



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO
GONZÁLEZ GARZA

CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS DE
LOS TUMORES HEPÁTICOS PRIMARIOS
EPITELIALES MALIGNOS PEDIÁTRICOS DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA DEL
AÑO 2013 AL 2023

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN:
PATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. RUBI LEAL LAM

ASESORAS DE TESIS:

DRA. ELSA ACOSTA JIMÉNEZ

DRA. EDNA ZORAIDA ROJAS CURIEL

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE

DRA. ERIKA DANIELA ROMERO MEZA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX., 2025.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS DE LOS TUMORES HEPÁTICOS
PRIMARIOS EPITELIALES MALIGNOS PEDIÁTRICOS DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL LA RAZA DEL AÑO 2013 AL 2023**

HOJA DE AUTORIZACIÓN



DRA. MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD DE LA
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DRA. ELSA ACOSTA JIMÉNEZ
PROFESOR Y TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIDAD EN PATOLOGÍA
PEDIÁTRICA
DIRECTORA DE TESIS
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA",
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DRA. RUBI LEAL LAM
MÉDICO RESIDENTE DE LA SUBESPECIALIDAD DE PATOLOGÍA PEDIÁTRICA
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA",
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

NÚMERO DE REGISTRO: R-2023-3501-169



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3501**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **17 CI 09 002 047**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 033 2017121**

FECHA **Viernes, 29 de septiembre de 2023**

Doctor (a) Elsa Acosta Jiménez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Características clinicopatológicas de los tumores hepáticos primarios epiteliales malignos pediátricos del Centro Médico Nacional La Raza del año 2013 al 2023** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3501-169

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) ANDRES GARCIA RINCON
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3501

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

ABREVIATURAS	5
RESUMEN.....	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN.....	8
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIÓN.....	34
ANEXOS	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36

ABREVIATURAS

Organización Mundial de la Salud: OMS

Hepatoblastoma: HB

Carcinoma hepatocelular: CHC

Neoplasia hepatocelular sin otra especificación: NHC NOS

Neoplasia maligna hepatocelular NOS: HEMNOS (por sus siglas en inglés)

Clasificación del Consenso Internacional de Tumores Hepáticos Pediátricos:
ICCPLT (por sus siglas en inglés)

Tumor de células hepáticas transicionales: TCHT

Virus de Hepatitis B: VHB

Alfafetoproteína: AFP

Tomografía computarizada: TC

Resonancia magnética: RM

Expediente clínico electrónico: ECE

Colaboración Internacional de Tumores Hepáticos Pediátricos: CHIC (por sus siglas en inglés)

RESUMEN

“Características clinicopatológicas de los tumores hepáticos primarios epiteliales malignos pediátricos del Centro Médico Nacional La Raza del año 2013 al 2023”

OBJETIVO: Los tumores primarios del hígado de la edad pediátrica son poco comunes. Su baja frecuencia y falta de consenso a nivel internacional en cuanto a su clasificación, resulta en un reto diagnóstico para los patólogos por lo que este estudio pretende describir las características clinicopatológicas de los tumores hepáticos primarios epiteliales malignos pediátricos del Centro Médico Nacional La Raza del año 2013 al 2023.

MATERIAL Y MÉTODOS: Fue un estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo de reportes histopatológicos emitidos en el departamento de Anatomía Patológica durante los años 2013 a 2023, con diagnósticos de neoplasias hepáticas primarias en pacientes derechohabientes del IMSS de 0 a 18 años, se revisó por pares la información clínica de los pacientes y las laminillas. Para el análisis estadístico se realizó estadística descriptiva e inferencial, los datos fueron presentados en gráficas y tablas.

RESULTADOS: Durante el periodo de estudio se registraron 230,400 estudios histopatológicos departamento de Anatomía Patológica, se encontraron 60 estudios entre estudios transoperatorios, biopsias incisionales y resecciones parciales correspondientes a 47 pacientes pediátricos con diagnósticos de hepatoblastoma, neoplasia hepatocelular sin otra especificación y hepatocarcinoma, que correspondieron al 0.02% del material quirúrgico recibido.

CONCLUSIÓN: El Hepatoblastoma con componente embrionario es el tumor hepático primario epitelial maligno pediátricos más común en el Centro Médico Nacional La Raza. La mediana de edad de presentación fue de 2 años. El estadio PRETEXT de los tumores hepáticos diagnosticados más frecuente fue el estadio III.

PALABRAS CLAVE: Tumor hepático, pediatría, hepatoblastoma, neoplasia hepatocelular sin otra especificación, hepatocarcinoma.

ABSTRACT

“Clinicopathological characteristics of primary pediatric malignant epithelial liver tumors at the La Raza National Medical Center from 2013 to 2023”

OBJECTIVE: Primary liver tumors in pediatric age are rare. Its low frequency and lack of international consensus regarding its classification results in a diagnostic challenge for pathologists, which is why this study aims to describe the clinicopathological characteristics of primary pediatric malignant epithelial liver tumors at the La Raza National Medical Center from year 2013 to 2023.

MATERIAL AND METHODS: It was an observational, cross-sectional, descriptive and retrospective study of histopathological reports issued in the Department of Pathological Anatomy during the years 2013 to 2023, with diagnoses of primary liver neoplasms in IMSS eligible patients aged 0 to 18 years. Clinical information of the patients and the slides were peer reviewed. For the statistical analysis, descriptive and inferential statistics were carried out, the data were presented in graphs and tables.

RESULTS: During the study period, 230,400 histopathological studies were registered in the Department of Anatomical Pathology, 60 studies were found including intraoperative studies, incisional biopsies and partial resections corresponding to 47 pediatric patients with diagnoses of hepatoblastoma, hepatocellular neoplasia without other specification and hepatocellular carcinoma, which corresponded to 0.02% of the surgical material received.

CONCLUSION: Hepatoblastoma with embryonic component is the most common primary pediatric malignant epithelial liver tumor at the La Raza National Medical Center. The median age at presentation was 2 years. The PRETEXT stage of the most frequently diagnosed liver tumors was stage III.

KEYWORDS: Liver tumor, pediatrics, hepatoblastoma, hepatocellular neoplasia without other specification, hepatocellular carcinoma.

INTRODUCCIÓN

Los tumores primarios del hígado de la edad pediátrica son poco comunes, ya que constituyen menos del 1% de las neoplasias sólidas en este grupo¹. A diferencia de los adultos, alrededor de dos tercios de estos son malignos² y presentan una gran heterogeneidad tumoral³. Su baja frecuencia y falta de consenso a nivel internacional en cuanto a su clasificación, resulta en un reto diagnóstico para los patólogos en todo el mundo⁴.

De acuerdo a la 5ª edición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los tumores hepáticos pediátricos se clasifican, de acuerdo a la célula de origen, en epiteliales y mesenquimales (ver **Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación de los tumores hepáticos pediátricos de la OMS 2022.

Tumores epiteliales	Hepatoblastoma
	Variante fibrolamelar de carcinoma hepatocelular
	Carcinoma hepatocelular pediátrico
Tumores mesenquimales únicos al hígado	Hamartoma mesenquimal
	Tumor calcificante en nidos epitelial-estromal
	Sarcoma embrionario del hígado
	Hemangioma congénito hepático
	Hemangioma infantil hepático

Una gran diferencia en cuanto a la clasificación de los tumores hepáticos de la OMS, es la de la existencia de la categoría provisional más agresiva y con peor pronóstico creada en el 2014 por el Consenso Internacional de Tumores Hepáticos Pediátricos (ICCPLT, por sus siglas en inglés) (ver **Tabla 2**) denominada Neoplasia hepatocelular no especificada de otra manera/sin otra especificación (NHC NOS, por sus siglas en inglés), donde se agrupan aquellos tumores hepatocelulares de difícil clasificación por sus características histológicas y biológicas intermedias entre el HB y el CHC. Esta entidad también ha sido denominada HB con características de CHC, Tumor de células hepáticas transicionales (TCHT) y Neoplasia maligna hepatocelular NOS (HEMNOS, por sus siglas en inglés); estudios como el de Cho

et al. representan un esfuerzo de establecer criterios diagnósticos para este tumor que sean reproducibles a nivel mundial.^{3,4}

Tabla 2. Clasificación de los tumores hepáticos epiteliales pediátricos del ICCPLT del 2014

Tumores epiteliales	Hepatocelulares	Condiciones benignas y tipo tumorales	Adenoma hepatocelular
		Lesiones premalignas	Hiperplasia nodular focal Nódulo macroregenerativo
		Malignos	Nódulos displásicos Hepatoblastoma Carcinoma hepatocelular Neoplasia hepatocelular NOS

La mayoría de los tumores hepáticos aparecen de manera esporádica, sin embargo, se han encontrado casos asociados a síndromes familiares, trastornos metabólicos, infecciones y otras condiciones predisponentes⁵. Por ejemplo, en áreas endémicas del Virus de Hepatitis B (VHB), gran mayoría de casos de CHC son secundarios a la infección adquirida por vía perinatal, a diferencia de zonas no endémicas en donde otras causas de origen metabólico son más comunes (tirosinemia, síndrome de Alagille, etc.)⁶. La prevalencia del CHC incrementa con la edad del paciente en un contexto de hepatitis crónica⁷.

Aproximadamente dos tercios de los tumores malignos hepáticos en infantes y niños pequeños corresponden al HB, con una incidencia de 0.9 a 1 caso por millón⁸; la edad de presentación se encuentra entre los 6 meses y los 3 años, el 90% de estos se diagnostican antes de los 5 años y se ha observado una relación entre la prematuridad y el desarrollo de esta neoplasia.

El CHC es un tumor más raro, pero más frecuente en niños mayores y adolescentes de sexo masculino; solo el 13% se presenta en menores de 5 años y, al igual que en los adultos, la hepatitis B y C se asocian a la aparición de este carcinoma, no así la variante fibrolamelar.^{9,10}

La NHC NOS se trata de una entidad relativamente nueva con características morfológicas complejas e intermedias entre HB y CHC, que incluyen "patrón de crecimiento difuso, poco estroma, ausencia de componente mesenquimatosos, falta de arquitectura sinusoidal, tamaño celular semejante a un hepatocito normal o a una célula de hepatocarcinoma, células gigantes sinciciales multinucleadas y transformación acinar en la periferia de la neoplasia" (Peralta Velázquez V. (2013). Caracterización anatomoclínica del tumor hepático transicional (THT). Reporte de 4 casos y revisión de la literatura. Tesis UNAM, p.10) ¹¹. Permanece como un reto diagnóstico debido a su rareza y limitado conocimiento acerca de ella, incluyendo su epidemiología.¹⁰

El cuadro clínico típico de un niño con una neoplasia hepática es el de distensión abdominal o un tumor abdominal palpable en el cuadrante superior derecho, asociados a pérdida de peso, anorexia, náusea, vómito y/o dolor abdominal difuso; puede haber ictericia, caquexia, fiebre y cólico biliar en casos avanzados por obstrucción de los conductos biliares mayores por el tumor^{9,12,13,14,15}.

