



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DEL ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR
SILVESTRE FRENK FREUND" CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
HEPATOBLASTOMA EN UN TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA

DRA. ITZEL ARELI HERNANDEZ CRUZ
RESIDENTE DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI

TUTOR DE TESIS
DRA. MARTHA VALDÉS SÁNCHEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN
SIGLO XXI

ASESOR METODOLÓGICO
DR. MIGUEL ÁNGEL VILLASIS KEEVER
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN ANÁLISIS Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA. PROFESOR DEL
SEMINARIO DE INVESTIGACIÓN PARA RESIDENTES DE PEDIATRÍA EN EL HOSPITAL DE
PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 05 de Mayo 2023



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.

CONTENIDO	
RESUMEN	1
MARCO TEORICO.....	2
<i>EPIDEMIOLOGÍA</i>	2
JUSTIFICACION	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	9
HIPÓTESIS.....	9
OBJETIVO GENERAL.....	10
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	10
MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
ASPECTOS ÉTICOS.....	14
RESULTADOS.....	16
DISCUSION.....	21
CONCLUSIONES.....	24
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25
ANEXOS.....	27
1. Hoja de recolección de datos.....	27
2. Dictamen de aprobado.....	28

RESUMEN

Las neoplasias hepáticas primarias son raras y representan solo el 1-2% de todos los casos de cáncer infantil. El hepatoblastoma y el carcinoma hepatocelular (CHC) son las dos neoplasias malignas más comunes que surgen de novo en el hígado.¹ La incidencia de hepatoblastoma ha aumentado en los últimos 25 años y se ha reportado una incidencia anual de 1.5 casos por millón.⁷ Para el hepatoblastoma la mayoría de las series de estudios hacen referencia a una supervivencia global mayor al 70%. Según SIOPEL, la tasa de supervivencia global a 5 años para HB puede alcanzar el 75%. En la serie analizada por Feng y cols. 2019, la supervivencia global a 1, 3, 5 y 10 años para todos los pacientes fue del 89,3%, 84,6%, 81,9% y 81,0%, respectivamente.^{8,17} El factor pronóstico más estudiado y con mayor importancia es el manejo quirúrgico de la enfermedad, el cual puede ser con resección completa o trasplante hepático. Otros factores pronósticos estudiados son el estadio de la enfermedad, la respuesta a tratamiento adyuvante, niveles de AFP, edad al diagnóstico.¹⁷⁻²⁵ A nivel internacional son pocos los estudios que hablan acerca de cuáles son los factores pronósticos que más impacto tienen en la supervivencia de los pacientes pediátricos con HB y CHC. En el hospital de pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI como hospital de concentración la incidencia de pacientes con HB es alta, sin embargo, no contamos con evidencia científica acerca de cuál es la supervivencia de estos pacientes.

Objetivo: determinar la supervivencia, así como identificar factores pronósticos de los pacientes del HP CMN SXXI que fueron diagnosticados y tratados por hepatoblastoma entre los años 2010 a 2021.

Resultados: de los 33 pacientes estudiados de hepatoblastoma, 19 fueron hombres (57.5%), 14 mujeres (42.4%). La mediana de edad al diagnóstico fue 1 año (RIC 1.0-2.5), 18 niños eran menores de 2 años (54.5%) y 15 niños fueron mayores de 2 años (45.5%) al diagnóstico de hepatoblastoma.

La supervivencia global calculada por medio de la elaboración de curvas de Kaplan Meir fue de 84% a 125 meses. Al realizar el análisis bivariado para riesgo de muerte se encontró: sexo masculino OR 2.44 (IC95% 0.23-26.3, p=0.83), mayores de 2 años al momento del diagnóstico OR 3.26 (IC 95% 0.42-25.27, p=0.49), enfermedad avanzada OR 1.8 (IC 95% 0.08-42.07, p=0.78), los pacientes que recibieron esquema de primera línea con PLADO/VCR OR 7.36 (IC 95% 0.36-149, p=0.32), tratamiento quirúrgico con resección con bordes libres OR 0.67 (IC 95% 0.05-8.23, p=0.76) y la terapia neoadyuvante + adyuvante OR 0.13 (IC 95% 0.01-1.41, p=0.18)

Conclusiones: La supervivencia global de los niños con hepatoblastoma en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI de 2010-2021 fue de 84% a 125 meses. La supervivencia de los pacientes con hepatoblastoma en nuestro hospital es comparable con las cifras a nivel internacional. Nuestra muestra fue pequeña, se requiere ampliar la muestra para establecer asociaciones de riesgo estadísticamente significativas.

MARCO TEORICO

Las neoplasias hepáticas primarias son raras y representan solo el 1-2% de todos los casos de cáncer infantil. El hepatoblastoma (HB) representa aproximadamente dos tercios de los tumores hepáticos en niños. El hepatoblastoma y el carcinoma hepatocelular (CHC) son las dos neoplasias malignas más comunes que surgen de novo en el hígado.¹

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, la tasa general de incidencia estandarizada por edad de tumores hepáticos en niños fue de 2.3 por millones de personas-año entre 2001 y 2010.² El hepatoblastoma es el tumor hepático maligno más común en los niños, con un aumento en la incidencia del 4,3% por año, de 1992 a 2004, en niños menores de 19 años²⁻⁵

En México, en el año 2002 Mejía y cols. publicaron un estudio donde se calculó la tasa de incidencia anual promedio para tumores hepáticos, usando dos bases de datos; una de todos los hospitales públicos y la tasa de incidencia anual promedio (TIAP) para el hepatoblastoma durante el período 1982-1991 fue tres veces mayor para los hombres que para las mujeres, con un valor de 6×10^6 . Siendo el grupo de 1-4 años el más afectado. Entre 1996-1999, la TIAP para el hepatoblastoma fue de 5,11 en mujeres y 1,85 en hombres. El grupo de edad con mayor tasa fue el de mujeres menores de un año. La TIAP para el hepatocarcinoma fue de 0,64 para los hombres y 1,23 para las mujeres. El grupo de edad más afectado fue el de los varones de 10 a 14 años.⁶

El hepatoblastoma se observa principalmente en niños pequeños, con un 80% de los casos diagnosticados antes de los 3 años de edad. La incidencia de hepatoblastoma ha aumentado en los últimos 25 años y se ha reportado una incidencia anual de 1.5 casos por millón.⁷ El aumento de la supervivencia de los recién nacidos con muy bajo peso al nacer puede ser un factor contribuyente, ya que se ha demostrado asociación entre el desarrollo del hepatoblastoma y el bajo peso al nacer.¹

Según el estudio realizado por Feng y cols. en 2019, de acuerdo con los registros del SEER (base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales) de 2004-2015 la mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 1 año (rango 0-17 años). La mayoría de los pacientes eran varones (62,6%), de etnia caucásica (76,7%) y tenían un nivel de AFP positivo (82,4%).⁸

Los tumores hepáticos tienen una amplia variación geográfica en la incidencia y se cree que la variación geográfica refleja el papel etiológico de las condiciones ambientales. En cuanto a la etnia, se ven con mayor frecuencia en niños asiáticos y africanos.¹

ETIOLOGIA

La etiología del hepatoblastoma es desconocida. Ciertos trastornos aumentan el riesgo de padecer cáncer de hígado. Cada vez hay más pruebas que apuntan a la prematuridad, la exposición prenatal a metales y productos derivados del petróleo y el crecimiento excesivo en la primera infancia como factores que contribuyen al hepatoblastoma. Se ha supuesto desde hace mucho tiempo que los tumores embrionarios se derivan de células primitivas y que el hepatoblastoma, como tumor embrionario del hígado en el que las células se asemejan morfológicamente a las células del hígado embrionario y fetal en desarrollo, se deriva de una célula hepática primitiva.^{1,9}

Ciertas anomalías congénitas se han relacionado con el desarrollo de hepatoblastoma, por ejemplo:

- Síndromes de hemihiperplasia (anteriormente hemihipertrofia), incluido el síndrome de Beckwith Wiedemann.
- Divertículo de Meckel.
- Ausencia congénita de glándula suprarrenal.
- Ausencia congénita de riñón.
- Hernia umbilical.

Los pacientes con síndrome de Beckwith Wiedemann y hemihiperplasia aislada deben ser examinados cada 3 meses, como tamizaje para hepatoblastoma con medición de marcadores tumorales de alfafetoproteína (AFP) y ultrasonidos abdominales hasta los 7 años de edad. Aunque existe una asociación entre el hepatoblastoma y la poliposis adenomatosa familiar (FAP), el hepatoblastoma ocurre en menos del 1% de los miembros de familias con FAP, el seguimiento en estas familias es controvertido.

