



## ARTÍCULO REVISIÓN

### Hepatoblastoma en niños

Hepatoblastoma in children

**Boris Bencomo-García**<sup>1</sup>  , **Jennifer Cruz-Pimienta**<sup>1</sup> , **Camila Nathaly Macias-Casal**<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Pediátrico Provincial Pepe Portilla, Pinar del Río. Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Guayaquil. Ecuador.

**Recibido:** 21 de diciembre de 2023

**Aceptado:** 04 de enero de 2024

**Publicado:** 26 de febrero de 2024

**Citar como:** Bencomo-García B, Cruz-Pimienta J, Macias-Casal CN, Hepatoblastoma en niños. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2024 [citado: fecha de acceso]; 28(2024): e6276. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/6276>

### RESUMEN

**Introducción:** el hepatoblastoma es el tumor hepático más frecuente en la infancia, su sobrevida en la actualidad supera el 70 %. El factor pronóstico principal es la etapa clínica.

**Objetivo:** describir los factores clínicos y epidemiológicos del hepatoblastoma infantil, principal tumor maligno primario del hígado en niños.

**Métodos:** para su realización se consultaron 30 artículos científicos sobre el tema, obtenidos de las bases de datos PubMed, Medline, Scielo y Google Académico, y fueron utilizados 27 como bibliografías, predominaron los artículos publicados durante los últimos cinco años y otros por su relevancia.

**Desarrollo:** un hepatoblastoma es un tumor poco frecuente que crece a partir de las células del hígado. Es el cáncer de hígado más frecuente en la infancia, que se presenta durante los primeros 18 meses de vida (desde lactantes hasta los cinco años de edad), en su mayoría en niños blancos, varones y nacidos prematuramente con bajo peso al nacer.

**Conclusiones:** el factor pronóstico más importante para la supervivencia de pacientes con hepatoblastoma es la resección quirúrgica total. En segundo lugar, la presencia de enfermedad metastásica al diagnóstico, aunque este factor ha sido modificado por el tratamiento con quimioterapéutico neoadyuvante. El tercer factor es la histología, donde la variedad fetal tiene mejor pronóstico.

**Palabras clave:** Hepatoblastoma; Infancia; Cáncer Hepático.

## ABSTRACT

**Introduction:** hepatoblastoma is the most common liver tumor in childhood, its survival currently exceeds 70 %. The main prognostic factor is the clinical stage.

**Objective:** to describe the clinical-epidemiological factors of childhood hepatoblastoma, the main primary malignant tumor of the liver in children.

**Methods:** to carry it out, 30 scientific articles on the topic were consulted, obtained from the databases PubMed, Medline, Scielo and Google Scholar, and 27 were used as bibliographies, articles published during the last five years and others predominated due to their relevance.

**Development:** a hepatoblastoma is a rare tumor that grows from liver cells. It is the most common liver cancer in childhood, occurring during the first 18 months of life (from infants to five years of age), mostly in white, male children born prematurely with low birth weight.

**Conclusions:** the most important prognostic factor for survival of patients with hepatoblastoma is total surgical resection. Secondly, the presence of metastatic disease at diagnosis, although this factor has been modified by treatment with neoadjuvant chemotherapy. The third factor is histology, where the fetal variety has a better prognosis.

**Keywords:** Hepatoblastoma; Childhood; Liver Cancer.

## INTRODUCCIÓN

El hígado es el órgano intra abdominal más grande del cuerpo humano. Su función metabólica se mantiene debido a un gran flujo arterial, su sistema venoso portal, drenaje venoso hepático y un abundante drenaje linfático.<sup>(1)</sup> Los tumores del hígado no solo afectan a personas adultas, sino que se ven en edades pediátricas, constituyendo cerca del 0,5 % a 2 % de los tumores malignos en esta etapa de la vida, y siendo más comunes que los benignos, en una relación de 2:1.2.<sup>(1)</sup>

Entre las neoplasias malignas, el hepatoblastoma constituye el cáncer de hígado más común para niños menores de cuatro años. Es considerado como un tumor pediátrico maligno muy raro, de origen embrionario a partir de células precursoras de hepatocitos.<sup>(2)</sup>

La incidencia anual corresponde de 0,5 a 1,5 casos por millón de niños, predominando en el sexo masculino y en menores de tres años.<sup>(2)</sup> En los Estados Unidos de América se reporta para el hepatoblastoma una incidencia de aproximadamente uno por millón en niños menores de 15 años de edad. En Asia y África los tumores de hígado son más frecuentes y en niños japoneses son el tercer tumor más común.<sup>(2)</sup>

En Cuba la incidencia se comporta de 0,9 a un caso por millón de niños menores de 15 años y se presenta en edades comprendidas entre los 12 y 18 meses de vida.<sup>(3)</sup> Su patogénesis no está bien identificada y se considera que influye la predisposición genética.<sup>(1)</sup>

Desde el punto de vista histológico, aproximadamente el 56 % de los tumores son de tipo Epitelial, el cual se puede subclasificar como fetal puro (31 %) embrionario (19 %), macrotrabecular (39 %) e indiferenciado de células pequeñas (anaplásico 3 %) y el restante 44 % los comprenden tumores que contienen ambos componentes mixtos, tanto epitelial como mesenquimatoso tipo osteoide o cartílago. El tipo epitelial, especialmente el fetal tiene el mejor pronóstico.<sup>(1)</sup>

El signo más frecuente es una masa abdominal asintomática palpable en el cuadrante superior derecho; se han asociado distensión abdominal, vómito, anorexia y reducción de peso, sólo en etapas avanzadas de la enfermedad.<sup>(1)</sup>

La ictericia y la osteopenia grave se presentan en 5 % a 10 % de los pacientes y es una condición de enfermedad avanzada. Entre 20 % y 49 % tiene metástasis pulmonares, lo cual se relaciona con menor supervivencia a largo plazo. Se estima que ésta puede disminuir de 90 % a menos del 25 % a cinco años. La diseminación del hepatoblastoma es por vía hematológica y afecta pulmón; se ha informado en tumores quimio resistentes, el síndrome de compresión de la médula espinal consecutiva a extensión epidural.<sup>(1)</sup>

La alteración de laboratorio más frecuente es la trombocitosis, con cifras mayores de 500 000/mm<sup>3</sup> en un 80 % de los casos, la cual está relacionada al aumento de la secreción de trombopoyetina. Recientemente, se ha sugerido que la trombocitosis es secundaria a la síntesis intratumoral de interleucina.<sup>(3)</sup> Se puede presentar anemia normocítica normocrómica. Las pruebas de funcionamiento hepático se alteran cuando hay afección de más del 75 % del parénquima, o cuando la lesión es central y obstruye la vía biliar. La alfa-fetoproteína (AFP) es el marcador tumoral sérico más sensible. Después de la resección quirúrgica, la AFP disminuye de manera logarítmica alcanzando sus valores normales de cuatro a seis semanas. Un aumento consistente en el marcador precede con frecuencia a la recidiva tumoral, aun cuando ésta no sea identificable por estudio de imagen.