Hasta en el 70% de los casos se encuentra anemia en los análisis de laboratorio, acompañados en el 50% de estos por trombocitosis secundaria a la producción de trombopoyetina por las células tumorales¹⁴. Al momento del inicio de los síntomas, se encuentra una elevación sérica de alfafetoproteína (AFP) en una gran cantidad de pacientes, sin embargo, esto no debe tomarse como único parámetro diagnóstico del HB o del CHC y se recomienda hacer el diagnóstico diferencial con otros tumores que presentan elevación de la AFP, así como tomar en cuenta que, en la presencia de un tumor hepatocelular agresivo con AFP sérica elevada, debe sospecharse en la entidad provisional de NHC NOS.^{5,15}

El estándar de oro para el diagnóstico de las neoplasias hepáticas es el estudio histopatológico a través de la examinación macroscópica y microscópica, apoyada del estudio de inmunohistoquímica, molecular, radiológico, bioquímico y la historia clínica. En los casos en que la resección quirúrgica no puede realizarse de primera instancia, puede llevarse a cabo la evaluación histopatológica a través de una biopsia percutánea por aguja de corte (con 4 a 6 cilindros de tejido) y posteriormente

con la examinación de la pieza quirúrgica. En ciertas ocasiones puede utilizarse la biopsia por aspiración con aguja fina, sin embargo, no suele aportar material suficiente para el diagnóstico.^{16,17,18,19}

En la **Tabla 3** se resumen las características clínico-patológicas principales del HB, CHC y NHC NOS.

Tabla 3. Características clínico-patológicas principales de las neoplasias hepáticas pediátrica²⁰

Característica	HB	NHC NOS	CHC
Macroscopía	Único o multinodular Bien delimitado Superficie café Necrosis y hemorragia pueden estar presentes	Características intermedias	Solitario o nódulo dominante con satelitosis Fondo cirrótico Bien circunscrito, amarillo a verde Necrosis y hemorragia comunes
Citología	Población mixta de células: <i>Fetal:</i> células pequeñas, poligonales, citoplasma claro/eosinófilo <i>Embrionario:</i> escaso citoplasma, hiper cromático, núcleo angulado, rosetas frecuentes	Variable: tumores con citología monótona con índice N:C alto Tumores coexisten con citología tipo HB (sin características embrionarias/fetales definitivas) y variables células pleomórficas tipo CHC	Usualmente pleomórficas (a menos que sea bien diferenciado). Núcleos grandes con nucleolo magenta e inclusiones intranucleares, glóbulos citoplásmicos.
Patrón	Trabecular: ocasionales áreas macrotrabeculares (hasta 5 células de grosor)	Láminas, macrotrabecular	Macrotrabecular (15-20 células de grosor). Posibles laminaciones. Necrosis frecuente.
Fondo hepático	Normal	Normal	Normal o cirrótico
Edad	0-8 años	Usualmente >8 años	Usualmente segunda década, raro en niños de 2-10 años.
AFP	Elevada >100 ng/dl	Variable, usualmente muy alta	Elevada o normal
IHQ			
-Bcatenina (n)	HB fetal: focal+ Fetal/embrionario 3+	1-2+, rara vez negativo 2-3+ parcheado	Usualmente negativo, posiblemente nuclear
-GS (c)	HB Fetal 3+ HB embrionario 1-3+		Variable: débil a positivo
-Glypican3 (c)	1-3+	1-2+ parcheado	1-2+ parcheado
-MOC3 (m)	1-3+	1-3+	1-2+
-PROX1 (n)	2-3+	1-2+	-
-SALL4 (n)	3+	1-2+	Usualmente -
Molecular	90% mutación CTNNB1	CTNNB1+ TERT	Ocasional CTNNB1, TERT+, p53+, otras

AFP: alfafetoproteína, GC: glutamina sintetasa, HB: hepatoblastoma, CHC: carcinoma hepatocelular, NHC NOS: neoplasia hepatocelular sin otra especificación, N:C: núcleo: citoplasma, (n): nuclear, (c): citoplasmática, (m): membranar, 1+: tinción focal intensa hasta en 10% de las células, 2+: tinción en 10-50% de células con intensidad moderada, 3+: tinción en mayoría de células (>50%) con tinción intensa.

En nuestro medio existen pocos trabajos de investigación de Anatomía Patológica acerca de los tumores hepáticos pediátricos que tomen en consideración la clasificación del ICCPLT, lo que conlleva repercusión directa en el tratamiento y pronóstico de los pacientes. En México se ha tratado de establecer la tasa de incidencia de los tumores hepáticos en niños, la cual está estandarizada en el 5.12, sin embargo, únicamente se consideraron dos hospitales de concentración en el periodo de 1982 a 1999 y en el último registro de Cáncer en Niños y Adolescentes en México del 2019 no se refiere una cifra concreta, por lo que nuestro trabajo puede aportar datos epidemiológicos significativos, aunado a que a nivel internacional no ha sido posible alcanzar un consenso para su clasificación que sea ampliamente aceptado y reproducible entre patólogos, para el diagnóstico y clasificación histopatológica de la práctica diaria, se emplean las definiciones de la OMS (antes del 2019 se utilizaban otras, ya en desuso), sin embargo, suele pasarse de largo la clasificación del ICCPLT, que es la más completa y aceptada a nivel internacional por los grupos oncológicos de pediatría; al utilizarla, es posible que puedan determinarse más certeramente las características clinicopatológicas de estas neoplasias, resultando en un tratamiento mejor dirigido y en una mejora del pronóstico de los pacientes. Siendo el CMNR un hospital de concentración, los datos también apoyarían con la epidemiología del cáncer en edad pediátrica nacional. Hasta el momento los datos reportados en la literatura mexicana son escasos; una tesis del 2013 estudió los tumores hepáticos enfatizando solo el tumor de tipo transicional, mientras que nuestro trabajo incluye todos los tumores epiteliales malignos, por lo que la finalidad de este estudio fue conocer las características clinicopatológicas de los tumores hepáticos primarios epiteliales malignos pediátricos del Centro Médico Nacional La Raza del año 2013 al 2023. Se determinó el tumor hepático primario epitelial maligno pediátrico más frecuente, la edad de presentación, las características macroscópicas y microscópicas de los tumores hepáticos pediátricos utilizando la clasificación con del ICCPLT en el CMNR; además se determinó el estadio PRETEXT de los tumores hepáticos diagnosticados en nuestro centro.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en la unidad de Patología Quirúrgica Pediátrica perteneciente al Servicio de Anatomía Patológica del Centro Médico Nacional la Raza, fue un estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo en una cohorte histórica de material histopatológico de pacientes con tumores hepáticos malignos primarios intervenidos quirúrgicamente de hepatectomía y/o con toma de biopsia diagnóstica, durante los años 2013 a 2023, se recabaron los datos del expediente clínico (ECE) como edad, sexo, antecedentes personales patológicos, manifestaciones clínicas, tratamientos recibidos, del sistema digital HisWeb de Radiodiagnóstico e imagen se revisaron estudios de imagen para determinar las metástasis y extensión de la enfermedad, además los reportes histopatológicos fueron captados de la plataforma digital HisWeb correspondiente al servicio de Anatomía Patológica. Con los reportes histopatológicos se procedió a seleccionar todos los especímenes correspondientes a biopsias y quirúrgicos de tumores hepáticos malignos primarios, se excluyó del estudio los casos sin bloques de parafina ni laminillas. Se analizaron los siguientes datos:

1) **Características macroscópicas** (localización, tamaño, extensión e infiltración), cuando correspondieron a hepatectomías, se obtuvieron del sistema digital HisWeb de Anatomía Patológica las características macroscópicas (localización, tamaño, extensión e infiltración) de cada uno de los casos y donde solo existía biopsia se obtuvo de los estudios tomográficos de la plataforma digital HisWeb Radiodiagnóstico e imagen, posterior a ello se determinó el estadio PRETEXT de cada uno de los pacientes con tumores hepáticos.

2) **Características microscópicas**, se utilizó el **Consenso internacional de Tumores Hepáticos Pediátricos** (2014) (véase **Imagen 1, Anexo 1**), para la clasificación histopatológica de cada uno de los tumores, se realizaron nuevas laminillas histológicas de todos aquellos casos en los que no hubo material o que se encontró en mal estado, únicamente se utilizó la tinción rutinaria de Hematoxilina & Eosina, el material fue revisado por pares, para el análisis de cada caso se utilizó el microscopio LEICA DM 500 con objetivos 4x, 10x y 63x, se utilizó la cámara LEICA

ICC50HD y se tomó fotografías de cada uno de los casos con las ampliaciones correspondientes a cada uno de los objetivos antes señalados. Se diseñó una base de datos en Excel, se obtuvieron medidas de tendencia central, se estimó χ^2 con un nivel de significancia del 5%. Se utilizó el programa de SPSS para Windows en su última versión.

