

Trasplante hepático para tumores hepáticos primarios en pediatría. Serie de casos

Erika M. Selzer Soria¹ , Ariel González Campaña² , Alejandro Siaba Serrate³ , Mariana Varela⁴ , Cecilia Lagues⁵ , Martín Fauda² , Ivone Malla¹ 

RESUMEN

Los tumores hepáticos primarios son indicación creciente de trasplante hepático pediátrico. Reportamos los 10 pacientes con trasplantes hepáticos por tumores hepáticos primarios en nuestro centro desde 2001 hasta la actualidad. Hasta el año 2011, se realizó un trasplante por hepatoblastoma de 117 trasplantes hepáticos (0,8%). Desde 2012, fueron 9 pacientes de 141 (6,4%) (5 hepatoblastomas, 2 hepatocarcinomas, 1 hemangioma endotelioide hepático y 1 hamartoma mesenquimático hepático). Seguimiento 13,2 meses (media), edad al trasplante 4,7 años (media), peso 17,6 kg (mediana). El 80% recibió injertos desde donantes relacionados. No hubo recurrencia tumoral y la sobrevida fue del 100% en el período de seguimiento. En nuestra serie, los pacientes con tumores hepáticos primarios que requirieron trasplante presentaron buena evolución, aun en hepatocarcinoma. El trasplante hepático con donante relacionado acortó los tiempos entre la indicación y la realización.

Palabras clave: trasplante de hígado; hepatoblastoma; neoplasias hepáticas.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10222>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10222.eng>

Cómo citar: Selzer Soria EM, González Campaña A, Siaba Serrate A, Varela M, Lagues C, Fauda M, et al. Trasplante hepático para tumores hepáticos primarios en pediatría. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr.* 2024;e202310222. Primero en Internet 1-AGO-2024.

¹ Sección de Hepatología Infantil y Trasplante Hepático; ² Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático; ³ Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica; ⁴ Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica; ⁵ Anatomía Patológica; Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina.

Correspondencia para Erika M. Selzer Soria: eselzers@cas.austral.edu.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 18-10-2023

Aceptado: 23-5-2024



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Los tumores hepáticos primarios en niños han incrementado su frecuencia en los últimos años por aumento de casos y mejoría en accesibilidad y calidad de métodos diagnósticos. La indicación de trasplante hepático (TH) en casos irreseables, sin respuesta al tratamiento o recurrencia pasó del 2 % del total de trasplantes al 10 % en la actualidad, según diferentes series.^{1,2} El hepatoblastoma (HB) es el tumor maligno primario hepático más frecuente en pediatría y en el que existe la mayor experiencia en trasplante; este abordaje es requerido en el 20 % de los casos.^{3,4} Avances en su tratamiento han llevado a la sobrevida del 35 % en los años 70 al 90 % en tumores de riesgo estándar en la actualidad.⁵ El carcinoma hepatocelular (HCC), mucho menos frecuente (el 0,4 % de los HCC se presentan en edad pediátrica), se observa en niños mayores, más comúnmente en pacientes con enfermedad hepática crónica, aunque esto es más marcado en adultos. El HCC, a diferencia del HB, es clásicamente quimiorresistente por lo cual su tratamiento y evolución depende del diagnóstico precoz y resección completa.⁶ Pacientes con tumores hepáticos benignos (hamartoma mesenquimático hepático, adenomas, hiperplasia nodular focal, entre otros) o de comportamiento intermedio (hemangioendotelioma hepático epiteloide) pueden requerir TH por complicaciones obstructivas, diseminación extrahepática u otras indicaciones.⁷⁻⁹

Consideramos importante el reporte de casos de indicaciones de trasplante con frecuencia creciente y dificultades en la toma de decisiones como los tumores hepáticos primarios en pediatría.

Objetivo

Reportar la serie de pacientes que requirieron TH por tumores hepáticos primarios en nuestro centro, sus características y evolución.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se incluyeron los pacientes menores de 17 años que recibieron TH en nuestro centro por tumor hepático primario o con hallazgo de este en el explante entre enero 2001 y febrero 2023. Se obtuvieron los datos del análisis de historias clínicas digitales. Para el análisis estadístico, se utilizó el programa SPSS. Separamos la serie por tipo de neoplasia (HB y otros tumores) para su análisis y consideramos dos periodos (enero 2001 a diciembre 2011 y enero 2012 a febrero

2023). Analizamos resultados y características del trasplante, complicaciones, mortalidad y recurrencia tumoral.