Para el diagnóstico la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) establece que este puede realizarse con AFP elevada, trombocitosis con conteo de plaquetas mayor a 500 000/mm<sup>3</sup> y una masa tumoral dependiente de hígado, que confiere una probabilidad diagnóstica de más del 90 % y sin llegar a la biopsia hepática, con lo que es posible iniciar tratamiento neoadyuvante.<sup>(1)</sup>

El tratamiento consiste en el manejo quirúrgico de primera intención siempre que sea posible; en caso contrario, se tomará una biopsia y se iniciará tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.<sup>(1)</sup>

Con respecto al factor pronóstico, lo más importante para la supervivencia es la resección quirúrgica total. En segundo lugar, la presencia de enfermedad metastásica al diagnóstico, aunque este factor ha sido modificado por el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. El tercer factor es la histología, donde la variedad fetal tiene mejor pronóstico.<sup>(1)</sup>

## MÉTODOS

Para la realización del presente trabajo se revisó la literatura científica acerca del desarrollo del Hepatoblastoma en la edad pediátrica. Consultando las bases de datos PubMed, Medline, Scielo y Google Académico.

De los 30 artículos seleccionados fueron utilizados 27 como referencias bibliográficas, predominaron las publicaciones realizadas durante los últimos cinco años y otras previas según su relevancia. Los criterios de inclusión de los artículos para ser seleccionados, fueron: estudios realizados en humanos (en población pediátrica), publicados en inglés o español.

## DESARROLLO

Las afecciones oncológicas en pediatría han aumentado vertiginosamente en los últimos años, estas se presentan al inicio con síntomas y signos inespecíficos que dificultan el diagnóstico y tratamiento oportuno ensombreciendo el pronóstico de estos pacientes. El 20 % de los tumores sólidos que se presentan en la infancia se localizan en el abdomen. Las neoplasias primarias del hígado en niños y adolescentes son raras, generalmente, pero pueden presentarse.<sup>(3)</sup>

El Hepatoblastoma es una neoplasia de origen embrionario que se presenta en lactantes y niños de temprana edad, casi siempre en los menores de cinco años. Es el tumor hepático maligno más frecuente en la infancia y representa el 1-2 % de todos los tumores infantiles.

## ETIOLOGÍA

La etiología del hepatoblastoma, que suele aparecer de forma esporádica, aún no se ha aclarado. Las mutaciones genéticas somáticas en los hepatoblastos y otras observaciones sugieren que el desarrollo del tumor es espontáneo.<sup>(3)</sup> Se cree que los niños prematuros con un peso muy bajo al nacer (<1.500 g) tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores malignos, incluido el hepatoblastoma. Este hecho, del que se informó por primera vez en 1997,<sup>(4)</sup> fue confirmado por un estudio científico mundial en 2019. Aun así, no se ha podido establecer una explicación para esta observación, ya sea una conexión accidental o causal.<sup>(4)</sup> El hecho de que afecciones relativamente comunes como la preclamsia, el sufrimiento fetal antes o durante el parto o las malformaciones congénitas pudieran desempeñar un papel como posibles inductores de tumores podría determinarse estadísticamente en algunos estudios, pero sigue faltando una explicación para estos elementos.<sup>(5)</sup>

Independientemente de estas observaciones, en las últimas décadas se ha descubierto que varias enfermedades genéticas son factores de riesgo de desarrollar hepatoblastoma. Algunas de ellas son la poliposis adenomatosa familiar,<sup>(6)</sup> el síndrome de Beckwith-Wiedemann<sup>(7)</sup> y la trisomía 18 (síndrome de Edwards).<sup>(8)</sup> Se ha discutido una conexión entre la aparición de hepatoblastoma y otras enfermedades genéticas como el síndrome de Li-Fraumeni o el síndrome de Prader-Willi, pero la relación aún no se ha demostrado satisfactoriamente.<sup>(8)</sup> Por último, se han debatido diversas influencias externas y epigenéticas como posibles causas del desarrollo neoplásico. El tabaquismo antes y/o durante el embarazo es un ejemplo de ello; sin embargo, las opiniones al respecto son equívocas.<sup>(3)</sup>

## PATOGÉNESIS

Los hepatoblastomas se desarrollan a partir de hepatoblastos degenerados, que pueden diferenciarse según las distintas fases de desarrollo del hígado. Los hepatoblastomas se clasifican según la clasificación histológica original de Ishak y Glunz.<sup>(9)</sup> Histológicamente, los hepatoblastomas se clasifican a grandes rasgos en dos tipos: epiteliales y mixtos. Dependiendo del grado de diferenciación, las células del hepatoblastoma pueden distinguirse en dos subtipos: embrionarias y fetales. En algunos casos, están presentes ambos tipos celulares. Las células tumorales embrionarias están menos diferenciadas, mientras que las fetales están bien diferenciadas. El hepatoblastoma anaplásico de células pequeñas es un subtipo único; infiltra principalmente los conductos biliares y se considera de pronóstico desfavorable. Además de componentes epiteliales, el tipo de hepatoblastoma mixto contiene estroma mesenquimal como osteoide, fibras de colágeno y, en raras ocasiones, células de cartílago y músculo esquelético.<sup>(9)</sup>

Las células progenitoras hepáticas albergan la capacidad de expresar queratina 19 (CK19) y/o la molécula de adhesión celular epitelial (EpCAM). EpCAM es una glicoproteína transmembrana que media la adhesión homotípica célula-célula independiente del calcio en el epitelio. Esta molécula también interviene en la señalización celular, la migración, la proliferación y la diferenciación, desempeñando un papel en el resultado de la supervivencia libre de eventos de los pacientes con hepatoblastoma. La expresión de CK19 se ha correlacionado con un comportamiento agresivo en el hepatoblastoma y el carcinoma hepatocelular. De enorme importancia es que la expresión de EpCAM es independiente de la quimioterapia previa basada en cisplatino y puede utilizarse como marcador tumoral y diana potencial para la inmunoterapia. Autores como Kiruthiga descubrieron que más del 90 % de los tumores con fuerte expresión de EpCAM mostraban un tumor viable tras la quimioterapia.<sup>(10)</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

