

Neoplasias Malignas Primárias do Fígado: experiência de oito anos de um Hospital Pediátrico no Brasil. Estudo transversal

Primary Malignant Liver Tumors: eight-year experience in a Pediatric Hospital in Brazil. A cross-sectional study

LORAINÉ ENTRINGER FALQUETO, ACBC-SP¹ ; PAULA RUBIO VILAR, ASCBC-PR¹ ; HELDER GROENWOLD CAMPOS² ; CLAUDIO SCHULZ¹ ; ELISANGELA DE MATTOS E SILVA, ACBC-PR¹ .

R E S U M O

Introdução: tumores hepáticos são neoplasias raras na infância (1-2%), sendo que cerca de 2/3 são malignos. O hepatoblastoma (HB) é o mais frequente, seguido do carcinoma hepatocelular (CHC). Em ambos, o principal tratamento é a ressecção cirúrgica completa. Atualmente, a quimioterapia e o transplante hepático têm melhorado os resultados. **Objetivo:** estudo do perfil epidemiológico e evolução dos casos de cânceres hepáticos em um hospital pediátrico de referência. **Método:** Levantamento retrospectivo de prontuários de pacientes até 18 anos com diagnóstico de neoplasia maligna primária hepática entre 2012 e 2020 realizado no maior hospital exclusivamente pediátrico do Brasil. **Resultados:** foram atendidos 13 pacientes com tumores malignos hepáticos (HB 12, CHC 1). Dos casos de HB, 66,7% eram do sexo masculino, com idade média de 2 anos e a principal alteração foi massa abdominal palpável. Os tumores envolviam em média 3 segmentos hepáticos, mais em lobo direito (54%). Um paciente foi tratado com cirurgia sem neoadjuvância, um foi submetido a transplante inicialmente e outros 2 necessitaram de transplante hepático como resgate. O tempo de seguimento dos pacientes com HB foi de 39 meses e apenas 1 caso foi a óbito por neutropenia febril. A sobrevida geral e livre de doença em 5 anos foi de 91,7% e 81,5% respectivamente. **Conclusão:** o estadiamento avançado no momento do diagnóstico sempre foi um fator de mau prognóstico em pacientes com tumores hepáticos malignos primários. Entretanto, os resultados e a sobrevida têm melhorado significativamente com o avanço da quimioterapia, da técnica cirúrgica e do transplante hepático.

Palavras-chave: Hepatectomia. Neoplasias Hepáticas. Transplante de Fígado. Pediatria. Hepatoblastoma.

INTRODUÇÃO

Os tumores primários do fígado representam menos de 2% das neoplasias em pediatria, sendo que pelo menos dois terços são malignos^{1,2}. O tipo histológico mais frequente é o hepatoblastoma (HB) seguido do carcinoma hepatocelular (CHC)^{1,2}. Nas últimas décadas tem sido observado um aumento da incidência do HB, acompanhando a transição epidemiológica global relacionada à maior prevalência de prematuros e de pacientes com baixo peso ao nascer²⁻⁴.

Os tumores hepáticos em pediatria são classificados pela extensão da doença antes e após o tratamento com quimioterapia neoadjuvante, PRE-Treatment EXTent of Disease (PRETEXT) e POST-Treatment EXTent of Disease (POSTTEXT), respectivamente⁵. Essa avaliação se faz pela imagem radiológica do paciente no eixo axial. A classificação baseia-se na segmentação do fígado em múltiplos setores, variando de I a IV. Quanto mais setores envolvidos, mais avançada a doença e pior o prognóstico. Segundo a CHIC (Children's Hepatic

tumors International Collaboration) outras características também avaliadas radiologicamente são acrescidas como agravantes quanto ao avanço e ressecabilidade da doença, a saber: a extensão para outros órgãos e grandes vasos, metástases, ruptura tumoral, multifocalidade, acometimento do lobo caudado e linfonodal^{5,6}.

Em geral, o tratamento dos tumores hepáticos baseia-se na ressecção cirúrgica com hepatectomia parcial ou, em alguns casos, com transplante hepático. A quimioterapia é um excelente aliado ao tratamento, melhorando os desfechos, particularmente naqueles pacientes com tumor irresssecável inicialmente^{1,7,8}. Novas modalidades de terapia por radiologia intervencionista têm sido discutidas para auxílio em casos específicos, com recidiva ou sem resposta à neoadjuvância.

O esforço conjunto de cirurgiões, oncologistas, hepatologistas e radiologistas intervencionistas contribui com uma maior chance de cura. Entretanto, ainda existem pontos divergentes na literatura quanto ao tratamento do câncer hepático pediátrico⁸. A fim de entender melhor a evolução da doença e do tratamento na realidade

1 - Hospital Pequeno Príncipe, Cirurgia Pediátrica - Curitiba - PR - Brasil 2 - Hospital Pequeno Príncipe, Radiologia - Curitiba - PR - Brasil

brasileira, este trabalho tem por objetivo estudar o perfil epidemiológico e evolução dos casos de cânceres hepáticos em um hospital exclusivamente pediátrico de referência do sul do Brasil.

