



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA

TESIS:

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
HEPATOBLASTOMA, TRATADOS EN EL HOSPITAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA DEL  
2012 AL 2016”

PARA OBTENER EL TITULO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA PRESENTA:  
DRA. ROSA ELENA CAÑAS VILLANUEVA \*

TUTOR: DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

DRA. SANDRA ALICIA SANCHEZ FELIX  
DRA. NICTE HA AZUCENA TORRES GUILLEN  
DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEVEER

\* Residente de 2do Año de Oncología Pediátrica del HG CMN La Raza.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES**

### **INVESTIGADOR RESPONSABLE**

#### **Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre**

Médico con especialidad en Pediatría y en Oncología,

Adscrita: Enc. Jefatura de Oncología Pediátrica Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza

E-mail: s311276@hotmail.com

Matrícula: 99011334

Teléfono: 55 44 63 33 33

### **INVESTIGADORES ASOCIADOS**

#### **Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix**

Médico con especialidad en Pediatría y en Oncología

Adscrita Enc. División de Pediatría del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza

E-mail: polosan@infosel.net.mx

Matrícula: 10251642

Teléfono: 555 451 0690

#### **Dra. Nicté Ha Azucena Torres Guillen**

Médico con especialidad en Cirugía Pediátrica y Curso de Alta especialidad en Cirugía Pediátrica Oncológica

Adscrita al servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza

Matrícula: 99315015

E-mail: nictaha@hotmail.com

Teléfono: 55 5105 4393

#### **Dr. Miguel Ángel Villasis Kever**

Investigador Titular A

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica CMN Siglo XXI

E-mail: miguel\_villasis@hotmail.com

Teléfono: 55 40 67 28 32

### **TESISTA:**

#### **Dra. Rosa Elena Cañas Villanueva**

Residente de segundo año de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza

Adscrita al servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza

Matrícula: 98366155

E-mail: cavre\_II@hotmail.com

Teléfono: 777 235 89 96

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA  
HOJA DE FIRMAS**

---

**DRA MARIA TERESA RAMOS CERVANTES**

ENC DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD  
DEL HG "DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA".

---

**DRA SANDRA ALICIA SANCHEZ FELIX**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA  
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA  
RAZA".

---

**DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE**

MEDICO ONCOLOGO PEDIATRA ADSCRITO AL SERVICIO DE  
ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ  
GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA".

---

**DRA. ROSA ELENA CAÑAS VILLANUEVA**

MEDICO RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA  
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E.  
"LA RAZA".

---

**DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER**

INVESTIGADOR TITULAR A. UNIDAD DE INVESTIGACION EN  
EPIDEMIOLOGIA CLINICA CMNSXXI

## INDICE

ÍNDICE	4
RESUMEN	5
ANTECEDENTES	7
JUSTIFICACIÓN	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
OBJETIVO GENERAL	24
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
MATERIAL Y MÉTODOS	25
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	27
RECURSOS	37
CONSIDERACIONES ÉTICAS	3/
RESULTADOS	38
DISCUSIÓN	44
CONCLUSIÓN	45
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	46
CONSENTIMIENTO INFORMADO	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49

**RESUMEN: “CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEPATOBLASTOMA, TRATADOS EN EL HOSPITAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA DEL 2012 AL 2016”**

ANAYA-AGUIRRE S., SANCHEZ-FELIX S., TORRES-GUILLEN N., VILLASIS-KEVEER M., CAÑAS-VILLANUEVA R.

Los tumores primarios hepáticos malignos, son tumores raros durante la infancia, éstos representan aproximadamente el 1% de todas las neoplasias malignas en pediatría <sup>5</sup>. Aproximadamente el 90% de las neoplasias malignas hepáticas en niños menores de 4 años son hepatoblastomas. <sup>50</sup>

El hepatoblastoma es el tumor maligno primario hepático más común en la infancia, corresponde hasta el 80% de los tumores hepáticos en Estados Unidos. La incidencia anual de hepatoblastoma en Estados Unidos se ha duplicado de 0.8 (1975-1983) a 1.6 (2002-2009) por millón en niños menores de 19 años. <sup>50</sup> Afecta principalmente a niños pequeños entre 6 meses y 3 años de edad, aunque también se han reportado casos en la edad neonatal y escolares <sup>49</sup>

Se observa riesgo incrementado para los niños con bajo peso al nacimiento, edad gestacional menor al nacimiento, con parto prematuro. El factor de riesgo más observado es el peso muy bajo al nacimiento, tratamientos médicos como oxígeno suplementario neonatal y manejo con furosemida. <sup>6</sup>

La mayoría de los tumores hepáticos se presentan como un tumor asintomático abdominal palpable por el padre o por el médico. Algunos niños cursan con fatiga, fiebre, dolor, anorexia y pérdida de peso. Raramente se puede presentar con dolor y hemorragia posterior a una ruptura post traumática o espontánea. <sup>49</sup> La ictericia es raramente observada ya que la función hepática permanece normal. <sup>13</sup> Las metástasis al diagnóstico en el hepatoblastoma ocurren en el 10-20% de los pacientes, ocurren casi siempre a los pulmones.

El ultrasonido abdominal Doppler provee de información acerca del origen de la masa, la extensión de la lesión y discierne si la lesión es sólida o cística o si es un tumor solitario o multifocal. <sup>13</sup>

La trombocitosis marcada es un hallazgo típico de laboratorio, debido a efecto para neoplásico relacionado con la producción tumoral de IL-6 como potente factor de crecimiento de megacariocitos. <sup>13</sup> La alfa feto proteína (AFP) es un marcador tumoral que se eleva en niños con lesiones malignas como el hepatoblastoma. (13) Los niveles bajos de alfa feto proteína al diagnóstico (< 100 ng/dl) se correlacionan con tumores de comportamiento biológicamente más agresivo y con resultados clínicamente desfavorables. Es un marcador útil para la monitorización de la respuesta al tratamiento; así como también es de utilidad en la detección temprana de una recurrencia tumoral. <sup>13</sup>

Los tratamientos principales para el hepatoblastoma incluyen cirugía, quimioterapia, trasplante hepático e infusión local de quimioterapia. La resección tumoral completa continua siendo la piedra angular en el tratamiento del hepatoblastoma, pero desde la adición de la quimioterapia la tasa de supervivencia general se ha incrementado marcadamente hasta en un 30%. <sup>5</sup>

**Objetivo:** Identificar las principales características epidemiológicas, clínicas y paraclínicas de pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma, tratados en el Hospital Gaudencio Gonzalez Garza del CMN La Raza en el periodo de enero 2012 a diciembre 2016.

**Materiales y Métodos:**

*Tipo de Estudio:* Estudio retrospectivo, transversal y descriptivo, que analizará los datos recolectados de los expedientes de los pacientes pediátricos con diagnóstico de hepatoblastoma que recibieron tratamiento en el servicio de oncología pediátrica del CMN la Raza en el periodo comprendido entre enero 2012 a diciembre 2016 mediante la revisión de los expedientes clínicos, carnet de quimioterapia así como registros electrónicos médicos incluyendo edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento y resultados del mismo, así como su evolución, mediante la utilización de estadística descriptiva y empleando medidas de tendencia central.

*Análisis estadístico:* Los resultados se describirán utilizando SPSS; Frecuencias, porcentajes, tablas, promedios y medianas con sus rangos intercuartílicos o promedio y desviación estándar según la naturaleza de cada variable

**Recursos e Infraestructura:**

Se recabarán los datos de expedientes clínicos y electrónicos de los pacientes con hepatoblastoma así como de los carnets de quimioterapia y se registrarán todos los datos en la hoja de recolección de datos (anexo 1) por la doctora Susana Elizabeth Anaya Aguirre y la doctora Rosa Elena Cañas Villanueva, para posteriormente registrarse en una base de datos electrónica.

**Experiencia del grupo y tiempo a desarrollarse:**

Se tiene la experiencia por parte del servicio de oncología pediátrica sobre la realización de este tipo de estudios descriptivos, se planea desarrollar este estudio en el periodo comprendido de agosto y septiembre del 2017.

## ANTECEDENTES

### INTRODUCCIÓN

Los tumores primarios hepáticos malignos, son tumores raros durante la infancia, éstos representan aproximadamente el 1% de todas las neoplasias malignas en pediatría.<sup>5</sup> Aproximadamente el 90% de las neoplasias malignas hepáticas en niños menores de 4 años son hepatoblastoma.<sup>50</sup> El hepatoblastoma es el tumor maligno primario hepático más común en la infancia.<sup>49</sup>

En 1898, fue publicado el primer caso de un hepatoblastoma en la literatura Inglesa. En 1962 el término "Hepatoblastoma" fue introducido para este tipo de tumor definido como un "tumor embriológico que contiene parénquima hepático epitelial". Actualmente se conoce que el hepatoblastoma se origina del hepatoblasto (células precursoras de hepatocitos)<sup>29</sup>.

Los tratamientos principales para el hepatoblastoma incluyen cirugía, quimioterapia, trasplante hepático e infusión local de quimioterapia.<sup>5</sup> Desde 1980 la terapia con cirugía combinada con quimioterapia ha mejorado significativamente el pronóstico; y la tasa de supervivencia se incrementó hasta en un 75%. El pronóstico se empobrece en quienes cursan con enfermedad metastásica<sup>3</sup>

### ESTADISTICA

El hepatoblastoma es el tumor maligno primario hepático más común en la infancia, corresponde hasta el 80% de los tumores hepáticos en Estados Unidos. La incidencia anual de hepatoblastoma en Estados Unidos se ha duplicado de 0.8 (1975-1983) a 1.6 (2002-2009) por millón en niños menores de 19 años.<sup>50</sup> Afecta a los niños entre los 6 meses y 3 años de edad, con una edad media de 18 meses.<sup>49</sup>

Se observa un predominio levemente aumentado en hombres caucásicos<sup>5</sup>. La incidencia se incrementa con bajo peso al nacer y la prematuridad.<sup>1</sup> En Japón el riesgo de hepatoblastoma en niños con peso menor a 1000gr al nacimiento es 15 veces mayor que los niños con un peso normal al nacimiento.<sup>50</sup> Así también se asocia a pacientes con alteraciones genéticas como síndrome de poliposis adenomatosa familiar.<sup>5</sup>

Se ha encontrado que el grupo con mayor compromiso en la supervivencia se encuentra en los niños menores de 1 año (34.5%), seguido de los niños de 5-9 años (5.4%), los niños de 10-14 años (2.1%) y al final los adolescentes de 15-19 años (0.8%).<sup>5</sup>

Las tasas más altas de supervivencia se encontraron en hombres en comparación con las mujeres ( $P = 0.001$ ), la presencia de enfermedad local en oposición con la enfermedad regional o metástasis a distancia ( $P = 0.001$ ) y la extirpación quirúrgica versus en manejo no quirúrgico ( $P = 0.001$ ).

Los pacientes con enfermedad local alcanzaron supervivencia del 80% a 5, 10 y 20 años posteriores al diagnóstico, mientras que los pacientes con enfermedad distal alcanzaron tasa de supervivencia cercana al 40% en los tres puntos del tiempo.<sup>5</sup>

Así mismo las tasas de supervivencia fueron mayores en niños diagnosticados en menores de 5 años de edad. Los pacientes adolescentes tienen la más baja tasa de supervivencia a 5 años siendo del 20% y



ningún paciente permaneció con vida a 10 años del diagnóstico.<sup>5</sup> Aproximadamente el 15% de los casos de hepatoblastoma requiere trasplante hepático<sup>1</sup>

## **ETIOLOGÍA**

Como con otros tipos de tumores en pediatría, las causas de la mayoría de los hepatoblastomas permanecen desconocidas. Por mucho tiempo se ha pensado que tiene sus orígenes a nivel prenatal, y existen en aumento puntos de evidencia hacia varios factores predisponentes incluyendo prematuridad, exposición prenatal y sobre crecimiento en la infancia temprana.<sup>48</sup>

La razón por la que se asume que el hepatoblastoma se origina in útero es debido a varias razones, tales como que se presenta con una mayor incidencia al nacimiento, la necesidad de contar con un fuerte periodo de latencia sugiere una etiología durante la gestación, así como la semejanza histológica con las células hepáticas embrionarias.<sup>38</sup>

La primera asociación del hepatoblastoma con la prematuridad y el peso bajo al nacimiento se reportó por primera vez en Japón en base a los registros del Japan Children's Cancer Registry comprendiendo los años de 1985 a 1993, donde se reporta en un 3.9% de los pacientes con hepatoblastoma, el antecedente del peso bajo al nacimiento.<sup>48</sup>

Las vías por las cuales se propone el desarrollo del hepatoblastoma, involucra exposiciones clave en el periodo neonatal, donde está aumentada la sensibilidad del hígado en el niño prematuro a potenciales carcinógenos, así como alteraciones en el proceso normal del desarrollo hepático como resultado del nacimiento prematuro o como parte de la combinación de estos factores. Otros estudios sugieren que los tratamientos intensivos a largo plazo podrían contribuir, la duración de la terapia con oxígeno complementario, el uso de tratamiento con furosemida y la duración que tarda en recuperar el peso adecuado para la edad posterior al nacimiento. Un estudio en el Reino Unido reporta que un estado de poli hidramnios y preeclampsia pueden contribuir al desarrollo de hepatoblastoma.<sup>48</sup>

Un estudio de Buckley y colaboradores reveló una asociación entre hepatoblastoma y ocupación materna, con exposición a metales (OR=8.0) y a productos de petróleo en aceites lubricantes y grasas (OR=3.7). No se encontró asociación entre tabaquismo en los padres en estudio de Buckley, pero en otros estudios si se ha observado un incremento el riesgo aproximadamente el doble en niños con padres tabaquismo activo.<sup>49</sup>

## **ALTERACIONES GENÉTICAS**

La anomalía citogenética más recurrente incluye la presencia de copias extras de los cromosomas 2, 8, 20 y la ausencia del cromosoma 4. Mutaciones en la alta regulación de los genes involucrados en el desarrollo embrionario, tales como APC, CTNNB1, AXIN1, y AXIN2 (factores clave involucrados en la señalización de Wnt) están frecuentemente mutados, sugiriendo una aberración en esta vía que ocurre en un evento temprano durante la oncogénesis. La mutación de PIK3CA, la amplificación de PIK3C2B, y la regulación positiva de ligando de Hedgehog y sus genes también han sido reportados.<sup>4</sup>

