

HEPATOBLASTOMA: REPORTE DE 21 CASOS EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL EN LOS ÚLTIMOS 12 AÑOS: REPORTE DE 21 CA-

Dra. Alejandra Esperanza García Guzmán(1). Dr. Pablo Lezama del Valle(2).

- (1) Departamento de Cirugía Pediátrica Hospital del Niño Poblano, Puebla Pue.
- (2) Departamento de Cirugía Oncológica. Hospital Infantil de México. México D.F.

Correspondencia: Dra. Alejandra Esperanza García Guzmán Correo electrónico: lunazul_ale@hotmail.com

RESUMEN.

Introducción. El hepatoblastoma (HB) es un tumor maligno del hígado de baja incidencia cuyos casos no han sido descritos en el Estado de Puebla de acuerdo a las clasificaciones internacionales. **Objetivo:** describir las características clínicas de los pacientes diagnosticados con HB que han sido tratados en un Hospital Pediátrico del niño poblano. **Material y métodos.** Diseño descriptivo, retrospectivo y transversal. **Resultados.** Se analizaron 21 casos, predominando el sexo masculino, edad $=23.4 \pm 20.4$ meses; Sobrevida $=12.2 \pm 20$ meses, R=1-85 meses. El 28% presentó metástasis. Se clasificaron en PRETEXT I=4.7%, II=28.5%, III=23.9% y IV= 42.9%. **Discusión y conclusiones:** Es evidente la falta de apego terapéutico del SIOPEL. La mayoría de los casos de HB fueron diagnosticados en etapas avanzadas de acuerdo a la clasificación PRETEXT, resultando en una mortalidad alta. Es necesario contar con programas de detección oportuna para tratar en estadios iniciales el HB, aumentando así, el promedio de sobrevida. Los hallazgos, representan una directriz para futuras investigaciones, dado que no tienen precedente en el Estado de Puebla, sin embargo los resultados deben tomarse con reserva a razón de que el tamaño de la muestra no alcanza suficiencia estadística.

Palabras claves: Hepatoblastoma, pediatría, cirugía

ABSTRACT

Introduction. The hepatoblastoma (HB) is a malignant tumor of the liver low incidence whose cases have not been described in the state of Puebla according to international classifications. Objective: To describe the clinical characteristics of patients diagnosed with HB who have been treated at a tertiary pediatric hospital. Material and methods. Descriptive, retrospective and cross-sectional design. Results. 21 cases were analyzed, predominantly male, age $23.4 \pm X = 20.4$ months; Survival $X = 12.2 \pm 20$ months, R = 1-85 months. 28% had metastases. They were classified into PRETEXT I = 4.7% = 28.5% II, III and IV = 23.9% = 42.9%. Discussion and conclusions: the lack of therapeutic addiction SIOPEL is clear. Many cases of HB were diagnosed in advanced stages according to the PRETEXT classification, resulting in high mortality. It is necessary have screening programs to trate of HB in initial stages, increasing the average survival. The findings, represents a guideline for future research, since they have no precedent in the state of Puebla, but the results should be taken with reservation to reason that the sample size is not statistically sufficient

Keywords: hepatoblastoma, pediatrics, surgery

Introducción

El hepatoblastoma (HB) es un tumor maligno del hígado con una incidencia anual de 1.2 a 1.5 casos por millón de niños menores de 15 años de edad en los países occidentales, con un pequeño aumento reportado en los EE.UU., Europa y Japón durante los últimos 30 años^(1,2,3). En América Latina la situación no es diferente, por ejemplo en México, el HB ocupan el séptimo lugar en frecuencia en la edad pediátrica, constituye del 0.8 al 2% de los tumores primarios malignos⁽⁴⁾; este padecimientos afecta principalmente a lactantes y niños pequeños de entre 6 meses y 3 años, con un pico a los 18 meses, sin embargo, su variabilidad por grupo etario ha sido reportado en recién nacidos y adolescentes, con un predominio en el sexo masculino, en una relación de casi dos a uno⁽⁵⁾.