El hepatoblastoma puede aparecer en niños de cualquier edad, pero se da predominantemente en niños de entre seis meses y tres años de edad. Los niños mayores de cinco años rara vez desarrollan hepatoblastoma, pero se ha observado hepatoblastoma en adultos.<sup>(11)</sup> Existe una predisposición masculina con una relación M: F = 1,6:1,0. La probabilidad de que se produzca un hepatoblastoma en un lactante o un niño pequeño varía entre 0,5 y dos casos por millón de niños al año. La explicación de esta gran diferencia podría deberse a los distintos grupos de edad y a la posibilidad de que los bajos valores de hepatoblastoma que aparecen en publicaciones individuales recientes procedan de estadísticas "antiguas" y, por tanto, ya no representen con exactitud las tasas de incidencia actuales. Las peculiaridades regionales desempeñan supuestamente un papel secundario. Por ejemplo, en EE.UU. desarrollan un hepatoblastoma unos 250 niños al año, mientras que en Alemania sólo unos 20 niños al año y en Gran Bretaña sólo 10-15 niños al año.<sup>(11)</sup>

## SÍNTOMAS

El hepatoblastoma puede permanecer asintomático durante meses. Los bebés nacidos prematuramente y los recién nacidos con bajo peso deben someterse a pruebas de detección. En los niños afectados, ocasionalmente se produce una hinchazón indolora en la zona abdominal superior derecha en las primeras fases. Cuando los niños enfermos empiezan a padecer síntomas, es casi siempre cuando la enfermedad ha alcanzado una fase avanzada. En general, las molestias son inespecíficas, como náuseas, vómitos, pérdida de peso y aumento de la debilidad general, lo que puede retrasar la evolución. En este contexto, puede desarrollarse osteopenia. Los niños con hepatoblastoma pueden llegar a ser llamativos debido a la osteopenia y a las fracturas patológicas resultantes.<sup>(11)</sup>

Muy raramente, puede producirse ictericia obstructiva cuando el tumor ocluye el tracto biliar intrahepático. La rotura espontánea del tumor con hemorragia extensa intra o extratumoral es extremadamente rara. En los varones puede producirse una pubertad precoz debido al aumento de la formación de gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -hCG) causado por el hepatoblastoma. Dependiendo de la localización de la metástasis, pueden aparecer otros síntomas. Los pulmones son los más afectados, con dificultades respiratorias, ataques de tos y hemoptisis ocasional.<sup>(12)</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del hepatoblastoma implica la detección y estadificación del tumor. Además del examen clínico del paciente, se recomiendan inicialmente las siguientes medidas diagnósticas. Durante el examen clínico, la atención debe centrarse principalmente en los signos de una enfermedad genética (por ejemplo, macroglosia y hemi-hipertrofia, entre otros, que son rasgos característicos que sugieren el síndrome de Beckwith- Wiedemann). La mayoría de los pacientes afectados por este síndrome requerirán cirugía.<sup>(12)</sup>

### Pruebas de laboratorio

Los diagnósticos de laboratorio para el hepatoblastoma incluyen un hemograma como estándar (es posible una anemia leve, leucocitosis y trombocitosis), una prueba de la función hepática: gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), lactato deshidrogenasa (LDH), fosfatasa alcalina (ALP) pueden estar ligeramente aumentadas) incluyendo bilirrubina (elevada en caso de obstrucción de la vía biliar) y los marcadores tumorales ferritina, CEA (prueba del antígeno carcinoembrionario) y NSE (enolasa neuronal específica) y, si es necesario, catecolaminas urinarias (para descartar un neuroblastoma) y una evaluación de los títulos de virus hepatotropos.

Es esencial determinar los marcadores tumorales asociados a la malignidad, a saber, la alfa-1-fetoproteína (AFP) y la beta-gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -HCG). La AFP está elevada en el 80-90 % de los pacientes. Deben observarse los valores de AFP típicos del grupo de edad correspondiente. Los hepatoblastomas con AFP baja (<100ng /ml) se consideran agresivos y tienen un pronóstico abismal. La  $\beta$ -HCG está aumentada en aproximadamente el 20 % de los pacientes. Sin embargo, esto no parece tener importancia pronóstica.<sup>(12)</sup>

### Imágenes

Si se sospecha un tumor hepático, se realiza primero una ecografía hepática con contraste. Si el tumor muestra una ecogenicidad aumentada en la ecografía con contraste y una irrigación vascular pronunciada en la ecografía Doppler, se sospecha una posible invasión tumoral en uno o más vasos hepáticos. Esto indica un proceso maligno; sin embargo, no son pruebas confirmatorias de malignidad.<sup>(12)</sup> Otras opciones de diagnóstico por imagen, a saber, la resonancia magnética (RM) o la tomografía computarizada (TC) del abdomen con medio de contraste, no sólo pueden demostrar la presencia de un tumor maligno en el hígado, sino que también permiten evaluar el grado de malignidad e incluso la relación de la neoplasia con los vasos hepáticos y los segmentos hepáticos. No obstante, tampoco con estas exploraciones se puede llegar a un diagnóstico fiable del hepatoblastoma.<sup>(12)</sup>

Pero gracias a estas técnicas, aparte de indicaciones particulares, ahora se puede utilizar la angiografía o la gammagrafía hepática. Como medida de precaución se recomienda una TC pulmonar para determinar o excluir metástasis pulmonares y una gammagrafía esquelética con fosfonato de <sup>99</sup>-tecnecio para realizar o excluir posibles metástasis óseas. Queda por ver si la FDG-PET/TC realizada para el diagnóstico inicial de un posible hepatoblastoma es sensata, sobre todo porque sólo se puede establecer una posible correlación entre la captación y el aumento de los valores de AFP relacionados con el tumor. Es bien sabido que la FDG-PET/TC es vital durante el tratamiento o como parte del seguimiento de un tumor maligno. Por ejemplo, en el caso del hepatoblastoma, la detección de metástasis metabólicamente activas indica un pronóstico desfavorable.<sup>(12)</sup>