Existen asociaciones adicionales entre el hepatoblastoma y anomalías congénitas, notablemente la trisomía 18 y visceromegalia como el síndrome de Beckwith-Wiedemann o hemihipertrofia, sin embargo la proporción de pacientes con anomalías congénitas se estima únicamente en el 7%.<sup>6</sup>

## **SÍNDROMES GENÉTICOS ASOCIADOS.**

Los síndromes genéticos asociados que causan predisposición a tumores hepáticos son el síndrome de Poliposis Familiar Adenomatosa, síndrome de Beckwith Wiedemann, síndrome de Simpson-Golabi-Behmel, Trisomía 18, síndrome de Li Fraumeni.<sup>48</sup>

La incidencia de hepatoblastoma se aumenta 1000 a 10 000 veces más en niños con síndrome de Beckwith Wiedemann, también se aumenta en hemi-hipertrofia, actualmente denominada hemi-hiperplasia.<sup>50</sup>

En la Poliposis Adenomatosa Familiar, la primera manifestación de una mutación autosómica dominante en una familia puede ser hepatoblastoma en un infante, con la detección de pólipos en alguno de los padres.<sup>2</sup>

Los síndromes colestásicos crónicos pueden ser sustrato de cáncer hepático, para hepatoblastoma, colangiocarcinoma y hepatocarcinoma, en quienes han sido descritos en colestasis intrahepática progresiva familiar tipo 2 o deficiencia de la proteína secretora de sales biliares debido a mutaciones en ABCB11 y en el síndrome de Alagille. Se han reportado casos de hepatoblastoma y hepatocarcinoma en niños de un año de vida con cirrosis hepática secundaria a atresia de vías biliares. También se ha observado en fibrosis hepática congénita enfermedad poliquística autosómica recesiva.<sup>2</sup>

## **FACTORES DE RIESGO**

El hepatoblastoma predomina ligeramente en masculinos caucásicos, se ve con mayor asociación con el parto prematuro, y el peso muy bajo al nacer, así como en pacientes con alteraciones genéticas como síndrome de poliposis adenomatosa familiar.<sup>5</sup> El síndrome de Beckwith-Wiedemann sugiere un rol en la patogénesis de hepatoblastoma para el cromosoma 5 y 11 respectivamente.<sup>29</sup>

Se observa riesgo incrementado para los niños con bajo peso al nacimiento, edad gestacional menor al nacimiento, con parto prematuro, así como a un espectro de complicaciones asociadas a la prematuridad como presentación no cefálica, trabajo de parto precipitado, operación cesárea, edad materna avanzada (>35 años), partos múltiples y antecedente de tratamiento de fertilidad previo. El factor de riesgo más observado es el peso muy bajo al nacimiento, tratamientos médicos como oxígeno suplementario neonatal y manejo con furosemida.<sup>6</sup>

Una plataforma que recolectó los datos de ocho estudios con 1605 casos de hepatoblastoma en un periodo de 1988 a 2008, identificó nuevos factores pronósticos de riesgo: con un riesgo significativamente elevado en la SLE para los grupos avanzados de PRETEXT, aquellos con involucro macrovascular venoso o portal, con enfermedad extra hepática contigua, multi-focalidad del tumor primario y ruptura del mismo. La edad mayor a 8 años, una alfa feto proteína baja (<100ng/dl) y enfermedad metastásica fueron asociados con el peor pronóstico.<sup>47</sup>

El tabaquismo materno, ocupación paterna y la susceptibilidad genética (genes *MPO*, *NQ01*, *SULT*, *IGF-2* entre otros) se han asociado con hepatoblastoma, así como en los niños con bajo (1500-2500g) y muy bajo (<1500g) peso al nacer. <sup>13</sup>

El uso paterno de alcohol no mostró ninguna asociación con el hepatoblastoma. No se encontró asociación entre el hepatoblastoma y el tabaquismo materno en ningún momento del embarazo (OR=1.0; 95% CI=0.7–1.4). Sin embargo se observaron asociaciones malignas positivas entre el hepatoblastoma y el tabaquismo paterno en el año previo al embarazo (OR=1.4; 95% CI=1.0–2.0) y durante el embarazo (OR=1.4; 95% CI=0.9–2.0). Se evidencia que no existe una relación etiológica entre el tabaquismo o alcoholismo materno y el hepatoblastoma, y sólo una débil evidencia de una asociación del tabaquismo paterno en el año previo al embarazo como factor de riesgo. <sup>7</sup>

El riesgo de hepatoblastoma fue significativamente asociado con la ganancia de peso materna en el primer trimestre de embarazo (OR=1.02; 95% CI 1.00, 1.04 por libra incrementada y ligeramente significativo con el uso de vitaminas maternas (OR=0.73; 95% CI 0.51, 1.03). no se asoció con otros cambios en peso materno, enfermedad materna o medicación durante el embarazo. <sup>8</sup>

## **BASES MOLECULARES**

En el hepatoblastoma las líneas celulares, muestran un incremento significativo de expresión en los niveles de IRS4 (Insulin Receptor Substrates 4), que son moléculas clave en el sistema de señalización de transducción de la insulina, y participan en una variedad de transducciones de señales mediadas por hormonas o citosinas, así como con efectos nucleares en el mantenimiento de las funciones básicas celulares como crecimiento, supervivencia y metabolismo; mostrando una íntima relación con el crecimiento tumoral. Se midieron los niveles de IRS4 en células de pacientes con hepatoblastoma resultando significativamente más elevadas que aquellos de células hepáticas normales. <sup>9</sup>

Así también la expresión de PI3K (Fosfatidil-Inositol 3'-cinasa) pS473 AKT (Proteína cinasa B) y pThr308 AKT fueron regulados de manera positiva por la sobreexpresión de IRS-4, estos resultados indican que IRS-4 está probablemente involucrado en la vía de PI3K/AKT, que confirmaría el hecho de que el bloqueador de PI3K/AKT, LY294002 atenúa la proliferación y migración de las células de hepatoblastoma, y en conclusión, IRS-4 incrementa la proliferación y migración de las células de hepatoblastoma por la vía PI3K/AKT. <sup>9</sup>

La cinasa de adhesión focal (Focal Adhesión Kinase (FAK)) es un receptor de tirosina cinasa que es importante en el desarrollo y progresión tumoral.<sup>10</sup> Se demostró que FAK está presente en hepatoblastoma, así como la inhibición de éste resulta en disminución de la supervivencia celular, invasión migración y apoptosis celular. Estos estudios demuestran que la inhibición de FAK podría representar una nueva estrategia de tratamiento para el hepatoblastoma.<sup>10</sup>

CBP/P-300 trans-activador de interacción 1 (CITED1), un co-activador de transcripción, se expresa en la auto-renovación de la población progenitora de la nefrona del riñón en desarrollo y en su análogo de malignidad, el tumor de Wilms. La sobreexpresión de CITED1 en Hep293TT de las células humanas con hepatoblastoma induce proliferación celular y regula positivamente los inhibidores de Wnt.<sup>11</sup>

Se expresa CITED1 en una etapa definida del desarrollo hepático, así como en los hepatocitos en regeneración posterior a un daño hepático, y se re expresa como un marcador embriológico en hepatoblastoma.<sup>11</sup>

La presencia de la mutación de CTNNB1 y activación de la vía de NFE2L2-KEAP1 son características importantes en el desarrollo del hepatoblastoma y posteriormente definen la pérdida de la estabilidad genómica y las mutaciones en el promotor TERT como características importantes del hepatoblastoma agresivo.<sup>12</sup>

El oncogén TERT se ha demostrado que regula la expresión de CTNNB1 y que las mutaciones de éste son comúnmente involucradas en el último paso de la transformación a malignidad en asociación con las mutaciones en CTNNB1 en hepatocarcinoma.<sup>12</sup>

## **HISTOLOGÍA**

Las características principales que presenta el hepatoblastoma son con nódulos sólidos intra-hepáticos que parecen ser fusiones lobulares o globulares y conllevan a una deformidad y desplazamiento del hígado. La mayoría de las masas tienen cápsulas tumorales y algunas masas son lesiones difusas.<sup>22</sup>

El hepatoblastoma puede mostrar diferentes tipos histológicos los que se clasifican en tipo epitelial y mixto. El tipo epitelial puede clasificarse en mesenquimal, fetal y embrionario. El tipo mesenquimal y el mixto son tumores generalmente indiferenciados y/o pobremente diferenciados, con un peor pronóstico.<sup>3</sup>

Dentro de estos tipos histológicos el tipo fetal tiene un mejor pronóstico comparado con otros tipos, seguido del tipo embrionario.<sup>3</sup> El tipo fetal consiste en hepatocitos más pequeños de lo normal que se organizan en láminas irregulares, semejando a aquellos de la etapa fetal hepática. El tipo embrionario se compone de células más pequeñas comparadas con las fetales. Tiene una apariencia y patrón de crecimiento más inmaduro. Algunos de los tumores referidos como tipo mixto, se caracterizan por patrones epiteliales y células mesenquimales en forma de huso.<sup>4</sup>

Tumores de histología puramente fetales tienen un pronóstico marcadamente favorable, habitualmente el tratamiento se basa en la resección quirúrgica únicamente sin ameritar quimioterapia.<sup>11</sup>

Los tumores mixtos también contienen tejidos primitivos y mesenquimales. La mayoría de estos tumores mixtos contienen sólo material fibroso, cartilaginoso u osteoide en adición al componente epitelial.<sup>17</sup>

## **PRESENTACIÓN CLÍNICA**

La mayoría de los tumores hepáticos se presentan como un tumor asintomático abdominal palpable por el padre o por el médico. En los lactantes la mayoría de los tumores malignos corresponden a hepatoblastomas y se presentan como un tumor abdominal en cuadrante superior derecho o en epigastrio. Algunos niños cursan con fatiga, fiebre, dolor, anorexia y pérdida de peso. Raramente se puede presentar con dolor y hemorragia posterior a una ruptura post traumática o espontánea.<sup>49</sup> La ictericia es raramente observada ya que la función hepática permanece normal.<sup>13</sup>

El 80% de los casos se presenta como un tumor hepático única (involucrando el lóbulo derecho en un 57%, lóbulo izquierdo en un 15%) y un 20% de los casos se presentan como tumores múltiples.<sup>14</sup>

El recuento plaquetario habitualmente es elevado, pero no es diagnóstico, la trombofilia se asocia con altos niveles de trombopoyetina, también conocida como ligando c-mpl. La trombopoyetina es normalmente sintetizada en el hígado y también se expresa en el tejido tumoral del hepatoblastoma y se presenta en niveles más elevados en pacientes con hepatoblastoma.<sup>48</sup> La anemia y trombocitosis pueden ocurrir como síndromes para neoplásicos.<sup>14</sup>

Las metástasis al diagnóstico en el hepatoblastoma ocurren en el 10-20% de los pacientes. Una tomografía torácica es importante en el abordaje ya que el parénquima pulmonar es el sitio distal más común para las metástasis. Otros sitios distales de metástasis incluyen cerebro y hueso, esta presentación es rara y usualmente ocurre en un escenario de recaída de la enfermedad.

El pronóstico para niños con hepatoblastoma y metástasis distales al diagnóstico es pobre y aun peor con recaída. En los casos con sitios múltiples de metástasis, el tratamiento quirúrgico de las lesiones tumorales no ha sido efectivo. Las metástasis cerebrales son raras en niños con hepatoblastoma; sólo existen pocos casos reportados a nivel mundial.<sup>34</sup>

## **SINDROMES PARANEOPLÁSICOS**

Los síndromes para neoplásicos resultan de la secreción de hormonas, péptidos o citosinas tumorales o de la reactividad cruzada inmune entre las células malignas y los tejidos normales. Estas condiciones son raras en los niños, pero cuando ocurre una presentación inusual de una tumoración, estos síndromes deben tomarse en cuenta.<sup>36</sup>

Las características paraneoplásicas del hepatoblastoma, no son infrecuentes al inicio de la enfermedad incluyen trombocitosis e incremento de la fosfatasa alcalina. Ocasionalmente la pubertad precoz isosexual se ha reportado en niños portadores de hepatoblastoma.<sup>33</sup>

La pubertad precoz isosexual debido a un hepatoblastoma virilizante es rara pero está bien documentada la ocurrencia de estos casos, los cuales se confinan a hombres, generalmente menores de tres años de edad, que han cursado con crecimiento óseo acelerado y virilización.<sup>33</sup> Dos tipos de hipótesis se han sugerido para la explicación de la secreción de andrógenos en la literatura: la secreción ectópica de testosterona y la secreción secundaria de testosterona. La primera teoría sugiere la secreción excesiva de testosterona secundaria a las células neoplásicas, mientras que la segunda teoría sugiere estimulación secundaria de los testículos por b-hCG. Mientras se continúa con dificultades para la especulación de cuál sería la teoría correcta, es interesante notar que la virilización ocurre en todos los niños reportados con hepatoblastoma con niveles asociados de b-hCG, apoyando el papel de esta hormona en la producción excesiva de andrógenos.<sup>33</sup>

## **ESTADIFICACIÓN**

Históricamente la estadificación de los tumores hepáticos en Norte América ha sido quirúrgica, basada en el grado de resección (I-III) y la presencia de enfermedad extra hepática (IV). Los cuatro estadios se identifican

como: estadio I, resección completa, estadio II residual microscópico, estadio III residual microscópico, estadio IV metástasis distales.<sup>29</sup>

El grupo internacional de estrategia para tumores hepáticos en la infancia (The International Childhood Liver Tumor Strategy Group (SIOPEL)) designó la estadificación PRETEXT para tumores hepáticos malignos primarios en niños. Este sistema de estadificación divide el hígado en cuatro secciones (lateral izquierdo, medial izquierdo, anterior derecho y posterior derecho). Este sistema también evalúa el riesgo de estadificación, planeación quirúrgica y dificultades esperadas durante la cirugía.<sup>16</sup>

El sistema PRETEXT (pre-treatment extensión of disease- extensión de la enfermedad pretratamiento) está basada en los estudios de imagen pretratamiento con USG, TC, y/o RNM y describe el sitio y tamaño del tumor, invasión de los vasos y diseminación distal de acuerdo a lo evaluado en los estudios de imagen. El sistema identifica cuatro estadios PRETEXT (I-IV) que reflejan el número de secciones del hígado que están involucradas por el tumor y describe la extensión de la enfermedad más allá del hígado utilizando las letras: "V" si el tumor se extiende a la vena cava y/o a las tres venas hepáticas, "P" si el principal y/o ambas ramas de la vena portal están involucradas, "C" si existe involucro del lóbulo caudal, "E" si existe evidencia de enfermedad extra hepática intra abdominal y "M" si existen metástasis distales. Este sistema fue adoptado por los cuatro grupos de estudios principales: SIOPEL, COG, The German Society of Pediatric Oncology-Hematology (GPOH) y The Japanese study group for Pediatric Liver Tumors (JPLT), la gran ventaja es que ahora los sub grupos de los pacientes en varios estudios definidos por estadio son ahora comparables.<sup>29</sup>

Más recientemente se ha sustituido por un sistema de riesgo estratificado que incorpora los factores pronóstico tales como subtipo histológico (epitelial estándar, fetal puro, indiferenciado de células pequeñas), marcadores tumorales, y grupo PRETEXT para asignar las cuatro categorías de riesgo (muy bajo, bajo, intermedio y alto riesgo).<sup>1</sup>

El sistema de estadificación para la evaluación pre-tratamiento fue elaborado por el SIOPEL y busca definir la extensión tumoral antes de la intervención quirúrgica. El Grupo de Oncología Pediátrica (The Children's Oncology Group (COG)) adoptó un sistema diferente basado en los hallazgos quirúrgicos.<sup>13</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

La evaluación inicial debe enfocarse en la historia clínica del paciente, la evaluación del embarazo, edad gestacional al nacimiento, peso y hallazgos en el examen físico.<sup>13</sup>

A pesar de que el 80% se presenta como masa solitaria, un 20% cursa con un número variable de lesiones satélites multifocales.<sup>16</sup> Las modalidades de diagnóstico en imagen pueden facilitar la identificación de tumores hepáticos benignos y malignos, sin embargo la biopsia o resección para el diagnóstico histológico es necesario.

