

1124/15

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.
FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

*RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y SOBREVIDA EN PACIENTES
PEDIATRICOS CON HEPATOBLASTOMA EN EL HOSPITAL DE
PEDIATRIA DEL CMN SIGLO XXI DE 1989 A 1998.*

TESIS DE POSTGRADO.

Para obtener el titulo de especialista en

ONCOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA

DRA. CARMEN ALICIA AVILES RAMOS.

TUTOR:
~~DR. HUGO RIVERA MARQUEZ~~
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI.

MEXICO D.F. 2001.



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE PEDIATRIA.

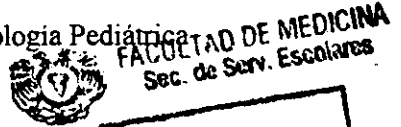
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

TITULO:

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y SOBREVIVENCIA EN PACIENTES
PEDIATRICOS CON HEPATOBLASTOMA EN EL HOSPITAL DE
PEDIATRIA DEL CMN SIGLO XXI DE 1989 A 1998.**

Tesis que para obtener el titulo de especialista en Oncologia Pediatrica

Presenta:

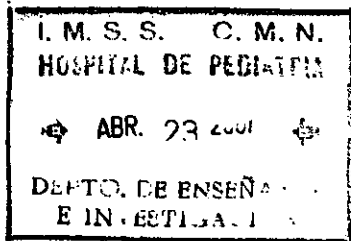


MAR. 24 2001
Unidad de Servicios Escolares
MMM de (Posgrado)

TESISTA: DRA. CARMEN ALICIA AVILES RAMOS.

TUTOR: DR. HUGO RIVERA MARQUEZ.
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA.
HOSPITAL DE PEDIATRIA. CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

MEXICO D.F. 2001.



DEDICATORIA.

CON MI MAS INFINITO Y PROFUNDO AMOR A DIOS QUE CADA SEGUNDO ME DEMUESTRA LO MARAVILLOSO QUE ES EL REGALO DE LA VIDA Y DARME LA OPORTUNIDAD DE VER REALIZADA UNA MAS DE MIS METAS.

A MIS PAPAS POR DARME LA VIDA Y LLENARLA CADA DIA DE AMOR Y COMPRESION. GRACIAS POR SU APOYO INCONDICIONAL EN MI FORMACION , A USTEDES LES BRINDO UNA META MAS.

A MI HERMANO LUIS PORQUE SIN IMPORTAR EL DIA O LA HORA SIEMPRE HAS ESTADO AHI PARA AYUDARME A CONVERTIR EN REALIDAD UNO MAS DE MIS SUEÑOS.

AL AMOR DE MI VIDA, A OCTAVIO, PORQUE CADA DIA ME DEMUESTRAS QUE CON PACIENCIA, CONFIANZA Y AMOR SE PUEDEN LLEGAR A CUMPLIR TODOS NUESTROS SUEÑOS. TE AMO
PsPs.

A ZHAREMA, JULIETA Y ADRIANA PORQUE A PESAR DEL TIEMPO Y LA DISTANCIA SIEMPRE ESTAN EN MI CORAZON.

A MIS ABUELITAS , POR SIEMPRE MI ADORACION POR DAR TODO SIN PEDIR NADA A CAMBIO.

A MIS ABUELITOS (QEPD), QUE AUNQUE NO ESTAN FISICAMENTE SIEMPRE ME CUIDAN Y PROTEGEN DESDE DONDE ESTAN.

AL DR. HUGO RIVERA POR SUS ENSEÑANZAS Y SU AYUDA INCONDICIONAL PARA TERMINAR ESTE SUEÑO.

A MIS NIÑOS QUE ME ENSEÑARON A SER VALIENTE Y QUE CON PACIENCIA, ESFUERZO Y AMOR, SE PUEDE LOGRAR HASTA LO IMPOSIBLE.

INDICE:

DEDICATORIA.....	1
RESUMEN.....	2
ANTECEDENTES.....	3
JUSTIFICACION.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
OBJETIVOS.....	10
HIPOTESIS.....	11
MATERIAL Y METODOS.....	12
DEFINICION DE LAS VARIABLES.....	14
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.....	18
ANALISIS ESTADISTICO.....	18
ASPECTOS ETICOS.....	19
FACTIBILIDAD.....	19
RESULTADOS.....	20
DISCUSION.....	24
CONCLUSIONES.....	26
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	27
FIGURAS.....	29
BIBLIOGRAFIA.....	37

R

RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y SOBREVIDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEPATOBLASTOMA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CMN SIGLO XXI DE 1989 A 1998.

INTRODUCCION: Los tumores hepáticos ocupan el 7mo. lugar de frecuencia del total de las neoplasias en edad pediátrica., teniendo el hepatoblastoma una frecuencia por grupo del 82.9% El tratamiento es multidisciplinario con la combinación de quimioterapia y cirugía. Al momento del diagnóstico, del 50-70% se consideran irreseccables, por lo que la introducción de quimioterapia neoadyuvante con CDDP y un antracíclico a incrementado su sobrevida a un 70% En las series de estudios se ha demostrado la presencia de 2 factores pronósticos: la histología y el estadio. La descripción epidemiológica del hepatoblastoma esta pobremente documentada en México por lo que es importante describir, no solo las características clínicas, sino la histología y estadio al momento del diagnóstico y analizar la respuesta al tratamiento empleado y la sobrevida.

OBJETIVO: Estimar la eficacia y seguridad del tratamiento y la sobrevida de los pacientes pediátricos con hepatoblastoma en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI de 1989 a 1998.

MATERIAL Y METODOS. Es una cohorte prospectiva, retrolectiva, observacional, longitudinal y descriptivo. Se incluyeron 35 pacientes con diagnóstico confirmado por Patología de Hepatoblastoma, en un periodo de 10 años y que cumplieron con los criterios de inclusión. La información se recolectó de los expedientes clínicos identificandose cada una de las variables realizandose al final el análisis estadístico.

ANALISIS ESTADISTICO: Para el análisis de la toxicidad por quimioterapia se realizó análisis de frecuencia y comparación de 2 promedios apareados a travez de la suma de rangos de wilcoxon y de acuerdo a los criterios de toxicidad de Miller. Se calcularon curvas actuariales de sobrevida por estadificación e histología, así como curvas de tendencia de reducción tumoral.

RESULTADOS: Se incluyeron 35 pacientes con diagnóstico de Hepatoblastoma, con promedio de edad de 23 meses y predominio en el sexo masculino en una relación de 2.5:1. El lóbulo hepático más afectado fue el derecho con 43%, el izquierdo con 31% y ambos con 26%. Al estadificarse, 48% fueron estadio II, 26% estadio III y 26% estadio IV. De acuerdo a la variedad histológica se reportó fetal en el 66%, embrionario en el 20% y mixtos en el 14%. Todos los pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante con CDDP-Epirubicina y en 5 casos se cambió esquema después de 3 ciclos a esquema VIP. La respuesta en el volumen tumoral por histología fue de 51% para fetal, del 45% para embrionario y del 49% para mixtos. De acuerdo a la estadificación, el estadio II tuvo una reducción promedio de 50%, el estadio III del 51% y del 50% para el estadio IV, con 100% de respuesta a las metástasis pulmonares. Se determinó la AFP como marcador tumoral en el 100% de los pacientes. Al momento del diagnóstico se encontraba en promedio en 971ng/dl, la prequirurgica en 560ng/dl, la postquirurgica de 61ng/dl y la final de 3.6ng/dl.. La sobrevida global fue de 88.16%. De acuerdo a histología la sobrevida para el fetal fue del 86%, para el embrionario del 86% y del 100% para el mixto. De acuerdo a estadificación fue del 94% para el estadio II, del 77% para el estadio III y del 89% para el IV. No se reportó toxicidad renal y cardiaca; a nivel hematológico se reporto toxicidad grado III-IV en los valores de Hemoglobina en el 11% y neutropenia grado III también en 11%, sin encontrarse diferencia significativamente estadística. Se encontraron 2 pacientes que abandonaron tratamiento y 4 defunciones.

CONCLUSIONES: Con el advenimiento de mejores agentes quimioterápicos, la sobrevida del paciente pediátrico con hepatoblastoma ha mejorado de forma sustancial, lo que representa remisiones prolongadas y mejora la calidad de vida. El cambiar algunos lineamientos en el manejo, como la quimioterapia neoadyuvante, ha repercutido en un mejor control a largo plazo, independientemente de la histología y estadio al momento del diagnóstico.

ANTECEDENTES.

En México los tumores hepáticos ocupan el 7mo. lugar de frecuencia del total de las neoplasias en edad pediátrica, teniendo el hepatoblastoma una frecuencia específica del 1.4% y una frecuencia por grupo del 82.9%. En su frecuencia según sexo y edad; en el sexo masculino en menores de 1 año se encuentra en el 8.8%, de 1-4 años, el 1.9%, de 5-9 años el 0.6% y de 10 a 14 años sólo el 0.3%. En el sexo femenino en menores de 1 año se encuentra el 3.8%, de 1-4 años el 1.5%, de 5-9 años el 0.8% y de 10-14 años el 0.5%. En cuanto a lugar de residencia se encontró la mayor frecuencia en el D.F. y en el Estado de México. (1)

El hepatoblastoma es un tumor primario hepático que está formado por células de aspecto epitelial o una mezcla de elementos mesenquimatosos (2,3). Generalmente son unifocales, afectando con mayor frecuencia el lóbulo derecho (4-8). No se ha demostrado que exista una relación causal con el área geográfica. El hepatoblastoma predomina en el sexo masculino con una relación de 1.7:1 (9). La edad promedio de diagnóstico es durante los primeros 18 meses de edad, aún cuando se han reportado casos durante las primeras semanas de vida (10).

La etiología del hepatoblastoma permanece aún desconocida aunque puede presentarse en asociación con algunos síndromes genéticos. Hasta el 2% de los niños con Síndrome de Beckwith-Wiedemann ó con hemihipertrofia se ha asociado a este tumor (11). Por estas asociaciones se ha propuesto que existe alteración durante el desarrollo de la organogénesis que permita una proliferación inapropiada de tejido embrionario (12). Parece presentarse en asociación con la poliposis adenomatosa familiar con alteración en el cromosoma 5q.(13). Por estudios de inmunohistoquímica se encontró que las células del hepatoblastoma expresan al gen Fas y su ligando FasL en su superficie hasta en el 18% (14). Así mismo se han realizado análisis genéticos en los que se ha reportado, por un lado, anomalías cromosómicas en el brazo corto del cromosoma 11 en la región del gen del Factor 2 de crecimiento parecido a la insulina, y por otro lado la expresión del BRCA-2 así como su interacción con el gen tumor supresor p53 y otro localizado en el 4q35 que se ha encontrado consistentemente elevada en las células in vitro de hepatoblastoma.(15). Se han encontrado 38 anomalías en el cariotipo del hepatoblastoma, identificándose hasta en el 74% la trisomía 20 y en el 42% se ha encontrado rearrreglos en el brazo largo del cromosoma 1 (1q12 y 1q21)

(16).Otras asociaciones como la displasia renal , la osteoporosis o divertículo de Meckel se han reportado asociadas con menor frecuencia.

