

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA

SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRÍA

SOBREVIDA DE NIÑOS CON HEPATOBLASTOMAS EN EL CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012

ESPECIALISTA EN MEDICINA (PEDIATRA)

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE.

INVESTIGADORES ASOCIADOS.

DRA. SANDRA ALICIA SANCHEZ FELIX

DRA. NICTE HA AZUCENA TORRES GUILLEN

DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEVEER

DRA. ROSA ELENA CAÑAS VILLANUEVA

México, Distrito Federal a 22 de Mayo de 2015.

*Residente de 3er Año de pediatría médica del HG CMN La Raza.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

Enc. Jefatura de Oncología Pediátrica HG del CMN la Raza

E-mail: s311276@hotmail.com

Teléfono: 55 44 63 33 33

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix

Enc. División de Pediatría del HG del CMN la Raza

E-mail: polosan@infosel.net.mx

Teléfono: 555 451 0690

Dra. Nicté Ha Azucena Torres Guillen

Adscrito en adiestramiento de cirugía de tumores del HG del CMN la Raza

E-mail: nictiha@hotmail.com

Teléfono: 55 5105 4393

Dr. Miguel Angel Villasis Keever

Investigador Titular A

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica CMNSXXI

E-mail: miguel_villasis@hotmail.com

Teléfono: 55 40 67 28 32

Dra. Rosa Elena Cañas Villanueva

Residente del tercer año de pediatría medica del HG CMN la Raza

E-mail: cavre_II@hotmail.com

Teléfono: 777 235 8996

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

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DR.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE
MÉDICO ONCÓLOGO PEDIATRA ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. SANDRA ALICIA SÁNCHEZ FÉLIX
JEFA DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. ROSA ELENA CAÑAS VILLANUEVA
MEDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRIA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER
INVESTIGADOR TITULAR A UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA CMNSXXI

INDICE

INDICE	3
RESUMEN	4
ANTECEDENTES	5
JUSTIFICACION	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
HIPOTESIS GENERAL	21
OBJETIVO GENERAL	22
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
MATERIAL Y MÉTODOS	22
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
CONSIDERACIONES ÉTICAS	23
RECURSOS	23
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	23
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	24
ANEXOS	25
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

RESUMEN

SOBREVIDA DE NIÑOS CON HEPATOBLASTOMA EN CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012

Autores: Anaya-Aguirre Susana, Sánchez-Félix Sandra, Torres-Guillen Nicté-ha Azucena, Cañas-Villanueva Rosa Elena, Villasis-Keever Miguel Ángel.

Introducción:

Los tumores hepáticos abarcan del 0.5% al 2% de todas las neoplasias infantiles, de estos el 65% de los tumores hepáticos son malignos, siendo el hepatoblastoma el tumor de mayor más frecuencia. Desde 1980 la terapia con cirugía combinada con quimioterapia ha mejorado significativamente el pronóstico; y la tasa de supervivencia se incrementó hasta 75%. Sin embargo los pacientes con hepatoblastoma avanzado tienen peor pronóstico, especialmente aquellos con metástasis a distancia.

Objetivo:

Determinar la sobrevida global (SG) y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) de pacientes pediátricos diagnosticados de hepatoblastoma en el periodo comprendido del 2002 al 2012.

Material y métodos:

Tipo de estudio: Descriptivo retrospectivo. A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de Hepatoblastoma que recibieron tratamiento en el servicio de oncología pediátrica del CMN la Raza en el periodo comprendido entre 2002 al 2012 se les realizará revisión de los expedientes clínicos, carnet de quimioterapia así como registros electrónicos médicos de pacientes con sarcomas de partes blandas incluyendo edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento y resultados del mismo, así como su evolución, después se determinara la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de estos pacientes, en el servicio de oncología pediátrica en el periodo del 2002 al 2012.

Análisis estadístico. El análisis estadístico se realizará determinando las curvas de Kaplan Meier de la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad así como mediante la prueba de Log Rank y Wilcoxon se compara si hay significancia estadística entre los diferentes tratamientos de quimioterapia utilizados para determinar si hay algún factor que determine mayor sobrevida para este tipo de pacientes o bien determinar cuáles son aquellos factores pronósticos que determinan la sobrevida para este tipo de pacientes.

Recursos e Infraestructura:

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

Experiencia del grupo y tiempo a desarrollarse:

Se tiene la experiencia por parte del servicio de oncología pediátrica sobre la realización de este tipo de estudios de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, se planea desarrollar este estudio en el periodo comprendido de Marzo a Octubre del 2015.

ANTECEDENTES

INTRODUCCIÓN

El hepatoblastoma es el tumor hepático maligno más común, siendo hasta el 50% de éstos, y representa aproximadamente 1.3% de todos los tumores malignos en la infancia. (41)

Desde 1980 la terapia con cirugía combinada con quimioterapia ha mejorado significativamente el pronóstico; y la tasa de supervivencia se incrementó hasta en un 75%. Sin embargo los pacientes con hepatoblastoma avanzado tienen peor pronóstico, especialmente aquellos con enfermedad metastásica. (3)

Estudios SIOPEL: SIOPEL-1 fue el primer estudio internacional prospectivo que utilizó el concepto de quimioterapia neoadyuvante y cirugía retrasada, conducido en el periodo de 1990 a 1994.

La supervivencia general libre de enfermedad a 5 años fue de 66% (intervalo de confianza [IC] 59-74%) y de supervivencia global a 5 años de 75% (IC 68-82%). Estudio SIOPEL-4 reporta una supervivencia libre de enfermedad a 3 años 76% (IC 65-87%) y supervivencia global 83% (IC 73-93%) (29)

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

Los tipos histológicos se clasifican en tipo epitelial y mixto. El tipo epitelial puede clasificarse en mesenquimal, fetal y embrionario. El tipo mesenquimal y el mixto son tumores generalmente indiferenciados y/o pobremente diferenciados, con un peor pronóstico. Dentro de estos tipos el pronóstico del tipo fetal es mejor comparado con otros tipos, seguido del tipo embrionario. (3)

Actualmente los tratamientos principales incluyen cirugía, quimioterapia, trasplante hepático e infusión local de quimioterapia. (3)

El hepatoblastoma es un tumor sensible a quimioterapia. El pronóstico se empobrece en quienes cursan con enfermedad metastásica. Algunos estudios muestran una tasa de supervivencia a 5 años en pacientes con metástasis menor al 50%. (3)

La resección tumoral completa continua siendo la piedra angular en el tratamiento del hepatoblastoma, pero desde la adición de la quimioterapia la tasa de supervivencia general se ha incrementado marcadamente hasta en un 30%. (5) Diferentes grupos han sugerido varios abordajes para el tratamiento; el Grupo internacional de estrategia para tumores hepáticos en la infancia (International

Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL)) sugiere quimioterapia preoperatoria, mientras que el Grupo oncológico pediátrico (the Children's Oncology Group (COG)), juntos con el grupo Japonés y Alemán sugieren que el tumor debe ser resecado en primer instancia para posterior estadificación y manejo con quimioterapia. Ambos abordajes alcanzaron resultados clínicos similares con tasas de supervivencia a los 5 años de más del 70%. (5)

La combinación de quimioterapia basada en cisplatino y cirugía ha incrementado la supervivencia en pacientes con hepatoblastoma irresecable al incrementar el número de pacientes cuyos tumores puedan ser resecables. Pacientes cuyos tumores no sean resecables aún después de la terapia neoadyuvante con quimioterapia deben referirse para trasplante hepático. (13)

ESTADISTICA

La incidencia anual de tumores hepáticos es de 1.5 casos/ millón en niños menores de 15 años. El hepatoblastoma es el tumor hepático más común en la etapa pediátrica; la edad media al diagnóstico es de 19 meses y el 80% de los casos son menores de 15 años. La incidencia se incrementa con bajo peso al nacer y la prematuridad. (1)

El tratamiento incluye quimioterapia basada en platino y resección quirúrgica completa de todos los sitios de la enfermedad. Aproximadamente el 15% de los casos requiere trasplante hepático (1)

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

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

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

Así mismo las tasas de supervivencia fueron mayores en niños diagnosticados en menores de 5 años de edad y un pico de 64% en el grupo neonatal 5, 10 y 20 años posterior al diagnóstico. Debido a lo cual la edad es un indicador importante de pronóstico, los pacientes adolescentes tienen la más baja tasa de supervivencia a 5 años siendo del 20% y ningún paciente permaneció con vida a 10 años del diagnóstico. (5)

INVESTIGACIÓN ETIOLÓGICA

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

ESTADIFICACIÓN

Históricamente la estadificación de los tumores hepáticos en Norte América ha sido quirúrgica, basada en el grado de resección (I-III) y la presencia de enfermedad extra hepática (IV). Más recientemente se ha sustituido por un sistema de riesgo estratificado que incorpora los factores pronóstico tales como subtipo histológico (epitelial estándar, fetal puro, indiferenciado de células pequeñas), marcadores tumorales, y grupo PRETEXT para asignar las cuatro categorías de riesgo (muy bajo, bajo, intermedio y alto riesgo). (1)

El grupo internacional de estrategia para tumores hepáticos en la infancia (the International Childhood Liver Tumor Strategy Group (SIOPEL)) designó la estadificación PRETEXT para tumores hepáticos malignos primarios en niños. Este sistema de estadificación divide el hígado en cuatro secciones (lateral izquierdo, medial izquierdo, anterior derecho y posterior derecho). (16)

Este sistema también evalúa el riesgo de estratificación, planeación quirúrgica y dificultades esperadas durante la cirugía. (16)

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

COMPARACIÓN DE LOS SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN DE PRETEXT Y COG

Estos sistemas son para algunos complementarios. En una comparación retrospectiva (al diagnóstico y previo a la quimioterapia) en 178 pacientes Meyers et al. Encontraron que ambos sistemas eran significativamente asociados a los resultados del paciente. Cuando los pacientes estadificados mediante COG fueron estadificados por los estadios de PRETEXT se encontró que el sistema PRETEXT contaba con una habilidad predictiva superior de la cohorte del estadio III de COG debido a que PRETEXT identificaba a los pacientes de este grupo que tenían un alto riesgo de mortalidad. Se concluyó que los estadios PRETEXT al diagnóstico contaba con mayor valor en la identificación de los pacientes que serían buenos candidatos para una franca resección quirúrgica (PRETEXT I y II) y de aquellos que eran buenos candidatos para una referencias temprana para trasplante hepático (PRETEXT IV). (40)

