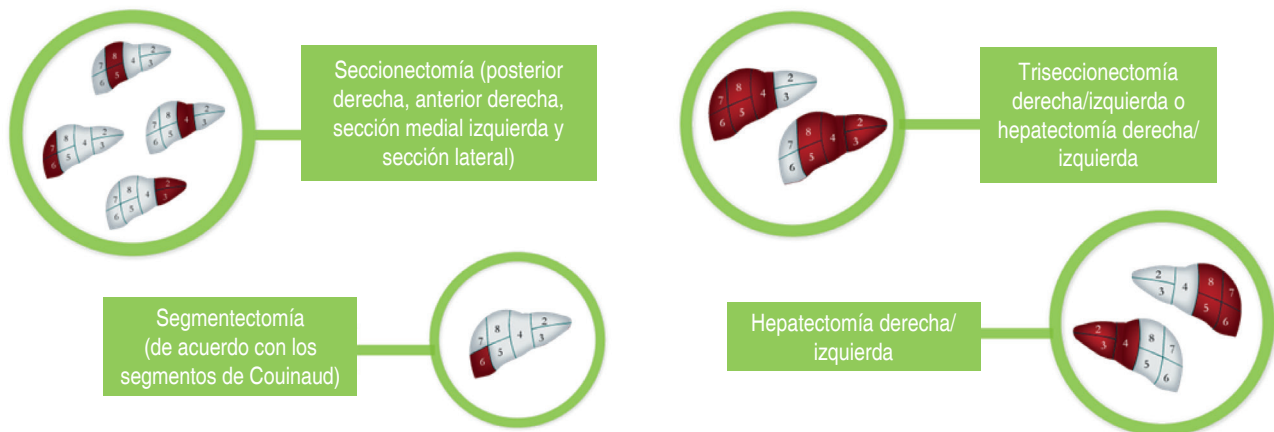


Figura 3. Tipos de resección hepática según los segmentos comprometidos.

RESULTADOS

Módulo 1. Datos demográficos y antecedentes prenatales y perinatales

Se obtuvo una serie de 17 pacientes provenientes de diferentes regiones del país, 29.4% del Departamento del Valle del Cauca (Cali, Buga y Zarzal), 23.5% de Cauca (Popayán y Bolívar), 17.6% de Cundinamarca (Bogotá D. C.), 11.8% de Antioquia (Medellín e Itagüí) y 5.9% Magdalena (Cartagena), Santander (Bucaramanga) y Risaralda (Pereira) respectivamente. La edad promedio de los pacientes en el momento del diagnóstico fue de 19.4 meses (rango de 7-36 meses).

Dentro de los antecedentes se reportó que la edad gestacional en promedio fue de 39.06 semanas con una desviación estándar de 3.04; sólo en un caso ocurrió parto pretérmino a las 28 semanas de gestación. 59% era de sexo masculino, 20% de los casos presentó bajo peso al nacer ($\leq 2,499$ g). Sólo en dos casos se requirió hospitalización perinatal: un caso relacionado con parto pretérmino y el otro por malformaciones congénitas del tracto digestivo.

Módulo 2. Herramientas diagnósticas y clasificación histológica

El principal motivo de consulta previo al diagnóstico de hepatoblastoma fue sensación de masa. El tiempo desde la aparición del síntoma hasta el momento de la consulta fue en promedio de 4.96 meses con una desviación estándar de 9.09 (Figura 4).

El diagnóstico se realizó en todos los casos con más de un estudio imagenológico: ecografía, resonancia magnética y/o tomografía axial computarizada.

Cincuenta y dos punto noventa y cuatro por ciento de las biopsias fueron laparoscópicas, 11.76 y 5.8% por medio de biopsia abierta y percutánea respectivamente. En 29.41% no se realizó biopsia, para estos casos se hizo el estudio histológico por medio del tejido obtenido durante la resección quirúrgica. El tipo histológico de mayor prevalencia fue el de tipo fetal (*Figura 5*). En el *cuadro 2* se muestran los niveles de AFP al momento del diagnóstico.