La literatura ha asociado HB con prematuridad, bajo peso al nacer⁽¹⁾, medicamentos como furose-mida, nutrición parenteral total, la terapia de oxígeno, la radiación, plastificantes y otras toxinas, pero ninguna hipótesis de los mecanismos exactos se encuentran disponibles actualmente. Se han reportado casos familiares asociados a poliposis adenomatosa familiar y síndrome Beckwith – Wiedemann, lo que sugiere un patogénesis para los cromosomas 5 y 11 respectivamente^(6,7). La Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) establece que el diagnóstico puede realizarse con alfa feto proteína (AFP) elevada, trombocitosis con conteo de plaquetas mayor a 500 000/mm³ y una masa tumoral dependiente de hígado, que confiere una probabilidad diagnóstica de más del 90% y sin llegar a la biopsia hepática, con lo que es posible iniciar tratamiento neoadyuvante.

Con respecto a la supervivencia pediátrica ante este padecimiento, las estadísticas han mostrado una mejoría en las últimas décadas en un 70%, esto se debe al advenimiento de la quimioterapia y la innovación de técnicas quirúrgicas con una supervivencia global a los 3 años⁽⁸⁾.

Los estudios para el seguimiento epidemiológico y descriptivo del HB quedó a cargo del grupo in-

ternacional denominado SIOPEL, en el cual se realizó el primer estudio prospectivo internacional que utiliza el concepto de la quimioterapia neoadyuvante y cirugía diferida. SIOPEL-1 fue realizado entre 1990 y 1994, registró un total de 193 pacientes, de los cuales 153 padecían HB y 115 se sometieron a cirugía retrasada.

En este orden de ideas, el sistema de estadificación utilizado para describir el sitio y el tamaño del tumor, la invasión de los vasos y propagación a distancia es el PRETEXT, que ha sido aprobado por SIOPEL, Angeles Childrens Oncology Group (COG), por la Sociedad Alemana de Onco-hematología Pediátrica (GPOH) y por el grupo de estudio japonés para tumores hepáticos pediátricos (JPLT). EL PRETEXT muestra cuatro estratificaciones (I-IV), que reflejan el número de secciones del hígado que están involucrados por el tumor y describe la extensión de la enfermedad más allá del hígado usando las siguientes letras: "V" si el tumor se extiende hacia la vena cava y / o las tres venas hepáticas, "P" si los principales / o ambas ramas, izquierda y derecha de la vena porta participan por el tumor, "C" si hay afectación del lóbulo caudado, "E" si hay evidencia de enfermedad extrahepática intrabdominal y "M" si hay metástasis a distancia^(9,10,11).

Las revisiones de la literatura indican que en 5 años de supervivencia libre de eventos en general fue del 66% (IC al 95%) y los 5 años de supervivencia fue de 75% (IC al 95%). Sobre la base de estos resultados, SIOPEL retrasó la cirugía como el tratamiento estándar para HB, dado que parecía menos riesgoso debido a la reducción del tumor alcanzado con quimioterapia preoperatoria, necesitado resecciones menores. SIOPEL-1 mostró que la tasa de resección fue de 53%, con 12 pacientes con tumores no resecables que se sometieron a un trasplante de hígado (el 8% de todos los pacientes), logrando resultados comparables como se ve después de la resección parcial del hígado. Respecto a la quimioterapia, se consideró que el cisplatino podría intensificarse, ya que había reportado poca nefrotoxicidad u ototoxicidad, mientras que la dosis de doxorubicina

y la intensidad de la dosis no se podría aumentar fácilmente por temor a la mayor incidencia de cardiotoxicidad.