Algunas otras relaciones son con anticonceptivos, abuso de alcohol y tratamiento hormonal por esterilidad en la madre así como la exposición a metales pesados, productos de petróleo,pinturas o pigmentos. Los análisis clínicos y epidemiológicos sugieren que es un tumor embrionario que resulta del desarrollo de disturbios en la organogénesis. En los últimos años se ha demostrado la incidencia del hepatoblastoma en niños con bajo peso al nacer entre 500 y 999gr en 1 en 10 000 en 1992 y de 1 en 15 000 en 1993. Para esto se han propuesto 3 teorías: la primera es que al manejar en UTI a los niños con bajo peso al nacer, se incrementa su sobrevivencia y por lo tanto se detecta un mayor número de pacientes con hepatoblastoma; la segunda es que las células hepáticas de los prematuros puede ser dañadas más fácilmente y transformarse por factores exógenos, y la tercera es que los niños con predisposiciones genéticas como las trisomías, tienden a tener nacimientos más prematuros. (17-19)

El cuadro clínico de los pacientes con hepatoblastoma se presenta generalmente como una masa abdominal asintomática de diferentes dimensiones. El hígado es de consistencia aumentada, no doloroso, de superficie habitualmente firme; la presencia de vómito, anorexia y pérdida de peso se ha asociado con enfermedad avanzada (8,20). La ictericia y la osteopenia grave ocurre solamente en el 5% y 20% de los casos respectivamente (21,22).La diseminación metastásica del hepatoblastoma comúnmente afecta el pulmón y la vena porta sin embargo también se ha reportado síndrome de compresión de la médula espinal secundaria a extensión epidural, la cual aunque extremadamente rara hay que tomar en cuenta como un sitio de probable infiltración principalmente en paciente con quimioresistencia. (23-24) Al momento del diagnóstico, del 20 al 44% presentan metástasis pulmonares lo que se ha visto que disminuye la sobrevivencia a 5 años de un 90% a un 22% (22,23) .

Dentro del diagnóstico por imagen, la radiografía de abdomen demuestra la presencia de una masa en el cuadrante superior derecho, las calcificaciones se presentan en el 33% de los pacientes (25). El ultrasonido (USG) abdominal permite la diferenciación entre una masa sólida, quística o una simple hepatomegalia. Las características por USG son la presencia de un tumor único sólido de ecogenicidad aumentada (26,27). La tomografía axial computarizada y la Resonancia magnética son importantes para definir la

extensión del tumor local o metastásica así como para definir la resecabilidad del tumor(28-29).

Entre las pruebas de laboratorio que apoyan el diagnóstico existe la determinación de alfa-fetoproteína (AFP) cuyos niveles séricos se encuentran elevados en las 2/3 partes de los pacientes con hepatoblastoma y que dentro de los marcadores tumorales tiene una sensibilidad del 90% y especificidad del 50% para esta neoplasia. La AFP se considera un marcador excelente para el seguimiento y control de la enfermedad ya que se considera paralelo a la enfermedad activa. La ausencia de una disminución significativa en los niveles de AFP, en los pacientes con hepatoblastoma con tratamiento, empobrece el pronóstico de estos pacientes. Por otro lado la ausencia de elevación de la AFP se asocia a anaplasia que se consideran de mal pronóstico por tener mala respuesta a tratamiento. (30,31).

El diagnóstico definitivo se establece por el estudio histopatológico del material obtenido por biopsia a través de una minilaparotomía o biopsia con aguja fina (32).

La estadificación es esencial para la planeación del tratamiento, pronóstico y establecimiento del curso clínico de la enfermedad. No existe una clasificación universalmente aceptable, sin embargo la más utilizada se basa en la extensión del tumor y en su resección quirúrgica que es la establecida por el Grupo de Estudio de los Niños con Cáncer y del Grupo Oncológico del Sureste. Dicha estadificación es: Estadio I :Tumor completamente resecable por lobectomía. Estadio II A: Tumor completamente resecable con empleo de quimioterapia o radioterapia inicial. Estadio II B : Enfermedad residual confirmada a un solo lóbulo hepático. Estadio III A :Enfermedad que involucra ambos lóbulos hepáticos. Estadio III B: Ganglio regional afectado. Estadio IV: Metástasis a distancia (33). La sociedad Japonesa de Cirugía Pediátrica utiliza la clasificación TNM (Tumor, Ganglio, Metástasis) (34). Ambas clasificaciones delimitan en forma significativa el pronóstico de la enfermedad de acuerdo al segmento hepático afectado y la presencia de metástasis Existe otro sistema de clasificación , el SIOP, que permite utilizar criterios radiológicos para la programación quirúrgica : Estadio I: Tumoración de menos de 6cm de diámetro 100% resecable, Estadio II:Tumoración de más de 6 cm de diámetro con afección a 1 sólo lóbulo hepático, Estadio III : Afección a ambos lóbulos hepáticos o central y Estadio IV: Enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.(33)

El tratamiento es multidisciplinario, con la combinación de quimioterapia y cirugía y en determinados casos radioterapia. Al momento del diagnóstico del 50-70% de los hepatoblastoma se considera irresecable por lo que existen varios esquemas de quimioterapia preoperatoria, utilizando Cisplatino y un antracíclico (Adriamicina) (35-37), los cuales pueden reducir la masa tumoral entre un 35% a un 95%. Estudios recientes indican que la quimioterapia preoperatoria puede convertir un tumor no resecable en uno resecable y erradicar completamente las metástasis pulmonares mejorando el pronóstico en el 70% de los pacientes (38). Por otro lado la quimioterapia preoperatoria con Cisplatino y Adriamicina incrementa la supervivencia hasta un 87% a 5 años.(39,40) Otras drogas efectivas en este tumor incluyen la Vincristina, Ciclofosfamida, 5-Fluoracilo, carboplatino y VP16 (37). Por otro lado, tomando en cuenta la toxicidad por quimioterapia, se ha utilizado la quimioembolización transarterial preoperatoria en aquellos tumores irresecables con márgenes indistinguibles y se ha considerado un método adecuado que permite disminuir el volumen tumoral de un 31% a un 69% con lo que se logra una resección quirúrgica completa; sin embargo se requiere de cirugía para la colocación del catéter por lo que se ha utilizado más en adultos que en niños. (41-45)

La resección quirúrgica se puede efectuar con seguridad y en forma total, con mínimas pérdidas sanguíneas y complicaciones técnicas.(46). Sin resección quirúrgica total el hepatoblastoma no puede curarse. La mortalidad posterior a la lobectomía varía entre el 10% y el 25% (47). Entre el 50 y 60% de los pacientes con hepatoblastoma, resección quirúrgica completa y quimioterapia alcanzan curación completa (48).

Otra opción de tratamiento para los niños con tumor irresecable posterior a quimioterapia es el trasplante hepático el cual se recomienda sólo en caso de que no exista diseminación extrahepática (49-51). Con éste se ha logrado hasta 100% de supervivencia a 5 años del trasplante y con seguimiento de los niveles de AFP, sin embargo el tamaño de la muestra de estos estudios son con 5 y 12 pacientes. (52,53).

El hepatoblastoma es por naturaleza un tumor fatal a corto plazo sin recibir tratamiento oportuno. Los datos disponibles hasta el momento indican que el componente epitelial es el determinante histológico más importante de un buen pronóstico; así tumores fetales puros tiene una supervivencia del 90% a 5

años, mientras que en los de tipo mixto es del 54% y los de tipo embrionario puro la sobrevida a 5 años es de tan solo el 33% (54). Otras series no consideran al tipo histológico como de valor pronóstico y sugieren que el potencial de malignidad depende más del grado de diferenciación celular (55). Por otro lado la sobrevida esta directamente relacionada con la estadificación inicial al momento del diagnóstico; así tenemos que en el Estadio I la sobrevida a 60 meses es del 90%, en el Estadio II del 80%, en el Estadio III del 60-65% y del Estadio IV la sobrevida se ha reportado entre el 25 y el 30% (56).

Las investigaciones actuales se dirigen a : A) Al desarrollo de nuevas tecnologías que incrementen la concentración de medicamentos a nivel de las células tumorales, así como disminuir los efectos adversos. B) Desarrollo de anticuerpos monoclonales específicos que incrementen la concentración efectiva de medicamento a nivel de la célula tumoral y que funcione como determinante de membrana o bien como componentes intracelulares que promueven altas concentraciones de quimioterapia a nivel intracelular. C) Definición, caracterización y síntesis de factores responsables de la diferenciación del hepatocito en células embrionarias y fetales.

JUSTIFICACION:

Las neoplasias primarias del hígado constituyen el 1.4% del total de las neoplasias en niños, ocupando el séptimo lugar de tumores en la infancia. La incidencia anual es de 1.6 por millón en E.U. Se refiere que el 57% de los tumores hepáticos son malignos, con predominio en el sexo masculino con relación de 1.7:1.

La evaluación quirúrgica y de la quimioterapia preoperatoria del niño con hepatoblastoma a cambiado con los recientes avances en la imagenología; con lo que se ha reportado remisión completa después de 60 meses en el 15% al 90% de los pacientes dependiendo del estadio inicial al momento del diagnóstico(24) así como de la variedad histológica (36).

La descripción epidemiológica del Hepatoblastoma esta pobremente documentada en México. Por lo anterior es importante describir, no solo las características clínicas, sino el estadio y la histología en el cual es diagnosticado el hepatoblastoma y analizar la respuesta al tratamiento empleado y la sobrevida, para evaluar de acuerdo a resultados la posibilidad de modificar lineamientos diagnósticos y terapéuticos en beneficio del paciente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento así como la sobrevida de los pacientes pediátricos con diagnóstico de hepatoblastoma de acuerdo con el esquema de quimioterapia, variedad histológica y estadio; en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

1. Estimar la eficacia y seguridad del tratamiento y la sobrevida de los pacientes pediátricos con hepatoblastoma en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo de 1989 a 1998.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Estimar la sobrevida de los pacientes pediátricos con hepatoblastoma de acuerdo a la variedad histológica y estadio.
2. Estimar la eficacia del tratamiento en los pacientes pediátricos con hepatoblastoma de acuerdo al esquema de quimioterapia neoadyuvante utilizado con CDDP-Epirrubicina, la histología, el estadio y los niveles séricos de la AFP.
3. Determinar el grado de toxicidad hematológica, renal, cardíaca y neurológica producido por el tratamiento con quimioterapia.

HIPOTESIS.

1. La sobrevida global de los pacientes con hepatoblastoma será del 87-90% a 2 años del diagnóstico. (39-40)
2. El 90% de los pacientes con hepatoblastoma tendrán una disminución del 50% del volumen tumoral con el esquema de quimioterapia neoadyuvante con CDDP-Epirrubicina como primera línea de tratamiento, con 3-6 ciclos de tratamiento. (41,48).
3. El tratamiento con quimioterapia producirá efectos adversos hematológicos graves en menos del 20% de los casos, renal y cardíaco grave en menos del 5% y neurotóxicos graves en menos del 20% de los pacientes. (41).

MATERIAL Y METODOS:

El presente estudio se realizó en el Servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F. durante el periodo comprendido entre Enero de 1989 a Diciembre de 1998.