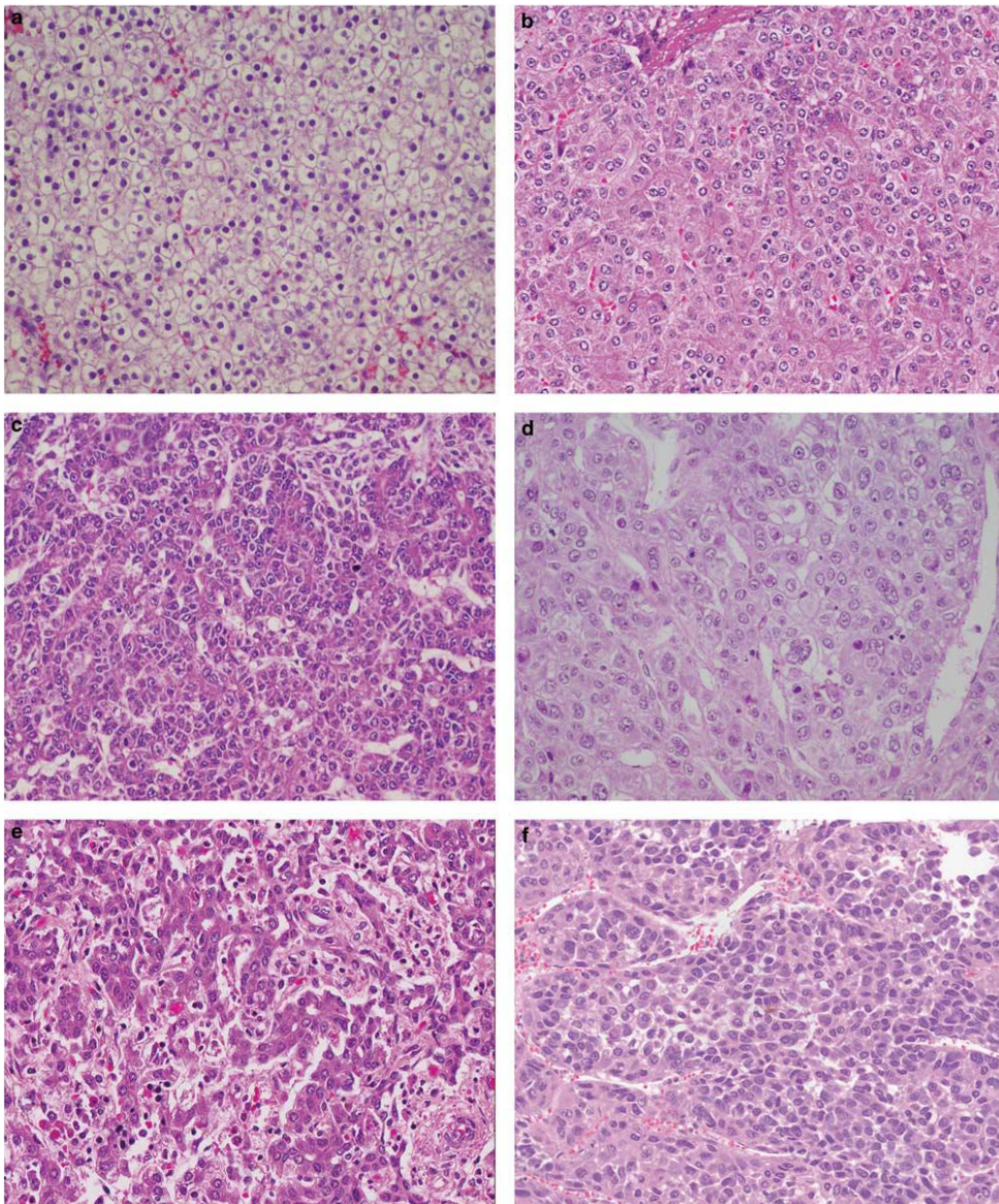


Imagen 1. (a) Hepatoblastoma fetal bien diferenciado; (b) patrón fetal apiñado (mitóticamente activo); (c) hepatoblastoma embrionario; (d) hepatoblastoma pleomórfico; (e) diferenciación colangioblástica; y (f) patrón macrotrabecular. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium Modern Pathology (2014) 27, 472–491

RESULTADOS

Se encontraron 60 estudios de pacientes pediátricos con reporte de tumor maligno primario epitelial, de los cuales el 11.6% (7) corresponden a estudios transoperatorios, el 41.6% (25) a biopsias hepáticas y en 46.6% restante (28) a hepatectomías parciales; en este sentido, cabe resaltar que algunos pacientes presentan más de un tipo de estudio a la vez como parte de su atención médica para el diagnóstico oportuno de tumor maligno hepático primario.

En cuanto a las características clínicas y socio-demográficas de los casos analizados, el 63.8% (30) de los pacientes fueron varones y el 36.1% restante (17) mujeres. La mediana de edad fue de 2 (1 - 4) años con una edad mínima reportada de 4 meses y máxima de 16 años. Los niveles de alfafetoproteína al momento de la detección oscilaron entre 7.9 ng/ml y 2'374,970 ng/ml, con una mediana de 60,500 ng/ml (18,300 – 219,779) ng/ml.

Se identificó una mortalidad de 12.8% (6). El estadio clínico PRETEXT más frecuentemente reportado fue el PRETEXT III con una frecuencia de 42.6% (20). Del total de casos analizados se detectó que el 57.5% (27) de los pacientes recibió tratamiento a base de quimioterapia previo al tratamiento quirúrgico. Así mismo, se identificó la presencia de algún trastorno genético asociado en el 5.1% de la población de estudio (ver **Tabla 4**).

Tabla 4. Características clínicas, demográficas y de atención de pacientes con tumores hepáticos primarios epiteliales malignos en población pediátrica

	<i>Mediana</i>	<i>Intervalos intercuartiles</i>
Edad (años)	2	(1– 4)
Alfafetoproteína (ng/ml)	60,500	18,300 – 219,779
	<i>N (47)</i>	<i>Porcentaje</i>
<u><i>Género</i></u>		
Hombre	30	63.8%
Mujer	17	36.2%
<u><i>Tipo de procedimiento</i></u>		
Hepatectomía parcial	27	57.4%

Biopsia Hepática	16	34.1%
Transoperatorio	4	8.5%
<u>Genética asociada</u>		
Ninguno / No descritos	44	94.7%
Probable asociación VACTER	1	1.7%
Microcefalia	1	1.7%
Talla Baja	1	1.7%
<u>Tratamiento prequirúrgico</u>		
Quimioterapia	27	57.5%
<u>Mortalidad</u>		
Si	6	12.8%
*Variables cuantitativas expresadas en mediana e intervalos intercuartiles. Variables cualitativas expresadas en porcentajes		

Por su parte, el tipo histológico más comúnmente reportado fue el Hepatoblastoma (85%). Se encontraron cinco estudios registrados como Neoplasia hepatocelular sin otra especificación (8.3%), sin embargo, un caso fue reclasificado como Hepatocarcinoma fibrolamelar, y de los 5 estudios registrados como Hepatocarcinoma, un caso se reclasificó como Hepatoblastoma, por lo que la frecuencia del tipo histológico quedó establecida como se indica en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Características tumorales de los tumores hepáticos primarios epiteliales malignos pediátricos

	<i>Media</i>	<i>Desviación estándar</i>
Tamaño Tumoral (cm)	4.72	(3 – 4.7)
	<i>N (47)</i>	<i>Porcentaje</i>
<u>Localización</u>		
Lóbulo Derecho	32	68.1%
Lóbulo Izquierdo	7	14.4%
Ambos Lóbulos	7	14.4%
Indeterminado	1	2.1%
<u>Focalidad</u>		
Unifocal	39	82.98%
Multifocal	8	17.02%

<u>Cápsula</u>		
Íntegra	24	40%
Ruptura	4	6.7%
<u>Tipo Histológico</u>		
Hepatoblastoma	39	82.9%
Neoplasia hepatocelular sin otra especificación	4	8.5%
Hepatocarcinoma	4	8.5%
<u>Componente tumoral*</u>		
Epitelial	22	46.8%
Mixto	20	42.6%
Fibrolamelar	4	8.5%
<u>Patrón Histológico</u>		
Fetal	35	74.4%
Embrionario	26	55.3%
Macrotrabecular	3	6.3%
Pleomorfo	4	8.5%
Anaplásico	1	2.1%
Teratoride	3	6.3%
No teratoide	16	34%
<u>Subpatrón Fetal</u>		
Mitóticamente inactivo	16	34%
Mitóticamente activo	19	40.4%
<u>Grado Histológico</u>		
Bien diferenciado	6	12.8%
Moderadamente diferenciado	2	4.3%
Invasión Linfovascular	16	26.7%
<u>Metástasis a Distancia</u>		
Pulmón	21	44.7%
Sistema Nervioso Central	19	40.4%
Hueso	1	2.1%
Riñón	1	2.1%
Peritoneo	1	2.1%
<u>Cambios estromales/postratamiento</u>		
Necrosis	32	53.3%
Fibrosis	26	43.3%
Hemorragia	9	15%
Hemosiderófagos	24	40%

*Los porcentajes corresponden a la totalidad de las muestras contemplando los tipos histológicos en general, por los que los porcentajes no suman el 100%. El componente embrionario y mixto, así como los patrones histológicos fetal y embrionario corresponden al Hepatoblastoma, y el resto son parte del hepatocarcinoma.

**Variables cuantitativas expresadas en media y desviación estándar. Variables cualitativas expresadas en proporción y porcentajes

La mayoría de las lesiones tumorales fueron identificadas de manera unifocal (80%), con cápsula íntegra (40%), confinadas al parénquima hepático (43.3%), sin presencia de invasión linfovascular (61.7%) o metástasis. No obstante, de los 28 casos analizados en los cuales se pudo determinar los márgenes quirúrgicos, en el 53.6% se encontraron márgenes positivos. Se identificaron cambios postratamiento tales como necrosis, hemorragia, fibrosis y hemosiderófagos (ver **Tabla 5**) (ver **Figuras 1-3**).

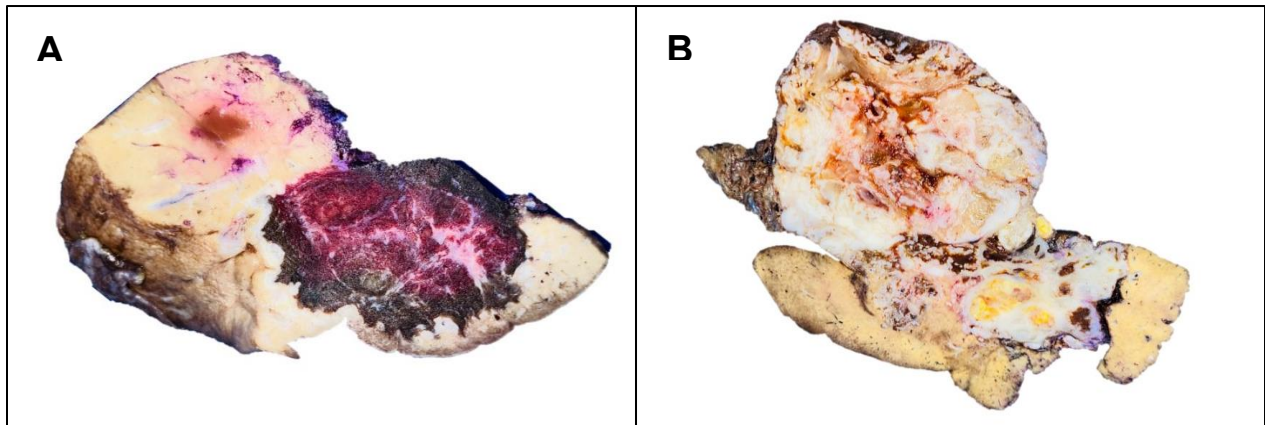


Figura 1. Hepatectomías parciales con cambios postquimioterapia. (A) Masculino de 1 año y 2 meses con hepatoblastoma mixto epitelial y mesénquimal unifocal, de 8.5 cm de eje mayor, con patrón histológico fetal mitóticamente inactivo y no teratoide. (B) Masculino de 3 años con hepatoblastoma mixto epitelial y mesenquimal unifocal, de 9.5 cm de eje mayor, con patrón histológico fetal mitóticamente inactivo, embrionario y no teratoide.