## Histología

Para confirmar el diagnóstico de hepatoblastoma, el examen histológico de la biopsia del tumor es el patrón oro. En la mayoría de los casos sospechosos, el material de la biopsia puede extraerse mediante un sacabocados percutáneo (aproximadamente tres - seis núcleos hepáticos). Si el tumor es de difícil acceso percutáneo o está muy vascularizado, está indicada una biopsia por laparoscopia o laparotomía. La aspiración con aguja fina de un posible hepatoblastoma para el examen citológico del aspirado no es considerada por la mayoría de los oncólogos como suficiente para un diagnóstico fiable, aunque haya habido experiencias aisladas en sentido contrario.<sup>(13)</sup>

Esto también se aplica a una biopsia percutánea en sacabocados realizada por un radiólogo intervencionista. El material de la biopsia debe examinarse tanto histológicamente de forma convencional (como preparación en parafina) como inmunohistoquímicamente. El diagnóstico de hepatoblastoma siempre debe ser confirmado por un patólogo de referencia, es decir, un patólogo con experiencia en el Grupo de Oncología Infantil (COG), la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) o el Grupo de Estudio del Cáncer Infantil del Reino Unido (UKCCSG).

De acuerdo con las directrices de la Sociedad Alemana de Oncología y Hematología Pediátricas (GPOH), a los niños de entre seis meses y tres años de edad con un tumor hepático sospechoso de hepatoblastoma por imagen y un valor de AFP superior a 1.000 ng/ml no es necesaria una biopsia que confirme el diagnóstico de hepatoblastoma, sobre todo porque en estos casos el tumor hepático incriminado siempre es un hepatoblastoma.<sup>(12)</sup> Sin embargo, esta opinión no está generalmente aprobada; por el contrario, la mayoría de los oncólogos exigen una biopsia tumoral para confirmar el diagnóstico.

En el caso de las muestras resecaadas, se anotan el tamaño, el exterior (sólido/quístico) y la necrosis tumoral.<sup>(10)</sup> La histología es clave en la notificación del hepatoblastoma, y el informe debe incluir el subtipo histológico, la actividad mitótica en 10 campos de alta potencia (HPF) (baja actividad mitótica cuando  $\leq 5/10$  HPF y alta actividad mitótica cuando  $> 5/10$  HPF, presencia de hematopoyesis extramedular y cambio graso intratumoral [esteatosis]). Se reconocen seis subtipos principales, que incluyen: epitelial fetal puro, epitelial embrionario y fetal mixto, macrotrabecular, de células pequeñas indiferenciado (SCUD), y mixto epitelial y mesenquimal (MEM) con o sin características teratoides. Al hepatoblastoma debe asignársele una categoría en función del subtipo epitelial prevalente ( $\geq 60$  %) demostrado.

En el caso de un hepatoblastoma con una proporción 60:40 de dos o más componentes, el tumor debe clasificarse como subtipo mixto. En el informe patológico posterior a la quimioterapia debe incluirse el porcentaje de tumor viable. Este porcentaje debe clasificarse en 0 % como ausencia de tumor viable,  $< 25$  % como "tumor poco viable", 25 %- 50 % como "tumor viable moderado" y  $\geq 50$  % como "tumor viable considerable" tras un examen exhaustivo de la muestra patológica. Deben documentarse la maduración, los efectos citopáticos de la quimioterapia y la invasión microvascular (IMV). La evaluación también debe incluir la radicalidad, y la distancia de la neoplasia al margen de resección quirúrgica debe medirse microscópicamente y clasificarse como  $\leq 0,5$  cm, 0,6-1 cm y  $> 1$  cm.<sup>(10)</sup>

## CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

El enfoque terapéutico actual incluye tres opciones de tratamiento: (I) quimioterapia pre y/o postoperatoria, (II) tumorectomía con posible resección hepática parcial, y (III) trasplante hepático.<sup>(14)</sup> El uso de quimioterapias, incluidos los compuestos de platino, para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante del hepatoblastoma ha dado lugar a una mejora significativa de los resultados. Se ha demostrado que los resultados relativos a la supervivencia de los pacientes son relativamente similares entre las tres opciones de tratamiento, aunque los regímenes adecuados de los diversos grupos oncológicos pediátricos de todo el mundo no son idénticos.<sup>(14)</sup> Independientemente de este hecho, el tratamiento quirúrgico del hepatoblastoma es de gran importancia.

El objetivo de la intervención quirúrgica, que pretende ser curativa, es la resección completa del tumor. Gracias a la quimioterapia neoadyuvante y a diversas mejoras en las técnicas y equipos quirúrgicos (exclusión vascular, bisturí de ultrasonidos, etc.), este objetivo se ha alcanzado cada vez con más frecuencia en los últimos años; lamentablemente, en aproximadamente el 10% de los niños PRETEXT ("PRETreatment EXTension of disease") IV, a pesar de la quimioterapia neoadyuvante agresiva, el hepatoblastoma no es completamente resecable. En este caso debe considerarse la posibilidad de un trasplante hepático ortotópico.<sup>(14)</sup>

Tratamiento de las metástasis pulmonares

Alrededor del 20 % de los niños con hepatoblastoma presentan metástasis pulmonares en el momento del diagnóstico del tumor. Hasta el 50 % de estos pacientes pueden alcanzar la remisión con quimioterapia neoadyuvante. Sin embargo, si se producen metástasis pulmonares durante este tratamiento, el pronóstico para estos niños es malo.<sup>(15)</sup> Una vez finalizada la quimioterapia neoadyuvante, las metástasis pulmonares que persistan deben extirparse quirúrgicamente. La única contraindicación es el deterioro de la función pulmonar. Las opiniones difieren en cuanto al momento en que debe realizarse esta intervención.<sup>(15)</sup>

La mayoría de los autores recomiendan realizar esta intervención antes del inicio de la quimioterapia adyuvante postoperatoria y aproximadamente dos semanas después de la resección del tumor primario, sobre todo porque los niños afectados ya se habrán recuperado de la intervención abdominal para entonces.<sup>(15)</sup> Tampoco existe una opinión unánime con respecto al procedimiento quirúrgico. El tratamiento quirúrgico de las metástasis puede realizarse toracoscópicamente o mediante toracotomía, dependiendo de la extensión de los hallazgos.