TIPO DE ESTUDIO:

Es una cohorte prospectivo, retrolectivo, observacional, longitudinal y descriptivo.

DISEÑO DE LA MUESTRA:

- **UNIVERSO:** El Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro hospitalario de tercer nivel que atiende pacientes derechohabientes de la zona sur del D.F. así como de los estados de Chiapas, Guerrero, Morelos y Querétaro.
- **MUESTRA:** Se incluyeron a todos los pacientes consecutivos que ingresaron al Hospital de Pediatría al Servicio de Oncología con el diagnóstico de Hepatoblastoma en el periodo comprendido de Enero del 1989 a Diciembre de 1998.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes de cualquier sexo.
2. Pacientes menores de 16 años.
3. Pacientes con diagnóstico histopatológico de hepatoblastoma establecido por el Servicio de Patología del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

1. Pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento con quimioterapia, radioterapia o cirugía en otro hospital.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes con expedientes incompletos o extraviados.

DEFINICION DE LAS VARIABLES:

VARIABLES INDEPENDIENTES:

1.-ESTADIFICACION DE LA ENFERMEDAD:

DEFINICION CONCEPTUAL: Extensión de la enfermedad primaria al momento del diagnóstico.

DEFINICION OPERACIONAL: Al momento del diagnóstico y después de terminar los estudios de extensión se utilizara la estadificación de la SIOP.

ESCALA DE MEDICION: Cualitativa nominal.

CATEGORIA: I : Menos de 6cm, 100% resecable.

II : Más de 6 cm, con afección de 1 lóbulo hepático.

III : Afección de ambos lóbulos o central.

IV : Enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.

2.-HISTOLOGIA DE LA ENFERMEDAD:

DEFINICION CONCEPTUAL: Estructura microscópica de los tejidos orgánicos normales o patológicos.

DEFINICION OPERACIONAL: Se clasificara de acuerdo a los hallazgos celulares de la biopsia por aspiración de aguja fina.

ESCALA DE MEDICION: Cualitativa, nominal.

CATEGORIA: Fetal, embrionario , mixto, anaplásico, de células pequeñas.

3.-TIPO DE QUIMIOTERAPIA:

DEFINICION CONCEPTUAL: Tratamiento farmacológico con agentes citostáticos, citocidas y hormonales o la inmunoterapia con modificadores de la respuesta biológica, que puede afectar a las células cancerosas en todo el organismo.

DEFINICION OPERACIONAL: Se registrara el tipo de quimioterapia que se utilizó desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de recolección de la información.

ESCALA DE MEDICION: Cualitativa, nominal.

CATEGORIA: Cisplatino, Epirrubicina, Ifosfamida y VP16.

VARIABLE DEPENDIENTE:

1.-SOBREVIDA:

DEFINICION CONCEPTUAL: Periodo de vida del paciente desde el momento del diagnóstico al momento del cierre del estudio o defunción.

DEFINICION OPERACIONAL: Indice de control tanto de la enfermedad localizada como de las metástasis a 2 años del diagnóstico inicial y a un año de haber terminado su tratamiento.

ESCALA DE MEDICION: Cuantitativa discreta.

CATEGORIA: Años.

2.-RESPUESTA A TRATAMIENTO:

DEFINICION CONCEPTUAL (EFICACIA) : Capacidad para producir un efecto hacia el cual se tiende.

DEFINICION OPERACIONAL: Fue evaluado de acuerdo a la variación de la masa tumoral durante los cursos de quimioterapia medidos por TAC en cm² así como los niveles séricos de la alfa feto proteína (AFP) como marcador tumoral.

ESCALA DE MEDICION: Cuantitativa continua.

CATEGORIA: Porcentaje (%) y ng/dl.

3.-SEGURIDAD:

DEFINICION CONCEPTUAL: Efectos secundarios adversos en el individuo por el uso de medicamentos citotóxicos.

DEFINICION CONCEPTUAL:

- **NEFROTOXICIDAD**: Se evaluó mediante la determinación de creatinina basal comparando la cifra inicial con la final o cuando existió un incremento de la cifra de creatinina mayor del 30% con respecto al valor inicial. Se consideraba toxicidad aceptable cuando se presentaba hasta en el 5% de los pacientes.
- **TOXICIDAD HEMATOLOGICA** :Se evaluó mediante la comparación de las determinaciones basal y final de cada paciente, de biometría hemática y plaquetas . Se determinó el número de episodios en forma global en que existió anemia severa (Hg menor de 7gr/dl), neutropenia severa (menos de 500NA) y/o trombocitopenia (menos de 100,000). Se consideró toxicidad aceptable cuando estos eventos se presentaban hasta en 20% de los pacientes.

- **CARDIOTOXICIDAD:** Se evaluó mediante la comparación de la determinación de la Fracción de eyección basal y final de cada paciente, así como la dosis total acumulada por m² de Epirubicina. Se consideró toxicidad aceptable cuando estos eventos se presentaban hasta en el 5% de los pacientes.
- **OTOTOXICIDAD:** Se evaluó mediante la comparación de la determinación de audiometría tonal basal y final de cada paciente. Se consideró toxicidad aceptable cuando se presentaba hasta en el 20% de los pacientes.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo en el Servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con pacientes que ingresaron de Enero de 1989 a Diciembre de 1998. Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de hepatoblastoma y que cumplieran con los criterios de inclusión. La información se recolectó de los expedientes clínicos, identificándose cada una de las variables. Cuando se terminó de recolectar la información se estructuró una base de datos para realizar el análisis de los mismos.

ANALISIS ESTADISTICO:

Para el análisis de la toxicidad por quimioterapia se realizó análisis de frecuencia y comparación de 2 promedios apareados a través de la suma de rangos de Wilcoxon y de acuerdo a los criterios de toxicidad de Miller.

Se calcularon curvas de tendencia de reducción tumoral global, por histología, estadio y esquema de quimioterapia; así como curvas actuariales de supervivencia global, por estadificación e histología.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se consideraron todos los pacientes atendidos en el Servicio de Oncología en un periodo de 10 años, reportándose 36 pacientes.

ASPECTOS ETICOS:

El presente trabajo no tiene implicaciones éticas relacionadas con los pacientes, ya que sólo se utilizarán los expedientes clínicos. Se mantendrá en forma confidencial la información y sólo para fines del presente trabajo.

FACTIBILIDAD:

El Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional Siglo XXI proporciona tratamiento a pacientes con enfermedades hemato-oncológicas con frecuencia al ser un hospital de referencia que recibe pacientes procedentes de los estados de Chiapas, Guerrero, Morelos y la región sureste del D.F.

Todos los estudios contemplados durante la elaboración del protocolo son parte del seguimiento de los pacientes con este tipo de neoplasias y se realizan de forma rutinaria.

RESULTADOS:

DESCRIPCION GENERAL DE LOS PACIENTES:

Se tienen registrados 36 pacientes con hepatoblastoma, sin embargo 1 no se logró encontrar por lo que sólo se revisaron 35 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico, confirmado por Patología, de hepatoblastoma, con edades de 2 meses a 8 años, con promedio de 23 meses al momento del diagnóstico. El 74% se encontraban con un estado nutricional normal de acuerdo a talla y peso y el 26% (9 pacientes) presentaban desnutrición grado I. Se encontró una relación masculino-femenino de 2.5:1. El peso al nacimiento fue en promedio de 2800kg, con rangos de 2300kg a 3300kg. Y sin reportarse ningún nacimiento prematuro.

Dentro de las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico se encontró hepatomegalia en el 100% de los pacientes, palidez en el 51% , ictericia en el 20% , fiebre en el 14% , dolor en el 3% y fatiga en el 3% . En 11 pacientes (31%) se encontró disfunción hepática caracterizado por elevación de las transaminasas y bilirrubinas, las cuales se normalizaron después del 1er. ciclo de quimioterapia en el 100%.

A los 35 pacientes se les realizó biopsia por aspiración con aguja fina y de los estudios de extensión solo a 14 pacientes (40%) se les realizó USG abdominal, mientras que al 100% se les realizó TAC de abdomen y tórax, siendo esta última positiva a metástasis en el 26% (9 pacientes). Al momento del diagnóstico el lóbulo hepático afectado fue el derecho en el 43%, el izquierdo en el 31% y ambos en el 26%.

Al estadificarse 17 pacientes (48%) fueron estadio II, 9 pacientes (26%) fueron Estadio III y 9 pacientes (26%) fueron estadio IV.

De acuerdo a la variedad histológica se reportó fetal en 23 pacientes (66%), embrionario en 7 pacientes (20%) y mixto en 5 pacientes (14%).

RESPUESTA AL TRATAMIENTO:

Todos los pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante con Cisplatino (110mg/m²) el 1er. día y Epirrubicina (60mg/m²) al 2do. día. En 5 pacientes (14%), después de 3 ciclos de dicho esquema de tratamiento, se cambio a esquema VIP (Cisplatino a 110mg/m² día 1, Ifosfamida a 2gr/m² día 1,2 y 3 y VP16 a 100mg/m² día 1,2 y 3), por falta de respuesta al volumen tumoral y en 1 paciente al 2do.ciclo postquirúrgico por persistencia de elevación de AFP.

De acuerdo a histología el hepatoblastoma fetal tuvo una reducción tumoral promedio del 51% ($p=0.001$), el embrionario del 45% ($p=0.068$) y el mixto del 49%. ($p=0.05$); encontrándose diferencia significativamente estadística en los 2 últimos. (**FIGURA 1**).

De acuerdo a estadificación, el Estadio II tuvo una reducción tumoral promedio del 50% ($p=0.002$), el Estadio III del 51% ($p=0.001$) y el Estadio IV del 50% ($p=0.002$) y con 100% de respuesta a las metastasis pulmonares, no encontrándose diferencia significativa. (**FIGURA 2**).

Por otro lado se determinó la AFP, como marcador tumoral, en el 100% de los pacientes. Al momento del diagnóstico se encontraba en promedio de 971ng/dl (rangos de 1000 a 500ng/dl); la prequirúrgica se encontraba en promedio en 560ng/dl (rangos de 1000-50 ng/dl), la postquirúrgica en 61ng/dl (rango de 1000-10ng/dl) y la final en promedio en 3.6ng/dl. (rango de 2.5-6 ng/dl). (**FIGURA 3**).

Además del marcador tumoral se determinó la respuesta a la quimioterapia en el volumen tumoral por TAC para lo cual se realizó una concordancia intraclase y se buscó la concordancia interobservadores, encontrándose una correlación intraclase de 0.9979 y un alfa de 0.9987; por lo que las mediciones se consideran válidas. Después de 2 ciclos de tratamiento, fue en promedio del 30%, del 60% posterior a 4 ciclos de tratamiento; del 50% posterior a 6 ciclos y del 60% en 1 paciente que recibió 11 ciclos de quimioterapia. (**FIGURA 4**).

