

**MANEJO ONCOLÓGICO Y TERAPÉUTICO EN EL HEPATOBLASTOMA****ONCOLOGICAL AND THERAPEUTIC MANAGEMENT IN HEPATOBLASTOMA**

<https://doi.org/10.5281/zenodo.5116446>

AUTORES: Stefania de los Ángeles Icaza Herrera¹

Andrea Estefanía Aguirre Espinosa²

Nazarío Andrés Ponce Pico³

Roberto Rafael Cozzarelli Cabezas⁴

Edgar Lizandro Quezada Miranda⁵

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA: stefania_ykza@hotmail.com

Fecha de recepción: 10 de marzo del 2021

Fecha de aceptación: 10 de abril del 2021

RESUMEN:

El Hepatoblastoma es el tumor hepático maligno más frecuente en la edad pediátrica. Es una neoplasia de origen embrionario que representa el 1-2% de todos los tumores infantiles. Predomina en el sexo masculino, en edades tempranas, lactantes y niños menores de 5 años de edad. Su etiología es incierta. La tasa de supervivencia a 5 años es del 70%, con resultados comparables en los recién nacidos. Puede ser asintomático en sus inicios o presentarse con una masa abdominal palpable en el cuadrante superior derecho del abdomen, dolor abdominal localizado o difuso, pérdida de peso, anorexia, náuseas y vómitos. La ictericia es infrecuente. Este tipo de tumor puede asociarse con determinados síndromes. La realización de biopsia de la lesión tumoral, pruebas de imágenes, y marcadores tumorales como la alfafetoproteína y gonadotropina coriónica humana beta son de gran utilidad. En el momento del diagnóstico,

¹Médico. MSP Distrito de Salud 09D21 San Jacinto de Yaguachi. Zona 5. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4040-669X> Email: stefania_ykza@hotmail.com

²Médico. Hospital del IESS Babahoyo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6292-1652> Email: aeaguirreczs5@gmail.com

³Médico Cirujano. Hospital del IESS Babahoyo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7041-8360> Email: Nazario.16@hotmail.com

⁴Médico. Hospital del IESS Babahoyo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4016-9009> Email: rcozzarelli81@gmail.com

⁵Médico. Hospital del IESS Babahoyo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7121-5629> Email: edgarqur6d@gmail.com

aproximadamente el 40% de los pacientes presentan enfermedad hepática avanzada, por lo que resulta de vital importancia sospecharlo para realizar el diagnóstico oportuno y obtener un mejor pronóstico. El tratamiento de elección de este tipo de tumor es la combinación de quimioterapia y cirugía, por la imposibilidad de ser resecados completamente. La radioterapia se reserva para tratar las metástasis pulmonares no resecables y como tratamiento paliativo en los casos de mal pronóstico.

PALABRAS CLAVE: Hepatoblastoma, tumor, hígado, oncología, pediatría

ABSTRACT

Hepatoblastoma is the most common malignant liver tumor in children. It is a neoplasm of embryonic origin that represents 1-2% of all childhood tumors. It predominates in males, in early ages, infants and children under 5 years of age. Its etiology is uncertain. The 5-year survival rate is 70%, with comparable results in newborns. It may be asymptomatic in the beginning or present a palpable abdominal mass in the upper right quadrant of the abdomen, localized or diffuse abdominal pain, weight loss, anorexia, nausea and vomiting. Jaundice is rare.

This type of tumor can be associated with certain syndromes. Biopsy of the tumor lesion, imaging tests, and tumor markers such as alpha-fetoprotein and beta human chorionic gonadotropin are very useful. At the time of diagnosis, approximately 40% of patients have advanced liver disease, so it is vitally important to suspect it in order to make a timely diagnosis and obtain a better prognosis.

The treatment of choice for this type of tumor is the combination of chemotherapy and surgery, due to the impossibility of being completely resected. Radiation therapy is reserved to treat unresectable lung metastases and as palliative treatment in cases of poor prognosis.

KEY WORDS: Hepatoblastoma, tumor, liver, oncology, pediatrics

INTRODUCCIÓN

Las afecciones oncológicas en pediatría han aumentado vertiginosamente en los últimos años, estas se presentan al inicio con síntomas y signos inespecíficos que dificultan el diagnóstico y tratamiento oportuno ensombreciendo el pronóstico de estos pacientes. El 20% de los tumores sólidos que se presentan en la infancia se localizan en el abdomen. Las neoplasias primarias del hígado en niños y adolescentes son raras, generalmente, pero pueden presentarse (Verdecia, 2020).

El Hepatoblastoma es una neoplasia de origen embrionario que se presenta en lactantes y niños de temprana edad, casi siempre en los

menores de cinco años. Es el tumor hepático maligno más frecuente en la infancia y representa el 1-2% de todos los tumores infantiles.

