

Tumores malignos primitivos de hígado.

Dres. L.D. Rojas, E. Williams, H.A. Questa, G. Falke, M. Scopinaro, A. Goldberg, J. Lipsich, M.T.G. de Dávila, G. Cervio, O. Inventarza, S. González, V. Wacholder.

Áreas Cirugía General, Oncología, Imágenes, Anatomía Patológica y Trasplante hepático, Hospital de Pediatría Prof. Dr. J.P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Se presentan 20 pacientes con tumores hepáticos malignos que fueron tratados en el Hospital de Pediatría "Prof.Dr. J.P. Garrahan" entre septiembre de 1987 y diciembre de 1993. 11 de ellos fueron hepatoblastomas, 7 sarcomas y 2 hepatocarcinomas. Se perdieron del control 3 pacientes, 8 están vivos y libres de enfermedad y 9 fallecieron. El seguimiento fue de 7 meses a 3 años. En 12 se realizó la resección tumoral completa, 5 fueron irreseccables y 3 no se operaron por no reunir criterios de tratamiento quirúrgico. Se realizaron 4 trisegmentectomías, 5 lobectomías derechas, una izquierda y 2 segmentectomías. En la operación se utilizó control de los pedículos vasculares en todos los pacientes y en 2 exclusión vascular total.

Palabras clave: Tumor hepático - Hepatoblastoma - Hepatocarcinoma - Hepatectomía parcial.

Summary

Since September 1987 to December 1993, 20 childs with malignant hepatic tumors were treated in the Hospital "Prof.Dr.J.P.Garrahan" Eleven of them were hepatoblastomas, 7 sarcomas and 2 hepatocellular carcinomas. With a follow-up between 7 months to 3 years, 8 are ill free, 9 dead and 3 are out of control. The complete resection was performed in 12 patients, 5 were no resectable and 3 were not surgery indication. Trisegmentectomy was performed in 4 cases, 5 right lobectomy, one left and 2 segmentectomy. Total vascular clamping was used in 2 patients and the vascular access control in all cases.

Index words: Hepatic tumors - Hepatoblastoma - Hepatocarcinoma - Hepatic resection.

Resumo

São apresentados 28 pacientes com tumores hepáticos malignos que foram tratados no Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J. Garrahan" entre setembro de 1987 e dezembro de 1993. Onze deles foram hepatoblastomas, 7 sarcomas e 2 hepatocarcinomas. Em 3 pacientes o controle foi perdido, 8 estão vivos e livres da doença e 9 faleceram. O seguimento foi de 7 meses a 3 anos. Em 12 foi realizada ressecção completa, 5 eram irreseccáveis e 3 não foram operados por não se enquadrarem nos critérios para o tratamento cirúrgico. Foram realizadas 3 trisegmentectomias, 5 lobectomias direitas, uma esquerda e 2 segmentectomias. Durante a operação foi utilizado controle dos pedículos vasculares em todos os pacientes e em 2 exclusão vascular total.

Palavras chave: Tumor hepático - Hepatocarcinoma - Hepatoblastoma.

Introducción

Los tumores sólidos de abdomen más frecuentes en edad pediátrica son el tumor de Wilms y el neuroblastoma. Les siguen en frecuencia las neoplasias primitivas del hígado, siendo el hepatoblastoma el tumor más frecuente¹⁻²

Desde la primera hepatectomía parcial realizada con éxito por Raven en 1948³, los resultados de esta cirugía han ido mejorando progresivamente a partir de los nuevos conceptos de Couinaud⁴, de Ton That Tung⁵ y más recientemente, con el uso de la exclusión vascular total⁶. Este conjunto de adelantos han permitido disminuir el sangrado intraoperatorio y reducir significativamente el tiempo quirúrgico.

Material y método

Entre setiembre de 1987 y diciembre de 1993 se trataron en el hospital Garrahan 20 pacientes con diagnóstico de tumor hepático maligno.

