

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO 7

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

HEPATOCARCINOMA: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ" DE
1990 AL 2002

[Handwritten signature]

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

DR. JORGE AGUIRRE ESPINOSA

TUTOR: DR. SERGIO GARCERAN CASTORENA-
MEDICO ADSCRITO SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA



MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2003

COPIA ORIGINAL

DIRECCION DE ENSEÑANZA

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Mariana por ser parte de mi vida, por su apoyo, dedicación, confianza y amor, por ser mi motivación diaria y por estar dispuesta a compartirlo para siempre.

A mi Papá por su ejemplo, comprensión y ayuda. Gracias por todas las oportunidades.

A mi Mamá por su fuerza, confianza, fe e ilusión, por sus consejos y apoyo incondicional.

A mis hermanas por sus risas, su alegría, su amistad incondicional, su sinceridad y valor para enfrentar la vida.

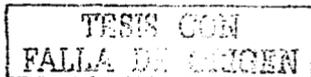
A mis amigos por recordarme que la vida está hecha de muchas otras cosas y por disfrutar de éstas juntos, gracias por estar ahí siempre.

A mis niños porque gracias a ellos aprendo todos los días y porque sus sonrisas son las mejores gracias que puedo recibir.

Al Dr. Gallegos por ser mi primer maestro en el Hospital y por su tiempo y ayuda para la realización de este trabajo.

A mis Abuelos por ser mi ejemplo de vida y por siempre ayudarme desde donde estén.

A Dios por dejarme ser parte de esto, por ayudarme a disfrutarlo y por siempre estar presente.



ÍNDICE

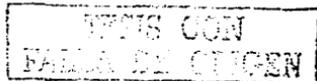
Introducción	4
Planteamiento del Problema	11
Justificación	12
Objetivos	12
Material y Métodos	13
Definición de Variables	14
Resultados	17
Discusión	24
Conclusiones	27
Bibliografía	29

TESIS CON
FALLA EN ORIGEN

INTRODUCCIÓN

Epidemiología.

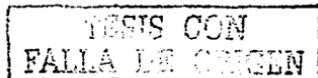
De todos los tumores de hígado en pediatría, aproximadamente dos terceras partes son malignos. Los tumores malignos del hígado representan aproximadamente el 1.1% de todos los tumores en la edad pediátrica, con una tasa de incidencia anual, en Estados Unidos, de 1.5 casos por millón de niños menores de 15 años. De estos datos, se ha calculado que aproximadamente 100 a 150 nuevos casos de cáncer de hígado se desarrollan en Estados Unidos cada año (1). En una revisión realizada por Weinberg y Finegold de 11 series separadas de pacientes, totalizando 1256 tumores de hígado en niños, 43% fueron Hepatoblastoma, 23% Hepatocarcinoma, 13% tumores vasculares benignos, 6% hamartomas, 6% sarcomas, 2% adenomas, 2% hiperplasia nodular focal y 5% otros (2). En otras series se reporta que los tumores hepáticos son del 1 al 4% de los tumores sólidos en pediatría y dividen sus porcentajes de frecuencia por edades, siendo para el Hepatocarcinoma, del nacimiento a los 20 años del 18.9%, del nacimiento a los 2 años del 1.4% y de los 5 a 20 años del 36.6% (3). Por la baja incidencia de este tipo de tumor en la edad pediátrica, conocer las características epidemiológicas es difícil. El Hepatocarcinoma se presenta principalmente después de los 10 años de edad y es el cáncer hepático más común en los adolescentes. La incidencia internacional está altamente asociada con la exposición endémica al virus de la hepatitis B, el cual es el factor patogénico más claro. Cuando la hepatitis B es adquirida después del periodo perinatal, puede tardar hasta 20 años para demostrar su efecto carcinogénico, pero la hepatitis B adquirida de forma perinatal se ha asociado con Hepatocarcinoma en la edad pediátrica. El Hepatocarcinoma ha



demostrado cierta predominancia en el sexo masculino, excepto por la variante fibrolamelar, la cual se presenta en ambos sexos por igual (1). En el Hospital Infantil de México se hizo una revisión de tumores sólidos de 1996 al 2000, en la que se reportó que la frecuencia relativa de tumores primarios de hígado fue del 5.2% de los tumores sólidos, con un total de 6 casos de Hepatocarcinoma, con una media de edad de 12 años y sin predominio de sexo (6).

Etiología.

Las causas de la mayoría de los tumores de hígado, como en otros tipos de cáncer en los niños, son desconocidas. El Hepatocarcinoma se presenta después del desarrollo de cirrosis, la cual puede tener contribuciones genéticas y ambientales. Se han observado numerosas asociaciones entre tumores hepáticos en niños con síndromes genéticos. El Hepatocarcinoma, con excepción de la variante fibrolamelar, ocurre en varios síndromes que producen cirrosis u otro daño crónico del parénquima hepático. Los niños con Tirosinemia hereditaria tipo 1 (deficiencia de fumarilacetoacetato hidrolasa) tienen una muy alta incidencia de Hepatocarcinoma. La enfermedad por depósito de Glucógeno tipo I se asocia con el desarrollo de adenomas y ocasionalmente con Hepatocarcinoma. El síndrome de Alagille y otros síndromes colestásicos familiares también se han asociado, así como la deficiencia de alfa1-antitripsina, aunque esta última desarrolla Hepatocarcinoma hasta la edad adulta (7). El virus de la hepatitis B ha jugado un rol históricamente muy importante para el desarrollo del Hepatocarcinoma a nivel mundial, de hecho en áreas en donde el virus de la hepatitis B es endémico, el Hepatocarcinoma es un cáncer muy común. La hepatitis C ha sido implicada, aunque en menor proporción que la B, en el desarrollo de Hepatocarcinoma

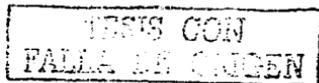


en adultos, pero no en niños. Algunos casos se han reportado de Hepatocarcinoma secundario a la administración de nutrición parenteral durante la infancia. Otros más raros se han presentado posterior a la radiación hepática para otros tumores, como tumor de Wilms, o posterior al uso prolongado de Metotrexate en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (11).

Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico.

La mayoría de los tumores de hígado se presenta como una masa abdominal asintomática detectada por los padres o el pediatra. Dolor abdominal, pérdida de peso, anorexia, náusea y vómito pueden estar presentes, particularmente en procesos avanzados. La ictericia es rara (25%) (14). En pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, un cambio en la rutina de síntomas puede indicar la presencia de un tumor hepático. El Hepatocarcinoma usualmente se presenta como una masa de crecimiento lento en el cuadrante superior derecho del hígado.

La valoración inicial comienza con una radiografía simple de abdomen o un ultrasonido que revelan una masa en el cuadrante superior derecho. Las calcificaciones en las radiografías se ven en la minoría de los casos y no son específicas, por lo que las placas simples son de valor muy limitado para el diagnóstico. El ultrasonido es útil para la detección inicial de masas, ya que el incremento en la ecogenicidad es sugestivo de enfermedad maligna. Pero, a pesar de esto, es de poco valor para definir los límites del tumor y establecer la resecabilidad. Para esto son necesarias la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y la Resonancia Magnética (RM). La mayoría de las metástasis se presentan en pulmón, por lo que también es indispensable la TAC de tórax al diagnóstico. En cuanto a los



laboratorios, inicialmente se deben de tomar una biometría hemática completa, ya que es frecuente ver anemia normocítica normocrómica, pruebas de función hepática, que comúnmente están normales o ligeramente elevadas y determinación de alfa-fetoproteína (AFP), que está elevada en 50% de los casos, así como la fracción β de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG) (1). La AFP es la proteína más producida por el hígado fetal y por lo tanto se encuentra en cantidades elevadas en el neonato (hasta 100,000 ng/ml). La vida media de la AFP es de 5 a 7 días y los niveles disminuyen después de los primeros meses de la vida. Para el año de edad los niveles de AFP son menores de 10 ng/ml. Como marcador tumoral tiene una sensibilidad del 80 al 90% en poblaciones de alta incidencia y del 50 al 70% en las de baja incidencia, y una especificidad del 90% (17).

Clasificación.

El sistema de estadificación convencional POG (Pediatric Oncology Group) se divide en cuatro estadios: el estadio I se define como tumor completamente resecable al diagnóstico, el estadio II se refiere a resección total con enfermedad residual microscópica, el estadio III a resección parcial, con involucro de los nódulos linfáticos y la imposibilidad para resección del tumor primario, y el estadio IV son los que se presentan con metástasis a distancia (1). Un sistema de estadificación alternativo fue desarrollado por la Sociedad de Oncología Pediátrica, basada en el número de segmentos hepáticos involucrados determinado por estudios preoperatorios de imagen. Este esquema de clasificación pretratamiento (PRETEXT) se muestra en la figura 1, y es útil en determinar la resecabilidad antes de la cirugía. En este sistema, el hígado es dividido en 4 secciones llamadas anterior y



posterior en la derecha y medial y lateral en la izquierda. Los estadios son asignados de acuerdo a la extensión del tumor en el hígado, así como a la presencia o ausencia de involucro de la vena hepática, vena porta, nódulos linfáticos regionales o metástasis a distancia (4).

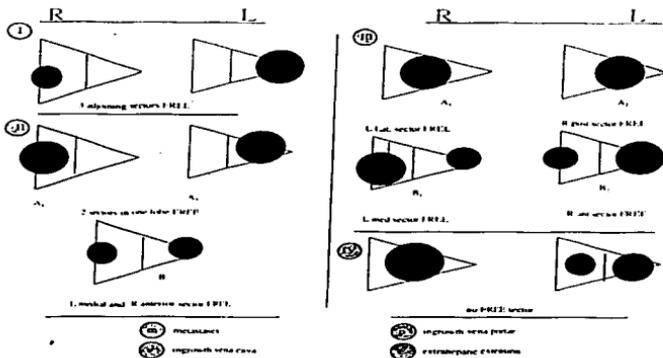
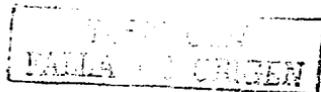


Figura 1.- Estadificación PRETEXT de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica.

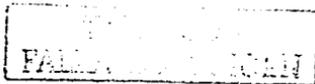
Patología.

El Hepatocarcinoma en niños no difiere histológicamente con el de los adultos, pero la variante fibrolamelar es más común en adolescentes y adultos jóvenes. El carcinoma fibrolamelar se origina de hígados normales, a diferencia de la mayoría de los hepatocarcinomas, y por esta razón son más fáciles de resear y en la mayoría de las series tienen una mayor tasa de curación (16).