Muchos autores abogan por la toracotomía, sobre todo porque este procedimiento permite identificar focos que no pueden identificarse a partir de la morfología de la imagen o que se encuentran en la profundidad del parénquima. La toracotomía (técnica VATS) también se utiliza con éxito en niños. Ambas técnicas permiten encontrar metástasis pulmonares. Se recomienda el uso de ICG, pero sólo pueden visualizarse adecuadamente los nódulos tumorales superficiales (hasta una profundidad de un centímetro).<sup>(16)</sup>

Si hay metástasis pulmonares en ambos lados, no existe un enfoque unánime. Algunos centros abordan primero el pulmón más gravemente afectado y al día siguiente el pulmón menos afectado. Otros centros operan ambos pulmones el mismo día, mediante esternotomía. Otros centros realizan las intervenciones con un intervalo de tiempo mayor.<sup>(17)</sup> Las diferencias de procedimiento se deben a la falta de guías basadas en la evidencia que dicten el tratamiento quirúrgico adecuado para las metástasis pulmonares de hepatoblastoma.<sup>(17)</sup>

Cualquier metástasis pulmonar remanente plantea un problema importante cuando la única opción es un trasplante hepático. Esto se debe a que las metástasis pulmonares que no responden a la quimioterapia neoadyuvante y las que no pueden abordarse quirúrgicamente son contraindicaciones para el trasplante hepático. En otras palabras, las metástasis pulmonares que persisten tras la terapia neoadyuvante deben extirparse quirúrgicamente si es posible y la resección debe realizarse siempre antes del trasplante hepático.<sup>(17)</sup> En casos excepcionales, por ejemplo, cuando no se dispone de un donante vivo, también puede realizarse poco después del trasplante. En tal caso, puede preferirse un trasplante de hígado a la resección de las metástasis pulmonares, ya que este procedimiento puede representar la única posibilidad de supervivencia del niño.<sup>(17)</sup>

### Momento de la intervención quirúrgica

La resección primaria del hepatoblastoma rara vez es posible en niños. Según el estudio Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT), un requisito previo para la lobectomía simple es un hepatoblastoma solitario pequeño (PRETEXT I y posiblemente II) con una estructura histológica fetal bien diferenciada, correspondiente a un "tumor de muy bajo riesgo", que no muestre tejido fetal diferenciado. La terapia neoadyuvante (por ejemplo, dos ciclos) suele ser necesaria para alcanzar la desaparición del tumor.<sup>(15)</sup> Según la nueva clasificación, se enumeran los parámetros para los tumores de muy bajo, bajo, intermedio y alto riesgo. La quimioterapia de inducción se lleva a cabo dentro de estos grupos o sus subgrupos. La incorporación de los estadios PRETEXT, la edad y el nivel de AFP en la estratificación del régimen de quimioterapia neoadyuvante permite tomar decisiones específicas para cada paciente.<sup>(3)</sup>

Los hepatoblastomas responden positivamente a la quimioterapia neoadyuvante individualizada, con una reducción significativa del tamaño en el 90 % de los casos. Para controlar el efecto, se realiza un examen por imagen del paciente tras el tratamiento citostático (habitualmente después de dos ciclos). Si resulta que una lobectomía simple puede extirpar con seguridad un hepatoblastoma, se programa la resección del tumor. Si esto no es posible, el niño recibirá dos bloques más de quimioterapia. Esto hace que hasta el 50 % de los niños con PRETEXT estadio IV sean operables. Tras completar el bloque cuatro, se les prepara para un posible trasplante de hígado.<sup>(3)</sup>

Tras otro examen por imagen del resultado del tratamiento, caben dos opciones: si hay mejoría, se puede optar por una resección hepática compleja o ampliada en casos seleccionados, suponiendo que se pueda extirpar el hepatoblastoma.<sup>(3)</sup> En caso contrario, sólo queda planificar un trasplante de hígado.

La prolongación de la quimioterapia preoperatoria se debe a la resistencia que se produce a menudo a los fármacos citostáticos. La radioterapia no está indicada debido a la insuficiente sensibilidad del tumor. En el estudio PHITT no se define claramente si los pacientes se benefician más de una resección ampliada o de un trasplante de hígado, ya que no hay datos suficientes al respecto.<sup>(18)</sup> La decisión de realizar una resección hepática amplia es difícil, porque este procedimiento no siempre es factible. En estos casos, debe realizarse un trasplante hepático de rescate. La rotura de una toma hepatoblástica constituye un reto terapéutico. No se trata aquí porque sólo se han publicado unos pocos casos. Cabe señalar que existen varias propuestas terapéuticas con resultados satisfactorios en este sentido.<sup>(3)</sup>

## Abordaje quirúrgico

En el abordaje quirúrgico convencional, se suele optar por una laparotomía abdominal superior transversal ligeramente arqueada, que puede ampliarse en la línea alba en forma de T hasta el xifoides si es necesario. El hígado se moviliza por completo y se localizan el ligamento hepatoduodenal y la vena cava inferior. Se colocan por debajo y por encima del hígado. Una vez extirpados los vasos de suministro y drenaje asociados, se reseca el segmento hepático incriminado, en parte por vía roma y en parte con un bisturí de ultrasonidos o LigaSure™. Se ligan todos los vasos cruzados. Debe tenerse en cuenta que las resecciones anatómicas como la resección segmentaria, la lobectomía o la lobectomía ampliada (resección trisegmentaria) son preferibles a las resecciones atípicas ("en cuña") o las enucleaciones, ya que suelen permitir resecciones más radicales y menos complicaciones. Si la distancia al tumor es lo suficientemente grande, puede hacerse una resección sin hemorragia con suturas de colchón minuciosas.

Existen diversos debates sobre si el hígado debe ser pinzado durante una operación de este tipo. Se ha sugerido que algunas técnicas quirúrgicas también son críticas para la función hepática postoperatoria. Evitar pinzar el hígado para la resección tiene la ventaja de que la función postoperatoria se regenera más rápidamente.<sup>(19)</sup> En los casos difíciles, se recomienda la obtención preoperatoria de imágenes de las arterias que irrigan el tumor para evaluar mejor la irrigación tumoral. Como consideración terapéutica primaria, en este contexto es posible aplicar partículas cargadas con un quimioterápico directamente en el tumor. Como resultado, se puede reducir enormemente el flujo sanguíneo tumoral y lograr la destrucción del tejido tumoral. Sin embargo, este procedimiento puede dar lugar a complicaciones graves.<sup>(19)</sup>

