

2005

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



ZAPATA SOSA, IMELDA

“RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN NIÑOS CON
HEPATOBLASTOMA
REVISION DE ENERO DEL 2001 A DICIEMBRE DEL 2003 EN EL HOSPITAL
DE PEDIATRIA DE CMN SXXI”

T E S I S:

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA

P R E S E N T A:
DRA. IMELDA ZAPATA SOSA

[Handwritten signatures and stamps]
HOSPITAL DE PEDIATRIA
EDUCACION
MEDICINA

ASESOR DE TESIS:
DR. HUGO RIVERA MARQUEZ
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA.

DR. VOLKMAR WANZKE
ONCOLOGIA PEDIATRICA
MAT. 11477911
IMSS *[Handwritten signature]*

m. 346164

1
2005



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Autorizo a la Biblioteca General de la UNAM a divulgar en formato electrónico e impreso el contenido de este artículo académico.

NOMBRE: Imelda Zapata

Sosa

FECHA: 01/ Junio/05

FIRMA: [Firma]

**MEXICO, D. F.
AGRADECIMIENTOS**

SEPTIEMBRE 2004

Quiero agradecer a todas las personas que me han apoyado, aconsejado y ayudado en mi formación como profesionista. A mis padres por creer en mí y apoyarme en todo momento. A mis hermanos por estar siempre cerca de mí a pesar de la distancia. A mis profesores por sus valiosas enseñanzas. A mis pacientes que se han convertido con el paso del tiempo en el libro maspreciado...

En general a todas aquellas personas que creyeron en mí y en algún momento me motivaron a salir adelante.

INDICE

Resumen	4
Antecedentes	5
Justificación	14
Planteamiento del problema	15
Objetivos	16
Sujetos, material y métodos	17
Resultados	18
Discusión	22
Conclusiones	24
Bibliografía	26
Gráficas	

RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN NIÑOS CON HEPATOBLASTOMA

REVISION DE ENERO DEL 2001 A DICIEMBRE DEL 2003 EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SXXI.

Zapata-Sosa I, Rivera-Márquez HF.

Lugar de realización: Servicio de Oncología del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Introducción: El cáncer hepático, es una neoplasia maligna poco común en niños y adolescentes, comprende el 1.5-5% de todas las neoplasias en edad pediátrica. El Hepatoblastoma ocupa el tercer lugar de las neoplasias intraabdominales más frecuentes. Se presenta generalmente en niños de 6 meses a 3 años de edad. Los datos sobre la frecuencia de los tumores hepáticos en México son aislados y parciales. La etiología del Hepatoblastoma es desconocida. Generalmente se presentan como una masa abdominal asintomática. El dolor abdominal, pérdida de peso, anorexia, náusea y vómito, pueden estar presentes en enfermedad avanzada, la ictericia es rara. Los niveles de alfa-fetoproteína son un marcador tumoral sérico. El tratamiento incluye quimioterapia neoadyuvante, cirugía y quimioterapia adyuvante. La quimioterapia neoadyuvante ha ganado un papel muy importante en el tratamiento del hepatoblastoma en niños, habiendo permitido una mejoría significativa en el pronóstico de los niños que sobreviven a esta neoplasia.

Objetivos: 1. Evaluar la respuesta a quimioterapia neoadyuvante en los pacientes pediátricos con Hepatoblastoma del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de enero del 2001 a diciembre del 2003. 2. Establecer en qué porcentaje de los pacientes pediátricos con Hepatoblastoma tratados con quimioterapia neoadyuvante se logra una resección completa.

Sujetos, material y métodos: Se incluyeron a todos los pacientes pediátricos con diagnóstico histopatológico de Hepatoblastoma que recibieron tratamiento en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido del 1 de enero del 2001 al 31 de diciembre del 2003. Se excluyeron aquéllos que no tenían la información completa en su expediente clínico. Los resultados fueron analizados mediante uso de estadística descriptiva.

Resultados: Se registraron 13 pacientes, el 61.5% correspondieron al sexo masculino y 38.4% al femenino. En cuanto a la edad al diagnóstico, la media fue de 2.9 años. El peso al nacimiento registrado como más bajo fue de 1.8 kg. Los síntomas descritos más frecuentemente al diagnóstico fueron: dolor abdominal en el 37% de los pacientes, fatiga en el 37% y palidez en el 48% de los casos. El signo clínico más frecuentemente descrito fue hepatomegalia en el 100% de los pacientes.

Al 85% de los pacientes se les realizaron niveles séricos de alfafetoproteína basales observándose niveles mínimos de 69 ng/ml y máximos de 7950ng/ml, todos elevados para la edad. Al 100% de pacientes se les realizó biopsia hepática por aspiración por aguja fina. La variedad histológica mixta (que incluye el patrón epitelial y mesenquimatoso) se presentó más frecuentemente. El 92% de los pacientes se estadificaron como estadio III y IV.

El 100% de pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante, el número de ciclos que recibieron fue en promedio 5 ciclos, el esquema que recibieron fue cisplatino/epirrubicina. La resección quirúrgica completa fue posible en el 46% de los pacientes.

Conclusiones: La quimioterapia preoperatoria puede modificar el tamaño del tumor original y disminuirlo convirtiendo el tumor irresecable en una enfermedad accesible a la resección. Cuando existe afección en la región del hilio hepático, la posibilidad de resección completa es nula, éste último grupo de pacientes sólo pueden ser beneficiados con trasplante hepático asociado a quimioterapia preoperatoria. La quimioterapia neoadyuvante con cisplatino y epirrubicina produce una toxicidad manejable lo que permite su utilización en pacientes pediátricos. Sin embargo éste grupo de pacientes deben ser vigilados en forma más estrecha para detectar las posibles complicaciones hematológicas e infecciosas y a futuro mejorar su probabilidad de supervivencia.

ANTECEDENTES

El cáncer hepático, es una neoplasia maligna poco común en niños y adolescentes, comprende aproximadamente el 1.5-5% de todas las neoplasias en edad pediátrica. Se divide en dos grandes grupos histológicos: Hepatoblastoma y Carcinoma Hepatocelular.

El Hepatoblastoma ocupa el tercer lugar de las neoplasias intraabdominales más frecuentes siendo el Nefroblastoma y Neuroblastoma quienes ocupan primero y segundo lugar.

La edad de inicio del cáncer hepático en niños está relacionada con la histología del tumor.

El hepatoblastoma se presenta generalmente en niños de 6 meses a 3 años de edad, pero también se ha reportado en neonatos y adolescentes. Mientras que la incidencia de Carcinoma Hepatocelular, predomina en escolares y adolescentes.¹ En los Estados Unidos de América se reporta para el Hepatoblastoma una incidencia anual de aproximadamente 1×10^6 en niños menores de 15^a de edad. En Asia y Africa, el Carcinoma Hepatocelular se presenta más frecuentemente que el Hepatoblastoma, probablemente como consecuencia de la prevalencia de hepatitis B en esa región, la cual tiene una íntima asociación en la génesis de ésta neoplasia, también se ha asociado con prematurez y bajo peso al nacimiento.

Los datos sobre la frecuencia de los tumores hepáticos en México son aislados y parciales. En un estudio multicéntrico realizado en nuestro país se encontraron 58 casos de hepatoblastoma y 10 de hepatocarcinoma durante el periodo comprendido entre 1980 -1991 y correspondieron a todos los casos informados de niños menores de 15 años, atendidos en hospitales de la ciudad de México.² La tasa de sobrevivencia global de los niños con Hepatoblastoma es 70% a cinco años.^{3,4} Pero para los que tienen Carcinoma Hepatocelular es solamente de 25% a cinco años.⁵

La etiología exacta del Hepatoblastoma es desconocida. La mayoría de los pacientes con hepatoblastoma se diagnostican dentro de los primeros 3 años de edad, lo que sugiere la presencia de un componente genético. El análisis citogenético del Hepatoblastoma no ha revelado un patrón consistente de anomalías cromosómicas. Las alteraciones genéticas más comunes son copias extras de los cromosomas 1q, 2q, 8, 17q y 20. En la actualidad, no se ha encontrado una relación entre las alteraciones citogenéticas como factor causal o como factor pronóstico.