Tratamiento.

El Hepatocarcinoma en la infancia es tan raro que no ha sido posible desarrollar protocolos separados de tratamiento. Por esto, los Hepatocarcinomas se han tratado como en los adultos o en forma similar al Hepatoblastoma. El transplante de hígado se ha convertido en una opción común y exitosa de tratamiento permitiendo la resección quirúrgica definitiva (8). La resección quirúrgica es la modalidad terapéutica más importante en el tratamiento de los tumores de hígado. La valoración prequirúrgica es hecha por TAC o RM, en ocasiones con ayuda de arteriografía hepática. La resección quirúrgica comúnmente incluye lobectomía o trisegmentectomía. Los nódulos linfáticos del porta hepatis deben ser biopsiados, ya que son el primer sitio de drenaje linfático. Si es posible, se deben reseca las lesiones pulmonares, ya que se ha visto que mejora la sobrevida. A pesar de que los regímenes de quimioterapia han facilitado la conversión de tumores no resecales a tumores resecales, en todos los estudios hechos hasta el momento, los índices más altos de sobrevivencia se observan en tumores que son completamente resecales inicialmente. La quimioterapia para el Hepatocarcinoma ha sido mucho menos exitosa que para el Hepatoblastoma. La resección completa es la base de la sobrevivencia, pero desafortunadamente solo del 10 al 20% de los Hepatocarcinomas son resecales (1,16). En adultos, la quimioterapia con un solo agente ha sido ampliamente estudiada, el 5-Fluoracilo fue la primera droga investigada pero la respuesta fue de solo el 6% con una media de duración de la respuesta de 3 meses, después se pensó que la Doxorubicina era efectiva, pero experiencia subsecuente no lo pudo confirmar. Otros como el Cisplatino, presentaron



respuesta parcial, pero su actividad terapéutica es mínima cuando se administra por vía intravenosa. Por lo anterior se iniciaron combinaciones de fármacos, siendo la más utilizada Doxorubicina más 5-Fluoracilo, pero hasta el momento no hay evidencia de mejoría que soporte la utilización rutinaria de alguna de estas combinaciones (9). Cuando niños con Hepatocarcinoma fueron tratados con Cisplatino y Doxorubicina con un régimen idéntico a los de Hepatoblastoma, en un grupo de estudio de niños con cáncer, solo 2 de 14 pacientes sobrevivieron (5). Otros estudios europeos con otros regímenes no han demostrado diferencias significativas en la sobrevida (13). En un estudio cooperativo alemán (HB-89), solo 3 de 10 pacientes con Hepatocarcinoma no resecable tratados con Ifosfamida, Cisplatino y Doxorubicina, tuvieron resultados favorables (10). La variante fibrolamelar tiende a tener resultados más favorables seguramente por que es más frecuentemente resecable al diagnóstico y el resto del hígado se encuentra normal. Lack y colaboradores reportaron una sobrevida promedio de 28.5 meses en pacientes con la variante fibrolamelar comparada con 4.2 meses en otros Hepatocarcinomas (1). Sin embargo en otros estudios del POG y del grupo de estudio de niños con cáncer no hubo diferencias significativas en pacientes con Hepatocarcinoma (14 con variante fibrolamelar y 14 no fibrolamelares) si se encontraban en el mismo estadio (4). La radioterapia no ha sido ampliamente utilizada en estudios cooperativos en los Estados Unidos, excepto como adyuvante en tumores no resecables aún después de quimioterapia.

Los tumores de hígado corresponden al 2% del total de trasplantes hepáticos. Ya desde las primeras series se describía como una técnica prometedora pero con muchas recurrencias. Se ha visto que la sobrevida es mejor en tumores unifocales e intrahepáticos.



En una serie reciente de 31 pacientes con tumor de hígado no resecable, tratados inicialmente con quimioterapia, seguidos de hepatectomía total y trasplante hepático, la sobrevida a 5 años fue de 83% para el Hepatoblastoma y de 68% para el Hepatocarcinoma (8).

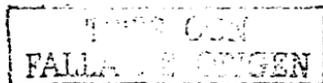
Factores Pronósticos.

El factor pronóstico más importante en los tumores malignos de hígado es la resección completa del tumor. Entre los pacientes con tumor no resecable que por ello recibieron quimioterapia, la reducción de los valores de AFP es un buen factor de respuesta. Se han reportado medias de sobrevida para Hepatocarcinoma resecable de 23 meses, con quimioterapia de 3 meses, sin tratamiento de 2 meses y con metástasis de un mes (1).

Se tiene que hacer esfuerzos para la detección temprana en los pacientes de alto riesgo para incrementar la probabilidad de resección completa inicial, lo cual incrementaría la posibilidad de curación y disminuiría la morbilidad asociada al tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la experiencia que se tiene en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en cuanto a los factores de riesgo, evolución clínica, tipo de cirugía y respuesta a quimioterapia recibida en pacientes con Hepatocarcinoma, así como la sobrevida libre de eventos y sobrevida global?



JUSTIFICACIÓN

El Hepatocarcinoma es una patología muy rara en la infancia, por lo que existen pocas publicaciones de la experiencia en niños. Nuestro Hospital es un centro nacional de referencia de pacientes oncológicos y a pesar de eso no se tiene una estadística adecuada de los pacientes con esta enfermedad, se desconoce cual es la frecuencia, la sobrevida relacionada con el tipo de cirugía realizada y la quimioterapia recibida, ni si lo que ocurre en nuestro Hospital concuerda con lo reportado en la literatura internacional. Este estudio podrá servir para diseñar estrategias de tratamiento de estos pacientes en el futuro.