Se realizó resección quirúrgica en 100% de los pacientes y con residual microscópico en el 11% (4 pacientes). El momento de la cirugía fue determinado por un cirujano, en el momento que la tumoración abarcará 1 sólo lobulo hepático, sin pasar el ligamento falciforme y sin metastasis. En 5 pacientes (14%) después de 2 ciclos de tratamiento; en 10 pacientes (29%) después de 3 ciclos, en 11 pacientes (31%), después de 4 ciclos, 2 pacientes (6%) 5 ciclos después, 1 paciente (3%) 6 ciclos después, 1 paciente (3%) 7 ciclos después y 1 paciente (3%) hasta 11 ciclos después. (**FIGURA 5**).

Posterior a la cirugía se continuó quimioterapia hasta contar con 3 marcadores tumorales (AFP) negativos.

SOBREVIDA:

La sobrevida global, de enero de 1989 a Diciembre del 2000, es del 88.16% (IC del 95%) y una sobrevida libre de progresión de la enfermedad igual de 88.16% (*FIGURA 6*).

De acuerdo a histología la sobrevida de pacientes con hepatoblastoma fetal fué del 86% ($p=0.013$), del 86% para el embrionario ($p=0.013$) y del 100% para los mixtos ($p=0.087$), encontrándose diferencia significativa sólo con el tipo mixto. (*FIGURA 7*).

De acuerdo a la estadificación, se encontró una sobrevida del 94.2% para el estadio II($p=0.0202$), del 77.8% para el estadio III ($p=0.2483$) y del 89% para el Estadio IV ($p=0.3859$),no encontrándose diferencia significativa. (*FIGURA 8*).

TOXICIDAD:

Se evaluaron 240 cursos de quimioterapia encontrándose mínima toxicidad. Los valores de Hemoglobina se encontraban normales en el 89% de los casos y solo se reportó toxicidad hematológica grado III-IV en 4 cursos (11%) y requiriéndose de apoyo de hemoderivados en sólo 3 cursos (9%), no encontrándose una diferencia significativa entre la mediana basal y final de hemoglobina ($p=0.04$). Se encontró neutropenia grado III en 4 cursos (11%) y requirió de hospitalización por neutropenia y fiebre en 3 ocasiones (9%), sin lograrse aislar germen, aunque con una reducción significativa en los valores iniciales y finales de los NA. No se encontró toxicidad en las cifras de plaquetas y de creatinina durante los 240 cursos sin encontrarse diferencias significativas entre la mediana basal y final. Así mismo no se encontró alteraciones en la Fracción de eyección basal y final la cual se realizó en el 89% (31 pacientes) de los casos. En cuanto a la dosis total acumulada de Epirrubicina fue en promedio de 205mg/m²SC (rangos de 30 a 660 mg/m²SC). Finalmente en la Audiometría tampoco se encontraron diferencias significativas en las determinaciones iniciales y basales, sin embargo esta solo se realizó en el 37% (13 pacientes) de los casos por lo que no se considera categórico ya que se tiene más del 20% de pérdidas.

EVOLUCION:

Del total de los 35 pacientes, 2 abandonaron tratamiento. Uno fue en 1994, con hepatoblastoma mixto estadio II, quien recibió 3 ciclos de quimioterapia con CDDP-Epi y una respuesta del 50% del volumen tumoral. Posterior a cirugía recibió 1 ciclo de tratamiento y abandonó tratamiento, ignorándose causas y estado actual. El 2do. paciente fue en 1996, paciente con hepatoblastoma fetal estadio II, quien recibió 2 ciclos con CDDP-Epi y por falta de respuesta (10% de reducción) se cambió a VIP el cual se aplicó por 3 ciclos y los padres decidieron ir a medios naturistas y abandonar tratamiento.

Hubó un total de 4 defunciones. Uno en 1994, hepatoblastoma fetal estadio III quien recibió 1 ciclo de tratamiento y abandonaron por 7 meses en que regresaron con actividad tumoral. Se aplicó quimioterapia de forma paliativa y falleció después del 1er. ciclo. El 2do. fue en 1998, paciente con hepatoblastoma embrionario estadio III quien recibió quimioterapia por 3 ciclos con CDDP-Epi y luego VIP por 3 ciclos. Se realiza resección quirúrgica y posterior al 5to. curso de quimioterapia postquirúrgica desarrolla neutropenia severa con sepsis sin germen aislado y fallece. El 3er. fue en 1998, hepatoblastoma fetal estadio II quien sólo recibió 1 ciclo de quimioterapia desarrollando neutropenia severa, colon neutropénico, sepsis y fallece. El 4to. paciente fue en 1998 paciente con hepatoblastoma fetal estadio IV quien posterior a 3 ciclos de quimioterapia con CDDP-Epi se cambia a VIP por 2 ciclos con lo que se logra realizar resección quirúrgica. Posterior al 2do. curso de quimioterapia cursa con crisis convulsivas que llevaron a encefalopatía hipóxica isquémica y muerte.

DISCUSION

Los tumores hepáticos en la edad pediátrica son relativamente raros, correspondiendo al 1% de todas las neoplasias. Debido a esto, los datos epidemiológicos son difíciles de establecer. El hepatoblastoma es el más frecuente y comprende 2/3 partes de éstos, presentándose en menores de 3 años y con una sobrevivida global del 15 al 70%, de acuerdo a los diferentes autores. La epidemiología de nuestro hospital muestra que éste grupo de neoplasias representa el 1.4% y ocupando el 7mo. lugar en los pacientes pediátricos con cáncer.(1-3).

El presente trabajo incluyó a 35 pacientes con diagnóstico de Hepatoblastoma en un periodo de 10 años en que el tipo histológico que predominó fue el fetal en el 66%, el embrionario en el 20% y el mixto en el 14%, lo cual es semejante a lo reportado en otras series. En cuanto a la edad del diagnóstico así como el sexo los resultados coinciden con los nuestros.

El hepatoblastoma se manifiesta comúnmente como masa abdominal asintomática de diferentes dimensiones hasta en el 90% de los pacientes; la ictericia, pérdida de peso, vómito y dolor abdominal se reportan en menos del 5% de los pacientes. En nuestro estudio esta información es similar, con excepción de la palidez y fiebre que se presentaron en el 51% y 14% respectivamente.(20-22).

Al diagnóstico se ha reportado la presencia de metástasis pulmonares en el 20 al 44% de los pacientes, lo cual es semejante a lo reportado en nuestro estudio en que sólo se reportó en el 26% del total.(24).

Respecto a los marcadores tumorales, la alfa feto-proteína es el marcador más sensible y se reporta elevada hasta en el 90% de los pacientes con hepatoblastoma y se espera que después de la cirugía disminuya a rangos normales. Esto coincide con nuestro estudio en que los pacientes al diagnóstico presentaban niveles de AFP promedio de 971ng/dl y posterior a la cirugía fue de 61ng/dl. En caso de enfermedad residual tumoral o recurrencia se eleva por lo que la AFP puede ser utilizada como monitor del curso de la enfermedad en el tiempo.(30-31)

Con el advenimiento de la quimioterapia neoadyuvante la sobrevivida a largo plazo a mejorado a pesar de detectarse la enfermedad en estadios avanzados. La quimioterapia neoadyuvante reduce el tamaño del tumor llevando a una hemipatectomía o tumorectomía segura y con mínimas complicaciones. El manejo quirúrgico se consideraba el tratamiento curativo del hepatoblastoma. En la presente serie el manejo quimioterápico indicado fue con Cisplatino/Epirrubicina en el 100% de los casos, modificándose a VIP en

caso de falta de respuesta a esta o persistencia de AFP elevada. El programa de tratamiento de quimioterapia fue hasta contar con 3 determinaciones de AFP normales.(35-37).

La sobrevida global en los pacientes incluidos en este estudio fué del 88.16% la cual es similar a la reportada en la literatura que es del 87 al 90% a 5 años. (39-40) Los casos en estadio II tuvieron una sobrevida del 94.2%, en el estadio III del 77.8% y del 89% para el estadio IV , lo cual al comparar con la literatura es semejante en el estadio II que se ha reportado en 90%, no así los III y IV que se han reportado en 60-65% y 25-30% respectivamente.(56).

En cuanto a la histología se ha reportado una sobrevida del 90% a 5 años en hepatoblastoma fetal y del 33% para el embrionario; la cual en nuestro estudio fué semejante en el fetal ya que se reportó del 86% no así del embrionario y mixto la cual fue mas elevada reportandose del 86 y 100% respectivamente. (54)

CONCLUSIONES:

Con el advenimiento de mejores agentes quimioterápicos, la sobrevida del paciente pediátrico con cáncer ha mejorado de forma sustancial, lo que representa remisiones prolongadas y mejor calidad de vida. En el presente trabajo obtuvimos una sobrevida libre de enfermedad del 82.85% en forma global en un periodo de 2 a 10 años con tratamiento multidisciplinario que incluyó quimioterapia neoadyuvante, cirugía y quimioterapia adyuvante. No se reportaron recaídas y la toxicidad al tratamiento fue la mínima aceptada. Aunque las mayores complicaciones son a nivel hematológico, ya que de las 4 defunciones, 2 fueron secundarias a neutropenia severa y sepsis.

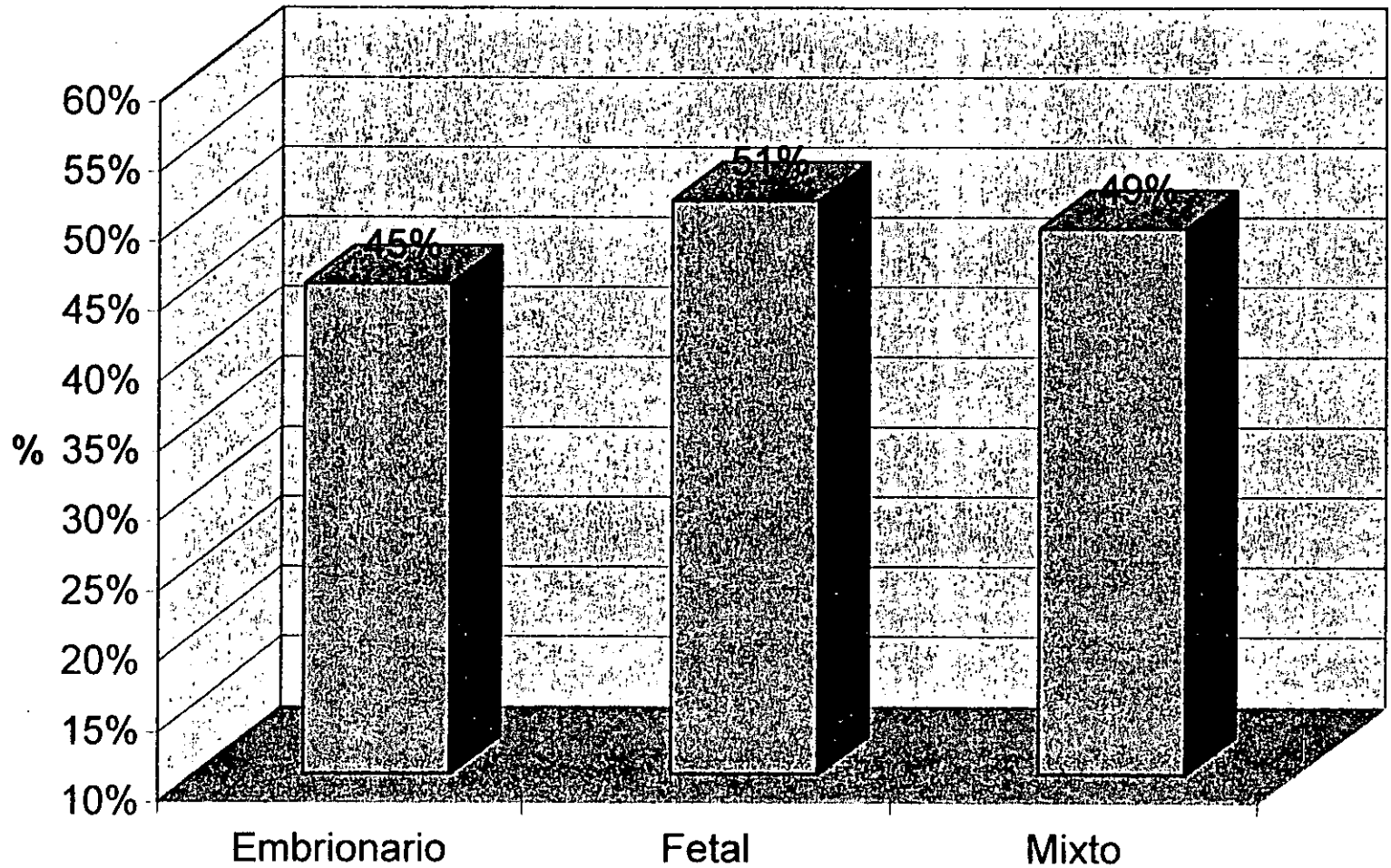
En cuanto a la respuesta por histología fue mayor en el fetal y se reporta en 51%, mientras que el mixto y embrionario es del 49% y del 45% respectivamente. Mientras que por estadificación no se encontró diferencia en ninguno de los estadios.