De acuerdo con la lectura de imágenes se observó que en 52.9% el lóbulo hepático comprometido es el

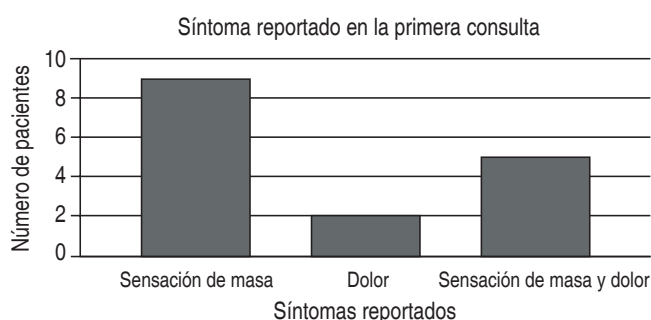


Figura 4. Síntomas principalmente reportados como motivo de consulta, previo al diagnóstico de hepatoblastoma.

Cuadro 2. Reporte de los niveles de AFP al momento del diagnóstico y diámetro de la masa.

Caso	Edad (meses)	α feto niveles ($\mu\text{g/mL}$)	Tamaño tumor** (cm)
1	7	524	8
2	12	400	6.1
3	36	1210	14
4	36	32222	17
5	11	268752	4.4
6	36	35350	4
7	12	7000	10
8	36	300000	7.4
9	10	60500	13
10	24	475.25	7
11	25	246.87	16
12	15	202000	12
13	13	139912	11.2
14	12	1000	9.5
15	8	1210	12
16	25	138771	14
17	12	95000	9.4

** Diámetro mayor de lesión tumoral reportado en las imágenes diagnósticas.

derecho, seguido de 23.5% del lóbulo izquierdo como el caudado. Se obtuvo la siguiente clasificación PRETEXT y POSTEXT para la serie de casos (*Cuadro 3*).

En cuanto a la clasificación de riesgo se reportó que 56.2% era estándar, el restante fue clasificado como alto riesgo.

Módulo 3. Tratamiento quirúrgico y/o quimioterapéutico y complicaciones quirúrgicas

Se registró el número de ciclos quimioterapéuticos extrahospitalarios, el número de ciclos de neoadyuvancia y adyuvancia (*Cuadro 4*).

Por otra parte, se obtuvieron los siguientes datos con respecto al procedimiento quirúrgico: el tiempo promedio de trasplante hepático fue de 258.75 minutos (DE 79.91) y de resección quirúrgica fue de 188.12 minutos (DE 101.55). Sólo en un caso, pese a aplicar quimioterapia neoadyuvante, el paciente no fue candidato para procedimiento quirúrgico (*Cuadro 5*).

Sólo tres de los pacientes requirieron reconstrucción de la vía biliar intraoperatoriamente. Se reportaron cinco pacientes intervenidos en el postoperatorio, cuatro por estenosis de la vía biliar y un solo caso por fístula de la vía biliar. Dos de estos pacientes fueron llevados a cirugía, el resto requirió manejo endoscópico.

Módulo 4. Desenlace y sobrevida

Se incluyó el tiempo postquirúrgico de estancia hospitalaria, complicaciones médicas y/o quirúrgicas. Den-

Cuadro 3. Estadificación PRETEXT y POSTEXT.

Caso	PRETEXT	POSTEXT
1	SD	III
2	I	I
3	III	II
4	IV	IV
5	III	III
6	III	III
7	II	NA
8	II	NA
9	II	II
10	II	II
11	III	III
12	I	NA
13	II	NA
14	IV	IV
15	II	NA
16	II	NA
17	IV	IV

SD = sin dato; NA = no aplica.

Cuadro 4. Número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante.

Caso	Esquema Quimioterapia	Núm. de ciclos extrahistitucionales	Núm. de ciclos Pre-Qx	Núm. de ciclos Post-Qx
1	C5V	5	5	4
2	CISP + DOXO	2	2	4
3	CISP + DOXO	8	8	4
4	CISP + DOXO + CARBO	5	5	2
5	CISP + DOXO	6	7	2
6	CISP + DOXO	0	4	4
7	CISP + DOXO	2	0	4
8	CISP + DOXO	2	2	3
9	C5V	0	4	1
10	C5V	10	11	0
11	CISP + DOXO + CARBO	3	6	NA
12	CISP + DOXO	0	0	4
13	CISP + DOXO	0	0	4
14	CISP + DOXO + CARBO	2	3	3
15	NA	0	0	NA
16	CISP + DOXO	0	0	4
17	C5V	4	5	NA

C5V = vincristina, 5-fluorouracilo y cisplatino; CISP = cisplatino; DOXO = doxorubicina; CARBO = carboplatino; Qx = quirúrgico; NA = no aplica.

