



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**FRECUENCIA DE LOS TUMORES HEPÁTICOS EN EL HIM
EN EL PERIODO 2000-2012.**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:**

PATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. MARI FLOR ALEJANDRO LÓPEZ



**DIRECTOR DE TESIS : DR. STANISLAW WLADISLAW
SADOWINSKI PINE.**

**ASESOR DE TESIS: DRA. MARÍA DE LOURDES CABRERA
MUÑOZ.**

Febrero 2015



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.

Dedicatorias

Al HIM por brindarme la oportunidad de ser parte de una gran institución, a todos sus pacientes a los que rara vez veo frente a frente; pero cada vez que los encuentro en los pasillos me recuerdan el valor de mi trabajo y el valor de la vida.

A mi familia en especial a mi Esposo Ing. Antonio López por acompañarme y apoyarme en este proyecto a *Simona* cómplice silencioso de mis desvelos y preocupaciones.

“No hay cuestiones agotadas, si no hombres agotados en las cuestiones”

(Santiago Ramón y Cajal)

INDÍCE

Introducción	1
Antecedentes y marco teórico	2
Pregunta de investigación	17
Planteamiento del problema.....	17
Justificación	18
Hipótesis	18
Objetivos	18
Materiales, métodos y plan de análisis estadístico.....	19
Resultados.....	24
Discusión.	34
Conclusiones.....	36
Cronograma.....	37
Limitación del estudio.....	38
Referencias	40

Anexos

A.-

Formato para captación e informe de los tumores hepáticos en el Departamento de patología del HIMFG
Tablas de las características de los tumores

B.-

Hojas de captura de los tumores

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias hepáticas son raras en niños, con sólo 1,5 casos por millón de menores de 18 años de edad en todo el mundo y representan del 0.5 a 2% de los tumores malignos de la edad pediátrica.

La incidencia de estos tumores varía en los diferentes grupos de edad, dividiéndose del nacimiento a los dos años y de 5 a 18 años. ⁽¹⁾

La presentación en la mayoría de tumores hepáticos es esporádica, pero también pueden estar asociado con síndromes familiares de cáncer, trastornos metabólicos y condiciones de predisposición, tales como prematuridad extrema y el bajo peso al nacer. La rareza de estos tumores, incluso en instituciones especializadas como la nuestra, hace que el diagnóstico sea desafiantes para el patólogo general y patólogo pediatra, sobre todo por la falta de un consenso internacional de clasificación, es por ello que el “Children’s Oncology Group” realizó en 2013 una reunión en los Ángeles EU para proponer una clasificación histológica incluyente a todos los grupos de trabajo (europeo, alemán, japonés y americano), ya que previamente solo el grupo americano tomaba como parámetro de riesgo la histología del tumor y no había criterios unificados. ⁽²⁾

El Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), es un Instituto Nacional de Salud que cuenta con Departamento de Oncología que recibe a pacientes referidos de todo el país, además de un Departamento de Patología con patólogos pediátricos con experiencia en el diagnóstico de los tumores.

En este trabajo se estudia el período comprendido del 1 de Enero de 2000 al 31 de diciembre de 2012 hay un total de 29531 reportes histopatológicos (quirúrgicos), en los cuales 187 corresponden a tumores hepáticos. De los que se establece la frecuencia de estos, tomando en cuenta el diagnóstico consignado en el informe histopatológico del Departamento de patología. Con el objetivo de reportar la frecuencia de los tumores en el HIMFG la cual no se ha reportado previamente y comparar con los datos referidos en la literatura mundial.

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

La incidencia de estos tumores varía en los diferentes grupos de edad, dividiéndose en dos grupos; del nacimiento a los dos años de edad y de 5 a 18 años. Como lo ilustran las siguientes tablas:

Tabla 1. Tumores hepáticos en pacientes pediátricos del nacimiento a los 2 años.	
Tumor	%
Hepatoblastoma	43.5
Hemangioendotelioma infantil	36.1
Hamartoma mesenquimal	13.3
Hiperplasia nodular regenerativa	2.1
Carcinoma hepatocelular	1.4
Angiosarcoma	1.4
Hiperplasia nodular focal	1.1
Sarcoma embrionario	1.1

Tabla 2. Tumores hepáticos en pacientes pediátricos de los 5 a los 18 años.	
Tumor	%
Carcinoma hepatocelular	36.6
Hiperplasia nodular focal	15.3
Sarcoma embrionario	14.9
Hiperplasia nodular regenerativa	9.9
Adenoma hepatocelular	8.4
Hepatoblastoma	8.4
Angiosarcoma	2.3
Hamartoma mesenquimal	1.9
Hemangioendotelioma infantil	1.5
Rabdomiosarcoma embrionario	0.8

Tablas 1,2 Modificadas de Stocker and Dehner's Pediatric Pathology 3rd 2011 Lippincott Williams & Wilkins.

Por lo anterior es conveniente mencionar las principales características de los tumores hepáticos.

HAMARTOMA MESENQUIMAL (HM)

Definición

Neoplasia mesenquimatoso benigna.

Históricamente ha sido llamada como: Seudoquistes mesenquimales, Linfangioma de células gigantes, hamartoma quístico, fibroadenoma de células biliares. En 1956 Edmonson lo nombro como hamartoma mesenquimal ⁽⁴⁾.

Histogénesis

Deriva de la placa ductal. Hay teorías que tratan de explicar su patogénesis:

- La proliferación del tejido conectivo periportal con activación de las células de Ito, por un aporte sanguíneo anómalo o bien una lesión secundaria a isquemia o toxicidad. ⁽⁶⁾
- *Cambios placentarios* se ha identificado hiperplasia de las vellosidades, con relativa separación de las vellosidades terminales.

Por lo anterior se ha postulado también que se trata de una verdadera malformación, no un tumor ⁽⁷⁾.

Epidemiología

Es el segundo tumor hepático más frecuente de manera general en la edad pediátrica. Con una frecuencia de 16- 20% en los primeros 2 años, hasta 8% de los casos se reportan al nacimiento. Hay un ligero predominio en hombres ^(5,8).

Presentación clínica

El signo más común es el aumento de perímetro abdominal. En tumores detectados in útero se ha reportado hidrops fetal. Puede haber discreta elevación de α -fetoproteína, con transaminasas normales o en casos de tumores grandes elevación de las mismas. La complicación más grave es la ruptura preoperatoria que puede llevar al choque. ^(1,8)

Radiológicamente

El aspecto varía conforme a las porciones sólido-quísticas del tumor:

- La ecografía abdominal muestra quistes ecogénicos alternando con áreas anecóicas.
- En la tomografía axial computada se pueden observar los quistes y realce de áreas sólidas.
- Por resonancia magnética, los quistes son hiperintensos en T2, con señal variable en T1 para las áreas sólidas, con la inyección de gadolinio hay mayor contraste de las áreas quísticas. ⁽⁹⁾

- *Patología Macroscópica*

El lóbulo afectado:

- 75% de los casos es el derecho.
- 22% izquierdo.
- 3% ambos lóbulos.

En una neoplasia bien delimitada, puede estar sobresaliendo de la cápsula hepática o pediculado, su tamaño varía de 3 a 15 cm en promedio, sin embargo se han registrado casos de hasta 30 cm en el eje mayor.

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

Hay áreas sólidas y quísticas, las sólidas pueden ser gris -amarillo, los quistes son de tamaño variable y contienen material “gelatinoso”, gris a café, el resto del parénquima no suele presentar cambios.

- *Patología Microscópica*

En ocasiones rodeados por una pseudocápsula de tejido conectivo denso. El componente mesenquimal está representado por áreas de tejido conectivo laxo con espacios quísticos irregulares revestidos por epitelio cuboidal o biliar, entremezclado con conductos biliares y tejido conectivo denso vascularizado, con numerosas arterias y venas de luces irregulares, puede haber focos de hematopoyesis extramedular. Raramente se observan mitosis o atipia en los diferentes componentes.

- *Inmunohistoquímica*

Los componentes epiteliales expresan citoqueratinas CK 7, 17, 19, mientras que en los mesenquimales hay positividad intensa para vimentina. Focalmente pueden expresar desmina o actina ⁽⁸⁾.

Alteraciones genéticas

Se han demostrado translocaciones equilibradas entre el cromosoma 11 y 19 t (11; 19) (q13; q13.4), lo que puede explicar la asociación de este tumor con el sarcoma embrionario indiferenciado.

La identificación de un defecto genético clonal y la aneuploidía refleja inestabilidad genética intrínseca. Además el gen BCL-2 se puede sobreexpresar en los elementos mesenquimatosos y epiteliales del tumor, resultando una baja tasa de apoptosis ⁽¹⁰⁾.

Tratamiento y pronóstico

La resección “completa” suele ser curativa, con una supervivencia de 95% a 5 años. Se han descrito casos de regresión espontánea ⁽⁷⁾.

HEMANGIOENDOTELIOMA / HEMANGIOMA (HE)

Definición

Neoplasia vascular benigna; en las clasificaciones actuales hay un uso ambiguo del término y en la literatura “tradicional”, se refieren como hemangioma las lesiones de menos de 2cm de diámetro. Las características que se mencionaran a continuación corresponden al hemangioendoteloma. En los casos asociados a otras malformaciones vasculares como las cutáneas son referidas por la mayoría de los autores como hemangiomas ^(1,7).

Histogénesis

Es incierta se ha postulado su origen en las células endoteliales dada la edad de presentación y la expresión de transportador de glucosa de tipo 1 y algunos antígenos podrían tener un origen “placentario” ⁽⁷⁾.

Epidemiología

Representa el 36% de los tumores hepáticos en niños menores de 2 años y el 70 % de estos son congénitos. Hay una notable predilección por el sexo femenino en una proporción 2:1. Se presenta

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

en menores de 6 meses o en niños de entre 6 meses y 10 años asociado a hemangiomas cutáneos.

Presentación clínica

Prenatal: polihidramnios, hepatomegalia hidrops, falla cardíaca (7,11).

Signos y síntomas: El signo más común es el aumento de perímetro abdominal con hepatomegalia (47,4%), la insuficiencia cardíaca de alto gasto (47,4%), dificultad respiratoria (31,6%) (11).

Se puede presentar con síndrome de Kasabach-Merritt (coagulopatía intravascular por consumo, trombocitopenia), lo que se ha asociado a un mal pronóstico (12).

Por laboratorio puede encontrarse: anemia 50%, hiperbilirrubinemia 20%, elevación de aspartato aminotransferasa (<100UI/L) en 32% de los casos. En mayores de 6 meses especialmente puede haber elevación de α -fetoproteína (que no sobrepasa el 14% sobre el nivel esperado para la edad). Se han documentado casos asociados a hipotiroidismo resistente a tratamiento. (1)

Puede estar asociado a otras malformaciones como: hemihipertrofia, Síndrome de Cornelia de Lange y consumo de anticonceptivos maternos (11,12).

Radiológicamente

- Ultrasonido, puede mostrar lesiones simples o múltiples hiperecoicas, complejas o hipoecoicas.
- Por Doppler el flujo arteriovenoso, es significativamente más alto.
- Tomográficamente paredes definidas, masas hipodensas con contraste muestra refuerzo periférico y central.
- Resonancia magnética simple es la modalidad más usada por que muestra no solamente la extensión del hemangioendotelioma, también las características del flujo y las estructuras vasculares alrededor (1,14).

• *Patología Macroscópica*

En el 55% los tumores son unifocales y el 45% son multifocales. Los más pequeños miden 0.5 cm y los de mayor tamaño 13 cm de eje mayor. Se localizan en igual frecuencia en lóbulo derecho que el izquierdo, ocasionalmente son bilaterales. (15).

Las lesiones cercanas a la cápsula en algunos casos muestran umbilicación central. Al corte tienen una pared café rozo de aspecto "espongiforme", en lesiones grandes hay áreas centrales de hemorragia fibrosis y calcificaciones amarillo gris en algunos casos.