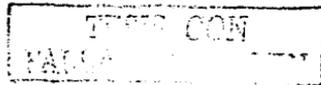
OBJETIVOS

Objetivo General:

- Conocer la experiencia del Hospital Infantil de México en el diagnóstico y tratamiento del Hepatocarcinoma.

Objetivos Específicos:

- Conocer los antecedentes más importantes que se relacionan con esta patología en nuestro Hospital.
- Conocer los síntomas y signos de presentación más frecuentes.



- Determinar los datos de laboratorio que han sido más útiles para el diagnóstico y el seguimiento de estos pacientes.
- Conocer la variante histológica más frecuente.
- Conocer la estadificación inicial y el tipo de cirugía realizada y si esto influye en la sobrevida del paciente.
- Conocer los tipos de quimioterapia recibida y la respuesta a la misma, así como su influencia en la sobrevida del paciente.
- Conocer la sobrevida libre de eventos y la sobrevida global en nuestros pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

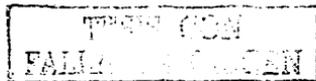
Diseño: Estudio retrospectivo, descriptivo, reporte de casos.

Población: pacientes con diagnóstico de Hepatocarcinoma del Hospital Infantil de México.

Criterios de Inclusión: Todos los pacientes con diagnóstico de Hepatocarcinoma establecido entre Enero de 1990 y Enero del 2003, confirmado por histopatología, en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Criterios de Exclusión: Pacientes con información incompleta por falta de variedad histológica del tumor.

Metodología: Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico confirmado de Hepatocarcinoma entre 1990 y 2002, proporcionados por el servicio de Archivo clínico del Hospital Infantil de México, y los datos obtenidos se registraran en la Hoja de captura de datos (Anexo 1).



Análisis Estadístico: Se utilizarán medidas de tendencia central y de dispersión como medias, medianas, promedios y desviación estándar. Para la sobrevida global y la sobrevida libre de eventos se utilizará la curva de Kaplan y Meier para comparar diferencias, si es que existen, entre los pacientes.

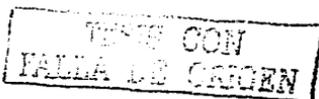
DEFINICIÓN DE VARIABLES

Antecedentes: enfermedad hepática de base como: Hepatitis B, Tirosinemia u otras enfermedades metabólicas.

Síntomas y signos al diagnóstico: masa palpable en hígado, hepatalgia, pérdida de peso e ictericia.

Laboratorios: (rangos utilizados en el Hospital Infantil de México)

- Alfa-fetoproteína: normal < 20ng/ml; anormal > 20ng/ml
- β -hCG: normal (0 – 4 U/ml) o elevada
- Hemoglobina: normal o anemia para la edad
- Leucocitos: normal, leucocitosis o leucopenia
- Plaquetas: normal, trombocitosis o trombocitopenia
- Bilirrubina directa: normal (menor a 0.5mg/dL) o hiperbilirrubinemia
- Albúmina: 3 – 5 g/dL
- Fosfatasa Alcalina: 42 – 141 U/L (normal o elevada)
- DHL: 150 – 460 U/L (normal o elevada)
- TGO: 10 – 40 U/L (normal o elevada)



- TGP: 5 – 30 U/L (normal o elevada)

Diagnóstico Histológico: Hepatocarcinoma común o variante fibrolamelar

Estadificación: Clasificación PRETEXT (Sistema pretratamiento de extensión de la enfermedad)

- Estadio I: presencia de 3 sectores juntos libres de tumor
- Estadio II: 2 sectores en un lóbulo libres o el izquierdo medial y el derecho anterior libres
- Estadio III: Solo un sector libre de tumor
- Estadio IV: Ningún sector libre de tumor

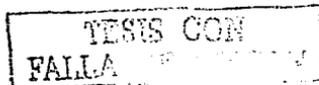
Cirugía Inicial:

- Biopsia: toma de muestra para estudio histopatológico
- Resección parcial: resección incompleta del tumor
- Resección total: resección del 100% del tumor

Quimioterapia recibida: tipo de esquema de quimioterapia recibida

Respuesta a la quimioterapia:

- Completa: sin evidencia de tumor y AFP normal
- Parcial: cualquier disminución en el volumen del tumor con disminución de los niveles de AFP
- Estática: sin cambios en el volumen del tumor ni en las cifras de AFP
- Progresión: incremento de las dimensiones del tumor o aparición de nuevas lesiones



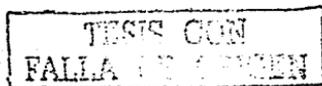
Estado en la última visita:

- Vivo sin actividad tumoral (VSAT)
- Vivo con actividad tumoral (VCAT)
- Finado sin actividad tumoral (FSAT)
- Finado con actividad tumoral (FCAT)
- Abandono sin actividad tumoral (ASAT)
- Abandono con actividad tumoral (ACAT)

Causa de la muerte: Complicación del tratamiento o por la enfermedad de base.

Sobrevida libre de eventos: periodo en meses desde el diagnóstico de Hepatocarcinoma hasta la aparición de uno de los siguientes eventos: enfermedad progresiva, muerte o diagnóstico de una segunda neoplasia, o el último contacto con el paciente.