HISTOLOGÍA

Los tipos histológicos se clasifican en tipo epitelial y mixto. El tipo epitelial puede clasificarse en mesenquimal, fetal y embrionario. El tipo mesenquimal y el mixto son tumores generalmente indiferenciados y/o pobremente diferenciados, con un peor pronóstico. Dentro de estos tipos el pronóstico del tipo fetal es mejor comparado con otros tipos, seguido del tipo embrionario. (3)

El tipo fetal consiste en hepatocitos más pequeños de lo normal que se organizan en láminas irregulares, semejando a aquellos de la etapa fetal hepática. El tipo embrionario se compone de células más pequeñas comparadas con las fetales. Tiene una apariencia y patrón de crecimiento más inmaduro. Algunos de los tumores referidos como tipo mixto, se caracterizan por patrones epiteliales y células mesenquimatosas en forma de huso. (4)

Tumores de histología puramente fetales tienen un pronóstico marcadamente mejor que los tumores epiteliales, mixtos, embrionarios/fetales, habitualmente el tratamiento es la resección quirúrgica únicamente sin ameritar quimioterapia, una necesidad en el tratamiento del resto de las histologías en el hepatoblastoma. (11)

Los hepatoblastomas mixtos epiteliales y mesenquimatosos representan la segunda categoría más amplia histológicamente y representa el 44% de los hepatoblastomas. Los tumores mixtos también contienen tejidos primitivos y mesenquimatosos. La mayoría de estos tumores mixtos contienen sólo material fibroso, cartilaginoso u osteoide en adición al componente epitelial. (17)

ALTERACIONES GENÉTICAS

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

FACTORES DE RIESGO

El hepatoblastoma predomina ligeramente en masculinos caucásicos, se ve con mayor asociación con el parto prematuro, y el peso muy bajo al nacer, así como en pacientes con alteraciones genéticas como síndrome de polinosis adenomatosa familiar. (6)

El tabaquismo materno, ocupación paterna y la susceptibilidad genética (genes *MPO*, *NQO1*, *SULT*, *IGF-2* entre otros) se han asociado con hepatoblastoma, así como en los niños con bajo (1500-2500g) y muy bajo (<1500g) peso al nacer. (13)

El factor de riesgo más observado es el peso muy bajo al nacimiento. También se ha relacionado a tratamientos médicos como oxígeno suplementario neonatal y manejo con furosemida. Existen asociaciones adicionales entre el hepatoblastoma y anomalías congénitas, notablemente la trisomía 18 y visceromegalia como el síndrome de Beckwith-Wiedemann o hemihipertrofia, sin embargo la proporción de pacientes con anomalías congénitas se estima únicamente en el 7%. (6)

Se observa riesgo incrementado en bajo peso al nacimiento, edad gestacional menor al nacimiento, con parto prematuro, así como a un espectro de complicaciones asociadas a la prematuridad y bajo peso al nacimiento como presentación no cefálica, trabajo de parto precipitado, operación cesárea, también se observó un incremento en factor de riesgo con edad materna avanzada (>35 años), así como en aquellos niños con múltiples partos y antecedente de tratamiento de fertilidad previo. (6)

Se realizó un análisis para identificar predictores de supervivencia en hepatoblastoma de acuerdo a los resultados de una base de datos de reportada en julio 2012 de pacientes con hepatoblastoma primario diagnosticado de entre 1973 y 2009. Se reportan tasas de supervivencia de 5, 10 y 20 años para la cohorte de 63%, 61% y 59% respectivamente. Notablemente la edad al diagnóstico fue un indicador clínico importante para el pronóstico de la enfermedad. Los pacientes adolescentes tenían

la tasa de supervivencia menor a los 5 años y ninguno de estos pacientes permaneció con vida después de 10 años del diagnóstico. (5)

SÍNDROMES HEREDITARIOS ASOCIADOS.

El hepatoblastoma se presenta raramente en la poliposis adenomatosa familiar, que resulta de mutaciones en la inactivación del gen APC. El síndrome de Beckwith–Wiedemann es un síndrome de sobre crecimiento, caracterizado por gigantismo, macroglosia, onfalocele, hemihipertrofia e hipoglucemia neonatal. La tasa de hepatoblastoma en niños de 0 a 4 años se registra de 2,280 más veces que la población en Estados Unidos en el mismo rango de edad (95% CI: 928–11,656). La trisomía 18 (síndrome de Edwards ocurre en 1 en 3,000 a 1 en 7,000 nacidos y la supervivencia más allá del año de vida es rara. (38)

En la enfermedad poliposis adenomatosa familiar, la primera manifestación de una mutación autosómica dominante en una familia puede ser hepatoblastoma en un infante, con la detección de pólipos en alguno de los padres. (2)

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

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

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

BASES MOLECULARES

El hepatoblastoma se origina en las células embrionarias del primordio hepático, es un tipo de tumor maligno de origen epitelial. (9) Se conocen algunos aspectos moleculares en cuanto al desarrollo del hepatoblastoma.

En el hepatoblastoma las líneas celulares, muestran un incremento significativo de expresión en los niveles de IRS4 (insulin receptor substrates 4), que son moléculas clave en el sistema de señalización de transducción de la insulina, y participan en una variedad de transducciones de señales mediadas por hormonas o citosinas, así como con efectos nucleares en el mantenimiento de las funciones básicas celulares como crecimiento, supervivencia y metabolismo; mostrando una íntima relación con

el crecimiento tumoral. Se midieron los niveles de IRS4 en células de pacientes con hepatoblastoma resultando significativamente más elevadas que aquellos de células hepáticas normales. (9)

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

La cinasa de adhesión focal (Focal adhesión kinase (FAK)) es un no receptor de tirosina cinasa que es importante en el desarrollo y progresión del tumor. Se ha encontrado en otros tumores sólidos pediátricos. (10) Se demostró que FAK está presente en hepatoblastoma, así como la inhibición de éste resulta en disminución de la supervivencia celular, invasión migración y apoptosis celular. Estos estudios demuestran que la inhibición de FAK podría representar una nueva estrategia de tratamiento para el hepatoblastoma. (10)

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

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

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

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

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Clínicamente 80% de los casos ocurre como una masa hepática única (involucrando el lóbulo derecho en un 57%, lóbulo izquierdo en un 15%) y un 20% de los casos se presentan como múltiples masas.

Un niño usualmente se presenta con masa abdominal habitualmente detectada por sus padres. Otros hallazgos frecuentes son anorexia, falla para el medro, dolor abdominal, y distensión abdominal. Ictericia es raramente observada ya que la función hepática permanece normal. (13) Las metástasis ocurren casi siempre a los pulmones. (14)

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

presentación es rara y usualmente ocurre en un escenario de recaída de la enfermedad. El pronóstico para niños con hepatoblastoma y metástasis distales al diagnóstico es pobre y aun peor con recaída. En los casos con sitios múltiples de metástasis, el tratamiento quirúrgico de las lesiones tumorales no ha sido efectivo. Las metástasis cerebrales son raras en niños con hepatoblastoma; sólo existen pocos casos reportados a nivel mundial. (34)

Las metástasis del hepatoblastoma generalmente responden a la quimioterapia inicial. La mejoría del resultado del paciente con resección quirúrgica de las lesiones metastásicas pulmonares no siempre es posible, particularmente en los casos que no estaban presentes al momento del diagnóstico. Sin embargo la resección continúa siendo la única opción de tratamiento de las metástasis refractarias a la quimioterapia. (37)

El pulmón se conoce como el sitio más común de metástasis pulmonares para el hepatoblastoma, pero para nuestro conocimiento las metástasis confinadas a la arteria pulmonar no habían sido reportadas previamente. La etiología de esta metástasis no está clara, pero frecuentemente se ha observado en el carcinoma hepatocelular, el tumor residual localizado al margen de la vena hepática que de alguna manera se haya extendido hacia la circulación pulmonar. (37)

La anemia y trombocitosis pueden ocurrir como síndromes para neoplásicos. (14)

HEPATOBLASTOMA NEONATAL

La incidencia reportada en el primer año de vida es de 1 por millón. Los tumores detectados en el periodo prenatal o del nacimiento hasta los 3 meses son considerados tumores fetales congénitos. Las lesiones pueden ser benignas o malignas, una detección temprana del tumor puede afectar significativamente el cuidado neonatal. (35)

El hepatoblastoma congénito muestra algunas características distintivas importantes cuando se compara con el hepatoblastoma diagnosticado en niños mayores del periodo neonatal, estas características incluyen una presentación clínica diferente, incidencia elevada de histología fetal pura, riesgo significativo para metástasis sistémicas y peor resultado al manejo. (35)

DIAGNÓSTICO

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

Las modalidades de diagnóstico en imagen pueden facilitar la identificación de tumores hepáticos benignos y malignos, sin embargo la biopsia o resección para el diagnóstico histológico es necesario.