Esta enfermedad predomina en el sexo masculino. En cuanto a la etiología de este tipo de tumor maligno del hígado, esta no está bien precisada, se invocan varios factores como la exposición a metales pesados y la exposición prenatal al paracetamol, otros factores asociados a esta afección están descritos en la literatura, ellos son, la prematurez, el bajo peso al nacer así como anomalías cromosómicas recurrentes, la más frecuente es una copia extra de un cromosoma entero (trisomías), las trisomías del cromosoma 2 y 20, cuya traducción clínica aún es desconocida (Geramizadeh, 2010).

Como es conocido, en los reportes de esta enfermedad realizados por autores como Pateva et al., (2017) y Musick et al., (2020), la mayoría de los niños con hepatoblastoma se encuentran enmarcados dentro de los primeros años de edad, lo que sugiere la presencia de un componente genético. Existe la posibilidad de que esté asociado a síndromes genéticos, como el Síndrome de Beckwith-wiede-mann, Poliposis Adenomatosa Familiar, trisomía del par 18, Tirosinemia tipo 1, Glucoge-nosis tipo I (menos frecuente las de tipo III y IV), Síndrome de Alagille y deficiencia de α -1-antitripsina.

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes que presentan hepatoblastoma están: la aparición de una masa abdominal palpable en el cuadrante superior derecho del abdomen, dolor abdominal en dicha región o difuso en todo el abdomen cuando la enfermedad está avanzada o existen complicaciones, pérdida de peso, anorexia, náuseas y vómitos. El íctero es raro, pero puede aparecer (Ranganathan, et al., 2020).

En pacientes masculinos, el Hepatoblastoma se puede manifestar con signos y síntomas de seudopubertad precoz. En algunos casos, sobre todo en aquellos pacientes que se encuentran etapas iniciales de la enfermedad, puede diagnosticarse incidentalmente en el transcurso de exámenes médicos por otra causa y estar el paciente asintomático (Sharma, 2017).

DISEÑO METODOLÓGICO

Con el objetivo de conocer e interpretar el manejo oncológico y las terapéuticas actuales en el Hepatoblastoma, se efectuó búsqueda bibliográfica a través de PubMed, Hinari, ELSEVIER, JAMA Surgery, y Clinical Key, con los descriptores Hepatoblastoma, tumor, hígado, oncología y pediatría. Se consultó un total de 42 referencias bibliográficas, de estas, 7 revisiones sistemáticas, 5 presentaciones de casos, 6 estudios experimentales, así como estudios observacionales y ensayos clínicos controlados. Se estableció la base de datos y se acotó las referencias actuales.

DESARROLLO

El Hepatoblastoma tiene una incidencia alrededor del mundo entre 0.5 y 1.5 casos por millón de pacientes en edad pediátrica. En los Estados Unidos de América, se reporta una incidencia anual de aproximadamente 1 por millón en niños menores de 15 años de edad. La localización más frecuente del Hepatoblastoma es en el lóbulo derecho, y un 30% de los pacientes puede tener afectados los dos lóbulos (Isaacs, 2007).

Este tipo de tumor no es la excepción y, desafortunadamente, como ocurre en la mayoría de los tumores abdominales en pediatría, el diagnóstico se realiza tardíamente cuando la enfermedad está en estadios avanzados. Es por ello que, siempre que estemos en presencia de un paciente menor de cinco años de edad con tumor abdominal palpable en el cuadrante superior del abdomen, se debe pensar en el Hepatoblastoma y actuar de manera inmediata.

En las investigaciones realizadas por Kremer et al., 2014, Hafberg et al., 2019 y Valdés Guerrero et al., 2020, dichos autores hacen referencia a los exámenes necesarios para realizar el diagnóstico de este tipo de tumor maligno del hígado, entre ellos están:

- Biometría hemática: Puede aparecer discreta anemia normocítica, normocrómica.
- Coagulograma: Puede mostrar trombocitosis (por aumento de trombopoyetina).
- Enzimas hepáticas: Estas pueden estar normal o alteradas.
- Fosfatasa alcalina: Normal o elevada.
- Bilirrubina: Estará aumentada solo en 5% de los casos de Hepatoblastoma.
- Marcadores tumorales:

1. Subunidad β -gonadotropina coriónica aumentada (responsable de los signos de pubertad precoz).
2. La α -fetoproteína (AFP): estará aumentada en el 90% de los casos. Esta es útil como marcador para evaluar respuesta al tratamiento y como monitor que permite detectar la recurrencia de la enfermedad.