En casos tratados preoperatoriamente con embolización las lesiones pueden presentar infarto completo .

Issacs (2007) en *lesiones fetales o neonatales* encontró 76 lesiones únicas, 43% en lóbulo derecho y 24% en el izquierdo. De las multifocales 11 fueron limitadas al hígado 20 tuvieron hemangiomas cutáneos y 10 casos con lesiones extrahepáticas no cutáneas.

• *Patología Microscópica*

Tipos 1 y 2

En el tipo 1 están compuestos por espacios vasculares de tamaño variable, tapizados por células endoteliales maduras y separadas por estroma fibroso y conductillos biliares dispersos conforme a la descripción hecha por *Dehener*.

El tipo 2 pueden ser considerados como lesiones premalignas (7).

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

Tienen vasculatura compleja con áreas de pleomorfismo, la pared de los conductos esta preservada, escaso estroma de tejido conectivo; en el 60% de los casos se observa en los espacios vasculares de la periferia de la lesión focos de hematopoyesis extramedular. Hay áreas de hemorragia infarto, fibrosis y calcificaciones que ocupan variables áreas de la lesión.

- *Inmunohistoquímica*

Es positivo a GLUT 1, CD 34, Factor VIII, Vimentina y Lectina Ulex Europeo I en canales vasculares, la expresión de Actina musculo liso es variable y negativa para desmina.

- *En la microscopía electrónica.*

En el tipo 1 se pueden ver canales vasculares delineados por células endoteliales con citoplasma fino e irregular a lo largo de la superficie luminal, fibroblastos y fibras de colágena en el estroma. En la tipo 2 hay un patrón arborescente ⁽¹⁾.

Alteraciones genéticas

Se ha demostrado diploidias y aneuploidía que no son constantes.

Nishida (2003) describió una deleción 6q en un paciente de 6 meses que además tenía alteraciones morfológicas ⁽¹⁶⁾. Se han reportado casos asociados a neutropenia congénita severa, en los que se ha detectado la mutación en el gen ELANE (19p13.3), también encontrada en tumores miofibroblásticos hepáticos ⁽¹³⁾.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento es determinado por la severidad de la presentación de los síntomas o la multifocalidad de la lesión, pueden utilizarse esteroides, propanolol, y en caso de falla cardíaca congestiva y lesiones multifocales son tratadas con digitálicos y diuréticos. En casos extensos se ha dado quimioterapia con vincristina. Se han documentado que hasta 10% de los casos existe regresión espontánea.

Los métodos invasivos suelen ser la embolectomía y resección quirúrgica ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Por lo anterior la sobrevida es variable, en casos con Síndrome de Kasabach-Merritt la mortalidad puede ser de 70% ⁽¹²⁾.

ADENOMA HEPATOCELULAR (AH)

Definición

Neoplasia benigna.

Histogénesis

Se ha relacionado con la influencia de factores hormonales.

Epidemiología

Hay una predilección por el sexo femenino se presenta en adolescentes, relación 2:1. En la mayoría de los casos se presenta en mayores de 10 años, aunque se ha visto en recién nacidos. Puede estar asociado a Síndrome de Klinefelter, anemia de Fanconi, glucogenosis tipo I y III, galactosemia, tirosinemia ⁽¹⁾.

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

Presentación clínica

Por laboratorio suelen encontrarse ligera elevación de transaminasas. Hay casos con hemorragia intratumoral que cursan con cuadro clínico de abdomen agudo.

Radiológicamente

- En tomografía se puede observar como lesión irregular hiperdensa con aumento de la vasculatura.
- Resonancia magnética lesiones hiperintensas en T1 bien delimitadas.
- *Patología Macroscópica*

Los tumores en el 90% son unifocales, 10% son multifocales, son más frecuentes en lóbulo derecho y de localización subcapsular. Son generalmente de color más pálido o más amarillo que el hígado adyacente, el tamaño es muy variable de 5 a 15 cm del eje mayor, en algunas series reportan mayores a 10 cm en el eje mayor y de manera generalizada; a la presencia de múltiples adenomas mayores de 10 cm se llama adenomatosis. La superficie de corte tiene un aspecto variado, generalmente debido a la presencia de coágulos de sangre, hay septos fibrosos que comúnmente son resultado de infarto previo. Es difícil de reconocer cuando hay ruptura del AH, ya que es oscurecida por coágulos de sangre.

- *Patología Microscópica*

La histología es variable, puede ser similar al hígado normal, está compuesto por hepatocitos prácticamente normales, los cordones son de una a dos células de espesor, separados por sinusoides revestidos por células de Kupffer poco visibles. En algunos casos se aprecian rosetas hepatocelulares con formaciones pseudoglandulares; espacios porta anormales con falta de conducto biliar. La tercera característica clave de AH es la presencia de arterias y venas distribuidas al azar de paredes delgadas.

En ocasiones hay cambios acentuados en los hepatocitos sobre todo en los asociados a enfermedades por depósito como los hepatocitos con citoplasma claro o vacuolado debido a la acumulación de glucógeno o grasa. De vez en cuando las inclusiones citoplasmáticas son de a1-antitripsina, mega mitocondrias y hialino de Mallory.

La presencia de pleomorfismo celular focal y nucléolo prominente, se asocia a los tumores con uso de esteroides androgénicos. Las mitosis, invasión vascular y del estroma son sugestivos de malignidad, la transformación maligna es infrecuente ^(1,22).

Los cambios degenerativos incluyen: sinusoides dilatados, peliosis, un estroma mixoide, y áreas de necrosis o infarto.

Inmunohistoquímica

No contribuye al diagnóstico.

Alteraciones genéticas

Hay mutación en el gen TCF1 (también conocido como HNF1-a), así como la desregulación de la vía de 3,4 β -catenina. Parecen ser mutuamente exclusivas en la mayoría de los casos.

Son más propensos a mostrar cambios grasos importantes y tienen menos probabilidades de ser asociados con atipia citológica o malignidad con la mutación en el gen TCF1 por el contrario, aquellos con mutación en la β -catenina (CTNNB1) son menos propensos a mostrar cambios grasos, atipia celular y transformación a carcinoma hepatocelular, debido a esto se ha propuesto clasificarlos de acuerdo a las alteraciones genéticas ⁽²²⁾.

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

Tratamiento y pronóstico

La resección suele ser curativa y en los casos de adenomatosis puede darse trasplante hepático.

HEPATOBLASTOMA (HB)

Definición

Neoplasia hepática maligna más frecuente de la edad pediátrica. En la cual ha habido un cambio constante en lo que se conocía hace 30 años de ella ⁽²²⁻²⁴⁾.

Histogénesis

Se relaciona directamente a la desregulación de las vías moleculares ⁽²⁵⁻²⁶⁾.

Epidemiología

La incidencia casi se duplicó entre 1975 y 2009. Se ha incrementado el 4% anual en las últimas dos décadas entre 1992 y 2004⁽²⁷⁾. El 90% de los casos ocurren en los primeros 5 años de la vida con predominio en hombres relación de 2:1.

Está relacionado a numerosos síndromes, como: el Síndrome de Beckwith-Wiedeman; el que aumenta 22 veces el riesgo de presentar hepatoblastoma, a la poliposis adenomatosa familiar y casos esporádicos donde está alterada la vía de la β catenina.

Factores de riesgo:

Factores de riesgo materno como: alto índice de masa corporal; un índice de entre 25 y 29kg/m² tienen 3 veces más el riesgo de padecer hepatoblastoma, la edad es relativa de 2.5 para menores de 20 años y de 2.2 para mayores de 40 años, el tabaquismo y la prematuridad, entre otros. ⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Presentación clínica

Aumento del perímetro abdominal.

Laboratorio: La determinación de la α fetoproteína es hasta 1000 veces mayor por arriba del valor de referencia dependiendo de la edad ⁽³¹⁾. Las enzimas hepáticas se elevan en diferentes proporciones.

Radiológicamente

- Ultrasonido: En la mayoría de ellos se observa como una masa hiperecogénica, el tipo histológico mixto muestra principalmente una imagen heterogénea, hay lobulaciones en algunos de los casos, focos hiperecogénicos (calcificaciones) o áreas anecóicas-quísticas sugieren hemorragia y necrosis.
- Tomografía: Se observa hipodenso, son frecuentes las calcificaciones (40%), las cuáles son más evidentes posterior al tratamiento o en el tipo mixto; hay un realce menor que en el hígado no neoplásico (raramente hipervascular), heterogéneo (más evidente en el tipo mixto).
- Resonancia magnética: Hipointensidad en T1, generalmente e hiperintensidad en T2, sin embargo la presencia de hemorragia, necrosis, fibrosis y calcificaciones hace variar la

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

intensidad de señal del tumor. Heterogéneo (más frecuente en el tipo mixto), hay realce heterogéneo tras administración de gadolinio (muy raramente hipervasculares), (32,33).

- **Importancia:**

La estadificación se basa actualmente en la tomografía computarizada (CT) o resonancia magnética (RM), usando la medida de pretratamiento de la enfermedad Sistema y la reevaluación, después neoadyuvante (PRETEX) quimioterapia, denominado el postratamiento extensión de la enfermedad (POSTTEXT)⁽²⁷⁾.

- **Patología Macroscópica**

El tamaño es variable y en algunas series se reporta hasta 15 cm de eje mayor. El 58% presenta lateralidad derecha, el 15% es izquierda; mientras que el 27% es en ambos lóbulos.

Típicamente es una masa solitaria (85% de los casos). En los casos epiteliales puros es un tumor blanco de aspecto “caroso”, blando; cuando hay componente prominente mesenquimal suele ser firme y las calcificaciones pueden ser extensas. La degeneración quística, necrosis y hemorragia son frecuentes en los casos con quimioterapia neoadyuvante.

- **Patología Microscópica**

Histológicamente el tumor, se clasifica en 6 patrones

Tabla 3. Clasificación histológica de los Hepatoblastomas

I. Tipo epitelial (56%)
a) Patrón fetal (31%)
b) Patrón embrionario y fetal (19%)
c) Patrón macrotrabecular (3%)
d) Patrón indiferenciado de células pequeñas (3%)
II. Patrón tipo mixto epitelial y mesenquimal (44%)
a) Sin características teratoides (34%)
b) Con características teratoides (10%)

Modificada de Stocker and Dehner's Pediatric Pathology 3rd 2011 Lippincott Williams & Wilkins.

Patrón fetal: El 100% del tumor está compuesto por células pequeñas redondas, células uniformes con abundante citoplasma de bordes bien definidos. Las células se disponen en trabéculas delgadas de dos a tres células dónde alternan áreas oscuras y claras.

- Patrón embrionario: Además de las células fetales, el tumor tiene células agrupadas en nidos irregulares, que son poligonales, con una alta relación núcleo citoplasma, cromatina nuclear aumentada y membrana citoplasmática indistinguible. Las seudorosetas y pseudoacinares son características comunes. Focos de hematopoyesis, son vistas en ambas áreas; fetales y embrionarias.
- Patrón macrotrabecular: Son casos dónde las trabéculas están formas por más de 10 células de espesor y es repetitivo en todo el tumor. Las trabéculas pueden contener células de tipo fetal o embrionario, un tercer tipo de células son grandes con abundante citoplasma, más abundantes que los hepatocitos o las células de tipo fetal. Para Stocker está es más un patrón de crecimiento, que un grupo distintivo.
- Patrón de células pequeñas indiferenciadas o patrón anaplásico: Está compuesto de células que recuerdan el neuroblastoma u otros tumores de células pequeñas redondas y azules, con escaso citoplasma y núcleo hiper Cromático. Las células redondas u ovoides

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

predominan, con ocasional presencia de células fusiformes o estrelladas en una matriz mixoide. En éste patrón algunas células puede estar discohesivas, puede haber formación incompleta de conductos biliares que requieren de la confirmación por Inmunohistoquímica. Estos tumores pueden mostrar la pérdida de INI-1 demostrada por Inmunohistoquímica.

