



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA DE
PACIENTES CON HEPATOBLASTOMA
2005 - 2011

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ANALLI ELIDETH CRUZ CARRASCO

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. MARTA ZAPATA TARRÉS

ASESOR DE TESIS:
DR. MIGUEL ÁNGEL PALOMO COLLI



MÉXICO, D. F. FEBRERO DE 2013





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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

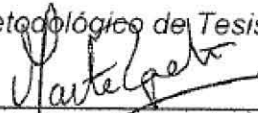
**ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES
CON HEPATOBLASTOMA 2005-2011**

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE SUBESPECIALISTA EN:
ONCOLOGIA PEDIATRICA

Presenta:


Dra. Analli Elideth Cruz Carrasco

Asesor metodológico de Tesis



Dra. Marta Zapata Tarrés
Medico Adscrito Departamento Hemato-Oncología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Asesor- Coordinador de tesis



Dr. Miguel Ángel Palomo Colli
Medico Adscrito Departamento Hemato – Oncología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

*El tiempo al lado de mis pequeños e
incansables héroes, me ha
enseñado...*

*Que no hay batalla perdida, ni
difícil de luchar, a menos que nos
demos por vencidos*

*Que la tristeza no es por la partida
de nuestros seres queridos, sino por
la idea de no vernos nunca más*

*Que siempre puede haber días peores,
pero que son menos cuando hay
una sonrisa en nuestros labios*

*Que el peor de nuestros miedos es
sentir dolor*

*Que nunca es demasiado tarde para
decir "te quiero", ni para pedir
perdón*

*Que el mejor momento para vivir
es hoy...*

Annie



Universidad Nacional Autónoma de México

División de estudios de Postgrado
Facultad de Medicina



Hospital Infantil de México Federico Gómez

Tesis de Postgrado
Para obtener el título de **Oncología Pediátrica**

**ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES
CON HEPATOBLASTOMA 2005-2011**

Presenta:
Dra. Analli E. Cruz Carrasco

Asesor Metodológico: Dra. Marta Zapata Tarrés
Asesor - Coordinador: Dr. Miguel Ángel Palomo Colli

CONTENIDO

	Página
Resumen	6
Marco teórico	
Epidemiología	7
Etiopatogenia	7
Histopatología	9
Manifestaciones clínicas	9
Laboratorio	10
Estudios de Gabinete	11
Evaluación Diagnóstica	12
Estadificación	12
Pronóstico	15
Tratamiento	16
Pregunta de Investigación	18
Hipótesis	18
Objetivo	18
Metodología	18
Resultados	19
Discusión	31
Conclusiones	32
Bibliografía	33

ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON HEPATOBLASTOMA 2005-2011

Cruz Carrasco AE, Palomo-Colli MA, Lezama-Del Valle P, Peña-Del Castillo H, Zapata-Tarrés M.

RESUMEN

El hepatoblastoma (HB) es el tumor hepático mas frecuente en la infancia. En la actualidad se describe que la sobrevivida de estos pacientes supera el 70% y el factor pronóstico principal es etapa clínica al diagnóstico.

OBJETIVO:

Describir las características clínicas y la supervivencia a dos años en una cohorte de pacientes con HB (2005-2011).

METODO:

Estudio retrospectivo de pacientes con HB tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) en el periodo de enero 2005 a enero 2011.

RESULTADOS:

Se incluyeron 61 casos. Identificamos 10 pacientes con antecedente de prematurez y 8 casos con peso bajo al nacer. No existió predominio de género. La edad media al diagnóstico fue de 2.7años (DE +-2.7). Las alteraciones de laboratorio mas frecuentes fueron: trombocitosis (> 500,000 mcl) en 51.8% de los casos, en dos esta fue mayor de 1, 000,000 mm³. Los niveles de alfa-fetoproteína fueron mayores de 100 mg/dl en 94.5% de los casos. El subtipo histológico mas frecuente fue el epitelial (n=36; 59%).

Por etapas la mas frecuente fue la etapa I (42.1%), etapa III (38.6%) y etapa IV (17.5%).

Se dio quimioterapia neoadyuvante en 34 pacientes en un intervalo de 1 a 4 ciclos con moda 4. La quimioterapia adyuvante incluyo de 1 a 12 ciclos siendo la moda de 4. Los esquemas adyuvantes empleados fueron PHIS (23 casos) PLADO (17 casos), ICE (2 casos). Once pacientes no fueron resecables o fallecieron por progresión y 13 pacientes abandonaron tratamiento posterior a la cirugía.

CONCLUSIONES:

A nuestro hospital llegan pacientes con HB con características epidemiológicas similares a las referidas en otras series. Sin embargo, los pacientes que son referidos a esta institución llegan en estadios clínicos avanzados, o previamente manejados en otras instituciones lo cual empobrece su pronóstico de supervivencia a dos años.

ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON HEPATOBLASTOMA

MARCO TEORICO

EPIDEMIOLOGIA

Los tumores hepáticos primarios en los niños son relativamente raros y representan un grupo heterogéneo de neoplasias.

Los tumores hepáticos malignos son más comunes que los benignos en una relación de 2:1; de estos el más frecuente es el hepatoblastoma (HB), que representa alrededor del 90% de los tumores hepáticos malignos en los niños menores de 4 años ⁽³⁾. El carcinoma hepatocelular (CHC), el sarcoma hepático o de vías biliares, y los rhabdomiomas hepáticos son tumores más raros y menos frecuentes en la etapa pediátrica.

Por otro lado, los hemangiomas y hemangioendoteliomas son los tumores no malignos vasculares más comunes en la infancia. Estos pueden variar desde pequeños hallazgos incidentales en exploraciones realizadas por otras razones a lesiones gigantes o multifocales cuyas manifestaciones clínicas pueden incluir insuficiencia cardíaca congestiva, ictericia y coagulopatía por consumo ⁽⁴⁾.

Los tumores hepáticos constituyen cerca del 0.5 a 2% de los tumores malignos en pediatría. En estados Unidos la incidencia es de aproximadamente 1 por cada 1.2 millones de niños por año. En México, los tumores hepáticos ocupan el séptimo lugar de frecuencia en la edad pediátrica.

No se ha demostrado una relación causal con el área geográfica; y se refiere en la literatura un discreto predominio en el sexo masculino en una relación de 1.7:1.

La edad promedio al momento del diagnóstico comprende los primeros 18 meses de vida, aun cuando se han informado casos en las primeras dos semanas de vida. ⁽⁵⁾

La mayoría de las innovaciones en el tratamiento de HB se han hecho en los últimos 5-10 años lo que ha aumentado la supervivencia del 30% al 70%. ⁽⁶⁾

ETIOPATOGENIA

Factores genéticos

La causa permanece desconocida, aunque se ha asociado con algunos síndromes genéticos, como el síndrome de Beckwith-Wiedemann y el síndrome de Hemihipertrofia.

Los niños con síndrome Beckwith-Wiedemann (SBW) o su variante el síndrome de Hemihipertrofia (HH)^(7,8) y el síndrome de Simpson Golabi Behmel (SGBS)⁽⁹⁾; también llamados síndromes de sobrecrecimiento y relacionados a mutaciones a nivel del cromosoma (11p15), tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores embrionarios como el hepatoblastoma; con un riesgo 2,280 veces mayor que para otras neoplasias

embrionarias⁽¹⁾. Por lo que todos los niños con SBW o con HH deben examinarse con regularidad incluyendo un estudio de imagen para detectar lesiones intraabdominales de forma temprana⁽¹¹⁾.

Por otra parte existe una relación del HB con la poliposis adenomatosa familiar (PAF)⁽¹⁰⁾, relacionado a mutaciones en la línea germinal del gen APC (*adenomatous poliposis coli*); los niños de las familias que son portadoras del gen mutado tienen un riesgo relativo 800 veces mayor de desarrollar HB comparado con la población general⁽¹⁾; aunque la PAF también se ha relacionado con otros tumores hepáticos como el hepatocarcinoma, el adenoma hepatocelular y el carcinoma fibrolamelar.

Otros síndromes genéticos que se han relacionado a tumores hepáticos, así como la alteración cromosómica relacionada, se enlistan en la siguiente tabla:

Tabla 1: Síndromes genéticos relacionados con tumores hepáticos

Enfermedad relacionada	Tumor relacionado	Alteración cromosómica
Poliposis familiar	HB y hepatocarcinoma	5q21:22
Síndrome de Beckwith – Wiedemann	HB	11p15.5
Síndrome de Li Fraumeni	HB, sarcoma indiferenciado	17p13
Trisomía 18	HB	
Facomatosis	Hepatocarcinoma, schwannoma	9q34 16p13 11q22 17q11.2
Tirosinemia	Hepatocarcinoma	15q23
Anemia de Fanconi	Hepatocarcinoma	1q24 20q13

Por otro lado, estudios que han llevado a cabo análisis genéticos del HB han reportado anomalías genéticas como las trisomías; de estas anomalías, la que se ha encontrado con mayor frecuencia es la trisomía 20, trisomía 2 y menos común la trisomía 8.^(1,12) La traslocación t(1:4)(q12;q34), se ha descrito en los tumores en estadios avanzados, usualmente relacionados a un pobre pronóstico.⁽⁵²⁾ Y otras anomalías genéticas descritas y que aún se encuentran en estudio son la sobreexpresión de IGF-2, deleciones en el gen de la B-catenina, sobreexpresión de la ciclina D1 y la fibronectina, y la inactivación del p16; que se han relacionado a HB con histología pobremente diferenciada; y que pueden ser objetivo de la terapia blanco^(1,13,53,57).

Factores ambientales

Algunos estudios han mostrado que los recién nacidos pretérmino tienen mayor riesgo de desarrollar HB.^(14, 15, 16) En un estudio realizado por Peggy y cols. Se encontró un riesgo incrementado de 1.8 veces más de padecer hepatoblastoma en los niños que nacieron con bajo peso al nacer, principalmente en los menores de 1500gr; se sabe que existe una relación inversamente proporcional entre el peso al nacer y el riesgo de HB.⁽¹⁷⁾

Por otra parte también se han documentado otros factores perinatales asociados al riesgo de desarrollo de HB: madres muy jóvenes, el tabaquismo materno, obesidad materna durante el embarazo y tratamiento de la infertilidad previo a la concepción⁽¹⁸⁾.

Finalmente también un estudio de casos y controles mostró que la exposición ocupacional materna a metales, productos derivados del petróleo, pinturas y pigmentos y la exposición paterna a metales pesados se relacionan con riesgo para desarrollo de HB ⁽¹⁹⁾.

HISTOPATOLOGIA

Desde el punto de vista histológico, los tumores hepáticos malignos se dividen en: ^(20,21)

1. Hepatoblastoma
 - a. Tipo epitelial (56% de los casos)
 - Patrón embrionario
 - Patrón fetal
 - b. Epitelial mixto y tipo mesenquimatoso
2. Hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular

El patrón fetal se presenta en 31% de los casos y es el que mas semeja al hígado embrionario. Consiste de células pequeñas, uniformes, trabeculadas, redondas o cuboides con abundante citoplasma y membrana citoplasmática distinta. No existen vías portales o vías biliares.