De más importancia funcional, es la pérdida de la heterocigocidad de 11p15, que se ha observado en un tercio de los pacientes con Hepatoblastoma y una pérdida de heterocigocidad del cromosoma 1p; se ha observado en aproximadamente 33% de los pacientes con Hepatoblastoma. La pérdida de heterocigocidad es siempre de origen materno, es patognomónico del síndrome de Beckwith-

Wiedemann, éstos pacientes tienen más riesgo de desarrollar Hepatoblastoma, tumor de Wilms y Rbdomiosarcoma.⁶ Así que la anomalía genética que da como resultado éste síndrome, podría estar directamente asociada en algunos casos en la patogénesis del Hepatoblastoma.^{7,8} Los genes más importantes son 11p15.5, el Factor 2 de Crecimiento parecido a la Insulina (IGF-2) y H19.p57 que son genes supresores de tumores. En éste contexto, la transcripción de IGF-2 está afectada por la mutación de las β -cateninas, que juegan un papel importante en el desarrollo de Hepatoblastoma.

Alrededor del 2% de los niños que padecen Hepatoblastoma tienen hemihipertrofia.⁹ Los niños con hemihipertrofia presentan un riesgo mayor de desarrollar Hepatoblastoma durante los primeros años de vida.¹⁰ Existe además una relación clara entre el Hepatoblastoma y la Poliposis Adenomatosa Familiar(FAP), por lo que los niños de familias portadoras del gen FAP tienen un riesgo mayor de padecer Hepatoblastoma, que la población en general.^{12,13} También se ha informado de la existencia de una relación entre los niños de peso bajo al nacer y los Hepatoblastomas.¹³

Los tumores hepáticos generalmente se presentan como una masa abdominal asintomática, detectada por el familiar o por el pediatra en consulta regular. El dolor abdominal, pérdida de peso, anorexia, náusea y vómito, pueden estar presentes generalmente en enfermedad avanzada, la ictericia es rara.⁶

Los estudios de laboratorio para la evaluación de estos pacientes debe incluir una biometría hemática completa y se puede observar anemia que generalmente es leve y normocítica normocrómica, la trombocitosis generalmente se observa en el 5% de los casos y está relacionada a elevación de trombopoyetina, producida por algunos tumores pero no en todos los casos. También se sugiere que es mediada por la interleucina-6. Las enzimas hepáticas y las bilirrubinas están usualmente normales o sólo levemente elevadas y solo con enfermedad muy avanzada se encuentran alteradas.⁶

La mayoría de los pacientes con Hepatoblastoma o con Carcinoma Hepatocelular tienen un marcador tumoral sérico, la alfa-fetoproteína, que es la proteína sérica mayor del feto humano, es producida en el hígado embrionario, saco vitelino y refleja en forma paralela la actividad de la enfermedad ya que ésta mimetiza la función del tejido hepático embrionario. La persistencia de los niveles séricos elevados de alfa-fetoproteína durante el tratamiento pueden predecir una mala respuesta a la terapia.⁶ Ocasionalmente los pacientes con hepatoblastoma producen subunidad- β de Gonadotropina Coriónica Humana que produce como resultado precocidad sexual.

Para evaluar a los niños con cáncer hepático, en los Estados Unidos se ha empleado un sistema de clasificación basado en la extensión posquirúrgica del tumor y en la posibilidad de resección quirúrgica. Este sistema de clasificación se emplea para determinar el tratamiento³⁻¹⁶ fue creado por el grupo de oncología pediátrica (**POG**) y establece los siguientes estadios: ⁶

ESTADIO I (histología favorable)	Aquellos tumores completamente resecados, que tienen una histología típica de patrón puramente fetal con un índice mitótico bajo (menos de 2 por 10campos)
ESTADIO I (otra histología)	Tumores completamente resecados con patrón histológico puramente fetal con bajo índice mitótico.
ESTADIO II	Tumor resecado de forma macroscópica con enfermedad residual microscópica (es decir, márgenes positivos); ruptura del tumor o tumor esparcido durante la cirugía. No hay metástasis.
ESTADIO III	No hay metástasis, tumor irresecable o resecable pero con residual macroscópico.
ESTADIO IV	Aquellos tumores con metástasis pulmonar u a otros órganos

Los niños con Hepatoblastoma en estadio I y II tienen una tasa de curación mayor del 90% en comparación con el 60% que representa el estadio III y el 20% que representa el estadio IV. Los niños diagnosticados con Carcinoma Hepatocelular en estadio I obtienen buenos resultados¹⁶. El estadio II constituye un caso raro pocas veces visto por lo que no se puede predecir los resultados, y los estadios III y IV son generalmente mortales.

CLASIFICACION PREQUIRURGICA DE LOS ESTADIOS MEDIANTE EL USO DE TECNICAS DE IMAGENOLOGIA.

Una alternativa para el sistema de estadificación es la clasificación desarrollada por la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (**SIOP**) basada en el número de segmentos hepáticos involucrados, determinado por estudios de imágenes preoperatorios. Este esquema de clasificación es el esquema **PRETEXT**.

ASPECTOS GENERALES DE LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO

Debido a que el cáncer infantil es relativamente poco común, todos los niños con cáncer hepático deben ser considerados para la inclusión en ensayos clínicos. Para poder determinar el tratamiento óptimo y ejecutarlo, es necesaria la planificación del tratamiento por parte de un grupo multidisciplinario de especialistas en cáncer con experiencia en el tratamiento de tumores infantiles. Resulta crítica la intervención de cirujanos con experiencia en el manejo quirúrgico del hígado.

Históricamente se ha necesitado de la resección del tumor primario para curar los tumores hepáticos malignos en los niños.^{6, 19} La quimioterapia preoperatoria puede modificar el tamaño del tumor original y disminuirlo convirtiendo el tumor irresecable en uno resecable. A veces la quimioterapia es capaz de erradicar completamente las metástasis pulmonares y eliminar los focos de tumores multinodulares en el hígado. La quimioterapia ha tenido mucho más éxito en el tratamiento del Hepatoblastoma que en el del Carcinoma Hepatocelular.^{3, 16} En los últimos años, prácticamente todos los niños con Hepatoblastoma han sido tratados con quimioterapia y en algunos centros incluyen a los niños con Hepatoblastoma resecable en el tratamiento con quimioterapia preoperatoria, que puede reducir la incidencia de complicaciones quirúrgicas en el momento de la resección.^{16, 21}

En un estudio internacional se administró un tratamiento antes de la resección con doxorubicina y cisplatino a todos los niños, se evaluaron con sistema PRETEXT con Hepatoblastoma en estadios II, III y IV y éste fue bien tolerado. Después de la quimioterapia se obtuvo una resección completa en alrededor del 70% de los niños. Esta estrategia dio como resultado una supervivencia global del 75% a 5 años después del diagnóstico en todos los niños que participaron en el estudio.¹⁶ En contraste el protocolo actual del Intergrupo para el tratamiento de niños con Hepatoblastoma con tumores de histología puramente fetal en estadio I no son tratados con quimioterapia a no ser que desarrollen enfermedad progresiva; y promueve la resección al momento del diagnóstico en el caso de cualquier tumor tratable con resección sin riesgos excesivos.²² Se necesitan más estudios para determinar si la quimioterapia prequirúrgica es preferible a la resección seguida de quimioterapia.