METODOLOGIA

Após aprovação do CEP sob o parecer 4.268.222, foi realizado estudo observacional, longitudinal de caráter descritivo e retrospectivo a partir do levantamento do prontuário eletrônico dos pacientes com idade até 18 anos atendidos entre junho de 2012 e dezembro de 2020, com diagnóstico de neoplasia maligna primária do fígado, no Hospital Pequeno Príncipe.

Os dados epidemiológicos foram tabulados em banco de dados no Microsoft Excel. Os exames de imagem com imagens disponíveis no sistema foram reavaliados pelo radiologista do hospital para revisão e reclassificação PRETEXT e POSTTEXT.

Foi feita uma análise descritiva geral expressa por frequência absoluta e relativa percentual para variáveis categóricas, bem como média e desvio padrão para

variáveis contínuas. A taxa de complicações cirúrgicas foi calculada para pacientes com HB. Ademais, a resposta ao tratamento quimioterápico com base no volume radiológico da lesão foi expressa como percentual médio de redução do tumor com o tratamento neoadjuvante nos casos em que se aplicou o mesmo. Também foram calculadas a sobrevida geral e a sobrevida livre de doença dos pacientes com HB, expressas em probabilidade de sobrevida ao longo do tempo pelo método de Kaplan-Meier. O cálculo das curvas de sobrevida foi feito através da Linguagem R (Versão 3.6.3), software Rstudio (Versão 2021.09.0 Build 351).

RESULTADOS

Entre 2012 e 2020 foram atendidos 13 pacientes com tumores hepáticos malignos no Hospital Pequeno Príncipe em Curitiba, sendo 12 casos de HB e um caso de HCC. Entre os pacientes com HB, a maioria (66,7%) foi do sexo masculino, com idade média no diagnóstico de 2 anos e 4 meses. A apresentação clínica mais frequente foi de massa abdominal palpável pelos familiares (Tabela 1).

Tabela 1 - Perfil epidemiológico.

Tumor	Hepatoblastoma (n=12)	Hepatocarcinoma (n=1)
Idade (média)	2a 4m (DP: 12,65 m)	6a 6m
Gênero	M = 66,7% (8) F = 33,3% (4)	M
Prematuridade	2 (28 e 34 semanas)	0
Doenças associadas	Coarctação de aorta (1) Estenose valvar aórtica (1) Atresia de esôfago (1) Pé torto congênito (1) Artéria umbilical única (1)	Tirosinemia tipo 1 Cirrose
Sintomas	Massa palpável - 7 (58%) Dor abdominal - 4 (33%) Distensão abdominal - 3 (25%) Anemia; Febre; Perda de peso (2 ocorrências para cada sintoma - 16%) Saciedade precoce; Achado de exame radiológico; Inapetência; Hemorragia digestiva; Icterícia; Diarréia (1 ocorrência para cada sintoma - 8%)	Distensão abdominal Ganho inadequado de peso
Óbito	1	1

a: anos; DP: desvio padrão; F: feminino; M: masculino; m: meses.

Apenas dois pacientes com HB tinham antecedente de prematuridade. Dos 13 pacientes, foram observadas algumas malformações congênitas entre os pacientes com HB, com predomínio de alterações cardiovasculares (Tabela 1).

O volume médio dos tumores no diagnóstico foi de 439cm³ (DP 82,7cm³) envolvendo em média 3 segmentos hepáticos, com predomínio do lobo direito (54%) e 3 casos de acometimento bilateral, de 11 pacientes com imagens disponíveis para revisão pelo radiologista. Dos pacientes submetidos à quimioterapia,

foi possível comparar imagens antes e após neoadjuvância em 9 pacientes, sendo observada uma redução média de 63% (DP 15,5%) no tamanho da lesão. A classificação PRETEXT está resumida na Tabela 2.

O valor médio do marcador tumoral alfa-fetoproteína (AFP) ao diagnóstico foi de 83.603 entre os pacientes com diagnóstico de HB, variando de 1.398 a acima de 300.000. Os subtipos histológicos mais frequentes foram o epitelial com componente embrionário (50%) e mesenquimal (50%), sendo que 90% dos tumores apresentavam histologia mista.

Tabela 2 - Classificação dos tumores.