Tanto el hepatoblastoma como el CHC se han presentado en niños con atresia biliar primaria. Si embargo, no está claro si el desarrollo de tumores hepáticos en niños con atresia biliar es una complicación resultante de una enfermedad hepática ya existente o si hay una predisposición común tanto a la atresia biliar como al desarrollo de tumores. De manera significativa, las mismas células inmaduras que se cree comparten similitudes con las células madre observadas en el hepatoblastoma también se observan en la atresia biliar.⁹

Un estudio epidemiológico de casos y controles de los factores de riesgo de hepatoblastoma realizado por Buckley y sus colegas, basado en entrevistas con los padres, reveló una asociación del hepatoblastoma con la exposición ocupacional de la madre a metales, como los que se utilizan para soldar (OR= 8); productos derivados del petróleo como aceites o grasas lubricantes (OR = 3,7); y pinturas o pigmentos (OR = 3,7). También hubo una asociación significativa con la exposición ocupacional paterna a metales (OR = 3, P = .01) y una asociación marginalmente significativa con la exposición ocupacional paterna a productos petrolíferos (OR = 1.9).⁹

En 2009, la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer declaró que el tabaquismo de los padres es un carcinógeno en el hígado en desarrollo. Sin embargo, los hallazgos posteriores han sido variables. Un informe reciente de la COG (el estudio etiológico más grande hasta la fecha) informó que no hay asociación entre el tabaquismo y el hepatoblastoma.⁹

CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA

Los tumores hepáticos se dividen en dos tipos histológicos principales: hepatoblastoma (HB) y carcinoma hepatocelular (CHC). Otros tumores hepáticos menos frecuentes incluyen el tumor de células hepáticas de transición y sarcoma embrionario indiferenciado de hígado. Como tumor embrionario, el hepatoblastoma se presenta con características morfológicas que abarcan diversos tipos de células con diversos grados de diferenciación. Los tumores con histología fetal y baja actividad mitótica se asocian con un curso clínico favorable, mientras que los tumores de mayor riesgo tienden a presentar atipia y anaplasia importantes.^{1,11}

La clasificacione patológicas para hepatoblastoma es la siguientes:

- 1) Hepatoblastoma.
 - a) Tipo epitelial.
 - i) Patrón embrionario
 - ii) Patrón fetal puro.
 - iii) Tipo macrotrabecular.
 - iv) Tipo indiferenciado de células pequeñas o anaplásico
 - b) Tipo mixto epitelial y mesenquimatoso.

Los hepatoblastomas fetales bien diferenciados (WDF) tienen células uniformemente pequeñas con un núcleo central pequeño sin nucléolo. Estas células demuestran tinción para glutamina sintetasa, glipicano 3 y β -catenina membranosa. Las mitosis son raras, con tasas de menos de 2 por 10 campos de alta potencia. Este subtipo se estratifica como de muy bajo riesgo. Aunque este subtipo con baja actividad mitótica ocurre en menos del 7% de los pacientes, también se asocia con el mejor pronóstico.¹²⁻¹⁴

El hepatoblastoma epitelial tipo patrón embrionario, como sugiere su nombre, corresponde a la etapa embrionaria del desarrollo de los hepatocitos. Las mitosis son frecuentes y, a diferencia de WDF, el núcleo es grande, con un nucléolo prominente.¹¹

El tipo indiferenciado de células pequeñas o anaplásico (SCU HB) tiene una morfología de células pequeñas de color azul con una alta proporción nuclear-citoplasmática y alta tasa mitótica. A diferencia de WDF HB, las células SCU HB son negativas para glutamina sintetasa y glipicano -3. La B-catenina nuclear también se observa con frecuencia en SCU HB, que se ha asociado con una supervivencia sin eventos más baja. La tinción de INI1 es una parte importante de la estratificación del riesgo para este subtipo, ya que la pérdida de INI1 sugiere un origen rabdoide maligno y, por lo tanto, un tratamiento alternativo. Ocurre en aproximadamente el 5% de los casos de HB Y conlleva un peor pronóstico.¹¹

PRESENTACION CLINICA

La mayoría de los tumores hepáticos se presentan como una masa abdominal asintomática palpada por los padres o el pediatra. En los niños más pequeños el hepatoblastoma se presenta con una masa abdominal asintomática en cuadrante superior derecho o epigastrio. Otros síntomas menos comunes son fatiga, fiebre, dolor, anorexia y pérdida de peso. Rara vez el hepatoblastoma puede presentarse como dolor y hemorragia postraumática o ruptura espontánea de un tumor previamente oculto.¹⁶

DIAGNÓSTICO

La evaluación de laboratorio del niño con una masa hepática debe incluir un conteo sanguíneo completo y pruebas de función hepática, así como niveles de marcadores tumorales de gonadotropina coriónica humana y alfa-fetoproteína (AFP). El recuento de plaquetas a menudo es alto en el hepatoblastoma. Esta trombofilia está asociada con altos niveles séricos de trombopoyetina (TPO), también conocida como ligando c-Mpl, normalmente sintetizado en el hígado. También se ha demostrado que la TPO se expresa en tejidos tumorales de hepatoblastoma y está presente a niveles más altos de lo normal en el suero de pacientes con hepatoblastoma. En una gran serie de pacientes de varias edades (13 a 84 años) que tenían tumores hepáticos, se observó trombocitosis en 2.7%. El alto recuento de plaquetas se correlacionó con niveles más altos

de TPO en suero. El recuento de las otras células sanguíneas suelen ser normales en la medida en que no se ha informado la afectación de la médula ósea con tumores hepáticos.¹⁶

La AFP fue descubierta por Abelev en 1963. Esta glicoproteína se produce en el humano durante el desarrollo fetal en el hígado fetal y el saco vitelino. La síntesis de AFP declina gradualmente y desaparece de 6 a 12 meses después del nacimiento, cuando se inicia una mayor síntesis de albúmina sérica.²⁶

La alfa-fetoproteína es el marcador sérico primario para hepatoblastoma, que se usa de forma diagnóstica y pronóstica, así como en la vigilancia. Se debe obtener una muestra en la evaluación inicial de cualquier niño con una masa hepática. Los niveles de AFP están marcadamente elevados en más del 90% de los hepatoblastomas y en más del 50% de los CHC. Se debe tener cuidado al interpretar los niveles de AFP en el niño pequeño porque los niveles son normalmente muy altos al nacer y disminuyen a menos de 10 ng/dL durante el primer año de vida. Es de destacar que algunas neoplasias hepáticas, especialmente el subtipo indiferenciado de células pequeñas del hepatoblastoma, así como la variante fibrolamelar del CHC, no están asociados con la elevación de la AFP. Del mismo modo, los sarcomas y los tumores rabdoideos no están asociados con AFP elevada. El SIOPEL (International Childhood Liver Tumor Strategy Group), ha demostrado que los hepatoblastomas con niveles bajos de AFP en el momento del diagnóstico (menos de 100 ng / ml) tienden a presentarse en una etapa más avanzada y están asociados con un mal pronóstico. En múltiples estudios compilados y analizados por el grupo del Consorcio Internacional de Tumores Hepáticos Infantiles (CHIC), se ha observado que un nivel bajo de AFP es un marcador de mal pronóstico. El nivel de gonadotropina coriónica β -humana solo se eleva ocasionalmente en el hepatoblastoma, generalmente en casos que se presentan con pubertad precoz.¹⁶

ESTADIFICACION DE LOS TUMORES HEPÁTICOS

La estadificación de los pacientes con tumores hepáticos es compleja. Los sistemas de estadificación prequirúrgica (PRETEXT) y posquirúrgica se describen a continuación:

- Sistema basado en hallazgos posquirúrgicos. Este sistema para tumores hepáticos, es utilizado en grupo americano de oncología, estadifica los tumores según el grado de reseabilidad de la lesión primaria y la presencia o ausencia de enfermedad metastásica. Ver tabla 1.
- Sistema basado en hallazgos prequirúrgicos (PRETEXT). Este sistema para tumores hepáticos, es utilizado en grupo europeo de oncología pediátrica (SIOP), A diferencia del sistema de estadificación previamente comentado, el sistema PRETEXT estadifica a los pacientes según el número de cuadrantes afectados por el tumor, antes de realizar cualquier intervención quirúrgica. Este sistema fue diseñado para programas de tratamiento internacionales en los que solo los pacientes con etapa 1 de PRETEXT se someterán a un intento inicial de resección. Todos los demás pacientes recibirían quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía, ver tabla 2.

Tabla 1. Estadificación de los tumores hepáticos en niños y porcentaje de casos (basados en hallazgos posquirúrgicos)

ESTADIO	DESCRIPCIÓN	%
I	Resección completa del tumor por lobectomía por resección en cuña o por lobectomía extendida como tratamiento inicial.	25
II	Los tumores se vuelven completamente resecables mediante radioterapia inicial o quimioterapia.	4
III	Enfermedad residual limitada a un lóbulo. A. Tumor residual macroscópico que afecta a ambos lóbulos del hígado. B. Afectación ganglionar regional.	48
IV	Enfermedad metastásica independientemente del grado de afectación hepática.	23

Jonathan Fish, Phillip Lanzkowsky, Jeffrey Lipton. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Vol 6.; 2016.

Tabla 2. PRETEXT: Estadificación de los tumores hepáticos (basados en hallazgos prequirúrgicos)

ESTADIO	DESCRIPCION
I	El tumor involucra un cuadrante. Tres cuadrantes adyacentes están libres de enfermedad.
II	El tumor involucra dos cuadrantes adyacentes con dos restantes libres de enfermedad.
III	El tumor involucra tres cuadrantes contiguos o dos cuadrantes no contiguos. Un cuadrante o dos cuadrantes no adyacentes están libres de enfermedad.
IV	El tumor involucra los cuatro cuadrantes. Ningún cuadrante está libre de enfermedades.