La resección quirúrgica de la enfermedad metastásica también ha contribuido a la curación de niños con hepatoblastoma. La resección de metástasis pulmonares se recomienda cuando el número de metástasis es limitado²³ y suele hacerse al mismo tiempo que la resección del tumor primario. Cuando esto es posible, la resección de áreas de enfermedad invasora local, como en el diafragma, y de metástasis aisladas en el cerebro también se recomiendan²⁴.

La radioterapia aún en combinación con la quimioterapia no ha curado los tumores pediátricos irresecables. A la vez que es posible que exista una indicación para la radioterapia en el manejo de los hepatoblastoma que no se han resecado completamente.^{20, 25} Un estudio con 154 pacientes de Hepatoblastoma no confirmó este hallazgo.²¹ Once pacientes tuvieron márgenes positivos luego de una resección hepática y solo dos pacientes fallecieron y ninguno de ellos mostró recurrencia local. Ninguno de los 11 pacientes se sometieron a una segunda resección y solo un paciente recibió radioterapia después de la cirugía, todos los pacientes fueron tratados con quimioterapia después de la cirugía. Este estudio muestra que las segundas resecciones cuando existen márgenes positivos, podrían no ser útiles en pacientes con Hepatoblastoma resecado de manera incompleta ya que existe mejor oportunidad de control con la quimioterapia.

Recientemente se ha visto que el trasplante de hígado es muy exitoso en el tratamiento de tumores hepáticos irresecables en niños. Se ha informado de niños con Hepatoblastoma con tasas de supervivencia de hasta 80% después de un trasplante.²⁶ La invasión intravenosa, ganglios linfáticos positivos y las extensiones adyacentes no incidieron significativamente de manera adversa en los resultados. En general, los niños con Carcinoma Hepatocelular alcanzaron un periodo de supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 60%.²⁶ En este grupo de pacientes se observó que la invasión vascular, metástasis a distancia, compromiso de los ganglios linfáticos, tamaño del tumor y el sexo masculino constituían factores de riesgo significativos para una recaída. La terapia intraarterial antes del trasplante resultó muy eficaz en los pacientes con Hepatoblastoma pero menos eficaz en los niños con Carcinoma Hepatocelular. Debido a lo precario del pronóstico en pacientes con Carcinoma Hepatocelular, es conveniente tomar en cuenta lo más temprano posible la realización de un trasplante de hígado. Así como también en trastornos tales como tirosinemia y la colestasis intrahepática familiar antes de que se desarrolle una lesión neoplásica en el hígado. En la variante Fibrolamelar del Carcinoma Hepatocelular se podrían obtener mejores resultados con el trasplante de hígado que en otros carcinomas hepatocelulares.²⁷

Hepatoblastoma clasificado posquirúrgicamente en estadio I y II, y prequirúrgicamente clasificado, PRETEXT en estadio I, II, III

Se ha demostrado que la quimioterapia de combinación ofrece beneficios significativos en niños con Hepatoblastoma. La quimioterapia a base de cisplatino ha resultado en un beneficio en la supervivencia de más del 90% para niños con enfermedad en estadios I y II.^{3,20} Se obtuvieron resultados similares en un estudio internacional en el cual se trató a los niños con quimioterapia a base de doxorubicina/cisplatino

antes del intento de extraer el tumor hepático. En este estudio, en el 88% de los niños se logró una resección completa del tumor, después de una tolerancia adecuada a la quimioterapia sobrevivieron sin complicaciones 5 años después del diagnóstico.¹⁷ En comparación, un estudio de niños con tumores del hígado tratados antes del uso consistente de quimioterapia de combinación encontró que de 78 pacientes con Hepatoblastoma que se sometieron a una resección del tumor sobrevivieron 45.²⁸ Un ensayo clínico aleatorizado ha demostrado eficacia comparable entre el tratamiento de Hepatoblastoma con cisplatino/vincristina/fluorouracilo y el tratamiento con cisplatino/doxorubicina, aunque la combinación de cisplatino/vincristina/fluorouracilo produjo considerablemente menor de toxicidad.⁴

Opciones de tratamiento.

La resección quirúrgica completa seguida por cuatro cursos de quimioterapia de combinación con cisplatino, vincristina y 5-fluorouracilo o una combinación comparable de quimioterapia.²⁰ El tumor con resección completa de histología puramente fetal puede ser tratado con doxorubicina sola⁴ o seguido cuidadosamente sin terapia adicional.²⁰

Una terapia alternativa al Hepatoblastoma PRETEXT en estadios II y III es la quimioterapia inicial con 4 a 6 cursos de quimioterapia con doxorubicina/cisplatino seguido de un intento de resección tumoral. Los tumores PRETEXT en estadio I deben ser resecados previo al tratamiento con quimioterapia combinada.¹⁷

Hepatoblastoma clasificado posquirúrgicamente en estadio III, y prequirúrgicamente clasificado, PRETEXT ESTADIO IV. Opciones de tratamiento estándar

En aproximadamente el 75% de los niños y adolescentes con hepatoblastoma inicialmente no resecable, los tumores pueden volverse resecables con quimioterapia preoperatoria a base de cisplatino, y se ha descrito que el 60% y 65% sobreviven sin enfermedad. Un ensayo clínico aleatorio ha demostrado una eficacia similar entre el tratamiento de Hepatoblastoma con cisplatino/vincristina/fluorouracilo y el tratamiento con cisplatino/doxorubicina.

La combinación de ifosfamida, cisplatino y doxorubicina también ha sido usada con éxito en el tratamiento de la enfermedad en estadio avanzado.³⁰ Los pacientes cuyos tumores permanecen irresecables deben ser considerados para quimioterapia alternativa, tal como dosis elevadas de cisplatino con etopósido,³¹ radioterapia,^{20,25} infusión hepática directa de fármacos quimioterapéuticos,³² o trasplante ortotópico del hígado.¹⁷

Hepatoblastoma, estadio IV

El pronóstico para el hepatoblastoma que es metastático en el momento del diagnóstico no es bueno, pero la curación es posible entre el 25% y el 30% de los pacientes.^{3, 20, 4} En un estudio en el que se empleó un régimen bien de quimioterapia con doxorubicina/cisplatino, el 50% de los pacientes con metástasis al momento del diagnóstico, sobrevivieron cinco años a partir del diagnóstico. La mitad de estos sobrevivientes desarrollaron enfermedad progresiva la cual fue tratada con éxito mediante cirugía y otras intervenciones.^{3,17} Si es posible, los pacientes en estadio IV con tumor primario resecado deben hacer que se les extraiga quirúrgicamente cualquier metástasis pulmonar. Los pacientes cuyos tumores permanecen irresecables deben ser considerados para quimioterapia alternativa, tal como dosis elevadas de cisplatino con etopósido, radioterapia,^{20,25} infusión hepática directa de fármacos quimioterapéuticos,⁶ o, si se controla la enfermedad metastásica, trasplante ortotópico del hígado.^{3,}

³³Opciones de tratamiento estándar

Cuatro cursos de cisplatino/vincristina/fluorouracilo,⁴ o quimioterapia combinada con doxorubicina/cisplatino, seguidos de un intento de resección completa del tumor. Si el tumor es extraído completamente, deben administrarse dos cursos posoperatorios de la misma quimioterapia. Si el tumor no es resecable después de cuatro cursos de quimioterapia, deben considerarse terapias alternativas.

Terapias alternativas

Quimioterapia con dosis elevadas de cisplatino/etopósido o infusión continua de doxorubicina.

Radioterapia seguida de reexploración si está controlada la enfermedad metastásica.

Quimioembolización por infusión arterial hepática.

Trasplante ortotópico del hígado si la enfermedad metastásica está controlada.

Ensayos clínicos de quimioterapia de fase I o II.