Respecto al SIOPEL-2 (piloto) y SIOPEL-3, mostraron que la estratificación del riesgo estándar, que se define como un tumor limitado al hígado, que involucra a los tres sectores más las hepáticas (PRETEXT I-III) y AFP > 100ng/ml, se trató con el cisplatino en monoterapia, resultando menos tóxico. La estratificación de alto riesgo, que se define como un tumor que compromete los cuatro sectores del hígado (PRETEXT-IV) o invasión vascular (V/P+) o enfermedad extrahepática (E+/H+) o AFP <100ng/ml al momento del diagnóstico o ruptura del tumor, fue tratado con quimioterapia más intensa llamada súper-PLADO (cisplatino que se alternaba con carboplatino-doxorrubicina). El protocolo también alentó a un trasplante de hígado en los tumores no resecables. Las tasas de resección aumentó a 67% en SIOPEL-2 y al 74% en SIOPEL-3, con los trasplantes de hígado realizados en el 12% y el 21% de los casos respectivamente.

Continuando con la revisión de SIOPEL-4, el régimen utilizado en este estudio tuvo como objetivo intensificar aún más la quimioterapia en niños con HB de alto riesgo mediante la adopción de una dosis semanal de cisplatino, en combinación con una dosis doxorubicina mensual más la cirugía radical retrasada. El análisis final del ensayo incluyó 62 pacientes elegibles (39 con metástasis pulmonar). Sesenta pacientes evaluables tuvieron una respuesta parcial a la quimioterapia preoperatoria (IC 95%). La resección completa de todas las lesiones tumorales se logró en 53 pacientes (85%), incluyendo trasplantes 16 (26%) del hígado. Al final del tratamiento, 79 pacientes estaban en remisión completa (IC 95%). Con una promedio de seguimiento de 52 meses y la sobrevida a 3 años fue del 83% (Rango 73-93%).

Guías de tratamiento actuales.

De acuerdo con el último estudio de SIOPEL (2014), recomienda la siguiente estrategia de tratamiento para los pacientes de HB que no estén inscritos en un ensayo clínico.

HB de riesgo estándar. La recomendación es seguir con cisplatino en monoterapia del estudio SIOPEL-3. El tratamiento estándar es de cuatro ciclos de quimioterapia preoperatoria seguida de resección quirúrgica y dos ciclos posoperatorios de la terapia.

HB de alto riesgo. La recomendación es prescribir la dosis intensivas "super-PLADO" del estudio SIOPEL-3. Los pacientes de este grupo son propensos a tener enfermedad desafiante desde el punto de vista quirúrgico y se recomienda consulta en el momento del diagnóstico de un servicio de cirugía / trasplante de hígado especialista. HB de muy alto riesgo. Estos tumores se definen por la presencia de enfermedad metastásica (por lo general de pulmón) o muy bajo AFP (<100ng/ml). Lesiones pulmonares documentados en la radiografía de tórax y / o tomografía computarizada de pulmón serán considerados como depósitos de tumor metastásico inequívocos si hay un nódulo mayor de 10mm o varios nódulos con al menos 5 mm. En los demás casos, las metástasis serán consideradas como dudosas y una biopsia quirúrgica de uno de los nódulos deben ser discutidos si la condición general del niño lo permite. Los pacientes deben ser tratados con el enfoque utilizado en el protocolo SIOPEL-4 con la terapia de inducción con cisplatino / doxorubicina semanal de dosis intensiva⁽⁵⁾.

Dado la incidencia tan baja de los casos reportados en la literatura por HB, el objetivo de este trabajo es describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes diagnosticados con este padecimiento que han sido tratados en el Hospital del Niño Poblano, de la ciudad de Puebla.

Material y métodos.

Diseño descriptivo, retrospectivo y de alcance transversal. Muestreo por conveniencia, dado que solo se consideraron los casos registrados por el Hospital, para lo cual se realizó una búsqueda de toda la población reportada en los archivos clínicos en el periodo del año 2002 al 2014 con diagnóstico de hepatoblastoma.

Resultados.