Consideramos que el cambiar algunos lineamientos en el manejo, como la quimioterapia neoadyuvante, ha repercutido en un mejor control a largo plazo de los pacientes con hepatoblastoma, independientemente de la histología y estadio al diagnóstico por lo que con el número de pacientes y el tratamiento empleado se considera un beneficio incluir un antracíclico menos cardiotoxico que permite al paciente, además de la posibilidad de curación, el vivir sin cardiomiopatía.

- 1.-NOMBRE: _____
- 2.-SEXO: Masculino () Femenino ()
- 3.-CEDULA: _____
- 4.-FECHA DE NACIMIENTO: _____ Peso al nacimiento: _____
- 5.-EDAD ACTUAL: _____ años. _____ meses.
- 6.-LUGAR DE ORIGEN: _____
- 7.-CUADRO CLINICO: Hepatomegalia: Si () No (). Dolor abdominal: Si () No ().
 Fatiga: Si () No (). Palidez: Si () No ().
 Otros: _____
- 8.-PESO al ingreso: _____ kg. Percentil: _____. Talla al ingreso: _____ cm Percentil: _____
- 9.-FECHA DEL DIAGNOSTICO: _____
- 10.-BIPSIA HEPÁTICA : Si () No (). Fecha: _____
- 11.-DISFUNCION HEPÁTICA (Laboratorio): Presente (). Ausente ().
 Cual: _____
- 12.-GAMAGRAFIA HEPATICA: Si () No () Positivo a enfermedad: Si () No ().
- 13.-ULTRASONIDO ABDOMINAL: Si () No (). Positivo a enfermedad: Si () No ().
- 14.-TAC ABDOMINAL: Si () No (). Positivo a enfermedad: Si () No ().
- 15.-TAC DE TORAX: Si () No (). Positivo a enfermedad : Si () No ()
- 16.-RESONANCIA MAGNETICA: Si () No (). Positiva a enfermedad : Si () No ().
- 17.-AREA AFECTADA: Derecha () Izquierda () Ambas ().
- 18.-ESTADIO INICIAL: I () II () III () IV ().
- 19.-RESECCION QUIRÚRGICA DE PRIMERA INTENCIÓN: Si () No ().
- 20.-VARIEDAD HISTOLÓGICA: Fetal (). Embrionario ().
 Indiferenciado de cel.pequeñas(). Anaplasico ().
 HCC (). Sarcoma indiferenciado (). Mixto ().
- 21.-FECHA DE CIRUGÍA DEFINITIVA: _____
- 22.-RESECCION COMPLETA: Si (). No (). RESIDUAL MICROSCÓPICO: Si (). No ().
- 23.-RADIOTERAPIA: Si (). No (). DOSIS: _____ cGy.
- 24.-QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE: Si (). No (). FECHA DE INICIO: _____
- 25.-PLATINO : Si (). No (). DOSIS TOTAL POR m2: _____
- 26.-EPIRRUBICINA: Si (). No (). DOSIS TOTAL POR m2: _____ Acumulada: _____
- 27.-IFOSFAMIDA: Si (). No (). DOSIS TOTAL POR m2: _____
- 28.-VP 16: Si (). No (). DOSIS TOTAL POR m2: _____
- 29.-OTROS: _____
- 30.-RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA: _____ % de reducción.
- 31.-COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS: Si (). No ().
 CUALES: _____
- 32.-RESPUESTA A METASTASIS PULMONARES: Si (). No ().
- 33.-NUMERO DE CILOS DE QUIMIOTERAPIA POSTQUIRURGICA: _____
- 34.-FECHA DE ULTIMA QUIMIOTERAPIA: _____
- 35.-FECHA DE ULTIMA CONSULTA: _____
- 36.-ESTADO ACTUAL: Sin actividad tumoral (). Con actividad tumoral ().
 Fuera de tratamiento ().
 Muerto (). Abandono tratamiento ().
- 37.-CAUSA DE MUERTE: _____
- 38.-COMPLICACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO: Si (). No ().

- 39.-Hg Basal:_____ Hg. preqx:_____ Hg. Final:_____.
- 40.-NA basal:_____ NA preqx:_____ NA final:_____.
- 41.-Plq.basal:_____ Plq preqx:_____ Plq.final:_____.
- 42.-Cr.basal:_____ Cr.preqx:_____ Cr.final:_____.
- 43.-FE basal:_____ FE preqx:_____ FE final:_____.
- 44.-Audiometria basal:_____ Audiometria preqx:_____ Audiometria final:_____.
- 45.-NEUTROPENIA: Si () No () . NUMERO DE EVENTOS:_____.
- 46.-INFECCION: Si () No () . NUMERO DE EVENTOS:_____.
- 47.-AUDIOMETRIA: Si () No () . ANORMAL : Si () No () .
- 48.-COLOCACION DE CATETER: Si () No () . COMPLICACIONES: Si () No () .
- 49.-ALFAFETOPROTEINA AL DX:_____ PREOPERATORIA:_____.
- POSTQX:_____.
- FECHA DE AFP NORMAL:_____.
- 50.-ANTECEDENTES DE HEPATITIS: Si () No () . SEROLOGIA POSITIVA : Si () No () .

PROMEDIO DE REDUCCION DEL VOLUMEN TUMORAL DE ACUERDO A HISTOLOGIA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON HEPATOBLASTOMA DE 1989 A 1998.



PROMEDIO DE REDUCCION DEL VOLUMEN
TUMORAL DE ACUERDO A ESTADIO EN
PACIENTES PEDIATRICOS CON
HEPATOBLASTOMA DE 1989 A 1998.