- Tipo mixto mesenquimal y epitelial: contiene células mezcladas con un mesénquima primitivo y variables tipos de tejido derivados del mesénquima. La alta celularidad del mesénquima primitivo consiste en células alargadas, fusiformes con escaso citoplasma, núcleo elongado, vesiculoso y terminaciones redondeadas. Pueden verse septos de tejido fibroso maduro con áreas de tejido osteoide y cartilaginoso. Las células en los focos osteoides, son indistinguibles de osteoblastos, la Inmunohistoquímica no siempre demuestra la presencia de osteoide; este componente es más prominente posterior a la quimioterapia.
 - Con características teratoides: Aproximadamente 20% de los tumores mixtos contienen una variedad de tejidos, incluyendo epitelio escamoso estratificado, pigmento melánico, epitelio mucinoso, cartílago, hueso y musculo estriado en adición de las células epiteliales tejido fibroso y material tipo osteoide.

- *Inmunohistoquímica*

Es variable conforme al patrón histológico como se ilustra en la siguiente tabla (tabla 4). Recientemente se ha identificado al Glipicano-3 (GPC3) en hasta 100% de los hepatoblastomas aunque al tratarse de Glipicano-3 es un proteoglicano cree que desempeñan un papel importante durante el desarrollo, se expresa en otros tumores de células pequeñas redondas de la edad pediátrica. (34)

Tabla 4. Hallazgos inmunohistoquímicos en el Hepatoblastoma					
	Áreas con células fetales	Áreas con células embrionarias	Áreas de células pequeñas	Áreas mesenquimatosas	Áreas "osteoides"
Queratina	++	++	++	±	+
α-fetoproteína	++	++	-		+
α₁-antitripsina	++	++	±	+	++
α₁-antiquimiotripsina	++	++	+	+	+
Ferritina	++	+	+		+
Antígeno carcinoembrionario	++	++	-	-	±
Antígeno de Membrana Epitelial		+	-		++
Transferrina	+	++			
Gonadotropina Coriónica Humana	+	+			
Vimentina	-	-	-	++	++
Serotonina	±	±	-	-	-
Somatostatina	±	±	-	-	-
Enolasa Neurooespecífica	-	±	-	+	++

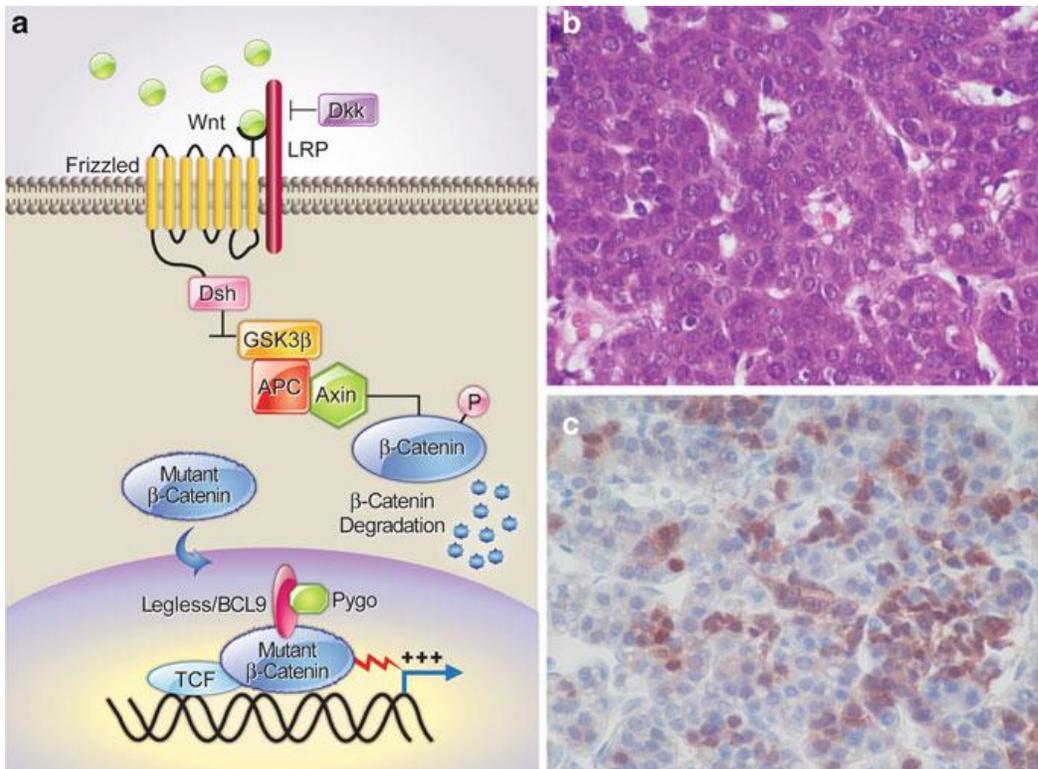
Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

S-100	±	+	±	+	++
Desmina	-	-		-	-
Cromogranina A	±	±	-	-	+

Símbolos: ++, (la mayoría de los casos son fuertemente positivo) + moderadamente o débilmente positivo en algunos casos; ± posible en algunos estudios negativos y otros positivos; -, negativo en todos los reportes. Modificada de Stocker and Dehner's Pediatric Pathology 3rd 2011 Lippincott Williams & Wilkins.

Alteraciones genéticas.

Se ha postulado que en hepatoblastoma existen alteraciones en una o varias vías de señalización implicadas en la proliferación, diferenciación y maduración celular, desde etapas tempranas de la vida como la embrionaria. Merece especial atención la vía de señalización de Wnt que desempeña un papel crítico en la regulación celular durante la embriogénesis y cuya disregulación a la alza se traduce en alteraciones del uso de la molécula β -catenina. La β -catenina es una molécula que para ser degradada requiere ser fosforilada en sus 4 N-terminal serina-treonina por la glucógeno sintasa-cinasa-3 (GSK-3) y la casein-cinasa 1 (CK1), ambas agrupadas en un complejo multiprotéico junto a APC y AXIN. Posterior a su fosforilación y ubiquitinación, β -catenina es degradada en los proteosomas. Sin embargo, cuando Wnt se encuentra presente y unido a su ligando cognado (Frizzled), este último por medio de su proteína intracelular acoplada (Dsh) inactiva a GSK-3, evitando así la fosforilación y posterior degradación de β -catenina (Fig 1a), originando así las clásicas y demostrables acumulaciones intracelulares de esta proteína (Fig1b). Más importante aún es que no toda la β -catenina permanece inmóvil en el citoplasma, parte de ella es traslocada al núcleo celular donde se acopla a factores de transcripción TCF/LEF para en última instancia estimule la activación de genes diana, por ejemplo MYC y Ciclina D.



Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

Figura 1-Activación de la vía de señalización de Wnt en hepatoblastomas. (A) La vía de señalización de Wnt en el cáncer y el desarrollo normal. La mutación del APC o el propio b-catenina puede conducir a la señalización intracelular desacoplada. (B) Microscopía hematoxilina-eosina sección representativa de una epitelial, b-catenina HB mutado (20 x). (C) correspondiente a reacción de inmunohistoquímica b-catenina que muestra positividad nuclear focal. Tomada de "Hepatoblastoma: Nuevos conocimientos sobre la biología de los tumores embrionarios del Hígado". Dolores López-Terrada 2012.

Esta hipótesis en torno a una desregulación de la vía Wnt toma como célula responsable a la célula madre hepática, descendiente directa del endodermo hepático; sin embargo otros estudios apuntan a que el hepatoblasto bajo un proceso de dediferenciación aún no esclarecido del todo, pudiera también participar en la génesis tumoral (Fig 2).

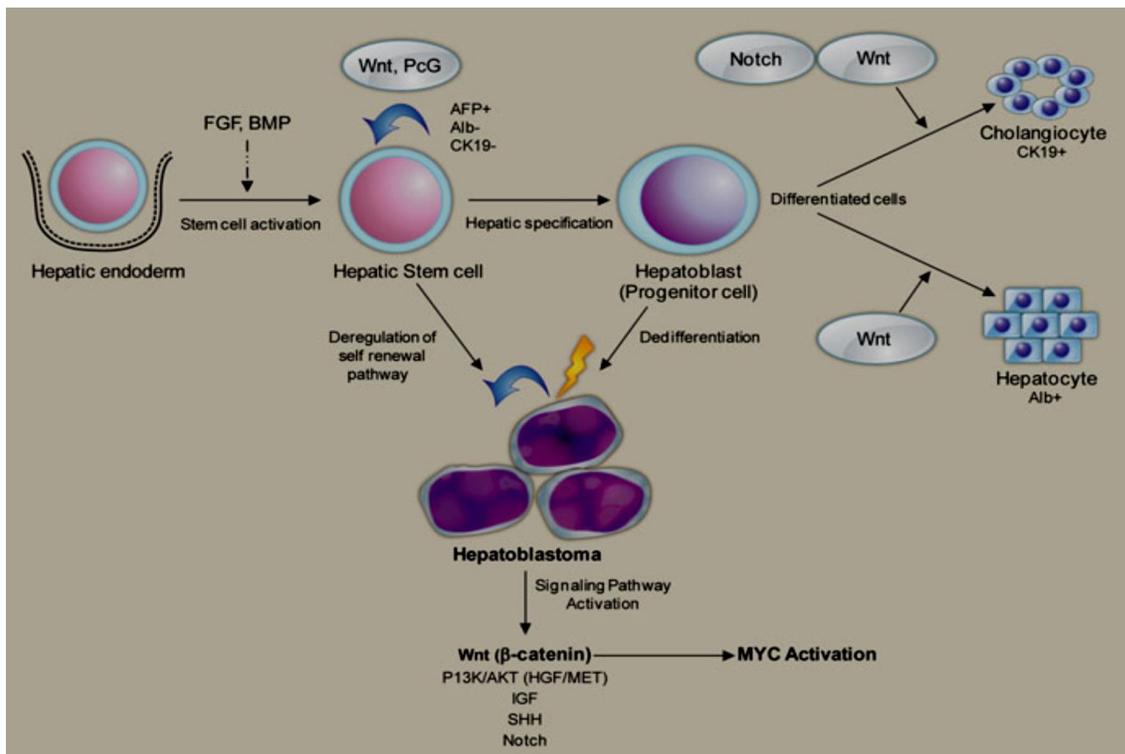


Figura 2.-Células madre hepáticas y hepatoblastoma. Vías de señalización pertinentes involucradas en el desarrollo del hígado, hepatoblasto, hepatocitos y diferenciación colangioblástica. Origen celular propuesto, principales vías desreguladas y los genes reportados en la patogénesis del hepatoblastoma. Tomada de "Hepatoblastoma: Nuevos conocimientos sobre la biología de los tumores embrionarios del Hígado". Dolores López-Terrada 2012.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento se basa en el estadio de la enfermedad y dependiendo del grupo de trabajo; por ejemplo el COG menciona: Tratar los casos del tipo epitelial fetal únicamente con resección lo que se considera curativo. Los pacientes en etapas PRETEX I y II los tumores pueden ser resecados primero, y posteriormente dar quimioterapia adyuvante. Los pacientes en etapas PRETEX III y IV, con invasión vascular deben ser considerados para trasplante hepático (27).

En el caso de la quimioterapia neoadyuvante se considera dar 4 ciclos en la mayoría de los esquemas que han sido basados en Cisplatino lo que históricamente ha cambiado las tasas de supervivencia; ya que se documenta la quimiorresistencia posterior a este número de ciclos (34).