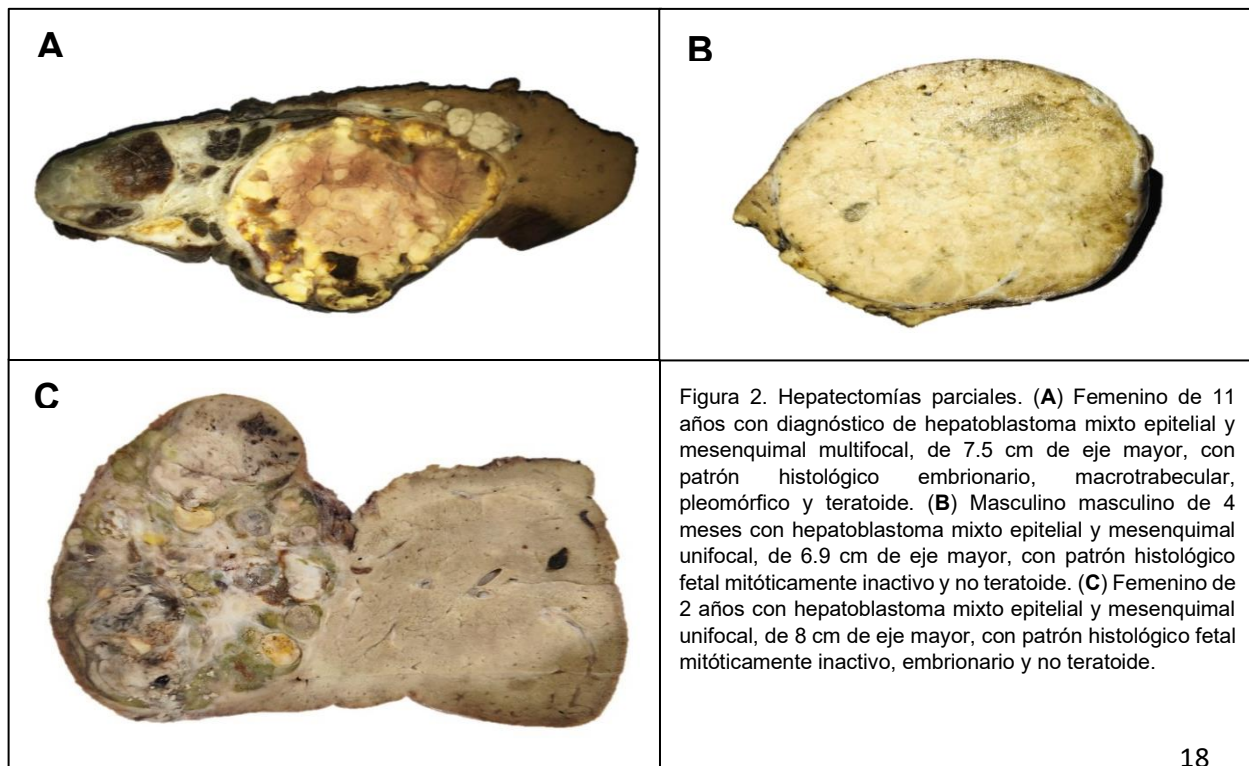


Figura 2. Hepatectomías parciales. (A) Femenino de 11 años con diagnóstico de hepatoblastoma mixto epitelial y mesenquimal multifocal, de 7.5 cm de eje mayor, con patrón histológico embrionario, macrotrabecular, pleomórfico y teratoide. (B) Masculino de 4 meses con hepatoblastoma mixto epitelial y mesenquimal unifocal, de 6.9 cm de eje mayor, con patrón histológico fetal mitóticamente inactivo y no teratoide. (C) Femenino de 2 años con hepatoblastoma mixto epitelial y mesenquimal unifocal, de 8 cm de eje mayor, con patrón histológico fetal mitóticamente inactivo, embrionario y no teratoide.



Figura 3. Hepatectomía parcial. (A) Masculino de 4 años con neoplasia hepatocelular sin otra especificación multifocal, de 9 cm de eje mayor, con patrón histológico fetal mitóticamente activo, embrionario y no teratoide y hepatocarcinoma moderadamente diferenciado, con cambios postquimioterapia.

Respecto a las características específicas tumorales, en el caso del Hepatoblastoma, se identificó una frecuencia similar de componente epitelial y componente mixto (epitelial – mesenquimal) (46.7% y 45%), siendo el patrón fetal el más frecuente, con un subpatrón mitóticamente activo (24%).

Los patrones histológicos menos frecuentes fueron el macrotrabecular, pleomórfico y el anaplásico, considerado por Ranganathan et al, como parte del espectro del patrón de células pequeñas indiferenciadas pero con morfología rabdoide, como se observó en este caso. Todos los casos reportados como Hepatocarcinomas correspondieron con la variante fibrolamelar. Se muestran algunos de los patrones histológicos encontrados en las **Figuras 4-6**.

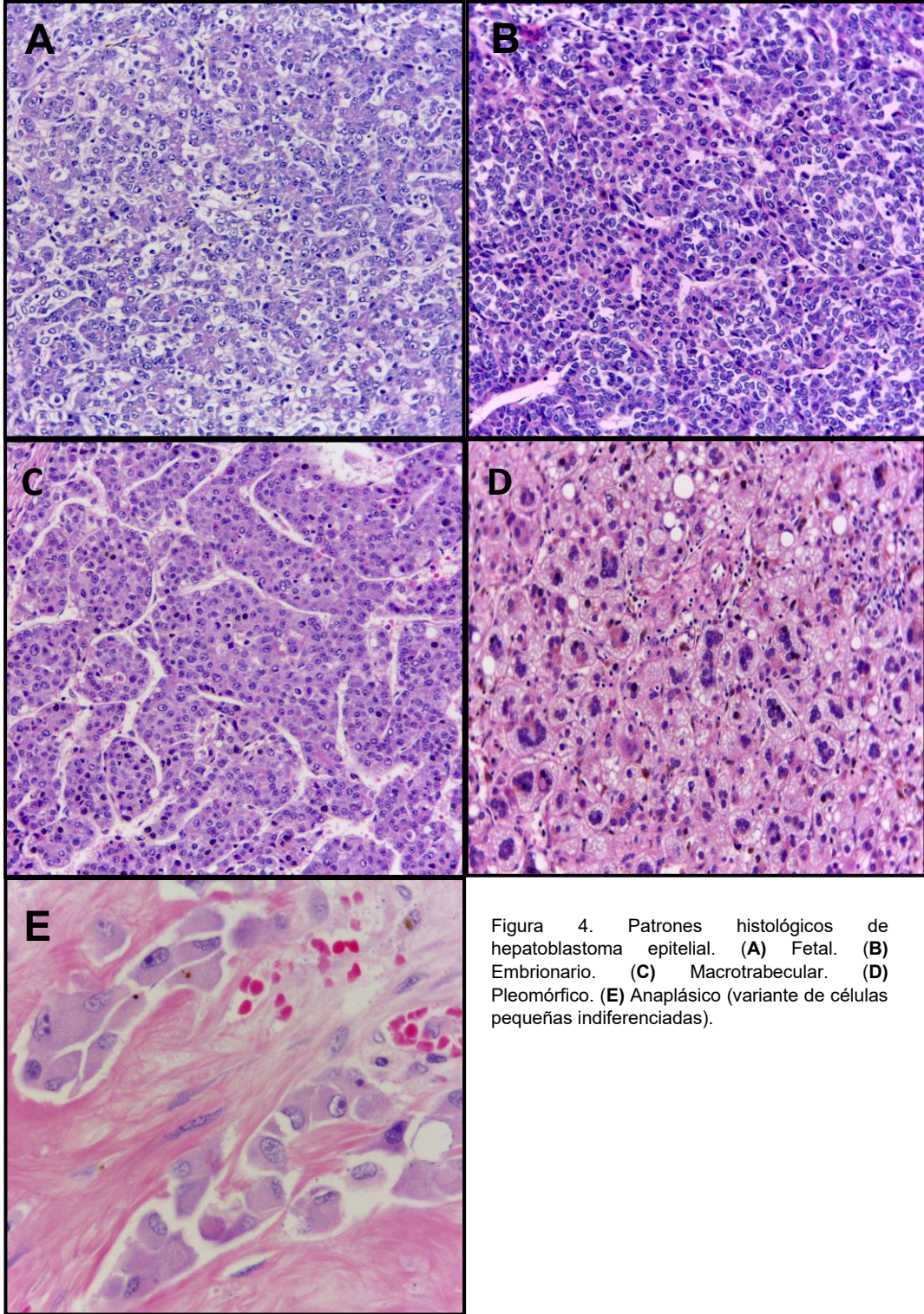


Figura 4. Patrones histológicos de hepatoblastoma epitelial. (A) Fetal. (B) Embrionario. (C) Macrotrabecular. (D) Pleomórfico. (E) Anaplásico (variante de células pequeñas indiferenciadas).