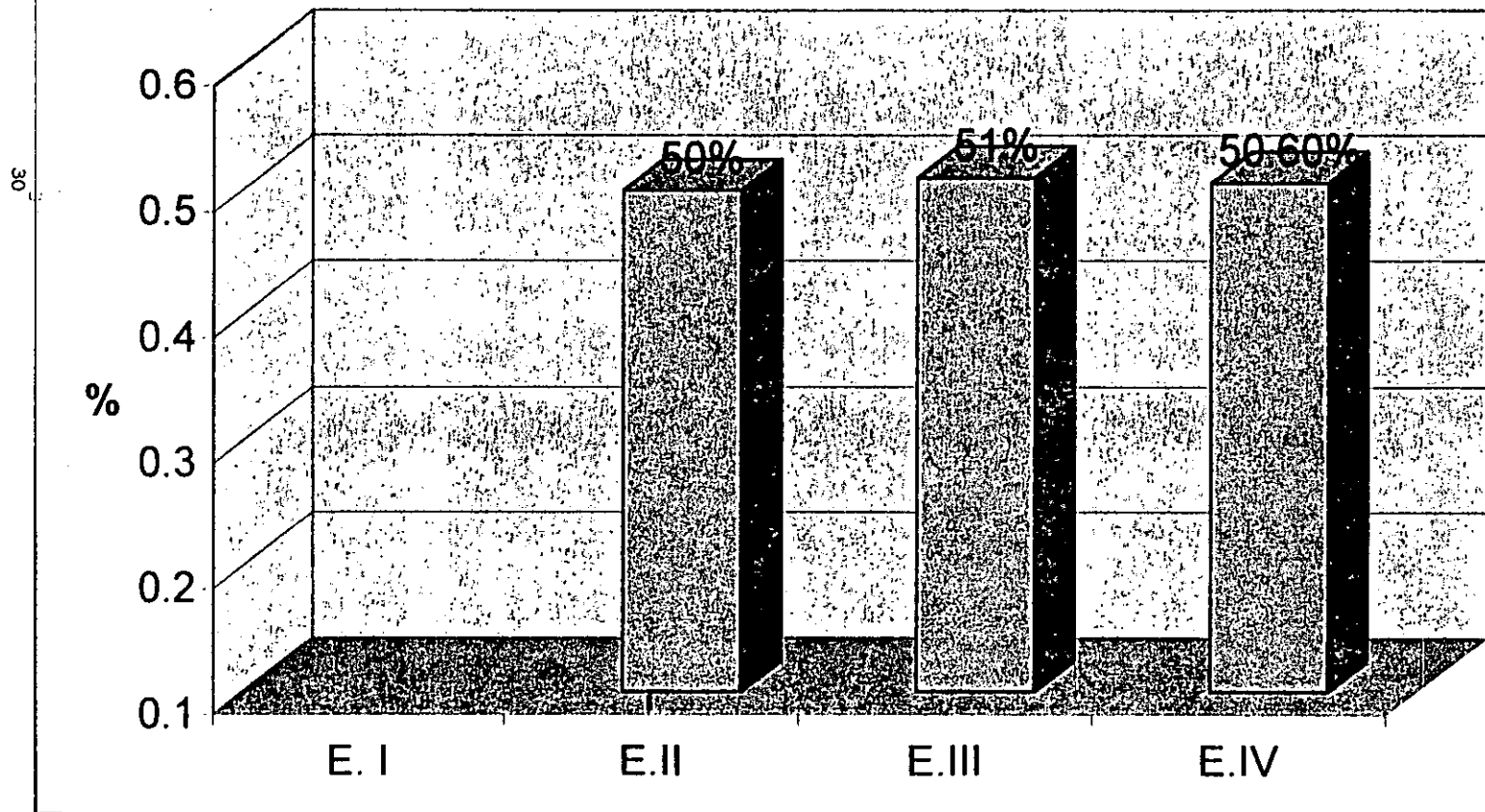
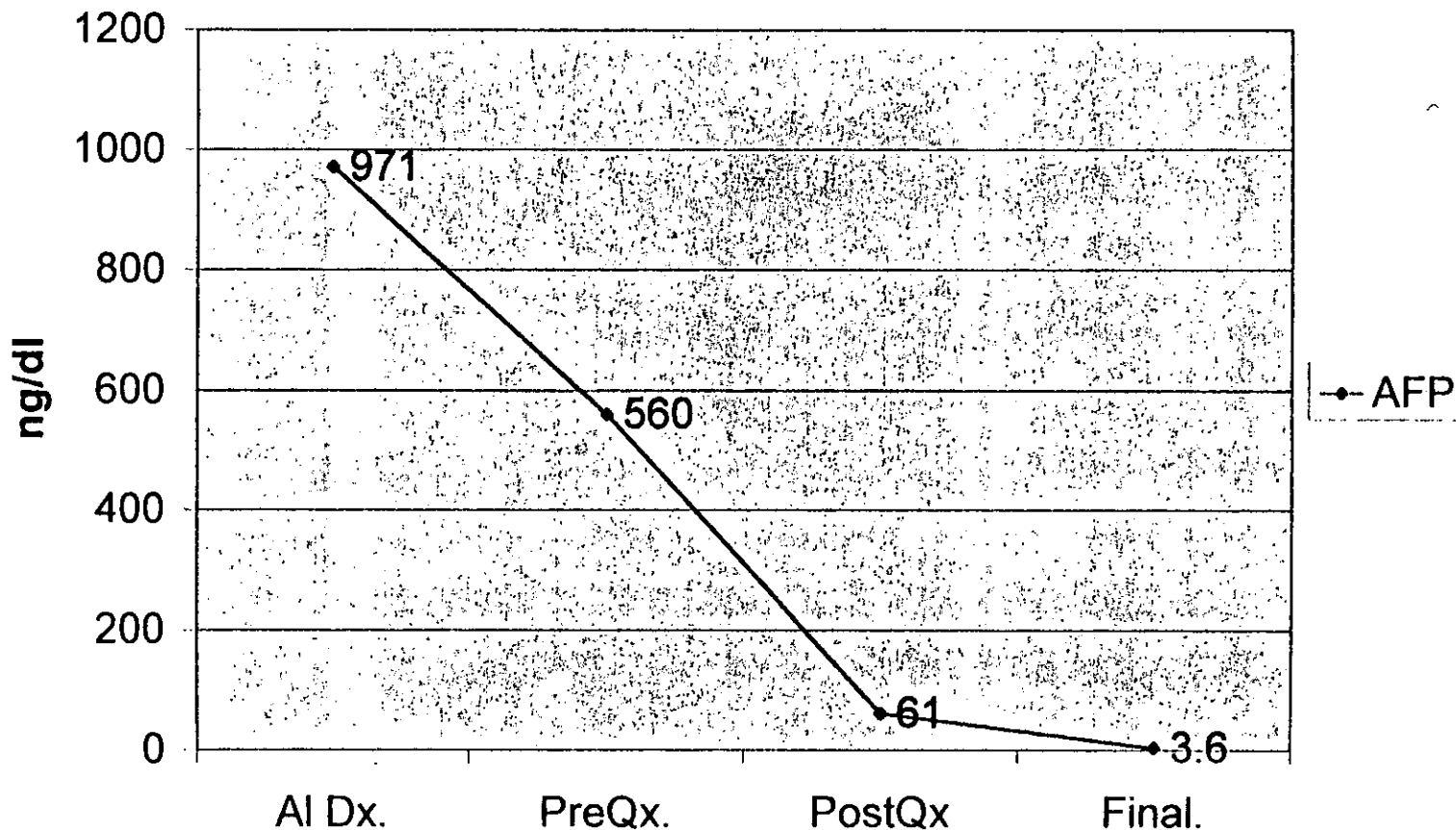


Figura 3:

Promedio de los niveles de Alfa feto-proteína en
pacientes pediátricos con hepatoblastoma de
1989 a 1998.



**PROMEDIO DE REDUCCION DEL VOLUMEN TUMORAL
EN PACIENTES CON HEPATOBLASTOMA QUE
RECIBIERON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE, DE
1989 A 1998.**

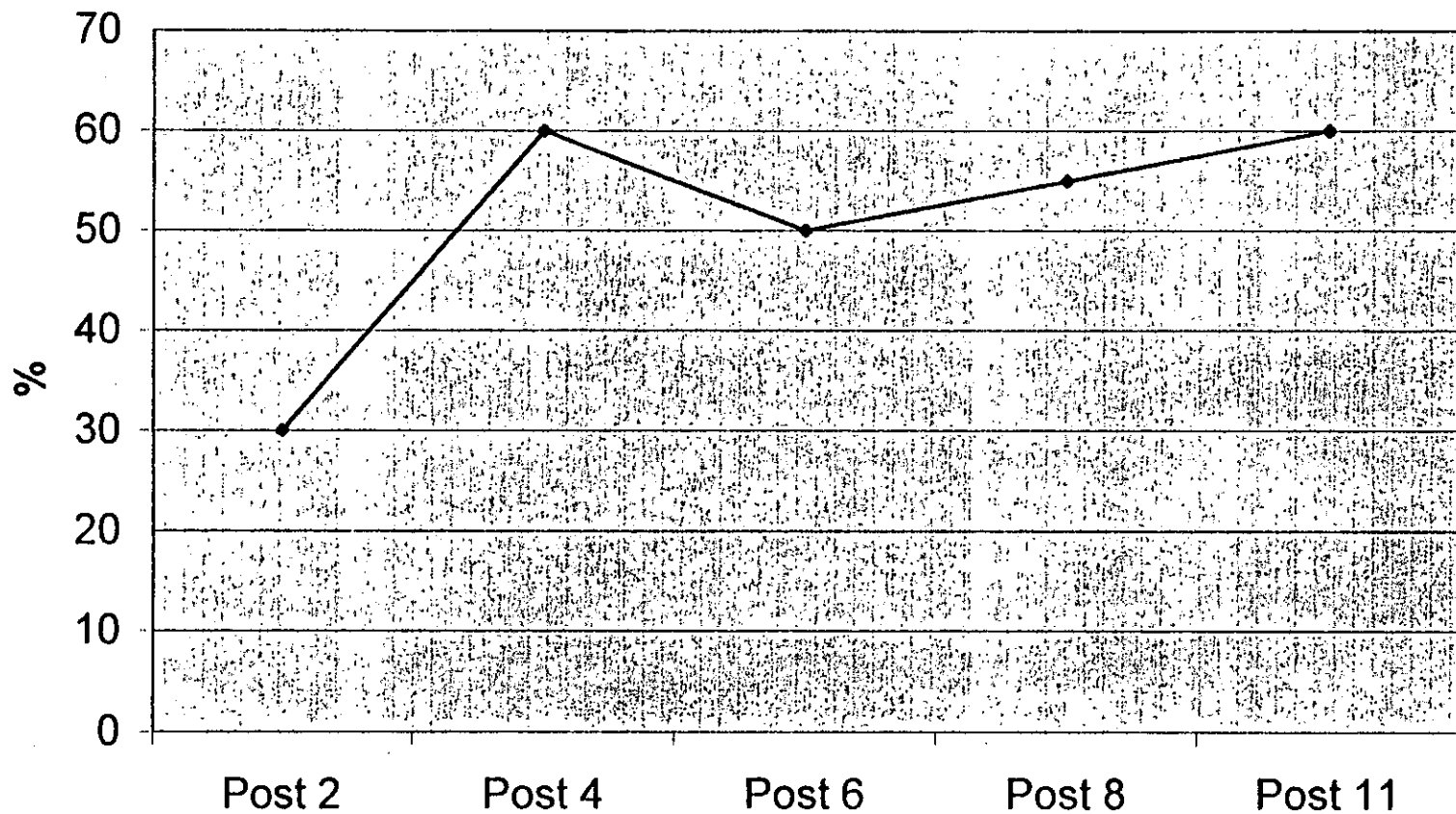


FIGURA 3.
RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN
PACIENTES PEDIATRICOS CON HEPATOBLASTOMA DE
1989 A 1998.

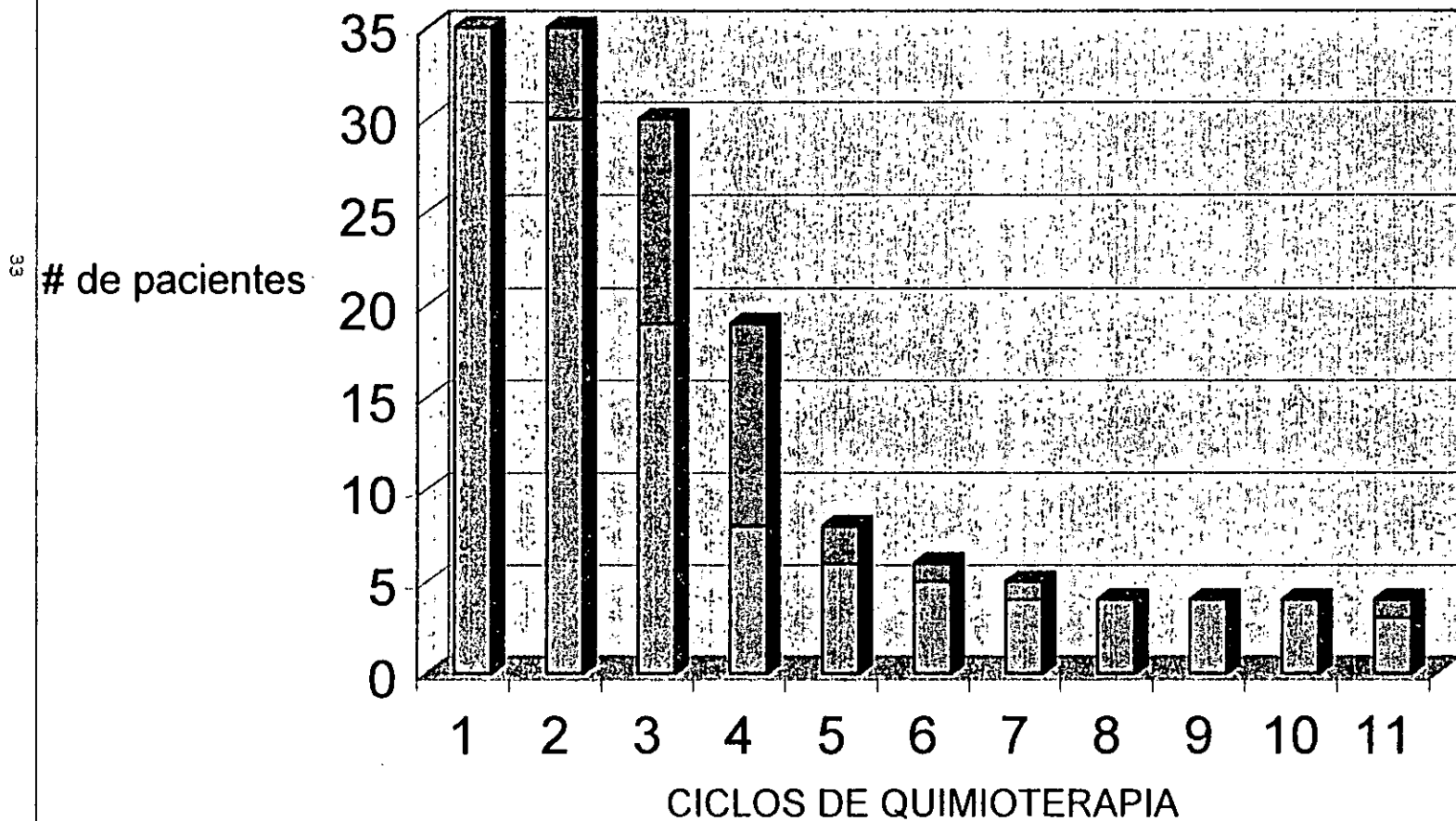


Figura 9.
**SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES PEDIATRICOS
CON HEPATOBLASTOMA DE 1989 A 1998. Con intervalo
de confianza del 95%.**