La ecografía morfológica y el Doppler color, se utilizaron en todos los casos para localizar y evaluar las características y las relaciones vasculares de la masa⁸. La TAC se realizó para complementar las imágenes ecográficas y en tres pacientes se realizó además una RMN y en uno una arteriografía.

Se dosaron los niveles séricos de alfa feto proteína (AFP) en todos los pacientes. Este marcador se utilizó también para el seguimiento postoperatorio. Se certificó la estirpe histológica del tumor utilizando diferentes técnicas para la obtención de muestras: en 11 pacientes se realizó biopsia a cielo abierto, en 3 se efectuó la punción biopsia hepática con aguja de Menghini (Hepafix Braun), bajo control ecográfico. En los últimos dos años se incorporó la punción con aguja fina (PAF) técnica de fácil ejecución una vez adquirida la experiencia, efectuándose 6 PAF con muy buena correlación diagnóstica cito-histológica. Un paciente se operó sin biopsia previa ya que los estudios por imágenes y el nivel de AFP mayor de 50000 UI orientaron fuertemente al diagnóstico de hepatoblastoma, que fue corroborado al estudiar la pieza quirúrgica.

Con la certificación histológica la primera decisión terapéutica fue considerar la exérésis quirúrgica completa, que se admite hasta el presente como el método curativo más confiable. Se considera como tumor resecable aquel limitado a un lóbulo, con las venas cava y suprahepáticas remanentes libres, cuando no invade el hilio y no hay metástasis a distancia. En los tumores irreseccables o los raros casos de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y con histología de hepatoblastoma o hepatocarcinoma, se inició poliquimioterapia neoadyuvante según el protocolo del Children's Cancer Study Group (CCSG-823F) que utiliza 4 ciclos de cisplatino y adriamicina cada 21/28 días como tratamiento de inducción prequirúrgico. Frente a una respuesta favorable, con disminución de la masa tu-

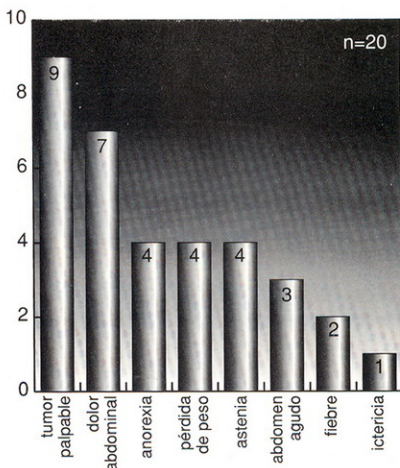


Figura 1: signos y síntomas de comienzo.

moral del 50% o más y estimando factible la resección completa, ésta se adelantó sin completar los 4 ciclos¹⁰.

En casos similares con histología de sarcoma el esquema (SIOP-MMT 89) incluyó ifosfamida, vincristina y actinomicina D con o sin el agregado de etopósido, carboplatino y 4 epi-adriamicina en 3 ciclos cada 21 días, con la posibilidad de adelantar la exérésis quirúrgica con el mismo criterio anteriormente expuesto¹¹.

En los casos de enfermedad metastásica al diagnóstico, se utilizó quimioterapia en el intento de controlar los focos secundarios antes de decidir la resección quirúrgica del tumor primitivo.

El seguimiento fue realizado por un equipo multidisciplinario compuesto por oncólogos, clínicos, cirujanos y especialistas del área de imágenes. Consistió en controles clínicos con frecuencia semanal o quincenal, ecografía mensual o bimensual, TAC cada 6 meses, AFP en los hepatoblastomas con frecuencia variable según los niveles, por último la cirugía de "second look" fue utilizada en los pacientes con histología de sarcoma.