Jonathan Fish, Phillip Lanzkowsky, Jeffrey Lipton. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Vol 6.; 2016.

TRATAMIENTO

La resección quirúrgica es el tratamiento primario para los pacientes pediátricos con hepatoblastoma; sin embargo, aproximadamente el 60% de los pacientes se presentan en un estadio irresecable al momento del diagnóstico.^{5, 6} La introducción de la quimioterapia ha mejorado en gran medida la resecabilidad en pacientes con hepatoblastoma en estadio III y IV.² Se ha informado una tasa de supervivencia a 5 años de 88% para pacientes con grado de enfermedad postratamiento de hepatoblastoma en estadio III y IV que se sometieron a resección después de quimioterapia neoadyuvante.⁸ En pacientes pediátricos con tumores irresecables, el trasplante de hígado (TH) combinado con quimioterapia es la mejor opción que proporciona una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo.³ Se ha informado una tasa de supervivencia libre de enfermedad a 10 años del 82% después del TH en niños con hepatoblastoma.³

La quimioterapia puede reducir el volumen del tumor haciéndolo resecable y puede conducir a la completa remisión de metástasis pulmonares. El cisplatino se ha vuelto la base del tratamiento con quimioterapia, en el estudio de SIOPEL3, los resultados de la monoterapia con cisplatino son comparables con los resultados logrados con terapia PLADO (cisplatino/doxorubicina). La tasa de

respuesta tumoral a quimioterapia con regímenes que contienen cisplatino varía entre 70-90% en diversas series.¹⁶

SUPERVIVENCIA

Para el hepatoblastoma la mayoría de los estudios hacen referencia a una supervivencia global mayor al 70%. Según SIOPEL (International Childhood Liver Tumor Strategy Group), la tasa de supervivencia global (SG) a 5 años para HB puede alcanzar el 75%. En la serie analizada por Feng y cols. 2019, la supervivencia global a 1, 3, 5 y 10 años para todos los pacientes fue del 89,3%, 84,6%, 81,9% y 81,0%, respectivamente y no hubo diferencias significativas en el sexo ($P = 0,492$).^{8,17}

En el caso de carcinoma hepatocelular, a diferencia del CHC del adulto, que es quimio-resistente y radio-resistente, una proporción (39%) de CHC pediátrico responde a la quimioterapia. El ensayo más reciente de la Sociedad Alemana de Oncología y Hematología Pediátrica (HB-99) mostró una supervivencia general y sin eventos de 3 años de niños con HCC después de una resección completa primaria seguida de 2 ciclos de carboplatino / etopósido de 72% y 89%, respectivamente. Sin embargo, estas cifras fueron del 12% y el 20% en aquellos con neoplasias malignas no resecables. Según la base de datos SEER, las tasas de supervivencia a 5 años son mejores con trasplante hepático (85%) en contraste con la resección (53%) (cociente de riesgo 0,05, IC del 95%: 0,003-0,94).¹⁸

FACTORES PRONÓSTICOS

Se han asociado múltiples factores de manera positiva y negativa con el pronóstico y supervivencia de los pacientes con hepatoblastoma, algunos de ellos actualmente ya se han descartado como factores asociados, a continuación, se mencionan los más importantes.

El factor pronóstico más estudiado y con mayor importancia en HB y HCH es el manejo quirúrgico de la enfermedad, el cual puede ser resección completa o trasplante hepático. La resección completa del tumor es la piedra angular del tratamiento del hepatoblastoma, que ofrece la única posibilidad de supervivencia a largo plazo. La serie de estudios más reciente, llevada a cabo por Feng y cols. en 2019, reporta que la resección en comparación con el trasplante hepático (TH) tuvo un pronóstico similar, y las estadísticas lo demuestran. La supervivencia del grupo sin cirugía fue la peor, la tasa de supervivencia a 1, 3, 5 años fue del 53,2%, 40,4%, 35,8%, respectivamente; La supervivencia a 1, 3, 5 años del grupo de resección fue de 96,0%, 92,9%, 89,8% y el grupo de TH fue de 96,2%, 92,5%, 92,5%, respectivamente.¹⁷

Feng y cols. compararon la supervivencia de pacientes con HB que fueron tratados con resección hepática en comparación con trasplante hepático, entre las conclusiones de este estudio destacan: El uso de TH no se asoció con un beneficio de supervivencia para los pacientes tratados con quimioterapia, en comparación con aquellos sometidos a RH (índice de riesgo [HR], 0,716; IC del 95%, 0,309-1,657; $p = 0,44$). Los factores significativamente asociados con la supervivencia global (SG) en la población de estudio fueron la edad en el momento del diagnóstico y la presencia de múltiples lesiones hepáticas satélite. Los pacientes que recibieron un diagnóstico a las edades de 2 a 4 años tenían un 128% más de probabilidades de morir que aquellos que recibieron un diagnóstico a la edad de 1 año o antes (HR, 2,281; IC del 95%, 1,111-4,684; $P = 0,02$). Los pacientes que recibieron un diagnóstico entre los 5 y los 18 años también tuvieron un aumento en el riesgo general de muerte, en comparación con los pacientes que recibieron un diagnóstico a la edad de 1 año o antes (HR, 2,497; IC del 95%, 0,943-6,608; $p = .06$). La presencia de múltiples lesiones

hepáticas satélites se asoció con un mayor riesgo general de muerte (HR, 2.677; IC del 95%, 1.293 - 5.543; $P = .008$). Los pacientes con múltiples lesiones hepáticas satélites tenían un 168% más de probabilidades de morir que aquellos sin ellas.¹⁹

Las tasas de SG a 10 años fueron 93,8% (EE, 1,6%; IC del 95%, 90,7% -97,1%) para los pacientes que recibieron un diagnóstico a la edad de 1 año o menos, 82,8% (EE, 3,8%; IC del 95%, 75,6% - 90,6%) para pacientes que recibieron un diagnóstico entre los 2 y 4 años y el 61,5% (EE, 13,7%; IC del 95%, 39,7% -95,2%) para los pacientes que recibieron un diagnóstico entre los 5 y los 18 años ($P = 0,002$). Las tasas de SG a 10 años fueron 89,3% (EE, 3,1%; IC del 95%, 83,4% -95,6%) para pacientes con enfermedad local, 90,8% (EE, 2,7%; IC del 95%, 85,7% -96,2%) para pacientes con enfermedad regional, y 79,3% (EE, 5,5%; IC 95%, 69,3% -90,7%) para pacientes con enfermedad a distancia ($p = 0,08$). Los pacientes con lesiones únicas experimentaron una SG a 10 años del 91,2% (EE, 1,7%; IC del 95%, 87,8% -94,6%) frente al 73,4% (EE, 7,0%; IC del 95%, 60,8% -88,6%) para aquellos con múltiples lesiones hepáticas satélite ($p = 0,003$)¹⁹

Como conclusión de dicho estudio, la edad en el momento del diagnóstico y las múltiples lesiones hepáticas satélite en pacientes con HB se asociaron de forma independiente con la supervivencia global. No se encontró ninguna diferencia significativa en la supervivencia entre las 2 estrategias de manejo quirúrgico para los pacientes tratados con quimioterapia.¹⁹

Otro estudio realizado por Aronson y cols. en 2019 evalúa la supervivencia en pacientes con HB que tuvieron resección completa (RC) del tumor en comparación con aquellos que presentaron un margen de resección microscópicamente positivo (microPRM). En ambos grupos el tratamiento iba acompañado de quimioterapia neoadyuvante y postoperatoria a base de cisplatino, los resultados fueron los siguientes: Con una mediana de seguimiento de 67 meses, se produjo una recaída local en 3 de 58 pacientes con microPRM (5%) y en 23 de 371 (6%) pacientes con RC. La supervivencia global (SG) a 5 años fue del 91% (intervalo de confianza [IC] del 95% 80% -96%) para el microPRM y del 92% (IC del 95%: 89% -95%) para el grupo de RC. La diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa, por lo cual se concluyó que la presencia de microPRM no influyó en el resultado final.²⁰ El tamaño del tumor ≤ 5 cm tuvo una supervivencia excelente y la SG a 5 años fue del 97,1%. No hubo significancia estadística en el grupo de afectación macrovascular y sin afectación macrovascular ($P = 0,966$).¹⁷

El mismo autor en su estudio reporta que los factores que se asocian a peor pronóstico son: la etnia afroamericana, una edad de 2 a 4 años, enfermedad a distancia en el momento del diagnóstico, tumor de gran tamaño (> 5 cm de diámetro), estado positivo de AFP y no haber recibido cirugía. El tipo de cirugía (resección hepática versus trasplante) no tuvo impacto en la tasa de SG ($p = 0,891$).⁸