Se debe realizar la investigación con estudios de laboratorio que incluyan cuenta sanguínea completa; muchos pacientes cursan con algún grado de anemia y trombocitosis. (49) La trombocitosis marcada es un hallazgo típico de laboratorio, debido a efecto para neoplásico relacionado con la producción tumoral de IL-6 como potente factor de crecimiento de megacariocitos (13) así como la interleucina 1B.<sup>49</sup>

Los estudios adicionales deben incluir pruebas de función hepática (albúmina, transaminasas, glutamil transferasa, fosfatasa alcalina, bilirrubinas), lactato deshidrogenasa y marcadores tumorales (alfa feto proteína, hormona gonadotropina coriónica humana, ferritina, antígeno carcinoma embrionario y catecolaminas), así como panel vital (virus hepatitis A, B y C y virus de Epstein-Barr).<sup>49</sup>

La alfa feto proteína (AFP) es el marcador tumoral sérico más importante, se eleva en niños con lesiones malignas como hepatoblastoma en más de un 90%<sup>49</sup>, pero se debe tener precaución en la interpretación de la misma, la cual está frecuentemente elevada en niños de 6 meses de edad y puede estar discretamente elevada en tumores benignos con regeneración hepática. Los niveles bajos de alfa feto proteína al diagnóstico (< 100 ng/dl) se asocian a un tumor de comportamiento biológicamente más agresivo y con resultados clínicamente desfavorables. La alfa feto proteína es también un marcador útil para monitorizar la respuesta al tratamiento, así como en la detección temprana de una recurrencia tumoral.<sup>13</sup>

La AFP es la principal proteína sérica producida en el hígado fetal, y se encuentra elevada en el neonato habitualmente, así como posterior a un daño hepático y durante la regeneración del parénquima hepático, incluso algunos tumores benignos como el hemangioma infantil y el hamartoma mesenquimal pueden presentar niveles elevados; tiene una vida media de 5-7 días, los niveles séricos normales descienden en los primeros meses de vida hasta su valor en el adulto normal al año de edad menos 10ng/ml. La deshidrogenasa láctica es otro marcador tumoral que también se eleva en muchos tumores malignos. El resto de los marcadores tumorales son de utilidad para el diagnóstico diferencial de la lesión tumoral.<sup>49</sup>

El hepatoblastoma se presenta con tamaño variable circunscrito, lesiones lobulares que tienen el potencial de reemplazar la mayoría del tejido hepático y son causa importante de hepatomegalia.<sup>16</sup>

El ultrasonido abdominal Doppler debe ser la primera modalidad de imagen en un niño con sospecha de tumor hepático y provee de información acerca del origen de la masa, la extensión de la lesión y discierne si la lesión es sólida o cística o si es un tumor solitario o multifocal. La ecogenicidad y eco estructura de estos tumores en ultrasonido es variable, y las áreas internas focalizadas con ecogenicidad incrementada con sombra acústica posterior sugieren la presencia de calcificación.<sup>16</sup> Representa una herramienta valiosa para la evaluación del posible grado de resección y permite investigar la relación entre el tumor y los vasos hepáticos.<sup>13</sup>

La tomografía muestra a una masa heterogénea de baja atenuación con realce durante la fase arterial y baja la atenuación durante la fase portal.<sup>13</sup> Aunque presenta áreas de realce (en especial en la periferia y en los septos). Calcificaciones discretas pueden observarse.<sup>16</sup> Se debe realizar tomografía de tórax para investigar enfermedad metastásica pulmonar.<sup>13</sup>

Estos tumores pueden aparecer homogéneos o heterogéneos en la resonancia magnética. (16). La resonancia magnética muestra lesión hipo intensa en comparación con el hígado normal en las secuencias T1 e hipertensa en las secuencias T2, mientras que la imagen dinámica con gadolinio se observa realce temprano con rápido aclaramiento.<sup>13</sup> Las estructuras portales y venosas hepáticas deben evaluarse en búsqueda de trombos tumorales, y nódulos linfáticos supra abdominales, para evaluar siembras potencialmente metastásicas.<sup>16</sup> Fase tardía con medio de contraste en la resonancia magnética, utilizando contraste hepatobiliar ha demostrado recientemente ser beneficioso para demostrar la relación entre la tumoración y la vasculatura adyacente y para identificar las lesiones intra-hepáticas satélites.<sup>16</sup>

En el protocolo SIOPEL, se requiere una biopsia tumoral para confirmar el diagnóstico antes del inicio de la quimioterapia. Se prefiere una biopsia percutánea guiada por ultrasonido, para prevenir siembras tumorales se debe pasar la aguja percutánea a una profundidad corta del tejido hepático.<sup>13</sup>

El protocolo COG permite la resección del tumor primario sin biopsia en caso de ser posible. Los pacientes con márgenes quirúrgicos negativos y márgenes microscópicos positivos recibirán un régimen de quimioterapia menos intensa comparada con aquellos con enfermedad residual macroscópica o inicial en biopsia única. Pacientes con márgenes negativos e histología puramente fetal se observan y no reciben terapia adyuvante con quimioterapia en el protocolo COG.<sup>13</sup>

La hematopoyesis extra medular se evidencia por las células eritropoyéticas y megacariocitos como característica del hepatoblastoma. La citomorfología típica, la presencia de hematopoyesis extra medular y asociada a hallazgos clínicos y radiológicos ofrecen un diagnóstico confiable de hepatoblastoma en la citología por aspiración con aguja fina.<sup>14</sup>

La citología depende del subtipo histológico y muestra arreglos celulares en racimos de tres dimensiones, pérdida de láminas, cuerdas, estructuras tipo rosetas, y ocasionalmente pseudo papilares. El tipo epitelial es el más común subtipo: muestra células uniformes con abundante citoplasma, membranas celulares bien definidas y un núcleo hiper cromático. El tipo mesenquimatoso se caracteriza por células en huso que exhiben núcleo hiper cromático y membranas celulares pobremente definidas. El subtipo de células pequeñas (anaplásico) muestra células con citoplasma escaso y núcleo hiper cromático. La hematopoyesis extra medular es una característica histológica característica. Se asocian consistentemente con histología epitelial, más en los subtipos fetal epitelial y menos diferenciado en el subtipo embrionario.<sup>14</sup>

Diagnóstico diferencial se realiza con los tumores hepáticos benignos en niños los cuales incluyen el hemangioma, hiperplasia focal nodular y hamartomas mesenquimales. Las lesiones malignas incluyen hepatoblastoma, rhabdomyosarcoma del tracto biliar, angiosarcoma, tumor rabdoide, sarcoma indiferenciado embrionario, y neuroblastoma metastásico.<sup>13</sup>

## TRATAMIENTO

La evidencia de que el hepatoblastoma era un tumor sensible a quimioterapia empezó a acumularse en 1970 cuando se observaron las respuestas al tratamiento con las combinaciones con ciclofosfamida, vincristina 5-fluoracilo y actinomicina D. La introducción con regímenes de quimioterapia con cisplatino y doxorubicina en 1980 tuvo un mayor impacto en la supervivencia.<sup>29</sup>

Actualmente los tratamientos principales incluyen cirugía, quimioterapia, trasplante hepático e infusión local de quimioterapia.<sup>3</sup> La quimioterapia puede reducir el volumen tumoral, haciendo el tumor quirúrgicamente resecable así como la desaparición de las lesiones metastásicas a nivel pulmonar.<sup>29</sup>

La resección tumoral completa continua siendo la piedra angular en el tratamiento del hepatoblastoma, sin embargo desde la adición de la quimioterapia, la tasa de supervivencia general ha incrementado marcadamente hasta en un 30%.<sup>5</sup>

Las metástasis del hepatoblastoma generalmente responden a la quimioterapia inicial. La mejoría del resultado del paciente con resección quirúrgica de las lesiones metastásicas pulmonares no siempre es posible, particularmente en los casos que no estaban presentes al momento del diagnóstico. Sin embargo la



resección continúa siendo la única opción de tratamiento de las metástasis refractarias a la quimioterapia.<sup>37</sup> El pronóstico del hepatoblastoma con enfermedad metastásica disminuye a pesar tratamiento. Algunos estudios mostraron una tasa de supervivencia a 5 años en pacientes con enfermedad metastásica menor al 50%.<sup>3</sup>

Los hepatoblastomas a menudo requieren terapia con quimioterapia neo adyuvante para facilitar la hepatectomía parcial, que requiere la liberación de los bordes tumorales de la confluencia de las venas hepáticas, bifurcación de la vena porta, y de la retro hepática de la vena cava.<sup>18</sup>

El grupo SIOPEL recomienda en el tratamiento estándar el retraso en el procedimiento quirúrgico debido a que se consigue una disminución del tamaño tumoral con la quimioterapia preoperatoria y permite mayor resección tumoral, así como es menos riesgosa que el realizar el procedimiento al inicio del tratamiento.<sup>29</sup>

#### Estudios SIOPEL

SIOPEL-1 fue el primer estudio internacional prospectivo que utilizó el concepto de quimioterapia neo-adyuvante y cirugía retrasada, conducido en el periodo de 1990 a 1994. La sobrevida general libre de enfermedad a 5 años fue de 66% (intervalo de confianza [IC] 59-74%) y de sobrevida global a 5 años de 75% (IC 68-82%). Estudio SIOPEL-4 reporta una sobrevida libre de enfermedad a 3 años 76% (IC 65-87%) y sobrevida global 83% (IC 73-93%)

Actualmente el estudio SIOPEL-4 propone incremento de la dosis de cisplatino en la quimioterapia preoperatoria para mejoría del pronóstico en niños con alto riesgo, encontrándose una mejoría con el régimen del 80% de los pacientes alcanzando completa remisión al final del tratamiento. El progreso más importante se alcanzó en la cura de los pacientes con metástasis.<sup>21</sup>

Los estudios multi-institucionales internacionales cooperativos SIOPEL son revisados y elaborado guías de tratamiento actuales. La cooperación intensa entre SIOPEL y el Grupo Oncología Infantil (COG) y los estudios de grupos nacionales de Alemania (GPOH) y Japón (JPLT) han llevado al uso del sistema de estadificación PRETEXT y la formación de una base de datos con 1605 pacientes con hepatoblastoma.<sup>29</sup>

#### **SIOPEL-4**

El SIOPEL-4 fue un estudio prospectivo de viabilidad de un solo brazo, donde fueron elegidos pacientes menores de 18 años con hepatoblastoma de recién diagnóstico con enfermedad metastásica, tumor en todos los segmentos hepáticos, enfermedad abdominal extra-hepática, invasión a vasos mayores, alfa-feto proteína baja, o ruptura tumoral.

Tratamiento consiste en quimioterapia preoperatoria (ciclos A1–A3: cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> por día intravenoso en 24 h en el día 1; cisplatino 70 mg/m<sup>2</sup> por día intravenoso en 24 h en días 8, 15, 29, 36, 43, 57, y 64; y doxorubicina 30 mg/m<sup>2</sup> por día intravenoso en 24 h en días 8, 9, 36, 37, 57, and 58) seguido de resección quirúrgica de todas las lesiones tumorales residuales de ser posible (incluyendo trasplante hepático y metastectomía, de ser necesario).

Pacientes cuyo tumor permanecía irreseccable, recibían quimioterapia preoperatoria adicional, (ciclo B: doxorubicina 25 mg/m<sup>2</sup> por día en 24 h en días 1–3 y 22–24, y carboplatino debajo del área de la curva, [AUC] 10·6 mg/mL por minuto por día intravenoso en 1 h en días 1 y 22) previo a la cirugía. Posterior a la cirugía, se administra la quimioterapia postoperatoria (ciclo C: doxorubicina 20 mg/m<sup>2</sup> por día en 24 h en

días 1, 2, 22, 23, 43, y 44, y carboplatino área debajo de la curva 6·6 mg/mL por minuto por día en 1 h en días 1, 22, y 43) a pacientes quienes no recibieron ciclo B. El objetivo principal es la proporción de pacientes con remisión completa al final del tratamiento.<sup>42</sup>

SIOPEL-4 el régimen utilizado en este estudio, intenta intensificar la quimioterapia en niños con alto riesgo de hepatoblastoma al adoptar una dosis semanal de cisplatino en combinación con doxorubicina mensual y cirugía radical retrasada. El análisis final del estudio incluyó 62 pacientes elegibles (39 con enfermedad metastásica a pulmón). Sesenta (98%, 95% IC 91-100) de los 61 pacientes evaluables tuvo respuesta parcial a quimioterapia preoperatoria. Se logró la resección tumoral completa de todas las lesiones en 53 pacientes (85%) incluyendo 16 (26%) trasplantes hepáticos. Un niño cursó con hepatectomía primaria por ruptura tumoral. Al final de la terapia 49 (79%, 95% IC 67-88) de los 62 pacientes alcanzó remisión completa. Con una mediana de seguimiento a 52 meses, se obtuvo una sobrevida libre de enfermedad a 3 años 76% (IC 65-87%) y sobrevida global 83% (IC 73-93%)<sup>41</sup>

Guías de tratamiento actuales: en el 2014, SIOPEL recomendó las siguientes estrategias para el hepatoblastoma:

### **Riesgo estándar**

Tumores localizados sin características adversas adicionales.