Hay supervivencia a 5 años en el 70% de los casos bajo los regímenes de tratamiento actuales.

CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)

Definición

Neoplasia hepática maligna.

Epidemiología

En la literatura representa el tercer tumor más común de la edad pediátrica, hay una predilección por pacientes de sexo masculino, en el subtipo fibrolaminar son adolescentes principalmente. ⁽¹⁾. Los CHC se encuentran relacionados a enfermedades metabólicas como la tirosinemia hasta en 37% así como otras condiciones que generan cirrosis como: síndrome de Alagille, síndrome de colestasis familiar progresiva, hay factores de exposición a virus de hepatitis B y C; a diferencia de los adultos ⁽¹⁾ la exposición a aflatoxinas no se ha determinado con precisión y sobre todo en lo que respecta a población mexicana ⁽³⁷⁾.

Patogénesis

Relacionada a las alteraciones moleculares ya mencionadas en el hepatoblastoma Se ha encontrado presencia de DNA viral del virus de hepatitis B.

Presentación clínica

Hasta el 80% de los pacientes presentan tumor abdominal y dolor. Otros síntomas son anorexia, náusea, fiebre y ataque al estado general. Algunos presentan ictericia. Ocasionalmente se presentan como complicación ruptura tumoral y hemoperitoneo.

En los estudios de laboratorio pueden presentar anemia, eritrocitos, trombocitosis, elevación de los valores de las pruebas de función hepática.

Patología

- *Macroscópicamente*: va de unifocales o multifocales con involucro de la cápsula, son de aspecto multinodular, la superficie de corte es café-roja, la consistencia es firme. Puede presentar áreas de hemorragia y necrosis. El parénquima hepático adyacente presenta cambios por cirrosis frecuentemente. Miden hasta 30cm con un promedio de 5cm.
- *Microscópicamente* hay 2 variantes principales. El tipo convencional y el tipo fibrolaminar. El tipo convencional está conformado por trabéculas de 2 a 10 hepatocitos que dependen del grado de diferenciación; en los casos bien diferenciados van de dos a tres cordones de hepatocitos con mínima atipia nuclear en los poco diferenciados puede haber hasta diez hileras de hepatocitos, las células con incremento del núcleo citoplasma. Pueden presentar necrosis central. Las células habitualmente presentan pigmento biliar en su citoplasma que también está en los canalículos.

La variante fibrolaminar se conforma por hepatocitos de aspecto oncocítico, con citoplasma eosinófilo amplio separados por láminas de tejido conectivo. Esta variante se presenta preferentemente en niños y adultos jóvenes ⁽³⁸⁾.

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

Se ha descrito una variante sincicial aunque algunos autores refieren que se trata de un tumor de células hepáticas transicionales ^(27,39).

- *Inmunohistoquímica*: es positiva para Fibrinógeno, Hepar, Ferritina, Alfa 1 antitripsina. Son positivos hasta en 21% de los casos para AFP. Actualmente se ha propuesto el Glipicano 3 como un marcador sensible que permite separar el carcinoma hepatocelular que otras lesiones hepatocelulares benignas.

Alteraciones genéticas.

La variante fibrolaminar presenta ocasionalmente alteraciones en el cromosoma 7 y 8. La vía de la B catenina ha sido implicada en el carcinoma hepatocelular. Actualmente los perfiles de micro RNA puede ayudar a identificar los casos que tendrán tendencia a recurrir y dar metástasis.

No hay alteraciones moleculares características en niños como en el resto de los tumores en resumen se han descrito las siguientes:

Tipo de Tumor	Anormalidad Citogenética	Molecular (Mutaciones/Vías)
Hepatoblastoma	Trisomías: ganancias en 2,8,20,22, Translocación: t(1;4)(q12;q34) y re arreglos 1q, 2q 4q	Vía Wnt (CTNNB1 raro en APC, AXIN) Otras vías: SHH, Notch, P13k/Akt y MAPK, IGF, expresión de la señal del gen 16 y MiRNAs
Hepatocarcinoma Adultos	Ganancias 1q,8q, 6p, 9p, 10p. Perdidas	WNT, SHH TGFb, MAP7 ras, IGF, apoptosis, inestabilidad microsatelital, PTEN, P53, RD1
Carcinoma Fibrolamelar	Ganancias 1q, 8q, 6p, 9p, 10p Pérdidas 1p,4p,4q,5q, 6q, 8p, 13q, 10q, 16q y 17p	DDC47s mad4, LOSS, RAS, MAPK, P13k, TGFbeta,NF-kB
Adenoma hepatocelular	Ganancia 1q Pérdida 11p, 13q, 17p	HNF1A-mutado (35–40%), esteatosis, mutaciones HNF1A gene, FABP1 negativo) CTNNB1- mutado (10–15%) (GS sobreexpresión nuclear de beta catenina) inflamatorio HCA (50%) gp130 (IL6ST gen) en B60%.
Hamartoma Mesenquimal	t(11;19)(q11;q13)	MAT-1 / MLHB1 gen de fusión
Sarcoma Desdiferenciado	t(11;19)(q11;q13.4)	
Hemangioma Infantil	Aneuploidia del 6q(q21-927)	Un caso
Hemangioendotelioma		

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

Hemangioendotelioma Epitelioide	t(1;3)(p36.3;q35)	WWTR1-CAMTA 12 fusión
Tumor Rabdoide Maligno	Cromosoma 22	NSHFS/INI1 gen delección o mutación

Tomado de Methods in Pathology Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. Modern Pathology (2014) 27, 472–491

TUMOR DE CELULAS HEPÁTICAS TRANSICIONALES.

Definición

Nombre dado para un pequeño número de tumores hepatocelulares malignos, el consenso no puede ser alcanzado por los diferentes grupos. Estos tumores demostraron varias morfologías y, en algunos casos, una mezcla de patrones histológicos típicos de tanto el hepatoblastoma y el carcinoma hepatocelular en el mismo tumor, lo que impide su clasificación exacta.

Presentación clínica

Es similar a la del hepatoblastoma con la presentación en niños de mayor edad en promedio 10 años. La evolución es tórpida y en la mayoría de los casos fatal. Por ello esta entidad es tomada por algunos de los grupos.

Microscópicamente

De acuerdo con la descripción original de Prokurat y col; tiene un patón de crecimiento difuso predominantemente en ocasiones se agrupa en trabéculas es poco marcado el patrón sinusoidal en un estroma poco abundante ⁽³⁸⁾.

SARCOMA EMBRIONARIO INDIFERENCIADO (SEI)

Definición

Tumor mesenquimal maligno. El término de sarcoma (embrionario) indiferenciado fue dado a ésta lesión por Stocker y Ishak in 1978, antes era conocido como sarcoma embrionario, mesenquimoma, sarcoma primario, fibromixosarcoma o mesenquimoma maligno.

Epidemiología

De los tumores hepáticos el SEI es el quinto tumor pediátrico más común ⁽³⁹⁾. SEI puede ocurrir en niños de 6 a 10 años con un 88% de los casos en menores de 15 años ⁽⁴⁰⁾, otros han reportado el promedio entre 9.5 y los 12 años, en más series reportan que la incidencia es igual en ambos sexos ⁽³⁹⁾, y no hay una predilección racial.

Patogenia

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

Es un tema sin resolver, algunos sugieren que es una variante sarcomatosa del hepatoblastoma. Se ha asociado con el Síndrome Li-Fraumeni, y su origen es considerado como embrionario o congénito, aunque algunos autores han reportado casos en adultos. Y en algunos se documenta la coexistencia con el Hamartoma mesenquimal.

Presentación clínica

El dolor o masa abdominal es visto en el 87% de las presentaciones acompañado de anorexia, vómitos y letargo; inusualmente puede existir disnea, murmullo cardíaco (dependiendo de la extensión del tumor) dolor torácico y fiebre. ⁽⁴⁰⁾

Los hallazgos de laboratorio muestra anomalías variables de transaminasas, DHL, fosfatasa alcalina, pero la α -fetoproteína es negativa, raramente la bilirrubina está elevada ⁽⁴⁰⁾.

Microscópicamente

El tumor es separado del hígado normal por una incompleta pseudocápsula fibrosa. Ésta pseudocápsula y el tumor tiene remanentes de conductos biliares y hepatocitos con apariencia normal, los conductos muestran cambios epiteliales reactivos o hiperplasia. ⁽³⁹⁾

El componente del tumor consiste en densos focos de células estrelladas con líneas definidas y un estroma mixoide, son células multinucleadas con hiper cromatina nuclear, estas células pueden contener glóbulos eosinófilos, la mitosis son abundantes, numerosas fibras reticulares se encuentran alrededor de los pequeños grupos de células, la hematopoyesis extramedular puede estar presente. Pocos tumores invaden los sinusoides hepáticos.

Pregunta de investigación.

¿Cuál es la frecuencia de los diferentes tipos histológicos de tumores hepáticos de pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo del 2000-2012?

Planteamiento del problema.

Los tumores hepáticos son poco frecuentes, entre el 0.5-2% de todas las neoplasias en la edad pediátrica, que a pesar de encontrarse relacionados con algunos factores predisponentes como síndromes de cáncer familiar o trastornos metabólicos, la gran mayoría de los casos son esporádicos. Representan en ocasiones un reto diagnóstico para el patólogo general e inclusive para el experto patólogo pediatroco, razón por la que es necesario conocer de datos clínicos orientadores, entre los que destacan por su facilidad de obtención y gran utilidad, algunos de índole epidemiológica como la edad y el sexo; además de otros propiamente del campo del patólogo como lo son las dimensiones y características macroscópicas del tumor, aunado a técnicas especiales como la Inmunohistoquímica.

A pesar de esto en países en vías de desarrollo escasos estudios especifican la frecuencia de estos tumores dentro de sus poblaciones; hablando específicamente del caso de México, no se encuentra ninguna publicación en la cual se detallen las características epidemiológicas ni la frecuencia precisa de los tumores hepáticos y en particular la frecuencia en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, se desconoce hasta el momento.

Justificación.

Conocer la frecuencia de los tumores hepáticos en los niños mexicanos, específicamente en los pacientes atendidos dentro del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Identificar similitudes o discordancias con lo descrito en otros ensayos, con la finalidad de servir como referente para futuras investigaciones.

Hipótesis.

La frecuencia de los tumores hepáticos en pacientes en el Hospital Infantil de México Federico Gómez es similar a los reportes de la literatura mundial.

Objetivo general.

Describir la frecuencia y la histología de los tumores hepáticos diagnosticados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo 2000-2012.

Objetivos específicos.

- Identificar si existe concordancia entre los tumores hepáticos hallados en el HIMFG con lo reportado en otras series internacionales.
- Describir las variables clínicas como edad y sexo para verificar si se apegan a lo descrito en otros estudios.

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

- Proponer un formato de remisión de especímenes quirúrgicos biopsias y resecciones para recepción e informe de los tumores hepáticos.

Materiales, métodos y plan de análisis estadístico.

Diseño del estudio

Es un estudio observacional, transversal, retrolectivo y descriptivo.

Universo de trabajo

Todos los diagnósticos de tumor hepático realizados en el departamento de patología de HIM en el periodo comprendido del 1° de enero de 2000 al 31 de Diciembre de 2012.

Selección de la muestra.

Utilizando los registros del Departamento de Patología, se incluirá todo aquel caso diagnosticado como tumor hepático primario que cumpla con los criterios de selección.

Criterios de inclusión:

Contar con laminillas y bloques de parafina
Expediente clínico

Criterios de eliminación.

1. Ausencia de material para la revisión (bloques de parafina)
2. Diagnóstico discordante durante la revisión de material
3. Tumores metastásicos a hígado

Análisis estadístico

La base de datos que incluye todos los casos incluidos se mantiene y administra mediante el programa informático Excel 2010 (Microsoft ©).

Se realizara estadística descriptiva

Promedios

Medias

Moda

Descripción de las variables.