Los afroamericanos en ese mismo estudio tuvieron una SG más corta en comparación con los caucásicos y otras etnias. Hay más estudios que demuestran resultados similares. En cuando a la causa de esta supervivencia corta se puede especular que los pacientes de etnia afroamericana pueden haber tenido menos acceso a la atención quirúrgica, diferente nivel socioeconómico o diferencias geográficas que los alejaran de los servicios de salud. Es necesario realizar más investigaciones para determinar si hay una variación en la biología tumoral u otra etiología que justifique esta tendencia.^{8,23,24}

Un tema interesante hablando de los factores pronósticos son los niveles de alfa-fetoproteína (AFP), hasta la fecha se ha hablado de que es de mal pronóstico un nivel sérico significativamente alto o bajo de esta hormona al momento del diagnóstico. Si bien el nivel de AFP se ha utilizado como indicador de pronóstico, ningún biomarcador sérico se correlaciona completamente con la gravedad de la enfermedad o la recaída. La AFP está elevada hasta en 80 a 90% de los pacientes con HB, pero también puede estar elevada en pacientes con teratomas malignos y tumores del saco vitelino.^{11,25}

JUSTIFICACION

Los tumores hepáticos son una de las causas más frecuentes de masa abdominal en pediatría, el hepatoblastoma es el tumor de hígado más común, es de buen pronóstico con supervivencia mayor al 70% cuando el diagnóstico y tratamiento son oportunos. A nivel internacional son pocos los estudios que hablan acerca de cuáles son los factores que más impacto tienen en el pronóstico de los pacientes pediátricos con hepatoblastoma. En nuestro país los últimos estudios publicados fueron en el 2002, en los cuales se habla de incidencia, pero no de la supervivencia o de los factores pronósticos. Este trabajo de investigación estudia la supervivencia y los factores pronósticos de los pacientes con esta enfermedad. Obtener este conocimiento nos permitirá identificar las áreas de oportunidad para realizar mejoras en la atención de nuestros pacientes en favor de mejorar la supervivencia y calidad de vida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI como hospital de tercer nivel la incidencia de pacientes con tumores hepáticos es alta, los cuales reciben tratamiento completo y seguimiento, con una aparente buen pronóstico en la mayoría de los casos, sin embargo no contamos con evidencia científica acerca de cuál es la supervivencia de estos pacientes, de sus características sociodemográficas, antecedentes, factores de riesgo, estadio de la enfermedad al diagnóstico, manejo médico y quirúrgico, entre otros factores, que tendrán impacto importante en el éxito del tratamiento, supervivencia y calidad de vida.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la supervivencia y los factores pronósticos que impactan en el resultado del tratamiento de los pacientes del HP CMN SXXI que fueron diagnosticados y tratados por hepatoblastoma entre los años 2010 a 2021?

HIPÓTESIS

La supervivencia a 5 años de los pacientes con hepatoblastoma tratados en el HP CMN SXXI del 2010 al 2021 será alrededor del 80%.

Los factores asociados a buen pronóstico serán: tratamiento con cisplatino, resección quirúrgica, edad al diagnóstico menor a 2 años, apego al tratamiento, PRETEXT I o II al diagnóstico y niveles de AFP elevadas al diagnóstico.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la supervivencia y factores pronósticos de los pacientes del HP CMN SXXI que fueron diagnosticados y tratados por hepatoblastoma entre los años 2010 a 2021.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Evaluar el tratamiento quirúrgico como factor pronóstico en pacientes con hepatoblastoma en el HPCMNSXXI
- Evaluar los niveles de alfa-fetoproteína como factor pronóstico en pacientes con hepatoblastoma en el HPCMNSXXI
- Evaluar el esquema de tratamiento recibido en pacientes con hepatoblastoma en el HPCMNSXXI como factor de pronóstico asociado a sobrevida
- Evaluar el estadio de la enfermedad (PRETEXT) como factor pronóstico asociado a supervivencia en pacientes con hepatoblastoma en el HPCMNSXXI.
- Evaluar la edad al diagnóstico como factor pronóstico en pacientes con hepatoblastoma en el HPCMNSXXI.

MATERIALES Y MÉTODOS

a. Lugar donde se desarrollará el estudio: Servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

b. Diseño/Tipo de estudio: Observacional, analítico, longitudinal y retrolectivo.

c. Universo/Población de estudio: pacientes pediátricos del HP CMN SXXI que fueron diagnosticados y tratados por hepatoblastoma entre los años 2010 a 2021.

d. Muestra: muestreo a conveniencia

e. Criterios de selección:

- Criterios de inclusión:

Pacientes de 0 meses a 17 años 11 meses de edad.

Con diagnóstico histopatológico de Hepatoblastoma confirmado en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de tiempo entre 2010 y 2021, que recibieron tratamiento en el servicio de oncología del HP CMNSXXI.

- Criterios de exclusión: pacientes que recibieron tratamiento de primera línea en otro hospital, pacientes que abandonaron tratamiento, pacientes que abandonaron seguimiento, pacientes que no cuenten con expediente vigente, o con expediente incompleto.

f. Tabla 3. Variables y escalas de medición:

VARIABLE	TIPO	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
Sexo	Independiente	Condición orgánica masculina o femenina	El registrado en su agregado del NSS (M o F)	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Edad	Independiente	Tiempo de vida que ha vivido una persona	Años cumplidos al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Años
Estadio	Independiente	Periodo o fase de un proceso.	Estadio PRETEXT clasificado al momento del diagnóstico	Cualitativa Nominal	PRETEXT I PRETEXT II PRETEXT III PRETEXT IV
Quimioterapia Adyuvante/neoayuvante	Independiente	Neoadyuvante: administración de sustancias químicas para el tratamiento de neoplasias previos a un procedimiento quirúrgico o aplicación de radioterapia. Adyuvante: Aplicación de fármacos antineoplásicos, posterior un procedimiento quirúrgico o de radioterapia	Modalidad de quimioterapia recibida antes o después de la cirugía.	Cualitativa nominal	- Neoadyuvante -Adyuvante
Esquema de quimioterapia	Independiente	Conjunto de medicamentos que se emplean a la vez para tratamiento del cáncer	Esquema de tratamiento recibido registrado en el expediente	Cualitativa nominal	-Monoterapia cisplatino -PLADO -Otro
Tratamiento quirúrgico	Independiente	Tratamiento del cáncer por medio de cirugía	Tipo de cirugía realizada y registrada en el expediente clínico	Cualitativa nominal	-Resección con bordes libres - Resección con márgenes positivos.

						-Trasplante hepático -Sin cirugía
Nivel de AFP	Independiente	Proteína producida por el hígado del feto, usada como marcador tumoral.	Nivel de sérica momento diagnóstico.	AFP al del	Cuantitativa continua	ng/ml
Tiempo de Supervivencia	Dependiente	Porcentaje de personas en un estudio o grupo de tratamiento que siguen vivas durante determinado período después del diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad como el cáncer.	Tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico y la fecha de recolección de datos.		Cuantitativa continua	Meses
Muerte	Dependiente	Efecto terminal que resulta de la extinción del proceso homeostático en un ser vivo y con ello el fin de la vida	Paciente marcado como defunción en el expediente clínico.		Cualitativa nominal	si/no

g. Proceso de recolección de datos: a cada se le asignará un folio y se revisará su expediente de donde se obtendrá la información requisitada en la hoja de recolección de datos. (ANEXO 1).

i. Metodología

- 1.- De las libretas de registro de los pacientes del servicio de oncología de enero del año 2010 a diciembre del 2021 y se seleccionó a los pacientes con tuvieran el diagnóstico de ingreso hepatoblastoma y se obtuvo el nombre y número de seguridad social.
- 2.-Una vez teniendo estos datos se les asigno un número de folio y se solicitaron al archivo clínico de la unidad los expedientes físicos.
- 3.-Se revisaron los expedientes clínicos y se seleccionaron los folios de los expedientes que cumplían con los criterios de inclusión y carecían de los de exclusión.
- 4.- Se obtuvo la información y se registraron los datos establecidos en la hoja de recolección de datos.
- 5.- Se realizó una base de datos en SPSS versión 24.

6.- De acuerdo a los datos obtenido se realizó el análisis estadístico.

7.- Con los resultados obtenido se realizó el análisis, las gráficas correspondientes, conclusiones, y discusión.

j. Análisis estadístico

Análisis descriptivo. Se realizó prueba normalidad Shapiro-Wilk y se encontró una distribución no normal para las variables cuantitativas por lo que se expresan con medianas y rango intercuartil. En el caso de las variables cualitativas se expresaron en frecuencias simples y porcentajes.

Análisis inferencial. Para identificar la magnitud de la asociación de los factores pronósticos se realizó un análisis bivariado, calculando razón de momios (OR) con sus intervalos de confianza al 95% y valor de p con significancia estadística menor a 0.05.

Por otro lado, la supervivencia global fue calculada por el método actuarial con la elaboración de curvas de Kaplan Meir; con obtención de media de supervivencia con intervalo de confianza al 95%. La comparación de entre factores se llevó a cabo por medio del estadístico Log-rank para las variables de edad y sexo.