A pesar de que el 80% se presenta como masa solitaria, un 20% cursa con un número variable de lesiones satélites multifocales. El hepatoblastoma multifocal se asocia con menor tasa de supervivencia y puede requerir hepatectomía total y trasplante hepático subsecuente. (16)

La angiografía hepática y la tomografía son útiles en la evaluación preoperatoria para la localización y extensión del tumor. (14)

La anemia y trombocitosis pueden ocurrir como síndromes para neoplásicos. (14) La trombocitosis marcada es un hallazgo típico de laboratorio, debido a efecto para neoplásico relacionado con la producción tumoral de IL-6 como potente factor de crecimiento de megacariocitos. La medición de

alfa feto proteína es útil en niños con masa hepática y se eleva al menos un 70% de los niños con hepatoblastoma. Además los pacientes con bajos niveles de alfa feto proteína al diagnóstico (< 100 ng/mil) tienden a tener un tumor de comportamiento más agresivo biológicamente y con resultados clínicamente desfavorables. También la alfa feto proteína es un marcador útil de respuesta al tratamiento en la detección temprana de una recurrencia tumoral. La elevación de alfa feto proteína también se observa en tumores del saco de yolk, sarcomas y hamartomas. (13)

Alfa feto proteína (AFP) se eleva en niños con lesiones malignas como hepatoblastoma, pero se debe tener precaución en la interpretación de la misma, la cual está frecuentemente elevada en niños de 6 meses de edad y puede estar discretamente elevada en tumores benignos con regeneración hepática. (13)

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

En imagenología, el hepatoblastoma se presenta con tamaño variable circunscrito, lesiones lobulares que tienen el potencial de reemplazar la mayoría del tejido hepático y son causa importante de hepatomegalia. (16)

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

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

Estos tumores pueden aparecer homogéneos o heterogéneos en la resonancia magnética. (16). La resonancia magnética muestra lesión hipo intensa en comparación con el hígado normal en las secuencias T1 e hipertensa en las secuencias T2, mientras que la imagen dinámica con gadolinio se observa realce temprano con rápido aclaramiento. (13)

Las estructuras portales y venosas hepáticas deben evaluarse en búsqueda de trombos tumorales, y nódulos linfáticos supra abdominales, para evaluar siembras potencialmente metastásicas. (16)

Fase tardía con medio de contraste en la resonancia magnética, utilizando contraste hepatobiliar ha demostrado recientemente ser beneficioso para demostrar la relación entre la tumoración y la vasculatura adyacente y para identificar las lesiones intrahepáticas satélites. (16)

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

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

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

La hematopoyesis extra medular caracterizada por eritroblastos y megacariocitos se observa en la histología convencional y por inmunohistoquímica. A pesar de que es una pista importante en la citología mediante aspiración con aguja de punta fina para el diagnóstico de hepatoblastoma y su diferenciación de otros tumores de células pequeñas de la infancia, de hepatocarcinoma, su importancia no ha sido adecuadamente resaltada. (14)

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

La evaluación radiológica de la lesión juega un papel importante en determinar las opciones de tratamiento. La probabilidad de cura del hepatoblastoma está estrictamente relacionada con la factibilidad de alcanzar una resección completa de la tumoración. Es de crucial importancia la adecuada evaluación de la resecabilidad del tumor previo una quimioterapia preoperatoria.

El objetivo del tratamiento es la remoción completa del tumor. (17)

TRATAMIENTO

El hepatoblastoma es un tumor maligno que es sensible al tratamiento con quimioterapia. Sin embargo el pronóstico del hepatoblastoma con enfermedad metastásica disminuye a pesar tratamiento. Algunos estudios mostraron una tasa de supervivencia a 5 años en pacientes con enfermedad metastásica menor al 50%. (3)

Actualmente los tratamientos principales incluyen cirugía, quimioterapia, trasplante hepático e infusión local de quimioterapia. (3)

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

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

El grupo SIOPEL recomienda cirugía retrasada como un tratamiento estándar para el hepatoblastoma, debido a que es menos riesgosa que una cirugía al inicio, debido a la disminución del tamaño tumoral alcanzada con la quimioterapia preoperatoria, permitiendo resecciones tumorales más pequeñas. En este estudio la tasa de resección fue de 53%, con 12 paciente que presentaban tumores irresecables, que se sometieron a trasplante hepático (8% de todos los pacientes), alcanzando resultados comparables como los encontrados en resecciones hepáticas parciales. (29)

Estudios SIOPEL: SIOPEL-1 fue el primer estudio internacional prospectivo que utilizó el concepto de quimioterapia neo adyuvante y cirugía retrasada, conducido en el periodo de 1990 a 1994. La sobrevida general libre de enfermedad a 5 años fue de 66% (intervalo de confianza [IC] 59-74%) y de sobrevida global a 5 años de 75% (IC 68-82%). (29)

En el estudio SIOPEL-1 la quimioterapia consistía en cisplatino 80 mg/m² intravenoso por 24 h en día 1 y doxorrubicina 60 mg/m² intravenoso por 48 h en infusión continua (PLADO) en días 2 y 3. Posterior a cuatro cursos, se valoraba la resecabilidad tumoral, y se realizaba la cirugía definitiva de ser posible. La resección tumoral era seguida de dos cursos más de PLADO. Si el tumor se consideraba aún irresecable después de cuatro cursos de PLADO y aún respondía a quimioterapia, entonces se administraban dos cursos más de PLADO y se valoraba nuevamente la resecabilidad. (43)

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

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

SIOPEL-4

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

Tratamiento consiste en quimioterapia preoperatoria (ciclos A1–A3: cisplatino 80 mg/m² por día intravenoso en 24 h en el día 1; cisplatino 70 mg/m² por día intravenoso en 24 h en días 8, 15, 29, 36, 43, 57, y 64; y doxorrubicina 30 mg/m² por día intravenoso en 24 h en días 8, 9, 36, 37, 57, and 58) seguido de resección quirúrgica de todas las lesiones tumorales residuales de ser posible (incluyendo

trasplante hepático y metastectomía, de ser necesario). Pacientes cuyo tumor permanecía irresecable, recibían quimioterapia preoperatoria adicional, (ciclo B: doxorubicina 25 mg/m² por día en 24 h en días 1–3 y 22–24, y carboplatino debajo del área de la curva, [AUC] 10·6 mg/mL por minuto por día intravenoso en 1 h en días 1 y 22) previo a la cirugía. Posterior a la cirugía, se administra la quimioterapia postoperatoria (ciclo C: doxorubicina 20 mg/m² por día en 24 h en días 1, 2, 22, 23, 43, y 44, y carboplatino área debajo de la curva 6·6 mg/mL por minuto por día en 1 h en días 1, 22, y 43) a pacientes quienes no recibieron ciclo B. El objetivo principal es la proporción de pacientes con remisión completa al final del tratamiento. (42)

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

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

Riesgo estándar

Tumores localizados sin características adversas adicionales.

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

El tratamiento estándar es de cuatro ciclos de quimioterapia preoperatorios seguidos de resección quirúrgica y dos ciclos postoperatorios. (29)

Alto riesgo

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

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

Muy alto riesgo

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

Todos los pacientes con alfa feto proteína baja deben contar con biopsia inicial. (29)

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

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

Estadio III, IV fueron aleatorizados para recibir seis ciclos de C5V o CC (cisplatino/carboplatino) con o sin amifostina. Cada ciclo de C5V consiste de intravenoso CDDP (cisplatino) (100 mg/m² o 3 mg/kg para < 1 año) administrado en 4 h seguido de hidratación intravenosa en día 1 y VCR (vincristina) (1.5 mg/m², infusión intravenosa) y 5-FU (5 fluoracilo) (600 mg/m² infusión intravenosa) en día 2. (44)

Cada ciclo de CC consiste de carboplatino 700 mg/m² administrados intravenoso en una hora (23 mg/kg para menores de 10 kg) en día 0 (560 mg/m² o 18.5 mg/kg mayores de 10 kg después 2 ciclos) seguido de cisplatino 100 mg/m² o 3mg/ kg para < 1 año en día 14. Amifostina 740 mg/m² en 15 minutos previo al cisplatino. (44)

El estudio completo reciente del grupo Intergroup tumores hepáticos (INT-0098), demostró que no existen diferencias en la sobrevida global o libre de enfermedad entre los dos regímenes utilizados (régimen A [C5V]: cisplatino, fluoracilo [FU] vincristina; con una sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 57%; desviación estándar [DE] 5%; régimen B [cisplatino, doxorrubicina; sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 69%; DE 5%).

El régimen con doxorrubicina ha demostrado mayor toxicidad, por lo que se recomienda el régimen A para el tratamiento de hepatoblastoma. (45)

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

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

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

En la literatura el uso de altas dosis de quimioterapia con rescates con células madre sanguíneas se ha reportado en niños con hepatoblastoma metastásico. (25)

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

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

RESISTENCIA MULTIDROGA DE LAS CÉLULAS NEOPLÁSICAS

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

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

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

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

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

HEPATOBLASTOMA IRRESECABLE

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

La quimioterapia se utiliza para la reducción del tamaño tumoral en una lesión irreseccable al momento del diagnóstico, y para el control microscópico residual después de la resección definitiva. (23)

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

Sin embargo la toxicidad de la quimioterapia sistémica, incluyendo daño cardiaco y a médula ósea es significativa. (19) Se han desarrollado nuevos abordajes terapéuticos para incrementar el manejo

eficaz en los niños alto riesgo y en particular con hepatoblastoma metastásico, sin una excesiva toxicidad. (21)

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

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

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

A pesar de que HIFU reduce tamaño tumoral, la tasa de recaída fue similar a la mostrada en pacientes tratados con quimioterapia C5V (cisplatino: 100 mg/m² por dosis, D1; 5-fluorouracilo: 600 mg/m² por dosis D3; vincristina: 1.5 mg/m² por dosis D3). Por lo tanto HIFU provee ventajas para la escisión tumoral pero no es superior con respecto a la supervivencia general comparado con el régimen de quimioterapia C5V. (20)

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

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

TRANSPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático fue considerado como tratamiento ideal para la resección tumoral completa y potencial cura para los tumores malignos hepáticos. (28)

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

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

Debido a la alta sensibilidad de la quimioterapia preoperatoria (90%-95%), la SIOPEL recomienda quimioterapia neo adyuvante para bajar de estadio del hepatoblastoma antes de la resección o trasplante hepático. Para el hepatoblastoma irresecable el trasplante hepático permanece como la

única opción terapéutica y supervivencia a largo tiempo del 67%-93%. La presencia de enfermedad extra hepática, si es quimiosensible y potencialmente resecables no es una contraindicación para el trasplante hepático. (28)

RECURRENCIA TUMORAL

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

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

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

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

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

SEGUIMIENTO

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

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

El ultrasonido es un estudio no invasivo para el seguimiento de los pacientes, sin embargo provee menos detalles anatómicos que una tomografía, así como no es tan sensible en la evaluación postoperatoria. La tomografía es actualmente el estudio de elección para el diagnóstico, la evaluación

preoperatoria, y el seguimiento. Los cambios postoperatorios son comunes y no reflejan tumor residual o recurrente. (15)