La recomendación es seguir brazo de monoterapia con cisplatino del estudio SIOPEL-3

El tratamiento estándar es de cuatro ciclos de quimioterapia preoperatorios seguidos de resección quirúrgica y dos ciclos postoperatorios.<sup>29</sup>

### **Alto riesgo**

Estos tumores se definen como cualquier tumor que no entre en el riesgo estándar o criterio de muy alto riesgo. La recomendación es recibir la dosis intensiva del brazo del estudio SIOPEL-3 “super PLADO”

Los pacientes de este grupo probablemente tengan enfermedad desafiante desde el punto de vista quirúrgico y se recomendaría valoración quirúrgica al tiempo del diagnóstico con el servicio de cirugía hepática y trasplantes.<sup>29</sup>

### **Muy alto riesgo**

Estos tumores se definen como la presencia de enfermedad metastásica (usualmente pulmonar) o niveles muy bajos de alfa feto proteína (<100 ng/dl). Lesiones pulmonares documentadas por radiografía de tórax y/o tomografía se considerará inequívoca de depósitos de tumor metastásico si existe un nódulo mayor de 10mm o varios nódulos con al menos uno mayor a 5mm. En otros casos las metástasis se considerarán dudosas y una biopsia de uno de los nódulos debe ser valorada si las condiciones generales del paciente lo permiten. Los pacientes deben tratarse con el abordaje utilizado en el protocolo SIOPEL-4 con dosis semanales intensivas de terapia de inducción con cisplatino/doxorubicina. Con particular atención a la toxicidad potencial.<sup>29</sup>

Todos los pacientes con alfa feto proteína baja deben contar con biopsia inicial.<sup>29</sup>

El grupo pediátrico Intergroup para el estudio del hepatoblastoma P9645, fue designado para pacientes con aleatorización factorial con estadios III o IV de la enfermedad. Menores de 21 años, con hepatoblastoma comprobado mediante biopsia, sin tratamiento previo, con adecuada función orgánica documentada al inicio del tratamiento. El protocolo fue aprobado por el Instituto Nacional del Cáncer y los requisitos de revisión individual de los institutos afiliados a la COG participantes.

Estadio I (histología no fetal puro) y estadio II, recibieron cuatro ciclos de cisplatino/5 fluoracilo/ vincristina (C5V) con o sin amifostina. <sup>44</sup>

Estadio III, IV fueron aleatorizados para recibir seis ciclos de C5V o CC (cisplatino/carboplatino) con o sin amifostina. Cada ciclo de C5V consiste de intravenoso CDDP (cisplatino) (100 mg/m<sup>2</sup> o 3 mg/kg para < 1 año) administrado en 4 h seguido de hidratación intravenosa en día 1 y VCR (vincristina) (1.5 mg/m<sup>2</sup>, infusión intravenosa) y 5-FU (5 fluoracilo) (600 mg/m<sup>2</sup> infusión intravenosa) en día 2.<sup>44</sup>

Cada ciclo de CC consiste de carboplatino 700 mg/m<sup>2</sup> administrados intravenoso en una hora (23 mg/kg para menores de 10 kg) en día 0 (560 mg/m<sup>2</sup> o 18.5 mg/kg mayores de 10 kg después 2 ciclos) seguido de cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> o 3mg/ kg para < 1 año en día 14. Amifostina 740 mg/m<sup>2</sup> en 15 minutos previo al cisplatino.<sup>44</sup>

El estudio completo reciente del grupo Intergroup tumores hepáticos (INT-0098), demostró que no existen diferencias en la sobrevida global o libre de enfermedad entre los dos regímenes utilizados (régimen A [C5V]: cisplatino, fluoracilo [FU] vincristina; con una sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 57%; desviación estándar [DE] 5%; régimen B [cisplatino, doxorrubicina; sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 69%; DE 5%). El régimen con doxorrubicina ha demostrado mayor toxicidad, por lo que se recomienda el régimen A para el tratamiento de hepatoblastoma.<sup>45</sup>

La quimioterapia es el tratamiento de elección para una amplia variedad de cáncer. Sin embargo su efectividad se limita por la adquisición de la resistencia multidrogas de las células cancerígenas que se han vuelto insensibles no únicamente a las drogas citostáticas primarias sino también a los agentes farmacéuticos estructuralmente distales a las drogas citostáticas.<sup>24</sup>

En la mayoría de los casos de hepatoblastoma existe una buena respuesta a la quimioterapia neo adyuvante preoperatoria, mientras en otros casos, particularmente en el hepatoblastoma multifocal no metastásico, permanece irreseccable después de la quimioterapia debido al alto riesgo de dejar células tumorales malignas viables.<sup>24</sup>

La resistencia multidrogas de las células cancerígenas está considerado como una de las mayores razones de la pobre respuesta a la quimioterapia en el hepatoblastoma de alto riesgo y recurrente. Este se expresa de manera importante para su regulación positiva (aproximadamente seis veces) durante el curso clínico de la quimioterapia preoperatoria al segundo ciclo postoperatorio.<sup>24</sup>

En la literatura el uso de altas dosis de quimioterapia con rescates con células madre sanguíneas se ha reportado en niños con hepatoblastoma metastásico.<sup>25</sup>

Esta terapia podría ser factible en los pacientes que ya han recibido quimioterapia intensiva convencional pero la toxicidad severa posible adyacente de esta modalidad debe tenerse en cuenta así como involucrar a los padres en cuanto a la decisión de la misma. Considerando que la respuesta tardía de la quimioterapia es un tema de preocupación en todos los tipos de tumores, se debe tener presente que pudiera ser una opción de tratamiento el uso de altas dosis de quimioterapia con rescate de células madre sanguíneas abierto como línea de investigación a futuro.<sup>25</sup>

Actualmente la tasa de supervivencia con hepatoblastoma que fueron tratados con quimioterapia, terapia intervencionista, cirugía, y trasplante de células madre autólogas de sangre periférica mejoró la tasa de supervivencia a 5 años hasta un 70%.<sup>22</sup>

## HEPATOBLASTOMA IRRESECABLE

El 50% de los hepatoblastomas son irresecables por enfermedad avanzada en la presentación inicial. En esta situación se considera un pobre pronóstico para el paciente asociado con un gran tamaño tumoral, invasión de la porta hepática, y diseminación metastásica. Se sabe que el hepatoblastoma es quimio sensible, por lo que la quimioterapia preoperatoria mejora el pronóstico de los niños al reducir tamaño tumoral e incrementar la posibilidad de la completa resección.<sup>19</sup>

La quimioterapia se utiliza para la reducción del tamaño tumoral en una lesión irresecable al momento del diagnóstico, y para el control microscópico residual después de la resección definitiva.<sup>23</sup>

La quimioterapia preoperatoria ha permitido incrementar la tasa de resecciones quirúrgicas, permitiendo mayor número de hepatectomías y disminución de las complicaciones postquirúrgicas. La quimioterapia postoperatoria muestra también buenos resultados evitando segundos eventos quirúrgicos por márgenes positivos en la resección.<sup>23</sup>

Sin embargo la toxicidad de la quimioterapia sistémica, incluyendo daño cardíaco y a médula ósea es significativa.<sup>19</sup> Se han desarrollado nuevos abordajes terapéuticos para incrementar el manejo eficaz en los niños alto riesgo y en particular con hepatoblastoma metastásico, sin una excesiva toxicidad.<sup>21</sup>

Para lograr reducir estas desventajas, existe un nuevo abordaje terapéutico para mejorar las tasas de supervivencia en estos pacientes. La quimo-embolización arterial transcatéter (TACE) se ha implementado para el manejo de hepatoblastoma irresecable y puede ser una alternativa a la quimioterapia sistémica.<sup>19</sup>

Los resultados muestran que no existe toxicidad inducida por quimioterapia marcada durante TACE, siendo una terapia efectiva y factible preoperatoria para el manejo de hepatoblastoma que mejora la resecabilidad de los tumores hepáticos.<sup>19</sup>

El ultrasonido de alta intensidad enfocado hepático (hepato High-intensity focused ultrasound (HIFU)) es un método extracorpóreo utilizado para manejo primario de tumores sólidos y enfermedad metastásica. Comparado con las terapias convencionales HIFU reduce de manera significativa los efectos adversos locales, regionales y sistémicos, y provee de opciones terapéuticas adicionales en casos donde la terapia convencional no es exitosa.<sup>20</sup>

A pesar de que HIFU reduce tamaño tumoral, la tasa de recaída fue similar a la mostrada en pacientes tratados con quimioterapia C5V (cisplatino: 100 mg/m<sup>2</sup> por dosis, D1; 5-fluorouracilo: 600 mg/m<sup>2</sup> por dosis D3; vincristina: 1.5 mg/m<sup>2</sup> por dosis D3). Por lo tanto HIFU provee ventajas para la escisión tumoral pero no es superior con respecto a la supervivencia general comparado con el régimen de quimioterapia C5V.<sup>20</sup>

Las estrategias terapéuticas consisten en HIFU, cirugía y de 4 a 5 ciclos de quimioterapia adyuvante. De manera importante los pacientes que recibieron terapia con HIFU mantuvieron respuestas positivas a la quimioterapia, lo que sugiere que la resistencia a la quimioterapia no se incrementaba con esta terapia.<sup>20</sup>

En resumen se sugiere que la técnica no invasiva de HIFU puede combinarse con TACE como un abordaje prometedor para el manejo de hepatoblastoma. Siendo una combinación segura, efectiva y factible para el manejo de hepatoblastoma irresecable.<sup>20</sup>

## **TRANSPLANTE HEPÁTICO**

El trasplante hepático fue considerado como tratamiento ideal para la resección tumoral completa y potencial cura para los tumores malignos hepáticos.<sup>28</sup>

En 1996, Mazzaferro et al introdujeron el criterio Milan, ofreciendo el trasplante hepático a pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular limitado. Desde entonces el trasplante hepático es un tema de investigación preclínica y clínica para la enfermedad maligna.<sup>28</sup>

El hepatoblastoma de acuerdo a la clasificación PRETEXT, las categorías 1, 2 y algunos 3 son referidos para manejo con quimioterapia neo adyuvante seguido de resección quirúrgica con el objetivo de la resección completa. Los regímenes de tratamiento clásicos incluyen la combinación de cisplatino, fluoracilo y vincristina o cisplatino y doxorubicina. El trasplante hepático es la única opción de tratamiento para el hepatoblastoma irresecable.<sup>27</sup>

Debido a la alta sensibilidad de la quimioterapia preoperatoria (90%-95%), la SIOPEL recomienda quimioterapia neo adyuvante para bajar de estadio del hepatoblastoma antes de la resección o trasplante hepático. Para el hepatoblastoma irresecable el trasplante hepático permanece como la única opción terapéutica y supervivencia a largo tiempo del 67%-93%. La presencia de enfermedad extra hepática, si es quimio sensible y potencialmente resecables no es una contraindicación para el trasplante hepático.<sup>28</sup>

## **RECURRENCIA TUMORAL**

El pronóstico con hepatoblastoma recurrente o progresivo depende de varios factores como el sitio de recurrencia, el tratamiento previo, y consideraciones individuales de los pacientes. Por ejemplo los pacientes con resección tumoral completa y metástasis persistentes, el tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares, aún aquellas que se desarrollaron en el curso de la enfermedad podrían poner al paciente en remisión completa con una buena supervivencia libre de enfermedad. De ser posible las metástasis aisladas deben resecarse de manera completa en pacientes cuyo tumor primario está controlado. En la enfermedad recurrente y refractaria, los estudios en fase I y II deben considerarse. Muchas estrategias y combinaciones de nuevos agentes están siendo estudiadas actualmente, como el irinotecan, oxaliplatino, agentes dirigidos y terapia génica e inmunoterapia.<sup>29</sup>

La recurrencia de hepatoblastoma posterior a quimioterapia y cirugía es frecuente en los pacientes con alto riesgo y se asocia a quimio resistencia. La inmunoterapia podría mejorar los tratamientos en estos pacientes.<sup>30</sup>

Los leucocitos citotóxicos del sistema inmune innato y adaptativo incluyendo diferentes poblaciones de células T citotóxicas juegan un papel importante contra el desarrollo de células tumorales. En este aspecto los anticuerpos monoclonales podrían emplearse para la respuesta inmunológica específica contra células tumorales. Para este objetivo se utilizaron anticuerpos humanizados que reconocen las moléculas de superficie de las células EpCA M (CD326, sobre expresadas en las células hepáticas tumorales para mejorar la respuesta contra células de hepatoblastoma.

EpCA M se expresa de manera constante en las células de hepatoblastoma y su expresión es independiente de la terapia previo basadas en agentes con daño al DNA como el cisplatino.