Es posible extirpar hasta el 80 % del tejido hepático mediante la operación, ya que el hígado puede regenerarse a partir del tejido restante. Dado que el hígado desempeña un papel vital en la producción de diversas proteínas importantes para el organismo, tras la operación pueden producirse temporalmente múltiples trastornos debidos a la pérdida de tejido, por ejemplo, trastornos de la coagulación sanguínea, trastornos de la regulación del azúcar en sangre o falta de proteínas plasmáticas. En los últimos años, la cirugía hepática ha experimentado un auge increíble, incluso en niños. Esto se debe, por un lado, a las innovaciones quirúrgico-técnicas (por ejemplo, la resección hepática parcial mínimamente invasiva) y, por otro, a los avances en las tecnologías de imagen, como las reconstrucciones tridimensionales guiadas por imagen, la ecografía intraoperatoria (IOUS) y la angiografía con verde de indocianina (ICG) para detectar metástasis.<sup>(19)</sup>

La resección hepática parcial laparoscópica, incluso de secciones más grandes, es actualmente un método muy extendido en adultos, sobre todo desde que se han desarrollado diversas ayudas técnicas (por ejemplo, la ecografía en modo B y Doppler) para ello. Según la bibliografía, los hepatoblastomas pueden extirparse en niños de forma mínimamente invasiva pero el problema es el tamaño de la cavidad abdominal. Aunque la quimioterapia neoadyuvante hace que la mayoría de los hepatoblastomas sean significativamente más pequeños y, por lo tanto, operables de forma segura, no existen directrices internacionales claras para el abordaje laparoscópico.<sup>(20)</sup>

Un método conocido desde hace mucho tiempo y también adecuado para hacer visible el hepatoblastoma es la reconstrucción tridimensional del tumor basada en datos de TC. Es crucial porque permite visualizar selectivamente el tumor y las estructuras anatómicas circundantes relevantes, gracias a un nuevo software y a una simulación de operación virtual. La reconstrucción tridimensional proporciona información sobre la neoplasia, su topografía, si se ha infiltrado algún vaso sanguíneo y la extensión de la infiltración.<sup>(20)</sup>

Con el IOUS, hasta un 20 % de los pacientes pueden presentar resultados morfológicamente diferentes en comparación con los resultados del examen de RM preoperatorio, lo que hace necesario cambiar el procedimiento quirúrgico en casos individuales. Estos cambios en los resultados se refieren principalmente a la relación entre los hepatoblastomas y las venas hepáticas, que es problemática, en lo que respecta a las imágenes.<sup>(19)</sup> Además del IOUS, para la obtención de imágenes del tumor y sus bordes se suele utilizar un microscopio quirúrgico y colorante fluorescente, que se acumulan en el tumor y lo hacen visible bajo el microscopio quirúrgico con filtros especiales. Para ello, el ICG ha alcanzado una importancia especial. Se trata de un compuesto fluorescente, coloreado e hidrosoluble adecuado para diversos exámenes médicos en humanos.

Tiene una gran afinidad por todas las proteínas plasmáticas. La ICG absorbe y emite fluorescencia en el espectro de luz visible e infrarrojo cercano.<sup>(19)</sup> La ICG permite monitorizar la perfusión hepática. El tejido hepático sano excreta el preparado a través de la bilis en pocas horas. Por el contrario, la ICG se retiene en el tejido tumoral y, por lo tanto, es ideal para detectar metástasis. El ICG suele administrarse por vía intravenosa 48-72 horas antes de la operación para lograr su visualización en el hígado. Este procedimiento también se utiliza en pacientes con hepatoblastoma, ya que permite evaluar claramente los márgenes de resección e identificar tumores residuales.<sup>(20)</sup>

Un criterio esencial en la extirpación quirúrgica del hepatoblastoma es, como en todas las operaciones, evitar las complicaciones (hemorragias secundarias y fugas biliares [formación de bilioma o aparición de peritonitis biliosa]). Durante esta fase, los factores de crecimiento que se forman cada vez más en relación con el traumatismo quirúrgico pueden desarrollar un efecto promotor del tumor.<sup>(20)</sup> La quimioterapia postoperatoria suele consistir en 1-2 ciclos tras la resección hepática, y dos tras el trasplante de hígado. Existen nuevas consideraciones para reducir al máximo los preparados ototóxicos.<sup>(21)</sup>

### Trasplante hepático

El trasplante de hígado está previsto para los casos de hepatoblastomas no resecables: (I) Hepatoblastomas multifocales en los cuatro sectores (PRETEXT IV), ya que es improbable que la quimioterapia erradique por completo todas las metástasis intrahepáticas; (II) Hepatoblastomas centrales PRETEXT IV con invasión vascular, en los que la quimioterapia neoadyuvante no puede reducir el tumor a un PRETEXT III; (III) Hepatoblastomas (PRETEXT III), que rodean estrechamente o encierran grandes vasos (vena cava inferior, venas hepáticas), y (IV) hepatoblastomas que no responden a la quimioterapia. Además, pueden realizarse resecciones tumorales críticas utilizando la máquina cardiopulmonar o la resección ex situ. En algunos contextos, el trasplante hepático puede producir mejores resultados a largo plazo que la resección sola desde un punto de vista oncológico.<sup>(22)</sup>

Si no se puede llevar a cabo la resección tumoral, se puede realizar un trasplante "de rescate", pero el pronóstico es peor que el de un trasplante hepático primario. Otte y et al. descubrieron que el trasplante hepático ortotópico (dividido) para tratar los hepatoblastomas lograba una tasa de supervivencia a seis años del 82 % en 106 pacientes, mientras que en los 41 pacientes que se sometieron a un trasplante hepático de "rescate", sólo fue del 30 %.<sup>(23)</sup>

Cabe señalar que el pronóstico de los niños sometidos a una hepatectomía con trasplante hepático ortotópico por hepatoblastoma es tan bueno como el de los niños sometidos a una resección convencional de tumores más pequeños. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el trasplante hepático no está exento de comorbilidades y requiere inmunosupresión de por vida, lo que a su vez implica efectos secundarios. En contra del trasplante se argumenta que los residuos microscópicos tras una tumorectomía no reducen la tasa de supervivencia de los afectados.<sup>(23)</sup>

Las opiniones difieren sobre la importancia de la quimioterapia postrasplante. Autores como Otte compararon los resultados relevantes en 147 pacientes en 2004: 65 recibieron quimioterapia postrasplante y 82 no. Las tasas de supervivencia del 77 % frente al 70 % no fueron estadísticamente significativas. Esto significa que el beneficio de la quimioterapia postrasplante debe sopesarse frente a los riesgos tóxicos del tratamiento, aunque un hígado trasplantado pueda soportar la quimioterapia adyuvante.<sup>(23)</sup>