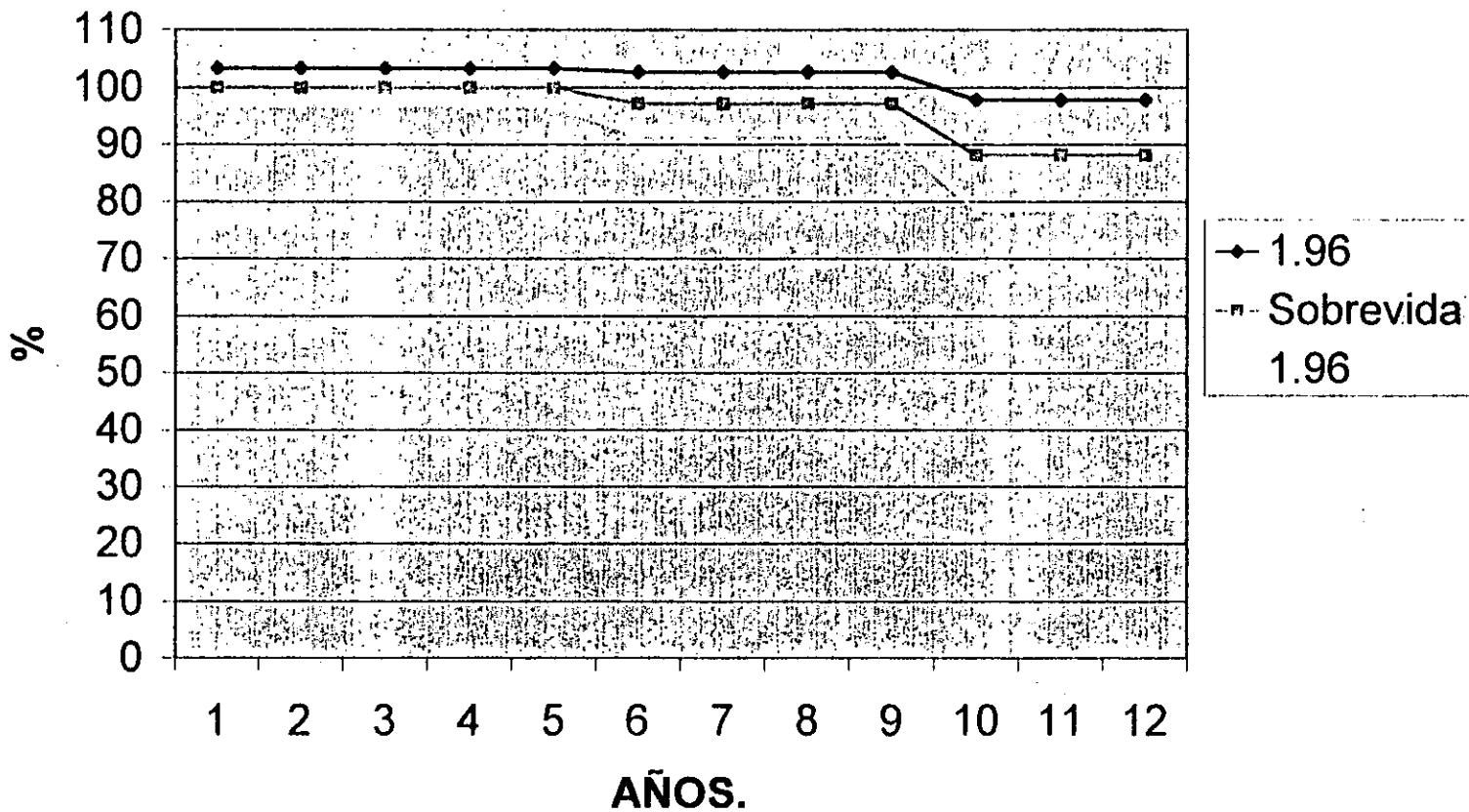


Figura 7:

SOBREVIDA DE PACIENTES PEDIATRICOS CON HEPATOBLASTOMA DE ACUERDO A HISTOLOGIA DE 1989 A 1998.

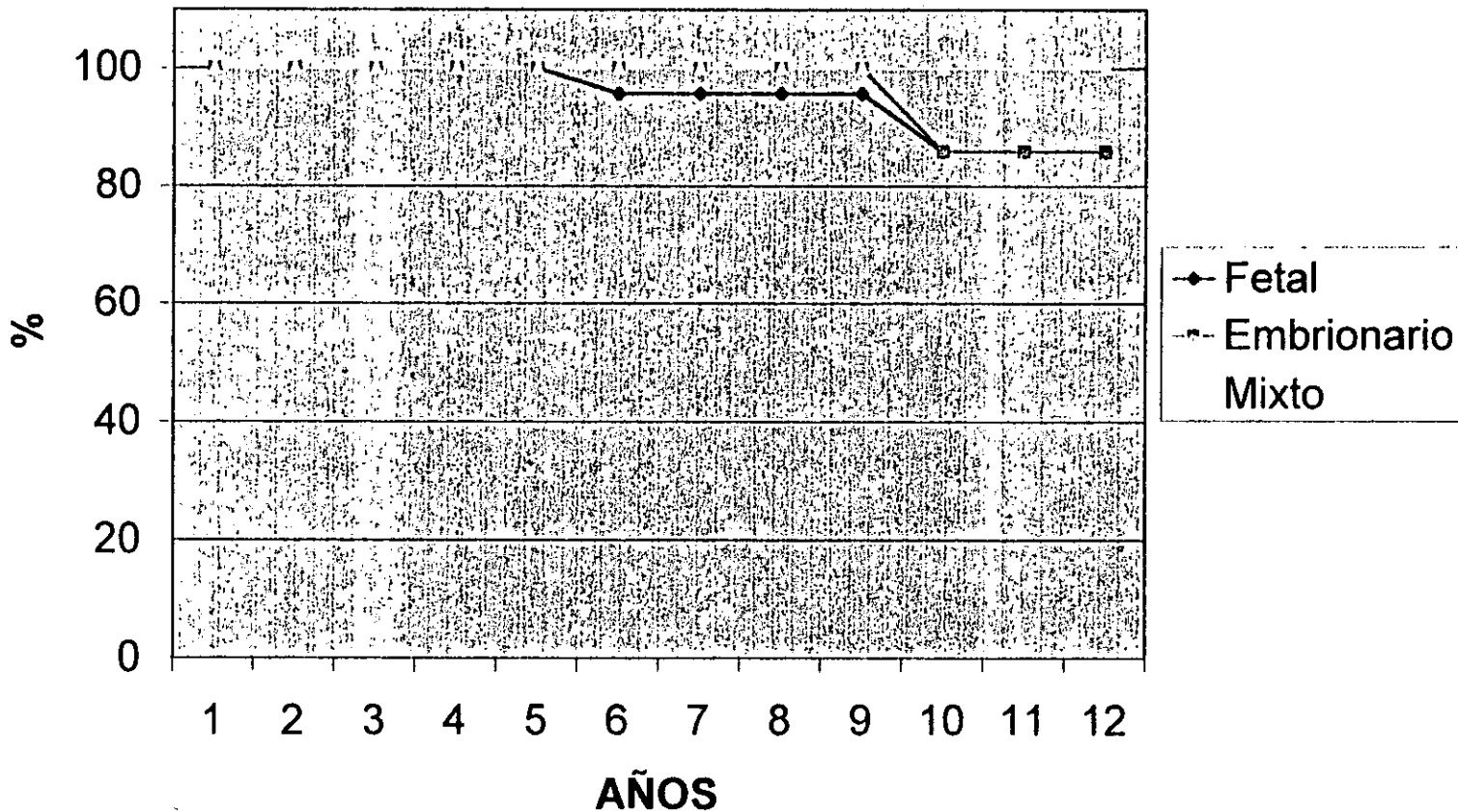
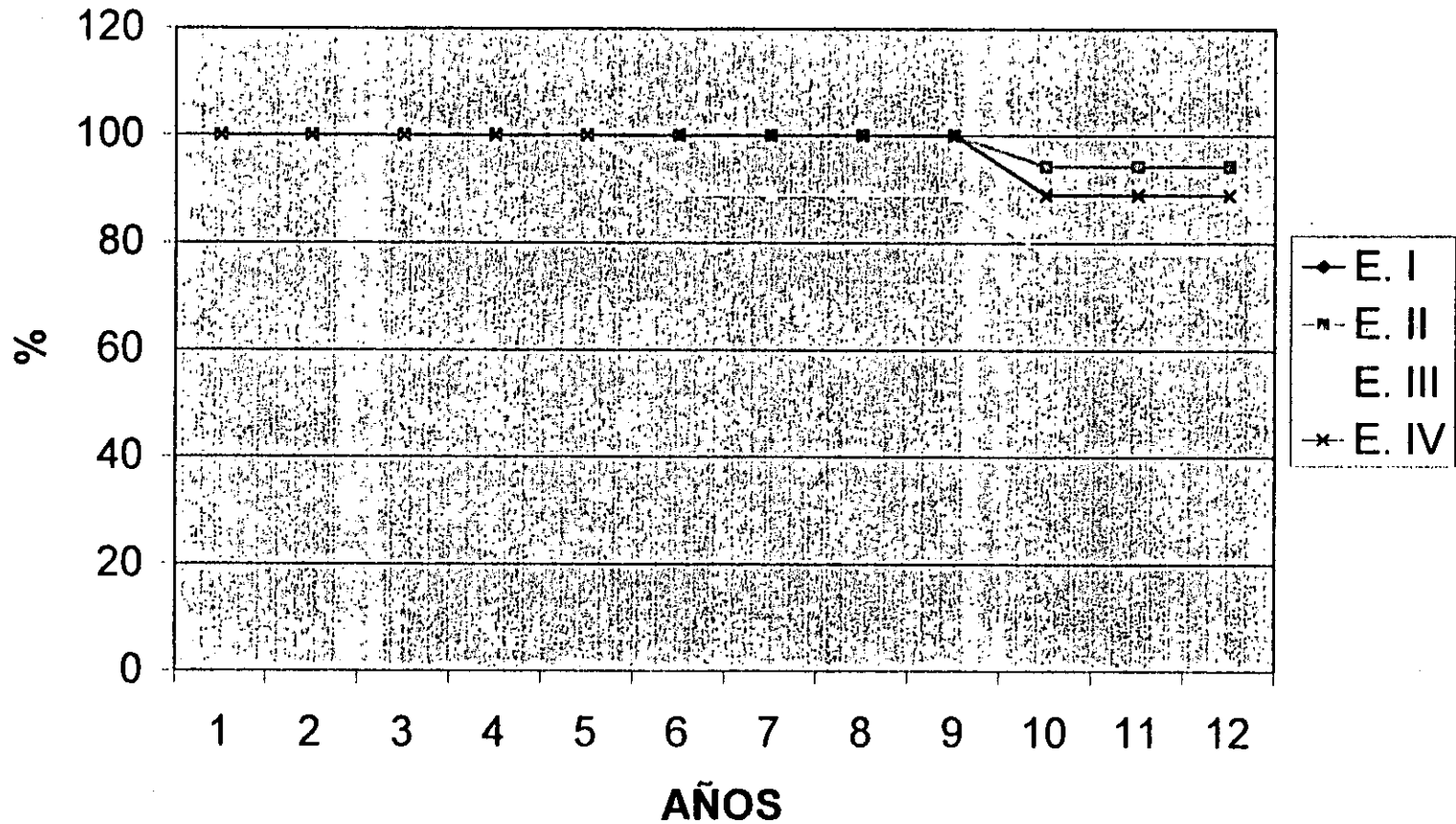


Figura 8:
SOBREVIDA DE PACIENTES PEDIATRICOS
CON HEPATOBLASTOMA DE ACUERDO A
ESTADIO DE 1989 A 1998.