Variables clínicas.

Se tomarán en cuenta como datos clínicos **básicos** presentes en la hoja de recepción de la muestra y en el informe final.

- ✓ Edad.- Tiempo que ha vivido el paciente contando desde su nacimiento.
- ✓ Sexo.- Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.
- ✓ Tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.- Es la quimioterapia que se inicia antes de cualquier tratamiento quirúrgico o de radioterapia. Disminuye el estadio tumoral pudiendo mejorar los resultados de la cirugía y de la radioterapia y en algunas ocasiones la respuesta obtenida al llegar a la cirugía, es factor pronóstico.
- ✓ Evolución clínica.- Es el curso de acontecimientos biológicos entre la acción secuencial de las causas componentes (etiología) hasta que se desarrolla la enfermedad y ocurre el desenlace (curación, paso a cronicidad, o muerte).

Variables anatomopatológicas.

- ✓ Tipo de muestra: Parte o cantidad pequeña de una cosa que se considera representativa del total y que se toma o se separa de ella con ciertos métodos para someterla a estudio, análisis o experimentación.

a) Biopsia.- Examen microscópico de un fragmento de tejido que se extrae de un ser vivo.

b) Resección quirúrgica.- Consiste en separar total o parcialmente uno o varios órganos o tejidos del cuerpo.

- ✓ Tamaño del tumor (eje mayor).- Máxima distancia que puede trazarse entre los puntos extremos.
- ✓ Lateralidad.- Variable que registrará la situación anatómica del tumor, ya sea en el lóbulo izquierdo o derecho del hígado.
- ✓ De localización bilateral.- Registrará la localización en ambos lóbulos del hígado.
- ✓ Uni o multicéntrico.- Dícese de la presencia de uno o más tumores localizados en el mismo órgano.
- ✓ Diagnóstico definitivo.- Es el diagnóstico final, aportado por medios clínicos y de apoyo diagnóstico, de modo que en un proceso de atención del paciente, se descarta o confirma un diagnóstico presuntivo y se considera que el definitivo orienta el plan de tratamiento y el pronóstico del paciente.

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

- ✓ Grado histológico.- Se refiere a la semejanza que tengan las células del tumor con las células normales del mismo tipo de tejido para diferenciarlo (bien diferenciado, moderadamente diferenciado, poco diferenciado).
- ✓ Margen macroscópico de resección.- Son la distancia entre el tumor y el borde de resección normalmente referido con tinta de la resección.
- ✓ Margen microscópico de resección.- Es la distancia entre las células tumorales y el borde marcado con tinta de la resección.
- ✓
- ✓ Superficie capsular.- Se refiere a la cápsula de Glisson.
- ✓ Ganglios linfáticos.- Son unas estructuras nodulares de tejido linfoide encapsulados.
- ✓ Metástasis.- Reproducción o extensión de una enfermedad o de un tumor a otra parte del cuerpo.

Descripción operacional de las variables:

- Variables clínicas
 1. Pieza recibida. Transcripción de la hoja de reporte.
Escala de medición: Cualitativa nominal
Tipo de variable: Cualitativa nominal
 2. Edad.
Escala de medición: Meses
Tipo de variable: cuantitativa continua
 3. Sexo.
Escala de medición: Hombre/Mujer
Tipo de variable: cualitativa binominal
- Variables anatomopatológicas
 1. Tipo de muestra.
Escala de medición: Biopsia o resección
Tipo de variable: Cualitativa nominal
 2. Tamaño del tumor (Eje mayor). Dimensión del eje mayor del tumor, expresada en centímetros.
Escala de medición: Centímetros
Tipo de variable: cuantitativa continua
 3. Focalidad tumoral (dentro del hígado): Unifocal, multifocal, indeterminado, no puede evaluarse.
Escala de medición: cualitativa nominal
Tipo de variable: cualitativa nominal
 4. Diagnóstico definitivo.
Escala de medición: Criterios de la COG-2013
Tipo de variable: cualitativa nominal

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

5. Lateralidad: Lóbulo afectado. Derecho, izquierdo, ambos, otro, no especificado.
Escala de medición: cualitativa nominal

6. Tipo y/o Grado histológico
Escala de medición: cualitativa nominal
Tipo de variable: cualitativa nominal

7. Márgenes macroscópicas de sección quirúrgica: extensión a órganos adyacentes/ extensión a tejido blando (diafragma, abdomen u otro)/Derrame intraoperatorio
Escala de medición: cualitativa nominal
Tipo de variable: cualitativa nominal

8. Márgenes microscópicos de resección: No se puede valorar/ Positivo (si)/Negativo (no)
Escala de medición: cualitativa nominal
Tipo de variable: cualitativa nominal

9. Superficie capsular: No se puede valorar/ Afectada/No afectada
Escala de medición: cualitativa nominal
Tipo de variable: cualitativa nominal

10. Nódulos linfáticos: No se puede valorar o no se encontraron nódulos linfáticos/ Nódulos regionales no afectados/Nódulos regionales afectados
Escala de medición: cualitativa nominal
Tipo de variable: cualitativa nominal

11. Metástasis a distancia: No aplica/No valoradas/Metástasis presentes/No existen metástasis
Escala de medición: cualitativa nominal
Tipo de variable: cualitativa nominal

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a que es un estudio retrospectivo de tejidos de biopsia y resecciones quirúrgicas que cuenta con consentimiento informado previo y se revisarán informes histopatológicos; la realización del estudio no significa algún riesgo para el paciente, ya que no se efectúan procedimientos adicionales o diferentes a los habituales en pacientes con tumor de hígado atendidos en el HIMFG.

Se toma en cuenta y nunca se trasgreden los lineamientos para las investigaciones biomédicas vigentes en México, publicadas por la Secretaría de Salud a través del Diario Oficial de la Federación; así como aquellos de índole internacional, como la Declaración de Helsinki.

En todo momento se seguirá la normativa vigente para el manejo, procesamiento y eliminación de tejidos y residuos biológicos, descrita en la Ley General de Salud ⁽³⁹⁾.

RESULTADOS

En el Departamento de patología del HIMFG en el periodo comprendido del 1 de Enero de 2000 al 31 de diciembre de 2012 en un total de 29531 quirúrgicos hemos encontrado 187 tumores hepáticos con la siguiente frecuencia:

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

Cuadro. Frecuencia de tumores hepáticos por tipo histológico en el HIMFG 2000-2012

TUMOR	No.	%
Hepatoblastoma	117	63.20 %
Hepatocarcinoma	14	7.50%
Hamartoma mesenquimal	13	7.00%
Sarcoma indiferenciado	12	6.40%
Hemangioendotelioma	12	6.40%
Tumor de células hepáticas transicionales	6	3.20%
Tumor miofibroblástico	6	3.20%
Hiperplasia nodular	4	2.10%
Adenoma hepatocelular	1	0.50%

Ver detalles en tabla de anexos B. Captura de datos.

Al encontrarse que las neoplasias epiteliales malignas comprenden al 80% de todas las neoplasias hepáticas. Los hepatoblastomas representan el 63.2%, el hasta ahora llamado tumor de células hepáticas transicionales representa el 3.2 % del total de los casos. Mientras que los hepatocarcinomas representan el 7.5%. Los tumores benignos representan el 17.2%.

De acuerdo a la frecuencia de los tumores hepáticos a continuación se enuncian las principales características encontradas en nuestra muestra.

HEPATOBLASTOMA

La edad promedio de los casos fue de 34 meses (2.8años). La mediana en niñas es de 31 meses (2.58años) y en los niños es de 36 meses (3años). Con un rango de edad de 0.5 a 216 meses.

63 casos fueron niños y 54 niñas, lo que establece una relación (1.6 a 1). Como se muestra a continuación:

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

Cuadro 2. Frecuencia de Hepatoblastomas 2000-2012 HIMFG

Rango de edad meses	M	F	Ambos
<36	45	44	89
32-72	10	4	14
>73	8	6	14

M. Masculino. F. Femenino. A ambos generos (de manera general)

PATOLOGÍA MACROSCÓPICA.

Se observa el predominio en la lateralidad derecha y la unifocalidad del tumor.

Lateralidad derecha	Izquierda	Ambos	NR	Uni focal	Multifocal	Promedio mayor cm	eje
62%	38%	1%	6%	83%	10%	7.55	

Tabla HB1. Características macroscópicas de los hepatoblastomas. Detalles en Anexo A. Tabla 1A.

PATOLOGÍA MICROSCÓPICA.

Se registran los siguientes porcentajes de presentación para los diferentes tipos histológicos. No se encontraron casos de hepatoblastoma pleomorfo.

Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Hepatoblastoma (no especificado)	30	25.6
Hepatoblastoma epitelial	32	27.4
Hepatoblastoma epitelial embrionario	3	2.6
Hepatoblastoma epitelial fetal	27	23.1
Hepatoblastoma macrotrabecular	1	.9
Hepatoblastoma mixto no teratoide	22	18.8
Hepatoblastoma mixto teratoide	2	1.7
Total	117	100.0

Tabla HB 1.2. Muestra la frecuencia encontrada en la serie de los diferentes tipos histológicos de hepatoblastomas. Detalles en Anexo B

HEPATOCARCINOMA

La edad promedio de los casos fue de: 160 meses (13.3 años) de manera general. La mediana en las niñas es de 176 meses (14.6 años) y en los niños es de 154 meses (12.8 años), 10 casos fueron niños y 4 niñas, lo que establece una relación (2.5 a 1). Como se muestra a continuación: Como se muestra a continuación:

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

Cuadro 4. Frecuencia de Hepatocarcinomas 2000-2012 HIMFG

Caso	Sexo	Edad
1	M	168
2	M	156
3	F	238
4	M	144
5	M	144
6	M	168
7	M	120
8	F	84
9	F	204
10	M	120
11	M	144
12	M	204
13	F	180
14	M	172

M.-masculino, F.- femenino. La edad expresada en meses

PATOLOGÍA MACROSCÓPICA

Se observa el predominio en la lateralidad derecha y la unifocalidad del tumor.

Lateralidad derecha	Izquierda	Ambos	NR	Uni focal	Multifocal	Promedio mayor cm	eje	Promedio menor cm	eje
60%	20%	0%	20%	80%	20%	7		4.7	

Tabla HC. 1 Características macroscópicas de los hepatocarcinomas. Detalles en Anexo A. Tabla 2A.

HAMARTOMA MESENQUIMATOSO

La edad promedio de los casos fue de: 20 meses (1.6 años) de manera general. La mediana en las niñas es de 18 meses (1.5 años) y en los niños es de 23 meses (1.9 años). 7 casos fueron niños y 6 niñas, lo que establece una relación (1.1 a 1). Como se muestra a continuación.

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

Cuadro 5. Frecuencia del Hamartoma Mesenquimatoso 2000-2012 HIMFG

Caso	Sexo	Edad
	M	42
2	M	12
3	M	12
4	F	10
5	M	24
6	F	10
7	M	48
8	F	18
9	M	8
10	F	13
11	F	24
12	F	24
13	M	15

M.-masculino, F.- femenino. La edad expresada en meses

PATOLOGÍA MACROSCÓPICA

Se observa el predominio en la lateralidad derecha y la multifocalidad del tumor.

Lateralidad derecha	Izquierda	Ambo s	NR	Uni focal	Multifocal	Promedio mayor cm	eje	Promedio menor cm	eje
46%	15%	NR	38.5%	7%	15%	10.9		9.5	

Tabla HM.1 Características macroscópicas de los casos de hamartoma mesenquimatoso .Detalles en Anexo A. Tabla 3A.

SARCOMA INDIFERENCIADO

La edad promedio de los casos fue de: 90 meses (7.5 años) de manera general.

La mediana en las niñas es de 97 meses (8 años) y en los niños es de 51 meses (4.2 años)

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

2 casos fueron niños y 10 niñas, lo que establece una relación (1 a 5).