Se analizaron 36 expedientes, se descartaron 15 por no cumplir el requisito de inclusión, quedando una n=21 casos. Siendo confirmados histopa-

TABLA: 1 Casos hitológicamente confirmados

DIAGNÓSTICO	CASO
Biopsia por aguja fina	3
Biopsia a cielo abierto	7
Biopsia por laparoscopia	1
Biopsia por ultrasonido	2
Biopsia por truct	1
Al realizar lobectomia	5
Total	19

N=21

tológicamente 19 casos y dos clínicamente en un PRETEXT IV. (Tabla I)
Para apoyar los datos de la tabla mencionada, se puede comentar la siguiente clasificación histoló-

gica de la muestra de estudio: Diez casos fueron descrito como HB mixto con componente epitelial y mesenquimatoso; cuatro casos de HB como epitelial embrionario; un caso de HB fetal; dos casos como HB epitelial embrionario y fetal, dos casos se reportaron solo como HB sin clasificación histológica.

El género masculino predominó, con una relación 1.6:1, con una media de edad al diagnóstico de 23.4 ±20.4 meses, Rango de 1-84 meses. El 33% se diagnosticó entre los 14 y 23 meses.

Dos pacientes presentaron al nacimiento un peso menor de 2 kg., en cuatro casos se desconoce el peso, en 19 casos se confirmó que fueron de término y en dos casos no se documentó.

La muestra en su conjunto (n=21), presentó un promedio de sobrevida de 12.2±20 meses, Rango de 1-85 meses. En la sobrevida de la muestra, el 23.8% (n= 5), sobrevivieron más de un año. Cabe mencionar que existen pacientes que no tienen el seguimiento por mas de un año debido a que se diagnostiaron en el 2014 y no han cum-

TABLA: 2 Datos descriptivos de los casos con HB

CASO	SOBREVIDA EN MESES	PESO AL NACER (KG)	PREMATUROS	PRETEXT	METÁSTASIS PULMONAR
1	2	3.8	No	IV	Sí
2	1	NSC	No	II	No
3	1	NSC	NSC	IV	No
4	3	1.7	No	IV	No
5	4	2.85	No	III	No
6	42	2.8	No	IV	No
7	6	2.85	No	III	No
8	1	2.9	No	IV	No
9	1	1.5	No	IV	Sí
10	6	NSC	No	IV	Sí
11	2	NSC	NSC	III	No
12	61	3	No	II	No
13	19	3.8	No	II	No
14	35	2.55	No	II	No
15	5	2.6	No	IV	Sí
16	6	3.8	No	IV	No
17	16	3.35	No	II	No
18	9	3.4	No	II	Sí
19	9	NSC	No	I	No
20	1	3.2	No	III	Sí
21	3	2.9	No	III	No

N=21

TABLA: 3 Prueba t de Student para muestras independientes

			Intervalo de confianza al 95%	
t	gl	p	Inferior	Superior
1,498	19	0.150	-4,019	24,274

plido 12 meses de seguimiento. El 28% (n=6) presentó metástasis al diagnóstico de los cuales solo sobrevive uno.

Se diagnosticó en PRETEXT I un paciente, quien aun se encuentra con una sobrevida hasta el momento, de nueve meses después del diagnóstico. Seis pacientes se diagnosticaron en PRETEXT II, de los cuales tres con una sobrevida actual promedio de 35±26 meses, Rango de 9-61 meses. Ocho pacientes se diagnosticaron en PRETEXT IV quienes llegaron a tener una sobrevida media de 7.4±13.1 meses, Rango 1-42 meses.

Ocho pacientes se sometieron a lobectomía, de los cuales cinco son PRETEXT II, hasta el momento han sobrevivido 4 pacientes, con una sobrevida promedio de 24.6±19.4 meses, Rango de 6-61. Los datos descriptivos se muestran en la Tabla II.

De la tabla anterior, se puede inferir que del total de la muestra se clasificaron en PRETEXT I el 4.7%, en II el 28.5%, en III el 23.9% y en IV el 42.9%.

Se diagnosticó en PRETEXT I solo un paciente, con 9 meses de sobrevida a partir de su diagnóstico de HB hasta la actualidad.