El patrón embrionario existe en 19% de los casos; contiene áreas bien definidas de células epiteliales, fetales, células anguladas laminadas y en racimos irregulares con un alto coeficiente entre el núcleo y el citoplasma. Las células están mal ordenadas y se distribuyen formando pseudorosetas o acinos. Es posible observar focos de hematopoyesis dentro de las áreas embrionarias.

Tres por ciento de los hepatoblastomas contienen células pequeñas indiferenciadas, laminadas con mínimo citoplasma y núcleo ovoide similar al neuroblastoma. Estas células en el HB anaplásico indican mal pronóstico.

El HB epitelial mixto y el mesenquimatoso están compuestos por áreas típicas de células de epitelio fetal y embrionario mezcladas con tejido derivado del mesénquima primitivo.

En general, la histología del HB y el pronóstico tiene estrecha correlación. El componente epitelial del HB es el hecho histológico más importante para el pronóstico. En un estudio realizado por el Children's Cancer Study Group (CCSG) y el Pediatric Oncology Group (POG), se evaluó el valor pronóstico del tipo histológico. Se demostró que los pacientes en quienes el tumor se resecó por completo en la intervención quirúrgica primaria, los que tenían histología fetal pura, tuvieron mejor supervivencia comparados con otros tipos histológicos. Para estadios más avanzados, el valor del tipo histológico es menos claro y se requieren más estudios. ⁽²²⁾

MANIFESTACIONES CLINICAS

El signo mas frecuente es una masa abdominal asintomática de diferentes dimensiones que se palpa en el cuadrante superior derecho, el hígado tiene consistencia aumentada no doloroso y superficie habitualmente firme; se han asociado síntomas, como distensión abdominal, vómito anorexia y reducción de peso, en relación con etapas avanzadas de la enfermedad. ^(1,2, 57)

La ictericia y la osteopenia grave se presentan en 5 a 10% de los pacientes y es una condición de enfermedad avanzada, que manifiesta, al momento del diagnóstico, que entre 20 y 49% de los pacientes tal vez presente metástasis pulmonares, lo cual se relaciona con menor supervivencia a largo plazo y se calcula que esta puede disminuir de 90% a menos del 25% a cinco años. La diseminación es por vía hematológica y afecta pulmón y vena porta; también se ha informado en tumores quimiorresistentes el síndrome de compresión de la médula espinal consecutiva a extensión epidural.^(20,21)

Una presentación clínica menos frecuente en pacientes con HB es la pubertad pseudo-precoz asociada con secreción de gonadotropina coriónica humana B (bHGC).

Tabla 2: Signos y síntomas de presentación en niños con HB

Signo/Síntoma	% Presentación
masa abdominal	80
distensión abdominal	27
Anorexia	20
perdida de peso	19
dolor abdominal	15
Vomito	10
Palidez	7
Ictericia	5
Fiebre	4
Diarrea	2
Constipación	1
pubertad pseudo-precoz	Ocasional (<1%)

*Modificado de Hepatoblastoma en Lanskovsky pp 664

LABORATORIO

Los niños con tumores hepáticos tienen como alteración de laboratorio más frecuente la trombocitosis, con cifras mayores de 500,000/mm³, en un 80% de los casos, la cual parece estar relacionada con aumento de la secreción de trombopoyetina. Aunque recientemente se ha sugerido que la trombocitosis es secundaria a la síntesis intratumoral de interleucina 6. Pueden tener diversos grados de anemia de tipo normocítica normocrómica y puede existir leucocitosis moderada, de acuerdo a la extensión de la enfermedad. Las pruebas de funcionamiento hepático solo se alteran cuando la glándula hepática se encuentra afectada por la tumoración en más de 75% del parénquima, o bien cuando la lesión es central y obstruye la vía biliar, ocasionando ictericia^(1,2).

La valoración de fibrinógeno, el tiempo parcial de tromboplastina y el tiempo de protrombina habitualmente se encuentran normales y, sólo cuando la enfermedad es avanzada pueden encontrarse alterados.

La medición de antígenos de hepatitis B es imprescindible, ya que esta puede ser la génesis de la enfermedad.

La alfafetoproteína (AFP) es el marcador tumoral sérico más sensible e importante en el diagnóstico y evaluación clínica de tumores hepáticos.

La AFP es una glicoproteína cuya síntesis comienza a las cuatro semanas de vida fetal, inicialmente en el saco vitelino e hígado, y posteriormente a las once semanas de a gestación en hígado y tracto gastrointestinal. El máximo de la síntesis de la AFP se alcanza a las 14 semanas de gestación y de ahí comienza a declinar progresivamente. En los RN de término los valores pueden fluctuar entre 10,000 y 100,000 ng/ml; a los 6 meses de vida descienden a aproximadamente 50ng/ml y al año de edad se encuentran entre 3 a 20 ng/ml. La vida media de la AFP en la circulación es de 5 a 7 días.

En los niños con HB la AFP se encuentra elevada al momento del diagnóstico, considerándose como marcador de buen pronóstico cuando se encuentra por arriba de 100mg/dl.

La determinación de la AFP constituye un marcador biológico excelente para la determinación de la actividad tumoral. Seguido de la resección quirúrgica del HB la AFP disminuye de manera exponencial y predecible alcanzando sus valores normales de 4 a 6 semanas. Un aumento consistente en el marcador precede con frecuencia a la recidiva tumoral, aun cuando esta no sea identificable por estudio de imagen.

Van Tornout y cols. En un análisis de los valores iniciales de AFP y su declinación con el tratamiento en pacientes con HB no extirpado inicialmente o con metástasis, concluyeron que no existe relación estrecha entre el nivel inicial de AFP y la supervivencia final, sin embargo la magnitud y rapidez del declive temprano inducido por el tratamiento fue el factor pronostico mas importante en estos pacientes. Este hallazgo permite identificar tempranamente a los pacientes que no responden satisfactoriamente a la QT inicial y por consiguiente candidatos a un asegunda línea de tratamiento ⁽⁵⁴⁾.

El estudio SIOPEL-2 demostró que pacientes con AFP al diagnóstico menor de 100ng/ml era de mal pronóstico y son actualmente considerados de alto riesgo por dicho grupo. La diferencia entre la AFP producida por el HB y la derivada por la regeneración hepática o enfermedad inflamatoria benigna puede determinarse por inmunolectroforesis basada en la afinidad por la lecitina; esta diferencia puede ser a veces de importancia en el diagnóstico diferencial ⁽⁵⁵⁾.

En ocasiones el antígeno carcinoembrionario (ACE) y la fracción beta de gonadotropina coriónica humana (bGCH) pueden incrementarse ante la presencia de un tumor germinal hepático y en algunas ocasiones dar manifestaciones clínicas de precocidad sexual.

ESTUDIOS DE GABINETE

El ultrasonido abdominal es el indicado ante la sospecha de tumores hepáticos, hace posible diferenciar entre un tumor solido o quístico, una lesión única o múltiple, las relaciones con sitios anatómicos, la presencia o ausencia de vascularidad. Las características del hepatoblastoma por ultrasonido son: presencia de tumor único, de ecogenicidad aumentada. La presencia de signos de alto flujo circulatorio dentro del tumor es muy sugestiva de malignidad; sin embargo el valor de este estudio para establecer los limites quirúrgicos es limitado.

La tomografía computada (TC) simple y contrastada se ha convertido en el método estándar en la evaluación de tumores hepáticos, ya que determina la extensión local como metastásica del tumor. En la TC el tumor usualmente aparece como una masa extensa de densidad disminuida comparada con el resto del parénquima normal hepático que realza tras la aplicación del medio de contraste. Este método de estudio también puede proveer información sobre la reseabilidad quirúrgica del tumor, ya que puede delinarse la lesión y distinguirlo de las estructuras adyacentes.

Es de notar que casos de tumores grandes considerados inoperables, investigados por esta técnica se han extirpado satisfactoriamente de forma quirúrgica.

Por otra parte la valoración de la TC de tórax también permite identificar metástasis pulmonares que pueden no identificarse en la radiografía de tórax.

La imagen por resonancia magnética nuclear (RMN) también se ha utilizado con frecuencia en el estudio de los tumores hepáticos, por este método de estudio el HB en secuencia T1 aparece como una masa heterogénea con signos de baja intensidad y en la secuencia T2 como de alta intensidad. La RMN con su capacidad de planos múltiples tiene la ventaja de ser una técnica no invasiva que puede definir mejor que la TAC la extensión del tumor, su vascularidad e incluso la respuesta a la quimioterapia ^(1,2).

EVALUACION DIAGNOSTICA

El diagnóstico definitivo se realiza mediante el estudio histopatológico, de material obtenido a través de biopsia por aspiración con aguja fina o en su caso por biopsia a cielo abierto ya que en la mayoría de los pacientes la posibilidad de resección quirúrgica de primera intención es poco factible ⁽¹⁾.

En un estudio realizado por la SIOP, se ha establecido que el diagnóstico de hepatoblastoma puede realizarse mediante estudios de laboratorio e imagen entre los cuales están los siguientes: AFP elevada, trombocitosis con conteo de plaquetas mayor a 500,000/mm³ y una masa tumoral dependiente de hígado que confiere una probabilidad diagnóstica de más del 90% y sin llegar a la biopsia hepática con lo que es posible iniciar tratamiento neoadyuvante ⁽²³⁾.

ESTADIFICACIÓN

El estadio es uno de los factores pronóstico que más impacta en la supervivencia de los pacientes con diagnósticos de HB, ante lo cual diferentes grupos han propuesto sistemas diferentes, considerando características clínicas y quirúrgicas, por laboratorio e incluso por imagen.

La Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) ha propuesto un sistema de estadificación prequirúrgica denominado PRETEXT, basado en la información radiológica, que utiliza las venas o ductos biliares más importantes para identificar el número de sectores hepáticos envuelto con el tumor. De acuerdo a este sistema el hígado es dividido en cuatro sectores; anterior y posterior, derecho, medial y lateral izquierdo.