Cuadro 6. Frecuencia del Sarcoma indiferenciado 2000-2012 HIMFG

Caso	Sexo	Edad
1	M	72
2	F	60
3	F	144
4	F	185
5	F	144
6	M	31
7	F	60
8	F	60
9	F	84
10	F	72
11	F	72
12	F	96

M.-masculino, F.- femenino. La edad expresada en meses

PATOLOGÍA MACROSCÓPICA

Se observa el predominio en la lateralidad derecha y la multifocalidad del tumor.

Lateralidad derecha	Izquierda	Ambo s	NR	Uni focal	Multifocal	Promedio mayor cm	eje	Promedio menor cm	eje
62%	NR	NR	37%	75%	NR	12.7		5.7	

Tabla SI.1 Patología macroscópica del Sarcoma indiferenciado Detalles en Anexo A. Tabla 4A.

HEMANGIOENDOTELIOMA

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

La edad promedio de los casos fue de: 5.7 meses de manera general. La mediana en las niñas es de 5 meses y en los niños es de 6 meses 9 casos fueron niños y 3 niñas, lo que establece una relación (3 a 1). Como se muestra a continuación:

Cuadro 7. Frecuencia del Hemangioendotelioma 2000-2012 HIMFG

Caso	Sexo	Edad
1	M	0.5
2	M	18
3	F	12
4	M	3
5	M	5
6	M	11
7	M	3
8	M	5
9	M	5
10	M	3
11	F	1
12	F	2

M.-masculino, F.- femenino. La edad expresada en meses

PATOLOGÍA MACROSCÓPICA

Lateralidad derecha	Izquierda	Ambo s	NR	Uni focal	Multifocal	Promedio mayor cm	eje	Promedio menor cm	eje
63%	18%	0%	18%	81%	9%	4.3		2.9	

Tabla HE.1 Patología macroscópica del Sarcoma Hemangioendotelioma Detalles en Anexo A. Tabla 5A.

TUMOR DE CÉLULAS TRANSICIONALES

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

La edad promedio de los casos fue de: 128 meses (10.6años) de manera general. La mediana en las niñas es de 144 meses (12 años) y en los niños es de 120 meses (10 años). 4 casos fueron niños y 2 niñas, lo que establece una relación (2 a 1). Como se muestra a continuación:

Cuadro 8. Frecuencia del tumor de células transicionales hepáticas 2000-2012 HIMFG

Caso	Sexo	Edad
1	M	156
2	M	120
3	F	108
4	M	72
5	M	132
6	F	180

M.-masculino, F.- femenino. La edad expresada en meses

PATOLOGÍA MACROSCÓPICA

Se observa el predominio en la lateralidad derecha y la unifocalidad del tumor.

Lateralidad derecha	Izquierda	Ambo s	NR	Uni focal	Multifocal	Promedio mayor cm	eje	Promedio menor cm	eje
66%	0%	0%	33%	50%	16%	5.5		3.8	

Tabla TCT.1 Características macroscópicas del tumor. Detalles en Anexo A. Tabla 6A.

TUMOR MIOFIBROBLÁSTICO INFLAMATORIO

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

La edad promedio de los casos fue de: 34 meses (2.8años) de manera general. La mediana en las niñas es de 31 meses (2. 58años) y en los niños es de 36 meses (3años). 7 casos fueron niños y 6 niñas, lo que establece una relación (1 a 1). Como se muestra a continuación:

Cuadro 9. Frecuencia del tumor miofibroblástico Inflamatorio 2000-2012 HIMFG

Caso	Sexo	Edad
1	M	83
2	M	120
3	F	132
4	M	144
1	M	204
2	F	192

M.-masculino, F.- femenino. La edad expresada en meses

PATOLOGÍA MACROSCÓPICA

Hay un predominio de lateralidad derecha.

Lateralidad derecha	Izquierda	Ambo s	NR	Uni focal	Multifocal	Promedio mayor cm	eje	Promedio menor cm	eje
33%	0%	0%	66%	33%	33%	4		3	

Tabla TMFI. 1 Características macroscópicas del Tumor Miofibroblástico Inflamatorio. Detalles en Anexo A. Tabla 7A.

HIPERPLASIA NODULA FOCAL

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

La edad promedio de los casos fue de: 75 meses (6.2 años) de manera general. La mediana en las niñas es de 66 meses (5.5 años) y en los niños es de 102 meses (8.5 años). 2 casos fueron niños y 2 niñas, lo que establece una relación (1 a 1). Como se muestra a continuación:

Cuadro 10. Frecuencia de la Hiperplasia Nodular Focal 2000-2012 HIMFG

Caso	Sexo	Edad
1	M	132
2	F	36
3	F	60
4	M	72

M.-masculino, F.-femenino. La edad expresada en meses

PATOLOGÍA MACROSCÓPICA

Hay un predominio de los tumores unifocales.

Lateralidad derecha	Izquierda	Ambo s	NR	Uni focal	Multifocal	Promedio mayor cm	eje	Promedio menor cm	eje
50%	0%	%	50%	50%	25%	5.2		3.5	

Tabla HNF. 1 Características macroscópicas de la Hiperplasia Nodular Focal. Detalles en Anexo A. Tabla 8A.

ADENOMA HEPATOCELULAR

El único caso de un paciente masculino fue de: 168 meses (14 años) de manera general. Además no contamos con más datos del paciente, ni las características macroscópicas.

DISCUSION

Reportamos una serie con 187 de tumores hepáticos primarios, esta es la serie quizá con mayor número de casos hasta ahora analizada con estas características en México.

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

Los tumores benignos como grupo solo representan el 17.2% de los casos esta cifra podría considerarse similar a la reportada previamente por otras series ⁽¹⁾.

Los tumores epiteliales malignos son los más frecuentes y los de mayor frecuencia son el hepatoblastoma y el hepatocarcinoma con 65.9% y 7.8% respectivamente. En México. De acuerdo con Mejía y colaboradores, hasta 2002, el 90% de los tumores hepáticos malignos corresponden a hepatoblastoma y 10% a hepatocarcinoma, en su estudio multicentrico donde se incluyeron únicamente niños del Distrito Federal y narra que se tomaron casos del HIM y solo se reportan los hepatoblastomas y hepatocarcinomas ⁽²⁾. El 95% de los hepatoblastomas se presenta antes de los 3 años, con predilección en el sexo masculino. Lo cual concuerda con la literatura internacional. En cuanto las características macroscópicas 62% corresponde al lado derecho y 33% izquierdo, el 83% fue unifocal, mientras que el 10% fue multifocal. El tamaño promedio es de 7.55 cm. Estos datos son muy similares a los reportados por otras series ⁽¹⁾.

En lo que respecta a los hepatocarcinomas, segundo tumor en frecuencia al igual que el hamartoma mesenquimatoso con el 7.6 % para ambos del total de la serie y el segundo más frecuente de los tumores malignos a su vez. La mayoría de los casos (71.4%) se presentó en niños con una relación de 2.5 a 1 respectivamente. El promedio de edad es de 13.3 años. En las características macroscópicas el 60% es de lateralidad derecha, el 20% izquierda, el 80% son unifocales y el 20% fue multifocales. Estos datos coinciden con los de la literatura; sin embargo con un promedio de eje mayor de 7cm en nuestra serie, está por arriba de los que se reportan habitualmente, podría hablar de la detección tardía que en muchos casos conlleva a un pronóstico sombrío ⁽²³⁾.

Trece de los casos fueron diagnosticados como Hamartoma mesenquimatoso (7.8%), predominando en el sexo masculino con una edad promedio de 1.6 años es llamativo que se encuentran pocos casos de niños menores de 3 meses, a pesar de que este se considera un tumor congénito ⁽⁷⁾. En las características macroscópicas 46% son de lateralidad derecha, 15% multifocal, con un promedio del eje mayor de 10.9 y uno menor de 9.5. Se narra la transformación o coexistencia la sarcoma indiferenciado en la literatura, la cual se encontró en uno de los casos. Estos datos coinciden con los dados por la literatura existente ⁽⁵⁾.

Del Sarcoma indiferenciado corresponde al 6.7% de los casos de la serie. Representa el 8% de los tumores malignos este dato es mayor comparado al de la literatura ⁽¹⁾. En una relación de 1 a 5 a favor del sexo femenino, la edad promedio de presentación es de 7.5 años. Macroscópicamente el 62% correspondió a una lateralidad derecha, el 75% son unifocales y el promedio del eje mayor es de 12.7 cm. Lo cual es similar a lo descrito ^(10,21).

Los Hemangiomas corresponden al 6.7% de todos los casos de la serie y al 38.70% de los tumores benignos reafirmando su posición como uno de los tumores hepáticos benignos más frecuentes con la peculiaridad en nuestra serie de encontrarse por debajo del hamartoma

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

mesenquimatoso. La edad promedio de 5.7 meses y el predominio en el sexo masculino son conforme a la literatura así como las características macroscópicas en donde: 63% son de lateralidad derecha, 81% unifocales, con un promedio del eje mayor de 4.3 cm.

Del Tumor hepático de células transicionales se encuentran 6 casos 3.3% de los de la serie y 4% de los tumores malignos, esto es similar a lo reportado por otras series con predominio en niñas relación 2: 1 esto difiere a lo reportado en la literatura por *Porkuat* ⁽³⁶⁾. El promedio de edad es de 10.6 años coincidiendo con la literatura así como las características macroscópicas donde 66% tienen lateralidad derecha y el 50% unifocales, el 16% fue multifocales.

Es llamativo lo encontrado en el Tumor miofibroblástico inflamatorio que representa el 3.3% del total de casos de la serie y representa el 16.21% de los tumores benignos cifra por demás alta ya que los casos encontrados en la literatura son mucho menos frecuentes menos del 1%, dato por más relevante que requiere de un mayor análisis que se relacione al origen de esta importante variación. Predominando discretamente en niños con edad promedio de 2.8 años de manera general. Las características macroscópicas que corresponde al 33% para una lateralidad derecha, así como para unifocal y multifocal. Con un promedio del eje mayo del 4 cm, en estas coinciden con lo encontrado en otros reportes.

La Hiperplasia nodular representa el 2.2% de la serie y el 5.4% de las neoplasias benignas este último porcentaje es discretamente elevado de lo reportado por otros autores ⁽¹⁾. Con una distribución de 1 a 1 niños y niñas. En cuanto al resto presentan las mismas características reportadas por la literatura con igual distribución de lateralidad 50% derechos 50% izquierdos, son 50% unifocales, 25% multifocal, con un promedio del eje mayor de 5.2.

Adenoma hepatocelular correspondió a un solo caso de un paciente masculino de 14 años de edad, sin embargo no contamos con las características macroscópicas para realizar su análisis.

CONCLUSIONES.

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

Al revisar material con el que se cuenta en el Departamento de Patología del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el período 2000-2012, se encuentra concordancia entre la frecuencia, edad características macroscópicas, de los tumores hepáticos hallados en nuestra serie con lo reportado por otras series internacionales. Comprobando así nuestra hipótesis y se cumplen los objetivos planteados.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

Dra. Mari Flor Alejandro López

Fecha de inicio: 1 de Septiembre/ 2013

Fecha de término 30 de Junio 2014

Fecha de inicio: 1 de Septiembre de 2013 (Mes 1)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Formulación de la pregunta de investigación	X								
Elaboración del proyecto de antetesis	X								
Entrega del proyecto de antetesis		X							
Presentación del proyecto de antetesis			X						
Corrección de la metodología			X						
Inclusión y revisión de casos material histopatológico y expedientes clínicos		X	X	X	X	X			
Realización de estudios complementarios						X	X		
Análisis de los resultados							X	X	X
Presentación de resultados							X		
Elaboración de manuscrito								X	
Entrega en para Diplomación oportuna									X

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

Por las características para establecer la frecuencia de los tumores hepáticos (recabadas de las hojas de los reportes histopatológicos), dando como válido la totalidad de los diagnósticos. En los que en ocasiones no se realizó un panel de Inmunohistoquímica completo, debido al año el diagnóstico por lo tanto podría variar el diagnóstico definitivo conforme a las clasificaciones actuales.