Ensayos con cultivos de dos líneas celulares de hepatoblastoma y cultivos de tejido tumoral demostraron que la lisis de las células tumorales por células Tse incrementa de manera dramática por la aplicación de anticuerpos monoclonales específicos EpCA M. Esta información enfatiza el valor de la respuesta inmune antitumoral y los regímenes inmuno-terapéuticos adaptativos para mejorar los resultados en el hepatoblastoma de alto riesgo.<sup>30</sup>

## **RESISTENCIA MULTIDROGA DE LAS CÉLULAS NEOPLÁSICAS**

La resistencia de las drogas y la prevalencia de las metástasis permanecen como uno de los mayores desafíos en el manejo del hepatoblastoma, en especial los tumores del alto riesgo. Estas condiciones requieren de manera urgente el desarrollo de estrategias terapéuticas alternativas. Una de ellas es la modulación de la apoptosis en las células del hepatoblastoma.<sup>26</sup>

El hepatoblastoma regularmente sobre expresa proteínas anti-apoptóticas de la familia Bcl en comparación con el tejido hepático sano. Este hecho contribuye al desarrollo de la quimio resistencia de las células del hepatoblastoma. Las moléculas sintéticas pequeñas inhibitorias con efectos BH3-miméticos, como ABT-737 y obatoclax, incrementan la susceptibilidad de las células tumorales a diferentes drogas citotóxicas, afectando las proteínas iniciadoras de la cascada de la apoptosis por la vía intrínseca.<sup>26</sup>

Además son viables los efectos aditivos en las células del hepatoblastoma cuando se utiliza con drogas citotóxicas, los efectos BH3-miméticos también tienen un papel en la prevención de la metástasis al reducir las habilidades de migración y adhesión de las células.<sup>26</sup>

Presumiblemente, la adición de drogas BH3-miméticas a los regímenes terapéuticos actuales podría permitir la reducción de las dosis establecidas citotóxicas y por lo tanto los efectos adversos de las mismas, mientras manteniendo la actividad antitumoral de las drogas.

Asimismo, la reducción tumoral y la inhibición de la diseminación de células tumorales podrían facilitar la resección tumoral completa, que es obligatoria en este tipo de tumores, resultando en la mejoría de las tasas de supervivencia en el hepatoblastoma de alto riesgo.

## **SEGUIMIENTO**

El seguimiento se realiza con medidas de alfa feto proteína y ultrasonido abdominal cada 3 meses por los primeros 2 años, puede ser útil para la detección de recaídas.<sup>15</sup>

En el periodo de seguimiento una elevación en los niveles de alfa feto proteína esta generalmente asociado con recurrencia tumoral, sin embargo se requiere estudio de imagen adicional como ultrasonido o tomografía. Sin embargo reporte negativo por imagenología no excluye la presencia de enfermedad recurrente por lo que únicamente la biopsia podría confirmarlo.<sup>15</sup>

El ultrasonido es un estudio no invasivo para el seguimiento de los pacientes, sin embargo provee menos detalles anatómicos que una tomografía, así como no es tan sensible en la evaluación postoperatoria. La tomografía es actualmente el estudio de elección para el diagnóstico, la evaluación preoperatoria, y el seguimiento. Los cambios postoperatorios son comunes y no reflejan tumor residual o recurrente.<sup>15</sup>

Actualmente la resonancia magnética se reserva para documentar tumores recurrente o en caso de alergia al medio de contraste.<sup>15</sup>

La tomografía computada con emisión de positrones (18F-FDG-PET/CT) es una técnica de medicina nuclear donde la captación tumoral es proporcional a la tasa metabólica de las células tumorales viables, que tiene una demanda incrementada de glucosa mayor a la del tejido normal.<sup>15</sup>

## COMPLICACIONES Y SECUELAS

Las complicaciones quirúrgicas ocurren posteriores a la resección parcial hepática del 15–23% para el hepatoblastoma y presenta desafíos únicos en el tratamiento debido a la corta edad de los pacientes y al potencial retraso en la quimioterapia adyuvante y la recuperación.<sup>31</sup>

Los biliomas y las fistulas biliares seguidas de la resección hepática del hepatoblastoma, se presentan raramente como complicación al tratamiento del hepatoblastoma sin embargo representan un gran desafío al manejo. El tratamiento actual de las fugas biliares incluye frecuentemente drenaje percutáneo y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con esfinterectomía y colocación de stent biliar. La fuga biliar refractaria a este manejo requiere colangiografía trans-hepática con catéter de drenaje (el llamado procedimiento rendez-vous, donde el drenaje endoscópico y transhepático se encuentra en el sitio de lesión) o la escisión de los conductos biliares con hepaticoenterostomía.<sup>31</sup>

Los niños que se encuentran en tratamiento para tumoraciones malignas pueden presentar riesgo para pérdida auditivas precoz o retardada que puede impactar en su aprendizaje, comunicación, desempeño escolar, interacción social y calidad de vida en general.<sup>32</sup>

Lo supervivientes en un riesgo particular incluyen aquellos tratados con componentes con platino (cis-y/o carboplatino) para neuroblastoma, hepatoblastoma, osteosarcoma, o tumor de células germinales y/o aquellos tratados con radiación con impacto al oído a dosis mayores de 30cGray (Gy) para los tumores pediátricos de cabeza y cuello.<sup>32</sup>

La pérdida auditiva es un efecto tardío de la terapia que puede ocurrir posterior a la terapia a con agentes contra el cáncer como el platino. Los agentes con platino (cisplatino y carboplatino) han mejorado las tasas de curación de muchos tipos de cáncer, pero su uso resulta en pérdida auditiva irreversible neurosensorial de alta frecuencia. En general, aproximadamente el 50% de los niños tratados con regímenes basados en cisplatino reportan desarrollo de algún grado de pérdida auditivas. Con las dosis acumulativas en exceso de 400 mg/m<sup>2</sup>, hasta el 90% de los niños pequeños podrían sufrir déficits moderados a severos, con una pérdida auditiva observada en hasta el 35%.

La terapia con radiación craneal, cuando se utiliza como modalidad simple, típicamente resulta en ototoxicidad únicamente cuando la dosis coclear excede 32 Gray (Gy).<sup>32</sup>

Ambos SIOPEL y COG han realizado esfuerzos en tratar de disminuir la ototoxicidad inducida por el uso de quimioterapia basada en cisplatino en niños pequeños. El estudio COG 9645 fallo al reducir esta ototoxicidad con el uso de amifostina. El SIOPEL-6 en desarrollo investiga actualmente el tiosulfato de sodio como un intento de disminuir la ototoxicidad inducida por cisplatino en el riesgo estándar de hepatoblastoma.<sup>29</sup>

## **JUSTIFICACION**

Los tumores primarios hepáticos malignos, son tumores raros durante la infancia, éstos representan aproximadamente el 1% de todas las neoplasias malignas en pediatría. Aproximadamente el 90% de las neoplasias malignas hepáticas en niños menores de 4 años son hepatoblastoma y se trata del tumor maligno primario hepático más común en la infancia.

La mayoría de los tumores hepáticos se presentan como un tumor asintomático abdominal palpable por el padre o por el médico. Algunos niños cursan con fatiga, fiebre, dolor, anorexia y pérdida de peso. Raramente se puede presentar con dolor y hemorragia posterior a una ruptura post traumática o espontánea. La ictericia es raramente observada ya que la función hepática permanece normal.

El conocer las características clínicas y epidemiológicas más frecuentes identificadas en los pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma en nuestra población nos permitirá diagnosticar de manera más temprana a los pacientes con esta enfermedad

El Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza es una unidad médica de concentración a nivel nacional acerca de las enfermedades oncológicas en pediatría, en esta unidad médica el hepatoblastoma corresponde al noveno lugar en incidencia de los diagnósticos oncológicos de nuestra población atendida, por lo que al identificar dichas características en nuestra población consideramos que nos permitirá el diagnóstico temprano de la enfermedad lo cual se espera mejore la sobrevida en estos pacientes al iniciar el tratamiento en etapas más tempranas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cáncer infantil ocupa la 2da causa de mortalidad en niños menores de 4 años, y la 2da en niños de 5 a 15 años de edad. Su incidencia global se encuentra entre 100 y 180 / 1000000 de niños/año. El cáncer pediátrico se ha convertido en una de las primeras demandas de atención en hospitales pediátricos de tercer nivel. La mayoría de pacientes se diagnostica en forma tardía.

De ahí que surge la pregunta ¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de nuestros pacientes diagnosticados con hepatoblastoma?; Misma que nos permitirá conocer, para diagnosticar a tiempo y mejorar la sobrevida de estos pacientes.



## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Identificar las principales características epidemiológicas, clínicas y paraclínicas de pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma, tratados en el Hospital Gaudencio Gonzalez Garza del CMN La Raza 2012 al 2016.

### **ESPECÍFICOS**

- 1.- Conocer la frecuencia del hepatoblastoma en la población infantil con diagnóstico de cáncer atendidos en el Hospital Gaudencio Gonzalez Garza
- 2.- Conocer la variedad histológica más frecuente de pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma.
- 3.- Conocer las modalidades terapéuticas empleadas en el tratamiento de pacientes con hepatoblastoma.
- 4.- Conocer las causas de muerte de los pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma
- 5.- Evaluar el estado actual de pacientes con hepatoblastoma

### **HIPÓTESIS**

Debido a que se trata de un estudio descriptivo no se establece hipótesis.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

#### **TIPO DE ESTUDIO**

Estudio retrospectivo, transversal y descriptivo

#### **UNIVERSO DE TRABAJO.**

Pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma atendidos en el Hospital “Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza de enero del 2012 a diciembre de 2016.

#### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Debido a que es un estudio descriptivo y retrospectivo se analizarán la población atendida en el servicio de enero del 2012 a diciembre 2016 por lo que consideramos que serían aproximadamente 25 expedientes de pacientes, de acuerdo al antecedente histórico que se tiene en el servicio de Oncología Pediátrica.

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- ❖ Expedientes de pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma confirmado con estudio de histopatología.
- ❖ Expedientes de pacientes con expediente clínico completo.
- ❖ Expedientes de pacientes menores de 16 años.
- ❖ Expedientes de pacientes tratados en nuestra institución.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- ❖ Expedientes de pacientes atendidos fuera de la institución
- ❖ Pacientes mayores de 16 años

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Pacientes con expediente clínico incompleto

## **TIEMPO DEL ESTUDIO Y TIEMPO DE REALIZACIÓN**

Se revisaran los expedientes de los pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma del servicio de Oncología pediátrica de esta unidad médica de enero del 2012 a diciembre del 2016.

La recolección de datos del presenta estudio se realizará durante los meses de noviembre y diciembre de 2017.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los resultados se describirán utilizando SPSS; Frecuencias, porcentajes, tablas, promedios y medianas con sus rangos intercuartílicos o promedio y desviación estándar según la naturaleza de cada variable.

**Aunque se trata de estudio descriptivo, se señalan algunas variables de interés.**

**DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES DE INTERÉS**

HEPATOBLASTOMA. Principal neoplasia primaria de hígado que afecta principalmente niños menores de 4 años, de tipo fetal o embrionario.

OTRAS VARIABLES	DEFINICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN	BIBLIOGRAFÍA
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.	Cuantitativa	Meses	Diccionario de la Real Academia Española, Ed 23va 2014 (Versión electrónica) <a href="http://www.rae.es/">http://www.rae.es/</a>
Género	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido este desde un punto de vista sociocultural en lugar de exclusivamente biológico.	Cualitativa	Femenino/Masculino	Diccionario de la Real Academia Española, Ed 23va 2014 (Versión electrónica) <a href="http://www.rae.es/">http://www.rae.es/</a>
Dolor abdominal	Sensación molesta y aflictiva de una parte del abdomen por causa interior o exterior	Cualitativa	Presente/Ausente	Diccionario de la Real Academia Española, Ed 23va 2014 (Versión electrónica) <a href="http://www.rae.es/">http://www.rae.es/</a>
Hepatomegalia	Define a un aumento del tamaño del hígado	Cualitativa	Presente/Ausente	Hepatomegaly in neonates and children. Pediatr. Wolf

	<p>por encima del valor aceptado como normal para la edad). En general, se considera patológica la palpación del borde inferior hepático más de 3,5 cm por debajo del reborde costal derecho en recién nacidos y lactantes y por encima de 2 cm en niños mayores</p>			<p>AD, Lavine JE. Rev.2000; 21 (9):303-10.</p>
Fiebre	<p>Fenómeno patológico que se manifiesta por elevación de la temperatura normal del cuerpo y mayor frecuencia del pulso y la respiración</p> <p>-Temperatura corporal central sobre 38°C.</p>	Cualitativa	Presente/Ausente	<p>Diccionario de la Real Academia Española, Ed 23va 2014 (Versión electrónica)  <a href="http://www.rae.es/">http://www.rae.es/</a></p> <p>Revista Mexicana de Pediatría.  Rev Mex Pediatr 2010; 77(Supl. 1); S3-S8</p>
Ictericia	<p>La ictericia es la coloración amarillenta de la piel y las mucosas causada por el depósito de bilirrubina. Esto último sólo se produce</p>	Cualitativa	Presente/Ausente	<p>Harrison. Principios de Medicina Interna. 18va edición. Editorial McGraw Hill. Capítulo 42: Ictericia.  Pratt D.S, Kaplan M.</p>

	cuando hay hiperbilirrubinemia sérica y representa un signo de hepatopatía o trastorno hemolítico.			
Diarrea	Deposición, tres o más veces al día (o con una frecuencia mayor que la normal para la persona) de heces sueltas o líquidas.	Cualitativa	Presente/Ausente	Referido de la OMS 2014 (Versión electrónica) <a href="http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/es/">http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/es/</a>
Constipación	Presencia de menos de tres movimientos intestinales por semana, asociados a la presencia de diversas molestias defecatorias.	Cualitativa	Presente/Ausente	Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. Organización Mundial de Gastroenterología, 2010 Guía Mundial de la OMGE <a href="http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/constipation-spanish-2010.pdf">http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/constipation-spanish-2010.pdf</a>
Pubertad precoz	Aparición de caracteres sexuales secundarios 2 DE antes de las edades de referencia para una población determinada. Concretamente antes	Cualitativa	Presente/Ausente	Salas MV, Ibáñez L. Pubertad precoz y pubertad adelantada. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2015. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2015. p. 95-105.