Tumor	Hepatoblastoma (12)	Hepatocarcinoma (1)
AFP média	83.603 (DP 30.988)	125.120
PRETEXT	I - 3 (25%) II - 4 (33%) III - 5 (41%)	I (100%)
NI	1	
Veia Cava	3 (25%)	
Veia Porta	2 (16%)	
Caudado	1 (8%)	0
Extensão extra-hepática	5 (41%)	
Ruptura	1 (8%)	
Metástase	2 (16%)	
Subtipo histológico (n= 10 - com informações detalhadas)	Comp. embrionário = 5 Comp. fetal = 3 Comp. mesenquimal = 5 Comp. teratóide = 2 Comp. rabdomioblástico = 1	

AFP: alfa-fetoproteína; NI: não informado; NA: não se aplica; Comp.: componente.

A via de acesso para biópsia foi por laparotomia na maior parte dos casos 43% (n=5), com maior prevalência de técnicas menos invasivas nos últimos anos (Tabela 3).

Nos anos de 2013, 2016 e 2017, três casos foram submetidos à cirurgia de ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged Hepatectomy) devido ao parênquima hepático residual livre de doença ser inferior a 25%, envolvimento do lobo caudado e invasão portal. Estes pacientes evoluíram bem, porém dois deles também necessitaram de toracotomia para exérese de metástase pulmonar (Tabela 3).

Dos 3 pacientes que necessitaram de toracotomia por metástase pulmonar, 2 foram após a cirurgia de ALPPS. O terceiro paciente apresentou metástase pulmonar bilateral, após hepatectomia esquerda, sendo submetido à toracotomia esquerda após 6 meses e direita após mais 3 semanas da cirurgia inicial.

Após a cirurgia, os pacientes permaneceram em ventilação mecânica em média por 2 dias e em unidade de terapia intensiva por 5,6 dias.

A taxa de complicação cirúrgica precoce foi de 41,7% (Tabela 4). Apenas um paciente foi reoperado

por choque hipovolêmico, mas sem sangramento ativo no intraoperatório da reabordagem. A taxa de

complicações cirúrgicas tardias foi de 8,3% (n=1, hérnia incisional).

Tabela 3 - Abordagens cirúrgicas.

Tumor	Hepatoblastoma (12)	Hepatocarcinoma (1)
Biópsia	83% (10)	Sim
Aberta (cunha)	42% (5)	100%
Percutânea	25% (3)	
Laparoscópica	16% (2)	
Quimioterapia		Não
Neoadjuvante	83% (10)	
Adjuvante	75% (9)	
Cirurgia		Paciente não operado
Hepatectomia E	2	
Hepatectomia D	4	
Bissegmentec. D	2	
ALPPS	3	
Transplante	1	
Seg. pulmonar	3 (4)*	
Reoperação (causa não oncológica)	1 (8%)	
Cirurgia resgate		
Transplante	2	

E: esquerdo; D: direito; ALPPS: "Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy", traduzido para "Partição hepática e ligadura da Veia Porta para Hepatectomia Estadiada"; Seg.: Segmentectomia; (*) 3 pacientes submetidos à segmentectomia pulmonar por metástase, destes, 1 paciente submetido a cirurgia bilateral totalizando 4 cirurgias.

Em um caso foi optado por cirurgia como tratamento up front (PRETEXT I), os demais pacientes com HB receberam quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia, dos quais somente em dois não foi indicada quimioterapia adjuvante.

Em vigência de quimioterapia após hepatectomia, foi observada recidiva tumoral em dois casos, que foram encaminhados para o transplante hepático como terapia de resgate, um deles foi transplantado em outro serviço e perdemos seu seguimento.

O tempo de seguimento dos pacientes com HB foi em média de 39 meses, variando de 4 meses a 6 anos e 10 meses até dezembro de 2020, com sobrevida geral em 5 anos de 91,7% e sobrevida livre de doença em 5 anos de 81,5%. As curvas de sobrevida podem ser observadas nas Figuras 1 e 2. O caso de CHC não foi incluído nesta análise.

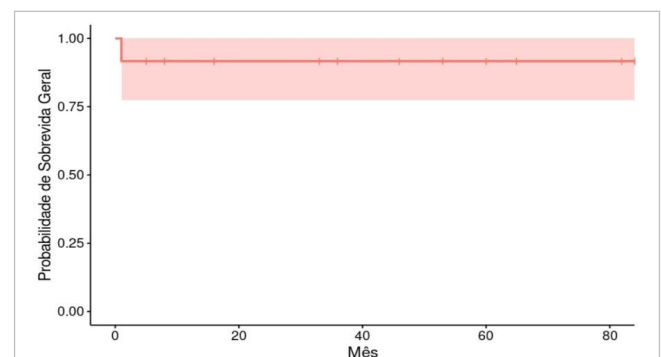


Figura 1. Curva de Sobrevida Geral em 5 anos para pacientes com HB.