No contamos con biología molecular para estos tumores que pueda ampliar las características en el diagnóstico y en ocasiones pronosticas, estas limitantes sirven de inquietud para la realización de estudios posteriores con estos recursos.

REFERENCIAS

1. Stocker, J. et al. (2011). Pediatric Pathology (3ra Ed.) Philadelphia: Lippincott Williams A Wilkins.

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

2. López-Terrada, D. et al. (2014). Pediatric liver tumors classification. *Modern Pathology*, 27, pp 472–491.
3. Mejía-Aranguré, JM., Beutelspacher-Vázquez O., Juárez-Ocaña, S., Vázquez-Langle, J., Martínez-García, MC. & Fajardo-Gutiérrez, A., (2002, Marzo- Abril). Tendencia de la incidencia de los tumores hepáticos en la infancia. *Salud Pública de México*, 44, (2).
4. Edmondson, HA. (1956). Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of liver in infancy and childhood. *Am J Dis Child*, 91, pp 168- 86.
5. Stringer, MD. & Alizai, NK. (2005). Mesenchymal hamartoma of the liver: a systematic review. *Journal of Pediatric Surgery*, 40, 1681–1690.
6. Meyers, RL. (2007). Tumors of the liver in children. Review. *Surgical Oncology*, 16, pp 195–203.
7. Makin, E. & Davenport, M. (2010). Fetal and neonatal liver tumors. *Early Human Development*, 86, pp 637–642.
8. Siddiqui, MA. & McKenna, BJ. (2007). Hepatic Mesenchymal Hamartoma. *Arch Pathol Lab Med*, 130, pp1567–1569
9. Bhargava, P., & Iyer, RS. (2013). Radiologic-Pathologic Correlation of Uncommon Mesenchymal Liver Tumors. *Curr Probl Diagn Radiol*, 42, pp 183–190.
10. Begueret, H., Trouette, H., Vielh, P. et al. (2001). Hepatic undifferentiated embryonal sarcoma: malignant evolution of mesenchymal hamartoma? Study of one case with immuno-histochemical and flow cytometric emphasis. *J Hepatol*, 34, pp 178–179.
11. Kuroda, T., Kumagai, M. (2011). Critical infantile hepatic hemangioma: results of a nationwide survey by the Japanese Infantile Hepatic Hemangioma Study Group. *Journal of Pediatric Surgery*, 46, pp 2239–2243.
12. Leal, N., López Santamaría, M. & Gámez, M. (2004). Hemangioendotelioma multifocal hepático infantil ¿Es siempre un tumor benigno? *Cir Pediatr*, 17, pp 8-11.
13. Dinand, V. & Yadav, SP. (2012). Hepatic Hemangioendothelioma in an Infant With Severe Congenital Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 34, pp 298–300.
14. Pan, F., Xu, M. & Wang, W. (2013). Infantile Hepatic Hemangioendothelioma in Comparison with Hepatoblastoma in Children: Clinical and Ultrasound Features. *Hepat Mon*. 13 (8), pp 111-103.
15. Selby, DM., Stocker, JT., Waclawiw, MA., Hitchcock, CL. & Ishak, KG. (1994, Julio) Infantile hemangioendothelioma of the liver. *Hepatology*, 20(1 Pt 1), pp 39-45.

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

16. Nishida, N., Nishimura, T. & Ito, T. (2004). Chromosomal instability and human hepatocarcinogenesis. *Histopathology Cellular and Molecular Biology*, 8, pp 897-909.
17. Dasgupta, MK. & Das, S. (2013). Symptomatic Infantile Hepatic Hemangioendothelioma Successfully Treated with Steroid. *Journal of Clinical Neonatology*, 2 (4), pp 186-189.
18. Serine, A. & Michelle, K. (2013). Propanolol as a first-line of treatment for diffuse Infantile hepatic Hemangioendotelioma. *Journal Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutritipn*, 53 (3), pp 17-20.
19. Rubinstein, JC. & Christison-Lagay, ER. (2014). Successful treatment of visceral infantile hemangioma of the omentum and mesentery with propranolol. *J Ped Surg Case Reports*, 2, pp 302-304.
20. Shien, TL. & Vivekanandan, MP. (2008). Malignant transformation of hepatic adenomas. *Modern Pathology*, 21, pp 491-497.
21. Alastair D. & Bernard, B. (2012) Portmann MacSween's Pathology of the Liver (6ta edición). *R Expertconsult Toronto*.
22. Honeyman, JN. & Michael, P. (2012, Agosto) La Quaglia, Malignant liver tumors. *Seminars in Pediatric Surgery*, 21 (3).
23. Semeraro, M. et al. (2013). Relapses in hepatoblastoma patients: Clinical characteristics and outcome – Experience of the International Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL). *European Journal of Cancer*, 49, pp 915-922.
24. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del hepatoblastoma; México: Secretaría de Salud; 2010.
25. Jeng, YM., Wu, MZ., Mao, TL., Chang, MH. & Hsu, HC. (2000) Somatic mutations of beta-catenin play a crucial role in the tumorigenesis of sporadic hepatoblastoma. *Cancer Lett*, 152, pp 45-51
26. Warmann, SW. et al. (2008, Enero) Bcl-2 Gene Silencing In Pediatric Liver Tumors. *Journal of Surgical Research*, 44 (1)
27. Kremer, N., Walther, AE. & Tiao, GM. (2014) Management of hepatoblastoma: an update. *Curr Opin Pediatr*, 26, pp 362-369.
28. Buckley, JD., Sather, H., Ruccione, K., et al. (1989) A case-control study of risk factors for hepatoblastoma: a report from the Children's Cancer Study Group. *Cancer*, 64, pp 169-176.
29. Ikeda, H., Hachitanda, Y., Tanimura, M., Maruyama, K., Koizumi, T. & Tsuchida, Y. (1998) Development of unfavorable hepatoblastoma in children of very low birth weight: results of a surgical and pathologic review. *Cancer*, 82, pp 1789-1796.

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

30. Musselman, J.R.B. et al. (2013) Maternal pregnancy events and exposures and risk of hepatoblastoma: A Children's Oncology Group (COG) study. *Cancer Epidemiology*, 37, pp 318–320.
31. De Lorisa, M., Brugieres, L., Zimmermann, A., Keeling, J., Brock, P., Maibach, R., Pritchard, J., Shafford, L., Zsiros, J., Czadzerna, P. & Perilongo, G. (2008) Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: The SIOPEL group experience. *European Journal of Cancer*, pp 545–550.
32. Roth, CG. & Mitchell, DG. (2013, Abril) Hepatocellular Carcinoma and Other Hepatic Malignancies: MR Imaging. *52* (4), pp 683-707.
33. Andrew, J., Murphy, M.D., Gregory, D. Ayers, M.S. et al. (2013 Junio) Imaging Analysis of Hepatoblastoma Resectability Across Neoadjuvant Chemotherapy. *J Pediatr Surg*, 48 (6), pp 1239–1248.
34. Elaine, S., Bruce, C. & Pawel, R. (2013, Julio-Agosto). Immunohistochemical Expression of Glypican-3 in Pediatric Tumors: An Analysis of 414 Cases. *Pediatric and Developmental Pathology*, 16 (4), pp. 272-277.
35. Ortega, JA., Douglass, EC., Feusner, JH., et al. (2000). Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol*, 18, pp 2665-2675.
36. Prokurat, A., Kluge, P., Kosciesza, A., Perek, D., Kappeler, A. & Zimmermann, A. (2002) Transitional Liver Cell Tumors (TLCT) in Older Children and Adolescents: A Novel Group of Aggressive Hepatic Tumors Expressing Beta-Catenin. *Med Pediatr Oncol*; 39, pp 510–518.
37. Guzmán de Peña, D. (2007) La exposición a la aflatoxina B1 en animales de laboratorio y su significado en la salud pública. *Salud Publica, Mex*, 49, pp 227-235.
38. Finegold, MJ. (2004) Hepatic tumors in childhood. In: Russo Ruchelli, P., ED. & Piccoli, D. *Pathology of Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*, New York, pp 300-346.
39. Leuschner, I., Schmidt, D., Harms, D., (1990). Undifferentiated sarcoma of the liver in childhood: morphology, flow cytometry, and literature review. *Hum Pathol*, 21 (1), pp 68-76.
40. Reshetnyak, MB., Kozakewich, HP., Perez-Atayde, AR. (1995). Hepatic adenoma in the pediatric age Group. Clinicopathological observations and assessment of cell proliferative activity. *AM J Surg Pathol*, 19 (10), pp 1181-1990.
41. Lack, EE., Schloo, BL., Azumi, N. et al (1991) Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver. Clinical and pathologic study of 16 cases con emphasis on inmunohistochemical features. *Am J Surg Pathol*, 15 (1), pp 1-16.

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

42. Atra, A. et al. (2007) Hepatocellular carcinoma, syncytial giant cell: a novel variant in children: a case report. *Annals of Diagnostic Pathology*, 11, pp 61-63.
43. Cámara De Diputados Del H. Congreso De La Unión Secretaría General Secretaría de Servicios Parlamentarios LEY GENERAL DE SALUD. Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984 TEXTO VIGENTE Última reforma publicada DOF 15-01-2014

CARACTERISTICAS MACROSCÓPICAS DE LOS HEPATOBLASTOMAS.

Caso	Pieza	Lateralidad	Focalidad	Eje mayor del tumor (cm)	Eje menor del tumor (cm)	Tumor en borde macro
-------------	--------------	--------------------	------------------	---------------------------------	---------------------------------	-----------------------------

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

1	Lobectomía derecha	Derecha	UNI	2	1	NO
2	Lóbulo izquierdo	Izquierda	UNI	8	6	NO
3	Resección lóbulo izquierdo(I al V y VIII)	Izquierda	UNI	6.5	6	NO
4	Lóbulo izquierdo	Izquierda	UNI	5	3.5	NO
5	Lobectomía derecha extendida	Derecha	UNI	6	2	NO
6	Lobectomía izquierda	Izquierda	Multi	11	3	NO
7	Lobectomía derecha	Derecha	UNI	8	5.5	NO
8	Lobectomía izquierda	Izquierda	UNI	6	2	NO
9	Resección de tumor	Izquierda	multi (2N)	6.2	0.5	NO
10	Lobectomía	Derecha	UNI	4	2	NO
11	Lobectomía derecha	Derecha	MULTI	5	3.5	NO
12	Lobulo derecho	Derecha	UNI	10	5	NO
13	Lobulo derecho	Derecha	UNI	5	3	NO
14	Lobulo izquierdo	Izquierda	UNI	4.2	3.5	NO
15	Lobulo izquierdo y cuña derecha	Ambos	MULTI	5	4	NO
16	Lobectomía hepática derecha	Derecha	UNI	5	2	NO
17	Tumor hepático y vesícula biliar	Derecha	UNI	10	6	NO
18	Lobectomía derecha	Derecha	UNI	6	4	NO
19	Lobulo derecho.	Derecha	UNI	7	5	NO
20	Lobulo hepatico izquierdo y biopsia en cuña de lobulo derecho		UNI	10	7	NO
21	Segmentos II y III	Izquierda	UNI	3.5	1.7	NO
22	Lobectomía derecha	Derecha	UNI	7	3	NO
23	Tumor hepatico derecho resección	Derecha	UNI	10	4	NO
24	Lobulo hepático izquierdo, implante derecho , vesícula, ganglio portal diafragma, trombo de vena porta	Izquierda	UNI	6.8	4.5	NO
25	Resección de tumor, ganglio de ileon y vesícula biliar	NR	UNI	5	3	NO
26	Tumor hepatico lobectomía	NR	UNI	6	3	NO
27	Segmentos II,III Y IV y ganglio de hilio, vesícula biliar, implante de serosa gastrica	Izquierda	MULTI	18	5	NO
28	Lóbulo hepático derecho, vesícula y ganglio de hilio	Derecha	UNI	9	6	NO
29	Hepatectomía parcial derecha	Derecha	UNI	10	1	NO
30	Lobectomía derecha	Derecha	UNI	6	3	NO
31	Lóbulo hepático derecho, vesícula y ganglio de hilio	Derecha	UNI	10	4	NO
32	Trans y resección de lateralidad no referida	Derecha	MULTI	10	6	NO
33	Tumor abdominal hepático	No ref	no ref	6	3	NO
34	Tumor hepático resección y vesícula biliar	Derecha	UNI	10	8	NO