Diferentes estadios se asignan teniendo en consideración la extensión del tumor intrahepático y la ausencia o afectación de las venas hepáticas, portal, ganglios linfáticos regionales o metástasis. (Fig. 1)

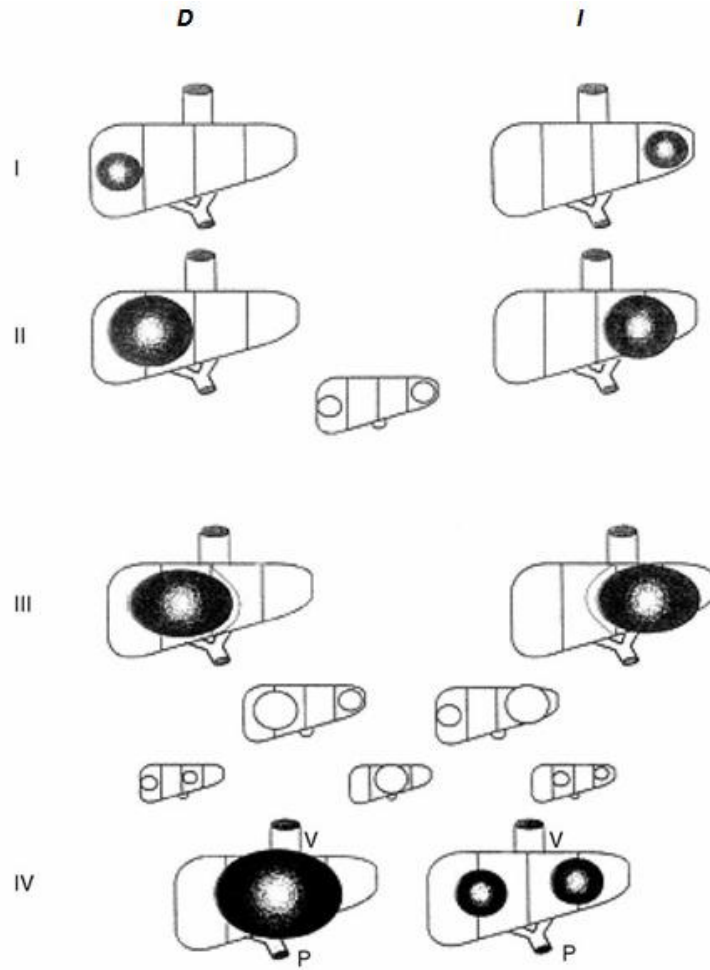


Fig.1: Sistema de Clasificación PRETEXT (PREtreatment EXTent)*

Estadio	Descripción
I	Tres sectores adyacentes libres
II	Dos sectores adyacentes libres
III	Dos sectores no adyacentes libres o un sector libres
	A1 Segmento lateral libre
	A2 Segmento posterior libre
	B1 Segmento medial libre
	B2 Segmento anterior libre
IV	No hay sectores libres

V: extensión a vena cava o a las 3 venas suprahepáticas.

P: extensión a vena porta o ambas ramas

D: derecha I: izquierda

*Perolongo G. Eur J Cancer 2004, 40(3): 411- 421

Por otro lado el POG propone una estadificación de acuerdo al grado de reseabilidad y a la presencia o ausencia de metástasis al diagnóstico.

Tabla 3: Estadificación clínico quirúrgica del Grupo Oncológico Pediátrico (POG)

Estadio	Descripción
Estadio I	<ul style="list-style-type: none"> Tumor completamente resecado Niveles de AFP normales a la cuarta semana posquirúrgica
Estadio IIa	<ul style="list-style-type: none"> Tumor completamente resecado Tumor con histología distinta a la fetal.
Estadio IIb	<ul style="list-style-type: none"> Tumor completamente resecado AFP negativa al momento del diagnóstico
Estadio IIc	<ul style="list-style-type: none"> Tumor completamente resecado o resecado luego de QT o RT o residual microscópico presente
Estadio III	<ul style="list-style-type: none"> Tumor inicialmente irresecable pero confinado a un lóbulo Tumor con residual macroscópico Tumor roto durante la intervención quirúrgica Enfermedad ganglionar presente
Estadio IV	<ul style="list-style-type: none"> Metástasis distantes

La escuela americana estratifica a los pacientes de acuerdo al resultado posquirúrgico, siendo muy similar a la estadificación de otros tumores sólidos. Es este sistema de estadificación que utilizaremos en el análisis de nuestro grupo de estudio.

Tabla 4: Clasificación US INTERGROUP

Estadio	Descripción
I	Resección quirúrgica completa con márgenes libres de tumor
II	Resección quirúrgica macroscópicamente completa pero márgenes con tumor microscópico residual
III	Resección quirúrgica gruesa completa pero con involucro de ganglios o derrame del tumor. Resección quirúrgica incompleta con residual obvio de tumor intrahepático.
IV	Tumor metastásico con o sin resección quirúrgica completa o incompleta del tumor

Este sistema ha servido de propósito en la evaluación de protocolos terapéuticos que requieren intervención quirúrgica inicial antes de comenzar la quimioterapia, sin embargo su valor es limitado en la identificación de pacientes que pueden beneficiarse con el uso de quimioterapia prequirúrgica. ^(24, 25, 26, 27)

Los tumores hepáticos deben diferenciarse no solo de otras entidades malignas sino además de otras patologías benignas, que se mencionan en la siguiente tabla.

Tabla 5: Diagnóstico diferencial del hepatoblastoma:

Malignos	Benignos
Hepatocarcinoma	Hemangioma
Sarcoma mesenquimatoso hepático	Hemangioendotelioma
Angiosarcoma	Angiomiolipoma
Rabdomiosarcomas	Hamartoma
Tumor de senos endodérmicos	Quiste de vías biliares
Leiomioma	Adenoma
	Teratoma
	Tumores miofibroblásticos

PRONOSTICO

El factor pronóstico más importante para la supervivencia de este grupo de pacientes es la resección quirúrgica de primera intención, lo cual se relaciona de modo directo con el estadio. En segundo lugar, la presencia de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico determina que a mayor extensión, menor supervivencia, aunque este factor ha sido modificado por el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante que produce reducciones del tamaño del tumor y de las metástasis de manera muy importante. El tercer factor es la histología, donde la variedad fetal tiene mejor pronóstico que las otras variedades.

Considerando estos puntos mencionados y en base a la estadificación del US Intergroup se reporta una supervivencia a 5 años: estadios I y II tienen una tasa de curación mayor del 90% en comparación con el estadio III que disminuye hasta 60% y 20% en el estadio IV.

Finalmente, la disminución de las concentraciones séricas de AFP después de la quimioterapia neoadyuvante o de la resección tumoral determina menor volumen y potencialmente mejor respuesta al tratamiento con quimioterapia.^(28, 29)

TRATAMIENTO

Quirúrgico.

Históricamente, la extirpación quirúrgica del tumor se consideró el tratamiento curativo y hasta la fecha la resección completa sigue siendo uno de los pilares fundamentales para mejorar la supervivencia a largo plazo; el advenimiento de la quimioterapia eficaz puede permitir la curación en presencia de enfermedad inicialmente no resecable o metastásica.

Actualmente el manejo quirúrgico de primera intención se considera siempre y cuando se tengan las condiciones de seguridad para la resección del tumor; en caso contrario se tomará una biopsia y se iniciará tratamiento con quimioterapia previo a considerar un nuevo evento quirúrgico. ^(30, 31, 32)

El hecho de que un tumor sea resecable es un criterio subjetivo del cirujano, sin embargo se han referido los siguientes criterios como base para determinar la resecabilidad del tumor: tumor muy grande que puede llevar a un sangrado excesivo, compromiso de ambos lóbulos hepáticos, involucro de las venas hepáticas principales o la vena cava inferior (VCI) y la enfermedad multifocal o difusa.

La complicación intraoperatoria más frecuente es la hemorragia. ^(33,34) De hecho, el riesgo de hemorragia aumenta con la hepatectomía extendida o la proximidad del tumor a la vena cava inferior o de los vasos hepáticos.

Las complicaciones posquirúrgicas incluyen absceso subfrénico, fuga de bilis, sangrado u obstrucción del intestino delgado. Seo et al. ⁽³²⁾ reportan menos complicaciones después de la quimioterapia preoperatoria. Otra consideración importante en el aspecto quirúrgico es la capacidad de regeneración hepática, esto es, que es posible la resección de hasta el 85% de volumen total de la glándula hepática sin que esto altere su función, lo que permite en la mayoría de los casos obtener márgenes libres de tumor.

Para los tumores que permanecen irresecables después de la quimioterapia o la recidiva local, el trasplante de hígado puede ser una opción. ^(35,36)

El sitio más común de metástasis para el hepatoblastoma son los pulmones. La resección de la metástasis pulmonar puede resultar en supervivencia a largo plazo y puede considerarse útil en el tratamiento cuando: el tumor primario fue resecado por completo, el desarrollo de las metástasis fue mas de seis meses posterior a la resección del tumor primario y se demostró una buena respuesta a la quimioterapia con una reducción de los niveles de AFP a menos de 25 ng /ml. ^(37, 38)

Quimioterapia.

La utilidad de la quimioterapia en el tratamiento del hepatoblastoma comenzó a surgir en la década de 1970. Se ha implementado para disminuir el volumen del tumor y favorecer la resección con menor riesgo de sangrados masivos e incluso la morbilidad. Antes de la utilización de la quimioterapia preoperatoria, aproximadamente la mitad de los hepatoblastomas recién diagnosticados eran considerados irresecables. ^(32, 33, 34) La quimioterapia ha demostrado ser eficaz en el tratamiento adyuvante como neoadyuvante ^(32, 34)

El estudio más reciente del Intergrupo Pediátrico de estudio del Hepatoblastoma (PHIS)⁽⁵⁶⁾ comparó dos regímenes: el régimen A, cisplatino (CDDP) 90 mg/m² (día 1), vincristina (VCR) 1,5 mg/m² (día 3) y 5-fluorouracilo (5FU) 600 mg/m² (Día 3) y el régimen B, CDDP 90 mg/m² (día 1) y doxorubicina (DOXO) 20

mg/m²/d (días 1-4). Este estudio aleatorizó a 173 pacientes con hepatoblastoma. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) fueron de 57% y 69% en el régimen A y del 69% y 72% en el régimen de B, respectivamente. El tiempo de SLE y SG no fueron significativamente diferentes en los dos brazos, sin embargo, la toxicidad de régimen B fue más grave, resultando en una recomendación del esquema VCR/5FU/CDDP como tratamiento de elección.

Desafortunadamente, tanto la DOXO, como el CDDP se asocian con efectos secundarios potenciales: cardiotoxicidad con la doxorubicina y con el cisplatino nefrotoxicidad y ototoxicidad. Otro estudio más reciente del PHIS, en un intento de reducir la toxicidad, ha propuesto alternar el esquema de CDDP/VCR/5FU con el uso de carboplatino (CBP). Además recomienda el uso de factor estimulante de granulocitos (G-CSF) posterior al ciclo de quimioterapia. Para los pacientes con estadio I, con histología puramente fetal propone solo tratamiento quirúrgico con seguimiento con estudio de imagen y determinación sérica de niveles de AFP.