Hepatoblastoma recurrente

El pronóstico para un paciente con hepatoblastoma recurrente o progresivo depende de muchos factores, incluyendo el sitio de recurrencia, el tratamiento previo y las consideraciones individuales de cada paciente. Por ejemplo, en pacientes con hepatoblastoma en estadio I en el diagnóstico inicial, el tratamiento quirúrgico agresivo de metástasis pulmonares aisladas que se desarrollan en el curso de la enfermedad puede hacer que la extensión de la supervivencia sin enfermedad sea posible.³ Si es posible, las metástasis aisladas deberían ser resecadas completamente en pacientes en los cuales el

tumor primario es controlado.²⁰ Los ensayos clínicos en fase I y II pueden ser apropiadas y deben considerarse.

PRONÓSTICO

El pronóstico de estos pacientes dependía primordialmente de la resección completa del tumor y en la actualidad éste pronóstico se ha modificado con el uso de quimioterapia neoadyuvante, la incapacidad para efectuar una resección completa se relaciona con las características histológicas de la enfermedad ya que en la mayoría de los pacientes el Hepatoblastoma tiende a ser unifocal y de acuerdo a la localización dentro de la glándula hepática será la resección completa independientemente del tamaño del tumor a diferencia del Carcinoma Hepatocelular donde la enfermedad se presenta como una enfermedad multifocal dentro del hígado, lo que genera la incapacidad técnica del cirujano para realizar la resección completa, otras características que limitan la resección quirúrgica son: involucro de ambos lóbulos, involucro de la porta hepatis o linfadenopatía voluminosa.

La mayoría de los pacientes sobreviven después de la resección completa de un hepatoblastoma. La imposibilidad de extraer completamente el tumor primario o la presencia de enfermedad metastásica se relaciona con un mal pronóstico.

Por lo tanto, la resección es posible con más frecuencia en el Hepatoblastoma (75% de casos) que en el Carcinoma Hepatocelular, en el cual, menos del 30% es resecable.⁵

Las características de los tumores hepáticos son de importante valor pronóstico, tales como: grado de actividad mitótica, que puede ser medido por citometría de flujo o por inmunohistoquímica. Dentro de los Hepatoblastomas, la presencia de histología fetal pura, se ha asociado con buen pronóstico. El descenso en los niveles de AFP por 2 logaritmos después de los 4 primeros cursos de quimioterapia se ha asociado a un 75% de sobrevida.

JUSTIFICACION

El Hepatoblastoma es el tumor maligno hepático más común en Pediatría, comprende aproximadamente el 1% de todos los cánceres pediátricos. La combinación de cirugía y quimioterapia han mejorado en forma importante la sobrevida de los pacientes.

El pronóstico de los pacientes dependía primordialmente de la resección inicial completa del tumor y en la actualidad éste pronóstico se ha modificado con el uso de quimioterapia neoadyuvante.

En los últimos años prácticamente todos los niños con Hepatoblastoma se han tratado con quimioterapia neoadyuvante. Después de la quimioterapia es posible alcanzar una resección completa en la mayoría de los pacientes, dando como resultado una evidente mejoría en la sobrevida global. La quimioterapia neoadyuvante ha ganado un papel muy importante en el tratamiento del Hepatoblastoma en niños, habiendo permitido una mejoría significativa en el pronóstico de los niños que sobreviven a esta neoplasia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro país no se cuenta con estudios que hayan evaluado el impacto de la quimioterapia neoadyuvante en la posibilidad de resección quirúrgica completa en pacientes pediátricos con hepatoblastoma, por lo que surge la necesidad de revisar la experiencia en este hospital para determinar una mejor opción de tratamiento para éste grupo de pacientes.

¿Cuál es la respuesta al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en pacientes pediátricos con hepatoblastoma atendidos en el hospital de pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

¿En qué porcentaje de los pacientes pediátricos con hepatoblastoma tratados con quimioterapia neoadyuvante se logra la resección completa?

OBJETIVOS

1. Evaluar la respuesta a quimioterapia neoadyuvante en los pacientes pediátricos con Hepatoblastoma del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de enero del 2001 a diciembre del 2003.
2. Establecer en qué porcentaje de los pacientes pediátricos con Hepatoblastoma tratados con quimioterapia neoadyuvante se logra la resección completa.

SUJETOS, MATERIAL Y METODOS.

Se realizó una cohorte retrospectiva en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Hepatoblastoma, de acuerdo a los registros del servicio de Oncología, se incluyeron a todos los pacientes de ambos sexos con edad al diagnóstico menor de 16 años 11 meses. Con diagnóstico de certeza de Hepatoblastoma de localización extracraneal establecido por el servicio de Patología durante el periodo de tiempo comprendido entre Enero del 2001 a Diciembre del 2003, y que fueron atendidos en el servicio de Oncología. Se excluyeron aquéllos pacientes que abandonaron tratamiento previo a la cirugía y aquéllos que recibieron tratamiento incompleto de quimioterapia.

Se registraron las características clínicas presentadas al momento del diagnóstico así como la edad, sexo, manifestaciones clínicas, estadio, histología, quimioterapia recibida, y si se logró resección completa o no.

Se integraron a una base de datos y finalmente fueron analizados con el programa SPSS versión 10, mediante estadística descriptiva.

RESULTADOS

El estudio se efectuó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante éste período se diagnosticaron 15 niños con Hepatoblastoma, se excluyeron del estudio a 2 pacientes, debido a que un paciente falleció 4 días después de haberle realizado biopsia hepática y no recibió quimioterapia neoadyuvante y otro paciente sólo recibió un ciclo de quimioterapia, falleciendo a los 10 días después del diagnóstico.

Se incluyeron 13 pacientes que cumplieron con el diagnóstico de Hepatoblastoma, de acuerdo a estudio histopatológico y quienes recibieron quimioterapia neoadyuvante.

El género masculino ocupó el mayor porcentaje de casos con un 61.5% (8) y el femenino 38.4% (5 casos) con una relación masculino: femenino de 1.3:1.(Figura 1)

Sexo	Número de pacientes	Porcentaje
Masculino	8	61.5%
Femenino	5	38.4%
Total	13	100%

En cuanto a la edad al diagnóstico, la media aritmética fue de 2.9 años, con un rango de 4 meses a 8.5 años.(figura 2)

En relación al peso al nacimiento el 23 % de los niños pesaron menos de 2.4kg, el 70% pesaron de 2.5 a 3.5 kg y el 7% tuvieron un peso arriba de 3.5kg, el peso registrado como más bajo fué de 1.8 kg

Respecto al peso al ingreso, el 38% de los pacientes se encontraron por debajo de la percentila 3, y el 62% se encontraron entre la percentila 3 y la 97. Respecto a la talla al ingreso sólo el 23% de los pacientes se encontró por debajo de la percentila 3.

Los síntomas descritos más frecuentemente al diagnóstico fueron: dolor abdominal en el 37% de los pacientes, fatiga en el 37% y palidez en el 48% de los casos, 2 pacientes no presentaron ningún síntoma. El signo clínico más frecuentemente descrito fue hepatomegalia en el 100% de los pacientes (figura 3).

Cuadro clínico en pacientes con Hepatoblastoma

Signo/síntoma	Frecuencia	Porcentaje
Dolor abdominal		37%
Fatiga		37%
Palidez		48%
Hepatomegalia		100%

En el 61 % de los pacientes se observaron datos de disfunción hepática, incluyendo como datos de disfunción hepática: alteración en transaminasas en un 54% de los casos.

Los niveles de hemoglobina basales se presentaron en un rango de 8-14 g/dl, 6 pacientes (46%) presentaron anemia (Hb <10g/dl) . Las plaquetas basales se reportaron de 155mil a 949mil, el 53% de pacientes presentó cifras plaquetarias arriba de 500 000.

Al 85% de los pacientes se les realizaron niveles séricos de alfafetoproteína basales observándose niveles mínimos de 69 ng/ml y máximos de 7950ng/ml, todos elevados para la edad (figura 4). En el 69% se observó una disminución en los niveles séricos de alfafetoproteína posterior al procedimiento quirúrgico. Todos los pacientes fueron evaluados con tomografía abdominal confirmando la existencia de la lesión tumoral, de estos al 77% se les había realizado ultrasonido abdominal .