Actualmente la resonancia magnética se reserva para documentar tumores recurrente o en caso de alergia al medio de contraste. (15)

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

COMPLICACIONES Y SECUELAS

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

Mientras raros, los biliomas y las fístulas biliares seguidas de la resección hepática del hepatoblastoma, representan un gran desafío al manejo. La tasa de fuga biliar seguida del proceso quirúrgico es alrededor del 3.8% aproximadamente y se reporta entre el 3.6–8.1% en una larga serie de estudios en adultos. (31)

El tratamiento actual de las fugas biliares incluye frecuentemente drenaje percutáneo y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con esfinterectomía y colocación de stent biliar. La fuga biliar refractaria a este manejo requiere colangiografía trans-hepática con catéter de drenaje (el llamado procedimiento rendez-vous, donde el drenaje endoscópico y transhepático se encuentra en el sitio de lesión) o la escisión de los conductos biliares con hepaticocenterostomía. (31)

OTOTOXICIDAD

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

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

La pérdida auditiva es un efecto tardío de la terapia que puede ocurrir posterior a la terapia con agentes contra el cáncer como el platino. Los agentes con platino (cisplatino y carboplatino) han mejorado las tasas de curación de muchos tipos de cáncer, pero su uso resulta en pérdida auditiva irreversible neurosensorial de alta frecuencia. En general, aproximadamente el 50% de los niños tratados con regímenes basados en cisplatino reportan desarrollo de algún grado de pérdida auditiva. Con las dosis acumulativas en exceso de 400 mg/m², hasta el 90% de los niños pequeños podrían sufrir déficits moderados a severos, con una pérdida auditiva observada en hasta el 35%.

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

Ambos SIOPEL y COG han realizado esfuerzos en tratar de disminuir la ototoxicidad inducida por el uso de quimioterapia basada en cisplatino en niños pequeños. El estudio COG 9645 falló al reducir esta ototoxicidad con el uso de amifostina. El SIOPEL-6 en desarrollo investiga actualmente el

tiosulfato de sodio como un intento de disminuir la ototoxicidad inducida por cisplatino en el riesgo estándar de hepatoblastoma. (29)

SINDROMES PARANEOPLÁSICOS

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SEVERA SECUNDARIA A TUMORES SECRETORES DE RENINA

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

Los tumores extra renales secretores de renina son raros en niños. Pueden relacionarse con síndromes para neoplásicos. El origen extra renal de los tumores secretores de renina es raro, se han reportado en algunos casos de tumores adrenales y ováricos o teratomas pélvicos. (36)

El pronóstico de estos tumores habitualmente es pobre debido a la histología agresiva del tumor y al tiempo avanzado del diagnóstico. (36)

La hipertensión severa debido a la actividad incrementada de la renina sérica es usualmente la principal manifestación de este tipo de tumores. (36)

La presentación clínica más común del hepatoblastoma es una masa tumoral. Los síntomas menos comunes son la anorexia, pérdida de peso y dolor. La asociación pubertad precoz e hipertensión ha sido reportada. En la mayoría de estos casos, el tumor productor de renina está localizado en las células yuxtglomerulares del riñón y en otros casos en otros órganos. (36)

PUBERTAD PRECOZ

Las características para neoplásicas del hepatoblastoma, no son infrecuentes al inicio de la enfermedad incluyen trombocitosis e incremento de la fosfatasa alcalina. Ocasionalmente la pubertad precoz isosexual se ha reportado en niños portadores de hepatoblastoma. (33)

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

JUSTIFICACIÓN

En nuestros días, dos medidas importantes para valorar la eficacia de un tratamiento las constituyen, la obtención de las cifras de sobrevida (SG) logradas con éste, así como las de intervalo libre de enfermedad o eventos (SLE).

Es importante determinar la sobrevida obtenida en pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma durante un periodo de 10 años, en el servicio de oncología pediátrica del CMN La Raza con la finalidad de analizar si los tratamientos han funcionado, así como ver las sobrevidas por estirpe histológica de este tipo de tumores.

Sobrevida o supervivencia (SG), equivale al tiempo que transcurre desde que un individuo contrae una enfermedad hasta que fallece o se demuestra su curación por un seguimiento mantenido de por vida. Su estudio puede hacerse de forma global o en relación con parámetros específicos (grupos etarios, sexo, raza, localización tumoral, tipos de tratamientos, etcétera) en un período de tiempo determinado. Las cifras de SG pueden medirse a partir del diagnóstico de la enfermedad o desde el inicio de sus síntomas, también a partir del inicio o final de un tratamiento, hasta la curación o la muerte del enfermo. Por regla general, se determina la sobrevida global a partir de la fecha del diagnóstico clínico-histológico hasta el último control o última consulta del paciente sea en tratamiento o vigilancia.

Con Intervalo Libre de Enfermedad, de Eventos, o simplemente ILE, nos referimos al espacio de tiempo que media entre la erradicación clínica de un tumor por cualquier método terapéutico y su reaparición. Este, igual que la sobrevida puede medirse de forma global o en relación con los parámetros señalados. Tanto la SG como el SLE se expresan en cifras porcentuales observadas en lapsos de tiempos convencionales de días, semanas, meses o años, pero se prefiere para darle valor a cualquier estudio, utilizar resultados obtenidos en períodos largos, de preferencia meses o años.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es necesaria la realización de estudios descriptivos de sobrevida en pacientes pediátricos con diagnóstico de Hepatoblastoma que han recibido diversos tratamientos de quimioterapia con la finalidad de evaluar cuál de ellos es el que otorga más SG y SLE en este tipo de pacientes de acuerdo a la estirpe histológica y/o grupo de riesgo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en pacientes pediátricos con diagnóstico de Hepatoblastoma en el servicio de oncología de Centro médico La Raza?

OBJETIVO GENERAL

Determinar la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de pacientes pediátricos con diagnóstico de hepatoblastoma en el periodo comprendido del 2002 al 2012.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la Sobrevida Global de pacientes pediátricos con diagnóstico de Hepatoblastoma.

Determinar la Sobrevida Libre de Enfermedad de pacientes pediátricos con diagnóstico de Hepatoblastoma.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS:

Lugar donde se desarrollará el estudio: Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del mes de Junio del 2015.

Diseño de estudio: Estudio descriptivo retrospectivo.

Población de estudio: Pacientes pediátricos con diagnóstico de Hepatoblastoma que recibieron tratamiento en esta unidad durante los años 2002 al 2012.

Criterios de selección

a) Criterios de inclusión: Pacientes pediátricos con diagnóstico de Hepatoblastoma en el periodo comprendido de enero del 2002 a diciembre del 2012.

b) Criterios de exclusión: Pacientes que hayan recibido tratamiento previo de quimio y radioterapia en otro hospital.

c) Criterios de eliminación: Que no se obtengan datos completos del expediente clínico.

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	UNIDAD	ESCALA DE MEDICION	TIPO VARIABLE
Hepatoblastoma	Grupo de tumores de origen embrionario hepáticos	Tumor maligno de origen hepático	1. Hepatoblastoma . epitelial 2. Hepatoblastoma . mesenquimatoso 3. Hepatoblastoma mixto	Categórica	Cualitativa Nominal
Protocolo de tratamiento	Sistema o método que se emplea para curar o aliviar una enfermedad	Esquema de radioterapia y/o quimioterapia y/o cirugía local aplicado a un paciente	1.-Cirugía 2.-Quimioterapia	Categórica	Cualitativa Nominal

Sobrevida Global	Tiempo luego del diagnóstico de la enfermedad en cuestión o comienzo del tratamiento hasta la presentación del suceso final en este caso la muerte	Tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad o inicio del tratamiento hasta el fallecimiento del paciente si este ocurre.	Meses	Discreta	Cuantitativa Continua
Sobrevida Libre de enfermedad/ evento	Tiempo luego del diagnóstico de la enfermedad en cuestión o comienzo del tratamiento hasta la presentación del suceso final en este caso la muerte.	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad o inicio del tratamiento y la recurrencia de la enfermedad o recaída	Meses	Discreta	Cuantitativa Continua
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento	Años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha	Años	Fue dividida en rangos etarios, según los años exactos y cumplidos del paciente	Cuantitativa Continua
Género	Unidad sistemática para la clasificación de organismos ¹²⁹	Se identificará según se refiera en la encuesta llenada como hombre o mujer	Género	Masculino Femenino	Cualitativa Nominal Dicotómica
Estatificación	El estudio del cuerpo humano con tomografía de tórax y abdomen para buscar extensión de la enfermedad	Es el sitio anatómico donde se localiza el tumor	Estadificación pre quirúrgica: 1.-Pretext I 2.-Pretext II 3.-Pretext III 4.-Pretext IV Estadificación postquirúrgica: Así como Evans I,II,III,IV	Categoría	Cualitativa Nominal
Mortalidad	Número de muertes que ocurren en una sociedad. ¹³¹	Es el número de defunciones por lugar, intervalo de tiempo determinado y causa.	Años	Vivo Muerto	Cualitativa Nominal Dicotómica

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de Hepatoblastoma que recibieron tratamiento en el servicio de oncología pediátrica del CMN la Raza en el periodo comprendido entre 2002 al 2012 se les realizó revisión de los expedientes clínicos, carnet de quimioterapia así como registros electrónicos médicos incluyendo edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento y resultados del mismo, así como su evolución, después se determinara la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de estos pacientes, en el servicio de oncología pediátrica en el periodo del 2002 al 2012.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis estadístico. El análisis estadístico se realizará determinando las curvas de Kaplan Meier de la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad así como mediante la prueba de Log Rank y Wilcoxon se compara si hay significancia estadística entre los diferentes tratamientos de quimioterapia utilizados para determinar si hay algún factor que determine mayor sobrevida para este tipo de pacientes o bien determinar cuáles son aquellos factores pronósticos que determinan la sobrevida para este tipo de paciente

ASPECTOS ÉTICOS

Este tipo de estudio clínico descriptivo retrospectivo implica una investigación con riesgo mínimo de acuerdo al reglamento de investigación en salud ya que solo se va determinar la SG y SLE de niños con hepatoblastoma y comparar cual tipo de tratamiento citotóxico ofrece más SG y SLE.

FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS:

Pacientes pediátricos con cáncer (Hepatoblastoma) que recibieron tratamiento citotóxico en CMN la Raza en el periodo comprendido de enero del 2002 a diciembre del 2012.

RECURSOS MATERIALES:

Hoja de recolección de datos, expedientes clínicos y electrónicos, carnet de quimioterapia, Base de datos en Excel, sistema SPSS para análisis estadístico.

RECURSOS FINANCIEROS: No requeridos

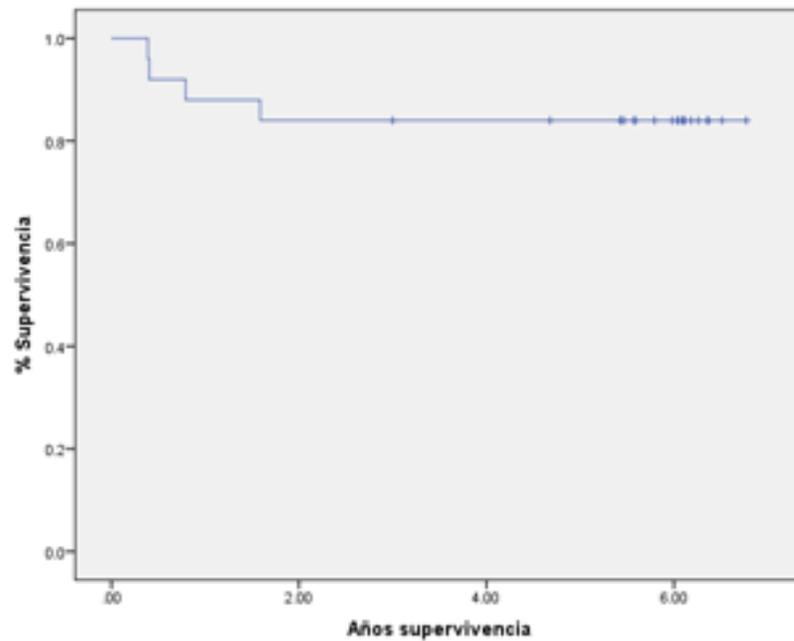
RESULTADOS

Fueron 25 pacientes 14 hombres y 11 mujeres, la edad promedio de presentación al momento del diagnóstico fue de 20.72 meses (1.7 años).

Supervivencia global a 5 años: 84.0% (N = 25)

Promedio de tiempo actuarial de supervivencia: 5.8 años, IC95% = 4.9– 6.6 años

Fig. 1. Supervivencia global de 25 niños con hepatoblastoma.



Supervivencia libre de enfermedad fue del 81.8% (tiempo a partir de suspensión de tratamiento): n = 9/11

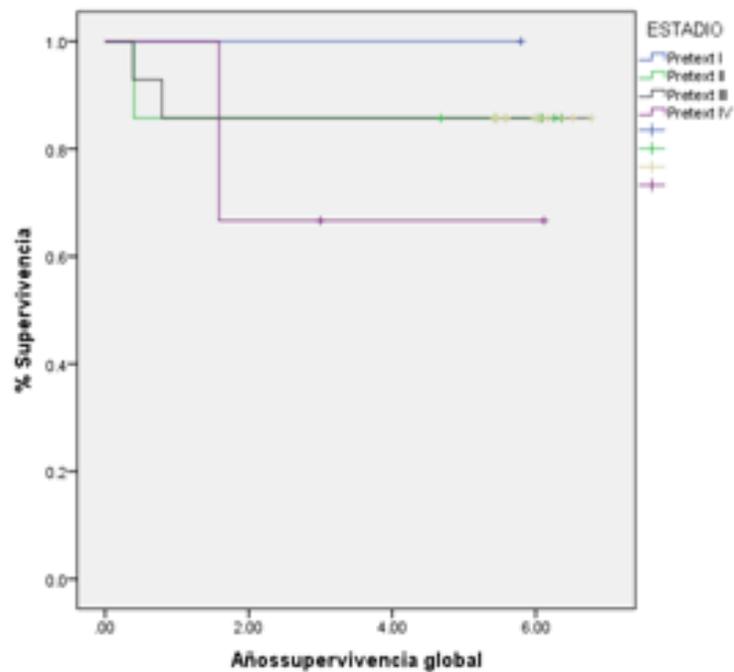
Promedio de tiempo actuarial de supervivencia libre enfermedad: 11.2 meses, IC95% = 5.5–16.8 meses

No hubo significancia estadística en cuanto a la supervivencia de acuerdo al estadio del tumor:

Supervivencia global por estadio: $p= 0.88$ (estadístico Log-Rank)

Estadio	N	%	Número fallecimientos
Estadio I	1	100%	0
Estadio II	7	85.7%	1
Estadio III	14	85.7%	2
Estadio IV	3	66.7%	1

Fig. 2. Supervivencia de niños con hepatoblastoma de acuerdo con el estadio.

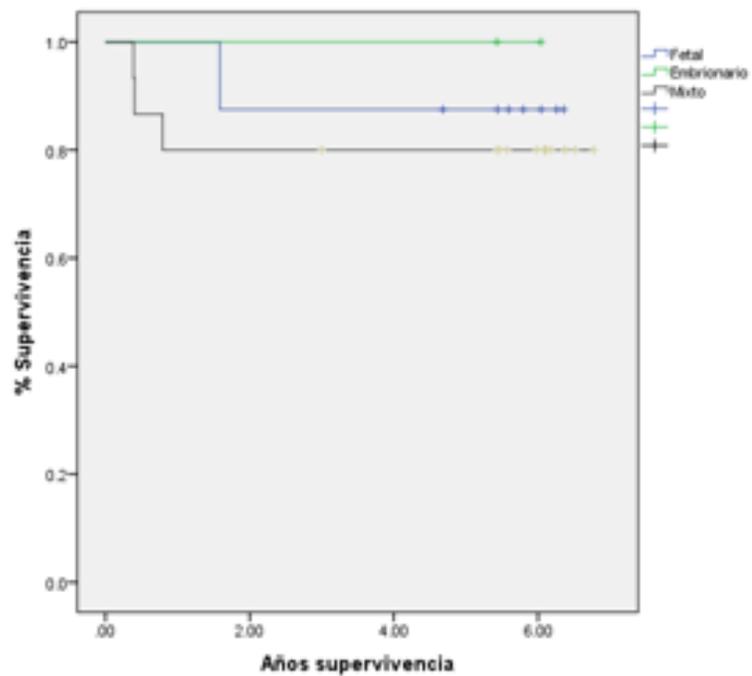


No hubo significancia estadística en la supervivencia en cuanto a la estirpe histológica del tumor:

Supervivencia por tipo histológico: $p = 0.72$ (estadístico Log-Rank)

Tipo histología	N	%	Número fallecimientos
Fetal	8	87.5	1
Embrionario	2	100	0
Mixto	15	80	3

Fig. 3. Supervivencia de niños con hepatoblastoma, por tipo histológico .

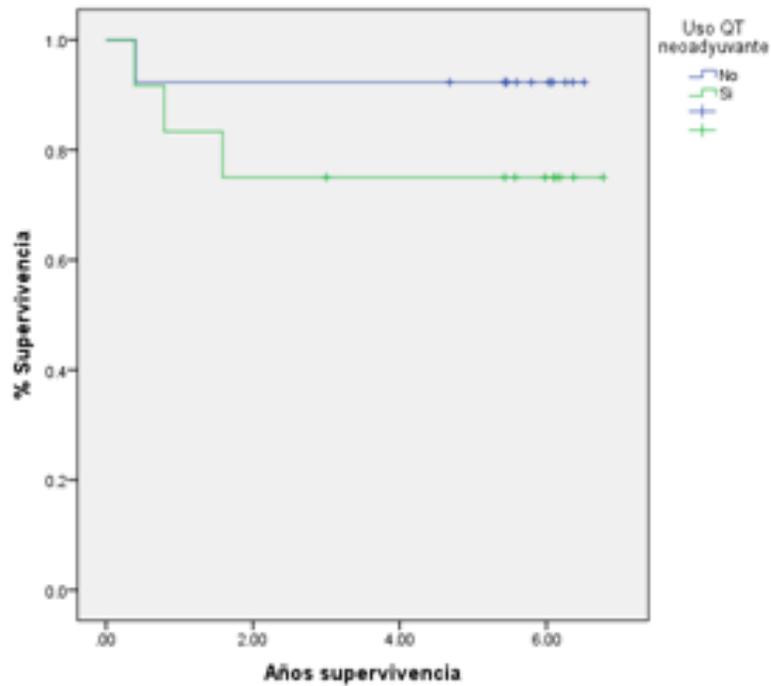


No hubo significancia estadística en la supervivencia en cuanto al uso de quimioterapia neoadyuvante:

Supervivencia por utilización de QT neoadyuvante: $p = 0.25$ (estadístico Log-Rank)

Uso QT neoadyuvante	N	%	Número fallecimientos
No	13	92.3	1
SI	12	75.0	3

Fig. 4. Supervivencia de niños con hepatoblastoma, por el uso o no de QT neoadyuvante.