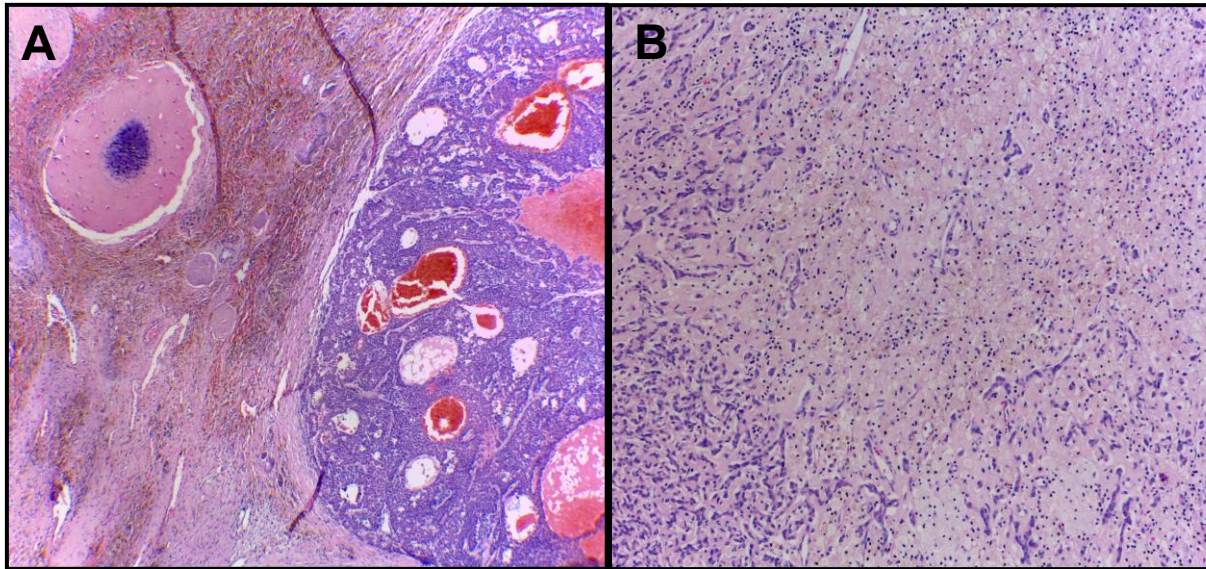


Figura 5. Patrones histológicos de hepatoblastoma mixto epitelial y mesenquimal. (A) Teratoide con hueso maduro lamelar. (B) No teratoide con componente fibroso.

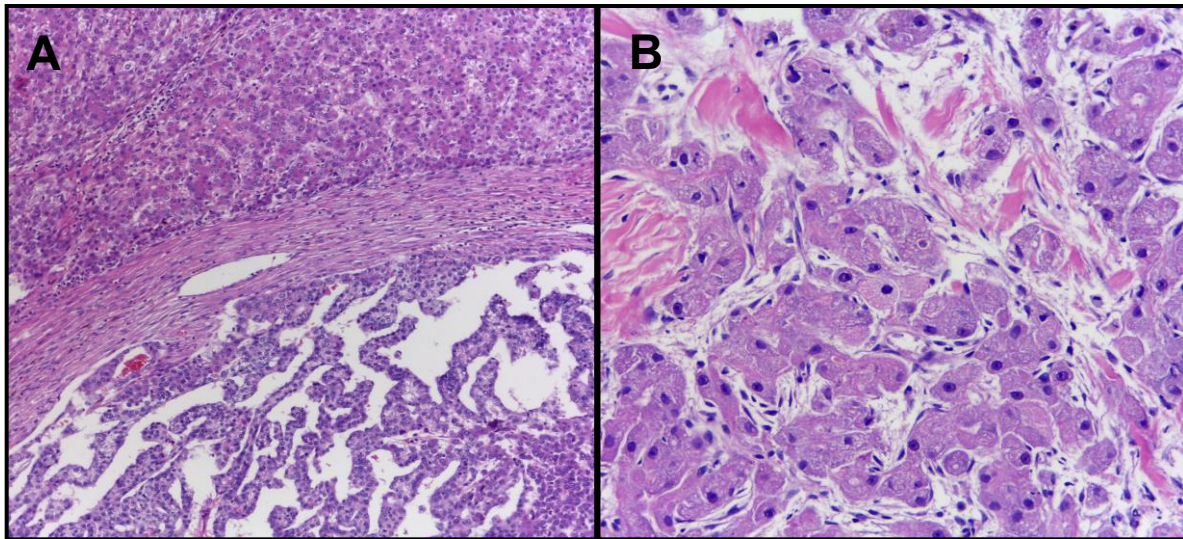


Figura 6. Tumores hepáticos epiteliales malignos. (A) Neoplasia hepatocelular sin otra especificación con áreas de hepatoblastoma epitelial fetal (arriba a la izquierda) y hepatocarcinoma moderadamente diferenciado (abajo a la derecha). (B) Hepatocarcinoma variante fibrolamelar con células de citoplasma amplio eosinófilo entremezcladas con áreas estromales colagenizadas.

Por su parte, se compararon los hallazgos clinicopatológicos de los tumores hepáticos primarios epiteliales malignos de acuerdo al tipo de procedimiento a lo que se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la localización tumoral intrahepática ($p=0.005$), el patrón histológico de hepatoblastoma ($p=0.045$), manifestaciones clínicas como dolor abdominal ($p=0.032$), PRETEXT ($p=0.002$) y mortalidad ($p=0.024$); siendo significativamente más frecuente la localización en lóbulo hepático derecho y la presencia de dolor abdominal, así como un PRETEXT avanzado (IV) en muestras de biopsias hepáticas; la presencia de patrón embrionario en hepatectomías parciales y la mortalidad en muestras de estudios transoperatorios. El resto de las variables no mostraron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, cabe resaltar que el Hepatoblastoma con patrón fetal, específicamente el mitóticamente activo, se presentó con mayor frecuencia en las muestras obtenidas de estudios transoperatorios (ver **Tabla 6**).

Tabla 6. Hallazgos clínico patológicos de acuerdo con el procedimiento quirúrgico				
Variable demográfica	Estudio transoperatorio n=7	Biopsia hepática n=25	Hepatectomía parcial n=28	Valor de p
Edad (meses)				
Media \pm DE	25.4 \pm 17.8	53.6 \pm 54.7	47.7 \pm 47.8	0.491
Rango (mín, max)	4-48	4-192	4-192	
Sexo, n (%)				
Masculino	5 (71.4%)	17 (68%)	19 (67.9%)	0.708
Femenino	2 (28.6%)	8 (32%)	9 (32.1%)	0.702
Localización intrahepática, n (%)				
Lóbulo derecho	3 (42.9%)	18 (72%)	20 (71.4%)	0.005 ^{*,a}
Lóbulo izquierdo	2 (28.6%)	4 (16%)	5 (17.9%)	NS ^a
Ambos lóbulos	1 (14.3%)	2 (8%)	3 (10.7%)	NS ^a
Indeterminado	1 (14.3%)	1 (4%)	-	NS ^a
Tipo histológico, n (%)				
Hepatoblastoma	7 (100%)	20 (80%)	24 (85.7%)	.450
Neoplasia hepatocelular sin otra especificación	-	2 (8%)	2 (7.1%)	.450
Hepatocarcinoma	-	3 (12%)	2 (7.1%)	.450
Componente, n (%)				
Epitelial	5 (71.4%)	10 (40%)	13 (46.4%)	0.497
Mixto	2 (28.6%)	12 (48%)	13 (46.4%)	0.601
Fibrolamelar	-	3 (12%)	1 (3.6%)	0.189
Patrón histológico de hepatoblastoma, n (%)				

Fetal	6 (85.7%)	16 (64%)	23 (82.1%)	0.572
Embrionario	4 (57.1%)	11 (44%)	17 (60.7%)	0.045
Macrotrabecular	-	1 (4%)	2 (7.1%)	NS
Pleomórfico	-	2 (8%)	3 (10.7%)	NS
Anaplásico	-	-	1 (3.5%)	NS
Teratoide	1 (14.2%)	-	2 (7.1%)	NS
No teratoide	1 (14.2%)	12 (48%)	10 (35.7%)	NS
Subpatrón fetal, n (%)				
Mitóticamente inactivo	4 (57.1%)	7 (28%)	10 (35.7%)	.982
Mitóticamente activo	2 (28.6%)	9 (36%)	13 (46.4%)	.982
Grado histológico de componente carcinomatoso, n (%)				
Bien diferenciado	-	5 (20%)	2 (7.1%)	0.180
Moderadamente diferenciado	-	-	2 (7.1%)	-
Poco diferenciado	-	-	-	-
Focalidad tumoral, n (%)				
Unifocal	-	-	23 (82.1%)	-
Multifocal	-	-	5 (17.9%)	-
Tamaño tumoral, (cm)				
Media ± DE	-	-	7.6 ± 2.9	-
Rango (mín, max)	-	-	1-13.5	-
Extensión tumoral, n (%)				
Confinado al hígado	-	-	25 (89.3%)	-
Extensión extrahepática	-	-	2 (7.1%)	-
Invasión linfovascular n (%)	-	8 (32%)	8 (28.6%)	.424
Márgenes tumorales, n (%)				
Positivo	-	-	14 (50%)	-
Negativo	-	-	13 (46.4%)	-
Integridad de cápsula, n (%)				
Cápsula íntegra	-	-	23 (82.1%)	-
Ruptura tumoral	-	-	4 (14.3%)	-
Presencia de necrosis n (%)	-	-	21 (75%)	-
Presencia de fibrosis n (%)	-	-	16 (57.1%)	-
Presencia de hemorragia n (%)	-	-	27 (96.4%)	-
Presencia de hemosiderófagos n (%)	-	-	18 (64.3%)	-
Metástasis a ganglios linfáticos	-	-	1 (3.6%)	-
Asociación con enfermedad genética, n (%)				
Probable asociación VACTER	-	-	1 (3.6%)	-
Microcefalia	-	1 (4%)	1 (3.6%)	NS
Talla baja	-	1 (4%)	-	-
Nivel de Alfafetoproteína sérica (ng/mL)				
Media ± DE	201,728.33 ± 251,807.538	201,728.33 ± 251,807.538	1621753.65 ± 267,834.82 1	0.409
Rango (mín, max)	185-484,000	185-484,000	85-1,192,063	
Manifestaciones clínicas, n (%)				
Dolor abdominal	5 (71.4%)	17 (68%)	13 (46.4%)	.032*
Distensión abdominal	6 (85.7%)	18 (72%)	20 (71.42%)	.447
Tumor palpable	5 (71.4%)	12 (48%)	18 (64.3%)	.052*
Pérdida de peso	-	4 (16%)	3 (10.7%)	.763
Hiporexia	-	5 (20%)	5 (17.9%)	.520

Náusea	1 (14.3%)	1 (4%)	3 (10.7%)	.305
Vómito	2 (28.6%)	5 (20%)	7 (25%)	.863
Ictericia	-	4 (16%)	3 (10.7%)	.558
Fiebre	1 (14.3%)	6 (24%)	7 (25%)	.541
Diarrea	1 (14.3%)	1 (4%)	3 (10.7%)	.549
Estreñimiento	-	5 (20%)	4 (14.3%)	.642
Astenia	-	3 (12%)	2 (7.1%)	.852
Adinamia	-	3 (12%)	2 (7.1%)	.852
Irritabilidad	-	4 (16%)	1 (3.6%)	.450
PRETEXT, n (%)				
I	-	-	-	-
II	-	3 (12%)	9 (32.1%)	0.101
III	2 (28.6%)	12 (48%)	14 (50%)	0.317
IV	2 (28.6%)	9 (36%)	2 (7.1%)	0.002*
Quimioterapia prequirúrgica, n (%)	3 (42.9%)	19 (76%)	16 (57.1%)	.273
Metástasis a distancia, n (%)	2 (28.6%)	13 (52%)	11 (39.3%)	.190
Sitio de metástasis a distancia, n (%)				
Pulmón	2 (28.6%)	12 (48%)	10 (35.7%)	0.360
Sistema Nervioso Central	-	1 (4%)	1 (3.6%)	NS
Hueso	-	-	1 (3.6%)	NS
Riñón	-	1 (4%)	-	-
Peritoneo	-	1 (4%)	-	-
Pacientes finados, n (%)	2 (28.6%)	4 (16%)	1 (3.6%)	0.024*

VARIABLES CUALITATIVAS EXPRESADAS EN PROPORCIÓN; VARIABLES CUANTITATIVAS EXPRESADAS EN MEDIA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR.