El lóbulo hepático más afectado fue el derecho 33%, el izquierdo en el 17% y ambos lóbulos en el 50%(figura 3). El protocolo de estudio también incluyó tomografía de tórax para descartar metástasis a éste nivel, reportándose como positivo sólo en 3 casos (23%).

Lóbulo Hepático afectado

Lóbulo hepático	casos	porcentaje
Derecho	5	33%
Izquierdo	2	17%
Ambos	6	50%

Al 100% de pacientes se les realizó biopsia hepática por aspiración por aguja fina. La variedad histológica mixta (que incluye el patrón epitelial y mesenquimatoso) se presentó en el 31%, la variedad embrionaria en el 23% y fetal en el 54% de los pacientes(figura 5).

Variedad Histológica

Variedad Histológica	porcentaje
Mixta	31%
Embrionaria	23%
Fetal	54%

El 8% de los pacientes (1 paciente) se clasificó como estadio II, el 69%(9 pacientes) como III, y el 23% como IV(figura 6)

El 100% de pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante, el número de ciclos que recibieron fue de 2-8 con un promedio de 5 ciclos, el esquema que recibieron fue cisplatino/epirrubicina en el 100% de pacientes, con una dosis promedio de 100mg/m²(rango de 50-126mg/m²/d) por ciclo para el cisplatino y para epirrubicina el rango de la dosis fue de de 38 mg/m²/ciclo (dosis ajustada por edad) a 100mg/m², y la dosis acumulada por m² de SC varió en un rango de 152 a 554mg/m² y el promedio fue de 322.95mg/m². A todos los pacientes se les realizó fracción de eyección basal reportándose por arriba del 69%, debido a que la epirrubicina es cardiotoxica.

El objetivo general del estudio fue evaluar la respuesta a quimioterapia neoadyuvante, una forma de evaluarla fué determinado por el número de pacientes a quienes se les realizó resección quirúrgica completa, pacientes que de no haber recibido este tratamiento de quimioterapia no hubieran sido candidatos a cirugía con fines de resección. Se obtuvo que 6 pacientes (46%) se les realizó resección completa, en sólo un paciente existió residual microscópico, actualmente es uno de los pacientes que se encuentra en vigilancia y sin tumoración(figura 7).

Las complicaciones postquirúrgicas se observaron en el 25% de los pacientes, las complicaciones observadas fueron absceso de pared abdominal en el 14% de pacientes (2), colonización del catéter en el 7%(1), y sepsis por Klebsiella en el 7% de pacientes(1).

El estado actual de los pacientes: el 46% de los pacientes se encuentran en vigilancia, sin actividad tumoral, dos pacientes (15%) están vivos, con actividad tumoral y fuera de todo tratamiento oncológico, 4 pacientes (30.8%) abandonaron tratamiento por irresecabilidad del tumor y 1 paciente 5.3% falleció y la causa de la muerte fue choque séptico secundario a neutropenia grave se encontraba bajo tratamiento con quimioterapia adyuvante(figura 8) .

DISCUSION DE RESULTADOS.

Consideramos que el presente estudio analiza una población representativa en la evaluación de la respuesta a quimioterapia neoadyuvante en pacientes con Hepatoblastoma, ya que involucra a todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección, en un periodo de estudio de 3 años, además de ser éste Hospital un centro de tercer nivel de atención médica, a donde son referidos de otros centros hospitalarios los pacientes con éste diagnóstico para su tratamiento.

En cuanto a la edad de presentación, el diagnóstico de Hepatoblastoma predominó en los primeros 3 años de edad, lo anterior concuerda con los estudios realizados en nuestro país⁵ y en otros países.³ Para el sexo se encontró predominio del sexo masculino, lo que concuerda con los estudios realizados a nivel general en todo tipo de poblaciones^{1,3,5,6,8}

En relación al peso al nacimiento, sólo se encontró un niño con antecedente de prematuridad que desarrolló hepatoblastoma, lo cual muestra relación a lo reportado en la literatura^{12,13}

Los síntomas que más frecuentemente se reportaron fueron dolor abdominal, fatiga y palidez y sólo 2 pacientes estaban asintomáticos al diagnóstico, el signo clínico más frecuente fue la masa abdominal, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura.^{6,7,8}

Respecto a los estudios de laboratorio en la biometría hemática el dato más frecuente fue anemia normocrómica normocítica y trombocitosis, que de igual forma se reportan en la literatura internacional.^{3,6}

Los niveles de alfa-fetoproteína al diagnóstico todos estuvieron elevados, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura mundial.^{3,6,7} Se analizaron los niveles séricos de alfa-fetoproteína reportados previo al procedimiento quirúrgico y posterior a éste y se correlacionó la disminución de los niveles séricos con la resección completa. Por lo que se concluye que continúan siendo marcadores de actividad tumoral.

Los estudios de imagen incluyeron tomografía de tórax y abdomen, siendo suficientes para estadificar a nuestros pacientes. El diagnóstico histopatológico se realizó mediante la toma de biopsia por aspiración por aguja fina guiada por ultrasonido.

En nuestro medio la variedad histológica más frecuentemente reportada fue la variedad fetal, variedad que se ha reportado como ser la de histología más favorable. Los estadios más avanzados fueron los más frecuentemente reportados estadios III y IV y sólo un paciente estadio II, lo cual no concuerda

con lo reportado en países industrializados y sugiere que en nuestro país éste tipo de padecimientos se siguen diagnosticando en forma tardía.

El esquema terapéutico utilizado fue cisplatino/epirrubicina por 5 ciclos y posteriormente cirugía, observando diferencia en lo reportado en la literatura, ya que se encuentran sólo reportes de cisplatino/doxorubicina, en éste Hospital no contamos con éste antracíclico, por lo que nuestros pacientes se han manejado con epirrubicina, observando buena respuesta y en nuestro estudio ningún paciente desarrolló miocardiopatía dilatada.¹⁶

Para evaluar la respuesta a quimioterapia neoadyuvante, se determinó el número de pacientes a quienes se les realizó resección quirúrgica completa, obteniendo buena respuesta en el 46% de los pacientes, lo cuál no concuerda a lo reportado a nivel internacional ya que se ha reportado hasta un 70% de resección completa.¹⁶ Se han atribuido factores como: diagnóstico tardío por diversos factores como falta de sospecha clínica en los médicos de primero y segundo nivel, nivel socioeconómico de los padres.² Sin embargo no debemos olvidar que para poder determinar el tratamiento óptimo y ejecutarlo, es necesaria la planificación del tratamiento por parte de un grupo multidisciplinario. Resulta crítica la intervención de cirujanos con experiencia en el manejo quirúrgico del hígado.^{6,19} Se ha observado una sobrevida global del 75% a 5 años, en nuestro estudio; no evaluamos sobrevida, éste estudio pudiera complementarse evaluando la sobrevida global a 5 años.

CONCLUSIONES.

La quimioterapia preoperatoria puede modificar el tamaño del tumor original y disminuirlo convirtiendo el tumor irresecable en una enfermedad accesible a la resección. A veces la quimioterapia es capaz de eliminar completamente las metástasis pulmonares y eliminar los tumores multinodulares en el hígado.

Tomando en cuenta que en el presente estudio el 92% de pacientes se diagnosticaron como estadio III y IV y sólo 1 paciente se encontró en estadio II, en condiciones regulares sólo un paciente hubiera tenido la posibilidad de sobrevivir con el manejo quirúrgico. Ya que de nuestra población solo uno se catalogó como estadio II, con el advenimiento de la quimioterapia, la mitad de los pacientes tienen una oportunidad real de manejo quirúrgico y un control total de la enfermedad.