El estudio de tumores hepáticos HB 89 de la Cooperativa pediátrica Alemana ⁽⁴¹⁾ propuso como esquema de tratamiento: ifosfamida (IFM) 3,5gm/m² durante 72 h (días 1-3), CDDP 20 mg/m²/d durante 5 días (Días 4-9) y DOXO 60 mg/m² durante 48 horas (días 9-10); con el cual reportó una SLE por la etapa de: 100% y 50% para etapas I y II y del 74% y 29% para las etapas III y IV, respectivamente. Para aquellos paciente que no respondieron a este esquema a propuesto un esquema alterno con CBP y etopósido, obteniendo respuesta en poco menos de la mitad de estos pacientes así como respuestas parciales y/o enfermedad estable en aquellos con metástasis pulmonares posterior al control local. ⁽⁴³⁾

Debido a la baja frecuencia de esta enfermedad se dispone de datos limitados sobre la eficacia de nuevos agentes en el tratamiento del hepatoblastoma. Fuchs et al. han informado de respuestas a paclitaxel en modelos de xenoinjerto ⁽⁴⁴⁾, pero no se ha visto respuesta en un ensayo de fase II ⁽⁴⁵⁾. Ocho pacientes con hepatoblastoma fueron tratados en un estudio de fase II con topotecan, refiriendo enfermedad estable. ⁽⁴⁶⁾ El topotecán puede resultar útil en los regímenes de preparación para el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en el tratamiento del hepatoblastoma.

Otros tratamientos.

La quimioembolización arterial transcáteter o quimioembolización arterial hepática consiste en la administración de quimioterapia y agentes oclusivos vasculares a través de un catéter en la arteria que irriga al tumor. Esto ofrece la ventaja de mayor concentración de los fármacos quimioterápicos con menor exposición sistémica. La oclusión de la arteria que irriga el tumor resulta en la isquemia del tumor, esto se basa en que se ha visto que los tumores reciben la mayor parte de su suministro de sangre a través de la arteria hepática, mientras que el suministro de sangre al parénquima hepático normal es proporcionado por la vena porta. ^(48, 49, 50, 51)

Esta modalidad de tratamiento se ha considerado en tumores muy voluminosos para favorecer la resección posterior, sin embargo el beneficio potencial de quimioembolización sobre la quimioterapia sistémica como tratamiento inicial para los tumores irresecables no ha sido determinado.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cual es la sobrevida a 24 meses en niños con Hepatoblastoma en el Hospital Infantil de México Federico Gómez que ingresaron en el periodo de enero 2005-enero 2011?

HIPOTESIS

La sobrevida de los pacientes con hepatoblastoma tratados en el HIMFG durante el periodo de estudio es semejante que lo reportado en la literatura.

OBJETIVOS

- Describir las características clínicas y de laboratorio en una cohorte de pacientes con hepatoblastoma (HB).
- Describir los factores pronósticos relacionados con hepatoblastoma (niveles de alfa-fetoproteína, etapa clínica al diagnóstico).
- Evaluar la sobrevida en pacientes con hepatoblastomas durante el periodo del estudio.

METODOLOGIA

Estudio retrospectivo, retrolectivo, descriptivo de pacientes con HB tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de enero 2005 - enero 2011.

Criterios de inclusión

Pacientes con HB diagnosticados entre 2005 a 2011 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de exclusión

Pacientes con expediente clínico que no contenga la información requerida
Pacientes con diagnóstico no concluyente por patología.

RESULTADOS

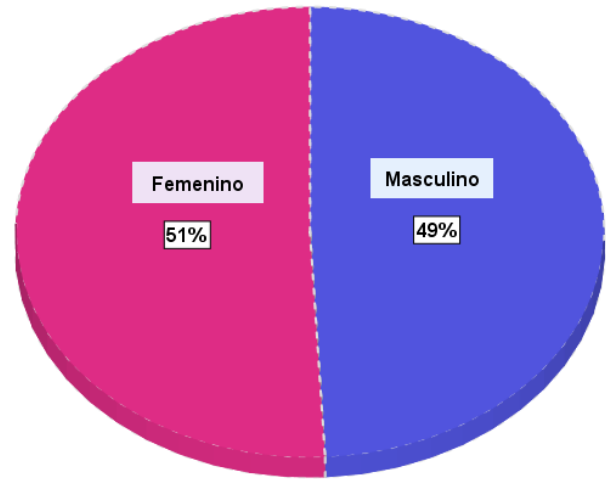
Se incluyeron en el estudio en total 61 casos diagnósticos en el periodo de 2005 a 2011, de los cuales se resumen las características clínicas en la Tabla 6. Cabe aclarar que algunos de los análisis de resultados se ajustaron al total de datos validados dada la pérdida de información en los expedientes clínicos.

Tabla 6: Características clínicas de pacientes con HB (N = 61)

Características Clínica	Valor	Porcentaje (%)
Edad Media (D.E.)	2.7 años (+/-2.7)	
Sexo		
	Femenino	30 49.2
	Masculino	31 50.8
Total	61	
Antecedente de prematuridad		
	SI	10 83.3
	NO	50 16.7
	No especificado	1
Peso al nacimiento		
	Menor 1500gr	2 3.5
	1500 – 2500 gr	6 10.5
	2500 – 3500 gr	45 78.9
	Mayor 3500gr	4 7.0
	No especificado	4
Niveles séricos de AFP al dx		
	Menor 100 ng/ml	3 5.6
	100 – 499 ng/ml	2 3.7
	500 – 999 ng/ml	1 1.9
	Mayor 1000 ng/ml	48 88.9
	No especificado	7
Cuenta plaquetaria al diagnóstico		
	Menor 500,000/mm ³	25 48
	500,000 – 1,000,000/mm ³	25 48
	Mayor 1,000,000/mm ³	2 3.8
	No especificado	9
Histología		
	Epitelial	36 59
	Embrionario	6 9.8
	Mixto	19 31.1
Total	61	
Metástasis		
	Si	10 16.4
	No	51 83.6
Total	61	
Sitio de Metástasis		
	Pulmón	9 14.6
	Intracardiaco	1 1.6
	Sin metástasis	51 83.6
Total	61	
Estadio (US Intergroup)		
	I	24 42.1
	II	1 1.8
	III	22 38.6
	IV	10 17.5
Total	57	

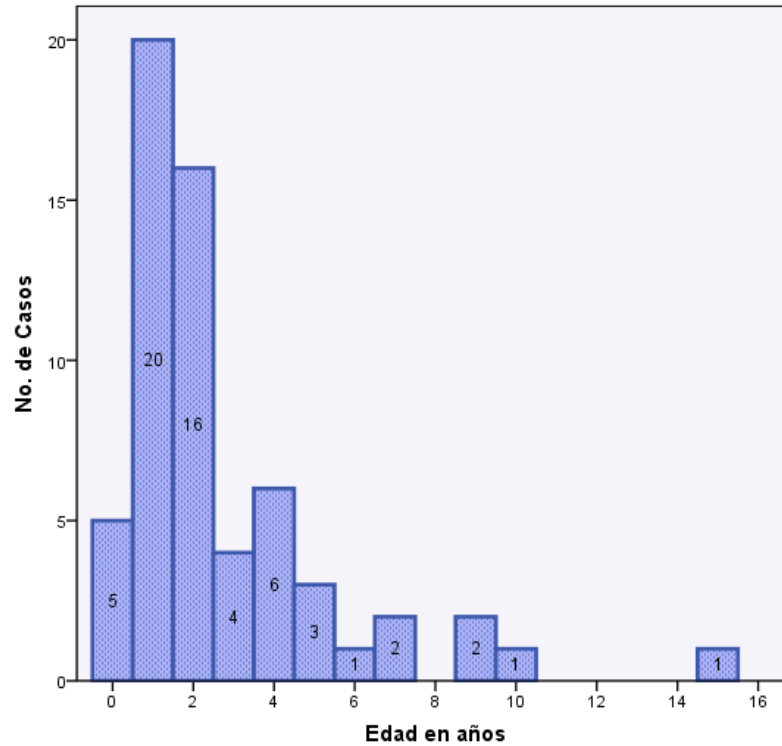
Del grupo estudiado se encontró que la distribución entre géneros no establece predominio por sexo, ver grafica 1.

Grafica 1. Porcentaje de pacientes con HB de acuerdo a género.



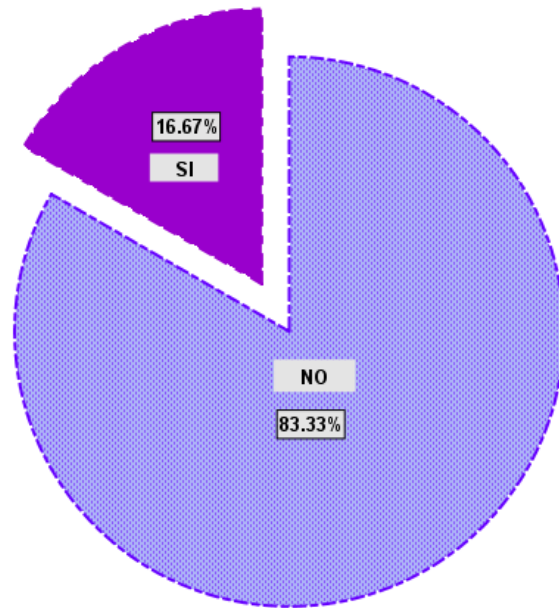
En cuanto a la edad al diagnóstico, el 90% de los casos de diagnóstico en los primeros 5 años de edad, con un promedio de 2.7 años, sin embargo, considerando la distribución de la edad al diagnóstico se observó un pico de edad entre el primer y segundo año de vida, ver grafica 2. El rango de edad de presentación fue muy amplio de los 0 a 15 años de edad.

Gráfica 2. Distribución de frecuencia de acuerdo a la edad al diagnóstico

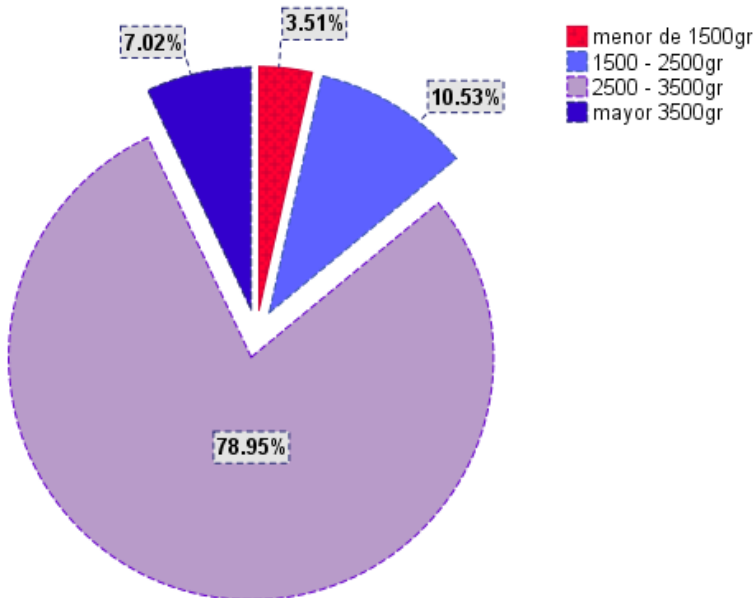


Gráfica 3. Gráfica de porcentaje según antecedente de prematuridad en pacientes con HB.

En lo relacionados a algunos de los factores de riesgo relacionados con este tumor se analizaron el antecedente de prematuridad así como el peso al nacimiento. Analizando estos datos contamos con el dato en 60 de los pacientes y en base a lo cual se realizó el análisis de este factor presente en el 16.4% de los casos.