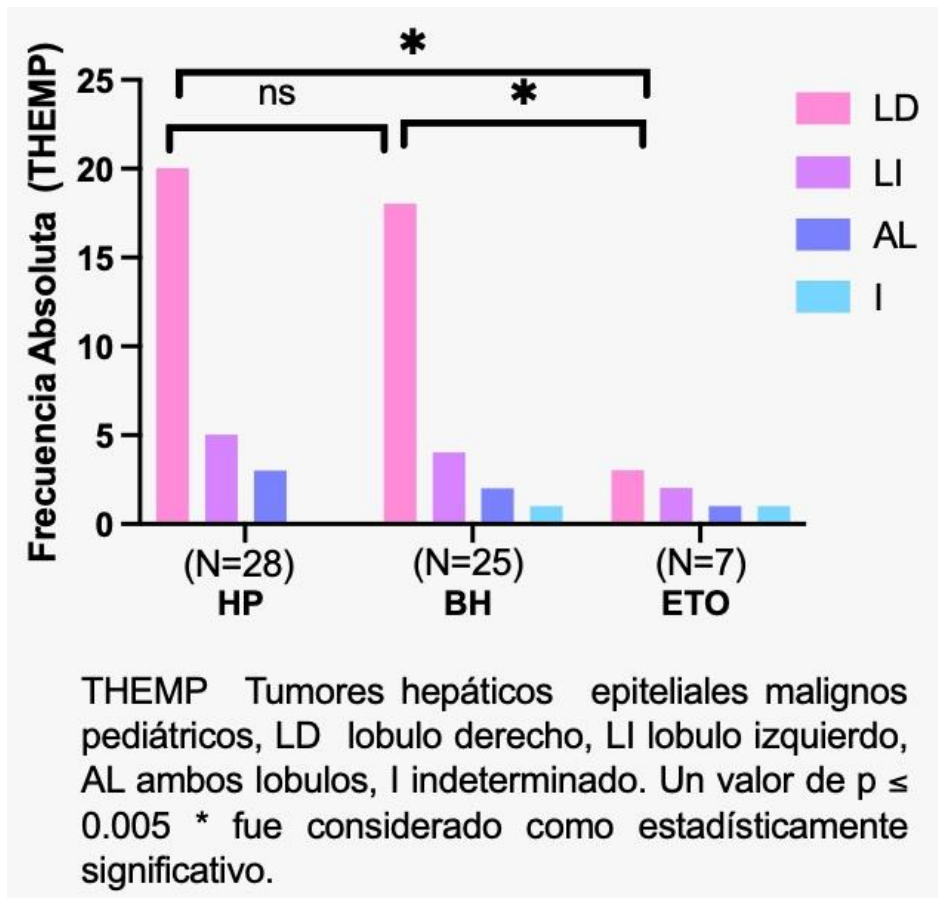
**Significancia estadística $p < 0.05$*

Estadístico de prueba: Kruskal-Wallis variables cuantitativas con distribución libre, Anova 1 factor variables cuantitativas con distribución normal, X² para cualitativas dicotómicas;

a. Más del 20% de las casillas poseen recuentos menores de 5, los resultados de Chi-cuadrada podría no ser válidos.

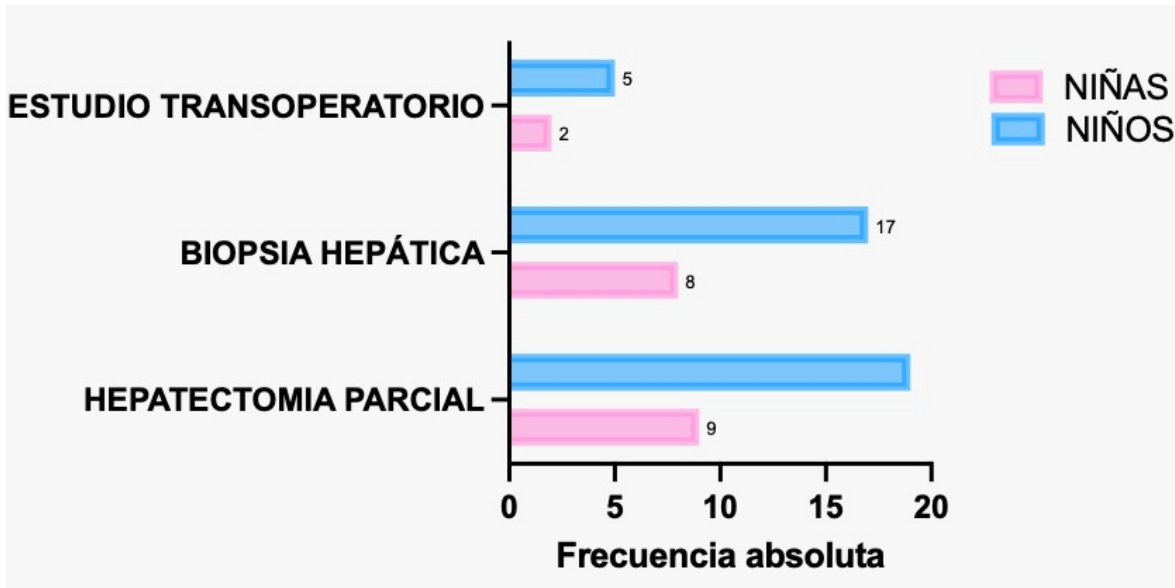
Específicamente, en cuanto a la localización hepática del tumor, independientemente del procedimiento por el cual se obtuvo la muestra, lo más frecuente en todos los grupos es la localización en el lóbulo derecho y, como podría esperarse, en relación con las hepatectomías parciales, en ninguno de los casos se estableció una ubicación indeterminada; por su parte, llama la atención la elevada proporción (en cuanto a la totalidad de casos evaluados pese a que se trate de un solo caso) de caso de presentación tumoral en ambos lóbulos y/o indeterminada en estudios transoperatorios (ver **Gráfica 1**).

Gráfica 1. Localización de tumores hepáticos malignos en pacientes pediátricos de acuerdo con el tipo de procedimiento



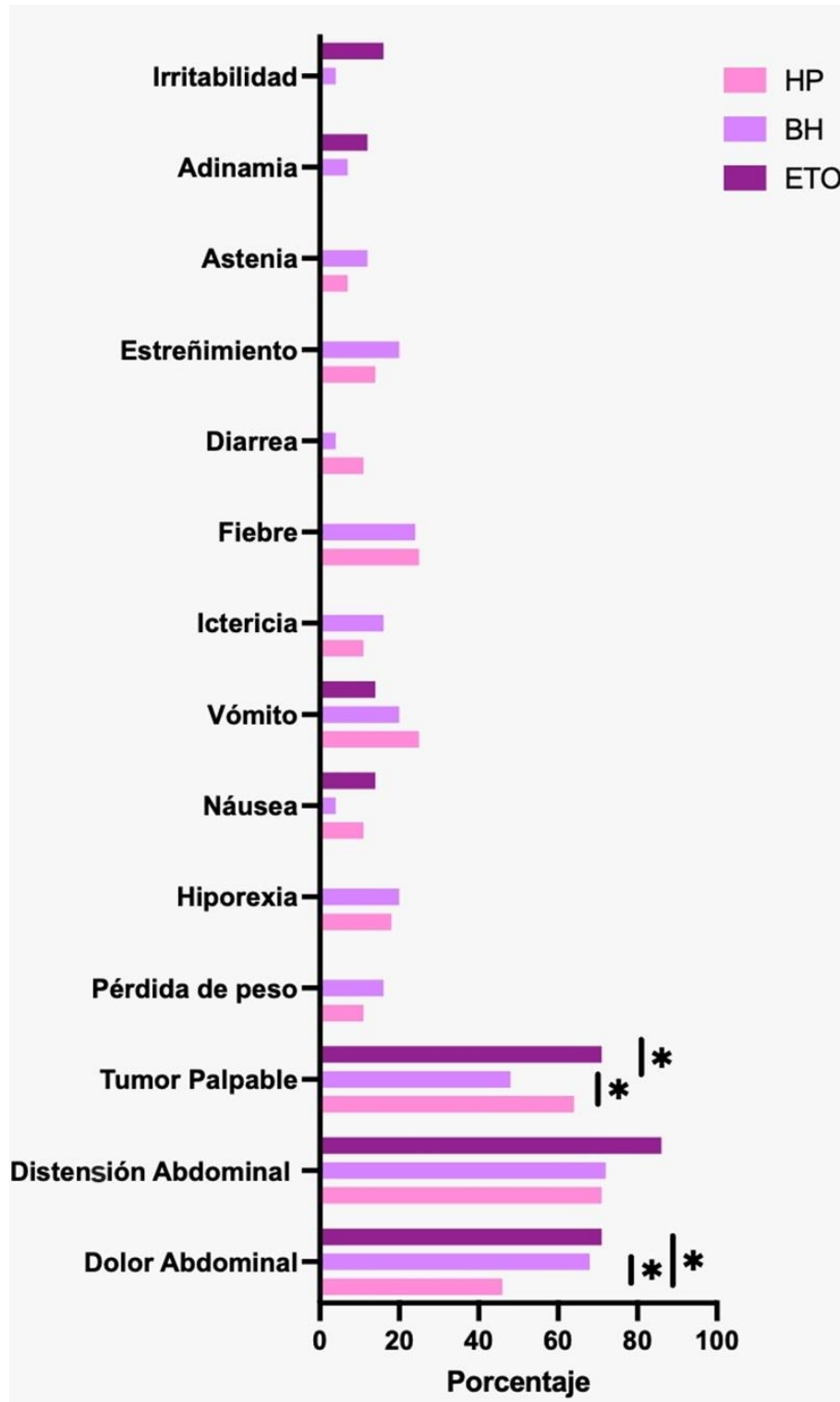
En lo que respecta al género con relación al procedimiento empleado, aunque no se mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$), se destaca la mayor proporción de niños varones en todos los grupos, asumiendo que la falta de diferencias significativas se deba a la mayor proporción en general de población masculina (ver **Gráfica 2**).