BIBLIOGRAFÍA:

1. Fajardo-Gutiérrez, Mendoza-Sánchez, Valdez-Martínez, Mejía-Aranguré, Yamamoto-Kimura, y cols. Frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio multicéntrico. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996; 53(2): 57-65.
2. Behrwan. Tratado de Pediatría Nelson. Edit. Interamericana, Décimo quinta edición, 1997, pp:1596-7.
3. Young J, Miller R. Incidence of malignant tumor U.S. children. *J Pediatr* 1975; 86:254-8.
4. Exelby P, Filler R. Liver tumor in children in the particular reference to hepatoblastoma in hepatocellular carcinoma. American Academy of Pediatric Surgical Section Sumner. *J Pediatr Surg* 1985; 10:329-37.
5. Giocomantonio M, Elin S, Stephens C. Thirty years of experience with pediatric primary malignant liver tumor. *J Pediatr Surg* 1994; 19:523-6.
6. Weinberg A, Finegold M. Primary hepatic tumors in childrens. *Hum Pathol* 1993;14: 512-37.
7. Khosla A, Mukhopadhyay S. Primary malignant hepatic tumors in children. A clinicoradiological profile. *Indian Pediatr* 1990; 27:333-72.
8. Lack E, Neave C, Vawter G. Hepatoblastoma. A clinical and pathology study of 54 cases. *J Pediatr* 1982; 6:693-705.
9. Mann J, Kasthuri N, Pincott J. Malignant hepatic tumors in children: Incidence, clinical features and etiology. *J Clin Oncol* 1990; 4: 276-89.
10. Von Schweinitz D, Gluer S, Mildenberg H. Liver tumors in neonatal and very young infants: Diagnostic and therapeutic problems. *Eur J Pediatr Surg* 1995; 5:72-6.
11. Little M, Thomson D, Hayward N, Smith P. Loss of alleles on short arms of chromosome 11 in a hepatoblastoma from a children with Beckwith Wiedemann syndrome. *Hum Genet* 1998;79:186-9.
12. Weinberg A, Finegold M. Primary hepatic tumors in childhood. In Finegold M: Pathology of Neoplasia in children and adolescents. 1986; pp:333-72.
13. Lee SH. In vivo expression of soluble Fas and FAP-1: possible mechanisms of Fas resistance in human hepatoblastoma. *J Pathol* 1999; 188(2): 207-12.
14. Philips M, Dicks M, Kingston J. Hepatoblastoma asociated with polyposis coli. *Med Pediatr Oncol* 1989;17441-7.
15. Schofield D, Jackson G, Wetzel J. Patterns of gene expression in hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma. *Laboratory Investigation* 1999; 79(1):5.
16. Parada LA, Limon J, Iliszko M. Cytogenetics of hepatoblastoma: Further characterization of 1q rearrangements by fluorescence in situ hybridation. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 165-70.
17. Ribons L. Hepatoblastoma and birth weight. *J Pediatr* 1998; 132 (4):750.
18. Feusner J, Buckley J, Robinson L. Prematurity and hepatoblastoma: More than just an association. *J Pediatr* 1998; 133 (4): 585-6.
19. Ikeda H, Maatsuyama S, Tanimura M. Association between hepatoblastoma and very low birth weight: A trens or a chance?. *J Pediatr* 1997; 130(4): 557-60.

20. Saxens R, Malone M, Dicks M. Improved outcome for children with hepatoblastoma. *Br J Surg* 1995; 82:386-91.
21. Brown B, Drehner D, Saldivar V. Hepatoblastoma: A rare pediatric neoplasm. *Med Pediatr Oncol* 1993; 158:51-5.
22. Uchiyama M. A study of therapy for pediatric hepatoblastoma: prevention and treatment of pulmonary metastasis. *Eur J Pediatr Surg* 1999; 9(3): 142-5.
23. Jadhav M, Langerburg S, Fontanessi J. Hepatoblastoma with spinal metastases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22(6): 524-6.
24. Kuo C, Liu H, Chang M. Hepatoblastoma in infancy and childhood: A clinical and pathological study of 32 cases. *Acta Pediatr* 1991; 52:79-87.
25. Lui P, Daneman A, Stringer D. Diagnostic imaging of liver masses in children. *J Can Assoc Radiol* 1997;36:296.
26. Kaunde J, Felman A, Ilawskin Y. Ultrasonography in primary hepatic tumors in early childhood. *Pediatr Radiol* 1991; 9:77-83.
27. Maramatsu Y, Newano S, Tersuchi M. Hepatoblastoma: clinico radiological study of fifteen cases. *Pediatr Radiol* 1991;52:1224-31.
28. Korobkin M, Kirks D, Sullivan D. Computed tomography of primary tumors in children. *Radiology* 1991;139:431-5.
29. Berger P, Kuhn J. Computed tomography of thehepatobiliary system in infancy and childhood. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19:431-44
30. Donnelly L, Bisset G. Hepatic Imaging. *Radiologic Clinics of North America*, 1998; 36(2):410-27.
31. Tsuchida Y, Kanko M, Fukui M. Tree diferents types of alphafetoprotein in the diagnosis of malignant solid tumors:Use of sensitive lectin-affinity immunoelectrophoresis. *J Pediatr Surg* 1998;24:350-5.
32. Prithard J, Cunha A, Cornbeet N. Alphafetoprotein monitoring of response to adriamicine in hepatoblastoma . *J Pediatr Surg* 1992;17:429-35.
33. Finn J, Hall C, Dicks M. Primary malignant liver tumors in childhood: Assesment of resectability with highfield MR and comparision with CT. *Pediatr Radiol* 1999;21:34-8.
34. Andrey E, Vita J, William A. Combination chemotherapy (Vincristine, Adriamicine, Cyclofosfamide and 5-Fluoracil)in the treatment of children with malignant hepatoblastoma. *Cancer* 1992; 50:821-6.
35. Morita K, Okabe Y, Uchino J. The proposed Japanese TNM classification of primary liver carcinoma in infants and children. *J Clin Oncol* 1993; 13:361-70.
36. Langevin A, Perro A, Liu P. Adriamycine and cisplatinum administered by continuos infusion preoperatively in hepatoblastoma unresectable at presentation. *Med Pediatr Oncol* 1999;18:181-4.
37. Raged A, Sutow W, Komp D. Adriamycine in the treatment of childhood solid tumors. *Cancer*1995; 36:1567-71.
38. Reynolds M, Douglas E, Finegold M. Childhood tumors. *Surgical Clin. Of North Am* 2000, 80(2):1-15.
39. Han YM; Effectiveness of preoperative transarterial chemoembolization in presumed inoperable hepatoblastoma, *J Vasc Interv Radiol*, 1999, 10 (9):1275-80.
40. Que T, Fukuzawa M, Kusaafuka T. Transcaatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatoblastoma, *J Pediatr Surg* 1998; 3:1771-5.

41. Filler R, Ehrlich P, Greenberg M, Babya P. Preoperative chemotherapy in hepatoblastoma. *Surgery* 1991; 110:591-6.
42. Ikeda K, Suita S. Preoperative chemotherapy for initially unresectable hepatoblastoma in children. *Arch Surg* 1997; 114:203-7.
43. Black C, Cargir A. Marked response to preoperative high dose cisplatin in children with unresectable hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 1991;26:1070-3.
44. Downer NA, Smith LJ, Lee G. Experience with aggressive therapy in three children with unresectable malignant liver tumors. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34:132-5.
45. Chan KL, Tam PK. Successful right trisegmentectomy for ruptured hepatoblastoma with preoperative transcatheter arterial embolization. *J Pediatr Surg* 1998; 33:783-6.
46. Elias D, Lasser P, Roungler P. Frequency, technical aspects, results and indications major hepatectomy after prolonged intra arterial hepatic chemotherapy for initially unresectable hepatic tumors. *J Am Coll Surg* 1995; 180:213-9.
47. Gerber D, Arcement C, Carr B. Use of intrahepatic chemotherapy to treat advanced pediatric hepatic malignancies. *J Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2000; 30(2): 137-44.
48. Seo, T, Ando H, Watanabe Y. Treatment of hepatoblastoma : Less extensive hepatectomy after effective preoperative chemotherapy with Cisplatin and Adriamycin. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 9(6): 407-14.
49. Van Bastelaere S, Coene L. Hepatoblastoma: Actual therapeutic strategies. A case report. *Act Chir Belg* 1995;95:92-4.
50. Koneru B, Flye M, Busutil R. Liver transplantation for hepatoblastoma . The American experience. *Ann Surg* 1991; 213:118-21.
51. Smith L, Downer N. Response to pre-op chemotherapy may be important in success of liver transplantation for hepatic tumors in children. *J Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 1998; 27(4):493.
52. Laine J, Jalanko H, Saarinen U. Successful liver transplantation after induction chemotherapy in children with inoperable, multifocal primary hepatic malignancy. *Transplantation* 1999; 67(10): 1369-72.
53. Reyes J, Carr B, Jaffe R. Liver transplantation and chemotherapy for hepatoblastoma and hepatocellular cancer in childhood and adolescence. *J Pediatr* 2000; 136(6): 795-804.
54. Raney B. Hepatoblastoma in children: A review. *J Pediatric Hematol Oncol* 1997; 19(5): 418-22.
55. Upton M, Mauren H. Hepatoblastoma: Atemp at characterization of histologic subtypes. *Am J Surg Pathol* 1992; 6:599-601.
56. Hans J, Muczynski. Childhood liver cancer, National Cancer Institute, 1999; pp:1-12.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**