Gráfica 4. Porcentaje de pacientes con HB de acuerdo a su peso al nacimiento.

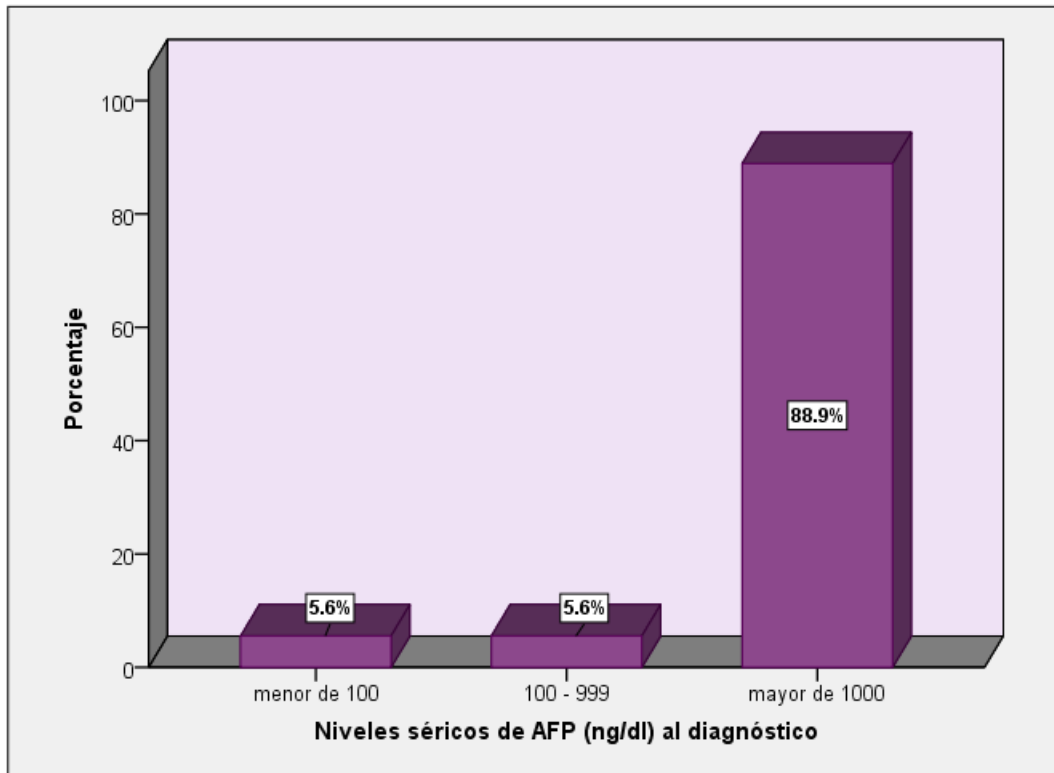


En lo referente al peso al nacimiento se agruparon a los pacientes en 4 subgrupos, los cuales se muestran en la gráfica 4, encontrando que la mayoría de los casos corresponden a pacientes con peso adecuado a la edad gestacional, 73.8% y que el grupo con peso menor de 1500gr correspondió solo al 3.3% de los casos.

Con relación a algunas de las características por laboratorio de los pacientes al momento del diagnóstico y que se han referido de utilidad en la valoración inicial de estos pacientes, se realizó el análisis de los valores de alfa – fetoproteína (AFP) al diagnóstico así como la cuenta plaquetaria.

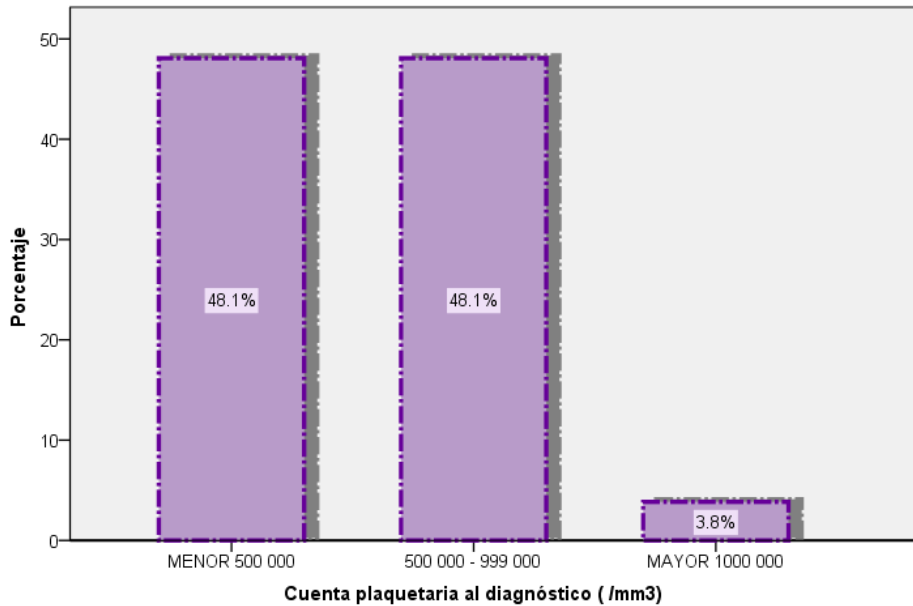
En relación al análisis de los niveles séricos de AFP, se establecieron 3 grupos de acuerdo a la determinación sérica de este marcador tumoral al momento del diagnóstico, de los cuales se encontró que el 78% de los pacientes a su diagnóstico se encontraba con niveles séricos mayores de 1000ng/dl. La relevancia de establecer estos grupos se analizará en más adelante en este trabajo en relación a la supervivencia de esta cohorte de pacientes.

Gráfica 5. Distribución en porcentaje de acuerdo a la determinación de niveles séricos de AFP al diagnóstico en pacientes con HB.



Otro de los datos de laboratorio relacionados al HB es la cuenta plaquetaria; en este estudio se realizaron tres subgrupos para facilitar su análisis estadístico y comparativo, cabe aclarar que no se encontró este dato en 9 de los pacientes los cuales fueron excluidos del análisis. En base a los datos obtenidos encontramos que el 44.3% de los pacientes cursa con trombocitosis al momento del diagnóstico.

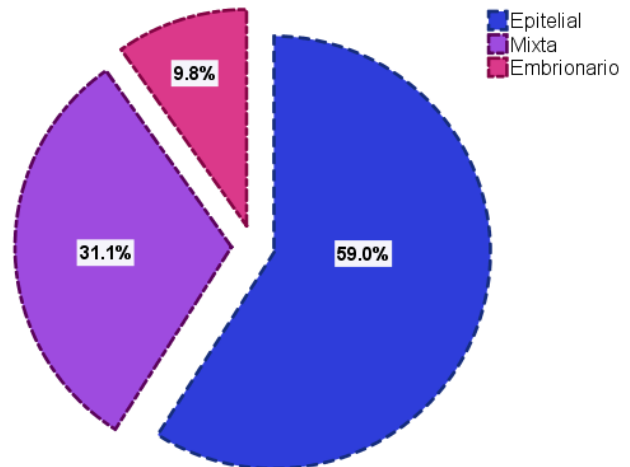
Grafica 6. Grafica de porcentaje de acuerdo a la cuenta plaquetaria al diagnóstico en pacientes con HB



En lo relacionado a las características del tumor, se analizaron: las características histológicas, la presencia de metástasis al diagnóstico y sitio más frecuente, y el estadio clínico de acuerdo a la clasificación del US Intergroup.

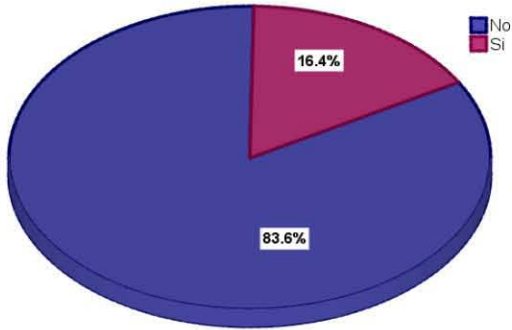
Gráfica 7. Distribución en porcentaje de acuerdo al patrón histológico de los pacientes con HB

De estas características el patrón histológico más frecuente que fue el tipo epitelial (59%), seguido del patrón mixto (epitelial fetal/ embrionario) y finalmente el embrionario (ver grafico 7)

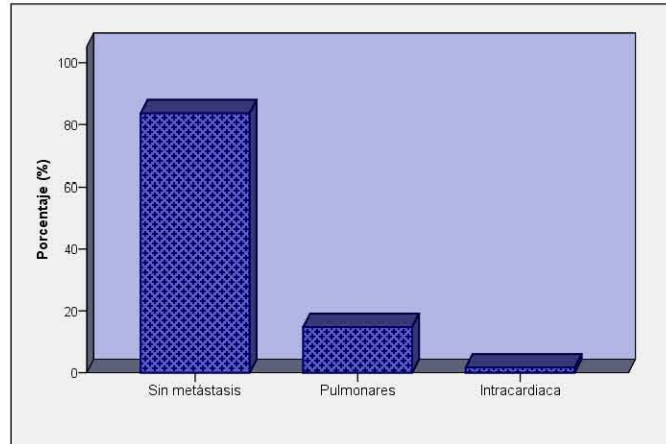


Con relación a la presencia de metástasis al diagnóstico, estuvieron presentes en el 16.4% de los casos, (gráfica 8) y en los casos de presentación, el sitio más frecuente fue a nivel pulmonar (grafica 9), dato que se relaciona con la misma frecuencia de estadio clínico IV, siendo el sitio de metástasis más frecuente a nivel pulmonar. Finalmente con respecto a las características propias del tumor, como se muestra en la grafica 10, del grupo de pacientes con HB la etapa clínica más frecuente fue el estadio I (39%), y en segundo lugar el estadio III (36%).