Resultados

La incidencia por sexos fue igual, 10 casos de cada uno. El lapso entre la aparición de los primeros síntomas hasta el diagnóstico tuvo un promedio de 29 días con un rango entre 1 y 150 días. Los motivos de consulta más frecuentes, fueron la presencia de una ma-

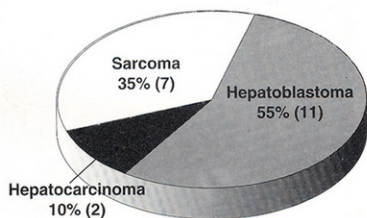


Figura 2: histopatología: incidencia de los distintos tumores.

| | |
|------------------------|-----|
| Hepatectomía derecha | n=5 |
| Trisegmentectomía | n=4 |
| Hepatectomía izquierda | n=1 |
| Segmentectomía VI/VII | n=2 |
| Total=12 | |

Tabla 1: tipo de hepatectomía.

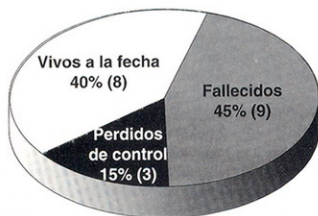


Figura 3: seguimiento y resultados del tratamiento.

sa abdominal palpable en 9 casos y dolor en 7 casos (Figura 1).

El hepatoblastoma fue predominante en esta serie, con 11 casos (55%), con una media para la edad de 2.5 años y un rango entre 1 y 9 años. El segundo tumor fue el sarcoma con 7 casos (35%), cuya media para la edad fue de 5.4 años y rango entre 2 y 7 años. Finalmente 2 pacientes de 13 y 17 años tuvieron diagnósti-

co de hepatocarcinoma uno de ellos del tipo fibrolamelar⁷ (Figura 2).

Fue necesario rectificar el diagnóstico inicial en dos pacientes, el primero de hamartoma a sarcoma indiferenciado y en el segundo de hepatoblastoma a hepatocarcinoma.

Del total de pacientes (n=20), 3 se perdieron de control, 9 fallecieron y 8 están vivos a la fecha (Figura 3). Hubo un solo deceso atribuible a la cirugía.

En 12 pacientes se pudo realizar la resección completa del tumor. En 5 se consideró irreseccable y 3 no se operaron por no reunir criterios de tratamiento quirúrgico. En 2 pacientes se utilizó la exclusión vascular total y en 1 clampéo de la vena cava inferior. En los 9 pacientes restantes no fue necesaria ninguna maniobra de clampéo vascular, pero si efectuar el reparo de los pedículos vasculares.

Las técnicas realizadas fueron: trisegmentectomía en 4 pacientes, hepatectomía derecha en 5, izquierda en 1 y segmentectomías VI-VII, en 2 casos (tabla 1).

De los 11 hepatoblastomas en 7 se efectuó resección completa, 3 no se operaron por enfermedad diseminada y 1 se encuentra en quimioterapia. Cinco pacientes se encuentran vivos, 4 fallecieron y 2 se perdieron de control.

De la serie de 7 sarcomas en 4 se efectuó resección completa y 3 no se operaron. Dos pacientes se encuentran vivos, 4 fallecieron y 1 se perdió de control.

De los 2 hepatocarcinomas, uno fue reseccionado (fibrolamelar), Permaneciendo libre de enfermedad hasta la fecha. El otro considerado irreseccable falleció por progresión de la enfermedad.

Del total de los 17 pacientes seguidos 8 están vivos a la fecha con una sobrevida del 47% y un rango de seguimiento entre 7 meses y 3 años. Los pacientes no reseccionados fallecieron todos.

Los niveles séricos de AFP resultaron significativamente elevados en la casi totalidad (10/11) de los pacientes en que se realizó el diagnóstico de hepatoblastoma. Todos ellos las normalizaron en el postoperatorio inmediato; valores posteriores en ascenso significaron siempre recidiva local y/o metástasis.

Discusión

Existen factores fundamentales para definir el pronóstico: el tipo histológico y la posibilidad de exéresis completa del tumor.