Apenas um óbito foi registrado entre os pacientes com hepatoblastoma, não relacionado diretamente à cirurgia. O paciente evoluiu com neutropenia durante a quimioterapia adjuvante, hemorragia pulmonar grave e óbito.

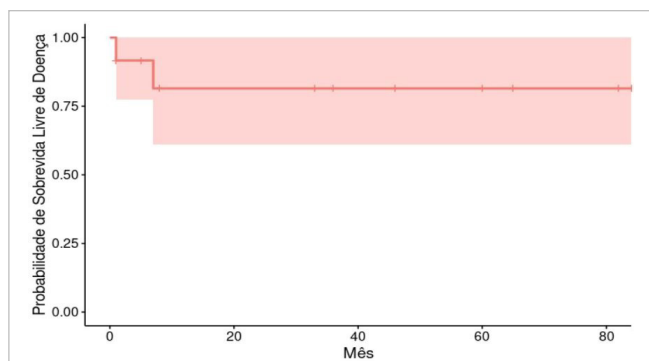


Figura 2. Curva de sobrevivência livre de doença em 5 anos para pacientes com HB.

Tabela 4 - Complicações clínicas e cirúrgicas.

Complicações cirúrgicas
Choque hemorrágico (3)
Abscesso subfrenico (1)
Fístula biliar (1)
Hérnia incisional (1)
Complicações clínicas agudas
Crise convulsiva (1)
Hipotensão (1)
Hipoglicemia (1)
Infecção de associada a cateter (1)
Infecção urinária (2)
Rejeição aguda (1)
Infecção por EBV (1)
Derrame pleural por hipoalbuminemia (1)
Complicações clínicas ao longo prazo
Complicações cirúrgicas
Descolamento de retina
Plaquetopenia
Infecção por CMV

EBV: vírus Epstein-Barr; CMV: Citomegalovírus.

Um único paciente com hepatocarcinoma foi identificado neste estudo, diagnosticado durante o seguimento por cirrose hepática relacionada à Tirosinemia tipo 1. Ainda, por falha na adesão ao tratamento e condições sociais, o hepatocarcinoma foi diagnosticado tardiamente, já com doença hepática avançada e varizes esofágicas. O diagnóstico foi confirmado por biópsia percutânea guiada por ecografia e este paciente foi a óbito por sangramento digestivo,

considerada intercorrência clínica relacionada à evolução da doença.

DISCUSSÃO

Tumores hepáticos podem ser classificados em epiteliais - hepatocelulares e biliares; mesenquimais; metastáticos e subtipos raros - tumor de células germinativas e tumor rabdoide¹. Os tumores malignos primários mais frequentes em pediatria são as neoplasias hepatocelulares, o HB e o CHC¹. Menos de 10% das neoplasias malignas hepáticas na infância correspondem a metástases, tumores mesenquimais (sarcoma, angiossarcoma, hemangioendotelioma epitelióide) e tumores biliares (colangiocarcinoma)⁹.

O HB é a neoplasia maligna hepática mais prevalente. Em 8 anos de seguimento, 92% dos casos foram de HB. Apesar de um discreto predomínio do sexo masculino nesta análise, a frequência é aproximadamente igual entre os sexos, majoritariamente em crianças menores, entre 6 meses e 4 anos de idade³.

Geralmente, os casos são esporádicos, mas algumas formas são associadas a síndromes genéticas³. Não foram observadas doenças genéticas associadas, embora, a presença de cardiopatias e outras malformações perinatais tenham sido observadas. As publicações vêm mostrando aumento da incidência do HB, acompanhando a transição epidemiológica global, com maior prevalência de prematuros e de pacientes com baixo peso ao nascer. Outros fatores de risco já conhecidos são a exposição a medicamentos, plastificados, radiação, metais e tabaco².

Como observado, mais da metade dos pacientes se apresentam com achado de massa abdominal à palpação, seja percebida pelo pediatra seja pelos familiares, e com sintomas inespecíficos atrelados à distensão abdominal. A percepção dos familiares deve ser valorizada principalmente se acompanhada de outros sintomas constitucionais. Sintomas compressivos menos frequentes podem estar relacionados à localização de pior prognóstico ou tumores muito grandes, causando icterícia, hipertensão portal e compressão das vísceras ocas¹.

Diferentemente do HB, o CHC acomete predominantemente adolescentes do sexo masculino e

apresenta menor sobrevida^{7,8,10}. A incidência é variável a depender de fatores geográficos e da prevalência de hepatite B na comunidade^{7,10,11}. As lesões podem ser esporádicas ou precedidas por doença hepática de base como a cirrose hepática ou distúrbio metabólico, infeccioso ou vascular⁷. Dentre estes, os principais fatores de risco são a tirosinemia e a Hepatite B perinatal^{10,11}. O único caso de CHC desta casuística recebeu diagnóstico precoce de tirosinemia, porém com baixa adesão ao tratamento mesmo diante de intervenções do serviço social. Este foi o principal fator responsável pela má evolução do paciente durante todo o seguimento na instituição.