Seis pacientes se diagnosticaron en PRETEXT II de los cuales tres continúan vivos con una sobrevida de nueve, 35 y 65 meses respectivamente. De los tres casos que fallecieron, la sobrevida promedio fue de 12±9.6 meses, Rango de 1-19 meses.

Los pacientes diagnosticados con PRETEXT III y IV fueron cinco y nueve respectivamente; los primeros tuvieron un promedio de sobrevida de 3.2±1.9 meses, Rango de 1-6 meses, con solo un sobreviviente; mientras que los segundos el promedio de vida fue de 7.4±13.1 meses, Rango de 1-42 meses.

Al analizar el seguimiento de los 21 casos, se observó que el 23.8% (n= 5) abandonaron el tratamiento, por consecuencia, se desconoce sus estados de salud actuales.

Análisis adicional.

En el historial del hospital, en el periodo anterior al 2012 no se contaba con cirujano oncólogo pediátra, por lo cual sería interesante realizar una comparación de los promedios de sobrevida desde el punto de vista descriptivo y estadístico. Para poder realizar el análisis se aplicó una t de Student para comparar medias aritméticas de muestras diferentes, los resultados descriptivos son los siguientes:

Grupo 1. Con cirujano oncólogo pediátra, Grupo 2. Sin cirujano oncólogo pediátra

G1, =16.4±18.5 v.s G2, = 6.27±12.0

La tabla III muestra el resultado estadístico:

Se puede observar que desde el punto de vista descriptivo, al comparar las medias, existe una mayor sobrevida en en grupo con cirujano oncólogo pediátra. Sin embargo, el resultado no es estadísticamente significativo (p> .05).

Para apoyar los resultados anteriores, se muestra la Tabla IV con una descripción detallada de los

TABLA: 4 Casos con intervención quirúrgica

CIRUJANO PEDIÁTRA	CIRUJANO ONCÓLOGO PEDIÁTRA
Sobrevida	
42 meses	61 meses
6 meses	19 meses**
	35 meses
	16 meses**
	9 meses
	9 meses

** Casos que abandonaron el tratamiento

* Pacientes que fallecieron

TABLA: 5 Casos quirúrgicos y características de la quimioterapia

CASOS	QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE	QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE	PRETEXT	SOBREVIDA (MESES)
6	Cuatro ciclos; cisplatino vincristina doxorrubicina	-Dos ciclos; cisplatino / 2 ciclos de ifosfamida, etoposido, carboplatino. vincristina e irinotecan	IV	42
7	Dos ciclos; vincristina 5 fluracilo, cisplatino	-Un ciclo; con cisplatino doxorrubicina	III	6
12	No recibió	Cuatro ciclos; vincristina cisplatino	II	61
13	Cuatro ciclos; vincristina, cisplatino, 5- fluracilo.	-Tres ciclos; doxorrubicina, carboplatino, ifosfamida, 1 ciclo cisplatino vincristina 5 fluracilo	II	19
14	No recibió	-Cuatro ciclos; vincristina cisplatino y 5- fluracilo	II	35
17	Cuatro ciclos; cisplatino / doxorrubicina	-Cuatro ciclos; 5 fluracilo, vincristina, cisplatino	II	16
18	Tres ciclos; platino, doxorrubicina	-Tres ciclos; cisplatino, vincristina 5 fluracilo	II	9
19	4 ciclos; cisplatino, vincristina, 5 fluracilo	-Un ciclos; cisplatino, vincristina, 5 fluracilo	I	9

casos que se sometieron a cirugía antes y después del año 2012.
De acuerdo a los datos obtenidos de los casos que fueron sometidos a cirugía, la Tabla V presenta el regimen terapéutico de la quimioterapia en donde se puede observar que no todos los casos se apegaron a los lineamientos del SIOPEL.

Discusión y Conclusiones.