Los diferentes análisis se llevaron a cabo con el programa SPSS versión 24.0

ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo se ajusta a los lineamientos de la Ley General de Salud de México, publicada el 6 de enero de 1986, (última reforma publicada DPF 02.04.2014), Título primero, disposiciones generales, artículo 3º Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a las convenciones de Helsinki y Tokio. De acuerdo con la ley General de Salud; La investigación para la salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyan: II. Al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social; Título segundo De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos Capítulo I Disposiciones Comunes Artículo 13.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Artículo 14.- La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases: I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica. Fracción reformada DOF 02-04-2014 VI. Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación; VII. Contará con el dictamen favorable de los Comités de Investigación, de Ética en Investigación y de Bioseguridad, en los casos que corresponda a cada uno de ellos, de conformidad con lo dispuesto en el presente Reglamento y demás disposiciones jurídicas aplicables;

Artículo 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías: I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Debido a que la propuesta de investigación se trata de un análisis retrospectivo de expedientes clínicos, este proyecto de investigación se clasifica como una investigación sin riesgo ya que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables psicológicas, fisiológicas o sociales de los individuos involucrados. Antes del inicio del estudio, el protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud, con número de registro: R-2021-3606-032. Estos resultados se utilizarán sólo con fines de análisis de investigación y difusión, por lo que no se identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este a los participantes y los datos relacionados con el paciente serán manejados en forma confidencial y solo por los investigadores involucrados en el estudio. Se resguardará la confidencialidad de los datos de los pacientes, de conformidad a lo establecido a la ley Federal de protección de datos personales, de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, para ello se les asignará un número de folio individual, con el que se identificará en la base de datos diseñada

para el estudio. La información será resguardada en dispositivos electrónicos por la doctora Martha Valdés Sánchez por un periodo de 5 años.

RESULTADOS

En el periodo de enero 2010 a diciembre 2021, se encontraron en los registros del servicio de oncología pediátrica 41 pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma de los cuales 8 expedientes no fueron localizados en el archivo clínico, ya que fueron depurados (se depuran los expedientes no vigentes o no activos por 5 años y los que tienen agregado del número de seguridad social del 2013 o previos). Por lo tanto 33 pacientes con hepatoblastoma cumplieron los criterios de inclusión para la realización de este estudio.

De los 33 pacientes estudiados de hepatoblastoma, 19 fueron hombres (57.5%), 14 mujeres (42.4%). La mediana de edad al diagnóstico fue 1 año (RIC 1.0-2.5), 18 niños eran menores de 2 años (54.5%) y 15 niños fueron mayores de 2 años (45.5%).

Se encontró que en 28 pacientes la mediana de la edad gestacional, fue de 39 SDG (Rango IC 37-40) 84.84% y que 5 pacientes fueron prematuros (menores de 37 SDG) 15.15%.

El valor de alfa-fetoproteína (AFP) al diagnóstico tuvo una mediana de 60500 ng/ml (RIC 18 250 - 104 956). 30 pacientes tuvieron un nivel de AFP por arriba de 100 ng/dl y en 3 casos no se encontró el reporte de laboratorio en el expediente ni en los registros de laboratorio.

La mediana del tamaño del tumor fue de 91.0 mm (RIC 59-120 mm). Considerando como un tumor grande aquel mayor de 50mm. En 26 casos se registró el tamaño del tumor por medio de un reporte escrito de estudio de imagen, y éste fue mayor de 5 cm. En 7 casos no se encontró la medida en el expediente.

La estadificación por el sistema PRETEX fue la siguiente: ningún paciente con PRETEX I, 5 pacientes (15.15%) PRETEX II, 13 pacientes (39.39%) PRETEX III, 10 pacientes (30.30%) PRETEX IV y 5 pacientes (15.15%) sin reporte de estadificación.

De los 33 pacientes se clasificó como enfermedad avanzada a los estadios PRETEX III y IV (23 pacientes, 69.69%) y como riesgo bajo a los pacientes con estadio I y II (5 pacientes, 21.73%) y 5 sin estadificación (15.15%)

De 33 pacientes, 22 (66.6%) recibieron quimioterapia neoadyuvante y adyuvante. 9 pacientes (27.2%) recibieron quimioterapia neoadyuvante y 2 pacientes (6%) recibieron quimioterapia adyuvante, lo cual indica que a estos dos pacientes se les realizó resección de la tumoración sin tratamiento neoadyuvante, por ser un estadio PRETEX temprano y no metastásico. Ambos pacientes continuaban vivos al final del estudio.

El esquema de quimioterapia en todos los casos (100%) fue basada en cisplatino más antracíclico (doxorubicina, Epirubicina). El esquema PLADO/VCR (cisplatino/doxorubicina/vincristina) se aplicó en 20 pacientes (60.60%), el esquema PLADO (cisplatino/doxorubicina) en 7 pacientes (21.21%), el esquema CDDP/EPI (cisplatino/epirubicina) en 5 pacientes (15.15%) y el esquema CDDP/EPI + VCR (cisplatino/epirubicina/vincristina) se utilizó en 1 paciente (3.03%).

La cirugía considerada como la piedra angular del tratamiento se realizó en 28 (84.84%) de los 33 pacientes analizados. Un paciente (3.03%) presentó progresión tumoral, no fue candidato a resección de la tumoración y murió. Al término de este estudio 4 pacientes (12.12%) se encontraban recibiendo quimioterapia neoadyuvante, por lo que la cirugía no se había llevado a cabo. (tabla 1). De los 28 pacientes sometidos a manejo quirúrgico: una paciente (3.57%) presentó

metástasis a vena cava y vena porta realizándose trasplante hepático de donador cadavérico. Al término de este estudio la paciente continuaba viva.

De los 28 pacientes sometidos a cirugía el reporte histopatológico de los márgenes quirúrgico fue el siguiente: 18 pacientes (64.2%) bordes quirúrgicos libres de tumor, 7 pacientes (25%) bordes quirúrgicos positivos a tumor o tumor residual, en 2 pacientes (7.1%) no se encontró el reporte histopatológico, 1 caso restante fue el trasplante hepático (3.5%).

Durante el periodo de estudio se documentó la muerte de 4 pacientes (12.12%), 3 pacientes fueron hombres con una mediana de edad de 2.5 años [RIC 1.25-5.25 años]. 3 pacientes de los fallecidos tenían 2 o más años de edad al momento del diagnóstico. 2 pacientes tenían el antecedente de prematurez.

De los 4 pacientes que murieron 2 tuvieron una clasificación de PRETEXT III (50%), uno tuvo PRETEXT IV (25%) y en el cuarto paciente no se encontró la estadificación en el expediente.

En cuanto al tratamiento con quimioterapia 1 de los 4 pacientes (25%) recibió quimioterapia neoadyuvante + adyuvante y los otros 3 pacientes (75%) recibieron únicamente quimioterapia neoadyuvante. El esquema de quimioterapia de primera línea que se utilizó en los 4 pacientes fue PLADO/VCR. 3 (75%) de estos 4 pacientes fueron sometidos a cirugía de resección (el cuarto paciente no fue sometido a cirugía por progresión tumoral). De los 3 casos sometidos a cirugía; 2 de los casos tuvieron reporte histopatológico de bordes libres de tumor y en el tercer caso no se encontró reporte en el expediente ni en registros de patología. Las causas de muerte de cada paciente se observan en la tabla 2.

ANALISIS DE SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS.

Del total de la muestra (N=33), se registraron 29 supervivientes y 4 defunciones. La supervivencia global calculada por medio de la elaboración de curvas de Kaplan Meir fue de 92% a 1 año y de 84% a 10 años como se observa en la figura 1. La media de tiempo de supervivencia fue de 107 meses, con un IC de 95% (RIC 91-123 meses).

Analizando la asociación entre supervivencia y sexo, se encontró una mayor supervivencia a 125 meses en las mujeres (88%), con una media de 114 meses (RIC 93-134 meses) en comparación a los hombres (82%) con una media 114 meses (RIC 92-137 meses), con un valor Log Rank 0.536, lo cual no fue significativo.

En la asociación entre supervivencia y edad al diagnóstico, se encontró una supervivencia de 92% a 125 meses para los menores de 2 años, con media de 109 (RIC 83- 136) y una supervivencia de 78% a 125 meses para los mayores de 2 años, con media de 102 meses (RIC 90-114 meses), con un valor Log Rank 0.244, figura 3

Al realizar el análisis bivariado para riesgo de muerte se encontró un OR mayor a 1 en pacientes del sexo masculino OR 2.44 (IC95% 0.23-26.3, p=0.83), pacientes mayores de 2 años al momento del diagnóstico OR de 3.26 (IC 95% 0.42-25.27, p=0.49), pacientes con enfermedad avanzada (PRETEX III Y IV) OR 1.8 (IC 95% 0.08-42.07, p=0.78), y en los pacientes que recibieron esquema de primera línea con PLADO/VCR 1.88 (IC 95% 0.08-42.07, p=0.78). Se observó OR menor de 1 en el tratamiento quirúrgico con resección completa y reporte histopatológico de bordes libres de tumor OR 0.67 (IC 95% 0.05-8.23, p=0.76) y 2) la aplicación de quimioterapia neoadyuvante y

adyuvante a la cirugía OR 0.13 (IC 95% 0.01-1.41, $p=0.18$). Sin embargo ningún valor fue estadísticamente significativo.