RESULTADOS

Características generales

Desde 2001 se realizaron en nuestro centro 258 trasplantes hepáticos pediátricos en 237 pacientes, el 65 % desde donantes vivos (DV) al inicio del programa, aumentando al 83 % en los últimos 12 años. La mediana de edad al trasplante es de 15 meses (r: 28 días-17 años) y la mediana de peso es 9 kg (r: 2-66 kg). La principal indicación de trasplante es atresia biliar (56,7 %). La sobrevida global es del 83,2 % con el 94 % de sobrevida al año postrasplante. Hasta diciembre 2011, recibió trasplante por HB solo una paciente de 117 trasplantes realizados (0,8 %). Desde enero 2012 a febrero 2023, recibieron trasplante hepático 9 pacientes con tumores hepáticos primarios (5 mujeres) de 141 realizados en el mismo período (6,4 %), 5 por HB (3,5 % de indicaciones de trasplante), 2 por hepatocarcinoma (HCC) (1,4 %), 1 por hemangioendotelioma epiteloide hepático (HEHE) y 1 por hamartoma mesenquimático hepático (HMH). Las características, estadificación, tratamientos y evolución se describen en las *Tablas 1 y 2*. La media de seguimiento de toda la serie fue de 13,2 meses (r: 1-36 meses). La media de edad al diagnóstico fue 2,04 años y la media de edad al trasplante 4,7 años. El diagnóstico (media de edad 1,08 años) y el trasplante (media de edad 2,29 años) fueron más tempranos en los pacientes del grupo HB. La mediana de peso al trasplante fue 17,6 kg (r: 7,6-48 kg).

Tratamientos previos al trasplante

En nuestra serie, solo el HMH fue tratado con intento de resección y el rápido crecimiento de la lesión motivó la indicación del TH. En 8/9 pacientes restantes, la indicación del trasplante fue por lesiones irreseables y, en uno de los pacientes con HCC, el hallazgo del tumor fue en el explante (trasplantado por cirrosis biliar descompensada). En los pacientes con HB, el trasplante hepático representó el primer abordaje quirúrgico; no hubo trasplantes de rescate en nuestra serie. Cuatro pacientes fueron estadificados como PRETEXT IV y dos PRETEXT III con compromiso vascular. Los seis pacientes recibieron quimioterapia pretrasplante y solo dos recibieron quimioterapia postrasplante

TABLA 1. Características de los pacientes, del diagnóstico tumoral y tratamientos recibidos

Paciente	Tumor	Dx (m)	Tx (m)	Estadificación	Procedencia	QMT pretrasplante	AFP (Dx) (ng/ml)	AFP (Tx) (ng/ml)	QMT postrasplante	Última AFP en seguimiento
1	HB mixto epitelial y mesenquimático	22	31	PRETEXT IV- P	Argentina	Protocolo SIOPEL. Reducción de tamaño y AFP.	500 000	58	No recibió	0,6
2	HB epitelial (embrionario-fetal)	99	108	PRETEXT IV	Perú	Protocolo SIOPEL. Reducción de tamaño y AFP.	7357	3,3	No recibió	1,5
3	HEHE multifocal	189	195	HEHE multifocal, metástasis pulmonares	Argentina	No	Normal	-	-	-
4	HCC moderadamente diferenciado, multifocal	38	44	HCC multifocal (5 lesiones 6 cm, 4,5 cm, 0,7 cm, 0,9 cm, 0,7 cm), trombosis portal segmentaria, sin metástasis	Perú	No	57 000	166 262	No recibió	5,6
5	HB epitelial embrionario	5	10	PRETEXT IV-M (metástasis pulmonares)	Perú	Protocolo SIOPEL Reducción de tamaño y AFP, desaparición de metástasis.	711	25,6	No recibió	11,2
6	Hamartoma mesenquimático.	1	14	Extensión intracárdica se reseca	Argentina	No	Normal	-	-	-
7	HB epitelial (embrionario-fetal)	6	11	PRETEXT III, P y C	Argentina	Protocolo SIOPEL. Reducción de tamaño, aumento de AFP en último bloque pretrasplante.	205 000	50 000	Bloque SIOPEL	2
8	HB epitelial fetal	20	24	PRETEXT III-C	Argentina	Protocolo SIOPEL. Reducción de tamaño y AFP.	17 016	26	Bloque SIOPEL	3,9
9	HCC multifocal	93	92	HCC multifocal (3 lesiones <1 cm), tempranos, sin invasión vascular, ganglios negativos	Ecuador	No	Normal	1,8	No recibió	1,2
10	HB mixto epitelial y mesenquimático	27	40	PRETEXT IV-M (metástasis pulmonares)	Ecuador	Protocolo SIOPEL. Reducción de tamaño y AFP, desaparición de metástasis.	60 500	215	No recibió	3,5

AFP: alfa fetoproteína. Dx: diagnóstico. HB: hepatoblastoma. HCC: hepatocarcinoma. HEHE: hemangioendotelioma hepático epitelioide. HMH: hamartoma mesenquimático hepático. MTP: metilprednisolona. PRETEXT: sistema de estadificación pretratamiento (PRE-treatment extension staging system). QMT: quimioterapia. SIOPEL: Grupo Internacional para el Estudio de Tumores Hepáticos Pediátricos (International Childhood Liver Tumor Strategy Group). Tx: trasplante hepático.