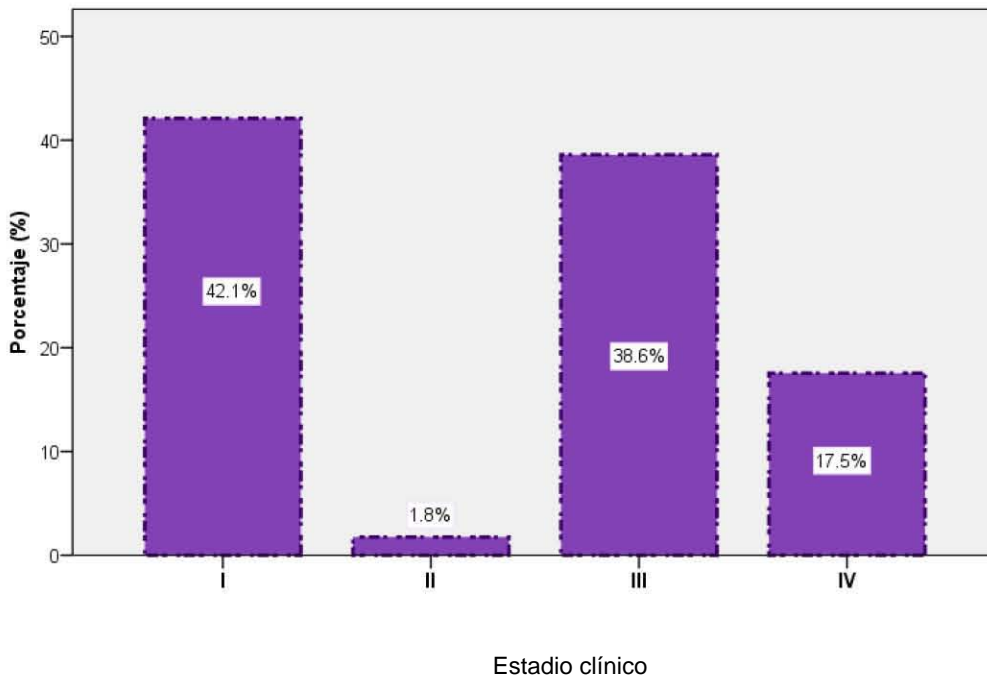
Grafica 8. Distribución en porcentaje de pacientes con HB de acuerdo a la presencia de metástasis al diagnóstico.



Grafica 9. Sitio de metástasis al diagnóstico en pacientes con HB, distribución de acuerdo a porcentaje



Grafica 10. Porcentaje de pacientes con HB en base al estadio clínico de acuerdo al sistema del US Intergroup



En lo referente al tratamiento de estos pacientes, se analizaron los datos con respecto al manejo neoadyuvante (pre-quirúrgico) y adyuvante (posquirúrgico). Cabe comentar que en un caso no se dispone de los datos ya que el paciente abandono tratamiento posterior a su diagnóstico.

De los datos obtenidos encontramos que el 44% de los pacientes no recibió ningún tipo de tratamiento neoadyuvante. De los pacientes que recibieron tratamiento prequirúrgico el 27.9% recibió en total 4 ciclos, siendo el esquema PHIS (VCR/5FU/ CDDP) el más utilizado (26.2), el segundo esquema de quimioterapia neoadyuvante más utilizado fue PLADO (CDDP/ADR) en el 13.1% de los casos. El resto de los esquemas mencionados, incluyen segundas líneas de tratamiento, y corresponden al restante 16.2% de los casos tratados de forma prequirúrgica.

Tabla 7. Esquemas de quimioterapia neoadyuvante aplicados.

	N	%	Porcentaje válido
Ninguno	27	44.3	44.3
PHIS	16	26.2	26.2
PLADO	8	13.1	13.1
PHIS+PLADO	5	8.2	8.2
ICE	1	1.6	1.6
VAC+PHIS	1	1.6	1.6
PHIS/PLADO/DOXO+ IRINO	1	1.6	1.6
CDDP/PLADO/DOXO/VCR/ VCR+ IRINO	1	1.6	1.6
CDDP/ADR/VCR	1	1.6	1.6
Total	61	100.0	100.0

PHIS: VCR/5FU/CDDP; PLADO: CDDP/DOXO; ICE: IFM/CBP/VP16; VAC: VCR/Actinomicina D/CFM; VCR: vincristina, 5FU: 5 fluouracilo, CDDP: cisplatino, DOXO: doxorubicina, IFM: ifosfamida, CBP: carboplatino, VP16: etopósido, IRINO: irinotecan

Tabla 8. Numero de ciclos de quimioterapia neoadyuvante aplicados

	N	%	Porcentaje válido
0	27	44.3	44.3
2	2	3.3	3.3
3	6	9.8	9.8
4	17	27.9	27.9
5	5	8.2	8.2
6	2	3.3	3.3
9	1	1.6	1.6
14	1	1.6	1.6
Total	61	100.0	100.0

Con respecto al manejo postquirúrgico, en el 18% de los casos se aplicaron hasta 4 ciclos de quimioterapia, siendo los esquemas de quimioterapia más utilizados: PHIS (34.4%) y PLADO (21.3%), en 5 de los casos (8.2) se requirió cambio de esquema durante de tratamiento y el 3.2% de los casos se requirió una segunda línea de tratamiento (ICE). Aunque, como ya se refirió, la mediana de tratamiento fueron 4 ciclos; se encontró un caso en que el tratamiento requirió de hasta 12 ciclos de quimioterapia posquirúrgica.

Cabe aclarar que de los casos en que administró quimioterapia posquirúrgica corresponden a aquellos con abandono de tratamiento y defunciones por complicaciones posterior a la cirugía, que corresponde a otro tema de trabajo.

Tabla 9. Esquemas de quimioterapia adyuvante aplicados

		N	%	Porcentaje válido
	Ninguno	20	32.8	33.3
	PHIS	21	34.4	35.0
	PLADO	13	21.3	21.7
	ICE	1	1.6	1.7
	PHIS+PLADO	4	6.6	6.7
	PLADO+ICE	1	1.6	1.7
	Total	60	98.4	100.0
Perdidos		1	1.6	
Total		61	100.0	

PHIS: VCR/5FU/CDDP; PLADO: CDDP/DOXO; ICE: IFM/CBP/VP16; VCR: vincristina, 5FU: 5 fluoracilo, CDDP: cisplatino, ADR: doxorubicina, IFM: ifosfamida, CBP: carboplatino, VP16: etopósido.

Tabla 10. Número de ciclos de quimioterapia adyuvante aplicados.

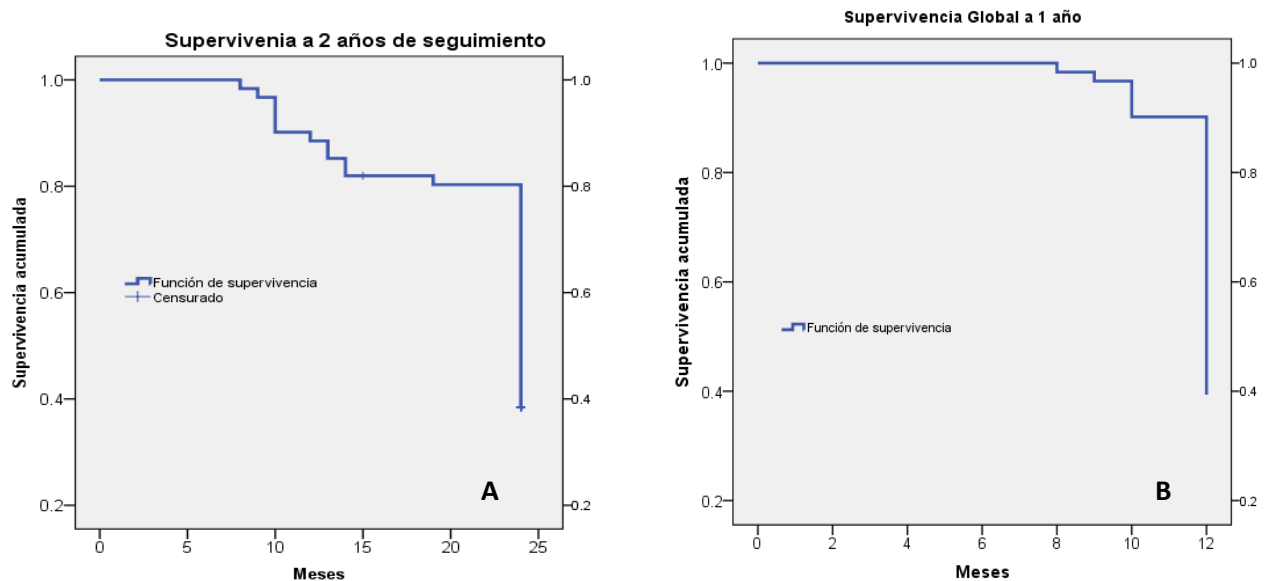
		N	%	Porcentaje válido
	0	19	31.1	31.7
	1	3	4.9	5.0
	2	8	13.1	13.3
	3	9	14.8	15.0
	4	11	18.0	18.3
	5	1	1.6	1.7
	6	5	8.2	8.3
	7	1	1.6	1.7
	8	1	1.6	1.7
	9	1	1.6	1.7
	12	1	1.6	1.7
	Total	60	98.4	100.0
Perdidos		1	1.6	
Total		61	100.0	

Finalmente para revisar los resultados de la supervivencia de esta cohorte de pacientes, se considero realizar el corte del estudio a uno y dos años, ya que este estudio incluyo paciente de diagnóstico reciente que aún no cuentan con el tiempo de seguimiento requerido para un análisis de supervivencia mayor. En base a esto se muestra el análisis de resultados en base a la supervivencia global y posteriormente como se desglosarán los resultados resumidos en la tabla 11.

En la supervivencia global se incluye el total de los 61 casos, encontrando de acuerdo al tiempo de seguimiento lo siguiente:

Tabla 11: Supervivencia global

Tiempo de seguimiento	(%)
12 meses	90
24 meses	81
60 meses	30

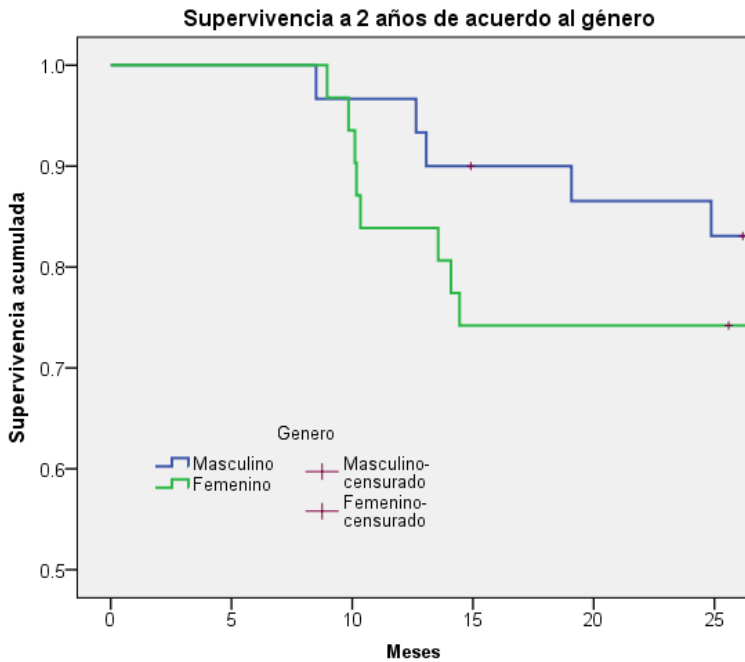


Gráfica 11. Tablas de Kaplan-Meier en el análisis de la supervivencia a 24 meses (A) y 12 meses (B) de los pacientes con HB.

Finalmente como parte de este estudio se realizó un análisis de la sobrevida en relación con algunas de las características clínicas, los hallazgos de laboratorio y las características del tumor, las cuales se resumen en la tabla 12 y las cuales se desglosaran en las graficas siguientes; como se mencionó previamente el análisis de datos se realizó con un corte de tiempo a 12 y 24 meses.