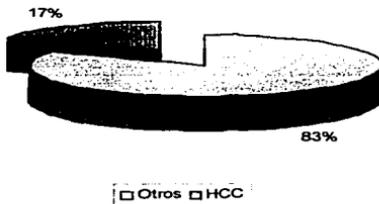
Sobrevida global: periodo en meses desde el diagnóstico de Hepatocarcinoma hasta la muerte o último contacto con el paciente.



RESULTADOS

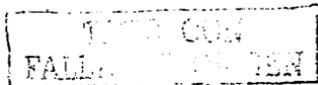
Se revisaron 48 expedientes que en la base de datos del archivo clínico del Hospital Infantil de México se encontraban registrados como tumores malignos de hígado de enero de 1990 a enero del 2003, de los cuales se encontraron 8 pacientes (17%) con el diagnóstico de Hepatocarcinoma.

Casos de Hepatocarcinoma



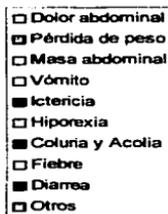
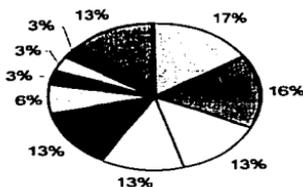
	NOMBRE	REGISTRO	EDAD AL DX	SEXO	PROCEDECENCIA	FECHA DE DX
1	Cristina	711838	15 años	Femenino	Edo. México	06-ene-94
2	José Guillermo	711948	3 años 6 meses	Masculino	Chiapas	20-ene-94
3	Oscar Alberto	742763	14 años 1 mes	Masculino	México DF	08-may-98
4	Amilcar Isai	742965	13 años 1 mes	Masculino	Edo. México	29-may-98
5	Jean Carlos	746920	13 años 11 meses	Masculino	Edo. México	24-abr-00
6	Nery	772125	14 años 3 meses	Masculino	Chiapas	21-nov-02
7	Esmeralda	733217	17 años 4 meses	Femenino	México DF	19-dic-02
8	Clarisa Jazmin	772375	10 años 1 mes	Femenino	Edo. México	17-ene-03

Tabla1. Pacientes con diagnóstico de Hepatocarcinoma en el HIM entre 1990 y 2003.



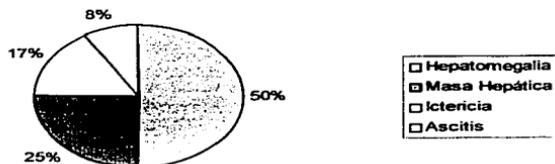
La edad de presentación promedio fue de 12.5 años, el 86% mayores de 10 años, solo un paciente de 3 años de edad. En cuanto al género fueron 3 mujeres (37.5%) y 5 hombres (62.5%) con una relación masculino:femenino de 1.6:1. El 75% de los pacientes provenientes del Distrito Federal y área metropolitana, sólo 2 pacientes del interior de la república. En ninguno de los casos se tiene algún antecedente de importancia, excepto en una paciente en la que se reporta antecedente de Hepatitis B, pero no se tiene reporte oficial de laboratorio, y en un paciente con antecedente de varices esofágicas e hipertensión portal en el que el resultado de la biopsia reportó hepatitis crónica pero tampoco se tiene identificada la causa. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron dolor abdominal (17%), pérdida de peso (16%), masa abdominal palpable (13%) e ictericia (13%).

Manifestaciones Clínicas



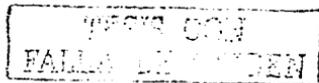
Los datos clínicos más frecuentemente encontrados al ingreso fueron hepatomegalia (50%), masa hepática palpable (25%) e ictericia (17%).

Signos Clínicos



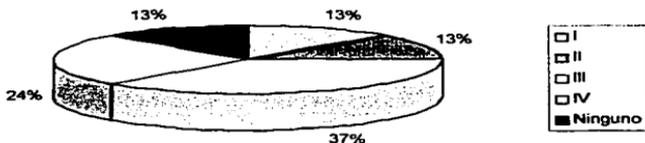
En 6 de los pacientes (75%) se obtuvo AFP al diagnóstico y de estos en solo un paciente (12.5%) se encontró por fuera de lo normal, la fracción β -GCH se tomó en 5 pacientes (62.5%) al diagnóstico y en ninguno se encontró alterada. En la biometría hemática de inicio 3 pacientes presentaron anemia leve (37.5%), todos con cifras de leucocitos normales, 2 (25%) con trombocitosis y 1 (12.5%) con trombocitopenia. En cuanto a las pruebas de función hepática al diagnóstico, la bilirubina directa se encontró elevada en 2 pacientes (25%), la Fosfatasa Alcalina en 6 (62.5%), la DHL en un paciente (12.5%), las transaminasas en 6 (75%) y 2 (25%) pacientes se presentaron con hipoalbuminemia.

El diagnóstico de Hepatocarcinoma variante común se hizo en 5 pacientes (62.5%) y el de variante fibrolamelar en 3 (37.5%). En el paciente de 3 años de edad se había hecho inicialmente diagnóstico de Hepatoblastoma epitelial pero posteriormente se confirmó el



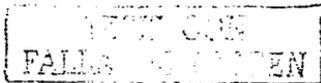
diagnóstico de HCC. En cuanto a la estadificación inicial un paciente (12.5%) se encontraba en estadio I, uno (12.5%) en estadio II, 3 (37.5%) en estadio III y 2 (25%) en estadio IV, en un paciente no se tiene reporte escrito ni existe TAC de abdomen para hacer la estadificación.