sin complicaciones ni modificaciones en el esquema inmunosupresor en ese período. Los pacientes con HCC no recibieron tratamiento

quimioterápico; uno presentaba trombosis tumoral en rama segmentaria de vena porta y cirrosis por colestasis intrahepática familiar progresiva, por lo

TABLA 2. Características del trasplante hepático y sus complicaciones

Paciente	Peso al Tx (kg)	Tipo donante	IS inicial	IS seguimiento	Complicaciones postrasplante	Tratamiento de la complicación	Recidiva tumoral	Fallecimiento
1	12,5	DC	MTP/tacrolimus	Sirolimus	No	-	No	No
2	25,5	DVR	MTP/tacrolimus	Tacrolimus	No	-	No	No
3	48	DC	MTP/tacrolimus	Tacrolimus	No	-	No	No
4	15	DVR	MTP/tacrolimus	Everolimus	Estenosis de la anastomosis biliar	Dilatación por intervencionismo	No	No
5	9	DVR	MTP/tacrolimus	Tacrolimus	No	-	No	No
6	8	DVR	MTP/tacrolimus	Sirolimus	Trombosis arteria hepática	Retrasplante hepático con DC	No	No
7	7,6	DVR	MTP/tacrolimus	Tacrolimus	No	-	No	No
8	13	DVR	MTP/tacrolimus	Sirolimus	No	-	No	No
9	22	DVR	MTP/tacrolimus	Tacrolimus	No	-	No	No
10	15	DVR	MTP/tacrolimus	Tacrolimus	No	-	No	No

AFP: alfa fetoproteína. DC: donante cadavérico. DVR: donante vivo relacionado. Dx: diagnóstico. IS: inmunosupresión.

MTP: metilprednisolona. PRETEXT: sistema de estadificación pretratamiento (PRE-treatment extension staging system).

SIOPEL: Grupo Internacional para el Estudio de Tumores Hepáticos Pediátricos (International Childhood Liver Tumor Strategy Group). Tx: trasplante hepático.

cual, a pesar de exceder los Criterios de Milán, se decidió el trasplante hepático.

Características del trasplante, complicaciones y estadía hospitalaria

Ocho pacientes recibieron injertos desde DV, una de ellos, trasplantada por HMH, requirió retrasplante desde donante cadavérico por trombosis de arteria hepática 4 días postrasplante. Un paciente presentó estenosis de la hepaticoyunoanastomosis tratada por intervencionismo. No hubo recurrencia tumoral en nuestra serie en el período de seguimiento y la supervivencia fue del 100 %. La inmunosupresión inicial indicada fue metilprednisolona/tacrolimus en todos los pacientes; se rotó a inhibidores m-TOR (sirolimus/everolimus) luego de 2 meses del trasplante en 4 pacientes por el antecedente oncológico. La mediana de estadía en unidad de cuidados intensivos pediátricos fue de 5 días (r: 2-36 días). La mediana total de internación fue de 16 días (r: 5-55 días), lo que coincide con las estadías de nuestra unidad por otras indicaciones (datos no publicados).

DISCUSIÓN

Analizamos los pacientes trasplantados con tumores primarios hepáticos en nuestro centro desde enero 2001 a febrero 2023. Observamos aumento de pacientes trasplantados con este diagnóstico desde el año 2012 y el diagnóstico más frecuente fue hepatoblastoma de manera coincidente con otras series. Esto se debe al

aumento en su incidencia, mejor respuesta al tratamiento neoadyuvante y la consulta más temprana en centros de trasplante.¹⁰ Este grupo se diagnosticó a edades más tempranas y el tiempo entre diagnóstico y trasplante fue más breve que en los tumores de otra etiología.

La mayoría de nuestros pacientes recibieron TH a partir de un DV; esto se debe a una estrategia de nuestro centro y a que un grupo importante de pacientes (5/10) corresponden al programa de pacientes internacionales que no pueden acceder a donante cadavérico según la legislación argentina. Esto permitió acortar los tiempos entre diagnóstico y trasplante, principalmente en el grupo HB. En Argentina, entre 2000 y 2015 recibieron trasplante hepático por HB 19 pacientes de 207 casos (9,1 %) y por HCC 11 pacientes de 73 diagnosticados en ese período (15 %).¹¹

La inmunosupresión inicial utilizada fue metilprednisolona 5-10 mg/kg en fase anhepática con posterior descenso durante 7 días (continuando con meprednisolona 0,3 mg/kg/d con descenso progresivo hasta los 6 meses postrasplante) y tacrolimus a partir de las 24 horas postrasplante en todos los casos (objetivo de nivel sérico de 7-10 ng/ml) al igual que en pacientes trasplantados por otros motivos. La inmunosupresión de mantenimiento más indicada fue tacrolimus, rotando a inhibidores m-Tor en cuatro casos (4/10) a diferencia de otras series. Esto se debió en parte a la ausencia de estos inmunosupresores en el país de

origen de los pacientes del extranjero. En esos casos, mantuvimos niveles séricos menores de tacrolimus que en pacientes trasplantados por otras causas.