Cuadro 5. Tipo de intervención quirúrgica, duración, sangrado y complicaciones.

Procedimiento quirúrgico	Caso	Tipo de procedimiento quirúrgico	Tiempo quirúrgico (min)	Sangrado intraoperatorio (mL)	Transfusión glóbulos rojos (mL)
Trasplante de hígado	1	Donante cadavérico <i>split</i> o reducido	240	400	300
	4	Donante cadavérico	300	800	1,600
	5	Donante cadavérico <i>split</i> o reducido	360	750	480
	8	Donante cadavérico <i>split</i> o reducido	300	110	100
	10	Donante cadavérico <i>split</i> o reducido	330	NR	600
	14	Trasplante donante vivo (seg II y III)	200	NR	300
	15	Donante cadavérico <i>split</i> o reducido	90	NR	150
	16	Donante cadavérico <i>split</i> o reducido	250	200	200
Resección	2	Segmentectomía	260	100	125
	3	Trisegmentectomía	260	150	SD
	6	Bisegmentectomía	250	450	250
	7	Trisegmentectomía	260	80	70
	9	Segmentectomía	60	NO	NO
	11	Segmentectomía	65	200	90
	12	Trisegmentectomía	300	350	320
	13	Hepatectomía ampliada	50	120	120
No candidato (metástasis tumoral)	17	Restricciones quirúrgicas	NA	NA	NA

SD = sin dato; NA = no aplica; NR = no registrado

tro del tiempo de hospitalización se incluye el transcurrido durante el primer ciclo de quimioterapia adyuvante, por lo que las hospitalizaciones prolongadas no se relacionan con un periodo atribuible exclusivamente a complicaciones quirúrgicas o médicas (Cuadro 6).

De todos los pacientes sólo 31.25% presentó complicaciones tanto quirúrgicas como médicas, 25% sólo una complicación médica y 6.25% presentó sólo una complicación quirúrgica. Dentro de las complicaciones quirúrgicas se reportaron tres estenosis de la vía biliar,

Cuadro 6. Tiempo en UCI, hospitalización, complicaciones quirúrgicas y médicas.

Procedimiento	Caso	Tiempo UCI (días)	Tiempo hospitalización (días)	Complicaciones quirúrgicas	Complicaciones médicas	Clasificación Clavien-Dindo
Trasplante de hígado	1	9	24	No	Sepsis AV	II
	4	6	24	No	Sepsis AV	II
	5	10	38	No	Desequilibrio hidroelectrolítico	IVa
	8	11	34	Estenosis biliar	Neutropenia febril	II
	10	6	27	No	No	I
	14	10	32	Estenosis biliar	Sepsis no vascular	IVa
	15	6	63	Estenosis biliar	Sepsis AV	IV
	16	41	7	No	Neumonía	V
Resección	2	4	9	No	No	I
	3	4	10	No	No	II
	6	5	9	Sangrado	Sepsis AV	I
	7	7	9	No	No	I
	9	3	9	No	No	I
	11	4	33	Fístula biliar	Reacción alérgica	IIIb
	12	10	15	Trombosis arterial	No	II
	13	3	16	No	No	I