Independente do subtipo histológico, a partir da suspeita de tumor hepático, a investigação se inicia com o exame ultrassonográfico de abdome^{1,9,11,12}. Imagens axiais, preferencialmente a ressonância magnética (RM), trazem mais detalhes da localização, tamanho, ressecabilidade e provável etiologia tumoral. A RM com contraste hepatócito-específico é a melhor modalidade radiológica para diagnóstico em associação à AFP elevada^{1,12}. Embora a AFP seja o marcador das neoplasias hepatocitárias, seu aumento não é condição necessária para o diagnóstico^{2,9}. Ademais, AFP normal pode conferir um comportamento neoplásico de pior prognóstico^{2,5}. Além do exame abdominal, a busca por lesões metastáticas é fundamental, sendo a tomografia de tórax parte do estadiamento^{8,9,12}.

A biópsia do tumor é o padrão ouro e necessária em pacientes pediátricos para definição terapêutica, determinação do tipo, grau histológico e estudo genômico¹¹⁻¹³. Atualmente, a biópsia por agulha guiada por ultrassonografia realizada por radiologista intervencionista ou cirurgião pediátrico treinado é segura e eficaz no diagnóstico. Cerca de 5 a 10 fragmentos de 1x0,3cm são necessários para uma amostragem adequada². Nos casos em que não é possível realizar a biópsia percutânea guiada por imagem, a laparoscopia ou a laparotomia são alternativas que garantem a biópsia sob a visão direta com controle vascular pelo uso de energia. O cuidado na escolha do local da incisão deve ser tomado para que esta seja incluída pela cirurgia curativa posterior².

Após o diagnóstico histológico, com base na quantidade de segmentos hepáticos acometidos

e no envolvimento de outras estruturas é feito o estadiamento PRETEXT, ou seja, a classificação de risco antes do tratamento. Segundo o Children's Oncology Group (COG), tumores localizados em até um segmento, PRETEXT 1, e margem radiológica de pelo menos 1cm das grandes veias, podem ser ressecados inicialmente sem neoadjuvância². Já pelo grupo europeu, Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP), todos pacientes devem ser submetidos à neoadjuvância e reavaliados após 2 ciclos com novos exames (POSTTEXT)². Esta classificação é extensível tanto para hepatoblastoma quanto para hepatocarcinoma. Devido às limitações do estudo retrospectivo, não foi possível acessar imagens de todos os pacientes. A reclassificação após revisão do radiologista só incluiu 9 dos 12 pacientes com HB. Nestes, foi observada redução média do tamanho da lesão em 63%, o que aumenta a possibilidade de ressecabilidade total da lesão, que é fundamental para a cura, bem como reforça a adequada responsividade destes tumores aos quimioterápicos. Sabe-se que a redução da AFP e do tumor após a quimioterapia em 60% e 50%, respectivamente, tem correlação direta com o prognóstico¹⁴.

Como referido anteriormente, a hepatectomia parcial é a principal modalidade cirúrgica do tratamento. No planejamento é importante avaliar se a área residual hepática sadia é suficiente. Ao menos 25% do fígado devem ser preservados para que o paciente não tenha insuficiência hepática até sua regeneração. A cirurgia de ALPPS foi uma boa alternativa para pacientes com lesões irresssecáveis com área residual insuficiente e sem acesso rápido ao transplante hepático. Nesta técnica ocorre a secção estagiada do fígado, permitindo que a área residual sadia hipertrofia o suficiente no intervalo entre as cirurgias. O acesso cirúrgico laparoscópico e robótico é possível nas ressecções hepáticas, todavia, as habilidades técnicas necessárias para estes procedimentos demandam grande curva de aprendizado. Ademais, a cirurgia robótica ainda não está amplamente disponível na cirurgia pediátrica.

O diagnóstico precoce e a boa resposta à quimioterapia têm garantido bons resultados. Contudo, alguns pacientes se apresentam com lesões não ressecáveis mesmo após a neoadjuvância. Para esses pacientes o transplante hepático primário se mostrou

uma alternativa com melhor sobrevida, comparada a ressecções amplas². Em análise retrospectiva, comparando a indicação do transplante hepático como tratamento primário e como tratamento de resgate foi comprovado um melhor resultado quando é optado precocemente pelo transplante, ao invés de ressecções hepáticas radicais^{15,16}.