Para un trasplante de hígado para tratar el hepatoblastoma, lo mejor es una donación en vida, por ejemplo de uno de los padres. Hasta el primer año de vida, debido a la inmadurez del sistema inmunitario y a la inmunosupresión, un trasplante de este tipo puede manejarse sin riesgo para el niño afectado y durante el segundo año de vida con un riesgo manejable, a diferencia, por ejemplo, de la compatibilidad de grupos sanguíneos.<sup>(23)</sup>

## CUIDADOS DE SEGUIMIENTO

Todos los niños con un tumor hepático maligno tratado requieren un periodo de seguimiento de al menos cinco años tras la remisión. Son necesarias revisiones periódicas, inicialmente mensuales, más tarde trimestrales y después semestrales, que incluyan ecografía hepática, radiografía de tórax y, si es necesario, TC y/o RM (en caso de aumento de la AFP) y valores de laboratorio para descartar la recidiva tumoral y evaluar los efectos a largo plazo del tratamiento.

En este contexto, la AFP es de gran importancia como marcador tumoral y, por tanto, como indicador indirecto de la eficacia terapéutica. Cabe esperar una normalización de los valores de AFP durante la quimioterapia neoadyuvante y tras la extirpación del hepatoblastoma. Si los valores de AFP no se normalizan, cabe suponer la existencia de un tumor residual. Si se han regularizado y luego aumentan, es probable que el tumor haya recaído; sin embargo, algunas observaciones muestran que la recaída no tiene por qué ir acompañada de un aumento de la AFP.<sup>(24)</sup> Deben vigilarse las alteraciones de las funciones cardíaca y renal inducidas por la quimioterapia, los cambios en los parámetros sanguíneos y la audición. También debe prestarse atención al desarrollo de una segunda neoplasia.

## Tratamiento de las recaídas

Según la bibliografía, alrededor del 12 % de los pacientes con hepatoblastoma que han logrado una remisión completa son propensos a recaer en el hígado y/o los pulmones. Para lograr la remisión, es necesaria la quimioterapia y la extirpación quirúrgica de la recidiva local o de las metástasis pulmonares de nueva aparición.<sup>(25)</sup> Autores como Matsunaga declararon en 2003 que, de los 90 pacientes (sin metástasis) en los que se había resecado completamente el hepatoblastoma, cuatro tenían una recidiva hepática y ocho tenían metástasis pulmonares. Salvo un caso con metástasis pulmonares múltiples, todos lograron la remisión mediante tratamiento farmacológico o quirúrgico.<sup>(26)</sup> En pacientes con trasplante hepático es menos favorable si inicialmente habían existido metástasis adicionales. Por ejemplo, en 2014, Yamada informó de que alrededor del 30 % de estos casos recaen.<sup>(27)</sup>

Una segunda intervención en el hígado suele ser difícil y no es posible una resección completa de la recidiva. Según la literatura, sólo es posible un procedimiento paliativo en aproximadamente un tercio de los casos.<sup>(27)</sup> Esto significa que, antes de indicar una relaparotomía, debe quedar claro en la mayoría de los casos si es posible la extirpación quirúrgica de una recidiva de hepatoblastoma en el hígado o si debe considerarse la posibilidad de un trasplante de hígado. Basándose en esto, debe intentarse una resección hepática extensa antes de un trasplante de hígado, pero si resulta intraoperatoriamente que esto no es posible, la única opción es un trasplante de hígado de rescate; sin embargo, como ya se ha mencionado, debe tenerse en cuenta que el pronóstico en este caso es malo, aunque las opiniones difieren.

Las recidivas pulmonares son un gran problema. Pueden producirse como parte de recidivas hepáticas, pero también de forma aislada. Para dar a los niños afectados una posibilidad realista de supervivencia, estas metástasis también deben extirparse quirúrgicamente con quimioterapia.<sup>(26)</sup> El papel de otras técnicas, por ejemplo la ablación por radiofrecuencia de las metástasis, aún no está totalmente establecido.<sup>(27)</sup>

## CONCLUSIONES

A modo de conclusión se puede decir que, el factor pronóstico más importante para la supervivencia de pacientes con hepatoblastoma es la resección quirúrgica total. En segundo lugar, la presencia de enfermedad metastásica al diagnóstico, aunque este factor ha sido modificado por el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. El tercer factor es la histología, donde la variedad fetal tiene mejor pronóstico.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Contribución de los autores

Todos los autores participaron en la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión, edición y aprobación del manuscrito final.

## Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valdés Guerrero R, Valdés Blanco M, Rodríguez Venegas EC, Cabrera Nicó A, Fontaine Ortiz JE, Díaz Villalvilla C. Tumores hepáticos en edad pediátrica. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2020 Sep [citado 04/11/2023]; 92(3): e876. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312020000300003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000300003&lng=es).
2. Marcano Sanz LE, Endis M, Llanos F, Chimbo J, Abril X, Faican F, et al. Hepatectomía central combinada con ligadura de la vena porta derecha en un niño con hepatoblastoma bilobar: reporte de un caso. *Revista Colombiana de Cancerología* [Internet]. 2020 [citado 04/12/2023]; 24(4): 195-99. Disponible en: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/468>.