Estadificación al diagnóstico



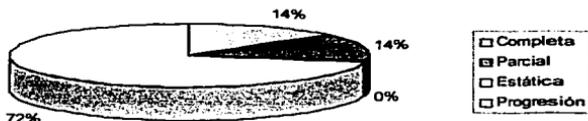
La cirugía inicial predominante fue la toma de biopsia, la cual se realizó en todos los pacientes, solo en uno (12.5%) se pudo realizar la resección total de inicio. En otro paciente se realizó hemihepatectomía derecha un mes posterior a la biopsia.

El tratamiento con quimioterapia se inició en 7 pacientes (87.5%), un paciente no pudo iniciar por fallecer a los 4 días del diagnóstico. Otro paciente solo recibió un ciclo con 5-Fluoracilo y Cisplatino intraarterial, y por presentar metástasis pulmonares, óseas y cerebrales al diagnóstico, se decidió únicamente manejo paliativo. En los 6 pacientes restantes el esquema más utilizado fue Adriamicina, VP-16 y Alfa-interferón (83.3%) y de estos solo uno (16.6%) presentó respuesta completa a la quimioterapia y resección completa del tumor. El resto presentó progresión de la enfermedad. Otros esquemas utilizados fueron



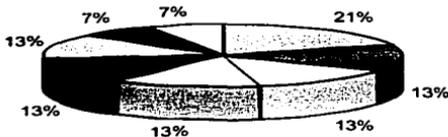
Cisplatino-Adriamicina, que en un paciente resultó en respuesta parcial inicialmente, o una combinación de Cisplatino, Vincristina, 5-Fluoracilo, VP-16 e Ifosfamida, ninguna sin éxito alguno.

Respuesta a la Quimioterapia



Entre las complicaciones más frecuentes se encuentra la presencia de metástasis en 3 pacientes (37.5%), dentro de las cuales las pulmonares se presentaron en los 3 pacientes y las óseas y cerebrales en otro; el choque séptico y el hipovolémico se presentaron en 2 pacientes (25%) respectivamente, vórices esofágicas y sangrado de tubo digestivo en 2 pacientes (25%).

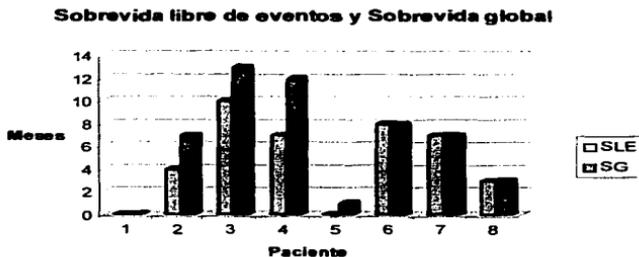
Complicaciones



<input type="checkbox"/> Metástasis	<input type="checkbox"/> Choque séptico
<input type="checkbox"/> Choque hipovolémico	<input type="checkbox"/> Várices esofágicas
<input type="checkbox"/> Hemoperitoneo	<input type="checkbox"/> Neumonía
<input type="checkbox"/> Suboclusión intestinal	<input type="checkbox"/> Sx de compresión medular

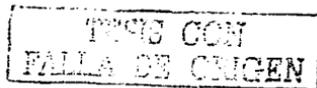
El estado en la última visita más frecuente fue el de finado con actividad tumoral en 4 pacientes (50%), 3 pacientes se encontraban vivos con actividad tumoral (37.5%) y una paciente viva sin actividad tumoral (12.5%). De los pacientes finados la causa de muerte reportada más frecuente fue el choque mixto (100%) con predominio de choque séptico (75%). 2 pacientes recibieron manejo paliativo y nunca regresaron, se desconoce su estado actual. 2 pacientes (25%) viven, ambos fueron sometidos a resección completa del tumor, una ya terminó tratamiento y se encuentra sin datos de actividad tumoral, el otro se encuentra recibiendo quimioterapia por presentar metástasis pulmonares.

La sobrevida libre de eventos en nuestros pacientes presentó una mediana de 5.5 meses con un rango de 0 a 10 meses. La sobrevida global presentó una mediana de 7 meses con un rango de 0 a 13 meses. No se puede realizar análisis por la curva de Kaplan y Meier ya que el volumen de pacientes es muy pequeño. En nuestra serie no se presentaron diferencias importantes entre sobrevida libre de eventos y sobrevida global ya que ningún paciente ha presentado recaídas después de curación.