En nuestro estudio observamos que aproximadamente al 50% de los pacientes (46%) se les realizó resección completa, posterior a la aplicación de quimioterapia neoadyuvante. De los pacientes que se encuentran vivos y fuera de tratamiento oncológico, todos ellos respondieron a la quimioterapia neoadyuvante, el problema en éstos pacientes fue la localización en la región del hilio hepático, en donde a pesar de que reciban quimioterapia y exista reducción, la posibilidad de resección completa es nula, éste último grupo de pacientes sólo pueden ser beneficiados con trasplante hepático asociado a quimioterapia preoperatoria. Solamente un paciente falleció a causa de toxicidad secundaria a quimioterapia. Que representa el 7% de nuestra población, lo cual se considera aceptable para pacientes de alto riesgo.

Sin embargo éste grupo de pacientes deben ser vigilados en forma más estrecha para detectar las posibles complicaciones hematológicas e infecciosas y a futuro mejorar su probabilidad de sobrevivir. Otro aspecto sumamente importante es la orientación a los médicos de primer contacto para la detección oportuna y el envío inmediato a centros hospitalarios que puedan brindar atención de tercer nivel para su tratamiento multidisciplinario.

Para terminar se hacen las siguientes reflexiones:

1. El envío de los pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma en nuestro medio continúa siendo tardío.

2. Los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante con cisplatino y epirrubicina tienen una probabilidad elevada de que no teniendo la probabilidad de resección completa al diagnóstico después de éste tratamiento puedan ser candidatos a un cirugía resolutive.
3. El uso de 4'epirrubicina en éste Hospital comparado con los resultados internacionales con la utilización de adriamicina en éstos pacientes confirma que puede ser de utilidad al disminuir el tamaño de la tumoración intrahepática.
4. El uso de quimioterapia neoadyuvante con cisplatino y epirrubicina tienen una toxicidad manejable lo que permite su utilización en pacientes pediátricos.
5. El estudio deberá completarse en el tiempo para saber si éstos pacientes que se beneficiaron originalmente con la quimioterapia neoadyuvante y fueron candidatos a resección completa, deberán ser vigilados para evaluar si verdaderamente se modifica el pronóstico de sobrevida.

10. BIBLIOGRAFIA.

- 1) Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub. No. 99-4649.
- 2) Aranguré J, Vázquez O, Juárez S, Vázquez J, Martínez M, Fajardo A. Tendencia de la incidencia de tumores hepáticos en la infancia. Salud Pública de Mex 2002;44:100-107
- 3) Ortega JA, Krailo MD, HAAS JE, et al. Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusión doxorubicin chemotherapy:a report from the childrens Cancer study goup. J Clin Oncol 9(12):2167-76,1991.
- 4) Ortega JA, Douglas EC, Feusner JH, et al. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluouracil and cisplatin/continuous infusión doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. J Clin Oncol 18(14):2665-75, 2000
- 5) Albrecht S, von Schweinitz D, Waha A, et al. Loss of maternal alleles on chromosome arm 11p in hepatoblastoma. Cancer Res 54 (19): 5041-4, 1994.
- 6) Tomlinson Ge, Finegold MJ. Tumors of the liver. In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4th edition Philadelphia. Lippincott Williams &Wilkins 847-864: 2002
- 7) Schnater J, Koler S, Iamer W, Schweinitz D, Aronson D. Where Do We Stand with Hepatoblastoma? American Cancer Society.Cancer 98; 668-78: 2003.
- 8) Lankowsky Philip. Tumors of the liver. Manual of Pediatric Hematology and Oncology; 632-641:2000

- 9) Hoyme HE, Seaver LH, Jones KL, et al. Isolated hemihyperplasia (hemihypertrophy): report of a prospective multicenter study of the incidence of neoplasia and review. *Am J Med Genet* 79 (4): 274-8, 1998.
- 10) Li FP, Thurber WA, Seddon J, et al. Hepatoblastoma in families with polyposis coli. *JAMA* 257 (18): 2475-7, 1987.
- 11) Garber JE, Li FP, Kingston JE, et al. Hepatoblastoma and familial adenomatous polyposis. *J Natl Cancer Inst* 80 (20): 1626-8, 1988.
- 12) Iwama T, Mishima Y. Mortality in young first-degree relatives of patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer* 73 (8): 2065-8, 1994.
- 13) Garber JE, Li FP, Kingston JE, et al. Hepatoblastoma and familial adenomatous polyposis. *J Natl Cancer Inst* 80 (20): 1626-8, 1988.
- 14) Feusner J, Plaschkes J. Hepatoblastoma and low birth weight: a trend or Chance Observation? *Med pediatr Oncol* 39:508-509, 2002.
- 15) Ikeda H, Hachitanda Y, Tanimura M, et al. Development of unfavorable hepatoblastoma in children of very low birth weight: results of a surgical and pathologic review. *Cancer* 82 (9): 1789-96, 1998.
- 16) Douglass E, Ortega J, Feusner J, et al. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results from the Pediatric Intergroup hepatoma Study Group (CCG 8881/POG 8945)[Abstract] proceedings of the American Society of Clinical Oncology 13: A-1439, 420, 1994.
- 17) Pritchard J, Brown J, Shafford E, et al. Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: a successful approach-results of the first prospective study of the International Society of pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 18(22):3819-28, 2000.
- 18) Brown J, Perilongo G, Shafford E, et al. Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma-results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL 1. *Eur J Cancer* (11):1418-25, 2000.

- 19) Katzenstein HM, Krailo MD, Malgollowkin MH, et al. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results from the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer group intergroup study. *J Clin Oncol* 20 (12):2789-97,2002
- 20) Douglass EC, Reynolds M, Finegold M, et al. Cisplatin, vincristine, and fluorouracil therapy for hepatoblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 11(1):96-9,1993.
- 21) Schnater JM, Aronson DC, Plaschkes J, 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. *Cancer* 94 (4): 1111-20, 2002.
- 22) Katzenstein HM, Children's Oncology Group: Phase III Randomized Study of Postoperative Cisplatin, Vincristine, and Fluorouracil in Children With Hepatoblastoma, COG-P9645, Clinical trial, Active.
- 23) Feusner JH, Krailo MD, Haas JE, et al. Treatment of pulmonary metastases of initial stage I hepatoblastoma in childhood. Report from the Childrens Cancer Group. *Cancer* 71 (3): 859-64, 1993.
- 24) Robertson PL, Muraszko KM, Axtell RA. Hepatoblastoma metastatic to brain: prolonged survival after multiple surgical resections of a solitary brain lesion. *J Pediatr Hematol Oncol* 19 (2): 168-71, 1997.
- 25) Habrand JL, Nehme D, Kalifa C, et al. Is there a place for radiation therapy in the management of hepatoblastomas and hepatocellular carcinomas in children? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23 (3): 525-31, 1992.
- 26) Reyes JD, Carr B, Dvorchik I, et al. Liver transplantation and chemotherapy for hepatoblastoma and hepatocellular cancer in childhood and adolescence. *J Pediatr* 136 (6): 795-804, 2000.
- 27) Perilongo G, Brown J, Shafford E, et al. Hepatoblastoma presenting with lung metastases: treatment results of the first cooperative, prospective study of the International Society of Paediatric Oncology on childhood liver tumors. *Cancer* 89 (8): 1845-53, 2000

- 28) Exelby PR, Filler RM, Grosfeld JL. Liver tumors in children in the particular reference to hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey--1974. *J Pediatr Surg* 10 (3): 329-37, 1975
- 29) Zhang Z, Liu Q, He J, et al. The effect of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization on disease-free survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 89 (12): 2606-12, 2000.
- 30) Von Schweinitz D, Hecker H, Harms D, et al. Complete resection before development of drug resistance is essential for survival from advanced hepatoblastoma--a report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB-89. *J Pediatr Surg* 30 (6): 845-52, 1995.
- 31) Douglass EC, Pediatric Oncology Group: Phase II Study of CBDCA and CBDCA/5-FU/VCR in Pediatric Patients with Unresectable or Metastatic (Stage III/IV) Hepatoblastoma, with CDDP/VP-16 for Those Who Remain Unresectable Following Initial Chemotherapy
- 32) Koneru B, Flye MW, Busuttil RW, et al. Liver transplantation for hepatoblastoma. The American experience. *Ann Surg* 213 (2): 118-21, 1991.
- 33) Laine J, Jalanko H, Saarinen-Pihkala UM, et al. Successful liver transplantation after induction chemotherapy in children with inoperable, multifocal primary hepatic malignancy. *Transplantation* 67 (10): 1369-72, 1999.