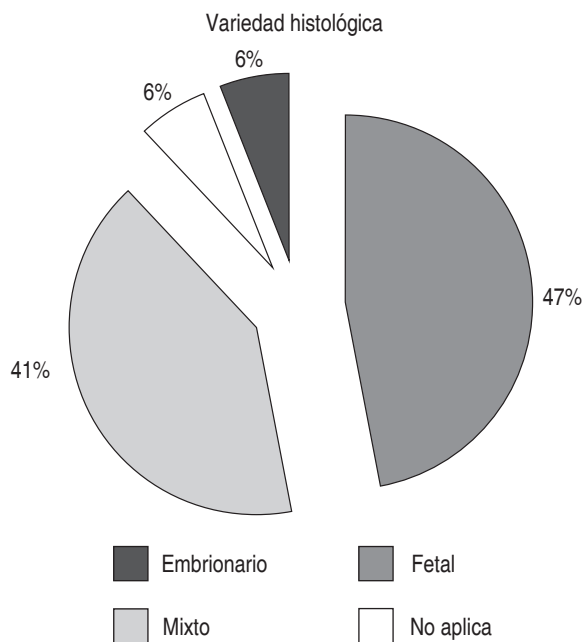


Figura 5. Tipo histológico encontrado por biopsia o tejido quirúrgico obtenido para la serie de los casos de la Fundación Valle del Lili.

una fístula biliar, una trombosis vascular y sangrado. En cuanto a las complicaciones médicas cinco pacientes presentaron bacteremia o sepsis relacionada con el acceso vascular, un caso de sepsis no vascular, uno de desequilibrio hidroelectrolítico y uno de neumonía. Ade-

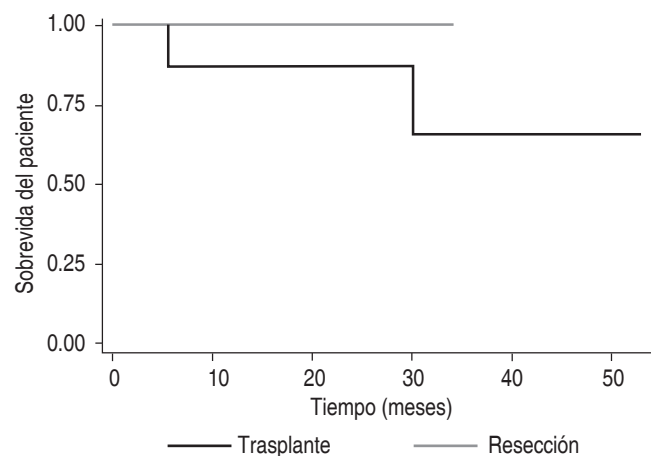


Figura 6. Sobrevida del paciente con diagnóstico hepatoblastoma según la intervención (trasplante o resección) entre 2011 y 2014.

más se registró un caso de neutropenia febril y otro de reacción alérgica en piel relacionada con el tratamiento quimioterapéutico instaurado en el primer ciclo.

La mayoría de los pacientes (37.5%) según la clasificación de Clavien modificada correspondió al grado I, es decir que las complicaciones postquirúrgicas fueron leves y su interferencia en el curso clínico del paciente en postoperatorio fue menor. La mayor parte de los pacientes llevados a trasplante se clasificó en el grado II. Se presentó sólo una defunción relacionada con una complicación médica (neumonía).

En los casos de trasplante hepático se incluyó el esquema inmunosupresor al momento de la salida. De los pacientes llevados a resección, ningún caso presentó recurrencia de la enfermedad ni muerte hasta 2014 (*Cuadro 7*).

El tiempo promedio de seguimiento posterior al trasplante hepático fue de nueve meses y la recurrencia de la enfermedad se presentó en un periodo > 6 meses en ambos casos reportados. En el trasplante hepático se detectó un caso en el que no se instauró esquema inmunosupresor debido a la inestabilidad del paciente, como se observa en el registro del paciente falleció pese a los tratamientos instaurados (*Cuadro 8*).

De acuerdo con el seguimiento en los pacientes sometidos a alguna intervención quirúrgica se calculó la sobrevida de los pacientes llevados a resección y a trasplante (*Figura 6*).

DISCUSIÓN

Este reporte incluye 17 pacientes remitidos a la Unidad de Cirugía y Trasplantes de la Fundación Valle del Lili

Cuadro 7. Tiempo de seguimiento.

Procedimiento	Caso**	Tiempo de seguimiento (meses)
Resección	2	17
	3	24
	6	13
	7	1
	9	24
	11	12
	12	2.5
	13	4

** Ningún caso presentó recurrencia de la enfermedad tumoral ni muerte.

por diagnóstico de hepatoblastoma desde 2011 hasta 2014. La mayoría de los pacientes remitidos fueron del sexo masculino, provenientes del Valle del Cauca. Sobresale el hecho de que 70.6% de los pacientes provenía de lugares diferentes a la ciudad de Cali, lugar donde se encuentra la institución.