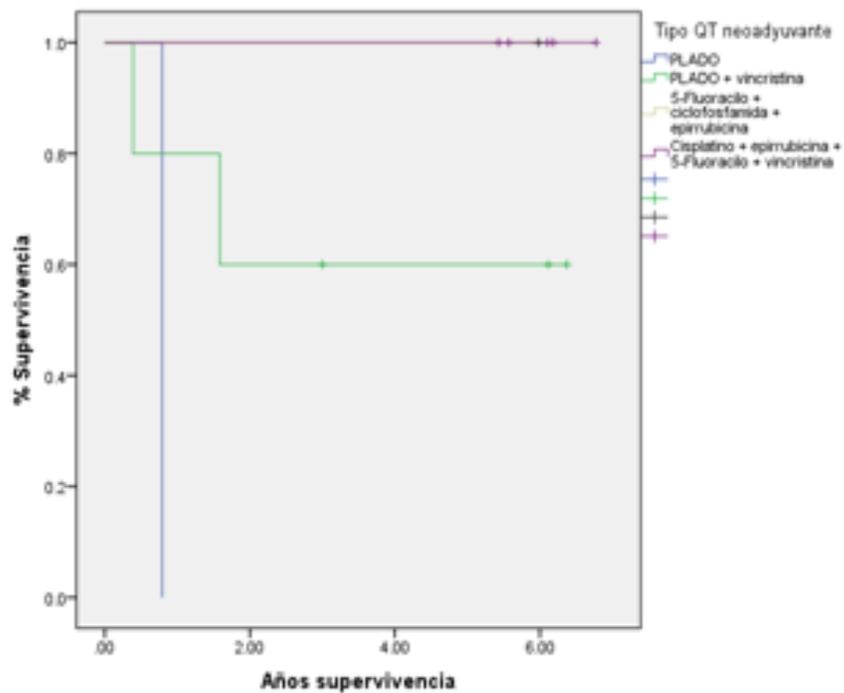


Hubo significancia estadística en cuanto a la sobrevida dependiendo el tipo de quimioterapia neoadyuvante que se empleaba debido a que cuando fue utilizado cisplatino con 5-fluoracilo vincristina y epirubicina hubo mejor sobrevida del 100% vs. 60% solo con el uso de PLADO mas vincristina.

Supervivencia por tipo de QT neoadyuvante utilizada (n = 12): p = 0.09 (estadístico Log-Rank)

Tipo QT neoadyuvante	N	%	Número fallecimientos
PLADO	5	0	1
PLADO + vincristina	1	60.0	2
5-FU + ciclofosfamida + epirubicina	5	100	0
Cisplatino + epirubicina + 5-FU + vincristina	1	100	0

Fig. 5. Supervivencia de niños con hepatoblastoma, de acuerdo al tipo QT neoadyuvante utilizada (n = 12).

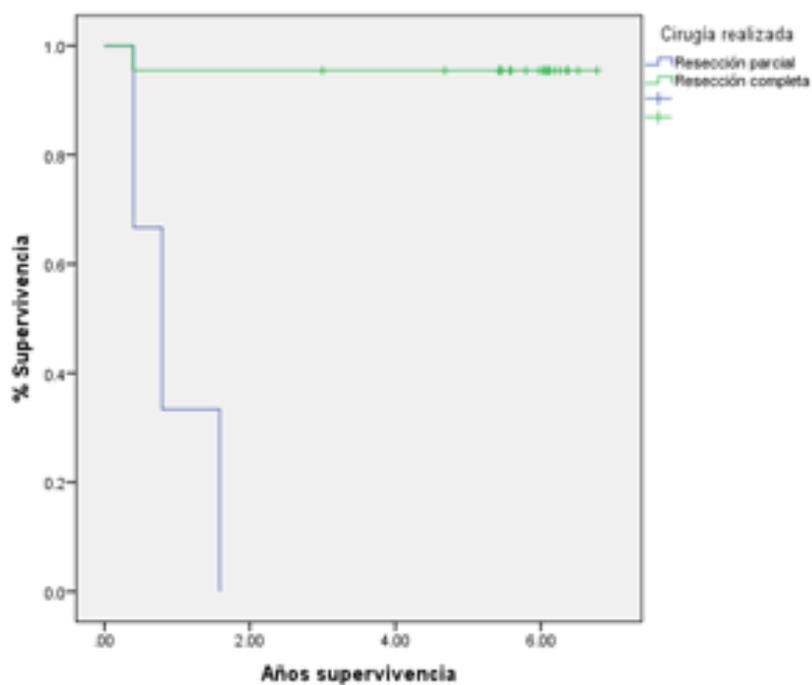


Hubo una diferencia estadísticamente significativa importante en la sobrevida de acuerdo al tipo de cirugía realizada debido a que cuando la tumoración tenía resección completa la sobrevida alcanzó cifras del 95.5% vs. 0% cuando la resección fue parcial.

Supervivencia por tipo de cirugía realizada: $p < 0.001$ (estadístico Log-Rank)

Cirugía	N	%	Número fallecimientos
Resección parcial	3	0	3
Resección completa	22	95.5	1

Fig. 6. Supervivencia de niños con hepatoblastoma, de acuerdo al tipo de cirugía realizada.

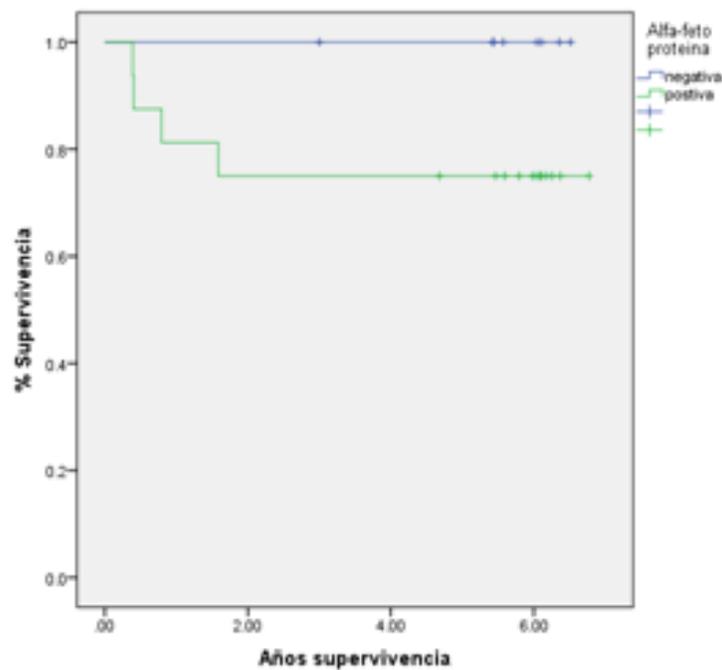


No hubo diferencia significativa en la supervivencia de los niños con hepatoblastoma de acuerdo o no a la presencia de alfa feto proteína elevada después de la cirugía sin embargo se reporta una supervivencia del 100% cuando esta AFP estaba negativa después de la cirugía y un 75% cuando persistía positiva después de la cirugía:

Supervivencia por presencia de AFP positiva después de cirugía: $p = 0.11$ (estadístico Log-Rank)

AFP	N	%	Número fallecimientos
Positiva	16	75	4
Negativa	9	100	0

Fig. 7. Supervivencia de niños con hepatoblastoma, tomando en cuenta resultado de alfa-fetoproteína después de cirugía.



DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo, por primera vez se reporta la sobrevida global y libre de enfermedad de los niños con hepatoblastoma tratados en el servicio de Oncología Pediátrica en el Centro Médico Nacional La Raza en un periodo significativo de 10 años. Comparado con otro tipo de neoplasias malignas más comunes en la infancia, la incidencia del hepatoblastoma es baja ocupando el 1.1% de todas las neoplasias malignas de la infancia, por lo que es importante el rol de estandarización de protocolos para el tratamiento para el hepatoblastoma y conocer la sobrevida alcanzada en éstos. Así como conocer la sobrevida lograda en un centro de concentración a nivel nacional, como lo es el CMN La Raza, en comparación con la reportada en los estudios internacionales con los protocolos actuales. En nuestro estudio retrospectivo en un periodo de 10 años documentados, se trataron un total de 25 pacientes resultando en una sobrevida global a 5 años: 84.0% (N = 25), y sobrevida libre de enfermedad del 81.8%, en comparación con el protocolo más actual de quimioterapia, el estudio SIOPEL-4, que reporta sobrevida libre de enfermedad a 3 años 76% (IC 65-87%) y sobrevida global 83% (IC 73-93%).

Así también se encontró que no existe diferencia significativa en la sobrevida de acuerdo a la estadificación tumoral, estirpe tumoral, o el uso de quimioterapia neo adyuvante, que coincide con lo reportado en la literatura internacional, donde no se reporta disminución en la sobrevida sin embargo se recomienda ya que ayuda a disminución de tamaño tumoral y beneficia a la resección quirúrgica posterior, por lo que en los protocolos de manejo actuales no se recomienda el no administrar quimioterapia neo adyuvante, la cual tiene aún mayor beneficio en los tumores irreseccables.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa importante en la sobrevida de acuerdo al tipo de cirugía realizada debido a que cuando la tumoración tenía resección completa la sobrevida alcanzo cifras del 95.5% vs. 0% cuando la resección fue parcial.

Hubo significancia estadística en cuanto a la sobrevida dependiendo el tipo de quimioterapia neo adyuvante que se empleaba debido a que cuando fue utilizado cisplatino con 5-fluoracilo vincristina y epirrubicina hubo mejor sobrevida del 100% vs. 60% solo con el uso de PLADO (cisplatino+doxorubicina) más vincristina. Lo cual difiere de lo reportado en el estudio del grupo Intergroup (INT-0098), donde reporta que no existe diferencia significativa en la sobrevida entre ambos protocolos, sin embargo se observa menor toxicidad con protocolo C5V, el cual se administra en el CMN La Raza, mostrando en este estudio una mejor sobrevida, y una menor toxicidad secundaria a quimioterapia.

No hubo diferencia significativa en la sobrevida de los niños con hepatoblastoma de acuerdo o no a la presencia de alfa feto proteína elevada después de la cirugía sin embargo se reporta una sobrevida del 100% cuando esta AFP estaba negativa después de la cirugía y un 75% cuando persistía positiva después de la cirugía, en comparación con lo documentado en la literatura donde se reporta que los valores de alfa feto proteína bajos al diagnóstico son considerados del grupo de alto riesgo y de mal pronóstico para la enfermedad.

El hepatoblastoma a pesar de ser un tumor con baja incidencia dentro de los tumores malignos en la edad pediátrica, es el tumor hepático más común de la infancia; el CMN LA Raza es un centro de referencia a nivel nacional para el tratamiento oncológico de esta enfermedad, en este estudio

retrospectivo se ha observado que cuenta con una sobrevida global y libre de enfermedad similar a la reportada en los protocolos internacionales, en un periodo de 10 años de estudio.