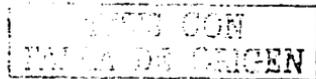
DISCUSIÓN

El Hepatocarcinoma es tumor hepático raro en pediatría, en el Hospital Infantil de México tenemos sólo 8 casos reportados en los últimos 13 años y de éstos sólo 2 pacientes se encuentran vivos actualmente, con sólo uno sin actividad tumoral, lo que además indica un mal pronóstico en la gran mayoría de los casos. El pico de incidencia fue de 12.5 años, similar a lo que se reporta en la literatura (1), únicamente tenemos un caso de un paciente de 3 años 6 meses de edad en el cual inicialmente se hizo diagnóstico de Hepatoblastoma pero que 6 meses después en una nueva biopsia y revisando las previas se concluyó que se trataba de Hepatocarcinoma. No existió predominio significativo de algún género, en otras series se reporta ligero predominio del sexo masculino (2.5:1) (4,5). De importancia fue que ninguno de nuestros pacientes presentó antecedente de enfermedad hepática o metabólica previa, así como que en ninguno se demostró la presencia de Hepatitis viral por serología, sólo se reportó verbalmente en el primer paciente pero nunca se corroboró por laboratorio y en otro paciente se menciona antecedente de várices esofágicas e hipertensión portal pero se desconoce la causa, la cual pudo haber sido secundaria al tumor propiamente. En otras series se reporta hasta 33% de pacientes con algún antecedente de enfermedad hepática, pero reportan que la mayoría de los casos en pediatría son de novo en contraste con la experiencia en adultos (7). Los síntomas y signos de presentación concuerdan con lo reportado en la literatura, siendo los más frecuentes el dolor abdominal, pérdida de peso, masa hepática palpable, vómito e ictericia, así como a la exploración física la hepatomegalia, la masa hepática y en nuestra serie la ictericia que en otras se reporta rara (14). En cuanto a los marcadores tumorales como la α -fetoproteína, no se evidenció la sensibilidad para el



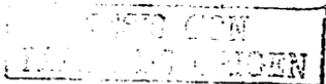
diagnóstico, ya que sólo en un paciente (12.5%) se encontró elevada inicialmente, además cabe mencionar que no se obtuvo de manera inicial en todos los pacientes, lo cual es contrario a todos los protocolos revisados en los que la determinación de AFP era mandatoria al diagnóstico. La fracción β de GCH no se encontró alterada en ninguno de los pacientes que se realizó lo cual asevera no es de utilidad en este tipo de tumor concordando con otros reportes. En cuanto al seguimiento de estos marcadores no podemos definir su utilidad ya que no se tomaron de manera rutinaria en todos los pacientes, y en los que se tomaron sólo en un paciente concuerdan los resultados con la evolución clínica y de imagen del tumor. En otros pacientes a pesar de la progresión de la enfermedad se reportaron disminución de las cifras de α -fetoproteína. En los únicos 2 pacientes con resección tumoral completa solo se tomó α -fetoproteína diagnóstica, ambas dentro de límites normales, no se tienen cifras de seguimiento. La biometría hemática tiene utilidad para el seguimiento de las complicaciones de la quimioterapia ya que ésta tuvo variaciones en todos los pacientes, pero siempre en relación con la misma. Las pruebas de función hepática pueden ser útiles al diagnóstico para establecer el grado de daño hepático, siendo las más sensibles la Fosfatasa alcalina y las transaminasas. También resultaron adecuadas para el seguimiento ya que en los pacientes con resección total del tumor, desaparecieron las alteraciones en las mismas, así como en los pacientes con progresión de la enfermedad se mantuvieron elevadas. Tampoco se tiene establecido un esquema de seguimiento de estas pruebas.

El diagnóstico de Hepatocarcinoma por histopatología se confirmó en todos los pacientes, 3 de los cuales fueron variante fibrolamelar y de estos sólo uno se pudo resear al 100% y actualmente se encuentra sin actividad tumoral y terminó su tratamiento con una



buena evolución, los otros 2 pacientes fallecieron. Por lo anterior no hubo diferencia significativa en la evolución según el diagnóstico histopatológico, lo cual concuerda con otros reportes en que no se puede asociar un mejor pronóstico en la variante fibrolamelar a diferencia de los adultos (4,5). La estadificación inicial más frecuente fue el estadio III (37.5%), seguida del estadio IV (25%), lo que concuerda con la mala evolución de los pacientes, ya que en la mayoría de los casos no se pudo realizar resección inicial del tumor. En los pacientes que se pudo realizar resección total uno se encontraba en estadio I y su respuesta a la quimioterapia fue completa, y otro en estadio III con infiltración tumoral en todo el lóbulo izquierdo y una sección del derecho, no ha respondido adecuadamente a la quimioterapia, de hecho presenta metástasis pulmonares. Por lo anterior la cirugía inicial más frecuente fue la toma de biopsia, la cual se realizó por laparotomía exploratoria en todos los casos.

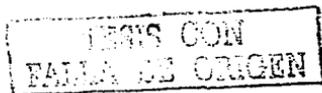
La quimioterapia no fue efectiva en ningún paciente si no se realizó resección tumoral, con lo que se demuestra que el único tratamiento definitivo sigue siendo la resección total del tumor. Sin embargo, el esquema más utilizado fue Adriamicina, VP-16 y alfa-interferón, con buenos resultados en uno de los pacientes que fueron sometidos a resección total. El otro paciente recibe el mismo esquema pero su respuesta no ha sido adecuada ya que presenta metástasis pulmonares. Las complicaciones más frecuentes son las relacionadas con el tumor primario como las metástasis pulmonares, la hipertensión portal y sus complicaciones (várices esofágicas y sangrado de tubo digestivo), y las relacionadas con la quimioterapia como las infecciones que llevaron a choque séptico a varios de los pacientes (75%). Actualmente han fallecido 4 pacientes con actividad tumoral, 2 pacientes en manejo paliativo con actividad tumoral nunca regresaron y tenemos 2 pacientes



vivos, los únicos 2 en los que se realizó resección tumoral, uno con actividad tumoral por metástasis y otro sin actividad tumoral que ya finalizó tratamiento y se encuentra en seguimiento. Las causas de muerte han sido relacionadas a complicaciones de la quimioterapia en el 50% y a la enfermedad primaria en el otro 50%. La sobrevida libre de eventos en nuestro pacientes fue mucho menor que lo reportado en la literatura ya que se reporta una mediana de 5.5 meses comparado con 15 meses en otras series (4,5,7,9), aunque la sobrevida global es similar en porcentaje de pacientes que viven sin evidencia de enfermedad. Nuestra sobrevivencia total fue de 25%, lo cual es igual de mala que en todas las series hasta el momento reportadas en la que se promedia un 30% (4,5).