Gráfica 2. Procedimiento mediante el cual se diagnostican los tumores hepáticos malignos en pacientes pediátricos de acuerdo con el género



Así mismo, como se mencionó previamente, se evaluó la presencia de manifestaciones clínicas de acuerdo con el tipo de procedimiento y, a pesar de que únicamente se encontraron diferencias en relación con el dolor abdominal en muestras obtenidas mediante biopsias, cabe resaltar que la presencia de distensión abdominal, así como tumoración palpable se reportaron con mayor frecuencia en las muestras obtenidas a través de estudios transoperatorios (ver **Gráfica 3**).

Gráfica 3. Manifestaciones clínicas de acuerdo con Procedimiento de diagnósticos para tumores hepáticos malignos en pacientes pediátricos



DISCUSIÓN

Los tumores hepáticos epiteliales malignos pediátricos son entidades heterogéneas poco frecuentes nuestro estudio realizó una revisión detallada y sistemática durante el periodo comprendido del 01 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2023, se registraron más de 230,400 estudios histopatológicos en el sistema HIS del departamento de Anatomía Patológica del Centro Médico Nacional La Raza.

Se realizó la búsqueda de casos en el sistema con las entradas “QUIRÚRGICO.DIGESTIVO.HÍGADO”, “BIOPSIA.DIGESTIVO.HÍGADO”, “REVISIÓN DELAMINILLAS.DIGESTIVO.HÍGADO”, “BAAF.HÍGADO”, “TRANSOPERATORIO.DIGESTIVO.HÍGADO” con diagnóstico de “MALIGNO” e “INCIERTO” encontrando únicamente los descritos en este trabajo, que corresponderían al 0.02% del material quirúrgico recibido, sin embargo, en el 2024 se publicó la tesis titulada como **Factores De Riesgo Asociados Al Desarrollo De Tumores Sólidos Malignos En Edad Pediátrica De 2018 A 2022 En El Centro Médico Nacional La Raza** en el que los tumores hepáticos malignos corresponden al 0.4%, estos datos nos revelan que la frecuencia es baja, no por ello menos importante, ya que a menudo resultan en un reto diagnóstico para el patólogo y aún para el patólogo pediatra, por lo que existen diversos grupos como Colaboración Internacional de Tumores Hepáticos Pediátricos (CHIC, por sus siglas en inglés), que han intentado establecer criterios específicos y no solamente en la edad del paciente y en los nivel de alfaforesina sérica para el diagnóstico de estas neoplasias, ya que cada entidad tendría características clínico patológicas específicas con un comportamiento biológico distinto.

Los tumores hepáticos primarios en la edad pediátrica son poco comunes, ya que constituyen, en promedio, el 1% de las neoplasias sólidas en este grupo de edad^{1,21}; a diferencia de los adultos, en quienes cerca de dos tercios corresponde a tumores malignos², con una gran heterogeneidad tumoral³. Dicho esto, la baja frecuencia de presentación y la falta de consenso a nivel internacional en cuanto a su clasificación, resulta en un reto a nivel mundial para el diagnóstico histopatológico.

Alrededor del 70% de los tumores pediátricos son hepatoblastomas y el resto carcinomas hepatocelulares, aunque se han descrito distintas neoplasias hepáticas

muy poco frecuentes. Por otro lado, la edad juega un papel importante ya que la histología depende del grupo en el cual se presente; así mismo, hay dos subgrupos distintos que se desarrollan, ya sea, en el contexto de un trastorno hepático subyacente o presencia de síndromes genéticos²¹.

Por su parte, de acuerdo con la última edición de la Organización Mundial de la Salud, los tumores hepáticos pediátricos se clasifican, de acuerdo a la célula de origen, en epiteliales y mesenquimales, y una gran diferencia en cuanto a la clasificación de los tumores hepáticos de la OMS, es la de la existencia de la categoría provisional creada en el 2014 por el Consenso Internacional de Tumores Hepáticos Pediátricos denominada Neoplasia hepatocelular no especificada de otra manera, en la cual se agrupan aquellos tumores hepatocelulares de difícil clasificación por sus características histológicas y biológicas intermedias entre el HB y el CHC, lo cual representan un esfuerzo y dificultad importante para establecer criterios diagnósticos específicos para este tumor que sean reproducibles a nivel mundial^{3,4,10}.

La NHC NOS se trata de una entidad relativamente nueva con características morfológicas complejas e intermedias entre HB y CHC¹¹ y afecta principalmente a niños mayores con poca respuesta al tratamiento y pronóstico poco favorable²². Hasta en el 70% de los casos se encuentra anemia en los análisis de laboratorio, acompañados en el 50% de estos por trombocitosis secundaria a la producción de trombopoyetina por las células tumorales¹⁴. Al momento del inicio de los síntomas, se encuentra una elevación sérica de alfafetoproteína en una gran cantidad de pacientes, sin embargo, esto no debe tomarse como único parámetro diagnóstico del HB o del CHC y se recomienda hacer el diagnóstico diferencial con otros tumores que presentan elevación de la AFP, así como tomar en cuenta que, en la presencia de un tumor hepatocelular agresivo con AFP sérica elevada, debe sospecharse en la entidad provisional de NHC NOS^{5,15}.

Dicho lo anterior, con la premisa de establecer un diagnóstico y, por tanto, un tratamiento adecuado, el objetivo del siguiente estudio fue determinar las características clinicopatológicas de los tumores hepáticos primarios epiteliales malignos pediátricos del Centro Médico Nacional La Raza.

Primeramente, en concordancia con lo publicado con otros autores, el hepatoblastoma fue el tumor hepático más común en la edad pediátrica, particularmente de tipo epitelial^{2,4-6,11,13, 15-17,21,23-25}; no obstante, López Tejjada⁵, reporta una mayor cantidad de casos con componente fetal y Khanna R¹³ menciona una gran proporción de componente fibrolamelar, en nuestro estudio se identificó únicamente un 8.4% de componente fibrolamelar y, llama la atención que la mayor parte de casos en que se reportó dicho componente, fue mediante biopsias hepáticas, lo que sugiere pueda ser infra diagnosticada en hepatectomías por un inadecuado muestreo.

Por su parte, el Hepatocarcinoma es un tumor más raro, pero más frecuente en niños mayores y adolescentes de sexo masculino; solo el 13% se presenta en menores de 5 años y, al igual que en los adultos, la hepatitis B y C se asocian a la aparición de este carcinoma^{9,10,15}; en nuestro caso, no se investigaron trastornos genéticos u otras enfermedades asociadas, pero la frecuencia de hepatocarcinoma fue casi por mitad en comparación con los otros estudios, pese a que se evaluaron pacientes mayores de 5 años en quienes se asume una mayor proporción.

Ante ello, cabe resaltar que en el contexto de una enfermedad hepática preexistente, el trasfondo biológico de los tumores hepáticos primarios es similar en niños y adultos lo cual implica tanto mecanismos fibrogenéticos como la interacción entre eventos necroinflamatorios y regenerativos, aunque recientemente se descubrió que los tumores que surgen en niños sin enfermedad hepática subyacente son molecularmente distintos del resto, y el único marcador tumoral compartido es la positividad de glipican-3 ; aunque aún no se ha completado el perfil molecular completo y específico del Carcinoma hepatocelular pediátrico, algunos estudios muestran alteraciones en las vías que controlan el crecimiento, el desarrollo, la diferenciación, la apoptosis, la angiogénesis y el control del ciclo celular²¹.

Por otro lado, mucho se ha hablado de la Neoplasia hepatocelular sin otra especificación y se ha sugerido que este llamado tumor de células hepáticas transicionales indica una continuación neoplásica a lo largo de una vía de

diferenciación ontogénica de Hepatoblastoma a carcinoma hepatocelular asumiéndose un trasfondo genómico relativamente normal, que se refleja en la detección de solo unas pocas alteraciones citogenéticas y genéticas²³.

Su diagnóstico puede resultar difícil tras distinguir entre un HB y HC y, al igual que como sucede en el CHC, esta neoplasia afecta más a niños mayores de 5 años y adolescentes, aunado a tamaños tumorales mayores¹⁰, lo cual conlleva una pobre respuesta al tratamiento y pronóstico desfavorable, y es indispensable hacer un diagnóstico correcto, ya que implica y pronóstico y terapia distinta ^{10,24}.

En nuestro caso se encontraron cinco estudios registrados como Neoplasia hepatocelular sin otra especificación (8.3%), sin embargo, un caso fue reclasificado como Hepatocarcinoma fibrolamelar, lo cual habla de la necesidad de realizar una evaluación histológica minuciosa con la intención de brindar el mejor diagnóstico posible para así permitir al paciente tener el tratamiento más adecuado. Aunque el hepatoblastoma fue el tumor más frecuente encontrado, el hepatocarcinoma variante fibrolamelar y la neoplasia hepatocelular sin otra se encontraron en la misma frecuencia, sin embargo, es necesario mencionar que el diagnóstico fue realizado en la tinción de rutina con hematoxilina-eosina y de acuerdo a Ranganathan et al, el comportamiento biológico de estas entidades debe ser corroborado con la presencia de características moleculares y genéticas que incluyen mutaciones en CTNNB1 y TERT, ganancia de cromosomas 1q, 8q, 17q y pérdida de 4q.²⁰

Esto último lo concluye también Cairo S²⁶, quien menciona que es imprescindible un adecuado diagnóstico y pueden emplearse biomarcadores para facilitar la identificación de pacientes con probabilidades de tener un mal pronóstico para así poder brindar oportunidades de tener terapias adaptadas al riesgo y estrategias de prevención que, con el tiempo, pueden reducir la morbilidad y la mortalidad de manera significativas²⁶.