CONCLUSIONES

1.-Supervivencia global a 5 años: 84.0% (N = 25).Promedio de tiempo actuarial de supervivencia: 5.8 años, IC95% = 4.9– 6.6 años

2.-Supervivencia libre de enfermedad fue del 81.8% (tiempo a partir de suspensión de tratamiento): n = 9/11 .Promedio de tiempo actuarial de supervivencia libre enfermedad: 11.2 meses, IC 95% = 5.5– 16.8

3.-Hubo una diferencia estadísticamente significativa importante en la sobrevida de acuerdo al tipo de cirugía realizada debido a que cuando la tumoración tenía resección completa la sobrevida alcanzo cifras del 95.5% vs. 0% cuando la resección fue parcial. Supervivencia por tipo de cirugía realizada: $p < 0.001$ (*estadístico Log-Rank*).

4.-Hubo significancia estadística en cuanto a la sobrevida dependiendo el tipo de quimioterapia neo adyuvante que se empleaba debido a que cuando fue utilizado cisplatino con 5-fluoracilo vincristina y epirubicina hubo mejor sobrevida del 100% vs. 60% solo con el uso de PLADO mas vincristina. Supervivencia por tipo de quimioterapia neo adyuvante utilizada (n = 12): $p = 0.09$ (*estadístico Log-Rank*)

ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

SOBREVIDA DE NIÑOS CON HEPATOBLASTOMA EN CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA 2002 - 2012.

1.-FICHA DE IDENTIFICACION:

NOMBRE _____ AÑO DE NACIMIENTO _____

AFILIACION _____

EDAD _____ SEXO _____

2.-CUADRO CLINICO:

LOCALIZACION: _____ PRETEXT _____ EVANS _____

3.-METODOS DIAGNOSTICOS: Fecha del diagnostico _____

BIOPSIA (SI) (NO) RESECCION COMPETA (SI) (NO) RESECCION PARCIAL (SI)(NO)

TAC POSTQUIRURGICA _____

TIPO DE HISTOLOGIA: _____

4.-TIPO DE TRATAMIENTO: FECHA DE INICIO DE QUIMIOTERAPIA _____

QUIMIOTERAPIA 1era línea ESQUEMA _____ No. Ciclos _____

QUIMIOTERAPIA 2da línea ESQUEMA _____ No. Ciclos _____

QUIMIOTERAPIA 3era línea _____

EXISTIO SEGUNDA CIRUGIA: (SI) (NO) FECHA _____

TOTAL DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA _____ FECHA ULTIMA QT _____

COMPLICACIONES SEC A LA QT _____

5.-ESTADO ACTUAL: FECHA DE LA ÚLTIMA CONSULTA O

CONTROL _____

VIVO A) SIN ENFERMEDAD

B) CON ENFERMEDAD EN: A)QT ADYUVANTE B)QT PALIATIVA C)RECAIDA

C) ALTA POR: 1)vigilancia 2)muerto 3)abandono 4)egreso por edad.

MUERTO A) POR ENFERMEDAD B) POR COMPLICACION C) OTRO _____

Sobrevida global (fecha del diagnóstico----fecha del último control)

Sobrevida libre de enfermedad (fecha del diagnóstico-----fecha recaídas)

BIBLIOGRAFÍA

1. Carlos Rodriguez-Galindo, MD,* , Mark Krailo, PhD, Lindsay Frazier, MD, MuraliChintagumpala, MD, James Amatruda, MD, Howard Katzenstein, MD, MarcioMalogolowkin, MD, Logan Spector, PhD, FarzanaPashankar, MD, RebeckaMeyers, MD, and Gail Tomlinson, MD, PhD1. Children's Oncology Group's 2013 Blueprint for Research: Rare Tumors*Pediatr Blood Cancer*. 2013 June ; 60(6): 1016–1021. doi:10.1002/pbc.24428.
2. Milton J. Finegold, Rachel A. Egler, John A. Goss, R. Paul Guillerman, Saul J. Karpen, Rajesh Krishnamurthy, and Christine Ann O'Mahony. Liver Tumors: Pediatric Population. *LIVER TRANSPLANTATION* 14:1545-1556, 2008
3. Yi Zhang, Wei-Ling Zhang, Dong-ShengHuang*, Liang Hong, Yi-Zhuo Wang, XiaZhu, Hui-Min Hu, Pin-Wei Zhang, YouYi, Tao Han. Clinical Efficacy and Prognosis Factors for Advanced Hepatoblastoma in Children: A 6-year Retrospective Study. *Treatment and Prognosis of AdvancedPaediatricHepatoblastomas*
4. JanetteMareska Rumbajan^{1,2}, Toshiyuki Maeda¹, Ryota Souzaki³, Kazumasa Mitsui⁴, Ken Higashimoto¹, Kazuhiko Nakabayashi⁵, Hitomi Yatsuki¹, Kenichi Nishioka¹, Ryoko Harada⁴, Shigehisa Aoki⁶, Kenichi Kohashi⁷, Yoshinao Oda⁷, Kenichiro Hata⁵, Tsutomu Saji⁴, Tomoaki Taguchi³, Tatsuro Tajiri⁸, Hidenobu Soejima^{1*} and Keiichiro Joh^{1*}. Comprehensive analyses of imprinted differentially methylated regions reveal epigenetic and genetic characteristics in hepatoblastoma. Rumbajan et al. *BMC Cancer* 2013, 13:608
5. Bassan J. Allan¹, Punam P. Parikh¹, Sofia Diaz¹, Eduardo A. Perez², Holly L. Neville² & Juan E. Sola². ORIGINAL ARTICLE. Predictors of survival and incidence of hepatoblastoma in the paediatric population. *International Hepato-Pancreato-BiliaryAssociation. HPB* 2013, 15, 741–746 © 2013
6. Julia E Hecka, Travis J Meyersa, Christina Lombardia, Andrew S Parka, MylesCockburnb, Peggy Reynoldsc, and BeateRitza. Case-control study of birth characteristics and the risk of hepatoblastoma.*CancerEpidemiol.* 2013 August ; 37(4): 390–395. doi:10.1016/j.canep.2013.03.004.
7. Kimberly J. Johnson,Katherine S. Williams, Julie A. Ross, Mark D. Krailo, Gail E. Tomlinson, Marcio H. Malogolowkin, James H. Feusner, and Logan G. Spector. Parental tobacco and alcohol use and risk of hepatoblastoma in offspring: A report from the Children's Oncology Group. *CancerEpidemiolBiomarkersPrev.* 2013 October ; 22(10): 1837–1843. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0432.
8. Jessica R.B. Musselman, MSa, Michael K. Georgieff, MDb, Julie A. Ross, PhDa,c, Gail E.,Tomlinson, MD, PhDd, James Feusner, MDe, Mark Krailo, PhDf, and Logan G. Spector,PhDa,b,Maternal pregnancy events and exposures and risk of hepatoblastoma: A Children's Oncology Group (COG) study. *CancerEpidemiol.* 2013 June ; 37(3): 318–320. doi:10.1016/j.canep.2012.12.005.

9. Ziqiang Xia, Ning Zhang, Daokui Ding. *Original Article*. Proliferation and migration of hepatoblastoma cells are mediated by IRS-4 via PI3K/Akt pathways. *Int J ClinExpMed* 2014;7(10):3763-3769
10. Lauren A. Gillory*, Jerry E. Stewart, Michael L. Megison*, Hugh C. Nabers, Elizabeth Mroczek-Musulman and Elizabeth A. Beierle. FAK Inhibition Decreases Hepatoblastoma Survival Both In Vitro and In Vivo. *TranslationalOncology*. Volume 6 Number 2 April 2013 pp. 206–215 206
11. Andrew J. Murphy, Christian de Caestecker, Janene Pierce, Scott C. Boyle, Gregory D. Ayers, Zhiguo Zhao, Jaime M. Libes, Hernan Correa, Teagan Walter, Stacey S. Huppert, Alan O. Perantoni, Mark P. de Caestecker, and Harold N. Lovvorn III. CITED1 Expression in Liver Development and Hepatoblastoma. *Neoplasia Press, Inc.* Volume 14 Number DOI 10.1593/neo.1295812 December 2012 pp. 1153–1163 1153.
12. Yuan Li, Shasha Wu, ShanshanXiong, Gaoliang Ouyang. TERT promoter mutation during development of hepatoblastoma to hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2015 vol. 62 j 492–501
13. Israel Fernandez-Pineda, Rosa Cabello-Laureano. Differential diagnosis and management of liver tumors in infants. *World J Hepatol* 2014 July 27; 6(7): 486-495 ISSN 1948-5182 (online) 2014
14. RenuThambi, Lekshmi Devi, Krishna Balachandran, UshaPoothiade. Extramedullary hematopoiesis as a 'clue' to diagnosis of hepatoblastoma on fine needle aspiration cytology: A report of two cases. *Journal of Cytology/ July 2013 / Volume 30 / Issue 3*
15. Angelina Cistaro, Giorgio Treglia, Manuela Pagano, PiercarloFania, Valentina Bova, Maria Eleonora Basso, Franca Fagioli, UmbertoFicola, and NataleQuartuccio. *Research Article*. A Comparison between 18F-FDG PET/CT Imaging and Biological and Radiological Findings in Restaging of Hepatoblastoma Patients. *BioMedResearch International*. Volume 2013, Article ID 709037, 6 pages
16. Shilpa V. Hegdea, Jonathan R. Dillmana, Maclovio J. Lopezb, Peter J. Strousea. REVIEW. Imaging of multifocal liver lesions in children and adolescents. *CancerImaging (2012) 12(3)*, 516_529 DOI: 10.1102/1470-7330.2012.0045
17. EmreÇeçen, Handan Çakmakcı, MustafaOlguner, NilÇulhacı. Challenges of radiological assessment in an infant with giant calcified hepatoblastoma. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2011; 53: 695-698
18. Andrew J. Murphy, M.D., Gregory D. Ayers, M.S., Melissa A. Hilmes, M.D., KaushikMukherjee, M.D., Kevin J. Wilson, MEdSc, Wade M. Allen, B.S., Israel Fernandez-Pineda, M.D., Myrick C. Shinall Jr., M.D., ZhiguoZhao, M.S., Wayne L. Furman, M.D., Mary Beth McCarville, M.D., Andrew M. Davidoff, M.D., and Harold N. Lovvorn III, M.D. ImagingAnalysis of HepatoblastomaResectabilityAcrossNeoadjuvantChemotherapy. *J PediatrSurg*. 2013 June ; 48(6): 1239–1248. doi:10.1016/j.jpedsurg.2013.03.019.