Además de estos exámenes, los imagenológicos son de vital importancia para establecer el diagnóstico y estadiamiento del hepatoblastoma. Con ellos, también es posible descartar otras enfermedades y la presencia de complicaciones. Se debe realizar:

- Radiografía de abdomen simple 3 vistas: Mediante este estudio se puede observar imagen radiopaca a nivel del cuadrante superior derecho del abdomen sugestiva de masa tumoral.

- Ecografía abdominal: muestra la presencia de masa tumoral en el cuadrante superior derecho y se puede observar calcificaciones inespecíficas, entre otros detalles de importancia.
- Ecografía Doppler: Este estudio permite evaluar la vascularización del tumor.
- Tomografía Axial Computarizada (TAC) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN): Ambos estudios radiológicos son específicos para definir las características, el tamaño, la extensión del tumor y la presencia de metástasis. Deben incluir imágenes del tórax, porque el principal sitio de metástasis es el pulmón.
- Biopsia del tumor: Esta puede realizarse por punción con aguja fina (BAAF), por aspiración con trocar grueso, mediante videolaparoscopia o biopsia exéresica a cielo abierto.

En relación a la histología del Hepatoblastoma, podemos decir que existen diferentes subtipos histológicos. Alrededor de un 56% de los tumores son de tipo epitelial, el cual se puede subclasificar como fetal puro (31%) embrionario (19%), macrotrabecular (39%) e indiferenciado de células pequeñas (anaplásico 3%) y el restante 44% lo comprenden tumores que contienen ambos componentes mixtos, tanto epitelial como mesenquimatoso tipo osteoide o cartílago. El tipo epitelial, especialmente el fetal, tiene el mejor pronóstico (Zhi, et al., 2021).

Es importante conocer además que, mediante el uso de técnicas de imágenes, se puede evaluar el tumor primario en relación a la extensión del compromiso hepático, orientar la conducta oncoespecífica y quirúrgica a seguir en cada caso, así como la sobrevida de los pacientes, cada caso en particular (PRETEXT 1-4). El PRETEXT 1 se puede resear sin quimioterapia previa, sobrevida mayor al 100%. El PRETEXT 2 debe researse con quimioterapia previa, sobrevida 91%, mientras PRETEXT 3 y 4, inicialmente no reseable, puede volverse reseable con quimioterapia, sobrevida libre de enfermedad entre un 60 a 65% (Zaman, et al., 2011, p.1080).

El manejo oncológico actual en el Hepatoblastoma tiene como premisa fundamental actuar con filosofía de urgencia, es decir, siempre considerar estos casos como una urgencia relativa, realizar el diagnóstico en las primeras horas e iniciar el tratamiento. Cada caso en particular debe ser evaluado por separado por el equipo médico multidisciplinario, en aras de obtener un tratamiento individualizado y más efectivo para así lograr una mejor supervivencia. La radioterapia queda relegada al tratamiento de las metástasis pulmonares no reseables y como tratamiento paliativo (Yuan, et al., 2016).

El tratamiento principal se basa en la combinación de quimioterapia y cirugía. La introducción y aplicación actual de terapias como la quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento de este tipo de tumor ha facilitado su manejo quirúrgico, disminuyendo las complicaciones y la mortalidad por esta causa, además de incrementar la sobrevida, dado que son escasos los tumores que pueden ser resecados en su totalidad debido a su tamaño, localización o extensión (Yang, et al., 2019).

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. 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 especializado como los dispositivos de disección con ultrasonido (CUSA), ligasure, bisturí armónico y el coagulador por plasma de argón (Caicedo- Rusca, et al., 2017, p.27).

Los ensayos multicéntricos han dejado claro que la quimioterapia preoperatoria o posoperatoria es necesaria para mejorar el resultado del tratamiento del Hepatoblastoma. Los resultados del estudio Japanese Pediatric Liver Tumor (JPLT, por sus siglas en inglés), desde 1991, han sido compatibles con los de otros ensayos de estudios grupales en Europa y EE.UU. Sin embargo, los pacientes con tumores primarios irresecables o con metástasis pulmonares todavía tienen un mal pronóstico. El JPLT ha desarrollado un nuevo protocolo que incluye cuatro cursos de tratamiento basados en el sistema de estadificación PRETEXT. Estos tratamientos incluyen quimioterapia intensiva con trasplante de células madre para pacientes con tumores primarios irresecables o con metástasis pulmonares (Sasaki, 2005, p.427).

El trasplante de hígado es una opción de tratamiento exitosa para los niños con Hepatoblastoma irresecable, con una tasa de supervivencia del 90% para el trasplante primario. El tratamiento de rescate para el Hepatoblastoma recidivante después de una resección previa tiene un resultado de supervivencia precario y debe considerarse una contraindicación relativa. La quimioterapia postrasplante mejora la supervivencia. Es necesaria una colaboración multicéntrica prospectiva para validar estos hallazgos con una población de pacientes más grande. Hasta ese momento, los pacientes que reciben trasplantes de rescate deben recibir quimioterapia

postrasplante. El pronóstico de los pacientes con Hepatoblastoma ha mejorado significativamente en los últimos años. El tratamiento planificado, desde el momento del diagnóstico es fundamental (Browne, et al., 2008).