Figura 1

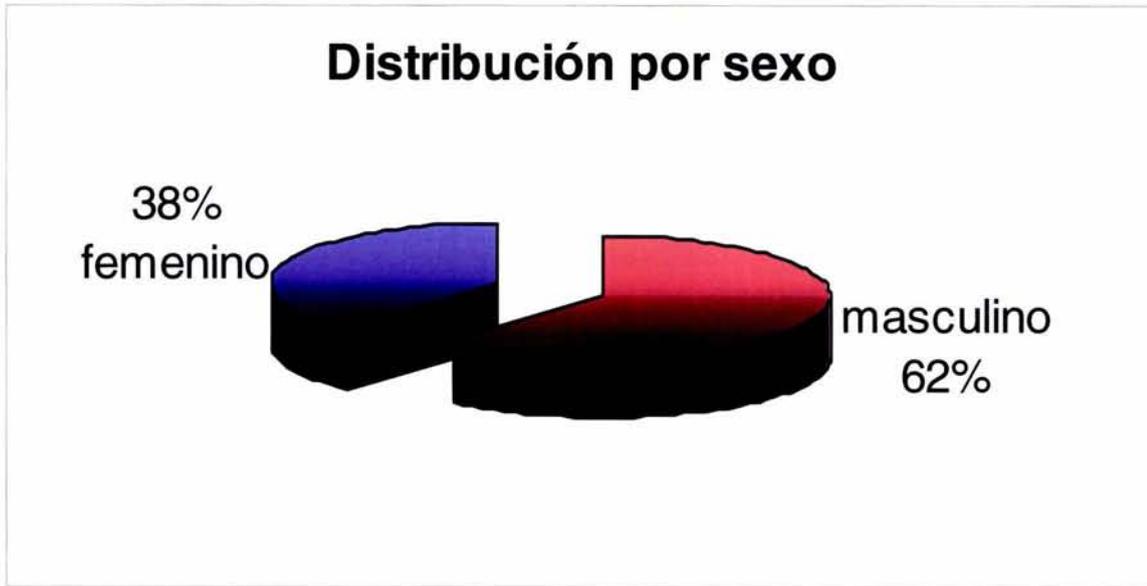


Figura 2

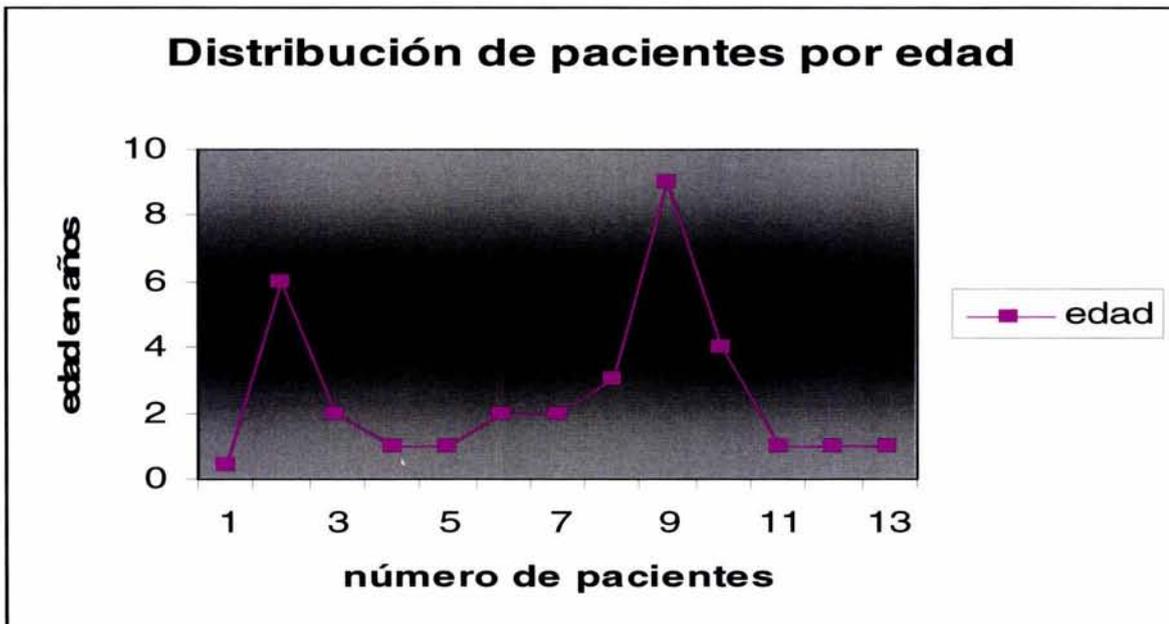


Figura 3

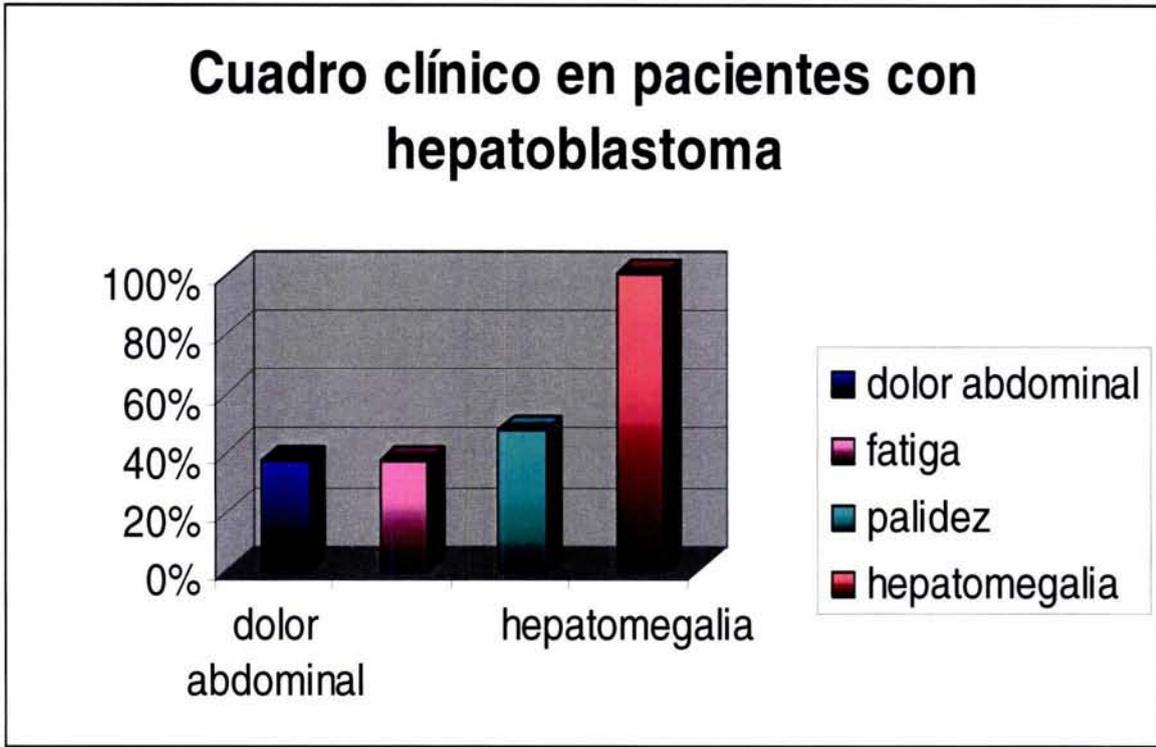


Figura 4