Este estudio buscó describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes diagnosticados con HB que han sido tratados en un

Hospital Pediátrico de tercer nivel de atención. Los principales hallazgos llegaron a indagar lo siguiente: A) se requiere una sistematización para la captura de los datos lo suficientemente detallada, dado que siendo un estudio retrospectivo no fue posible recolectar todos los datos requeridos para describir con exactitud las características de los casos con HB, luego entonces, los resultados los consideramos como una aproximación de la descripción real de los datos. B) Es evidente la falta de apego a los lineamientos que marca SIOPEL al menos en los primeros años, es posible

que en estos años el tratamiento con base a la evidencia publicada no fuera clara al menos en los países en vías de desarrollo como el nuestro y no se contará con una estandarización que contara con el cumplimiento de todos los lineamientos que marcaba los cambios en los diferentes estudios del SIOPEL. C) La mayoría de los casos de HB fueron diagnosticados en etapas avanzadas de acuerdo a la clasificación de PRETEXT, lo que conlleva a una mortalidad alta. Esta situación podría ser erradicada si se contará con programas de detección oportuna para combatir las primeras manifestaciones del HB en estados iniciales, aumentando el promedio de sobrevida.

Respecto a las limitaciones del trabajo, la muestra relativamente pequeña no permite realizar comparaciones estadísticas debido a que la varianza de los datos no es homogénea. Se requiere de realizar estudios longitudinales o de seguimiento de los pacientes que han sobrevivido para describir expectativas de calidad de vida y régimen terapéutico de acuerdo al SIOPEL.

Finalmente, al no contar en el Estado de Puebla con una descripción anterior de los casos reportados con HB, este trabajo representa una directriz para futuras investigaciones, sin embargo los resultados deben tomarse con reserva a razón de que el tamaño de la muestra no alcanza suficiencia estadística.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Buckley JD, Sather H, Ruccione K, Rogers PC, Haas JE, Henderson BE, et al. A case-control study of risk factors for hepatoblastoma. A report from the Childrens Cancer Study Group. *Cancer* 1989;64:1169-76.
- 2.- Surveillance Epidemiology and End Results Program. Available from: <http://www.seer.cancer.gov> [Cancer Statistics Review 1975-2009].
- 3.- Spector LG, Birch J. The epidemiology of hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:776-9
- 4.- Palomo-Colli M.A. , Juárez-Villegas L.E., Lezama-Del Valle P.,Cruz-Carrasco A.E., Peña-Del Castillo H. et. al. Resultados del tratamiento de niños con hepatoblastoma en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Gaceta Mexicana de Oncología* (2013).No1(12):10-18
- 5.- Aronson DC, Czauderna P, Maibach R, Perilongo G, Morland B. The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials . *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2014;19:201-7
- 6.- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80:827-841
- 7.- Sotelo-Avila C, Gonzalez-Crussi F, Fowler JW. Complete and incomplete forms of Beckwith Wiedemann syndrome: their oncogenic potencial. *J Pediatr* 1980;96:47-50.
- 8.- G.-L. Qiao, L. Li, , , W. Cheng, J. Ge, Z. Zhang et al Predictors of survival after resection of children with hepatoblastoma: A single Asian center experience show more Show less. *European Journal of Surgical Oncology* (2014) No 11(40):1533–1539
- 9.- Aronson DC, Schnater JM, Staalman CR, Weverling GJ, Plaschkes J, Perilongo G, et al. Predictive value of the pretreatment extent of disease system in hepatoblastoma: Results from the international society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group SIOPEL-1 study. *J Clin Oncol* 2005;23:1245-52.

- 10.- Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, Czau-
derna P, de Ville de Goyet J, Gauthier F, et al.; In-
ternational Childhood Liver Tumor Strategy
Group 2005 PRETEXT: A revised staging system
for primary malignant liver tumors of childhood
developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol*
2007;37:123-32
- 11.- Meyers RL, Tiao G, de Ville de Goyet J, Su-
perina R, Aronson DC. Hepatoblastoma state of
the art: Pre-treatment extent of disease, surgical
resection guidelines and the role of liver transplan-
tation. *Curr Opin Pediatr* 2014;26:29-36