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

35	Lóbulo hepático derecho	Derecha	UNI	12	3	NO
36	Lóbulo hepático derecho, vesícula biliar	Derecha	UNI	13	4	NO
37	Lobulo derecho	Derecha	UNI	10cm	3	NO
38	Lóbulo hepático derecho, vesícula biliar	Derecha	UNI	9	7	NO
39	segmento de hígado	Derecha	UNI	3	1	NO
40	Hígado resección	Izquierda	UNI	7	6	NO
41	Lóbulo hepático derecho	Derecha	UNI	10	6	NO
42	Hígado resección	Derecha	UNI	7	5	NO
43	Hígado resección (tumor recidivante)	NR	UNI	14	10	SI
44	Lóbulo Hepático izquierdo resección	Izquierda	UNI	15	8	NO
45	Lobectomía derecha	Derecha	UNI	12	10	NO
46	Lobulo hepático izquierdo	Izquierda	UNI	5.5	3	NO
47	segmentos I,II,IV,V	Izquierda	UNI	7	4	NO
48	Segmento IV	Izquierda	uni	4	3	NO
49	Lobulo hepatico segmentos VI y VII	Derecha	UNI	10	5.5	NO
50	Lóbulo hepático derecho, vesícula y ganglio de hilio	Derecha	UNI	11	6	NO
51	Lobulo hepático derecho	Derecha	UNI	7.5	6.6	NO
52	lobectomía hepática	NR	UNI	6	5	NR
53	Lóbulo hepático izquierdo	Izquierda	UNI	NR		NO
54	Tumor hepático	Izquierda	UNI	13	9	NR
55	Tumor hepático	NR	UNI	4.5	3.3	NR
56	Lóbulo hepático izquierdo	Izquierda	UNI	9	4.5	NR
57	Lobectomia	NR	MULTI	5	0.5	NR
58	Lobulo hepatico derecho	Derecha	UNI	4.5	4	NO
49	Tumorectomía	Central	UNI	NR	NR	NR
60	Lobectomía derecha	Derecha	MULTI	1.5	0.5	NR
61	Lobectomía hepática derecha	Derecha	UNI	7	5	NR
62	Tumor hepatico de lobulo caudado lobectomía	Derecho	MULTI	3.5	1.5	NR
63	Lobectomía hepática derecha	Derecho	MULTI	6	1	NR
64	Lobectomía hepática derecha	derecho	UNI	9.5	4.5	NO
65	Tumor hepatico resección	Derecho	MULTI	7	1.5	NO
66	Lobectomía hepática derecha	Derecho	UNI	7.5	4	NO
67	Lobectomía hepática derecha	Derecho	UNI	5.6	5	NO
68	Lobectomía hepática derecha	Derecha	UNI	7	5	NO
69	Lobectomía hepática izquierda	Izquierda	MULTI	7.5	1.5	NR
70	Lobulo hepatico izquierdo	Izquierda	UNI	3.5	2	NR
71	Lobulo hepatico derecho	Derecho	MULTI	4	2	NR
72	Tumor hepatico resección	Derecho	MULTI	3	1	NR

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

73	Lobulo hepatico derecho	Derecho	UNI	4	2.5	NO
74	Lobulo hepático derecho	Derecha	UNI	12	10	NO
75	Tumor hepatico resección	NR	UNI	15	5	NR
76	Hepatectomia parcial	NR	UNI	12	6	NR

CARACTERISTICAS MACROSCÓPICAS DE LOS HEPATOCARCINOMA

Caso	Pieza	Lateralidad	Focalidad	Eje mayor del tumor (cm)	Eje menor del tumor (cm)	Tumor en Borde macro
1	Hepatectomia parcial	NR	UNI	12 cm	8 cm	NO
2	segmentos II-III	IZQUIERDA	UNI	5 cm	4 cm	NO
3	Lobectomía derecha	DERECHA	MULTI	5 cm	0.2 cm	NO REFERIDO
4	Lobectomia derecha	DERECHA	UNI	5 CM	5 CM	SI
5	Lobectomia derecha	DERECHA	UNI	8 CM	6.5 CM	NO REFERIDO

CARACTERISTICAS MACROSCÓPICAS DE HAMARTOMA MESENQUIMATOSO

Caso	Pieza	Lateralidad	Focalidad	Eje mayor del tumor cm	Eje menor del tumor cm	Tumor en borde
1	Hemihepatectomía	Izquierda	No	8	NR	NR
2	Bx hepática en cuña	Derecho	NR	1.5	NR	NR
3	Tumor	Derecho	UNI	11	9	NO
4	Tumor	NR	NR	15	3	NR
5	Resección	NR	Multifocal	13	9	NR
6	Resección	NR	NR	12	NR	NR
7	Tumor	Derecho	NR	5.5		NO
8	Bx hepática	Derecho	NR	1.5	NR	NR
9	Tumor hepático	Izquierdo	NR	12	10	SI
10	Lobectomía	Derecho	NR	18	12	NO
11	Lobectomía	Derecho	NR	14	NR	NO
12	Resección central	NR	Multifocal	11	5	NO
13	Resección	NR	NR	20	19	NO

CARACTERISTICAS MACROSCÓPICAS DE SARCOMA INDIFERENCIADO

Caso	Pieza	Lateralidad	Focalidad	Eje mayor del tumor (cm)	Eje menor del tumor (cm)	Tumor en Borde macro
1	Hepatectomia parcial	NR	UNI	11 CM	8 CM	SI
2	Tumorectomia	NR	UNI	3.5 CM	1.2 CM	SI
3	Tumorectomia	DERECHO	UNI	18 CM	4.0 CM	NO

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

4	Loobectomia derecha	DERECHO	UNI	5 CM	1.5 CM	SI
5	Revision de laminillas	DERECHO	NR	NR	NR	NR
6	Hepatectomia parcial	NR	NR	12 CM	14 CM	NO
7	Lobectomia derecha	DERECHA	UNI	19.5 CM	NO REFERIDA	NO REFERIDO
8	Hepatectomia derecha	DERECHA	UNI	20 CM	NO REFERIDA	NO REFERIDO

CARACTERISTICAS MACROSCÓPICAS DE HEMANGIOENDOTELIOMA

Caso	Pieza	Lateralidad	Focalidad	Eje mayor del tumor (cm)	Eje menor del tumor (cm)	Tumor en Borde macro
1	CUÑA	DERECHA	UNI	3 CM	2 CM	SI
2	RL	NR	NR	NR	NR	NR
3	CUÑA	DERECHA	UNI	1 CM	1 CM	NO
5	CUÑA	DERECHA	UNI	2.5 CM	1 CM	SI
6	RL	DERECHA	UNI	NR	NR	NR
7	LOBULO DERECHO	DERECHA	UNI	3.0 CM	1 CM	SI
8	LOBULO DERECHO	DERECHA	UNI	7.5 CM	5 CM	NO
9	SEGMENTOS VII Y VIII	NO REFERIDA	UNI	4.0 CM	4 CM	NO
10	LOBULO IZQUIERDO	IZQUIERDO	UNI	2.3 CM	2.3 CM	NO
11	LOBULO IZQUIERDO	IZQUIERDO	UNI	2.5 CM	2.0 CM	NO
12	LOBULO DERECHO	DERECHA	MULTIFOCAL	13 CM	8.0 CM	NR

CARACTERISTICAS MACROSCÓPICAS DEL TUMOR DE CÉLULAS TRANSICIONALES

Caso	Pieza	Lateralidad	Focalidad	Eje mayor del tumor	Eje menor del tumor	Tumor en borde
1	Lobectomía	Derecha	unifocal	10	8	no
2	Lobectomía	Derecha	unifocal	1.5	0.7	no
3	Lobectomía	Derecha	unifocal	3	2.5	no
4	Biopsia	N/E	N/V	N/V	N/V	N/V
5	L Revisión	N/E	N/V	N/V	N/V	N/V
6	Lobectomía	Derecha	multifocal	6	4	si

CARACTERISTICAS MACROSCÓPICAS DEL TUMOR MIOFIBROBLÁSTICO

Caso	Pieza	Lateralidad	Focalidad	Eje mayor del tumor	Eje menor del tumor	Tumor en borde
1	Lobectomía	Derecha	multifocal	N/V	N/V	no
2	Biopsia	N/E	N/V	N/V	N/V	N/V
3	Segmento	N/E	multifocal	1	1	si
4	Biopsia	N/E	N/V	N/V	N/V	N/V
5	Segmento	N/E	unifocal	6	N/V	no

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

6	Lobectomía	Derecha	unifocal	5	5	no
---	------------	---------	----------	---	---	----

CARACTERISTICAS MACROSCÓPICAS DE HIPERPLASIA NODULAR

Caso	Pieza	Lateralidad	Focalidad	Eje mayor del tumor	Eje menor del tumor	Tumor en borde
1	Lobectomía	Derecha	unifocal	5	5	no
2	Biopsia	N/E	unifocal	6	N/V	no
3	L Revisión	N/E	N/V	N/V	N/V	N/V
4	Lobectomía	Derecha	multifocal	10	9	no

CARACTERISTICAS MACROSCÓPICAS DE ADENOMA HEPATOCELULAR

Caso	Pieza	Lateralidad	Focalidad	Eje mayor del tumor	Eje menor del tumor	Tumor en borde
5	L Revisión	N/E	N/V	N/V	N/V	N/V



FORMATO PARA CAPTACIÓN E INFORME DE LOS TUMORES HEPÁTICOS EN EL DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA DEL HIM.

Consigne los datos clínicos del paciente con la mayor certeza posible por favor.

Frecuencia de los tumores hepáticos en el HIMFG en el periodo 2000-2012.

NOMBRE DEL PACIENTE _____ NÚMERO DE REGISTRO _____

EDAD _____

INICIO DE PADECIMIENTO (BREVE HISTORIA DE PRESENTACIÓN) _____

NIVELES DE ALFA FETOPROTEINA _____

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (SI /NO)

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLOGICO PREVIO (PACIENTES CON DIAGNÓSTICO EXTRA HIM)

LATERALIDAD DEL TUMOR: DERECHO _____ IZQUIERDO _____ NO
ESPECIFICADO _____

ESPECIFIQUE PIEZA: BIOPSIA _____ RESECCIÓN _____ (SEGMENTOS)

MEDICO QUE REMITE LA PIEZA Y MEDICO TRATANTE: _____

Para ser llenado por el patólogo.

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Pieza _____ Tamaño _____ Peso _____ Bordes de sección _____ -

Tumor _____ (uní o multifocal) Tamaño _____

Descripción macro (libre consigne características específicas como color necrosis)

DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA.

Tipo histológico _____

Necrosis _____

Bordes quirúrgicos _____

Permeación a venas portales _____

Metástasis a distancia (ganglios vesícula en caso de haberse recibido con el tumor)

PATOLOGO _____