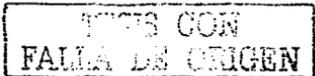
CONCLUSIONES

El Hepatocarcinoma en la edad pediátrica tiene un muy mal pronóstico con una sobrevivencia de menos del 25% de los pacientes, la cual depende en gran parte de la extensión de la enfermedad, ya que a menor extensión mayor probabilidad de resección total del tumor, lo cual se ha demostrado es la única forma de remisión total efectiva hasta el momento. Al igual que lo reportado en la literatura internacional, los casos de esta enfermedad son pocos, es más frecuente en adolescentes, la mayoría no tiene relación con enfermedad hepática previa, el diagnóstico histológico no es factor pronóstico y la respuesta a la quimioterapia no es adecuada (1). El tratamiento óptimo de estos pacientes está aún por determinarse ya que la enfermedad avanzada y la relativa insensibilidad a la quimioterapia



hacen que la reseccabilidad sea menor al 30% (4). Todos los autores concuerdan en que la resección total es la piedra angular del tratamiento lo cual concuerda también con lo reportado en nuestra serie en que los únicos sobrevivientes fueron sometidos a este procedimiento (1,4,5,8,16). La sobrevivencia global del Hepatocarcinoma en pediatría está lejos de ser satisfactoria y la relativa resistencia de ésta a los regímenes terapéuticos actuales hace necesaria la investigación de nuevos tratamientos y el rediseño de toda la estrategia terapéutica. Es necesario encontrar otras alternativas como podría ser el trasplante hepático, el cual se ha realizado en pacientes pediátricos en casos limitados con reportes de éxito en algunas series, las cuales refieren sería ideal en casos de tumor irreseccable con el menor tiempo posible después del diagnóstico para evitar la diseminación de la enfermedad durante una quimioterapia inefectiva.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Bibliografía.

1. Pizzo Philip, Poplack David G. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002; p 847-864.
2. Weinberg A, Finegold M. Primary hepatic tumors of childhood. Human Pathology, 1983; 14: 512-537.
3. Stocker J. Thomas. Hepatic Tumors in Children. Clinics in Liver Disease. Saunders Company. Vol 5, N°1, February 2001.
4. Czauderna P, Mackinlay G, et al. Hepatocellular Carcinoma in Children: Results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology Group. Journal of Clinical Oncology, Vol 20, N°12, Jun 2002, p 2798-2804.
5. Katzenstein H, Krailo M, et al. Hepatocellular Carcinoma in Children and Adolescents: Results from the Pediatric Oncology Group and The Children's Cancer Group Intergroup Study. Journal of Clinical Oncology, Vol 20, N° 12, Jun 2002, p 2789-2797.
6. González Pablo. Tumores sólidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Tesis de Pediatría Médica, 2002.
7. Chen Jeng-Chan, et al. Hepatocellular Carcinoma in Children: Clinical review and comparison with adult cases. Journal of Pediatric Surgery, Vol 33, N° 9, Sept 1998, p 1350-1354.
8. Reyes J, Carr B, et al. Liver Transplantation and chemotherapy for hepatoblastoma and hepatocellular cancer in childhood and adolescence. The Journal of Pediatrics, Vol 136, N°6, Jun 2000, p 795-804.
9. Broughan T, Esquivel C, et al. Pretransplant Chemotherapy in Pediatric Hepatocellular Carcinoma. Journal of Pediatric Surgery, Vol 29, N° 10, Oct 1994, p 1319-1322.

10. Schafer D, Sorrel M. Hepatocellular Carcinoma. The Lancet, Vol 353, Abr 10, 1999, p 1253-1257.
11. El-Serag H, Mason A. Rising incidence of Hepatocellular Carcinoma in the United States. The New England Journal of Medicine, Vol 340, N°10, Mar 11, 1999, p 745-750.
12. Gerber D, et al. Use of Intrahepatic chemotherapy to treat advanced pediatric hepatic malignancies. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Vol 30, N°2, Feb 2000, p 137-144.
13. Esquivel C, et al. Hepatocellular Carcinoma and liver cell dysplasia in children with chronic liver disease. Journal of Pediatric Surgery, Vol 29, N°11, Nov 1994, p 1465-1469.
14. Winter Stuart, Pediatric Hepatocellular Carcinoma. eMedicine, Feb 2002.
15. Behrman, Kliegman, Jenson. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed, Saunders, 2003.
16. Feldman. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 7th ed, Elsevier 2002.
17. Abeloff. Clinical Oncology, 2nd ed, Churchill Livingstone Inc, 2000.
18. Cotran, Kumar, Robbins. Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th ed, Saunders, 1999.