En el hepatoblastoma, que en el 5% de los casos se encuentra asociado con distintos síndromes como el Beckwith, Prader-Willy, etc.¹⁶⁻¹⁷, los síntomas de comienzo son inespecíficos: anorexia, palidez y pérdida de peso; la ictericia y las alteraciones del hepatograma son poco frecuentes, por lo que al no haber signos que orienten a enfermedad hepática, se demora su diagnósti-

co. Pueden verse a veces signos de estimulación hormonal temprana como aparición de vello pubiano o cambio en la voz, debido a la producción de gonadotropina coriónica por las células tumorales.

En la literatura se menciona un franco aumento de la AFP en el 75-96% de los casos. En esta serie se dosó AFP con valores altos significativos en 10 de 11 hepatoblastomas.

Segun King los métodos de diagnóstico por imágenes (TAC, ecografía, RNM) informan al cirujano con un 80% de seguridad la factibilidad de resección tumoral. Los mejores resultados del tratamiento quirúrgico se observan en aquellos pacientes en que se pudo realizar la resección completa con margen de seguridad macro y microscópico y que no presentan invasión vascular. En el grupo de pacientes con estas características la sobrevida alcanza al 79%. De no ser posible la resección con buen margen, la sobrevida no supera el 26%¹⁸.

Algunos recursos técnicos permiten afrontar con mayor seguridad la cirugía de estos tumores con considerable riesgo de sangrado: uno de ellos es la técnica de exclusión vascular hepática que permite una isquemia caliente de hasta 60 minutos, con un mínimo sangrado, facilitando resecciones amplias con mayor seguridad intraoperatoria. Otro recurso que fue utilizado en nuestra serie fue el reparo de los pedículos vasculares, previo a la sección del parénquima, permitiendo así la seguridad que ante cualquier accidente por lesión vascular, pudiera transformarse rápidamente en una exclusión vascular completa y resolver el problema. La ecografía intraoperatoria es de gran utilidad para determinar invasión tumoral insospechada y la presencia de nódulos tumorales en tejido hepático presumiblemente sano.

La estirpe histológica de este tumor muestra una paridad entre la forma epitelial (56%) y la mixta (44%) en las grandes series presentadas en la literatura. Los tumores epiteliales tienen un 31% de la variedad fetal y 19% en la forma embrionaria, marcando esta diferencia histológica un pronóstico distinto, la mayoría de los grupos internacionales reconocen como grupo de buen pronóstico a la forma fetal pura.

El carcinoma hepatocelular a diferencia del anterior se presenta en pacientes con una edad por encima de los 10 años. Se encuentra asociado a pacientes portadores de hepatitis B, cirrosis o enfermedades de tipo metabólicas como la tirosinemia. Si bien la ruptura tumoral es poco frecuente, en nuestra serie un paciente con hepatocarcinoma fibrolamelar, presentó esta forma de comienzo.

Los dos tipos histológicos son el carcinoma hepatocelular puro y el fibrolamelar, este último de mejor pronóstico. La sobrevida es baja, alcanzando el 15-17% a los 2 años¹⁷.

El sarcoma indiferenciado es un tumor poco frecuente, pero que en esta serie fué de 35%. El rango de edad es de 6 a 10 años y presenta una alta mortali-

dad, 9% de sobrevida a los 2 años.

En la actualidad se discute la opción del trasplante hepático en los tumores irreseccables sin extensión extrahepática.

La mortalidad de los tumores hepáticos malignos en la infancia continúa siendo elevada si bien el pronóstico ha mejorado sensiblemente en los últimos años. Esto responde fundamentalmente a tres factores:

1) Los nuevos métodos de diagnóstico por imágenes: La ecografía y el eco-doppler color son métodos de diagnóstico de fácil acceso, no invasivos que aportan sobre la ubicación, tamaño y relaciones vasculares del tumor, estos con el complemento de la TAC y la RMN, hacen innecesaria la arteriografía en la mayoría de los casos.