	de los 8 años en la niña y antes de los 9 años en el niño			
Anemia	Estado patológico producido por una disminución del contenido de hemoglobina en la sangre y generalmente, de los glóbulos rojos.	Cuantitativa	Presente/ Ausente  Leve (10-12 gr/dl)  Moderada (8-10gr/dl)  Severa (<8gr/dl)	Diccionario de la Real Academia Española, Ed 23va 2014 (Versión electrónica) <a href="http://www.rae.es/">http://www.rae.es/</a>
Cuenta leucocitaria	Recuento total de leucocitos y al recuento diferencial de leucocitos	Cuantitativa	Leucopenia (<5000)  Normal (5000-10 000)  Leucocitosis (>10 000)	Utilidad del extendido de sangre periférica: los leucocitos. Maya G. Medicina & Laboratorio, Volumen 14, Números 9-10, 2008
Cuenta plaquetaria	Medición de la cantidad de plaquetas que hay en la sangre.	Cuantitativa	Trombocitopenia (<150 000)  Normal (150 000- 500 000)  Trombocitosis (>500 000)	Clinica Dam . Schmaier AH. La evaluación de laboratorio de trastornos hemostáticos y trombóticos. Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al, eds. Hoffman Hematología: Principios y práctica básica. 5th ed. Elsevier; 2008:chap 122. <a href="https://www.clinicadam.com">https://www.clinicadam.com</a>

				m/salud/5/003647.html
Alfa feto proteína	Es una alfa globulina, la primera y principal ligada a proteínas en el suero del feto. Es un marcador tumoral que indica la presencia de componentes malignos específicamente del saco de Yolk o carcinoma embrionario.	Cuantitativa	Positiva (>10ng/dl) Negativa (<10ng/dl) Mayor a 100ng/dl Menor a 100ng/dl	Pizzo P, Poplack D. Pediatric Oncology. Seven Edition. Wolters Kluwer Editorial. 2016. Pag 905
Biopsia	Extracción y examen de una muestra de tejido tomada de un ser vivo, con fines diagnósticos	Cualitativa	Presente/Ausente	Diccionario de la Real Academia Española, Ed 23va 2014 (Versión electrónica) <a href="http://www.rae.es">http://www.rae.es</a>
BAAF	Procedimiento en la que el tejido es obtenido mediante la aspiración del mismo, a través de una aguja de calibre 22 ó 23 gauge, 4 para su posterior fijación, tinción y estudio microscópico.	Cualitativa	Presente/Ausente	Martínez-Larios N., Suárez-Porras N, Barragán D, Romero-Morón G, Cué-Castro A. Biopsia por aspiración con aguja fina de glándula mamaria guiada por ultrasonido Rev Hosp Gral Dr. M Gea González Vol 6, No. 1 Enero-Abril 2003 Págs. 45-49



Trucut	<p>Procedimiento en la que el tejido es obtenido mediante una aguja especial tipo trucut.</p> <p>La biopsia cortante con aguja TRUCUT aporta un mayor volumen de tejido, y mantiene, además, su arquitectura celular, lo cual permite mejorar la precisión del diagnóstico histológico.</p>	Cualitativa	Presente/Ausente	<p>Effectiveness of Trucut biopsy in diagnosing malignant breast tumors. Gámez-Oliva H, Sanabria-Negrín J, Ford D. Revista Cubana de Investigaciones Biomédica 2015;34(4):337-346</p> <p>Simultaneous Fine Needle and Core Biopsy of Thyroid Nodules: Concordance and Diagnostic Performance Vallejo M, Triana G, Romero J, García A, Santamaría A. Rev Colomb Radiol. 2009; 20(1):2557-63</p>
Cielo abierto	<p>Cirugía para extirpar un órgano o parte de este, o ya sea un tumor y los ganglios linfáticos cercanos. La incisión es lo suficientemente grande para permitir al cirujano pueda observar el interior del cuerpo</p>	Cualitativa	Presente/Ausente	<p>Referido del diccionario del Cáncer. Instituto Nacional del Cáncer.</p> <p><a href="https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=641952">https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=641952</a></p>
Histología	<p>Parte de la anatomía que trata el estudio de</p>	Cualitativa	Fetal	<p>Diccionario de la Real Academia Española, Ed</p>

	los tejidos orgánicos.		Embrionario Mixto	23va 2014 (Versión electrónica) <a href="http://www.rae.es">http://www.rae.es</a>
PRETEXT	Sistema designado por el "International Childhood Liver Tumor Strategy Group (SIOPEL)" para la estadificación y estratificación de riesgo de los tumores hepáticos.	Cuantitativa	I: Una sección está involucrada y tres adyacentes están libres II: Una o dos secciones están involucradas, pero dos secciones adyacentes están libres III: Dos o tres secciones están involucradas y no hay dos secciones adyacentes libres IV: Todas las cuatro secciones están involucradas	2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group Roebuck D, Aronson D, Clapuyt P, Czauderna P, Ville de Goyet J, Gauthier F. Pediatr Radiol (2007) 37:123–132 DOI 10.1007/s00247-006-0361-5
Resección completa	Extirpación completa	Cualitativa	Presente/Ausente	Diccionario de la Real Academia Española, Ed 23va 2014 (Versión electrónica) <a href="http://www.rae.es">http://www.rae.es</a>
Resección parcial	Extirpación parcial	Cualitativa	Presente/Ausente	Diccionario de la Real Academia Española, Ed 23va 2014 (Versión electrónica)

				<a href="http://www.rae.es">http://www.rae.es</a>
Bordes quirúrgicos con tumor	Las células cancerígenas están en contacto con el borde del tejido extirpado. Generalmente es necesario realizar una cirugía para extirpar las células cancerígenas restantes.	Cualitativa	Presente/Ausente	Referido del Breast Cancer. Org <a href="http://www.breastcancer.org/es/sintomas/diagnostico/margenes">http://www.breastcancer.org/es/sintomas/diagnostico/margenes</a>
Bordes quirúrgicos sin tumor	No se detectan células cancerígenas en el borde exterior del tejido que fue extirpado (el tumor junto con el reborde de tejido circundante). A veces el informe patológico también menciona qué tan amplio es el margen libre: la distancia entre el borde exterior del tejido circundante extirpado y el borde del cáncer.	Cualitativa	Presente/Ausente	Referido del Breast Cancer. Org <a href="http://www.breastcancer.org/es/sintomas/diagnostico/margenes">http://www.breastcancer.org/es/sintomas/diagnostico/margenes</a>
Quimioterapia neoadyuvante	Tratamiento que se administra como	Cualitativa	Presente/Ausente	Referido del diccionario del Cáncer. Instituto Nacional

	<p>primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal que generalmente consiste en cirugía. Entre los ejemplos de terapia adyuvante están la quimioterapia, la radioterapia y la terapia hormonal. Es un tipo de terapia de inducción</p>			<p>del Cáncer.  <a href="https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=45800">https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=45800</a></p>
Quimioterapia adyuvante	<p>Tratamiento adicional para el cáncer que se administra después del tratamiento primario para disminuir el riesgo de que el cáncer vuelva. La terapia adyuvante puede incluir quimioterapia, radioterapia, terapia con hormonas, terapia dirigida o terapia biológica.</p>	Cualitativa	Presente/Ausente	<p>Referido del diccionario del Cancer. Instituto Nacional del Cáncer.  <a href="https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?search=adyuvante">https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?search=adyuvante</a></p>
Vivo	Del Latín, <i>vivus</i> , adjetivo	Cualitativo	En tratamiento En vigilancia	Diccionario de la Real Academia Española, Ed

	que tiene vida.		Abandono Cuidado paliativo	23va 2014 (Versión electrónica) <a href="http://www.rae.es">http://www.rae.es</a>
Muerto	Del latín <i>mortuus</i> , adjetivo que está sin vida.	Cualitativo	Con tumor Sin tumor	Diccionario de la Real Academia Española, Ed 23va 2014 (Versión electrónica) <a href="http://www.rae.es">http://www.rae.es</a>

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Con base en el artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud este estudio se considera una investigación con riesgo mínimo para el paciente. Es un estudio clínico descriptivo retrospectivo de los pacientes pediátricos con diagnóstico de hepatoblastoma, en el cual se hará una revisión de expedientes clínicos y se tomarán los datos acerca de las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad, lo que implica una investigación con riesgo mínimo de acuerdo al reglamento de investigación en salud, se recolectarán los datos del expediente clínico y la información recolectada será manejada con absoluta confidencialidad.

La información recolectada será analizada para realizar una base de datos que sea útil para el servicio de Oncología pediátrica de ésta unidad médica que cuenta con médicos especialistas en oncología pediátrica así como médicos residentes en formación, que serán de utilidad para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes referidos a este centro hospitalario con el diagnóstico de hepatoblastoma.

## **FACTIBILIDAD**

Recursos Humanos: El investigador, el tutor de tesis, investigadores asociados.

Recursos Materiales: Expedientes clínicos, computadora personal e instrumento de recolección de datos.

Recursos Financieros: Este estudio no requirió de financiamiento

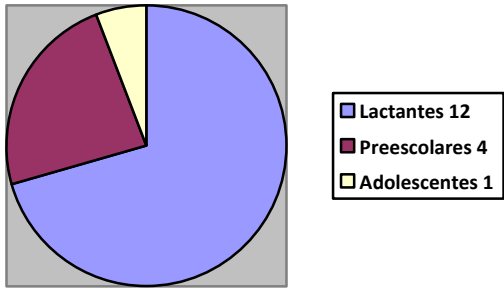
## RESULTADOS

Durante los meses de enero del 2012 a diciembre del 2016 se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma del servicio de Oncología Pediátrica de esta unidad médica de enero del 2012 a diciembre del 2016 y se recolectaron los datos durante los meses de noviembre a diciembre del 2017. Donde se encontró un total de 17 pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma, la edad vario de 5 meses hasta 13 años con 6 meses. Fueron en total 12 lactantes (70.5%), Preescolares 4 (23.5%) y adolescentes 1 (5.9%). Fueron 11 pacientes masculinos (64.7%) y femeninos 6 (35.3%). De los Signos y síntomas relacionados fueron: Hepatomegalia 15 (88.2%); Constipación 4(23.5%); Diarrea 4 (23.5%); Dolor abdominal 4 pacientes (23.5%); Fiebre tuvieron 3 pacientes (17.6%); Pubertad precoz 2 pacientes (11.7%). Solo existió un paciente asintomático (5.9%).

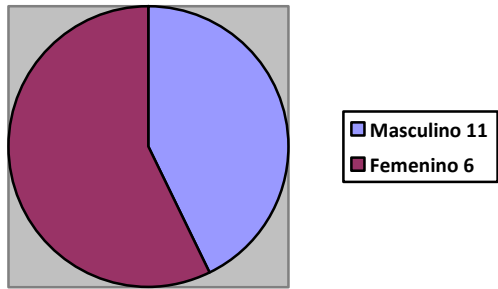
**Tabla 1. Características clínicas al momento del diagnóstico de 17 pacientes con hepatoblastoma.**

Característica	No.	%
<b>Edad</b>		
Lactantes	12	70.5
Preescolares	4	23.5
Adolescente	1	5.9
<b>Sexo</b>		
Masculino	11	64.7
Femenino	6	35.3
<b>Signos y síntomas</b>		
Hepatomegalia	15	88.2
Constipación	4	23.5
Diarrea	4	23.5
Dolor abdominal	4	23.5
Fiebre	3	17.6
Pubertad precoz	2	11.7

Pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma del servicio de Oncología Pediátrica de esta unidad médica de enero del 2012 a diciembre del 2016 por grupos etáreos

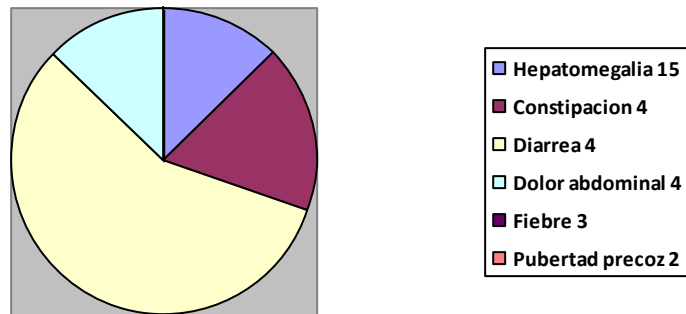


Pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma del servicio de Oncología Pediátrica de esta unidad médica de enero del 2012 a diciembre del 2016 por sexo





Síntomas al diagnóstico de los pacientes con hepatoblastoma



De los 17 pacientes las características de los exámenes de laboratorio al momento del diagnóstico de 17 pacientes con hepatoblastoma fueron: Anemia leve en 8(47%), anemia moderada 1(5.9%), sin anemia fueron 8 pacientes (47.0%). En cuanto al nivel de leucocitos, 1(5.9%) paciente presento leucopenia y 10(58.8%) pacientes presentaron leucocitosis y 6(35.3%) pacientes tuvieron cifras normales de leucocitos. En cuanto al nivel de plaquetas 2(11.7%) pacientes presentaron plaquetopenia, 8(47%) pacientes presentaron plaquetosis y 7(41.2) pacientes presentaron cifras normales de plaquetas. En cuanto a los niveles de alfa feto proteína, los 17 pacientes presentaron niveles positivos, 16 pacientes (94.1%) tuvieron niveles de alfa feto proteina >100 ng/dL, y solo un paciente (5.9) tuvo niveles < 100 ng/dL.

**Tabla 2. Características de los exámenes de laboratorio al momento del diagnóstico  
De 17 pacientes con Hepatoblastoma.**

Característica	No.	%
<b>Anemia*</b>		
Leve	8	47.0
Moderada	1	5.9
<i>Sin anemia</i>	8	47.0
<b>Leucocitos**</b>		
Leucopenia	1	5.9
Leucocitosis	10	58.8
<i>Normales</i>	6	35.3
<b>Plaquetas***</b>		
Plaquetopenia	2	11.7
Plaquetosis	8	47.0
<i>Normales</i>	7	41.2
<b>Alfa- fetoproteína****</b>		
Positiva	17	100
> 100 ng/ml	16	94.1
< 100 ng/ml	1	5.9

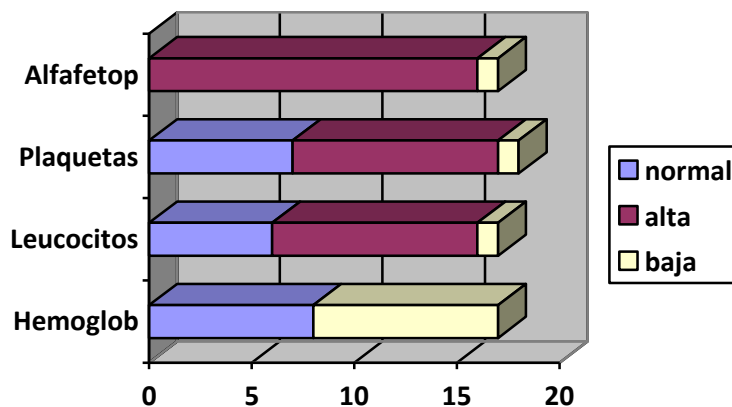
\* Sin anemia: hemoglobina > 12 mg/dL, anemia leve: 10 – 12, anemia moderada 8 – 10.