O pulmão é o principal local de metástases e até 17% dos pacientes apresentam esse achado ao diagnóstico⁶. Foram observados três pacientes com metástase pulmonar e com necessidade de toracotomia para ressecção cirúrgica após a cirurgia no fígado e a quimioterapia.

A metastasectomia e novos procedimentos minimamente invasivos realizados pelo radiologista intervencionista são importantes no tratamento de resgate². Ablação por radiofrequência (AR) e quimioembolização transarterial (TACE) são exemplos destes tratamentos que ajudam no controle de sintomas e na redução da lesão^{2,9,17,18}. Estas técnicas já utilizadas como terapia ponte para pacientes adultos e ainda são pouco difundidas para os pacientes pediátricos, mas devem ser consideradas. Um estudo retrospectivo mostrou não haver diferenças na segurança e na taxa de resposta à AR em HB recidivados comparativamente a cirurgia, bem como alternativa a tumores não respondedores à neoadjuvância¹⁸⁻²². Centros de tratamento especializado com equipe de radiologia, de cirurgia oncológica e de transplante hepático devem estar à frente do tratamento, juntos e precocemente.

Pacientes que estão em vigência de tratamento quimioterápico são imunodeficientes e plaquetopênicos o que aumenta o risco de complicações cirúrgicas e clínicas precoces como sangramento, abscesso, deiscência, fístulas e hérnias, tal como observado. Deve-se prepará-los com acompanhamento nutricional e clínico adequado em todo perioperatório.

Os desfechos melhoraram muito com os avanços clínicos e cirúrgicos. De acordo com Aronson e col., pacientes em estágio I tem sobrevida estimada em 5 anos de 90%, entretanto pacientes com doença metastática ainda tem um resultado variável e ruim, com sobrevida entre 45-80%³. Já Moreno e col., no levantamento de 15 anos da população pediátrica argentina relatou sobrevida em 5 anos de 74,7% e

35,3% para pacientes com HB com doença localizada e doença metastática, respectivamente²³. A sobrevida aqui observada foi compatível com a literatura, sendo 91,7% a geral e 81,5% a livre de doença.

Em um estudo retrospectivo analisando fatores relacionados à sobrevida no HB, Karalexi e col. concluiu que a idade acima de 8 anos e AFP abaixo de 1000mg/ml são fatores conhecidamente associados a redução da sobrevida em 5 anos, de 80% para abaixo de 50%^{5,24}. Na casuística deste estudo, apenas uma paciente apresentava idade acima de 8 anos (13 anos), mas os exames não estavam disponíveis para revisão. De todo modo, a paciente evoluiu bem com seguimento de 3 anos sem recidiva ou complicações até o momento. Nenhum paciente com este dado disponível apresentava AFP inferior a 1000mg/ml.

Em geral, a taxa de recorrência dos HB é de 12%²³. Uchida e col. apresentou uma sobrevida geral em 5 anos de 80,9% de 100 pacientes com HB submetidos ao transplante, sendo este o tratamento primário em 69,4% dos pacientes¹⁵. Todavia, pacientes com doença avançada localmente (PRETEXT IV) e com metástase ao diagnóstico mantém a sobrevida baixa a despeito de quimioterapia neoadjuvante e ressecabilidade das lesões, com sobrevida geral em 5 anos de 51-64%²⁴.

O tratamento do CHC difere do HB, por aquele apresentar resposta limitada à quimioterapia em comparado ao HB que caracteristicamente apresenta boa resposta². Essas variações são importantes nas tomadas de decisão e condutas cirúrgicas. O principal objetivo do estadiamento é avaliar a ressecabilidade da lesão, incluindo a avaliação do tecido hepático remanescente, localização do tumor, além de número e tamanho da(s) lesão(ões).

A hepatectomia parcial é indicada no carcinoma hepatocelular, para crianças com massa hepática localizada, enquanto crianças com lesões múltiplas com doença hepática associada e que respeitem os critérios de Milão estão mais sujeitas à indicação de transplante hepático^{1,7,8}. Na experiência vivida com o paciente já cirrótico e com CHC, a possibilidade de cura com o transplante hepático foi cerceada pelas questões sociais. Clinicamente não havia condições para outras possibilidades não curativas como hepatectomia e embolização, devido ao grau avançado da cirrose pela tirosinemia. Infelizmente, apenas

20% dos pacientes pediátricos com CHC são candidatos ao tratamento cirúrgico no diagnóstico².

Os avanços na radiologia intervencionista e o restabelecimento do transplante hepático no hospital a partir de janeiro de 2020 foram considerados um marco no serviço, haja vista que permitiram a realização do transplante como tratamento inicial em um paciente e de resgate em outro, de maneira rápida e no período ideal após a indicação. Estes recursos são fundamentais no que tange o tratamento da neoplasia hepática pediátrica e reforçam a importância dos centros de referência para tratamento e seguimento precoce dos pacientes, desde o diagnóstico^{2,9,15,19,20}. Infelizmente, o tempo de seguimento após este marco é insuficiente para permitir comparações entre os períodos.