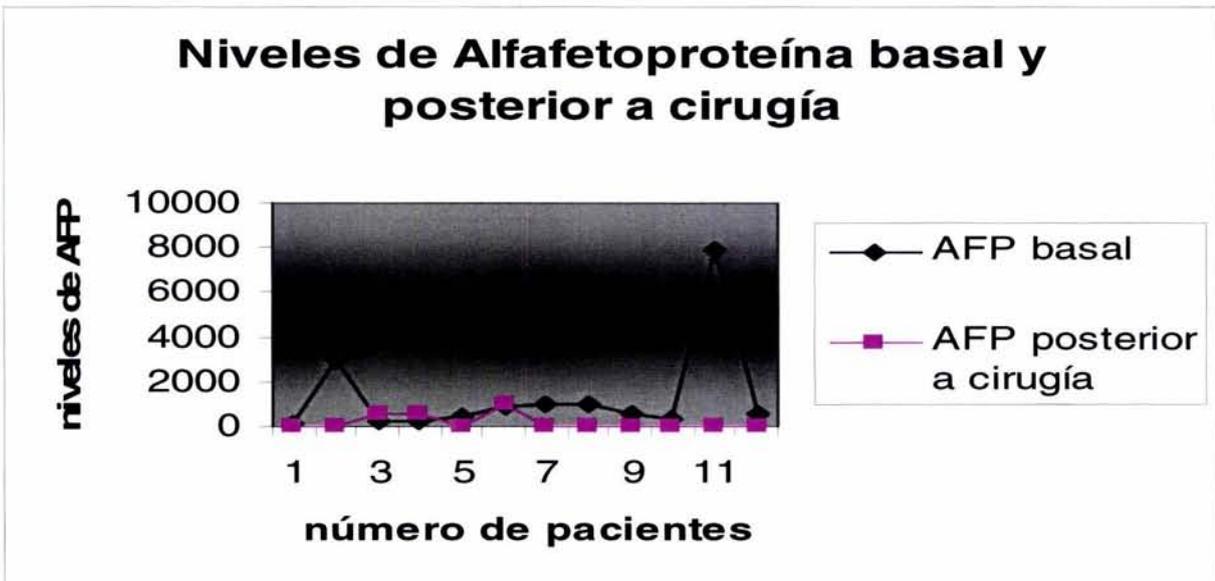


Figura 5



Figura 6

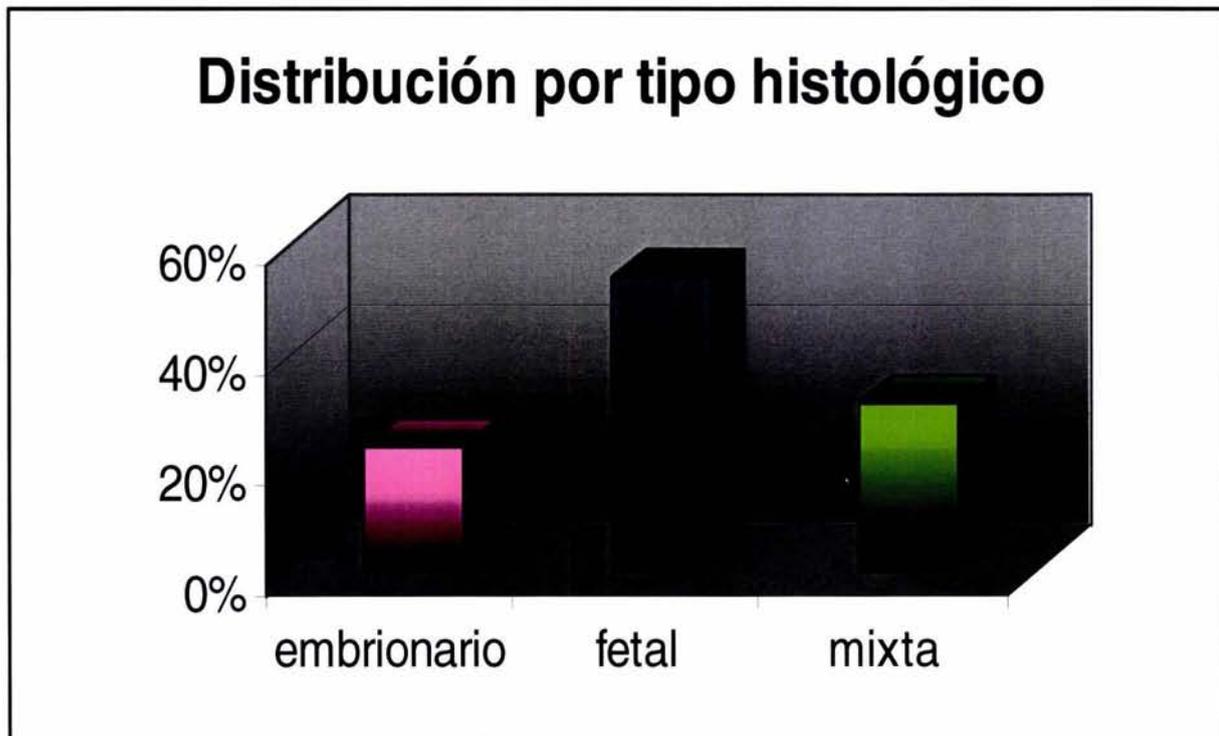


Figura 7

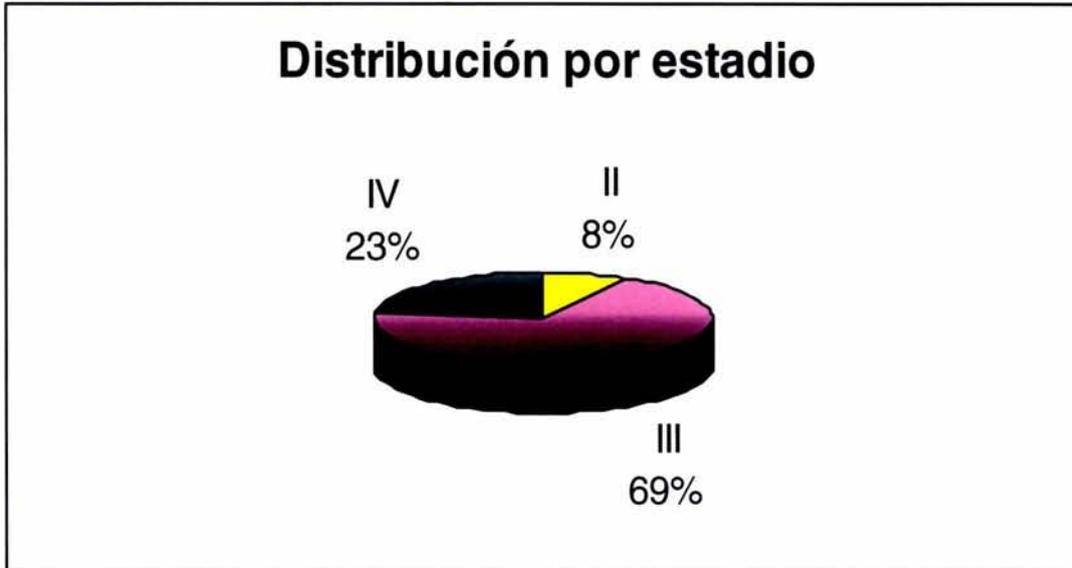


Figura 8



Figura 9