Se observó que el comportamiento epidemiológico en cuanto a características biológicas y factores de riesgo de los casos de la serie concuerda con lo reportado en la literatura sobre hepatoblastoma.^{17,18}

En América Latina y el Caribe la proporción de niños con bajo peso al nacer ($\leq 2,499$ gramos) oscila entre 5.7 y 12%, en el caso de Colombia es de 9%. De acuerdo con lo reportado el porcentaje de bajo peso es mucho mayor (20%) en la serie de casos de hepatoblastoma, siendo esto posiblemente atribuible a que el bajo peso es un factor de riesgo de la enfermedad.

El diagnóstico de HB ocurre generalmente cuando el paciente es llevado a consulta por presencia de una masa abdominal asintomática. Tal como se observó en la serie de casos, según lo reportado en la literatura, sólo en 10% de los casos ocurre el hallazgo incidental de hemihipertrofia durante el examen físico del control pediátrico.¹⁹

Por protocolo todos los pacientes son llevados a ultrasonografía y luego a TAC y/o MRI. Además se recomienda realizar biopsia de la masa tumoral;²⁰ puede obtenerse una adecuada muestra histológica por biopsia abierta, laparoscópica o percutánea. Para garantizar la calidad de ésta, debe efectuarse bajo el criterio de un radiólogo y un cirujano. La mayoría de los pacientes de la serie fueron llevados a biopsia laparoscópica, este tipo de procedimiento tiene la ventaja de obtener tejido de una lesión visible y de controlar de manera efectiva e inmediata el sangrado, lo que es deseable, puesto que la mortalidad asociada a la biopsia hepática por lo regular se relaciona con hemorragia.²⁰

Cuadro 8. Terapia inmunosupresora, tiempo de seguimiento, recurrencia y muerte.

Procedimiento	Caso	Esquema inmunosupresor	Tiempo de seguimiento (meses)	Tiempo de recurrencia (meses)	Muerte
Trasplante de hígado	1	TACRO + PRED	5.5	NA	No
	4	TACRO + PRED	17	14	No
	5	TACRO + PRED	4	NA	No
	8	TACRO + PRED	9	7	Sí
	10	SIRO + PRED	37	NA	No
	14	TACRO + MMF + PRED	NA	NA	No
	15	TACRO + MMF + PRED	9	NA	No
	16	NA	1	NA	Sí

TACRO = tacrolimus; PRED = prednisolona; SIRO = sirolimus; MMF = mofetil micofenolato; NA = no aplica.

La importancia de la histología tumoral está dada por su valor pronóstico al reportar malignidades de células pequeñas no diferenciadas. Pacientes con lesiones tumorales de este tipo histológico tienen una baja respuesta a la quimioterapia y peor desenlace.²⁰

El nivel de AFP es un factor predictor de la respuesta a la quimioterapia y de desenlace de la enfermedad,¹⁰ los pacientes de la serie presentaron niveles entre 100 ng/mL y 1.2×10^6 ng/mL, es decir niveles de AFP de bajo riesgo. Según la literatura de 85 a 90% de todos los casos de HB pertenecen a los tipos histológicos fetal y embrional en proporciones variables,¹ tal como se observó en el reporte de los casos.

Un alto porcentaje de pacientes fue clasificado como alto riesgo, lo que puede estar relacionado con el curso asintomático de la enfermedad y los agravantes ajenos como procesos complejos de remisión a instituciones especializadas.

Por otra parte, se observó gran variabilidad de los esquemas y el número de ciclos quimioterapéuticos indicados, lo que hace suponer que existe confusión y falta de consenso en el manejo inicial de la patología.

En la mayoría de los casos la quimioterapia inició extrahospitalariamente y fue interrumpida hasta la remisión, lo anterior probablemente contribuyó a la progresión de la enfermedad, ocasionando la administración de un mayor número de ciclos quimioterapéuticos neoadyuvantes. La recomendación terapéutica es indicar un total de seis ciclos de quimioterapia, cuatro ciclos prequirúrgicamente y dos ciclos más tarde.⁴

Referente al tratamiento quirúrgico, el trasplante hepático tuvo mayor duración en tiempo, sangrado y requerimiento de transfusión de glóbulos rojos con respecto al procedimiento de resección, lo que se relaciona con la naturaleza del acto quirúrgico y la gravedad del estado clínico de los pacientes sometidos a este procedimiento.