Tabla 12: Supervivencia relacionada a características clínicas específicas en pacientes con HB

Características clínicas		No. casos	Sobrevida	
			1 año	2 años
Género				
	Femenino	31	84	74
	Masculino	30	97	86
	P		0.017	0.002
Prematurez				
	Si	10	80	70
	No	50	92	82
	P		0.874	0.757
Peso al nacimiento				
	Menor 1500gr	2	50	50
	1500 – 2500 gr	6	100	84
	2500 – 3500 gr	45	91	83
	Mayor 3500gr	4	75	75
	P		0.363	0.408
Niveles de AFP al diagnóstico				
	Menor 100 ng/ml	3	66	66
	100 – 499 ng/ml	2	100	50
	500 – 999 ng/ml	1	100	100
	Mayor 1000 ng/ml	48	90	81
	P		0.029	0.070
Histología				
	Epitelial	36	88	84
	Embrionario	6	100	84
	Mixto	19	89	74
	P		0.281	0.515
Estadio				
	I	24	87	88
	II	1	100	100
	III	22	95	79
	IV	10	80	60
	P		4.58	1.164



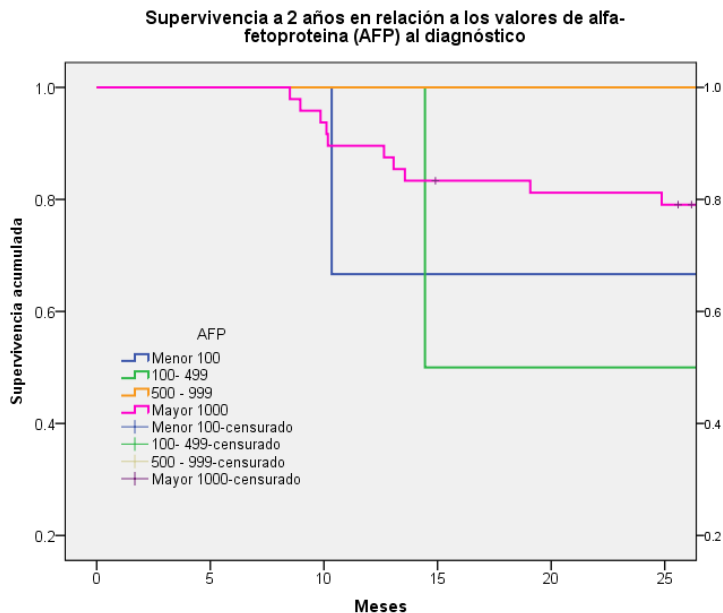
Con relación a las características de los pacientes se encontró que la sobrevivida a 2 años en niñas es del 74% mientras que en los niños es del 86% con lo que se establece una diferencia significativa entre género.

En relación al antecedente de prematuridad se encontró que los pacientes prematuros alcanzan una sobrevivida a 2 años del 70% mientras que aquellos nacidos a término la sobrevivida aumenta hasta el 82%, sin tener significancia clínica

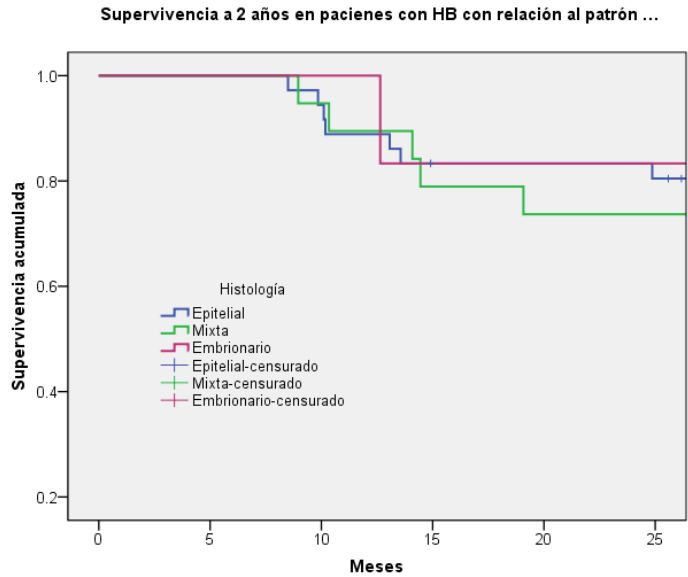
a este corte de seguimiento.

Por otro lado en lo relativo a peso al nacimiento se encontró en los pacientes con bajo peso al nacer una sobrevivida a dos años del 50%, mientras que en los pacientes con peso adecuado a la edad gestacional esta alcanza un 84% ($p= 0.40$).

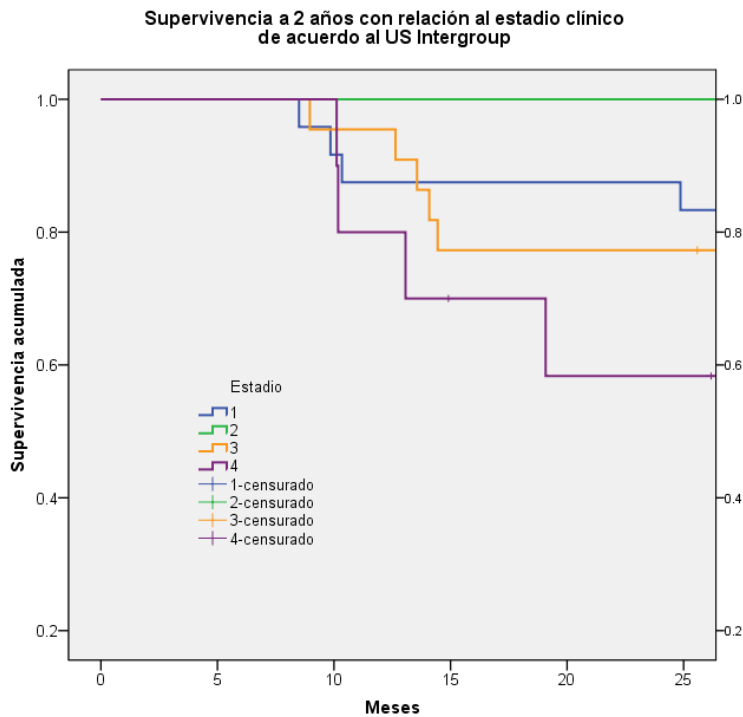
Con respecto a las características por laboratorio relacionadas al HB, encontramos que la supervivencia de los pacientes con niveles séricos de AFP menores de 100ng/dl es del 66% mientras que con niveles séricos mayores de 500ng/dl mejora hasta el 100% siendo clínicamente significativo ($p= 0.70$), relación que se observa incluso desde los primeros 12 meses de seguimiento. Llama la atención que los paciente con niveles intermedios de AFP (100-499ng/dl) a los dos años marcan una menor sobrevivida de la esperada.



Con respecto a algunas de las características del tumor se encontró que el patrón epitelial y el embrionario tuvieron una supervivencia similar a 2 años (84%), sin una diferencia significativa con respecto al patrón mixto ($p= 0.51$). Al año de seguimiento sin embargo si se observa una diferencia a favor del patrón embrionario con una supervivencia del 100%



Y en lo que respecta al estadio clínico, como se comento al inicio de los resultados la etapa clínica I fue la más frecuente con una sobrevivida a dos años del 88%. La principal diferencia en el seguimiento de los casos se encuentran en la etapa clínica III en donde se reporta una sobrevivida a un año del 95% cayendo hasta el 79% en el análisis a 2 años.



El estadio IV tiene la menor supervivencia tanto a 1 como a 2 años, del 80% y 60% respectivamente, sin que en análisis comparativo muestre diferente diferencia significativa ($p= 1.16$)

Por último, encontramos durante el seguimiento de los pacientes, que los casos evaluados el 21.3% abandonaron tratamiento o dejaron de asistir a su seguimiento. Mientras que las defunciones fueron el 18% de los casos. Actualmente nuestra población en seguimiento (37/61 casos) representa el 60.7%.

DISCUSIÓN

En los que respecta a los pacientes con HB en nuestro hospital se encontró que a diferencia de lo que se reporta en la literatura no hay una diferencia de presentación entre géneros. La edad al diagnóstico más frecuente es en menores de 5 años, como se ha reportado en otras bibliografías internacionales, aunque llama la atención la presentación de casos atípicos, en nuestra serie un femenino de 15 años de edad.

En relación a algunos de los factores de riesgo relacionados, nosotros no encontramos una relación directa entre el antecedente de prematuridad y el desarrollo de hepatoblastoma. Sin embargo, en relación al pronóstico, si se observó que a los pacientes con antecedente de prematuridad mueren antes que los pacientes referidos a término. En cuanto a lo que se refiere al peso al nacimiento, la mayor parte de nuestros pacientes se encontraron en el intervalo de peso adecuado para la edad gestacional. Aunque si se encontró una menor supervivencia en el grupo de pacientes con peso menor a 1500gr. Cabe la consideración que los pacientes con bajo peso al nacimiento en esta serie se relacionaron además al antecedente de prematuridad. Es decir, que como se ha referido en la literatura los pacientes con HB prematuros y peso menor de 1500gr tienen peor pronóstico en general.

Con relación a las características del tumor, como se ha hecho alusión previamente, hay una distribución similar entre los patrones histológicos, por lo que en esta serie no se puede determinar este factor como pronóstico en la respuesta al tratamiento. En relación al estadio clínico encontramos que los estadios I y III fueron los más frecuentes con una distribución similar, a considerar de este punto hay que decir que al ingreso de los pacientes con una masa abdominal dentro del abordaje de estudio y tratamiento es la realización de biopsia vs resección del tumor, lo que puede establecer diferencias significativas, considerando que tumores de gran tamaño pueden estadificarse como estadio I, cuando la resección del tumor es completa en el evento quirúrgico diagnóstico, hecho que modifica la estrategia de quimioterapia e incluso su pronóstico. Otro factor que podría ser otro tema de estudio, sería valorar el tamaño de tumor al diagnóstico, así como la resecabilidad de primera intención.

En relación a la presencia de metástasis, el sitio más frecuentemente identificado fue a nivel pulmonar, siendo además el segundo sitio más frecuente de recaída.

Finalmente con lo que respecta al tratamiento, se tiene un protocolo bien definido en cuando a la elección de esquema de quimioterapia inicial PHIS vs PLADO. La respuesta clínica hasta el momento no está alejada de lo que se reporta en la literatura. Sin embargo, hay que observar que algunos casos encontrados en esta serie, que incluyen a los pacientes con recaída y aquellos previamente manejados en otra institución requirieron más de una línea de tratamiento y un mayor número de ciclos de quimioterapia, lo que se refleja de forma adversa en nuestros resultados.

Otro punto a analizar con relación a la supervivencia, son los pacientes que abandonan el tratamiento o que dejan de asistir al seguimiento una vez enviados a vigilancia, estadísticamente se reportan como pérdidas.