\*\* Leucocitos normales: 5 – 10 mil cel./mL, leucopenia < 5 mil, leucocitosis > 10 mil.

\*\*\* Plaquetas normales: 150 – 500 mil cel./mL, plaquetopenia < 150 mil, plaquetosis > 500 mil.

\*\*\*\* Alfa-feto proteína normal: < 10 ng/dL.

Características laboratorio de los pacientes con hepatoblastoma al diagnóstico



Dentro de las características del proceso diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los 17 pacientes con hepatoblastoma encontramos, que a los 17 pacientes se les realizó el diagnóstico por biopsia a cielo abierto. En cuanto al tipo histológico, la histología fetal 5(29.4%), mixta 12(70.6%). En cuanto al estadio de PRETEXT, Pretext I solo un paciente (5.9%), Pretext II fueron 2 pacientes (11.7%), Pretext III 7(41.2%), Pretext IV fueron 7(41.2%) pacientes. En cuanto al tratamiento quirúrgico la resección completa con bordes quirúrgicos positivos la presentó un solo paciente (5.9%), la resección completa con bordes quirúrgicos negativos fueron 5 pacientes (29.4%) y 11(64.7%) pacientes tuvieron resección parcial. En cuanto al tratamiento de quimioterapia Neo adyuvante que recibieron fue de la siguiente manera: 2 pacientes (11.7%) recibieron quimioterapia neo adyuvante con SIOPEL 3, recibieron SIOPEL 4 un total de 5 pacientes (29.4%), otro esquema de quimioterapia neo adyuvante a base de cisplatino y antraciclina fueron 6 pacientes (35.3%) y solo 4(23.5%) pacientes recibieron quimioterapia adyuvante, debido a que primero fueron intervenidos quirúrgicamente.

En cuanto al estado clínico de los pacientes según su última evaluación oncológica se encontraron 14(82.4%) pacientes vivos y 3 (17.6%) pacientes muertos los cuales tenían todos histología mixta (fetal y embrionaria) de estos dos casos uno falleció con actividad tumoral y el otro sin actividad tumoral por causa de sepsis.

**Tabla 3. Características del proceso diagnóstico, tratamiento y pronóstico de 17 pacientes con hepatoblastoma.**

Característica	No.	%
Diagnóstico por biopsia a cielo abierto	17	100
Tipo histológico		
Fetal	5	29.4
Mixto*	12	70.6
Estadio (PRETEXT)		
I	1	5.9
II	2	11.7
III	7	41.2
IV	7	41.2
Tratamiento quirúrgico		
Resección completa bordes positivos	1	5.9
Resección completa bordes negativo	5	29.4
Resección parcial	11	64.7

Quimioterapia		
Neoadyuvante SIOPEL 3	2	11.7
Neoadyuvante SIOPEL 4	5	29.4
Neoadyuvante <i>otro esquema</i>	6	35.3
Adyuvante	4	23.5
Estado clínico en última evaluación		
Vivos	14	82.4
Muertos	3**	17.6

\*Fetal y embrionario.

\*\* 2 casos fallecieron con actividad tumoral, y uno sin actividad tumoral quien falleció por sepsis.

## DISCUSION

Las manifestaciones clínicas del hepatoblastoma pueden ser de diversa índole, las más frecuentes son la aparición de dolor abdominal y/o palpación de tumor en el cuadrante superior derecho, además se pueden encontrar: (con menos frecuencia) pérdida de peso, hiporexia, dolor abdominal, vómitos, ictericia, fiebre, prurito, palidez producto de la anemia, dolor lumbar por compresión del tumor, entre otros (3-5), en nuestros pacientes el signo clínico más frecuente fue la hepatomegalia. La anemia generalmente es normocítica normocromica y puede ser secundaria a hemorragia generalmente intratumoral, infiltración medular y/o a factores inhibidores de la eritropoyesis producidos por el tumor. (6). En nuestros pacientes la mitad de ellos no tuvieron anemia pro la otra mitad si tuvo anemia leve. Mediante el uso de técnicas de imagenología, se categoriza el tumor primario con base en la extensión del compromiso hepático por cuadrantes al momento del diagnóstico (Pretext 1 -4). El PRETEXT1 se puede resear sin quimioterapia previa, sobrevida mayor al 100%. El PRETEXT 2 también puede researse sin neo-adyuvancia sobrevida 91%, mientras PRETEXT 3 y 4 inicialmente no reseable, puede volverse reseable con quimioterapia, sobrevida libre de enfermedad de un 60 a 65%. (7,8). En nuestros pacientes la gran mayoría tuvieron al momento del diagnóstico PRETEXT III y IV. Aproximadamente 80% de Hepatoblastomas se presenta en menores de 3 años predominando en el sexo masculino. (12-15), hechos que coinciden con nuestros pacientes, ya que la mayoría fueron lactantes y más niños que niñas. La etiología del hepatoblastoma permanece aún desconocida. La mayoría de los niños con hepatoblastoma se encuentra dentro de los primeros tres años de edad, lo que sugiere la presencia de un componente genético. Se han reportado anormalidades cromosómicas en muchos pacientes con hepatoblastoma. La anomalía más frecuente parece ser la trisomía del cromosoma 20, seguida de trisomía del cromosoma 2. Estudios han demostrado anormalidades en el brazo corto del cromosoma 11, en la región del gen del factor 2 de crecimiento parecido a la insulina. Se han observado otras anomalías congénitas en pacientes con hepatoblastoma tales como hemihipertrofia, síndrome de Beckwith-Wiedemann, poliposis adenomatosa familiar, hernias diafragmática y umbilical, desde este punto de vista en nuestro Hospital carecemos del estudio para realizar estudios de cariotipo y nuestros pacientes no presentaban dismorfas ni fenotipos característicos de los síndromes previamente mencionados. También se han reportado posibles asociaciones entre el hepatoblastoma y el uso de anticonceptivos orales, abuso de alcohol durante el embarazo, así como el tratamiento hormonal contra la esterilidad, además, un estudio de casos y controles mostró que la exposición ocupacional materna a metales, productos derivados del petróleo, pinturas y pigmentos, así como la exposición paterna a metales fueron factores de riesgo.(16-19) En algunos estudios se ha señalado la probabilidad de que el hepatoblastoma tenga su origen en la organogénesis y que esto pueda conducir a que los niños prematuros tengan un mayor riesgo de padecer esta enfermedad.(20) al igual que en los predisponentes genéticos, desconocemos si los padres de nuestros pacientes habían estado expuestos prenatalmente a algunos de estos factores de riesgo ambiental, así como exposición a medicamentos, virus o radiación que pudieran afectar la organogénesis de los niños. Antes de la década de los noventas, la sobrevida de los pacientes con hepatoblastoma era inferior al 25 por ciento. La introducción de quimioterapia neo-adyuvante en el tratamiento ha facilitado su manejo quirúrgico, disminuyendo la mortalidad peri operatoria e incrementando la sobrevida a más de 70 por ciento. (21) A nuestros pacientes la mayoría fueron recibidos neo-adyuvancia antes de la cirugía. Los niveles de alfa feto-proteínas (AFP), que habitualmente produce el tumor, facilitan el diagnóstico y seguimiento. (22-23) La alfa feto proteína (AFP) es el marcador tumoral sérico más importante, se eleva en niños con lesiones malignas como hepatoblastoma en más de un 90% <sup>49</sup>, en nuestros pacientes todos tenían elevación de este marcador, pero se debe tener precaución en la interpretación de la misma, la cual está frecuentemente elevada en niños de 6 meses de edad y puede estar discretamente elevada en tumores benignos con regeneración hepática. Los niveles bajos de alfa feto proteína al diagnóstico (< 100 ng/dl) se asocian a un tumor de comportamiento biológicamente más agresivo y con resultados clínicamente desfavorables, en este caso solo encontramos

un solo paciente que tenía alfa feto proteína <100 ng/dl. La alfa feto proteína es también un marcador útil para monitorizar la respuesta al tratamiento, así como en la detección temprana de una recurrencia tumoral.<sup>13</sup>

El factor pronóstico más importante, demostrado por el estudio cooperativo SIOPEL1, es la resección completa del hepatoblastoma ( sin embargo, más de la mitad de los pacientes son irreseccables al momento del diagnóstico o presentan metástasis a distancia) ( 24,25) El hepatoblastoma puramente fetal en niños mayores tiene mejor pronóstico ( 26 ) ; El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de las enfermedades neoplásicas probablemente los dos principales factores en mejorar la sobrevida de los pacientes oncológicos.

## **CONCLUSION**

La frecuencia de hepatoblastoma en nuestra población infantil es la misma reportada que en otras unidades médicas de tercer nivel de atención, la variante histológica más frecuente es la histología mixta, la modalidad terapéutica más empleada es el SIOPEL 3 Y 4 para riesgo estándar y alto riesgo respectivamente, las causas de muerte en los pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma fueron el mismo tumor y la sepsis, la gran mayoría de nuestros pacientes el 82.4% están vivos y es debido a el tipo de neoadyuvancia que se les dio y a la resección quirúrgica completa del tumor.

**ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**  
**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON**  
**HEPATOBLASTOMA, TRATADOS EN EL HOSPITAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA DEL**  
**2012 AL 2016”**

**1.-CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS**

No de folio \_\_\_\_\_ Edad (meses) \_\_\_\_\_ Género \_\_\_\_\_

**2.-CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Dolor abdominal: (SI) \_\_\_ (NO) \_\_\_ Hepatomegalia: (SI) \_\_\_ (NO) \_\_\_ Fiebre: (SI) \_\_\_ (NO) \_\_\_  
Ictericia: (SI) \_\_\_ (NO) \_\_\_ Diarrea: (SI) \_\_\_ (NO) \_\_\_ Constipación: (SI) \_\_\_ (NO) \_\_\_  
Pubertad precoz: (SI) \_\_\_ (NO) \_\_\_

**3.-COMORIBILIDAD ASOCIADA:** (SI) \_\_\_ (NO) \_\_\_ CUAL \_\_\_\_\_

**4.-CARACTERÍSTICAS PARACLÍNICAS**

Anemia: (SI) \_\_\_ (NO) \_\_\_ Leve (10-12gr/dl) \_\_\_ Moderada \_\_\_ (8 a 10gr/dl) Severa (<8gr/dl) \_\_\_

Cuenta leucocitaria: Leucopenia (<5000) \_\_\_ Normal (5000-10000) \_\_\_ Leucocitosis (>10,000) \_\_\_

Cuenta plaquetaria: Trombocitopenia (<150,000) \_\_\_ Normal (150 a 500,000) \_\_\_  
Trombocitosis (>500,000) \_\_\_

Alfa-feto proteína: Positivo (>10ng/dl) \_\_\_ Mayor a: 100 ng/dl \_\_\_ Menor a 100 ng/dl \_\_\_  
Negativa (<10ng/dl) \_\_\_

**5.-TIPO DE BIOPSIA REALIZADA**

BAAF: (SI) \_\_\_ (NO) \_\_\_ Biopsia a cielo abierto: (SI) \_\_\_ (NO) \_\_\_  
Trucut: (SI) \_\_\_ (NO) \_\_\_

**6.-HISTOLOGIA**

Fetal \_\_\_\_\_ Embrionario \_\_\_\_\_ Mixto \_\_\_\_\_

**7.-CLASIFICACION PRETEXT** \_\_\_\_\_ (I, II, III, IV)

**8.-TRATAMIENTO QUIRÚRGICO** (SI) \_\_\_ (NO) \_\_\_

Resección completa (SI) \_\_\_ (NO) \_\_\_  
Resección parcial (SI) \_\_\_ (NO) \_\_\_  
Bordes quirúrgicos CON TUMOR \_\_\_\_\_ SIN TUMOR \_\_\_\_\_

**10.- QUIMIOTERAPIA**

Neoadyuvante: (SI) \_\_\_ (NO) \_\_\_ Cuál: (SIOPEL 3) (SIOPEL 4) (OTRO)  
Adyuvante: (SI) \_\_\_ (NO) \_\_\_ Cuál: (SIOPEL 3) (SIOPEL 4) (OTRO)

**11.-ESTADO ACTUAL**

VIVO: En tratamiento \_\_\_\_\_ En vigilancia \_\_\_\_\_ Abandono \_\_\_\_\_  
En cuidado paliativo \_\_\_\_\_.

MUERTO: Con tumor \_\_\_\_\_ Sin tumor \_\_\_\_\_

CAUSA DE LA MUERTE \_\_\_\_\_.