As neoplasias hepáticas são raras, dificultando a comparação dos resultados com outras casuísticas mundiais. O esforço da comunidade científica brasileira em desenvolver estudos multicêntricos e a criação de um banco de dados nacional se faz fundamental para o fortalecimento dos serviços, análise de dados e, principalmente, para a melhora da sobrevida e cuidado dos pacientes.

Um importante ensaio clínico internacional está em andamento desde 2017 com previsão de conclusão em dezembro de 2022, o Pediatric Hepatic International Tumor Trial (PHITT)^{25,26}. Este estudo avalia principalmente a estratificação de risco proposta pelo CHIC baseado no PRETEXT e AFP, bem como a sobrevida dos grupos em relação as linhas de tratamento propostas. Seus resultados trarão muitas outras respostas e um direcionamento uniforme quanto ao tratamento tanto do HB quanto do HCC em pediatria.

CONCLUSÃO

Devido à baixa frequência dos tumores hepáticos malignos, a divulgação da experiência de cada centro faz-se importante para construção de protocolos de tratamento uniformes e com bons desfechos. Procedimentos diagnósticos menos invasivos têm sido aliados na redução da morbi-mortalidade dos pacientes. Pacientes limítrofes para o tratamento curativo devem ser encaminhados o quanto antes para centros especializados e com disponibilidade de transplante hepático, aumentando a chance de cura e melhores resultados.

A B S T R A C T

Introduction: liver tumors are rare neoplasms in childhood (1-2%), and about 2/3 are malignant. Hepatoblastoma (HB) is the most frequent, followed by hepatocellular carcinoma (HCC). In both, the main treatment is surgical resection. Currently, chemotherapy and liver transplantation have improved outcomes. **Objective:** study of the epidemiological profile and evolution of liver cancer cases in a referral pediatric hospital. **Methodology:** a retrospective survey of medical records of patients aged up to 18 years with a diagnosis of primary malignant hepatic neoplasm between 2012 and 2020, carried out in the largest exclusively pediatric hospital in Brazil. **Results:** a total of 13 patients with malignant liver tumors (HB 12, HCC 1) were treated. Of the HB cases, 66,7% were male, with a mean age of 2 years and the main alteration in the palpable abdominal mass. Tumors involved an average of 3 liver segments, more in the right lobe (54%). Only one patient was treated with surgery without neoadjuvant therapy, another one underwent transplantation like the first treatment, and another 2 required liver transplantation as a rescue. The middle follow-up time of patients with HB was 39 months and only 1 case died due to febrile neutropenia. The 5-year overall and disease-free survival was 91.7% and 81.5%, respectively. **Conclusion:** Advanced staging at the time of diagnosis has always been a poor prognostic factor in patients with primary malignant liver tumors. However, the results and survival have improved with the advancement of chemotherapy, surgical technique, and liver transplantation.

Keywords: Hepatectomy. Liver Neoplasms. Liver Transplantation. Pediatrics. Hepatoblastoma.

REFERÊNCIAS

1. Ziogas IA, Benedetti DJ, Matsuoka LK, Izzy M, Rauf MA, Pai AK. Surgical management of pediatric hepatocellular carcinoma: An analysis of the National Cancer Database. *J Pediatr Surg.* 2021;56(4):772-7. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.06.013.
2. Ng K, Mogul DB. Pediatric Liver Tumors. *Clin Liver Dis.* 2018;22(4):753-72. doi: 10.1016/j.cld.2018.06.008.
3. Aronson DC, Meyers RL. Malignant tumors of the liver in children. *Semin Pediatr Surg.* 2016;25(5):265-

75. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2016.09.002.
4. Feng J, Polychronidis G, Heger U, Frongia G, Mehrabi A, Hofmann K. Incidence trends and survival prediction of hepatoblastoma in children: a population-based study. *Cancer Commun.* 2019;39(1):62. doi: 10.1186/s40880-019-0411-7.
 5. Meyers RL, Maibach R, Hiyama E, Häberle B, Krailo M, Rangaswami A, et al. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration. *Lancet Oncol.* 2017;18(1):122-31. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30598-8.
 6. Towbin AJ, Meyers RL, Woodley H, Miyazaki O, Weldon CB, Morland B, et al. 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT). *Pediatr Radiol.* 2018;48(4):536-54. doi: 10.1007/s00247-018-4078-z.
 7. Khanna R, Verma SK. Pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2018;24(35):3980-99. doi: 10.3748/wjg.v24.i35.3980.
 8. Finegold MJ, Egler RA, Goss JA, et al. Liver tumors: pediatric population. *Liver Transpl.* 2008;14(11):1545-56. doi: 10.1002/lt.21654.
 9. Chavhan GB, Siddiqui I, Ingley KM, Gupta AA. Rare malignant liver tumors in children. *Pediatr Radiol.* 2019;49(11):1404-21. doi: 10.1007/s00247-019-04402-8.
 10. Kelly D, Sharif K, Brown RM, Morland B. Hepatocellular Carcinoma in Children. *Clin Liver Dis.* 2015;19(2):433-47. doi: 10.1016/j.cld.2015.01.010.
 11. Varol FK. Pediatric Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Cancer.* 2020;51(4):1169-75. doi: 10.1007/s12029-020-00494-w.
 12. Schooler GR, Squires JH, Alazraki A, Chavhan GB, Chernyak V, Davis JT, et al. Pediatric Hepatoblastoma, Hepatocellular Carcinoma, and Other Hepatic Neoplasms: Consensus Imaging. Recommendations from American College of Radiology Pediatric Liver Reporting and Data System (LI-RADS) Working Group. *Radiology.* 2020;296(3):493-7. doi: 10.1148/radiol.2020200751.
 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.* 2019;47(7):706-10. doi: 10.1002/dc.24167.
 14. Yang W, Chen Y, Huang Y, Wang H. Analysis of factors related to recurrence of paediatric hepatoblastoma - a single Centre retrospective study. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):485. doi: 10.1186/s12887-019-1870-3.
 15. Uchida H, Sakamoto S, Kasahara M, Ueno Y, Mochida S, Haga H, et al. An analysis of the outcomes in living donor liver transplantation for pediatric malignant hepatic tumors using nationwide survey data in Japan. *Transpl Int.* 2021;34(8):1408-21. doi: 10.1111/tri.13924.
 16. Lake CM, Tiao GM, Bondoc AJ. Surgical management of locally-advanced and metastatic hepatoblastoma. *Semin Pediatr Surg.* 2019;28(6):150856. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2019.150856.
 17. Aguado A, Ristagno R, Towbin AJ, Gupta A, Haberle S, Qi Z, et al. Transarterial radioembolization with yttrium-90 of unresectable primary hepatic malignancy in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(7):e27510. doi: 10.1002/pbc.27510.
 18. Hetzer B, Vogel GF, Entenmann A, Heil M, Schullian P, Putzer D, et al. Stereotactic radiofrequency ablation of a variety of liver masses in children. *Int J Hyperthermia.* 2020;37(1):1074-81. doi: 10.1080/02656736.2020.1822549.
 19. Chen S, Han Z, Ling P, Yu X, Cheng Z, Liu F, et al. Percutaneous thermal ablation versus open liver resection for recurrent hepatoblastoma: a retrospective study. *Int J Hyperthermia.* 2021;38(1):1086-91. doi: 10.1080/02656736.2021.1941310.
 20. Li J, Li H, Wu H, Niu H, Li H, Pan J, et al. Outcomes of children with hepatoblastoma who underwent liver resection at a tertiary hospital in China: a retrospective analysis. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):200. doi: 10.1186/s12887-020-02059-z.
 21. Zhang YT, Chang J, Yao Y, Li Y, Zhong X, Liu Z. Novel treatment of refractory /recurrent pulmonary hepatoblastoma. *Pediatr Int.* 2020;62(3):324-9. doi: 10.1111/ped.14134.
 22. Aguado A, Dunn SP, Averill LW, Chikwava KR, Gresh R, Rabinowitz D, et al. Successful use of transarterial radioembolization with yttrium-90 (TARE-Y90)

- in two children with hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(9):e28421. doi: 10.1002/pbc.28421.
23. Moreno F, Rose A, Chaplin MA, Cipolla MA, Lombardi MG, 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. doi: 10.1002/pbc.28583.
24. Karalexi MA, Servitzoglou M, Moschovi M, Moiseenko R, Bouka P, Ntzani E, et al. Survival and prognostic factors for childhood malignant liver tumors: analysis of harmonized clinical data. *Cancer Epidemiol*. 2021;70:101850. doi: 10.1016/j.canep.2020.101850.
25. Laidler J. Clinical Trials.gov: Pediatric Hepatic International Tumor Trial (PHITT). U.S. National Library of Medicine. (Intranet) NCT03017326. Acesso em novembro de 2021: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03017326>
26. Ranganathan S, Lopez-Terrada D, Alaggio R. Hepatoblastoma and Pediatric Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Pediatr Dev Pathol*. 2020;23(2):79-95. doi: 10.1177/1093526619875228.

Recebido em: 13/01/2022

Aceito para publicação em: 22/03/2022

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Elisangela de Mattos e Silva

E-mail: elismattos@gmail.com