Con respecto a los pacientes sometidos a trasplante hepático, el porcentaje de complicaciones quirúrgicas registradas en la serie de casos es equiparable a lo reportado en la literatura: la trombosis vascular fue de 12.5% (oscila entre 8 y 12%) y la estenosis de la vía biliar fue de 37.5% (ocurre entre 25 y 35% de los casos).²¹ La mayoría de las complicaciones fueron manejadas sin necesidad de reintervención quirúrgica.

En la mayoría de los casos el tratamiento de la estenosis de la vía biliar consistió en la dilatación mediante balón y/o colocación de férulas por radiología intervencionista. Sólo una pequeña proporción de pacientes fue llevada a reconstrucción quirúrgica.

El porcentaje de complicaciones médicas en el postoperatorio de pacientes sometidos a trasplante hepático fue bajo, según las series reportadas hasta en 60% de los casos se desarrolla al menos un episodio de infección en el primer mes.²¹ Se observó que sólo 50% de los pacientes trasplantados sufrieron complicaciones médicas relacionadas con procesos infecciosos en el postoperatorio. No se reportó ninguna muerte relacionada con el procedimiento quirúrgico. La estancia en UCI y la hospitalización fueron acordes a la complejidad del procedimiento quirúrgico y a las complicaciones.

Los pacientes sometidos a resección hepática presentaron menor morbilidad y ninguna mortalidad (niveles más bajos en la clasificación Calvin y cols.) en comparación con los sometidos a trasplante, lo que posiblemente estuvo relacionado con un nivel de PRE-TEXT menor al momento del diagnóstico.¹⁰

Dentro de las series de casos reportados por los centros internacionales especializados, Pittsburgh recibió 21 pacientes en un periodo de 10 años, Londres reportó 40 casos en un periodo de 12 años y Chile 9 casos en 4 años. Destaca el hecho de que en un periodo de cuatro años fueron remitidos a la institución 17 casos con diagnóstico de HB. Esto hace suponer que la prevalencia de enfermedad a nivel nacional puede ser alta.

El porcentaje de pacientes con HB resecables en esta serie de casos es de 47%, lo cual es comparable con lo reportado en series internacionales: de 44 a 91%.¹⁸ No se reportó ninguna defunción en los pacientes sometidos a resección, en consecuencia se obtuvo una sobrevida de 100% a los 35 meses en este grupo de pacientes, mientras que en el grupo de trasplantados la sobrevida a los 35 y 50 meses fue de 60% (Figura 6). La explicación más probable de estos porcentajes es que los pacientes llevados a trasplante al momento del diagnóstico presentaban un estado más avanzado de la enfermedad en comparación con el grupo sometido a resección.

Es relevante publicar la experiencia obtenida en el HB, ya que como centro de remisión debe promoverse un adecuado diagnóstico de la enfermedad y el inicio temprano del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y adyuvante en concordancia con los protocolos internacionales.

Es preponderante registrar y estudiar los casos de pacientes con enfermedades raras y protocolizar su tratamiento, así como proceder a la rápida remisión de pacientes con diagnóstico de HB a centros especializados en intervenciones de alta complejidad como

la cirugía de trasplante de órganos.²² El pronóstico de la enfermedad cambia definitivamente por el tipo de tratamiento indicado y la experiencia adquirida por los grupos quirúrgicos.

Adicionalmente, abogar por más reportes en la literatura científica sobre patologías poco frecuentes de cuya prevalencia no existen datos ni distribución geográfica como es el caso del hepatoblastoma a nivel nacional (Colombia). La importancia del conocimiento de estas cifras permitirá un mejor proceso de diagnóstico e intervención y probablemente desenlaces más favorables en los pacientes pediátricos que padecen esta patología, así como la destinación de recursos para solventar la gran carga económica que significa para sus familias.