## ANEXO 2



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)**

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEPATOBLASTOMA, TRATADOS EN EL HOSPITAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA DEL 2012 AL 2016”
Patrocinador externo (si aplica):	NO APLICA
Lugar y fecha:	CIUDAD DE MEXICO NOVIEMBRE DE 2017
Número de registro:	EN TRAMITE
Justificación y objetivo del estudio:	LE PEDIMOS NOS AUTORICE LA REVISIÓN DEL EXPEDIENTE DE SU HIJO, BUSCAMOS DATOS DE CÓMO SE HA PRESENTADO LA ENFERMEDAD EN CADA UNO DE LOS NIÑOS QUE HAN SIDO ATENDIDOS EN ESTE SERVICIO, QUEREMOS REALIZAR UNA BASE DE DATOS QUE NOS AYUDE A IDENTIFICAR MEJOR LA ENFERMEDAD
Procedimientos:	REVISAREMOS LOS EXPEDIENTES CLINICOS DE LOS PACIENTES DE ESTE SERVICIO CON DIAGNÓSTICO DE HEPATOBLASTOMA DE LOS AÑOS 2012 AL 2016
Posibles riesgos y molestias:	COMO OBTENDREMOS LOS DATOS DEL EXPEDIENTES NO HAY RIESGOS NI MOLESTIAS
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	CON EL CONOCIMEINTO QUE OBTENGAMOS REALIZAREMOS UNA SESION EN EL SERVICIO A FIN DE COMUNICAR, ANALIZAR LOS RESULTADOS DE ESTE TRABAJO
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	OBTENDREMOS DATOS DE LOS EXPEDIENTES, DE TAL FORMA QUE LO ESPERADO ES QUE USTED YA LOS CONOZCA, SIN EMBARGO, LA INFORMACION DE ESTE ESTUDIO ESTÁ DISPONIBLE PARA CUANDO USTED LO SOLICITE.
Participación o retiro:	LA PARTICIPACION ES VOLUNTARIA, Y SI USTED LO DESEA PUEDE RETIRARSE DEL ESTUDIO CUANDO LO DESEE, SIN QUE HAYA REPERCUSIÓN EN LA ATENCIÓN DEL PACIENTE
Privacidad y confidencialidad:	LOS DATOS OBTENIDOS DEL EXPEDIENTE SERÁN MANEJADO CON ABSOLUTA CONFIDENCIALIDAD



En caso de colección de material biológico (si aplica):

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en  
derechohabientes (si aplica):

EN ESTE ESTUDIO NO SE UTILIZARAN FARMACOS

Beneficios al término del estudio:

LA INFORMACION OBTENIDA SERÁ DIRIGIDA A MEDICOS  
DEL SERVICIO A QUIENES POSIBLEMENTE APOYE EN EL  
CONOCIMIENTO DE LA ENFERMEDAD

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE

Colaboradores:

DRA. ROSA ELENA CAÑAS VILLNUEVA

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico:

[comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de ambos padres o  
tutores o representante legal

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el  
consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

**Clave: 2810-009-013**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rodriguez-Galindo C, Krailo M, Frazier L, Chintagumpala, M, Amatruda, J, Katzenstein, J, et al. Children's Oncology Group's 2013 Blueprint for Research: Rare Tumors *Pediatr Blood Cancer*. 2013 June; 60(6): 1016–1021. doi:10.1002/pbc.24428.
2. Finegold, M, Egler R, Goss J, Guillerman R, Karpen S, Krishnamurthy, R et al. Liver Tumors: Pediatric Population. *Liver Transplantation* 14:1545-1556, 2008
3. Zhang Y, Zhang W, Huang D, Hong L, Wang Y, Zhu X, et al. Clinical Efficacy and Prognosis Factors for Advanced Hepatoblastoma in Children: A 6-year Retrospective Study. *Treatment and Prognosis of Advanced Paediatric Hepatoblastomas*
4. Rumbajan J, Maeda T, Souzaki R, Mitsui K, Higashimoto K, Nakabayashi K, et al. Comprehensive analyses of imprinted differentially methylated regions reveal epigenetic and genetic characteristics in hepatoblastoma. Rumbajan et al. *BMC Cancer* 2013, 13:608
5. Bassan J, Punam P., Diaz S., Perez E., Neville H, Sola J. Predictors of survival and incidence of hepatoblastoma in the paediatric population. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association. HPB* 2013, 15, 741–746 2013
6. Hecka J, Meyers T, Lombardia C, Parka A, Cockburn M, Reynolds P, et al. Case-control study of birth characteristics and the risk of hepatoblastoma *Cancer Epidemiol*. 2013 August; 37(4): 390–395. doi:10.1016/j.canep.2013.03.004.
7. Johnson K, Williams K, Ross J, Krailo M, Tomlinson G, Malogolowkin M, et al. Parental tobacco and alcohol use and risk of hepatoblastoma in offspring: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 October ; 22(10): 1837–1843. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0432.
8. Musselman J, MSa, Georgieff M, MDb, Ross J, PhDa,c, Tomlinson G, MD, PhDd, Feusner J, MDe, Krailo M, PhDf, et al. Maternal pregnancy events and exposures and risk of hepatoblastoma: A Children's Oncology Group (COG) study. *Cancer Epidemiol*. 2013 June ; 37(3): 318–320. doi:10.1016/j.canep.2012.12.005.
9. Xia Z, Zhang N, Ding D. Original Article. Proliferation and migration of hepatoblastoma cells are mediated by IRS-4 via PI3K/Akt pathways. *Int J ClinExpMed* 2014;7(10):3763-3769
10. Stewart G, Megison M, Nabers H, Mroczek-Musulman E and Beierle E. FAK Inhibition Decreases Hepatoblastoma Survival Both In Vitro and In Vivo. *Translational Oncology*. Volume 6 Number 2 April 2013 pp. 206–215 206
11. Murphy A, Caestecker C, Pierce J, Boyle S, Ayers G, Zhao Z, et al. Lowvorn III. CITED1 Expression in Liver Development and Hepatoblastoma. *Neoplasia Press, Inc*. Volume 14 Number DOI 10.1593/neo.1295812 December 2012 pp. 1153–1163 1153.

12. Li Y, Wu S, Xiong S, Ouyang G. TERT promoter mutation during development of hepatoblastoma to hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2015 vol. 62 j 492–501
13. Fernandez-Pineda I, Cabello-Laureano R. Differential diagnosis and management of liver tumors in infants. *World J Hepatol* 2014 July 27; 6(7): 486-495 ISSN 1948-5182 (online) 2014
14. Lekshmi R Devi, Balachandran K, Poothiode U. Extramedullary hematopoiesis as a 'clue' to diagnosis of hepatoblastoma on fine needle aspiration cytology: A report of two cases. *Journal of Cytology/ July 2013 / Volume 30 / Issue 3*
15. Cistaro A, Treglia G, Pagano M, Fania P, Bova V, Basso M, et al Research Article. A Comparison between 18F-FDG PET/CT Imaging and Biological and Radiological Findings in Restaging of Hepatoblastoma Patients. *BioMedResearch International*. Volume 2013, Article ID 709037, 6 pages
16. Hegdea S, Dillmana R, Lopezb M, Strousea P. REVIEW. Imaging of multifocal liver lesions in children and adolescents. *Cancer Imaging* (2012) 12(3), 516\_529 DOI: 10.1102/1470-7330.2012.0045
17. Çeçen E, Çakmakçı H, Olguner M, NilÇulhacı. Challenges of radiological assessment in an infant with giant calcified hepatoblastoma. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2011; 53: 695-698
18. Murphy A, Ayers G, Hilmes M, Mukherjee K, Wilson K, Allen W, et al Imaging Analysis of Hepatoblastoma Resectability Across Neoadjuvant Chemotherapy. *J PediatrSurg*. 2013 June ; 48(6): 1239–1248. doi:10.1016/j.jpedsurg.2013.03.019.
19. Zhang J, Xu F, Chen K, Zhou S, Li H, Niu C et al. An effective approach for treating unresectable hepatoblastoma in infants and children: Pre-operative trans catheter arterial chemoembolization. *ONCOLOGY LETTERS* 6: 850-854, 2013. DOI: 10.3892/ol.2013.1444
20. Chen B, Chen J, Luo Q, Guo C. Effective Strategy of the Combination of High-Intensity Focused Ultrasound and Transarterial Chemoembolization for Improving Outcome of Unresectable and Metastatic Hepatoblastoma: a Retrospective Cohort Study. *Translational Oncology* Volume 7 Number 6 December 2014 pp. 788–794
21. Zsiros J, Brugieres L, Brock P, Roebuck D, Maibach R, Zimmermann A, et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *LancetOncol*2013; 14: 834–42, July 4, 2013. S1470-2045(13)70272-9
22. Zhang Y, Zhang W.-L., Huang D.-S., Hong L, Wang Y, Zhu X., Clinical effectiveness of multimodality treatment on advanced pediatric hepatoblastoma. *EuropeanReviewforMedical and Pharmacological Sciences*. 2014; 18: 1018-1026

23. Teran D, Gómez-Beltran O, CiriaBru R, Mateos-González E, Peña-Rosa M, Luque-Molina A, et al. Efficacy of neoadjuvant therapy and surgical rescue for locally advanced hepatoblastomas: 10 year single-center experience and literature review. *World J Gastroenterol* 2014 August 7; 20(29): 10137-10143 ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)
24. Alisi A, Cho W, Locatelli F, Fruci D, Review. Multidrug Resistance and Cancer Stem Cells in Neuroblastoma and Hepatoblastoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14, 24706-24725; doi:10.3390/ijms141224706 ISSN 1422-0067 December 2013
25. Provenzi M, Saettini F, Conter V, Giraldi E, Foglia C, Cavalleri L. Is there a role for high dose chemotherapy and blood stem cell rescue in childhood hepatoblastoma presenting with lung metastases? A case report and literature review. Provenzi et al. *Italian Journal of Pediatrics* 2013, 39:65. Provenzi et al. *Italian Journal of Pediatrics* 2013, 39:65 Page 3 of 4
26. Lieber J, Armeanu-Ebinger S, Fuchs J. Review. The Role of BH3-Mimetic Drugs in the Treatment of Pediatric Hepatoblastoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 4190-4208; doi:10.3390/ijms16024190. *International Journal of Molecular Sciences.* ISSN 1422-0067. February 2015
27. Khaderi S, Guiteau J, Cotton R, O'Mahony C, Rana A, Goss J. Role of liver transplantation in the management of hepatoblastoma in the pediatric population. *World J Transplant* 2014 December 24; 4(4): 294-298 ISSN 2220-3230 (online) 2014 DOI: 10.5500/wjt.v4.i4.294
28. Hackl C, Schlitt H, Kirchner G, Knopke B, Loss M. Liver transplantation for malignancy: current treatment strategies and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2014 May 14; 20(18): 5331-5344. ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online) doi:10.3748/wjg.v20.i18.5331. 2014
29. Aronson D, Czauderna P, Maibach R, Perilongo G, Morland B. Review article The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons / Oct-Dec 2014 / Vol 19 / Issue 4*
30. Armeanu-Ebinger S, Hoh A, Wenz J, Fuchs J. Targeting EpCAM (CD326) for immunotherapy in hepatoblastoma. *Oncolmmunology* 2:1, e22620; January 2013; © 2013 Landes Bioscience
31. Murphy A, Rauth T, Lovvorn H, Chronic biloma after right hepatectomy for stage IV hepatoblastoma managed with roux-en-Y biliary cystenterostomy. *J PediatrSurg.* 2012 November ; 47(11): e5–e9. doi:10.1016/j.jpedsurg.2012.06.007.
32. Grewal S, Merchant T, Reymond R, McInerney M, Hodge C, Shearer P, et al. Late Effects of Childhood Cancer Therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics.* 2010 April ; 125(4): e938–e950. doi:10.1542/peds.2009-1597.
33. Al-Jumaily U, Sammour I, Al-Muhaisen F, Ajlouni F and Sultan I. Precocious puberty in an infant with hepatoblastoma: a case report. Al-Jumaily et al. *Journal of Medical Case Reports* 2011, 5:422

34. Yadav S, Lawande M, Patkar D, Pungavkar S. Rare case of hemorrhagic brain metastasis from hepatoblastoma. 74 / Journal of Pediatric Neurosciences / Volume 7 / Jan-Apr / 2012
35. Chattopadhyay S, Mukherjee S, Boler A, Sharma A, Biswas S. Hepatoblastoma in the neonatal period: An unusual Presentation. Journal of Cytology / October 2012 / Volume 29 / Issue 4
36. Tavasoli A, Mehrazma M, Hooman N, AfsharKhas L, Tavasoli A, Mehrazma M et al .Severe Hypertension and Encephalopathy Due to Renin-Producing Hepatoblastoma. Iran J Cancer Prev. 2013; 6(4): 227-30.
37. Izumi Y, Hoshino K, Shimojima N, Fuchimoto Y, Hayashi Y, Morikawa Y, et al. Hepatoblastoma Metastasis Confined to the Pulmonary Artery: Report of a Case. Ann ThoracCardiovascSurg 2013; 19: 253–256 Online August 20, 2012 doi: 10.5761/atcs.cr.11.01848
38. Spector LG; Birch J, The epidemiology of hepatoblastoma. Pediatric Blood & Cancer [Pediatr Blood Cancer], ISSN: 1545-5017, 2012 Nov; Vol. 59 (5), pp. 776-9;
39. Spector L, Birch J, REVIEW The Epidemiology of Hepatoblastoma. Pediatr Blood Cancer 2012;59:776–779
40. McCarville M, Roebuck D, Franzcr (40) Review. Diagnosis and Staging of Hepatoblastoma: Imaging Aspects. Pediatr Blood Cancer 2012;59:793–799
41. Cristofani L, Plaza-Teixeira R.A., Filho V, Tannuri U. New concepts and outcomes for children with hepatoblastoma based on the experience of a tertiary center over the last 21 years. Clinics. 2015 Jun; 70(6): 387–392. Jun. doi: 10.6061/clinics/2015(06)01
42. Zsiros J, Brugieres L, Brock P, Roebuck D, Maibach R, Zimmermann A, et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. Lancet Oncol 2013; 14: 834–42
43. Schnater J.M, Aronson D.C, Plaschkes J, Perilongo G, Brown J, Otte J.B., et al. Surgical View of the Treatment of Patients with Hepatoblastoma Results from the First Prospective Trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group (SIOPEL-1). 2002 American Cancer Society. CANCER February 15, 2002 / Volume 94 / Number 4
44. Katzenstein H.M, Chang K.W, Krailo M., Chen Z., Finegold, Rowland J., et al. Amifostine does not prevent platinum-induced hearing loss associated with the treatment of children with hepatoblastoma. A report of the Intergroup Hepatoblastoma Study P9645 as a part of the Children's Oncology Group. Cancer. 2009 December 15; 115(24): 5828–5835. doi:10.1002/cncr.24667
45. Malogolowkin M. H.. Katzenstein H, Krailo M. D., Chen Z., Bowman L., Reynolds M., et al. Intensified Platinum Therapy Is an Ineffective Strategy for Improving Outcome in Pediatric

Patients With Advanced Hepatoblastoma. *Journal of clinical Oncology*. Volume 24, number 18, June 20 2006.

46. Bassan J.A., Parikh-Punam P., Díaz S, Pérez E, Neville H.L., Sola J. E. Predictors of Survival and Incidence of Hepatoblastoma in the Paediatric Population. DOI:10.1111/hpb.12112. March 20, 2013.
47. Czauderna P, Haeberle B, Hymana E, Rahngaswami A, Krailo M, Maibach R, et al. The Children's Hepatic Tumors International Collaboration (CHIC): Novel global rare tumor database yield new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. *Eur J Cancer*. 2016 January ; 52:92-101. doi:10.1016/j.ejca.2015.09.023.
48. Orkin S. H., Fisher D. E., Look A.T., Lux S.E., *Oncology of Infance and Childhood*. First Edition, Elsevier.2009. page 725-726.
49. Pizzo P, Poplack D. *Pediatric Oncology*. Seven Edition. Wolters Kluwer Editorial. 2016.
50. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Liver Cancer Treatment (PDQ): Health Professional Version. PDQ Cancer Informations Summaries (Internet). Bethesda (MD): National Cancer Institute (US) 2002.