19. JING ZHANG, FEI XU, KUNSHAN CHEN, SHAOYI ZHOU, HAIBO LI, CHUANQIANG NIU and XIAOYUN TAN. An effective approach for treating unresectable hepatoblastoma in infants and children: Pre-operative transcatheter arterial chemoembolization. *ONCOLOGY LETTERS* 6: 850-854, 2013. DOI: 10.3892/ol.2013.1444
20. Bailin Chen, Jiaping Chen, Qianfu Luo and Chunbao Guo. Effective Strategy of the Combination of High-Intensity Focused Ultrasound and Transarterial Chemoembolization for Improving Outcome of Unresectable and Metastatic Hepatoblastoma: a Retrospective Cohort Study. *Translational Oncology* Volume 7 Number 6 December 2014 pp. 788–794
21. József Zsiros, Laurence Brugieres, Penelope Brock, Derek Roebuck, Rudolf Maibach, Arthur Zimmermann, Margaret Childs, Daniele Pariente, Veronique Laithier, Jean-Bernard Otte, Sophie Branchereau, Daniel Aronson, Arun Rangaswami, Milind Ronghe, Michela Casanova, Michael Sullivan, Bruce Morland, Piotr Czauderna, Giorgio Perilongo, for the International Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL)* Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 834–42, July 4, 2013. S1470-2045(13)70272-9
22. Y. ZHANG, W.-L. ZHANG, D.-S. HUANG, L. HONG, Y.-Z. WANG, X. ZHU, H.-M. HU, P.-W. ZHANG, Y. YI, T. HAN Clinical effectiveness of multimodality treatment on advanced pediatric hepatoblastoma. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014; 18: 1018-1026
23. Dolores Ayllon Teran, Oscar Gómez Beltran, Rubén Ciria Bru, Elena Mateos González, María José Peña Rosa, Antonio Luque Molina, Pedro López Cillero, Javier Briceño Delgado. Efficacy of neoadjuvant therapy and surgical rescue for locally advanced hepatoblastomas: 10 year single-center experience and literature review. *World J Gastroenterol* 2014 August 7; 20(29): 10137-10143 ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)
24. Anna Alisi, William C. Cho, Franco Locatelli and Doriana Fruci, *Review*. Multidrug Resistance and Cancer Stem Cells in Neuroblastoma and Hepatoblastoma *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14, 24706-24725; doi:10.3390/ijms141224706 ISSN 1422-0067 December 2013
25. Massimo Provenzi, Francesco Saettini, Valentino Conter, Eugenia Giraldi, Carlo Foglia, Laura Cavalleri, Michele Colledan, Lorenzo D'Antiga, Giorgio Perilongo and Liviana Da Dalt. Is there a role for high dose chemotherapy and blood stem cell rescue in childhood hepatoblastoma presenting with lung metastases? A case report and literature review. Provenzi et al. *Italian Journal of Pediatrics* 2013, 39:65. Provenzi et al. *Italian Journal of Pediatrics* 2013, 39:65 Page 3 of 4
26. Justus Lieber *, Sorin Armeanu-Ebinger and Jörg Fuchs. *Review*. The Role of BH3-Mimetic Drugs in the Treatment of Pediatric Hepatoblastoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 4190-4208; doi:10.3390/ijms16024190. *International Journal of Molecular Sciences*. ISSN 1422-0067. February 2015

27. SairaKhaderi, JacfranzGuiteau, Ronald T Cotton, Christine O'Mahony, Abbas Rana, John A Goss. Role of liver transplantation in the management of hepatoblastoma in the pediatric population. *World J Transplant* 2014 December 24; 4(4): 294-298
ISSN 2220-3230 (online) 2014 DOI: 10.5500/wjt.v4.i4.294
28. Christina Hackl, Hans J Schlitt, Gabriele I Kirchner, Birgit Knoppke, Martin Loss. Liver transplantation for malignancy: current treatment strategies and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2014 May 14; 20(18): 5331-5344. ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online) doi:10.3748/wjg.v20.i18.5331. 2014
29. Daniel C Aronson, Piotr Czauderna, Rudolf Maibach, Giorgio Perilongo, Bruce Morland. Review article The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons / Oct-Dec 2014 / Vol 19 / Issue 4*
30. SorinArmeanu-Ebinger, Alexander Hoh, Julia Wenz and Joerg Fuchs. Targeting EpCAM (CD326) for immunotherapy in hepatoblastoma. *Oncolmmunology* 2:1, e22620; January 2013; © 2013 Landes Bioscience
31. Andrew J. Murphy, M.D.¹, Thomas P. Rauth, M.D., M.P.H., and Harold N. Lovvorn III, M.D. Chronic biloma after right hepatectomy for stage IV hepatoblastoma managed with roux-en-Y biliary cystenterostomy. *J PediatrSurg.* 2012 November ; 47(11): e5–e9. doi:10.1016/j.jpedsurg.2012.06.007.
32. Satkiran Grewal, M.D., Thomas Merchant, D.O., Ph.D., Renee Reymond, M.D., Maryrose, McInerney, Ph.D., CCC-A, Cathy Hodge, and Patricia Shearer, M.D., M.S. Auditory Late Effects of Childhood Cancer Therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics.* 2010 April ; 125(4): e938–e950. doi:10.1542/peds.2009-1597.
33. Usama Al-Jumaily, Ibrahim Sammour, Fadi Al-Muhaisen, FatenahAjlouni and Iyad Sultan. Precocious puberty in an infant with hepatoblastoma: a case report. Al-Jumaily et al. *Journal of Medical Case Reports* 2011, 5:422
34. Saroj S. Yadav, Malini A. Lawande, Deepak A. Patkar, Sona P. Pungavkar. Rare case of hemorrhagic brain metastasis from hepatoblastoma. 74 / *Journal of Pediatric Neurosciences / Volume 7 / Jan-Apr / 2012*
35. SarbaniChattopadhyay, Sumana Mukherjee, AnupBoler, Abhishek Sharma, Sumitra Kumar Biswas. Hepatoblastoma in the neonatal period: An unusual Presentation. *Journal of Cytology / October 2012 / Volume 29 / Issue 4*
36. AzitaTavasoli, Mitra Mehrazma, NakisaHooman, LadanAfsharKhas, Tavasoli A, Mehrazma M, Hooman N, AfsharKhas L. Severe Hypertension and Encephalopathy Due to Renin-Producing Hepatoblastoma. *Iran J Cancer Prev.* 2013; 6(4): 227-30.
37. Yotarolzumi, MD, Ken Hoshino, MD, NaokiShimajima, MD, YasushiFuchimoto, MD, YuichiroHayashi, MD, YasuhideMorikawa, MD, and HiroakiNomori, MD. Hepatoblastoma

Metastasis Confined to the Pulmonary Artery: Report of a Case. *Ann ThoracCardiovascSurg* 2013; 19: 253–256 Online August 20, 2012 doi: 10.5761/atcs.cr.11.01848

38. Spector LG; Birch J, The epidemiology of hepatoblastoma. *Pediatric Blood & Cancer [Pediatr Blood Cancer]*, ISSN: 1545-5017, 2012 Nov; Vol. 59 (5), pp. 776-9;
39. Logan G. Spector, PhD and Jill Birch, PhD. REVIEW The Epidemiology of Hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:776–779
40. M. Beth McCarville, MD and Derek J. Roebuck, Franzcr (40) Review. Diagnosis and Staging of Hepatoblastoma: Imaging Aspects. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:793–799
41. A. C. A. Tannuri, L. M. Cristofani, R. A. Plaza Teixeira, V. Filho, U. Tannuri. New concepts and outcomes for children with hepatoblastoma based on the experience of a tertiary center over the last 21 years. *Clinics*. 2015 Jun; 70(6): 387–392. Jun. doi: 10.6061/clinics/2015(06)01
42. J. Zsiros, L. Brugieres, P. Brock, D. Roebuck, R. Maibach, A. Zimmermann, M. Childs, D. Pariente, V. Laithier, J.B. Otte, S. Branchereau, D. Aronson, A. Rangaswami, M. Ronghe, M. Casanova, M. Sullivan, B. Morland, P. Czauderna, G. Perilongo, for the International Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL)* Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 834–42
43. J. M. Schnater, D.C. Aronson, J. Plaschkes, G. Perilongo, J. Brown, J.B. Otte, L. Brugieres, P. Czauderna, G. MacKinlay, A. Vos. Surgical View of the Treatment of Patients with Hepatoblastoma Results from the First Prospective Trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group (SIOPEL-1). 2002 American Cancer Society. *CANCER* February 15, 2002 / Volume 94 / Number 4
44. H.M. Katzenstein, K.W. Chang, M. Krailo, Z. Chen, M.J. Finegold, J. Rowland, M. Reynolds, A. Pappo, W.B. London, and M. Malogolowkin and the Children's Oncology Group Department et cols. Amifostine does not prevent platinum-induced hearing loss associated with the treatment of children with hepatoblastoma. A report of the Intergroup Hepatoblastoma Study P9645 as a part of the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2009 December 15; 115(24): 5828–5835. doi:10.1002/cncr.24667
45. M. H. Malogolowkin, H. Katzenstein, M. D. Krailo, Z. Chen, L. Bowman, M. Reynolds, M. Finegold, B. Greffe, J. Rowland, K. Newman, R. B. Womer, W. B. London, and R. P. Castleberry Intensified Platinum Therapy Is an Ineffective Strategy for Improving Outcome in Pediatric Patients With Advanced Hepatoblastoma. *Journal of clinical Oncology*. Volume 24, number 18, June 20 2006.