Figura 1. Supervivencia global de los pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma de 2010-2021

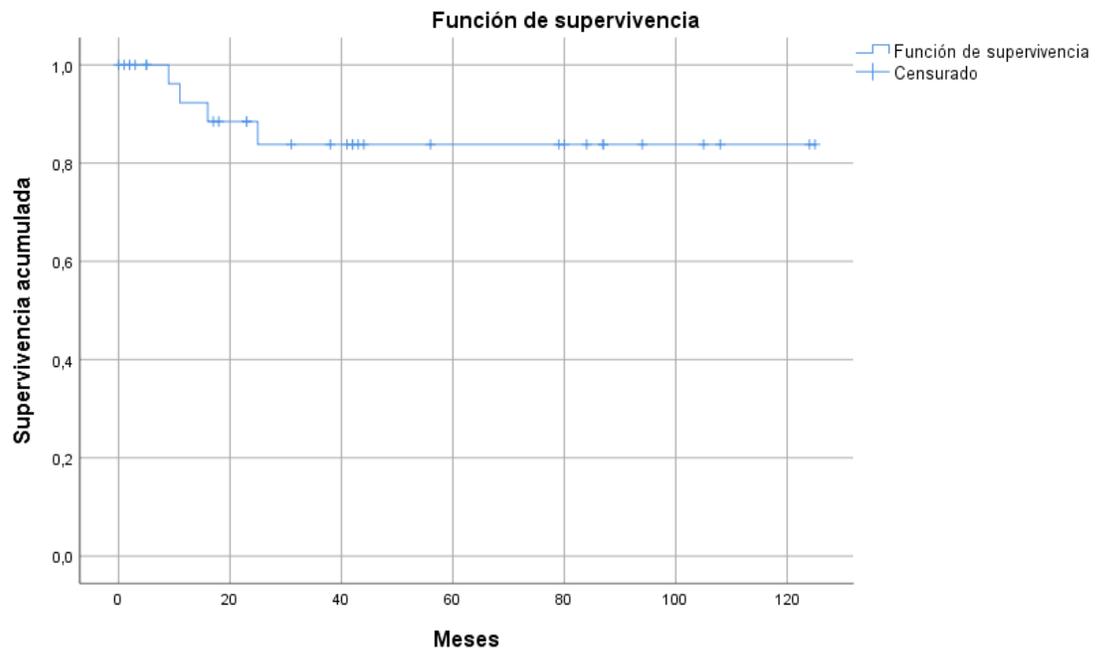


Tabla1. Características de los pacientes diagnosticados con hepatoblastoma de 2010-2021

	Muertos n=4 (%)	Supervivientes n=29 (%)	Total n=33(%)	OR (IC 95%)	p
Sexo					
Hombre	3 (75)	16(55)	19 (57.5)	2.44 (0.23-26.3)	0.83
Mujer	1 (25)	13 (44.8)	14 (42.4)		
Edad al diagnóstico					
Mediana [RIC]	2.5 [1.25-5.25]	1 [1-2]	1[1-2.5]		
Edad al diagnóstico					
Menor de 2 años	1 (25)	17 (58.6)	18 (54.5)	3.26 (0.42-25.27)	0.49
Mayor de 2 años	3 (75)	12 (41.3)	15 (45.5)		
Alfa-fetoproteína*					
Menor de 100	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Mayor de 100	1 (25)	29 (100)	30 (90.9)		
Tamaño del tumor**					
Menor de 5cm	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Mayor de 5cm	3 (75)	23 (79.3)	26 (78.7)		
PRETEXT***					
I	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.88 (0.08-42.07)	0.78
II	0 (0)	5 (17.2)	5 (15.1)		
III	2 (50)	11 (37.9)	13 (39.3)		
IV	1 (25)	9 (31)	10 (30.3)		
Tipo de quimioterapia					
Neoadyuvante + adyuvante	1 (25)	21 (72.4)	22 (66.6)	0.13 (0.01-1.41)	0.18
Neoadyuvante	3 (75)	6 (20.6)	9 (27.2)		
Adyuvante	0 (0)	2 (6.8)	2 (6)		
Esquema QTP 1era línea					
PLADO	0 (0)	7 (24.1)	7 (21.2)	7.36 (0.36 -149)	0.32
PLADO/VCR	4 (100)	16 (55.1)	20 (60.6)		
CDDP/EPI	0 (0)	5 (17.2)	5 (15.1)		
CDDP/EPI/VCR	0 (0)	1 (3.4)	1 (3)		
Tratamiento quirúrgico					
Resección bordes libres	2 (50)	16 (55.1)	18 (54.5)	0.67 (0.05-8.23)	0.76
Resección/tumor residual	0 (0)	7 (24.1)	7 (21.2)		
Trasplante hepático	0 (0)	1 (3.4)	1(3)		

*n=30, ** n=26, ***n=28. Valor de p calculado con chi cuadrada. OR (Odds Ratio); PRETEXT (estadificación de tumores hepáticos basada en hallazgos pre-quirúrgicos); QTP (quimioterapia); PLADO (Cisplatino/Doxorrubicina); VCR (vincristina) CDDP (cis-diaminodicloroplatino o cisplatino); EPI (epirrubicina).

Tabla 2. Características de los pacientes fallecidos por hepatoblastoma

Folio	Sexo	Edad al diagnóstico (años)	PRETEXT	Quimioterapia	Tratamiento quirúrgico	Supervivencia (meses)	Causa de la muerte	Diagnósticos asentados en certificado de defunción
19	Femenino	1	III	Neoadyuvante	Sin cirugía	25	Progresión tumoral	1.- Insuficiencia cardiaca 2.- insuficiencia respiratoria 3. Derrame pleural 4.- Hepatoblastoma
23	Masculino	3	IV	Neoadyuvante+ adyuvante	Resección bordes libres	11	Evento de fiebre y neutropenia secundario a quimioterapia	1.- Hemorragia pulmonar 2.- Choque séptico refractario 3.- Fiebre y neutropenia 4. Hepatoblastoma
24	Masculino	6	Desc.	Neoadyuvante	Resección bordes desconocido	16	Ruptura tumoral	1.- Choque hipovolémico 2.- Hemoperitoneo 3.- Hepatoblastoma
32	Masculino	2	III	Neoadyuvante	Resección bordes libres	9	Complicación quirúrgica: desgarro vena suprahepática media	1.- Choque hipovolémico 2.- Lesión vascular consecutiva a procedimiento quirúrgico 3.- Hepatectomía 4.- Hepatoblastoma

PRETEXT (estadificación de tumores hepáticos basada en hallazgos pre-quirúrgicos); Desc (dato desconocido).

DISCUSION

Con la cooperación multidisciplinaria en el tratamiento de los tumores hepáticos, principalmente con la combinación de quimioterapia y cirugía se ha logrado el aumento en la supervivencia de los pacientes. La resección completa del tumor ha sido y es la piedra angular en el tratamiento del hepatoblastoma, pero desde la adición de quimioterapia en la década de los 80s la tasa de supervivencia global ha aumentado notablemente. ²⁸ SIOPEL (grupo de estudio internacional de tumores hepáticos infantiles) sugiere que la quimioterapia debe administrarse previo a la resección quirúrgica del tumor, mientras que la COG (Grupo de estudio de oncología pediátrica) junto con los grupos alemán y japones indican que primero se debe realizar la resección del tumor para estadificar y entonces aplicar quimioterapia. Ambos enfoques han logrado resultados similares con tasas de supervivencia global a 5 años de >70%. ²⁸

Bassan y cols, realizaron un estudio, en donde se identificaron a 946 pacientes menores de 20 años con diagnóstico de tumor hepático, obtenidos de la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) para el período 1973-2009. De estos pacientes 606 fueron diagnosticados con hepatoblastoma y analizados en este estudio. Las tasas de supervivencia global a los 5, 10 y 20 años para toda la cohorte fueron del 63 %, 61 % y 59 %, respectivamente. ²⁸

Koh y colaboradores reportan un estudio en donde se analizaron a 103 pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma que recibieron tratamiento en el Asan Medical Center en Korea, desde enero de 1991 hasta septiembre de 2019, encontrando una supervivencia global de 80.2% a 5 años. ²⁷

En el año 2021 Zhi y cols analizan en un estudio los datos clínicos de 382 pacientes menores de 6 años que habían sido diagnosticados de hepatoblastoma entre mayo del 2005 y mayo del 2019, encontrando que la supervivencia global (SG) de acuerdo a Kaplan-Meier, a un año, tres años y cinco años fue del 93,7, 84,0 y 73,9 %, respectivamente. ²⁹

En nuestro estudio la supervivencia global calculada por medio de curvas de Kaplan-Meier a 1 y 10 años fue del 92 y 84% respectivamente. Al comparar nuestros resultados con lo reportado en la literatura internacional se observa que la supervivencia global obtenida está a la par de los países de primer mundo, esto debido al trabajo multidisciplinario (Oncología, Cirugía pediátrica oncológica, clínica de trasplante hepático, radiología, infectología) y a la mayor experiencia que se ha obtenido en el tratamiento quirúrgico de estos tumores, logrando en la mayoría de los casos resección completa con bordes negativos a tumor.