2) Los avances en el tratamiento quimioterápico: La reducción del tamaño tumoral logrado en algunos casos han hecho posible tanto la exéresis de tumores considerados previamente irreseccables, como una mayor efectividad sobre la enfermedad residual¹²⁻¹⁴.

3) Los avances en el tratamiento quirúrgico: La implementación de nuevas técnicas anestésicas, la exclusión vascular total, técnica que disminuye drásticamente el sangrado durante la exéresis y los cuidados postoperatorios en las modernas unidades de terapia intensiva, han permitido cirurgías de gran magnitud con excelente recuperación, mejorando por lo tanto el pronóstico de esta enfermedad.

Bibliografía

1. *Man, JR; Kasthuri, N; Raufat, F; et al:* Malignant hepatic tumors in children: incidence, clinical features and aetiology. Paediatric and Perinatal Epidemiology 4:276-289, 1990.
2. *Howard, ER:* Surgery of liver disease in children. Butterworth-Heinemann, Oxford 1991.
3. *Raven, RW:* Partial hepatectomy. Br.J.Surgery 1948,36:397
4. *Couinaud, C:* Le Foie. Masson Editeurs, Paris 1957.
5. *Tung, JT:* Les resections majeures et mineures de foie. Masson Editeurs, Paris 1979.
6. *Davidson, PM; Auld, W:* Surgical Anatomy and operative techniques for elective hepatic resection in children. Pediatric Surg. Int. 4:7-10, 1988.
7. *Craig, JR; Peters, RL; Edmonson, HA; et al:* Fibrolamellar carcinoma of the liver. Cancer 46:372-379, 1980.
8. *Brunelle, F; Chaumont, P:* Hepatic tumors in children: ultrasonic differentiation of malignant from benign lesions.
9. *Wu, JT; Book, L; Sudar, K:* Alfa Fetoprotein levels in normal infants Paediatric Research 15; 50:52, 1981.
10. *Pierro, A; Langevin, AM; Filler, RM; et al:* Preoperative Chemotherapy in "unresectable" hepatoblastoma. J Pediatr Surg 24:24-29, 1989.
11. *Otten, S; Flamant, F; Rodary, C; et al:* Effectiveness of combination of ifosfamide, vincristine and actinomycin D in inducing remission in RMS. From the RMS of the CIOF Proceedings of American Society of clinical Oncology. 42: 511-520, 1985.
12. *Ortega, JA; Ablen, A; Haas, J et al:* Successful surgical resectability of liver tumors following continuous infusion chemotherapy with adriamycin and cisplatin. Medical Pediatric Oncology 17:277, 1989.

13. Sitzmann,JB; Order SE; Klein JL: Conversion by new treatment modalities of non resectable to resectable hepatocellular cancer.Journal of Clinical Oncology 5:1566-1573, 1987.
14. Weimblatt,ME; Siegel SE; Siegel MM *et al*: Preoperative chemotherapy for unresectable primary hepatic malignances in children.Cancer50:1061-1064, 1982.
15. Imventarza,O; Bianco,G; Cervio,G; *et al*: Liver Tansplant Program in Argentina: Development and Preliminary Results. Transplantation Proceedings. In Press.
16. Hashizume,K; Nakajo,T; Kawarasaki,H; *et al*: Prader-Willi sindron associated with hepatoblastoma. Acta Paeditr Jpn.33:712-722, 1991
17. Wilfong,AA; Parke,JT; Mc Crari,JA III: Opsoclonus-Myoclonus with Beckwith-Widemann syndrom and hepatoblastoma. Pediatr Neurol 8:77-79, 1991
18. King ,DR; Ortega,J; Campbell,J; *et al* : The surgical management of children with incompletely resected hepatic cancer is facilitated by intensive chemotherapy. J Pediatr Surg 26: 1074-1081,1991.

Trabajo presentado en el 1º Congreso del Cono Sur (CIPESUR), Foz de Iguazú. Septiembre de 1994.

Dr. L.D. Rojas

Pichincha 1850
Buenos Aires
Argentina