CONCLUSIONES

En el Hepatoblastoma, como en la mayoría de los tumores abdominales, a pesar de las posibilidades diagnósticas y terapéuticas actuales, por lo general, el diagnóstico se realiza tardíamente cuando el tumor está en etapas avanzadas. Sin dudas, el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno son los dos principales factores que influyen favorablemente en una mejor sobrevida de los pacientes con esta afección oncológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Browne, M., Sher, D., Grant, D., Deluca, E., Alonso, E., Whittington, P. F., & Superina, R. A. (2008). Survival after liver transplantation for hepatoblastoma: a 2-center experience. *Journal of pediatric surgery*, 43(11), 1973-1981. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.05.031>
- Caicedo- Rusca, L. Sabogal- niño, A., Serrano-Ardila, O., et al. (2017). Hepatoblastoma: transplante versus resección. Experiencia en un centro de transplante latinoamericano. *Rev. Mex Trasp1*, 6 (1), 18-28.
- Geramizadeh, B., Bahador, A., Foroutan, H. R., Banani, A., Nikeghbalian, S., & Malek-Hosseini, S. A. (2010). Pathology of pediatric liver tumors, a single center experience from south of Iran. *Indian journal of pathology & microbiology*, 53(3), 422-426. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.68258>
- Isaacs H., Jr (2007). Fetal and neonatal hepatic tumors. *Journal of pediatric surgery*, 42(11), 1797-1803. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.07.047>
- Kremer, N., Walther, A. E., & Tiao, G. M. (2014). Management of hepatoblastoma: an update. *Current opinion in pediatrics*, 26(3), 362-369. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000081>
- Musick, S. R., Smith, M., Rouster, A. S., & Babiker, H. M. (2020). Hepatoblastoma. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Pateva, I. B., Egler, R. A., & Stearns, D. S. (2017). Hepatoblastoma in an 11-year-old: Case report and a review of the literature. *Medicine*, 96(2), e5858. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005858>

- Ranganathan, S., Lopez-Terrada, D., & Alaggio, R. (2020). Hepatoblastoma and Pediatric Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*, 23(2), 79–95. <https://doi.org/10.1177/109352661987522>
- Sasaki F. (2005). Estrategia para el tratamiento del hepatoblastoma en niños. *Nihon Geka Gakkai zasshi*, 106 (7), 427–430.
- Sharma, D., Subbarao, G., & Saxena, R. (2017). Hepatoblastoma. *Seminars in diagnostic pathology*, 34(2), 192–200. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2016.12.015>
- Valdés Guerrero, Raúl, Valdés-Blanco, Magela, Rodríguez-Venegas, Elia de la Caridad, Cabrera-Nicó, Alcides, Fontaine-Ortiz, Julio Ernesto, & Díaz Villalvilla, Claudia. (2020). Tumores hepáticos en edad pediátrica. *Revista Cubana de Pediatría*, 92(3), e876. Epub 01 de septiembre de 2020. Recuperado en 23 de abril de 2021, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000300003&lng=es&tlng=es.
- Verdecia, Cañizares, C. (2020). Tumores hepáticos en pediatría. *Revista Cubana de Pediatría*, 92(3), e1188. Epub 01 de septiembre de 2020.
- Yang, T., Whitlock, R. S., & Vasudevan, S. A. (2019). Surgical Management of Hepatoblastoma and Recent Advances. *Cancers*, 11(12), 1944. <https://doi.org/10.3390/cancers11121944>
- Yuan, X. J., Wang, H. M., Jiang, H., Tang, M. J., Li, Z. L., Zou, X., Fang, Y. J., Pan, C., Tou, J. F., Zhang, K. R., Liu, X., Li, W. S., Li, Y., Lu, J., & Wu, Y. M. (2016). Multidisciplinary effort in treating children with hepatoblastoma in China. *Cancer letters*, 375(1), 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.02.051>
- Zaman, S., Hanif, G., Hussain, M., Basit, Z., Khan, S., Rathore, Z., Naeem, A., & Nasir, M. (2011). Hepatic tumours in childhood: an experience at the Children Hospital and Institute of Child Health, Lahore. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 61(11), 1079–1082.
- Zhi, T., Zhang, W. L., Zhang, Y., Hu, H. M., & Huang, D. S. (2021). Clinical characteristics and prognostic factors of hepatoblastoma in 316 children aged under 3 years - a 14-year retrospective single-center study. *BMC pediatrics*, 21(1), 170. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02630-2>