REFERENCIAS

1. Finegold MJ, Lopez-Terrada DH, Bowen J, Washington MK, Qualman SJ; College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from pediatric patients with hepatoblastoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2007; 131 (4): 520-529.
2. Kitanovski L, Ovcak Z, Jazbec J. Multifocal hepatoblastoma in a 6-month-old girl with trisomy 18: a case report. *J Med Case Rep*. 2009; 3: 8319.
3. Meyers RL, Tiao G, de Ville de Goyet J, Superina R, Aronson DC. Hepatoblastoma state of the art: pre-treatment extent of disease, surgical resection guidelines and the role of liver transplantation. *Curr Opin Pediatr*. 2014; 26 (1): 29-36.
4. Czauderna P, Lopez-Terrada D, Hiyama E, Häberle B, Malogolowkin MH, Meyers RL. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Curr Opin Pediatr*. 2014; 26 (1): 19-28.
5. Spector LG, Birch J. The epidemiology of hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59 (5): 776-779.
6. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
7. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer*. 2008; 112 (2): 416-432.
8. Maibach R, Roebuck D, Brugieres L, Capra M, Brock P, Dall'Igna P et al. Prognostic stratification for children with hepatoblastoma: the SIOPEL experience. *Eur J Cancer*. 2012; 48 (10): 1543-1549.
9. Herzog CE, Andrassy RJ, Eftekhari F. Childhood cancers: hepatoblastoma. *Oncologist*. 2000; 5 (6): 445-453.
10. Kremer N, Walther AE, Tiao GM. Management of hepatoblastoma: an update. *Curr Opin Pediatr*. 2014; 26 (3): 362-369.
11. Hishiki T. Current therapeutic strategies for childhood hepatic tumors: surgical and interventional treatments for hepatoblastoma. *Int J Clin Oncol*. 2013; 18 (6): 962-968.
12. Häberle B, Schweinitz DV. Treatment of hepatoblastoma in the German cooperative pediatric liver tumor studies. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012; 4: 493-498.
13. Malogolowkin MH, Katzenstein HM, Kralio M, Meyers RL. Treatment of hepatoblastoma: the North American cooperative group experience. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012; 4: 1717-1723.
14. Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, Czauderna P, de Ville de Goyet J, Gauthier F et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol*. 2007; 37 (2): 123-132; quiz 249-50.
15. Watanabe K. Current chemotherapeutic approaches for hepatoblastoma. *Int J Clin Oncol*. 2013; 18 (6): 955-961.
16. Manterola DC, Moraga CJ, Urrutia VS. Morbilidad postoperatoria en pacientes con hidatidosis hepática no complicada: Utilización de una propuesta de clasificación de complicaciones. *Rev Chil Cir*. 2010; 62 (4): 362-368.
17. Rodríguez-Galindo C, Kralio M, Frazier L, Chintagumpala M, Amatruda J, Katzenstein H et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: rare tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60 (6): 1016-1021.
18. Herrera JM, Rossi FR, Harris DP, Wietstruck PA, Barriga CF. Progresos en el tratamiento y seguimiento de hepatoblastoma: Análisis de una serie de 9 niños. *Rev Chil Pediatr*. 2002; 73 (1): 43-50.
19. Medscape. Pediatric hepatoblastoma. 2015. Available in: <http://emedicine.medscape.com/article/986802-overview>.
20. Ovchinsky N, Moreira RK, Lefkowitz JH, Lavine JE. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view. *Adv Anat Pathol*. 2012; 19 (4): 250-262.
21. Varela-Fascinetto G, Dávila-Pérez R, Hernández-Plata A, Castañeda-Martínez P, Fuentes-García V, Nieto-Zermeño J. Trasplante hepático en niños. *Rev. Invest Clín*. 2005; 57 (2): 273-282.
22. Serrano OJ, Villegas JI, Echeverri GJ, Posada JG, Mesa L, Schweineberg J et al. Trasplante simultáneo de riñón y páncreas en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1, Clínica Fundación Valle del Lili, Cali, 2001-2013. *Rev Colomb Cir*. 2014; 29 (1): 32-41.

Correspondencia:

Dr. Gabriel J Echeverri, MD

Universidad Icesi Carrera 98 # 18-49 Cali, Colombia.

Teléfono: (+57) (2) 3319090, ext. 7550

E-mail: gjecheverri@icesi.edu.co

gjecheverri@fcvl.org

www.medigraphic.org.mx