Si bien el tiempo de seguimiento es breve (media de 13,2 meses) y con un rango muy amplio, no observamos recurrencia postrasplante y la sobrevida fue del 100 %.

En otra serie publicada en nuestro país por Lauferman *et al.*, se analizan factores pronósticos para sobrevida libre de eventos en 21 pacientes con trasplante hepático por hepatoblastoma irresecable, describiendo una AFP > 16 000 ng/dl al momento del TH como predictor de recidiva tumoral.¹²

Nuestro estudio tiene varias limitaciones; es retrospectivo, incluye un período de tiempo prolongado durante el cual se han modificado técnicas quirúrgicas, criterios de diagnóstico oncológico y de tratamiento, así como estrategias de inmunosupresión e indicaciones de trasplante en un grupo de pacientes con diagnósticos heterogéneos poco frecuentes. En nuestro conocimiento, es el primer reporte de serie de pacientes con trasplante en tumores hepáticos primarios en nuestro país que incluye etiologías distintas al hepatoblastoma, las cuales representan un problema creciente en la hepatología infantil.

CONCLUSIONES

El trasplante hepático por tumores hepáticos primarios ha aumentado en los últimos años en todas las series publicadas. En nuestra serie, si bien la población es heterogénea, los pacientes presentaron buena evolución, aun aquellos con HCC. El trasplante hepático con DV acortó los tiempos entre la indicación y la realización del trasplante, principalmente en hepatoblastoma. ■

REFERENCIAS

1. Vinayak R, Cruz R Jr, Ranganathan S, Mohanka R, Mazariegos G, Soltys K, et al. Pediatric Liver Transplantation for Hepatocellular Cancer and Rare Liver Malignancies: US Multicenter and Single-Center Experience (1981–2015). *Liver Transpl.* 2017;23(12):1577-88.
2. Baumann U, Karam V, Adam R, Fondevila C, Dhawan A, Sokal E, et al. Prognosis of Children Undergoing Liver Transplantation: A 30-Year European Study. *Pediatrics.* 2022;150(4):e2022057424.
3. Haeberle B, von Schweinitz D. Treatment of hepatoblastoma in the German cooperative pediatric liver tumor studies. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012;4(1):493-8.
4. Malek M, Shah S, Atri P, Paredes J, DiCicco L, Sindhi R, et al. Review of outcomes of primary liver cancers in children: our institutional experience with resection and transplantation. *Surgery.* 2010;148(4):778-82.
5. Aronson DC, Meyers RL. Malignant tumors of the liver in children. *Semin Pediatr Surg.* 2016;25(5):265-75.
6. Varol F. Pediatric Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Cancer.* 2020;51(4):1169-75.
7. Lai Q, Feys E, Karam V, Adam R, Klempnauer J, Oliverius M, et al. Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma and Adult Liver Transplantation: Proposal for a Prognostic Score Based on the Analysis of the ELTR-ELITA Registry. *Transplantation.* 2017;101(3):555-64.
8. Rodriguez J, Becker N, O'Mahony C, Goss J, Aloia T. Long-Term Outcomes Following Liver Transplantation for Hepatic Hemangioendothelioma: The UNOS Experience from 1987 to 2005. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(1):110-6.
9. Pan E, Yoeli D, Kueht M, Galvan N, Cotton R, O'Mahony C, et al. Liver transplantation as definitive treatment of an unresectable mesenchymal hamartoma in a child with Beckwith–Wiedemann Syndrome. *J Surg Case Rep.* 2017;2017(8):rjx167.
10. Honda M, Uchida K, Irie T, Hirukawa K, Kadohisa M, Shimata K, et al. Recent advances in surgical strategies and liver transplantation for hepatoblastoma. *Cancer Med.* 2023;12(4):3909-18.
11. Moreno F, Rose A, Chaplin M, Cipolla M, Garcia Lombardi M, Nana M, et al. Childhood liver tumors in Argentina: Incidence trend and survival by treatment center. A report from the national pediatric cancer registry, ROHA network 2000-2015. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(11):e28583.
12. Lauferman L, Halac E, Aredes D, Cañon Reyes I, Cervio G, Dip M, et al. Prognostic factors for event free survival in liver transplantation for hepatoblastoma: A single-center experience. *Pediatr Transplant.* 2019;23(8):e13581.