Mencionado lo anterior, dado las dificultades que implica el diagnóstico del NHC NOS, se justifica que ninguno de los casos se haya reportado mediante estudios transoperatorios.

Por otro lado, en cuando a la edad, los rangos evaluados en nuestro estudio fueron desde 4 meses hasta 16 años, en algunos estudios se han incluido pacientes en edades similares (12, 13), sin embargo, hay autores que consideraron pacientes específicamente mayores de 5 años^{10,21}, lo cual explica la elevada cantidad de HC o Neoplasia hepatocelular sin otra especificación.

En lo que respecta al cuadro clínico típico de un niño con una neoplasia hepática, aunque la mayor parte es asintomática, cabe resalta la presencia de distensión abdominal o un tumor abdominal palpable en el cuadrante superior derecho, asociados a pérdida de peso, anorexia, náusea, vómito y/o dolor abdominal difuso; puede haber ictericia, caquexia, fiebre y cólico biliar en casos avanzados por obstrucción de los conductos biliares mayores por el tumor^{9,12,13,14,15,27}.

En nuestro estudio el síntoma más común fue dolor abdominal, y, aunque la identificación de tumor palpable fue poco frecuente, cabe resaltar que se mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a distensión y tumor palpable en las muestras obtenidas mediante biopsia hepática, esto podía tener gran sentido al considerar que en lesiones más evidentes se vuelve más fácil obtener muestras mediante biopsia hepática.

Ahora bien, respecto al estadio clínico, se sabe que ningún sistema de estadificación se aplica a todos los tumores hepáticos pediátricos ni es aceptado universalmente por todos los grupos de oncología, a lo que la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica desarrolló la clasificación PRETEXT (extensión de la enfermedad antes del tratamiento), basada en el número de secciones contiguas que están libres de tumores en las imágenes transversales, para definir la extensión de la enfermedad y guiar el tratamiento.

Ante ello, al igual que en lo reportado por otros autores^{2,26,28}, el estadio PRETEX más común es el III, aunque un PRETEX IV se ha reportado más en nuestra población, particularmente en pacientes de los cuales se obtienen muestras para su diagnóstico provenientes de biopsias hepáticas o estudios transoperatorios. La diferencia estadística en cuanto a procedimientos consideramos que pueda deberse a que los pacientes que se conoce o asume que presentan una enfermedad avanzada se someten a biopsia o estudio transoperatorio para determinar que tan

extendido puede realizarse el procedimiento quirúrgico y la hepatectomía suele realizarse cuando el diagnóstico ya está confirmado y se ha evaluado la extensión de la enfermedad.

Así mismo, la localización en lóbulo hepático derecho y la presencia de dolor abdominal, podría asociarse a una masa palpable y otros síntomas que sugieren con mucha probabilidad la presencia de tumoración hepática, por lo que ello podría explicar la asociación que dichas variables muestran con el procedimiento de obtención de muestra a través de la biopsia hepática.

Así también, la mortalidad por carcinoma hepático en nuestro estudio fue 12.8% y su presencia fue significativamente mayor en muestras de biopsias hepáticas, por lo que consideramos que pueda deberse a las razones antes mencionadas, particularmente que pueda tratarse de enfermedades avanzadas en las que se realiza la biopsia con la intención de establecer el tipo histológico específico para brindar una terapia oportuna.

Por último, en cuanto las fortalezas y debilidades del estudio; la principal fortaleza es hasta el momento los datos reportados en la literatura mexicana son escasos; y el único estudio, en nuestro conocimiento, que habla de tumores hepáticos enfatiza solo el tumor de tipo transicional, mientras que nuestro trabajo incluye todos los tumores epiteliales malignos; por lo que se considera que es un estudio innovador. Respecto a las debilidades, cabe resaltar el tamaño de muestra tan pequeño y la presencia de datos con recuentos menores de 5, que impiden un análisis estadístico certero; así como la baja validez externa, ya que los datos empleados corresponden únicamente a una institución pública y no pueden ser traspolados a la población mexicana.

CONCLUSIÓN

- El Hepatoblastoma con componente embrionario es el tumor hepático primario epitelial maligno pediátricos más común en el Centro Médico Nacional La Raza
- Se identificó una frecuencia de NHC NOS en el 8.4%
- La mediana de edad de presentación fue de 2 años.
- El estadio PRETEXT de los tumores hepáticos diagnosticados más frecuente fue el estadio III.
- Se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la localización tumoral intrahepática, el patrón histológico de hepatoblastoma, manifestaciones clínicas como dolor abdominal, PRETEXT y mortalidad; siendo significativamente más frecuente la localización en lóbulo hepático derecho y la presencia de dolor abdominal, así como un PRETEXT avanzado (IV) en muestras de biopsias hepáticas; la presencia de patrón embrionario en hepatectomías parciales y la mortalidad en muestras de estudios transoperatorios.

ANEXOS

Hoja de recolección de datos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS			
Características clinicopatológicas de los tumores hepáticos primarios epiteliales malignos pediátricos del Centro Médico Nacional La Raza del año 2013 a 2023			
No. Protocolo:			
Hospital: Centro Médico Nacional La Raza			
I. DATOS GENERALES			
Nombre:			
NSS:			
Sexo:	Femenino	Masculino	
Edad:	años	meses	
Código:			
II. INFORMACIÓN CLÍNICA			
Enfermedad genética asociada:		Tratamiento con quimioterapia:	
Presente	Cuál:	Presente	
Ausente		Ausente	
AFP sérica:		Estadio PRETEXT:	
<100 ng/ml		PRETEXT I	
100-1.2 millones ng/ml		PRETEXT II	
>1.2 millones ng/ml		PRETEXT III	
Manifestaciones clínicas:		PRETEXT IV	
Dolor abdominal	Anorexia	Caquexia	Metástasis a distancia:
Distensión abdominal	Náusea	Fiebre	Presente
Tumor palpable	Vómito	Cólico biliar	Ausente
Pérdida de peso	Ictericia		
III. INFORMACIÓN PATOLÓGICA			
Localización intrahepática:		Extensión tumoral:	
Lóbulo derecho		Confinado a hígado	
Lóbulo izquierdo		En órganos adyacentes	
Lóbulo caudado		Invasión linfovascular:	
Lóbulo cuadrado		Presente	
Segmento I	V	Ausente	
II	VI	Estatus de márgenes tumorales:	
III	VII	Positivo	
IV	VIII	Negativo	
Tipo histológico:		Estatus de superficie capsular:	
Hepatoblastoma		Íntegra	
Neoplasia hepatocelular NOS		Con ruptura	
Carcinoma hepatocelular		Cambios postratamiento:	
Grado histológico:		Necrosis	
Bien diferenciado		Fibrosis	
Moderadamente diferenciado		Hemorragia	
Poco diferenciado		Hemosiderófagos	
No aplica		Ninguno	
Focalidad tumoral:		Metástasis a ganglios regionales:	
Unifocal		Presente	
Multifocal		Ausente	
Tamaño tumoral:			
	cm		

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López Terrada DH et al. (2022). Digestive system tumours: Introduction. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Paediatric tumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; [citado 30/07/2023]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 7). Disponible en: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/44>.
2. Meyers R et al. (2021). Liver tumors in pediatric patients. *Surg Oncol Clin N Am*. 30;253–274. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2020.11.006>
3. Cho SJ et al. (2020). Pediatric liver tumors. Updates in classification. *Surgical Pathology*. 13; 601–623. <https://doi.org/10.1016/j.path.2020.09.002>
4. Cho SJ et al. (2023). Consensus classification of pediatric hepatocellular tumors: A report from the Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC). *Pediatr Blood Cancer*. 70: e30505. <https://doi.org/10.1002/pbc.30505>
5. López Terrada DH et al. (2014). Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Modern Pathology*. 27; 472–491.
6. Digiacoimo G et al. (2023). State of the art and perspectives in pediatric hepatocellular carcinoma. *Biochemical Pharmacology*. 207; 115373
7. Sintusek P et al. (2021). Liver tumors in children with chronic liver diseases. *World J. Gastrointest. Oncol*. 13(11); 1680–1695.
8. Verdecia Cañizares C. (2020). Tumores hepáticos en pediatría. *Revista Cubana de Pediatría*;92(3):e1188
9. Kenneth N et al. (2018). Pediatric liver tumors. *Clin Liver Dis*. 22; 753–772 <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.06.008>
10. Zhou S et al. (2017). Hepatocellular malignant neoplasm, NOS: a clinicopathological study of 11 cases from a single institution. *Histopathology*. 71(5): 813–822. doi:10.1111/his.13297.
11. Peralta Velázquez V. (2013). Caracterización anatomoclínica del tumor hepático transicional (THT). Reporte de 4 casos y revisión de la literatura. Tesis UNAM.
12. Arias GA et al. (2021). Imaging and clinical features of pediatric hepatocellular carcinoma. *Pediatr. Radiol*. 51(8);1339–1347.
13. Khanna R et al. (2018). Pediatric hepatocellular carcinoma, *World J. Gastroenterol*. 24(35); 3980–3999.
14. Auld FM et al. (2022). Surgical pathology diagnostic pitfalls of hepatoblastoma. *International Journal of Surgical Pathology*. 30(5); 480–491. doi:10.1177/10668969211070178
15. Lucas B et al. (2021). Pediatric primary hepatic tumors: diagnostic considerations. *Diagnostics (Basel)*. 11(2).

16. Katzenstein HM et al. (2021) Neonatal liver tumors. Clin Perinatol. 48; 83–99. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2020.11.005>
17. Bharti S et al. (2021). Common and rare histological variants of hepatoblastoma in children: a pathological diagnosis and review of the literature. Gastrointest Tumors.;8(2):41-46.
18. Pathologists CoA. (2016). Protocol for the Examination of Specimens From Pediatric. Patients With Hepatoblastoma.
19. Rudzinski ERS et al. (2021). Protocol for the Examination of Biopsy Specimens From Patients With Hepatoblastoma. Pathologists C of A.
20. Ranganathan S et al. (2020). Hepatoblastoma and pediatric hepatocellular carcinoma: an update. Pediatr Dev Pathol. 23(2):79-95