El hepatoblastoma se presenta generalmente en niños menores de 3 años y rara vez en mayores de 5 años y en general se reporta mejor pronóstico a edades más tempranas. Liu y cols. realizaron un estudio retrospectivo entre junio de 1997 y marzo de 2019 de pacientes menores de 14 años con diagnóstico de hepatoblastoma y a quienes se les realizó resección completa, se analizaron 72 pacientes. Entre los casos estudiados, 49 eran hombres y 23 mujeres, con edades que oscilaban entre los 2 y 101 meses, con una mediana de 21,3 meses. La supervivencia libre de evento a 5 y 10 años fue del 78.2% y 73% respectivamente. La supervivencia global fue de 85.7% tanto a 5 años como a 10 años, y se encontró que los menores de 5 años tenían mejor pronóstico con una supervivencia libre de enfermedad a 5 y 10 años de 90.8%. ³⁰

En el estudio de Bassan y cols en el 2013 se muestra que la edad de presentación fue mayor en el grupo de menores de 5 años (91.6%), el segundo grupo de edad más afectado fue el de menores de 1 año (34.5%), seguido por los grupos de edad de 5.9 años (5.4%), el grupo de 10-14 años con el 2.1% y por último los adolescentes de 15 a 19 años (0.8%). ²⁸ y se encuentra que en particular la edad al diagnóstico es un factor pronóstico importante; los pacientes adolescentes tuvieron la tasa de supervivencia global más baja a 5 años y a 10 años ninguno había sobrevivido. Afortunadamente después de los 10 años de edad, el hepatoblastoma es extremadamente raro y de estos 606 pacientes solo 18 fueron adolescentes. ²⁸

Koh y cols, en el 2021 reportan que la edad media al diagnóstico fue de 17 meses (rango de 0-261 meses)- La media de seguimiento fue de 98 meses (rango de 50-352 meses).²⁷

Zhi y cols realizan un estudio con 382 pacientes pediátricos con diagnóstico de hepatoblastoma que ingresaron al Beijing Tongren Hospital afiliado al Capital Medical University, de mayo del 2005 a mayo del 2019. De los 382 casos 231 fueron hombres y 151 mujeres, las edades oscilaron entre 0.08 y 5.92 años con una mediana de edad de 1.75 años 128 pacientes (35.5%) eran menores de un 1 año, 184 pacientes (48.5%) tenían de 1 a 3 años y 70 pacientes (18.3%) tenían entre 3 y 6 años. Se encuentra que los pacientes que recibieron un diagnóstico a las edades de 2 a 4 años tenían un 128% más de probabilidades de morir que aquellos que recibieron un diagnóstico a la edad de 1 año o antes. Las tasas de SG a 10 años fueron 93,8% para los pacientes que recibieron un diagnóstico a la edad de 1 año o menos, 82,8% para pacientes que recibieron un diagnóstico entre los 2 y 4 años y el 61,5% para los pacientes que recibieron un diagnóstico entre los 5 y los 18 años (P= 0,002).¹⁹

En Nuestro estudio la supervivencia en asociación con edad y sexo fue ligeramente mayor para las mujeres (88%) en comparación con los hombres (82%), y mayor para los menores de 2 años (92%) en comparación con los mayores de 2 años (78%), con un valor Log Rank 0.536 y 0.244 respectivamente, lo cual no establece diferencia estadísticamente significativa. Concordando con lo reportado en la literatura internacional.

En las últimas décadas el tratamiento del hepatoblastoma ha evolucionado incluyendo no solo el tratamiento quirúrgico como la resección y el trasplante hepático, también se ha incluido el tratamiento con quimioterapia.¹⁹ El factor pronóstico más estudiado y con mayor impacto en la bibliografía consultada fue el tratamiento quirúrgico, presentando mejor pronóstico de vida aquellos a quienes se les realiza resección quirúrgica con márgenes limpios.^{17,20}

Bassan y cols señalan en cuanto a las intervenciones quirúrgicas encontraron que la resección tumoral aumenta la supervivencia en pacientes con enfermedad resecable.²⁸

En el estudio que realizamos se encontró menor riesgo de mortalidad en los pacientes a quienes se les realizó resección quirúrgica completa con bordes libres de células neoplásicas, 0.67 (IC 95% 0.05-8.23, p=0.76), aunque la asociación no fue estadísticamente significativa. Por lo que nuestros resultados coinciden con lo reportado por Aronson.

En nuestro estudio sólo se registró un caso de tratamiento quirúrgico con trasplante hepático por lo cual no se pudo establecer una comparación con la resección quirúrgica.

Con respecto al tratamiento con quimioterapia encontramos que la mayoría de los pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante y adyuvante (22 pacientes, 66%) lo cual se encontró como un factor protector (OR 0.13), aunque no estadísticamente significativo (p=0.18).

En el HP CMNSXXI al igual que lo utilizado y recomendado a nivel mundial, la base del tratamiento antineoplásico para hepatoblastoma es el cisplatino. El esquema más utilizado fue PLADO/VCR (cisplatino/ doxorubicina/ vincristina), todos los pacientes que murieron recibieron este esquema de quimioterapia como primera línea y el OR fue de 7.36 (IC 95% 0.36-149, p=0.32), sin embargo, tampoco se encontró una asociación estadísticamente significativa.

Actualmente se hace mención que aun si hay metástasis a distancia al momento del diagnóstico, si el tumor es sensible a los fármacos quimioterapéuticos; la resección quirúrgica o el trasplante hepático son posibles cuando hay control de la enfermedad por los agentes antineoplásicos y lograr mayor supervivencia.

En cuanto a la estadificación de hepatoblastoma, Zhi y cols. reportaron que el sistema de estadificación PRETEX, es un factor pronóstico importante para la supervivencia, ya que se encontró

que los pacientes en el grupo PRETEX IV (alto riesgo) tuvieron supervivencia global a cinco años de solo 26,5 %, lo cual fue menor a la reportada para los grupos PRETEX I, II, o III, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,01$).²⁹ Se observó que la supervivencia global a 5 años en los pacientes con afectación vascular (vena porta, vena hepática o vena cava), metástasis a distancia o multifocalidad fueron de 47.5, 51.3 y 26.5 respectivamente y el pronóstico para todos fue malo ($P < 0.05$), sin embargo en el estudio no se pudo establecer una correlación significativa entre la tasa de supervivencia y el género del paciente, la presencia del tumor, la extensión extrahepática del tumor o la resección completa del tumor primario ($P > 0.05$).²⁹

En nuestro estudio se clasificó como enfermedad avanzada a los pacientes con PRETEXT III y IV, con dentro de este grupo, se incluyeron 23 pacientes (69.9%). 5 pacientes PRETEX II y 5 pacientes sin estadificación. Con esta información se obtuvo un $OR = 1.88$ (IC 0.08-42.07, $p = 0.78$) que corresponde a que el PRETEX III y IV es un factor de mal pronóstico, sin embargo, no se encontró significancia estadística.

En el estudio de Feng, publicado en 2019, los factores de riesgo asociados con una supervivencia global corta incluyeron el origen étnico afroamericano, una edad de 2 a 4 años, enfermedad a distancia al momento del diagnóstico, tamaño tumoral grande (> 5 cm de diámetro), estado positivo de AFP y no recibir cirugía.⁸ Se estudió el tamaño del tumor como factor pronóstico, nosotros encontramos que todos los tumores medían más de 5 cm, según lo reportado en los estudios de imagen por medio de ultrasonido o tomografía de abdomen, con una mediana de 91.0 mm [RIC 59.0-120.0 mm], por lo cual no se pudo establecer riesgo relativo.

Hasta la fecha se ha hablado de que es de mal pronóstico un nivel sérico significativamente alto o bajo de alfa-fetoproteína (AFP) al momento del diagnóstico.^{11,12} Un nivel de AFP mayor a 100 ng/ml se ha asociado a un buen pronóstico.² En el estudio de Koh se encuentra una supervivencia de 2% para los pacientes con AFP menor de 100ng/ml, aquellos con valor de AFP entre 100 y 999 también se reporta 2% de supervivencia a 5 años, la mejor supervivencia es para los que tienen AFP entre 1000- 1 000 000 ng/ml, la cual fue de 84.7%, y los que tuvieron valores excesivamente altos, AFP mayor a 1 000 000 ng/ml tuvieron una supervivencia de 11.2%, con un valor de $p = 0.412$ para este factor.²⁷

Zhi y colaboradores en 2021 encontraron en su estudio que el valor medio de alfafetoproteína (AFP) en la primera visita fue de $97.406,5 \pm 11.214,8$ ng/ml, con un valor máximo de 484.000 ng/ml y un valor mínimo de 25,8 ng/ml, todos ellos por encima del rango normal (0- 20ng/ml). La mayoría de los pacientes tenían una AFP > 1000 ng/ml (237 pacientes, 62,1%). Los pacientes del grupo AFP < 100 ng/ml tuvieron la SG más baja (17,1 %), mientras que el pronóstico de los pacientes con HB y AFP entre 100 y 1000 ng/ml fue el mejor (SG a los cinco años 93,7 %).²⁹ nosotros encontramos esta hormona elevada en todos los pacientes de los que se encontró el registro, todos con un valor entre 3000 y 200 000 ng/ml, sin valores demasiado altos o bajos, por lo cual no se realizaron pruebas de riesgo con esta variable.