3. Verdecia Cañizares C. Tumores hepáticos en pediatría. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2020 Sep [citado 04/12/2023]; 92(3): e1188. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312020000300001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000300001&lng=es).
4. Hubbard AK, Spector LG, Fortuna G, Marcotte EL, Poynter JN. Trends in International Incidence of Pediatric Cancers in Children Under 5 Years of Age: 1988–2012. *JNCI Cancer Spectr* [Internet]. 2019 [citado 13/11/2023]; 3(1): pkz007. Disponible en: <https://academic.oup.com/jncics/article/3/1/pkz007/5435642?login=true>.
5. Schraw JM, Desrosiers TA, Nembhard WN, Langlois PH, Meyer RE, Canfield MA, et al. Cancer diagnostic profile in children with structural birth defects: An assessment in 15,000 childhood cancer cases. *Cancer* [Internet]. 2020 [citado 04/12/2023]; 126(15): 3483–92. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.32982>.
6. Heaton TE, Walsh MF. Hepatoblastoma in infants born to parents with familial adenomatous polyposis. In: Guillem J, Friedman G, editors. *Management of hereditary colorectal cancer Amultidisciplinary approach* [Internet]. Springer; 2020 [citado 04/12/2023]: 123-36. Disponible en: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-26234-1\\_7](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-26234-1_7).
7. Cohen MM. Beckwith-Wiedemann syndrome: historical, clinicopathological, and etiopathogenetic perspectives. *Pediatr Dev Pathol* [Internet]. 2005 [citado 04/12/2023]; 8(3): 287-304. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10024-005-1154-9>
8. Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2012 [citado 04/12/2023]; 7: 81. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/1750-1172-7-81.pdf>.
9. Ishak KG, Glunz PR. Hepatoblastoma and hepatocarcinoma in infancy and childhood. Report of 47 cases. *Cancer* [Internet]. 1967 [citado 12/02/2023]; 20(3): 396-422. Disponible en: [https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/1097-0142\(1967\)20:3%3C396::AID-CNCR2820200308%3E3.0.CO;2-O](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/1097-0142(1967)20:3%3C396::AID-CNCR2820200308%3E3.0.CO;2-O).
10. Kiruthiga KG, Ramakrishna B, Saha S, Sen S. Histological and immunohistochemical study of hepatoblastoma: correlation with tumourbehaviour and survival. *J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2018 [citado 12/02/2023]; 9(2): 326-37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5934143/>.
11. Vishnoi JR, Sasidhar A, Misra S, Pareek P, Khera S, Kumar S, et al. Hepatoblastoma in a Young Adult: a Rare Case Report and Review of the Literature. *J Gastrointest Cancer* [Internet]. 2020 [citado 12/02/2023]; 51(1): 319-24. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12029-019-00256-3>.
12. Style CC, Cruz SM, Lau PE, Lee TC, Wesson DE, Olutoye OO. Surgical Outcomes of Patients with Beckwith-Wiedemann Syndrome. *J PediatrSurg* [Internet]. 2018 [citado 12/11/2023]; 53(5): 1042-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.02.041>.
13. Subramanian KS, Chikhale M, Barwad A, Gochhait D, Toi PC, Siddaraju N. Fine-needle aspiration cytology and cell block in diagnosis and subtyping of hepatoblastoma. *Diagn Cytopathol* [Internet]. 2019 [citado 02/11/2023]; 47(7): 706-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/dc.24167>.

14. Yang T, Whitlock RS, Vasudevan SA. Surgical Management of Hepatoblastoma and Recent Advances. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2019 [citado 02/11/2023]; 11(12): 1944. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers11121944>.
15. Lake CM, Tiao GM, Bondoc AJ. Surgical management of locally-advanced and metastatic hepatoblastoma. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2019 [citado 02/11/2023]; 28(6): 150856. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2019.1>
16. Souzaki R, Kawakubo N, Matsuura T, Yoshimaru K, Koga Y, Takemoto J, et al. Navigation surgery using indocyanine green fluorescent imaging for hepatoblastoma patients. *Pediatr SurgInt* [Internet]. 2019 [citado 02/11/2023]; 35: 551-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00383-019-04458-5>
17. Angelico R, Grimaldi C, Gazia C, Saffioti MC, Manzia TM. How Do Synchronous Lung Metastases Influence the Surgical Management of Children with Hepatoblastoma? An Update and Systematic Review of the Literature. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2019 [citado 02/11/2023]; 11(11): 1693. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/11/1693/pdf>.
18. de Freitas Paganoti G, Tannuri ACA, Dantas Marques AC, Torres RR, Mendes Gibelli NE, Tannuri U. Extensive Hepatectomy as an Alternative to Liver Transplant in Advanced Hepatoblastoma: A New Protocol Used in a Pediatric Liver Transplantation Center. *Transplant Proc* [Internet]. 2019 [citado 02/11/2023]; 51(5): 1605-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.03.004>
19. Fagenson AM, Gleeson EM, Nabi F, Lau KN, Pitt HA. When does a Pringle Maneuver cause harm? *HPB (Oxford)* [Internet]. 2021 [citado 02/11/2023]; 23(4): 587-594. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.07.014>
20. Yamada Y, Ohno M, Fujino A, Kanamori Y, Irie R, Yoshioka T, et al. Fluorescence-Guided Surgery for Hepatoblastoma with Indocyanine Green. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2019 [citado 02/11/2023]; 11(8). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/8/1215/pdf>.
21. Katzenstein HM, Langham MR, Malogolowkin MH, Krailo MD, Towbin AJ, McCarville MB, et al. Minimal adjuvant chemotherapy for children with hepatoblastoma resected at diagnosis (AHEP0731): a Children's Oncology Group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Onco* [Internet]. 2019 [citado 02/11/2023]; 20(5): 719-27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6499702/>.
22. Feng J, He Y, Wei L, Chen D, Yang H, Tan R, et al. Assessment of Survival of Pediatric Patients With Hepatoblastoma Who Received Chemotherapy Following Liver Transplant or Liver Resection. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019 [citado 02/11/2023]; 2(10): e1912676. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.12676>
23. Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, Brown J, Czauderna P, Maibach R, et al. International Society of Pediatric O. Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2004 [citado 02/11/2023]; 42(1): 74-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.10376>

24. Kachanov DY, Aliev TZ, Moiseenko RA, Roschin VY, Metelin AV, Uskova NG, et al. Hepatoblastoma relapses with a normal level of alpha-fetoprotein: report of two cases. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* [Internet]. 2019 [citado 02/11/2023]; 18(4): 58-65. Disponible en: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2019-18-4-58-65>
25. Semeraro M, Branchereau S, Maibach R, Zsiros J, Casanova M, Brock P, et al. Relapses in hepatoblastoma patients: clinical characteristics and outcome--experience of the International Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL). *Eur J Cancer* [Internet]. 2019 [citado 02/11/2023]; 49(4): 915-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.003>
26. Matsunaga T, Sasaki F, Ohira M, Hashizume K, Hayashi A, Hayashi Y, et al. Japanese Study Group for Pediatric Liver T. Analysis of treatment outcome for children with recurrent or metastatic hepatoblastoma. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2003 [citado 02/11/2023]; 19(3): 142-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00383-002-0906-0>
27. Yamada Y, Hoshino K, Mori T, Kawaida M, Abe K, Takahashi N, et al. Metastasectomy of Hepatoblastoma Utilizing a Novel Overlay Fluorescence Imaging System. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* [Internet]. 2018 [citado 02/11/2023]; 28(9): 1152-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/lap.2017.0735>