CONCLUSIONES

A nuestro hospital llegan pacientes con HB con características epidemiológicas similares a las referidas en otras series. Sin embargo, dentro de la revisión de los casos, encontramos que algunos de los factores que se consideran pronósticos en la respuesta al tratamiento no tuvieron un impacto significativo en esta serie. Por otro lado también nos parece importante resaltar que los pacientes que son referidos a esta institución llegan en estadios clínicos avanzados. Existe un grupo de pacientes previamente manejados en otras instituciones lo cual empobrece su pronóstico de supervivencia ya que generalmente son casos que en otros hospitales se consideraron fuera de tratamiento oncológico.

BIBLIOGRAFIA

1. Pizzo P, Poplack d; Principles and Practice of Pediatric Oncology; 5ta. Ed; Philadelphia; Lippincott – Williams & Wilkins; 2006: 887 - 904
2. Lanzkowsky P; Manual of Pediatric Hematology and Oncology; 5ta. Ed; Elsevier; 2011; 796 - 805
3. Darbai A, Sabin KM, Shapiro CN, et al. Epidemiology of primary hepatic malignancies in US children. *Hepatology*, 2003; 38(3); 560- 566
4. Lopez-Terrada DL, Finegold MJ. Liver tumors. In: Walker AW, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 5th ed. St. Louis, MO: C.V. Mosby; 2008:911-926.)
5. Exelby PR, Filler RM, Grosfeld JL. Liver tumor in children in the particular reference to hepatoblastoma and hepaocelular carcinoma: American Academy of Pediatrics Surgical
6. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80:827-841.)
7. Sotelo- Avila C, Gonzalez-Crussi F, Fowler JW: Complete and incomplete forms of Beckwith Wiedemann síndrome: their oncogenic potencial. *J Pediatr* 1980; 96(1): 47-50
8. Hoyme HE, Seaver LH, Jones KL, et. al: Isolated Hemihyperplasia: report of a prospective multicenter study of incidence of neoplasia and review. *Am J med Genet* 1998 79(4): 274-278)
9. Buonuomo PS, RuggieroA, Vasta I, et. al: Second case of hepatoblastoma in a Young patient with Simpson-Golabi-Behmel síndrome. *Pediatr hematol oncol* 2005; 22 (7): 623-628)
10. Hirschman BA, Pollock BH, Tomlinson GE; The spectrum of APC mutations in children with hepatoblastoma from familial adenomatous polyposis kindreds. *J pediatr* 2005 147 (2): 263-266)
11. DeBaun MR, Tucekr MA; Risk of cáncer during the first four year of the life in children from Beckwith – Wiedemann Syndrome Registry. *J Pediatr* 1998; 132; 398-400.
12. Ma SK, et al. Cytogenetic characterization of childhood hepatoblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2000; 119: 32-36
13. Park WS, Oh RR, Park JY et al. Nuclear localization of beta-catenin is an important prognostic factor in hepatoblastoma. *J Pathol* 2001;193:483–490.
14. Tanimura M, Matsui I, Abe J, et.al; Increased risk of hepatoblastoma among immature children with lower a birth weighth. *Cancer Res* 1998; 58: 3032-3035)
15. Maruyama K, Ikeda H, Koizumi T. Prenatal and postnatal histories of very low birth weight infants who develop hepatoblastoma. *Pediatrics International* 1999;41(1):82-89.)
16. Masako I animimi,1 Ichiro Matsui,et.al; Increased Risk of Hepatoblastoma among Immature Children with a Lower Birth Weight; *CANCER RESEARCH* 58. 3032-3035. July 15. 1998)
17. Peggy Reynolds, Kevin Y. Urayama, et.al; Birth Characteristics and Hepatoblastoma Risk in Young Children; *Cancer* 2004;100:1070–6.).
18. Colleen C. McLaughlin^{1,2}, Mark S. Baptiste, et.al; Maternal and Infant Birth Characteristics and Hepatoblastoma; *Am J Epidemiol* 2006;163:818–828)
19. Buckley JD, Sather H, Ruccione K, Rogers PCJ, Haas JE, Henderson BE *et al*. A case-control study of risk factors for hepatoblastoma. *Cancer* 1989;64:1169-1176. 24.- Ishak KG, Glunz)
20. Lack E, Neave C, Vawter G; Hepatoblastoma: A clinical and pathologic study of 54 cases. *Am J surg Path* 982; 6: 693-705
21. Vos A. Primary liver tumors in children. *Eur J Surg Oncol* 1995, 21: 102- 105)
22. Ruano Aguilar José M. *Oncología Medico-Quirúrgica Pediátrica*. Mc Graw Hill 2001; 213-228)
23. Derek J. Roebuck & Daniel Aronson & Philippe Clapuyt et.al; 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group; *Pediatr Radiol* (2007) 37:123–132)

24. Ortega JA, Kralio MD, Haas JE, et.al; Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: a report from Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 1993; 9(12): 2167 -2176
25. Douglass EC, Reynolds M, Finegold M, et.al.; Cisplatin, vincristine and fluorouracil therapy for hepatoblastoma: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993; 11(1): 96-99
26. Ortega JA; Douglass EC, Feusner JH, et.al.; Randomized comparison of cisplatin, vincristine, fluorouracil and cisplatin continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000; 18(14): 2665 -2675
27. Douglass E, Ortega J, Feusner J et. al; Hepatocellular carcinoma (HCA) in children and adolescents: results from the Pediatric Intergroup Hepatoma Study (CCG 881/ POG 8945); *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*; 1994; 13: A 1439, 420.)
28. Haberle B, Bode U, Von Schwinitz D; Differentiated treatment protocols for high and estándar risk hepatoblastoma and interim report of German Liver Tumor Study HB99. *Clin Pediatr* 2003; 215(3): 159-165
29. Van der Tournout JM, Buckley JD, Quinn JJ et al. Timing and magnitude of decline in alpha-fetoprotein levels in treated children with unresectable or metastatic hepatoblastoma are predictors of outcome: A report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1190-1197)
30. Andrassy RJ, Brennan LP, Siegel MM et al. Preoperative chemotherapy for hepatoblastoma in children: report of six cases. *J Pediatr Surg* 1980; 15:517-522.
31. Pierro A, Langevin AM, Filler RM et al. Preoperative chemotherapy in "unresectable" hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 1989; 24:24-28.
32. Seo T, Ando H, Watanabe Y et al. Treatment of hepatoblastoma: less extensive hepatectomy after effective preoperative chemotherapy with cisplatin and Adriamycin. *Surgery* 1998; 123:407-414].
33. 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* 1975; 10:329-337]
34. Stringer MD, Hennayake S, Howard ER et al. Improved outcome for children with hepatoblastoma. *Br J Surg* 1995; 82:386-391.
35. Reyes JD, Carr B, Dvorchik I et al. Liver transplantation and chemotherapy for hepatoblastoma and hepatocellular cancer in childhood and adolescence. *J Pediatr* 2000; 136:795-804.
36. Superina R, Bilik R. Results of liver transplantation in children with unresectable liver tumors. *J Pediatr Surg* 1996; 31:835-839 51].
37. Feusner JH, Krailo MD, Haas JE et al. Treatment of pulmonary metastases of initial stage 1 hepatoblastoma in childhood. Report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 1993; 71:859-864.
38. Black CT, Luck SR, Musemeche CA et al. Aggressive excision of pulmonary metastases is warranted in the management of childhood hepatic tumors. *J Pediatr Surg* 1991; 26:1082-1086
39. Ortega JA, Krailo MD, Haas JE et al. Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1991;9:2167-2176.
40. Douglass EC, Reynolds M, Finegold M et al. Cisplatin, vincristine, and fluorouracil therapy for hepatoblastoma: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1993;11:96-99.,
41. Von Schweinitz D, Byrd DJ, Hecker H et al. Efficiency and toxicity of ifosfamide, cisplatin and doxorubicin in the treatment of childhood hepatoblastoma. Study Committee of the Cooperative Paediatric Liver Tumour Study HB89 of the German Society for Paediatric Oncology and Haematology. *Eur J Cancer* 1997;33:1243-1249.,
42. Ninane J, Perilongo G, Stalens JP et al. Effectiveness and toxicity of cisplatin and doxorubicin (PLADO) in childhood hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: a SIOP Pilot Study. *Med Pediatr Oncol* 1991;19:199-203.

43. Fuchs J, Bode U, von Schweinitz D et al. Analysis of treatment efficiency of carboplatin and etoposide in combination with radical surgery in advanced and recurrent childhood hepatoblastoma: a report of the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB89 and HB94. *Klin Padiatr* 1999;211:305-309 .
44. Fuchs J, Habild G, Leuschner I et al. Paclitaxel: an effective antineoplastic agent in the treatment of xenotransplanted hepatoblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:209-215.
45. Harris MB, Hurwitz C, Sullivan JG et al. Taxol in pediatric solid tumors: a Pediatric Oncology Group (POG) phase II study. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1999;18:2170a.
46. Nitschke R, Parkhurst J, Sullivan J et al. Topotecan in pediatric patients with recurrent and progressive solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20:315-318.
47. Hara J, Osugi Y, Ohta H et al. Double-conditioning regimens consisting of thiotepa, melphalan and busulfan with stem cell rescue for the treatment of pediatric solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:7-12.
48. Oue T, Fukuzawa M, Kusafuka T et al. Transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 2000;33:1771-1775.
49. Malogolowkin MH, Stanley P, Steele DA et al. Feasibility and toxicity of chemoembolization for children with liver tumors. *J Clin Oncol* 2000;18:1279-1284.
50. Sue K, Ikeda K, Nakagawara A et al. Intrahepatic arterial injections of cisplatin-phosphatidylcholine-Lipiodol suspension in two unresectable hepatoblastoma cases. *Med Pediatr Oncol* 1989;17:496-500.
51. Han YM, Park HH, Lee JM et al. Effectiveness of preoperative transarterial chemoembolization in presumed inoperable hepatoblastoma. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10:1275-1280.
52. Schneider NR, Cooley LD, Finegold MJ et al. The first recurring chromosome translocation in hepatoblastoma: der(4)t(1;4)(q12;q34). *Genes Chromosomes Cancer* 1997;19:291-294.
53. Shim YH, Park HJ, Choi MS et al. Hypermethylation of the p16 gene and lack of p16 expression in hepatoblastoma. *Mod Pathol* 2003;16:430-436.
54. Van Tornout JM, Buckley JD, et.al; Timing and magnitude of decline in alpha-fetoprotein levels in treated children with unresectable or metastatic hepatoblastoma are predictors of outcome: a report from the Children's Cancer Group.; *J Clin Oncol.* 1997 Mar;15(3):1190-7
55. De Ioris M, Brugieres L, et.al.; Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: the SIOPEL group experience.; *Eur J Cancer.* 2008 Mar;44(4):545-50. Epub 2007 Dec 31.
56. Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH et al. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/ continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma:a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2665-2675.
57. Litten JB, Tomlinson GE; Liver tumors in children; *The Oncologist* 2008; 13: 812-820

*... Cuando la lógica dice "renuncia"
La esperanza grita "un intento más"...*