La razón por la cual no se obtuvieron resultados con significancia estadística es que la muestra fue pequeña, a pesar de abarcar la totalidad de pacientes con este diagnóstico en nuestro hospital, al tratarse de un padecimiento de baja incidencia global, se necesitaría ampliar la muestra incluyendo pacientes en otros centros de trabajo para establecer asociaciones de riesgo estadísticamente s

CONCLUSIONES

- La supervivencia global de los niños con hepatoblastoma en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI de 2010-2021 fue de 84% a 10 años.
- La supervivencia de los pacientes con hepatoblastoma en nuestro hospital es comparable con las cifras a nivel internacional.
- Se encontró una supervivencia más alta para el sexo femenino y los menores de 2 años, con valor Log Rank estadísticamente no significativo.
- No se encontraron factores pronósticos asociados a mortalidad, se requiere ampliar la muestra para establecer asociaciones de riesgo estadísticamente significativas.
- La supervivencia del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI para hepatoblastoma se encuentra entre los rangos reportados en la bibliografía internacional, por lo cual podemos inferir que el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de nuestros pacientes está a la altura de los grandes centros oncológicos a nivel mundial. Esto debido a la mayor experiencia que se ha obtenido en el tratamiento quirúrgico de estos tumores, logrando en la mayoría de los casos resección completa con bordes negativos a tumor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jonathan Fish, Phillip Lanzkowsky, Jeffrey Lipton. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Vol 6.; 2016.
2. Meyers RL, Maibach R, Hiyama E, et al. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration. *The Lancet Oncology*. 2017;18(1):122-131. doi:10.1016/S1470-2045(16)30598-8
3. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992–2004). *Cancer*. 2008;112(2):416-432. doi:10.1002/cncr.23169
4. Litten JB, Tomlinson GE. Liver Tumors in Children. *The Oncologist*. 2008;13(7):812-820. doi:10.1634/theoncologist.2008-0011
5. Darbari A, Sabin KM, Shapiro CN, Schwarz KB. Epidemiology of primary hepatic malignancies in U.S. children. *Hepatology*. 2003;38(3):560-566. doi:10.1053/jhep.2003.50375
6. Mejia JM, Beutelspacher O, Juarez S. Tendencias en la incidencia de tumores hepáticos en la infancia. *Salud Publica Mex*. 2002;44(2):100-107.
7. Spector L, Birch J. The epidemiology of hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:776-779.
8. Feng J, Polychronidis G, Heger U, Frongia G, Mehrabi A, Hoffmann K. Incidence trends and survival prediction of hepatoblastoma in children: A population-based study. *Cancer Communications*. 2019;39(1). doi:10.1186/s40880-019-0411-7
9. Orkin S, Fisher D, Ginsburg D, Look AT. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 8th ed. Elsevier Saunders; 2015.
10. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2019;16(10):589-604. doi:10.1038/s41575-019-0186-y
11. Lim IIP, Bondoc AJ, Geller JI, Tiao GM. Hepatoblastoma—The Evolution of Biology, Surgery, and Transplantation. *Children*. 2018;6(1):1. doi:10.3390/children6010001
12. Weinberg AG, Finegold MJ. Primary hepatic tumors of childhood. *Human Pathology*. 1983;14(6):512-537. doi:10.1016/S0046-8177(83)80005-7
13. Tanaka Y, Inoue T, Horie H. International pediatric liver cancer pathological classification: current trend. *International Journal of Clinical Oncology*. 2013;18(6):946-954. doi:10.1007/s10147-013-0624-8
14. Kremer N, Walther AE, Tiao GM. Management of hepatoblastoma. *Current Opinion in Pediatrics*. 2014;26(3):362-369. doi:10.1097/MOP.0000000000000081
15. del Pilar R, Panqueva L. Neoplasias hepáticas malignas: 1. a parte. Hepatocarcinoma: papel de la biopsia hepática, estudios de inmunohistoquímica y otros aspectos importantes. Published online 2015.
16. Pizzo PA, Poplack D, Adamson P. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Wolters Kluwer; 2015.
17. Feng T-C, Zai H-Y, Jiang W, et al. Survival and analysis of prognostic factors for hepatoblastoma: based on SEER database. *Annals of Translational Medicine*. 2019;7(20):555-555. doi:10.21037/atm.2019.09.76
18. Khanna R, Verma SK. Pediatric hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24(35):3980-3999. doi:10.3748/wjg.v24.i35.3980

19. Feng J, He Y, Wei L, et al. Assessment of Survival of Pediatric Patients With Hepatoblastoma Who Received Chemotherapy Following Liver Transplant or Liver Resection. *JAMA Network Open*. 2019;2(10):e1912676. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.12676
20. Aronson DC, Weeda VB, Maibach R, et al. Microscopically positive resection margin after hepatoblastoma resection: what is the impact on prognosis? A Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL) report. *European Journal of Cancer*. 2019;106:126-132. doi:10.1016/j.ejca.2018.10.013
21. Browne M, Sher D, Grant D, et al. Survival after liver transplantation for hepatoblastoma: a 2-center experience. *Journal of Pediatric Surgery*. 2008;43(11):1973-1981. doi:10.1016/j.jpedsurg.2008.05.031
22. Pimpalwar AP, Sharif K, Ramani P, et al. Strategy for hepatoblastoma management: Transplant versus nontransplant surgery. *Journal of Pediatric Surgery*. 2002;37(2):240-245. doi:10.1053/jpsu.2002.30264
23. Nautsch F, Ludwig JM, Xing M, Johnson KM, Kim HS. Racial Disparities and Sociodemographic Differences in Incidence and Survival Among Pediatric Patients in the United States With Primary Liver Cancer. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2018;52(3):262-267. doi:10.1097/MCG.0000000000000833
24. Horton JD, Lee S, Brown SR, Bader J, Meier DE. Survival trends in children with hepatoblastoma. *Pediatric Surgery International*. 2009;25(5):407-412. doi:10.1007/s00383-009-2349-3
25. Sumazin P, Chen Y, Treviño LR, et al. Genomic analysis of hepatoblastoma identifies distinct molecular and prognostic subgroups. *Hepatology*. 2017;65(1):104-121. doi:10.1002/hep.28888
26. Maldonado M, Pereyra M, Zenteno E. Estructura y función de la alfa-fetoproteína. *Revista de la facultad de medicina de la UNAM*. 2015; 58(4): 5-13.
27. Koh K-N, Namgoong J-M, Yoon HM, et al. Recent improvement in survival outcomes and reappraisal of prognostic factors in hepatoblastoma. *Cancer Med*. 2021;10:3261–3273. <https://doi.org/10.1002/cam4.3897>
28. Allan BJ, Parikh P, Diaz S. Predictors of survival and incidence of hepatoblastoma in the paediatric population. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association. HPB* 2013 (15): 741–746. doi:10.1111/hpb.12112
29. Zhi, T., Zhang, W. L., Zhang, Y., Hu, H. M., Wang, Y. Z., & Huang, D. S. (2021). A new risk-stratification system for hepatoblastoma in children under six years old and the significance for prognosis evaluation—a 14-year retrospective study from a single center. *BMC cancer*, 21(1), 397. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08095-x>

ANEXOS

1. Hoja de recolección de datos.



HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI SOBREVIDA Y FACTORES PRONOSTICOS DE HEPATOBLASTOMA EN PACIENTES PEDIATRICOS EN UN TERCER NIVEL DE ATENCION HOJA DE RECOLECCION DE DATOS		
FECHA DE RECOLECCION DE DATOS:		FECHA DE NACIMIENTO:
FOLIO DEL PACIENTE:		SEMANAS DE GESTACIÓN AL NACIMIENTO:
		SEXO:
FECHA DE DIAGNÓSTICO		FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO:
PRETEXT:	TAMAÑO DEL TUMOR:	NIVEL DE AFP AL DIAGNÓSTICO:
QUIMIOTERAPIA RECIBIDA: -Neoadyuvante -Adyuvante	TRATAMIENTO QUIRURGICO: -Fecha de cirugía - Resección: -Trasplante:	ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA -Monoterapia cisplatino -PLADO -Otro
APEGO AL TRATAMIENTO:	FECHA DE INICIO DE VIGILANCIA:	DEFUNCIÓN: Causa de la defunción:
FECHA DE DEFUNCIÓN	SUPERVIVENCIA CALCULADA:	

2. Dictamen de aprobado.

7/7/2021

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3603**.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 042**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 032 2017121**

FECHA **Miércoles, 07 de julio de 2021**

Dra. Martha Valdés Sánchez

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONOSTICOS DE HEPATOBLASTOMA EN PACIENTES PEDIATRICOS EN UN TERCER NIVEL DE ATENCION** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3603-032

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dra. Rocio Cárdenas Navarrete
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL