

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON HEPATOBLASTOMA, TRATADOS EN EL HOSPITAL PARA EL  
NIÑO DEL IMIEM DEL 2005 AL 2011”**

**INSTITUTO MATERNO INANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO  
HOSPITAL PARA EL NIÑO**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA  
ESPECIALIDAD EN PEDIATRA**

**PRESENTA:**

**M.C. SARA CARDIEL RÍOS**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**ESP. EN O.P. ISIDORO TEJOCOTE ROMERO**

**ASESOR DE TESIS**

**ESP. EN PED. BEATRIZ XIOMARA PASCO VELAZQUEZ**

**REVISORES DE TESIS**

**M. EN C.S. LUIS GUILLERMO DE HOYOS MARTÍNEZ**

**M. EN C.S. MA. DEL CARMEN FUENTES CUEVAS**

**E. EN PED. RIGOBERTO GARCÍA RIVERA**

**E. EN PED. MARÍA ENRIQUETA REYES BRAVO**

**TOLUCA ESTADO DE MEXICO**

**2013**

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON HEPATOBLASTOMA, TRATADOS EN EL HOSPITAL PARA EL  
NIÑO DEL IMIEM DEL 2005 AL 2011”**

## **DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS**

### **A MI MADRE.**

POR DARMER LA VIDA, POR AMARME INCONDICIONALMENTE, POR CREER EN MI Y ALENTARME, POR SER MI MAESTRA EN LA VIDA, POR ENSEÑARME A DISFRUTAR LAS PEQUEÑAS COSAS DE LA VIDA Y AYUDARME A SER MEJOR PERSONA.

### **A MI PADRE.**

POR APOYARME EN MI FORMACIÓN Y ESTAR CONMIGO EN LOS EVENTOS IMPORTANTES DE MI VIDA, POR ENSEÑARME A PERDONAR Y POR SABER SIEMPRE EL MOMENTO EXACTO EN QUE LO NECESITABA.

### **A MIS HERMANOS**

ANA, POR TENERME PACIENCIA Y ENSEÑARME CON AMOR CUANDO ME EQUIVOCABA, POR CUIDARME, POR SER MI MEJOR AMIGA. Y DANIEL, POR CUIDARNOS, Y SER EJEMPLO DE AMOR, DE PACIENCIA, COMPLICIDAD, DEDICACIÓN Y SOBRE TODO A NO TENER MIEDO A SER GRANDE Y UN EJEMPLO DE ÉXITO...

### **A MI SOBRINO Y AHIJADO ETAN**

POR ENSEÑARME DE NUEVO A RELAJARME, A AMAR INCONDICIONALMENTE, A REIR Y DISFRUTAR DE LA VIDA, A VIVIR UN DIA A LA VEZ.

### **A TODOS MIS ABUELAS**

PORQUE SÉ QUE ELLAS ME AMAN TANTO COMO YO A ELLAS Y SIEMPRE CREYERON EN MI, SON MI EJEMPLO DE VIDA, FORTALEZA Y ENTREGA TOTAL.

### **A MIS AMIGOS**

POR SER MIS HERMANOS EN LA FORMACIÓN PROFESIONAL Y DE LA VIDA, POR ENSEÑARME Y COMPARTIR TANTAS EXPERIENCIAS Y SER MI PUNTO DE APOYO EN TODO MOMENTO. A MELISA E ITZEL, MIS HERMANAS, TANIA Y LETY, POR CREER EN MI Y APOYARME EN MOMENTOS DIFÍCILES.

### **A MIS MAESTROS MEDICOS**

POR COMPARTIR SUS CONOCIMIENTOS Y HABILIDADES, Y REFORZAR MI PASION POR LA PEDIARÍA

### **AL MEDICO ISIDORO TEJOCOTE ROMERO**

POR APOYARME Y DIRIGIRME EN ESTE PROYECTO, POR EL TIEMPO, DEDICACION Y CONOCIMIENTOS, POR LAS OPORTUNIDADES QUE ME BRINDÓ, POR SER UN EJEMPLO A NIVEL PROFESIONAL.

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
2. MARCO TEÓRICO.....	7
1.1 Concepto y epidemiología.....	7
1.2 Etiología.....	7
1.3 Cuadro clínico.....	8
1.4 Diagnóstico.....	9
1.5 Estadificación.....	10
1.6 Histología.....	13
1.7 Tratamiento.....	14
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
4. JUSTIFICACIONES.....	18
5. OBJETIVOS.....	19
6. MATERIAL Y MÉTODO.....	20
6.1 TIPO DE ESTUDIO.....	20
6.2 UNIVERSO DE TRABAJO.....	20
6.3 INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN.....	20
6.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	20
6.5 UNIDAD DE INVESTIGACIÓN.....	20
6.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	20
6.7 LÍMITE DE TIEMPOS.....	21
6.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	21
6.9 DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.....	22
6.10 RECURSOS.....	26
6.11 IMPLICACIONES ÉTICAS.....	26
7. RESULTADOS.....	27
8. DISCUSIÓN.....	40
9. CONCLUSIONES.....	47
10. BIBLIOGRAFÍA.....	48
11. ANEXO.....	50

## RESUMEN

Cardiel Ríos Sara. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma del Estado de México. Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México.

**Introducción:** El hepatoblastoma es una neoplasia que representa el 1.2% de los cánceres pediátricos. El diagnóstico se sospecha con la presencia de hepatomegalia, anemia, trombocitosis y elevación de la alfa-feto-proteína (AFP). Su tratamiento es resección quirúrgica y quimioterapia

**Objetivo:** Determinar las principales características epidemiológicas, clínicas y paraclínicas de pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma, tratados en el Hospital Para el Niño del IMIEM

**Material y Método:** Estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo, que evaluó a los pacientes por medio estadística descriptiva, empleando medidas de tendencia central. Incluyendo en el estudio 13 pacientes con diagnóstico de Hepatoblastoma, en el periodo de enero de 2005 a diciembre de 2011.

**Resultados:** El hepatoblastoma ocupa el 9no lugar en diagnósticos Oncológicos en nuestra población, representando el 2.3 % de estos pacientes. Se observa con mayor frecuencia en varones. La edad más frecuente de presentación es entre 1 y 2 años de edad (53.9%). El signo universal es la hepatomegalia, anemia (63%), trombocitosis (53.8%) y AFP elevada (100%). El tipo histológico más frecuente es fetal. Se diagnosticó a los pacientes en estadio III y IVB. El tratamiento consistió en resección quirúrgica y quimioterapia a base de platino y doxorubicina. De los 13 pacientes, viven 4. Las causas de defunción fueron progresión tumoral en 6 casos y 3 por complicaciones en transquirúrgico.

**Conclusiones:** El hepatoblastoma ocupa en nuestra población infantil oncológica el 2.3% en frecuencia, se diagnostican en estadios avanzados. Es ahí donde radica la importancia de conocer las manifestaciones y hallazgos para orientarnos en el diagnóstico oportuno y mejoría de pronóstico y sobrevida.

## ABSTRACT

**Introduction:** the hepatoblastoma is a malignancy that represents 1.2 % of the pediatric cancers. The diagnosis is suspected by the presence of hepatomegaly, increase of trombocytes and elevation of the alpha-feto-protein (AFP). His treatment is surgical resection and chemotherapy

**Objective:** To determine the mean epidemiologic and clinical characteristics of patients with diagnosis of hepatoblastoma treated in the Hospital para el Niño, IMIEM.

**Material and Method:** observational, transversal, retrospective and descriptive study, that evaluate to the patients with descriptive statistician, using measurements of central tendency. It was Include in the study, 13 patients with diagnosis of hepatoblastoma in the period from January, 2005 until December 2011.

**Results:** the hepatoblastoma represents the ninth place in cancer diagnoses in our oncologic population, representing 2.3 % of these patients. It is observed by major frequency in males. The most frequent age of presentation is between 1 and 2 years of age (53.9 %). The universal sign is the hepatomegaly, anemia (63 %), increased trombocytes (53.8 %) and universally high AFP. The most frequent histological type is fetal. The patients were diagnosed in stadium III and IVB. The treatment consisted of surgical resection and chemotherapy with platinum and doxorubicine. Of 13 patients, they live through 4. The causes of death were a tumor progression in 6 cases and 3 for complications in surgery.

**Conclusions:** The hepatoblastoma represents 2.3% in our infantile oncologic population. They are diagnosed in advanced stadiums. It is there where takes importance of know the symptoms and finds, to clare us in the opportune diagnosis and improvement of prognosis and survival.

## 2. MARCO TEÓRICO.

### 2.1 Concepto y Epidemiología

(Del griego epar y blastós, germen). Tumor maligno del hígado formado por células hepáticas embrionarias con desarrollo anárquico. Es el tumor hepático más frecuente en los niños (1).

El cáncer infantil ocupa la 4ta causa de mortalidad en niños menores de 4 años, y la 2da en niños de 5 a 15 años de edad. Su incidencia global se encuentra entre 100 y 180 / 1000000 de niños/ año (1).

El hepatoblastoma de manera global en nuestro estado ocupa el 1.2 % de las neoplasias infantiles, según estudio realizado por el Centro Médico Nacional Siglo XXI en el 2006 (1,3-5); constituye el 97% de los tumores hepáticos malignos en nuestro medio (1), afecta con mayor frecuencia hombres, con una relación hombre: mujer de 1.4:1 a 2: 1 (2). La incidencia más alta se encuentra en menores de 4 años, con una media de presentación a los 16 meses (2), según Kennedy y col, ha incrementado la incidencia en menores de 1 año, en los cuales ocupa un 2% de los tumores presentes a esta edad (3), y un pico menor en pacientes de 10 a 14 años de edad (1).

El hepatoblastoma se coloca en frecuencia como la 3er neoplasia abdominal, luego del tumor de Wilms y del neuroblastoma. Es la principal neoplasia primaria del hígado (1,2,4-7), es un tumor embrionario y su etiología es desconocida (5,6).

### 2.2 Etiología

En la mayoría de estos tumores se ha encontrado alteraciones en la vía de las células presentadoras de antígenos (6), pérdida de la heterocigosidad localizada en el cromosoma 11p15, que se presenta en los tumores embrionarios, incluyendo hepatoblastoma, tumor de Wilms y rhabdomyosarcoma embrionario (2,7).

Se ha asociado también al síndromes de hipercrecimiento como el de hemihipertrofia y síndrome de Beckwith- Wiedemann, por alteraciones localizadas igualmente en el cromosoma 11(2). La prematurez y el bajo peso al nacer (menor de 1000 gramos) se asocia a una mayor incidencia de hepatoblastoma, con un riesgo relativo de 15 a 50 (2,4,5) demostrado en un estudio en Japón, realizado por Ikeda y asociados, donde refieren constituye un 58% de los canceres presentados en supervivientes, prematuros extremos, con peso inferior a 1000 gramos(2), otros factores asociados son la poliposis familiar, trisomía 18, síndrome de Gardner, síndrome de alcoholismo fetal, uso de anticonceptivos(2).

En un estudio realizado y publicado por el American Journal of Epidemiology, en 2006, encontraron algunas características en los pacientes con hepatoblastoma, asociando el peso menor de 1000 gramos al nacer, hijos de madres de menos de 18 años o de aquellas que utilizaron tratamiento para la infertilidad (9).

Los genes involucrados que se han identificado, parte del cromosoma 11 son el p57K1P2 (2, 10, 12) y el H19 (2, 11, 12). En varias series de casos en los que se ha hecho estudio genético, se ha encontrado aberraciones en el cromosoma 4 en el brazo largo 1q, 4q, 12q, y 34 q, según estudios de Schneider et al, publicado en un artículo de Herzog et al en la revista The Oncologist en 2000, así como mutaciones en alelos maternos H19 y paternos IGF2 (8).

## **2.4 Cuadro clínico**

Generalmente debuta como tumoración abdominal asintomática de gran tamaño, se suele originar principalmente en lóbulo hepático derecho, cuando la enfermedad progresa, hay anorexia, pérdida de peso, vómitos y dolor abdominal, la cual debuta con mayor frecuencia alrededor de los 12 meses (2,4). Las metástasis suelen afectar a ganglios regionales y pélvicos y pulmonares (2,9), o a órganos distantes como pulmón, hueso y cerebro (2,8-9)

## 2.5 Diagnóstico

Para su diagnóstico se utiliza un marcador tumoral sérico, la alfa feto proteína, que también permite valorar su evolución, es una glucoproteína cuya síntesis inicia a las 4 semanas de vida fetal, en saco vitelino e hígado, con pico máximo de producción a las 14 semanas de vida fetal, se considera universalmente que en pacientes con hepatoblastoma, esta se encuentra arriba de 100 ng/dl (2,13), constituyendo un estudio accesible y excelente para valorar actividad tumoral (2). Y según estudio publicado por Perilongo y colaboradores, se demostró que pacientes con niveles de alfafetoproteína al diagnóstico menor de 100 ng/dl eran de mal pronóstico (2,8,14), ya que se asocia a histología anaplásica, con pobre pronóstico. En el estudio de Herzog publicado en el 2000, se reporta que uno de los 4 pacientes que sobrevivió al tratamiento debutó con alfafetoproteína menor de 100 ng /dl, no asociado a histología desfavorable.

En cuanto a otros estudios de laboratorio, puede presentarse anemia moderada normocítica, normocrómica y trombocitosis arriba de 500 000 plaquetas (2, 8), la causa no está bien establecida, se considera que esto se debe a la elevada producción de trombotoproteína en el hepatoblastoma. Las concentraciones de bilirrubinas y enzimas de función hepática suelen estar conservadas (2,8). Se debe solicitar serología para hepatitis b y c, que por lo general, son negativas. Según estudio publicado en el boletín de pediatría en Cantabria España, el 15% de los pacientes cursan con hiperbilirrubinemia, y 33 % de los que cursan con híper transaminasemia, presentan en su evolución, metástasis principalmente a pulmón (4).

Los estudios de imagen deben incluir radiografías, ultrasonido, tomografía y gammagrafía para determinar la existencia de tumor, dimensiones, y si hay diseminación a otros órganos. El estudio clave es la tomografía axial computarizada de abdomen para evaluar la extensión del tumor primario y de tórax para evaluar enfermedad metastásica al inicio de tratamiento (4,12).

Según un estudio realizado por Herman Kan y colaboradores, publicado en el American Journal of Radiology, publicado en el 2010, el 13% (2 de 16) de los pacientes al diagnóstico de hepatoblastoma, debutaron con metástasis a pulmón o ganglios pélvicos (13), y referido en la literatura, un porcentaje similar presentan metástasis durante el tratamiento, lo cual en esta serie de casos no fue positiva para hepatoblastoma, aunque si para tumor de Wilms (13).

## **2.6 Estadificación**

De acuerdo a la imagen de tomografía axial computarizada, el paciente se etapificará, para lo cual existen diversas clasificaciones, las más utilizadas son la prequirúrgica: de acuerdo a sistema de extensión PRETEXT de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica, la cual tiene implicación pronóstica. (5-7,12-14,16).

El sistema de estadificación PRETEXT del hepatoblastoma categoriza el tumor primario en base al grado de compromiso del hígado en el momento del diagnóstico. Se formuló para usarse en un programa internacional de tratamiento del hepatoblastoma, en el que solo los pacientes con hepatoblastoma en estadio 1 de PRETEXT se someten a una resección inicial del tumor (14,16-18). Todos los demás, se tratan con quimioterapia neoadyuvante, antes de intentar una resección del tumor primario (14,16-18).

La imagen del hígado se divide en cuatro cuadrantes y se determina el compromiso tumoral de cada cuadrante. El estadio es más alto y el pronóstico disminuye a medida que el número de cuadrantes radiológicamente comprometidos por el tumor aumenta de 1 a 4 (14,16-18)

La clasificación se define de la siguiente forma.

PRETEXT I. El tumor compromete solo un cuadrante; tres cuadrantes adyacentes del hígado están libres de tumor.

PRETEXT II. El tumor compromete uno o dos cuadrantes; dos cuadrantes adyacentes del hígado están libres de tumor.

PRETEXT III. El tumor compromete solo tres cuadrantes y un cuadrante no tiene tumor o el tumor compromete dos cuadrantes y dos cuadrantes no adyacentes están libres de tumor.

PRETEXT IV. El tumor compromete completamente los cuatro cuadrantes; no hay cuadrante libre de tumor.

Cualquier grupo puede tener compromiso de:

V. Vena cava o las tres venas hepáticas completas.

P. Vena porta principal o bifurcación de la vena porta.

E. Extrahepático contiguo.

M. Metastásico a distancia.

Igualmente, posterior a resección inicial, se debe reclasificar, siendo así, la clasificación postquirúrgica se divide en 4 estadios siendo los siguientes (2)

ESTADIO I. resección quirúrgica completa con márgenes claros del tumor y cualquier tipo histológico.

ESTADIO II. Resección quirúrgica macroscópicamente completa, pero márgenes con tumor microscópico residual.

ESTADIO III. Resección quirúrgica que implica ganglios linfáticos o derrame del tumor / resección incompleta con residuo obvio de tumor intrahepático.

ESTADIO IV. Tumor metastásico con o sin resección quirúrgica completa o incompleta del tumor primario.

Existe una clasificación clínica propuesta por el American Joint Committee on Cancer (A.J.C.C.) ha formulado etapas T.N.M. para el cáncer hepático, aplicable al hepatoblastoma, la cual se define de la siguiente forma (16-18):

### **Tumor primario (T)**

TX: No puede evaluarse tumor primario.

T0: No hay evidencia de tumor primario.

T1: Tumor solitario de 2 cm o menos de diámetro, sin invasión vascular.

T2: Tumor solitario de 2 cm o menos con invasión vascular; o tumores múltiples limitados a un lóbulo, ninguno con más de 2 cm de diámetro sin invasión vascular, o en tumor solitario de más de 2 cm de diámetro sin invasión vascular.

T3: Tumor solitario de más de 2 cm de diámetro con invasión vascular o tumores múltiples limitados a un lóbulo, ninguno más de 2 cm en dimensión mayor con invasión vascular o tumores múltiples, limitados a un lóbulo, cualquiera de más de 2 cm de diámetro con o sin invasión vascular.

T4: Tumores múltiples en más de un lóbulo o tumor(es) afectando una rama principal de la vena portal o de la hepática.

### **Ganglios linfáticos regionales (N):**

NX: No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales

N0: No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales.

N1: Metástasis o ganglios linfáticos regionales.

Los ganglios linfáticos regionales son los hiliares (es decir aquellos en el ligamento

hepatoduodenal, ganglios hepáticos y periportales), también son los que están a lo largo de la vena cava inferior, arteria hepática y vena portal. Cualquier afección de ganglio linfático más allá de estos ganglios, se considera metástasis distantes y deberán ser codificadas como M1.

### **Metástasis distante (M):**

MX: No puede evaluarse la presencia de metástasis distante.

M0: No hay metástasis distante.

M1: Metástasis distante.

**Nota:** Las metástasis ocurren con más frecuencia en huesos y pulmones.

### **•De acuerdo a lo anterior de clasifica en Etapas:**

Etapas I.- T1, N0, M0

Etapas II.- T2, N0, M0

Etapas III.- T1, N1, M0

T2, N1, M0

T3, N0, M0

T3, N1, M0

Etapas IV A.- T4, cualquier N, M0

Etapas IV B.- Cualquier T, cualquier N, M1.

## **2.7 Histología**

Microscópicamente, el hepatoblastoma puede reportarse de tipo mesenquimatoso, o epitelial, el cual tiene 2 variantes: fetal o embrionario o ser de tipo mixto (2,5, 18), denominándose al tipo fetal como de histología favorable, con mejor pronóstico, y mejor respuesta a tratamiento quimioterapéutico, e histología desfavorable a los otros tipos histológicos (19).

Cuando se encuentra un hepatoblastoma mesenquimatoso en el que se encuentra tejido neural, osteoide, cartilaginoso, o teratoide, según un estudio de Fiegel publicado en el 2010 en el Journal of Histochemistry & Cytochemistry, se han encontrado células similares a células madre, que son las responsables del crecimiento en el hepatoblastoma, para lo cual, además de realizar determinación de alfafo proteína, el estudio inmunológico debe incluir marcadores como CD 56, CD 34 Thy 1, para determinar si se trata de estas células similares a células progenitoras, cuyo pronóstico es malo, ya que responden en menor medida a la quimioterapia (18).

## **2.8 Tratamiento**

La opción de tratamiento quirúrgico dependerá del estadio en que se clasifique el paciente, y de manera general se indica como tratamiento inicial en el estadio 1 de PRETEXT, y en el resto, se inicia quimioterapia neoadyuvante o prequirúrgica, con el fin de reducir volumen tumoral previo al tratamiento quirúrgico (7-12,15-17), en la clasificación TNM el tratamiento quirúrgico inicial se aplica a los estadios I y II. Denotando que parte esencial del tratamiento es la resección tumoral, cambiando únicamente el orden de abordaje de acuerdo a características del tumor primario.

La curación de los tumores hepáticos malignos en niños depende fundamentalmente de la resección total del tumor (2,14, 16-18,19, 21). Se pueden resecar hasta un 85% de hígado y la regeneración hepática se produce durante los 3 a 4 meses posteriores a la cirugía (4).

Aunado al tratamiento quirúrgico, se emplea quimioterapia neoadyuvante, según la clasificación PRETEXT, se aplica en estadios II-IV, como manejo inicial prequirúrgico, para lo cual existen varios protocolos de quimioterapia para el tratamiento del hepatoblastoma, siendo los principales, la combinación de cisplatino con vincristina y 5 fluorouracilo o doxorubicina (C5V), cisplatino y doxorubicina (CV), los cuales han mostrado efectividad frente al hepatoblastoma, con efectos similares entre ambos protocolos de quimioterapia (21-23), en nuestro hospital aplicamos el protocolo de cisplatino y doxorubicina.

El cisplatino y doxorubicina se empezaron a aplicar en 1980, con excelentes resultados, antes de ello, la sobrevida de pacientes con hepatoblastoma oscilaba alrededor del 30%, para 1990 la mayoría de los protocolos de tratamiento contenían uno o ambos agentes quimioterapéuticos, en el 2000 se realiza un estudio por Pritchard J y colaboradores, en el que se realiza un protocolo con cirugía posterior a quimioterapia, sometiendo a 134 pacientes a 4 a 6 ciclos de cisplatino y doxorubicina y posterior a ello realizando cirugía, encontrando respuesta en el 82% de los pacientes con citoreducción y resección completa del tumor en 115 pacientes con supervivencia de los mismos del 75% y sobrevida a 5 años de 67%, lo cual para entonces duplica la misma en pacientes con hepatoblastoma (24).

Partiendo de esta idea, considerando que los derivados del platino, son el agente quimioterapéutico más eficaz frente al hepatoblastoma, se desarrolla otro protocolo, publicado en el 2006 en el Journal of Clinical Oncology (21), con el fin de intensificar las dosis de platino administradas, mismo que se aplicó sin éxito a hepatoblastomas en estadio avanzado Pretext IV, en el cual se aplicaron bolos de cisplatino y carboplatino alternados (CC), se aplicaron 6 ciclos de quimioterapia, así como factor estimulante de colonias de granulocitos durante los 6 ciclos de quimioterapia, sin encontrar mayor beneficio, al contrario, se potencializaron los efectos secundarios de los agentes quimioterapéuticos(16). Con dicho estudio se reafirma que el cisplatino como base de tratamiento del hepatoblastoma, es útil cuando se utiliza en combinación de otros agentes, principalmente la doxorubicina.

Según estudio de Malogolowkin y colaboradores, en el tratamiento de hepatoblastomas considerados irresecables, o con resección inicial incompleta, se han obtenido buenos resultados con la administración de cisplatino en bolos e infusión de doxorubicina a dosis de 100 y 20 mg m<sup>2</sup> de superficie corporal día respectivamente en ciclos de 21 días, aplicando 4 ciclos previos a la segunda cirugía (23).

En estudio de Katzenstein H y colaboradores del Journal of Clinical Oncology del 2002, se trataron 33 pacientes considerados con tumor irresecable al diagnóstico, 22

en estadio III, y 11 en estadio IV, los cuales fueron tratados con el siguiente protocolo de quimioterapia: un plan con 1 curso de carboplatino a 700 mg m<sup>2</sup>sc, seguidos de 3 cursos más de carboplatino a la misma dosis más 5- fluorouracilo a 1 gr m<sup>2</sup>sc dosis en los días 0-2, y vincristina 1.5 mg m<sup>2</sup>sc en días 0, 7, y 14. Posterior a ello, se revaluó el estadio del tumor primario y posterior a ello, lograron resear 19 tumores, sometiendo posterior a ello, a los pacientes a 2 ciclos más con carboplatino, 5 fluorouracilo y vincristina, los pacientes no reseados, recibieron altas dosis de carboplatino a 40 mg m<sup>2</sup> día por 5 días, así como etopósido a 100 mg m<sup>2</sup>día en los días 2 a 4. Reportan una sobrevida en este estudio para estadio III de 59 +/-11%, y de 27 +/-16% para estadio IV (23).

Los principales efectos secundarios de la quimioterapia según estudios realizados son la ototoxicidad, la cual a futuro afecta la capacidad de interacción con el medio y aprendizaje y se presenta en diverso grado, en un 50% de los niños expuestos al carboplatino (25), y en estudios que evalúan a largo plazo los efectos secundarios, se observa fiebre y neutropenia en un 76% en el ciclo 19 de tratamiento, sepsis en un 51% al ciclo número 10, anemia o trombocitopenia que requieren transfusión en un 88% al ciclo 40, mucositis severa en un 8 % al 1.6 ciclos, hipomagnesemia en el 59% y disminución de la función ventricular en un 2.9%, la cual remite al suspender la quimioterapia (26). Con dichos resultados se considera como un esquema de tratamiento tolerable para hepatoblastoma.

Tras la resección tumoral completa. Los tumores de bajo grado la tasa de supervivencia es de 90% hasta 100 % en hepatoblastomas estadio I, cuando el tumor no se puede resear al momento del diagnóstico, la sobrevida es del 60%, en presencia de metástasis pulmonares, la sobrevida es de 25%(1)

Según estudio de la Sociedad Internacional de Oncología realizado en el 2005, para evaluar la sobre vida en pacientes con hepatoblastoma a 5 años de seguimiento, se encontró que de acuerdo a la clasificación pre quirúrgica PRETEXT, ésta fue del

100% para pacientes en el grupo I, de 95% para el grupo II, hasta 93% en el grupo III, y de 40 % en pacientes que entran a la clasificación IV de PRETEXT (17).

En mayo de 2010, la Sociedad Internacional de Oncología, realiza nuevo estudio de sobrevida de pacientes con hepatoblastoma, en esta ocasión, integrando tratamiento quirúrgico y quimioterapia en el cual se encuentra que de 151 pacientes incluidos, 53 de ellos presentaron algún evento, como progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia prequirúrgica, recaída de la enfermedad, o defunción por otras razones. 46 pacientes fallecieron, 26 de ellos por progresión tumoral, 13 por recaída, 8 por complicaciones quirúrgicas, 4 por ruptura tumoral, 2 por toxicidad del tratamiento. (20)

En este estudio estima que ésta se encuentra entre 65 y 67%, siendo para aquellos pacientes con resección tumoral completa del 83 al 87%, y de 27% para aquellos con clasificación IV de PRETEXT con tumores irresecables, en caso de pacientes con hepatoblastoma metastásico, en 31 de los 36 pacientes observados con esta característica, se logró resecar totalmente el tumor hepático primario, de los 5 restantes, 4 tuvieron recaída pulmonar y fallecieron. 15 de los 31 pacientes con metástasis la desarrollaron a pulmón, 3 de ellos se encuentran sin evidencia tumoral tras resección de tumor primario y quimioterapia, 9 pacientes fueron resecaos de tumor primario, pero presentan tumores metastásicos pulmonares irresecables, 4 tuvieron recaída pulmonar y 3 fallecieron. Los único 3 pacientes en quienes no fue posible ofrecer tratamiento quirúrgico, fallecieron (20). Lo cual nos indica la importancia del tratamiento quirúrgico en el pronóstico de los pacientes con hepatoblastoma.

Malogolowkin y colaboradores, publican en 2011 una serie de 9 casos de hepatoblastoma, 3 en estadio 1, 4 en estadio 2 y 2 en estadio 4, en los que se aplica únicamente cirugía de resección, con sobrevida de pacientes en estadio 1 del 100 %. Katzenstein H y colaboradores, en 2002 reportan una sobrevida para pacientes en estadio III de 59 +/-11%, y de 27 +/-16% para estadio IV (19).

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer infantil ocupa la 4ta causa de mortalidad en niños menores de 4 años, y la 2da en niños de 5 a 15 años de edad. Su incidencia global se encuentra entre 100 y 180 / 1000000 de niños/ año. El cáncer pediátrico se ha convertido en una de las primeras demandas de atención en hospitales pediátricos de tercer nivel. La mayoría de pacientes se diagnóstica en forma tardía.

De ahí que surge la pregunta ¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de nuestros pacientes diagnosticados con hepatoblastoma?? Mismo que nos permitirá conocer, para diagnosticar a tiempo y mejorar la sobrevida de estos pacientes.

### 4. JUSTIFICACIONES

- No existen publicaciones sobre características clínicas y epidemiológicas de pacientes con hepatoblastoma en nuestra población.
- El hepatoblastoma ocupa el 9no lugar en diagnósticos oncológicos en nuestra población. Diagnosticándose en etapas tardías con pobre sobrevida de estos pacientes.
- Existen pocas publicaciones de la sobrevida de niños con hepatoblastoma a nivel nacional y no hay publicaciones de nuestra población (Estado de México). De ahí que tener un documento o diagnóstico situacional de esta patología en nuestra población nos permitirá generar medidas para realizar un diagnóstico temprano.

## 5. OBJETIVOS.

### GENERAL

Determinar las principales características epidemiológicas, clínicas y paraclínicas de pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma, tratados en el Hospital Para el Niño del IMIEM del 2005 al 2011.

### ESPECÍFICOS

- 1.- Determinar la frecuencia del hepatoblastoma en la población infantil de cáncer en el Hospital Para el Niño.
- 2.- Identificar la variedad histológica más frecuente de pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma.
- 3.- Determinar las modalidades terapéuticas empleadas en el tratamiento de pacientes con hepatoblastoma.
- 4.- Evaluar el estado actual de pacientes con hepatoblastoma
- 5.- Reconocer las causas de muerte de los pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma.

## 6. MATERIAL Y MÉTODO.

### **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

#### 6.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, transversal, retrospectivo

#### 6.2 UNIVERSO DE TRABAJO.

Pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma atendidos en el Hospital Para el Niño del IMIEM de enero de 2005 a diciembre de 2011.

#### 6.3 INSTRUMENTOS DE INVESTIGACION:

Se recolectaron los datos referentes a las variables en estudio, en una hoja de recolección que se incluye en el anexo 1.

#### 6.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por conveniencia

#### 6.5 UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

Expedientes clínicos

#### 6.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma confirmado con estudio de histopatología.

- Pacientes con expediente clínico completo.
- Pacientes menores de 15 años.
- Pacientes tratados en nuestra institución.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes atendidos fuera de la institución
- Pacientes con expediente clínico incompleto
- Pacientes mayores de 15 años

#### 6.7 LÍMITE DE TIEMPO

La recolección de datos del presenta estudio se llevó a cabo del 1° d enero de 2005 al 31 de diciembre de 2011.

#### 6.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Se recolectaron los datos referentes a las variables mencionadas en una hoja de recolección que se incluye en el anexo 1.
2. Se utilizó estadística descriptiva estipulada en frecuencias y porcentajes en cuanto a las variables tanto cuantitativas como cualitativas.
3. Los datos se presentaron en cuadros y gráficos.

## 6.9 DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

HEPATOBLASTOMA. Principal neoplasia primaria de hígado que afecta principalmente niños menores de 4 años, de tipo fetal o embrionario.

### VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- EDAD. Variable cuantitativa, se define en meses.
- GENERO. Variable cualitativa, definida como femenino y masculino

### VARIABLES CLÍNICAS

- TIEMPO DE EVOLUCIÓN. Variable cuantitativa, definida en meses transcurridos desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico.
- DOLOR. Variable cualitativa, calificada como presencia o ausencia del mismo
- HEPATOMEGALIA. Crecimiento hepático, manifestado como palpación de borde hepático por debajo e borde costal y cuantificado en centímetros.
- DESNUTRICIÓN. Variable cuantitativa definida como déficit de peso para talla, dicotómica, calificada como la presencia o ausencia de la misma.
- CARDIOPATÍA. Variable cualitativa, definida como alteraciones estructurales o fisiológicas cardiacas. Clasificada como presencia o ausencia de la misma.
- ESTADO ACTUAL, condición del paciente en cuestión
  - Vivo sin actividad tumoral. Paciente vivo, con niveles de alfafetoproteína normales
  - Vivo con actividad tumoral. Paciente vivo, con niveles de alfafetoproteína elevados
  - Muerto sin actividad tumoral. Paciente finado, con niveles de alfafetoproteína normales, cuya causa de defunción no es complicación directa del hepatoblastoma

Muerto con actividad tumoral. Paciente finado, con niveles de alfafetoproteína elevados, cuya causa de defunción es complicación directa del hepatoblastoma

Abandono de tratamiento. Paciente quien no acude a consultas de seguimiento y tratamiento por más de 2 meses consecutivos

## VARIABLES DE LABORATORIO, PATOLOGÍA Y GABINETE

- ALFA FETOPROTEINA. Glucoproteína producida por hígado, variable cuantitativa la cual se calificara en base a cifras, mayor de 100 ng/ dl o menor a dicha cifra.

- ANEMIA: variable cuantitativa considerada cuando existe cifra de hemoglobina en sangre periférica menor de 12 gramos/ decilitro, clasificada en

Leve (10 a 12 gramos de Hb/dl)

Moderada (8 a 10 gr/dl)

Severa (debajo de 8 gramos/dl).

- CUENTA LEUCOCITARIA, variable cuantitativa, calificada en 3 grupos:

Leucopenia: menor de 5 000 leucocitos totales

Normal: 5 a 10 000 leucocitos totales

Leucocitosis: más de 10 000 leucocitos totales

- CUENTA PLAQUETARIA variable cuantitativa, calificada en 3 grupos

Trombocitopenia: menos de 150 000 plaquetas

Normal: 150 000- 500 000 plaquetas

Trombocitosis: variable cuantitativa, dicotómica:

De 500 000 a 1 000 000 plaquetas

Más de 1 000 000 plaquetas

- HISTOLOGÍA: características microscópicas del tumor: Variable dicotómica dividida en:

FAVORABLE. Tipo histológico fetal puro

DESFAVORABLE. Cualquier otro tipo histológico como embrionario o mixto.

- TIPO DE BIOPSIA: variable cualitativa, dada por el tipo de toma de muestra de tejido tumoral para estudio, clasificada a su vez en:

TRUCUT. Biopsia hepática a través de aguja gruesa o trucut, guiada por palpación, ultrasonido o laparoscopia

BAAF. Biopsia por aspiración con aguja fina

CIELO ABIERTO. Biopsia tomada a través de visualización directa por cirugía abierta o laparoscópica

- CLASIFICACIÓN PRETEXT, clasificación prequirúrgica de tumores hepáticos:

PRETEXT I. El tumor compromete solo un cuadrante; tres cuadrantes adyacentes del hígado están libres de tumor.

PRETEXT II. El tumor compromete uno o dos cuadrantes; dos cuadrantes adyacentes del hígado están libres de tumor.

PRETEXT III. El tumor compromete solo tres cuadrantes y un cuadrante no tiene tumor o el tumor compromete dos cuadrantes y dos cuadrantes no adyacentes están libres de tumor.

PRETEXT IV. El tumor compromete completamente los cuatro cuadrantes; no hay cuadrantes libre de tumor.

- CLASIFICACIÓN TNM. Clasificación clínica de hepatocarcinoma aplicada en hepatoblastoma para estadificación del mismo que toma en cuenta el número y tamaño del tumor, afectación a ganglios linfáticos y metástasis. Se define de la siguiente forma:

Etapa I.- T1, N0, M0

Etapa II.- T2, N0, M0

Etapa III.- T1, N1, M0

T2, N1, M0

T3, N0, M0

T3, N1, M0

Etapa IV A.- T4, cualquier N, M0

Etapa IV B.- Cualquier T, cualquier N, M1.

- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. Variable cualitativa dicotómica, definida como extirpación tumoral o no.

En caso positivo, se reclasificara en resección completa si los bordes de la biopsia están libres de tumor, o incompleta cuando los bordes presentan evidencia de tumor o macroscópicamente no se realiza resección completa del mismo.

- QUIMIOTERAPIA. Variable cualitativa definida como la aplicación de tratamiento farmacológico antitumoral y clasificada en

Neoadyuvante: aplicada previa a resección tumoral

Adyuvante: aplicada posterior a resección tumoral

## 6.10 RECURSOS.

Humanos: el Investigador, Director y Asesor de tesis y personal de archivo.

Materiales: expedientes clínicos, computadora personal e instrumento de recolección de datos.

Financiamiento: Autofinanciable.

## 6.11 IMPLICACIONES ÉTICAS

Se trata de estudio retrospectivo, por lo cual el manejo de expedientes clínicos se hará en base a número de expediente, sin exponer nombres en el estudio, por lo cual, al guardar la confidencialidad del paciente, no requiere consentimiento informado.

## 7. RESULTADOS

El número total de casos atendidos con diagnóstico de cáncer en el Hospital Para el Niño desde enero de 2005 a diciembre de 2011 es de 562 casos, de los cuales 13 casos corresponden hepatoblastoma, constituyendo el 2.3% de las neoplasias observadas en esta revisión, y ocupando en la lista el número 9 en frecuencia. Se describe en la tabla 1 la distribución de casos por patología.

Tabla1. Distribución de casos por patología.

DIAGNOSTICO	TOTAL	PORCENTAJE
1.- LEUCEMIAS LINFOBLASTICAS (alto riesgo y habitual)	265	47.1
2.- LEUCEMIA MIELOIDE	48	8.5
3.- ENFERMEDAD DE HODGKIN	41	7.2
4.-TUMOR DE CELULAS GERMINALES	33	5.8
5.- TUMOR DE WILMS	25	4.4
6.- HISTIOCITOSIS	24	4.2
7.- LINFOMA NO HODGKIN	22	3.9
8.- OSTEOSARCOMA	14	2.4
8.- SARCOMA DE PARTES BLANDAS	14	2.4
9.- HEPATOBLASTOMA	13	2.3
9.- RETINOBLASTOMA	13	2.3
10.- MEDULOBLASTOMA	12	2.1
11.- ASTROCITOMA	10	1.7
12.- NEUROBLASTOMA	9	1.6
13.- SARCOMA DE EWING	3	0.5
14.- LEUCEMIA GRANULOCÍTICA CRÓNICA	2	0.3
14.- EPENDIMOMA	2	0.3
14.- PANCREATOBLASTOMA	2	0.3
15.- TUMOR NEUROECTODÉRMICO	1	0.17
15.- CARCINOMAS	1	0.17
15.- TUMOR DE ASKIN	1	0.17
15.- PINEALOBlastoma	1	0.17
15.- NEFROMA MESOBLASTICO	1	0.17
15.- CARCINOIDE		0.17

Fuente: Estadísticas de Hemato-Oncología, Hospital para el Niño, IMIEM. 2005-2011.

En cuanto a tumores sólidos (247 casos), el hepatoblastoma representa el 5.2%, ocupando el 7mo lugar junto con retinoblastoma.

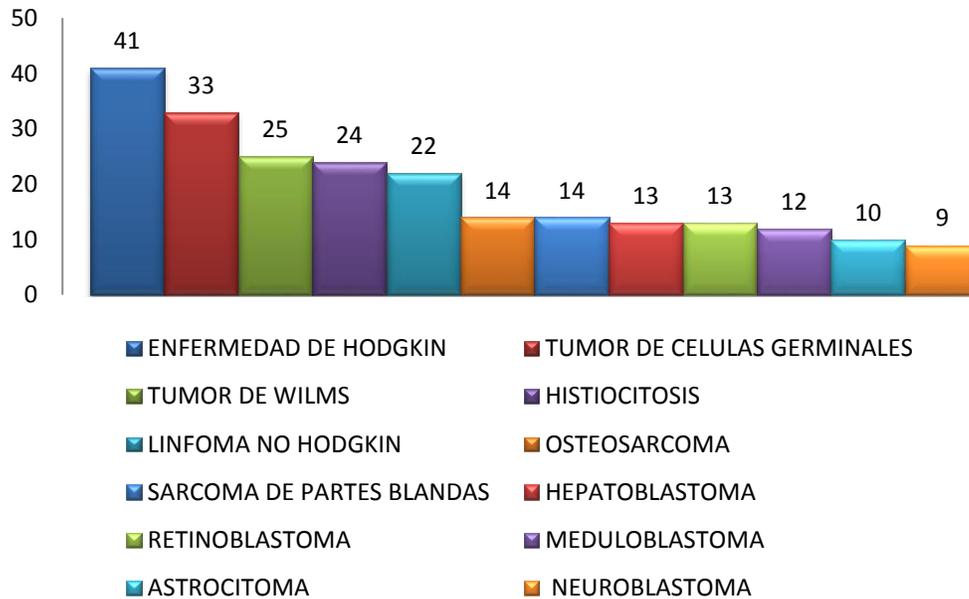
El porcentaje de tumores sólidos por patología se muestra en la tabla 2 y en la gráfica 1 se ilustran los 10 primeros lugares.

Tabla 2. Distribución y porcentaje por diagnóstico de tumores sólidos.

DIAGNOSTICO	TOTAL	PORCENTAJE
1.- ENFERMEDAD DE HODGKIN	41	16.6
2.-TUMOR DE CELULAS GERMINALES	33	13.3
3.- TUMOR DE WILMS	25	10.1
4.- HISTIOCITOSIS	24	9.7
5.- LINFOMA NO HODGKIN	22	8.9
6.- OSTEOSARCOMA	14	5.6
6.- SARCOMA DE PARTES BLANDAS	14	5.6
7.- HEPATOBLASTOMA	13	5.2
7.- RETINOBLASTOMA	13	5.2
8.- MEDULOBLASTOMA	12	4.8
9.- ASTROCITOMA	10	4
10.- NEUROBLASTOMA	9	3.6
11.- SARCOMA DE EWING	3	1.2
12.- EPENDIMOMA	2	0.8
12.- PANCREATOBLASTOMA	2	0.8
13.- TUMOR NEUROECTODÉRMICO	1	0.4
13.- CARCINOMAS	1	0.4
13.- TUMOR DE ASKIN	1	0.4
13.- PINEALOBlastoma	1	0.4
13.- NEFROMA MESOBLASTICO	1	0.4
13.- CARCINOIDE		0.4

Fuente: Estadísticas de Hemato-Oncología, Hospital para el Niño, IMIEM. 2005-2011.

Gráfica 1. Distribución de tumores sólidos por diagnóstico.

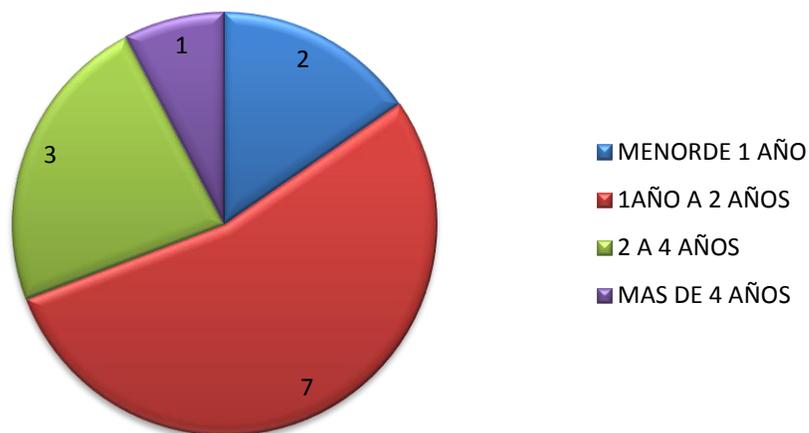


Fuente: Tabla 2. Estadísticas de Hemato-Oncología, Hospital para el Niño, IMIEM. 2005-2011.

La edad promedio al diagnóstico es entre 1 y 2 años, con 7 pacientes (53.9%), entre 2 y 4 años de edad, con 3 casos (23%), en menores de un año se reportaron 2 casos (15.4%), en mayores de 4 años se diagnosticó 1 caso (7.7%). (Tabla3)(Gráfica 2)

Se observó una mayor frecuencia de casos entre varones con un 61.5% (8 casos), con respecto al sexo femenino que corresponde a 38.5% (5 casos) (Tabla 3).

Gráfica 2. Distribución de casos de hepatoblastoma por grupo etario.



Fuente: Tabla 3. Y hoja de recolección de datos “Características clínicas y epidemiológicas de pacientes pediátricos con Hepatoblastoma, tratados en el Hospital Para el Niño del IMIEM del 2005 al 2011”

Tabla 3. Distribución por grupo etario y sexo de los casos de hepatoblastoma.

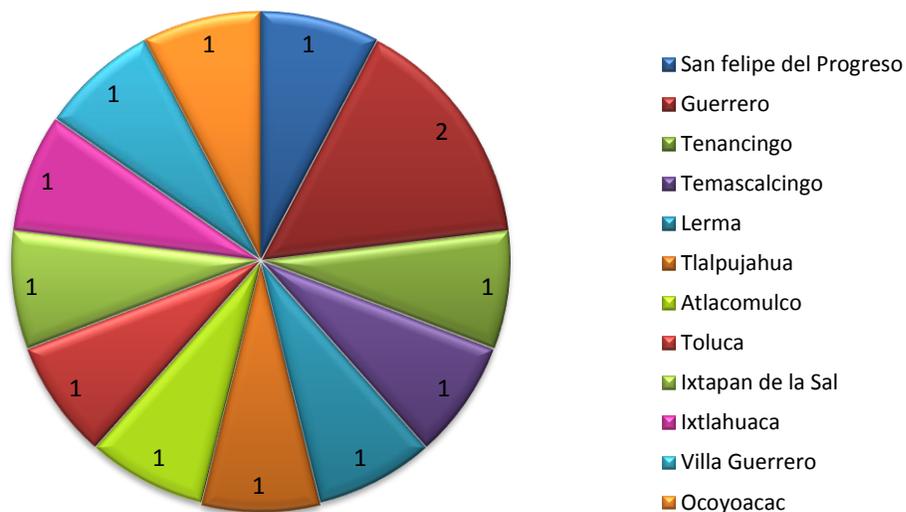
Grupo etario\Sexo	FEMENINO	MASCULINO	TOTAL
Menores de 1 año	2 (15.4%)	0	2 (15.4)
1 año a 2 años	1 (7.7%)	6 (46.1%)	7 (53.9% )
2 a 4 años	1(7.7%)	2 (15.4%)	3 (23%)
Mayores de 4 años	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)
TOTAL	5 (38.5)	8 (61.5%)	13 (100%)

Fuente: Hoja de recolección de datos.

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de hepatoblastoma se distribuye de la siguiente manera: entre uno y 6 meses el 38% (5 casos), seguido por pacientes diagnosticados en menos de un mes ( 4 pacientes, 30%), y mas de 6 meses 4 pacientes (30%). El número de médicos consultados fue en promedio de 2, variando entre 1 y 5 antes de la sospecha gdiagnóstica de Hepatoblastoma.

La procedencia de los pacientes fue variable, incluyendo en nuestra revisión 3 casos foráneos atendidos en el Hospital, 2 de Guerrero y uno de Tlalpujahu Michoacán, (15.3% y 7.6% respectivamente) y para municipios del Estado de México, un caso por cada uno de los siguientes (7.6%): San Felipe del Progreso, Tenancingo, Temascalcingo, Lerma, Atlacomulco, Toluca, Ixtapan de la Sal, Ixtlahuaca, Villa Guerrero y Ocoyoacac (Gráfica 2).

Gráfica 2. Distribución de casos de acuerdo a lugar de procedencia

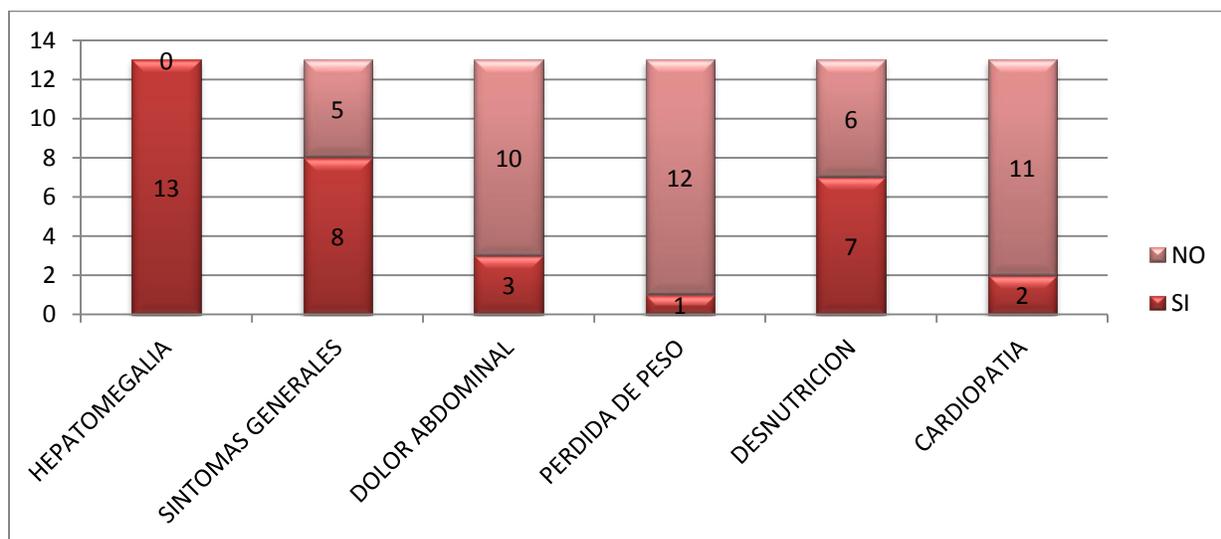


Fuente: Hoja de recolección de datos.

Dentro de las características clínicas de los pacientes, el más frecuente fue la hepatomegalia, signo universal de hepatoblastoma, presente en esta serie de casos en el 100% de los pacientes, 8 presentaron astenia, adinamia, hiporexia catalogados en apratado de síntomas generales (61%); dolor abdominal en 3 casos presentados (23%), pérdida de peso de intensidad variable se presento solo en un paciente (8%).

Algunos pacientes cursaban con estados de comorbilidad como desnutrición de intensidad variable en 7 pacientes (53.8%), de los cuales 3 eran de intensidad leve, 3 moderada y 1 severa; así como cardiopatías como ducto arterioso permeable e insuficiencia aórtica o ducto arterioso permeable e insuficiencia tricuspídea en 2 pacientes (Gráfica 3).

Gráfica 3. Frecuencia de características clínicas de los pacientes y comorbilidades al diagnóstico de hepatoblastoma.



Fuente: Hoja de recolección de datos “Características clínicas y epidemiológicas de pacientes pediátricos con Hepatoblastoma, tratados en el Hospital Para el Niño del IMIEM del 2005 al 2011”

Los estudios realizados para protocolizar a los pacientes con diagnóstico de sospecha incluyeron biometría hemática completa, encontrando los siguientes hallazgos: anemia de intensidad variable en 9 de 13 pacientes (63%), leucocitosis en 4 pacientes (31%), y trombocitosis en 7 pacientes (53.8%) (Los valores de cada uno de los pacientes se reportan en la Tabla 4) (Gráfica 5).

La determinación inicial de alfafetoproteína se realizó en todos los pacientes en que se diagnosticó hepatoblastoma. Se encontró en todos los pacientes dicho marcador elevado.

Se observó el mayor número de pacientes cuya cifra de AFP inicial se encuentra arriba de 500 000 UI, dividiéndose los grupos de la siguiente manera: entre 1000 y 10 000 con 2 pacientes (15.4), de 10 000 a 100 000 con 2 pacientes (15.4%), de 500 000 a 1 000 000 con 3 pacientes (23%), de 1 000 000 a 10 000 000 con 3 casos más (23%), y más de 10 000 000 de Unidades/ litro un paciente (7.7%) . Se reportan los valores exactos de los pacientes al diagnóstico en la Tabla 4.

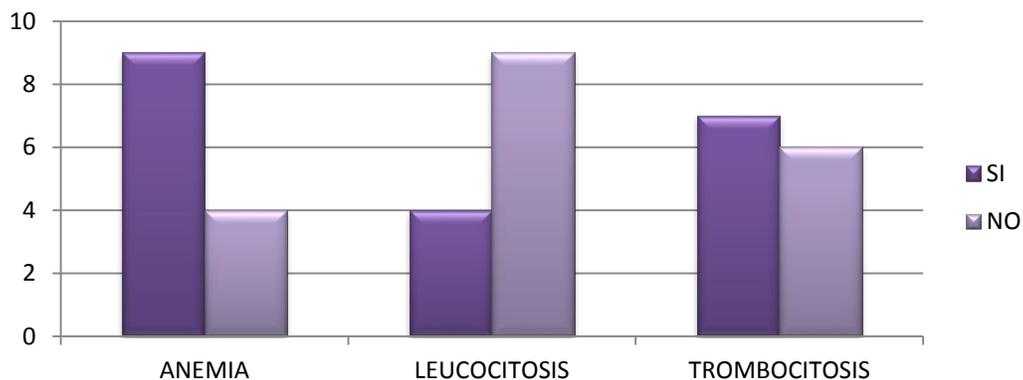
Tabla 4. Valores de Hemoglobina, leucocitos, plaquetas y de alfa fetoproteína al diagnóstico.

CARACTERISTICA PACIENTE	HEMOGLOBINA GR/DL	LEUCOCITOS X MM3	PLAQUETAS X MM3	ALFA FETO- PROTEÍNA UI/L
1	10	29 300	504 000	96 789
2	10.9	17 300	800 000	895 325
3	10.3	9 800	700 000	2 600 000
4	9.7	8100	686 000	840 562
5	8.6	10 000	833 000	3 386 000
6	14.1	11 400	332 000	70 210.8
7	12.9	25 200	413 000	1 080 410

8	12.1	5 300	252 000	5 840
9	10	7 500	60 000	4 251 071 010
10	12.1	9 800	699 000	5 400
11	11.4	6 400	240 000	241 718
12	4	8 500	176 000	270 000
13	6.6	15 100	629 000	763 000

Fuente: Hoja de recolección de datos “Características clínicas y epidemiológicas de pacientes pediátricos con Hepatoblastoma, tratados en el Hospital Para el Niño del IMIEM del 2005 al 2011”

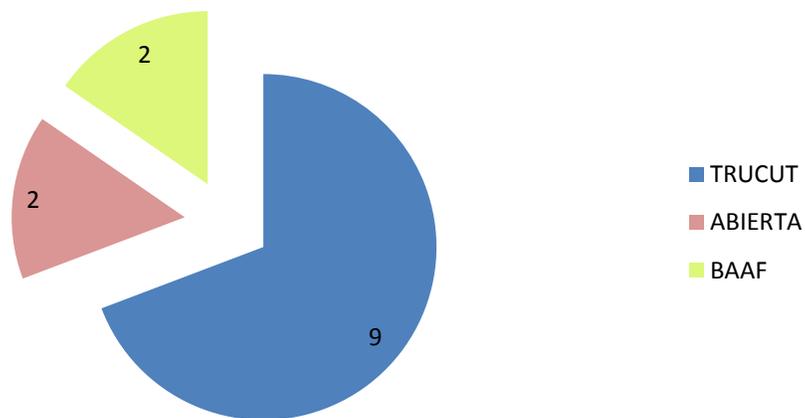
Gráfica 5. Características paraclínicas de pacientes con hepatoblastoma.



Fuente: Tabla 4 y Hoja de recolección de datos “Características clínicas y epidemiológicas de pacientes pediátricos con Hepatoblastoma, tratados en el Hospital Para el Niño del IMIEM del 2005 al 2011”

El método para toma de biopsia fue de tres tipos, aspiración con aguja fina (BAAF), por truckut, y a cielo abierto, siendo el más frecuente la biopsia por truckut con 9 pacientes (69.2%), seguido por aspiración con aguja fina y abierta con 2 pacientes cada uno (15.4%). Gráfica 6

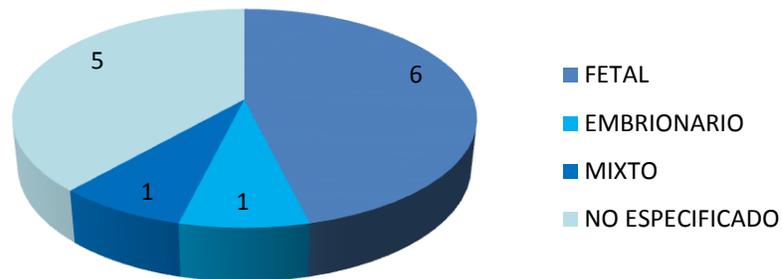
Gráfica 6. Tipos de biopsia practicados.



Fuente: hoja de recolección de datos “Características clínicas y epidemiológicas de pacientes pediátricos con Hepatoblastoma, tratados en el Hospital Para el Niño del IMIEM del 2005 al 2011”

Se realizó estudio histopatológico en todos los pacientes, reportando 4 resultados como se describen: tipo fetal con 6 casos (46.1%), embrionario y mixto en un caso cada uno (7.7%), y en 5 casos no se determinó que tipo histológico, únicamente se reporta hepatoblastoma (Gráfica 5).

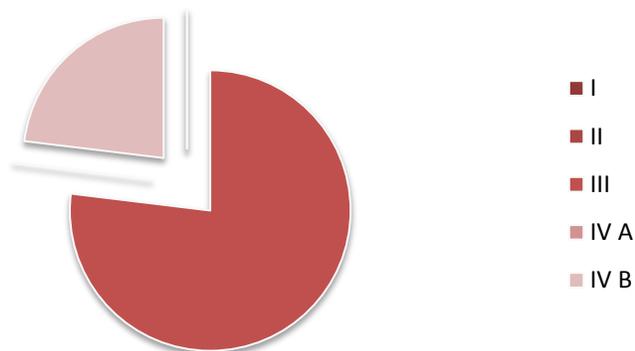
Gráfica 5. Variedad histológica del Hepatoblastoma.



Fuente: Hoja de recolección de datos “Características clínicas y epidemiológicas de pacientes pediátricos con Hepatoblastoma, tratados en el Hospital Para el Niño del IMIEM del 2005 al 2011”

El estadiaje de acuerdo a la clasificación TNM, reporto 10 casos en estadio III (77%) y 3 casos (23%) en estadio IV B, en este estudio ningún paciente se encontró en estadios tempranos I y II. Gráfica 6

Gráfica 6. Número de casos por estadio TMN.



Fuente: Hoja de recolección de datos “Características clínicas y epidemiológicas de pacientes pediátricos con Hepatoblastoma, tratados en el Hospital Para el Niño del IMIEM del 2005 al 2011”

## Estado actual de los pacientes

De los pacientes incluidos en este estudio, se encuentran 2 vivos sin actividad tumoral (VSAT) (1 masculino y un femenino), Vivo con actividad tumoral (VCAT) con 2 pacientes, ambos sexo masculino, 3 pacientes muertos sin actividad tumoral MSAT) (1 masculino y 2 femeninos), 3 muertos por progresión de enfermedad es decir, con actividad tumoral (MCAT) (2 masculino y 1 femenino), y 3 pacientes abandonaron tratamiento, (2 masculinos y 1 femenino).

Tabla 5. Estado actual de los pacientes de acuerdo a estadio TNM al diagnóstico.

Estadio TNM	CARACTERISTICAS	TOTAL	Sexo	Estado actual
I.	Tumor solitario de 2 cm sin invasión vascular, sin metastasis	0	---	---
II	Tumor menor de 2 cm con invasión vascular, tumor de mas de 2 cm sin invasión vascular	0	---	---
III	múltiples tumores en un solo lóbulo, sin metastasis	10	Femenino:3 Masculino:7	VSAT:2 VCAT:1 MSAT:3 MCAT:1 ABANDONO:3
IVa y IVb	Cualquier tumor de cualquier dimensión, con metastasis regionales (IVa) o distantes (IVb)	3	Femenino:2 Masculino:1	VSAT: 0 VCAT:1 MSAT:0 MCAT:2 ABANDONO:0

Fuente: Hoja de recolección de datos

En la tabla 5 se especifica de acuerdo a estadio TNM, sexo, tipo histológico y estado actual. Y en la tabla 6 se realiza de acuerdo a estado actual, tipo histológico, cirugía y comorbilidad, así como estadio TNM.

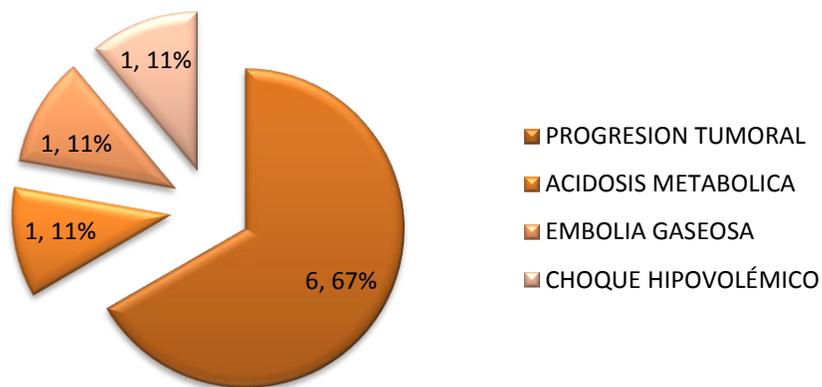
Tabla 6. Estado actual de los pacientes y características histológicas, quirúrgicas y comorbilidad.

Estado actual	Total	Sexo	Tipo histológico	Bordes quirúrgicos	Comorbilidad	Estadio TNM
Vivo sin actividad tumoral	2	Masc 1 Fem 1	Fetal 1 Embrionario 1	Libres 2	0	III 2 IV 0
Vivo con actividad tumoral	2	Masc 2 Fem 0	Fetal 1 No especificado (NE)1	Libres1 Sin cirugía 1	0	III 1 IV 1
Muerto sin actividad tumoral	3	Masc 1 Fem 2	Fetal 1 NE 2	Libres 1 No libres2	2	III 3 IV 0
Muerto con actividad tumoral	3	Masc 2 Fem 1	Fetal 1 NE 2	Libres1 Sin cirugía 2	1	III 1 IV 2
abandono	3	Masc 2 Fem 1	Fetal 2 Mixto 1	0 Sin cirugía 3	2	III 3 IV 0

Fuente: hoja de recolección de datos.

Fallecieron 9 pacientes (69%). Las causas de defunción de los 3(33%) pacientes que se encontraban sin actividad tumoral fueron por complicacion en trans o posquirúrgico, siendo los diagnósticos de defunción establecidos de acidosis metabólica en un caso, choque hipovolémico en otro y embolia gaseosa en un tercero (11% cada uno), los 3 pacientes que fallecieron con actividad tumoral (33%), se dejo diagnóstico de progresión tumoral. Y los 3 que abandonaron se consideró muerte por progresión tumoral (33%). Gráfica 6

Gráfica 6. Causas de defunción de pacientes con hepatoblastoma.



Fuente: Hoja de recolección de datos “Características clínicas y epidemiológicas de pacientes pediátricos con Hepatoblastoma, tratados en el Hospital Para el Niño del IMIEM del 2005 al 2011”

## 8. DISCUSIÓN

La incidencia de Hepatoblastoma entre la población oncológica del Hospital Para el Niño, que corresponde al 2.3% de la misma, es incluso más elevada que la reportada por el Centro Médico Siglo XXI para la población del Estado de México (1.2%) (1), y que otras bibliografías en que se reporta con la misma frecuencia (3,5).

Se observa que en nuestra población, el hepatoblastoma ocupa el número 9 con respecto a todas las neoplasias reportadas, y si tomamos en cuenta solo tumores sólidos, ocupa el 7mo lugar, y en cuanto a neoplasias abdominales solo superado por el tumor de Wilms, siendo incluso más frecuente que el neuroblastoma y meduloblastoma, a diferencia de lo reportado en bibliografía internacional, en las que la frecuencia del hepatoblastoma es precedida de neuroblastoma y meduloblastoma (3,4).

Se observó una mayor frecuencia de casos entre hombres con un 61.5% (8 casos), con respecto a mujeres que corresponde a 38.5% (5 casos), con una relación de 1.6:1, hombre: mujer, lo cual concuerda con lo publicado, siendo para población mexicana una relación de 1.4-2:1 (1).

La edad de presentación, referida por estudios de Hospital La Raza en México, concuerda con la encontrada en nuestro estudio, la cual es principalmente en menores de 4 años (1,5).

El tiempo entre inicio de síntomas y diagnóstico no está bien establecido en la literatura, nosotros encontramos que este tiempo se encuentra en 10 de 13 pacientes, por debajo de 6 meses, y si correlacionamos que la mayoría de nuestros pacientes se encuentran en estadios avanzados al diagnóstico, nos obliga a acortar este tiempo. Se identificó otro factor importante que es el número de médicos consultados antes del diagnóstico, mismo que osciló entre 1 y 5 médicos, en promedio 2, y sabiendo que el

principal síntoma es hepatomegalia, deberíamos identificarla desde la primera consulta y disminuir el tiempo y número de consultas antes de la sospecha diagnóstica.

En cuanto a características epidemiológicas se observaron casos con mayor frecuencia en comunidades adjuntas a fuentes naturales de agua (Lerma, Ixtapan de la Sal, San Felipe del Progreso, con 3 casos), en zonas de fluricultura donde se emplean pesticidas, y fertilizantes como Tenancingo, Villa Guerrero, Ixtapan de la Sal, Ocoyoacac, con 4 casos, zonas industriales como Toluca y Atlacomulco con un caso cada uno, y otro en Tlalpujahua, Michoacán, donde se fabrican esferas de cristal y hay exposición a químicos, entre los cuales, 10 de 13 pacientes tienen factor de exposición a químicos positivo.

Aunque aún no se ha identificado un factor específico como todas las enfermedades oncológicas, tienen factores predisponentes de exposición. En estudios demográficos que se han realizado en nuestro hospital notamos una mayor distribución de casos oncológicos en trayecto de la principal fuente natural de agua que cruza el estado que es el Río Lerma, lo que nos sugiere un factor de exposición a contaminantes y riesgo incrementado de oncogenicidad.

Coincidente con la bibliografía universal, el síntoma universal es la hepatomegalia, de grado variable, en relación con el tamaño del tumor, seguido por síntomas generales que son inespecíficos, y pérdida de peso, por lo que sabiendo esto, la sospecha diagnóstica debería hacerse en todo paciente con hepatomegalia sin factor causal de la misma (insuficiencia cardíaca derecha, enfermedades por atesoramiento, procesos infecciosos), es decir, en la mayoría de los casos, paciente con historia de ser previamente sano, y con síntomas generales y en algunos pérdida de peso y palidez (1-7, 15).

No hay comorbilidades asociadas descritas, ya que estas pueden ser diversas, siendo la más frecuente en nuestra población, no asociando síndromes: desnutrición de intensidad variable, presente en en 7 pacientes (53.8%), de los cuales 3 eran de

intensidad leve, 3 moderada y 1 severa; así como cardiopatías como ducto arterioso permeable, insuficiencia mitral o tricuspídea en 2 pacientes que finalmente fallecieron durante el transquirúrgico.

Se refiere en diversos artículos, que los hallazgos de laboratorio esperados en esta patología son leucocitosis, anemia y trombocitosis, para lo cual se comprueba con la anemia normocítica normocrómica y la trombocitosis, pero no para la leucocitosis, ya que solo se presentó en 4 de 13 pacientes (31%)(3,5-7).

Se realizó, como parte del protocolo de estudio, determinación inicial de alfafetoproteína en todos los pacientes en que se diagnosticó hepatoblastoma, como marcador tumoral de la enfermedad. Se encontró en todos los pacientes dicho marcador elevado, observando el mayor número de pacientes cuya cifra de AFP inicial se encuentra arriba de 500 000 UI, observando en el curso clínico de nuestros pacientes que, entre más elevada sea la cifra, peor pronóstico (5).

A diferencia de lo publicado por Fernández y Malogolowkin (2,4), en que se asocia de mal pronóstico cifras de alfa-fetoproteína menores de 100 ng/dl, en que se asocia a anaplasia en la histología, en nuestra serie no se comprueba, ya que ningún paciente presentó dicha histología y baja cifra de AFP al diagnóstico, sin embargo se observa que a mayor determinación de AFP es de peor pronóstico.

En cuanto al método para obtener la biopsia, coincidente con lo reportado, se realizó en la mayoría de los pacientes por Truckut (5), denotando que en 2 ocasiones se realizó abierta, de los cuales el hepatoblastoma fue un hallazgo transquirúrgico, y 2 por aspiración con aguja fina. El método ideal dependerá de la experiencia de cirujano que la toma y de la calidad de la muestra; en este estudio, no se logró determinar la variedad histológica en 5 pacientes por muestra insuficiente.

En este estudio, 1 de los pacientes con histología favorable recayó durante el tratamiento y de los 6 casos que se confirmaron con esta histología, 2 viven uno con

actividad tumoral, uno sin actividad tumoral, 2 fallecieron, de igual manera uno con actividad tumoral y 2 abandonaron tratamiento y finalmente fallecieron, por lo que podemos decir que en nuestra serie de casos, el principal factor pronóstico no sería la histología sino el estadio, ya que 2 de éstos, 33 % viven, y todos se diagnosticaron en estadios avanzados.

En cuanto al estadiaje de acuerdo a la clasificación TNM que se aplica a hepatoblastoma, nuestros pacientes se distribuyeron unicamente en estadios avanzados III y IV, siendo el más frecuente el estadio III, en el cual el tumor primario hepático puede tener cualquier tamaño y afectar varios o todos los cuadrantes hepáticos, con afección ganglionar regional, sin metástasis, lo cual ocurre en 10 de los 13 pacientes, (77%), mientras que el resto se encuentra en estadio IV B, la cual corresponde a lo descrito para estadio III además de metástasis a distancia, que en los tres casos se documentaron a pulmón, corroborando en éste estudio, que las principales metástasis son a pulmón (4,19).

En este estudio a diferencia de otros, no se encuentran pacientes en estadios tempranos, lo que modifica los protocolos de tratamiento establecidos al diagnóstico y disminuye la sobrevivencia de los pacientes.

Como se mencionó en el marco teórico, el inicio de tratamiento del hepatoblastoma y la decisión de si es candidato o no a manejo quirúrgico inicial o inicio de quimioterapia neoadyuvante, depende principalmente del estadio al diagnóstico, recomendándose resección inicial para estadios I, II y algunos casos de estadios III de la clasificación de pretext que es independiente de la presencia de metástasis distantes, y que solo considera el tamaño del tumor primario y el número de cuadrantes afectados (7-12,15-17).

En nuestra serie de casos, se sometió a resección inicial a 3 pacientes, que correspondían a clasificación pretext III, resecando en su totalidad la tumoración, con reporte histopatológico de bordes libres de tumor. Al resto de los pacientes, como

corresponde nuestro protocolo por ser estadios avanzados, se inicia quimioterapia neoadyuvante (de citoreducción 5 ciclos) con protocolo con cisplatino y doxorubicina (PLADO), en algunos casos además vincristina, reestadificación pretext, cirugía de resección en candidatos y quimioterapia adyuvante (posquirúrgica) (17,19,21).

A diferencia de otros protocolos empleados en México, nosotros no manejamos más que el establecido por la Secretaría de Salud a base de platino (cisplatino o carboplatino) y antracíclico (doxorubicina) (PLADO) mientras que en el Instituto Nacional de cancerología aplican el descrito en literatura americana con Cisplatino, 5 fluorouracilo y vincristina (27) con resultados similares en sobrevida.

Posterior a la aplicación de quimioterapia neoadyuvante, se sometió a manejo quirúrgico a 5 pacientes más, 3 con cirugía de resección completa, dada por reporte histopatológico de bordes libres de tumor y en 2 casos bordes con tumor. Siendo en total 8 de 13 pacientes intervenidos, 6 con bordes libres de tumor, dos con tumor en los bordes.

De los pacientes intervenidos, con cirugía incompleta, dada por reporte histopatológico de bordes con tumor, ambas fallecieron durante el transquirúrgico, denotando que una de ellas tenía metástasis al diagnóstico y ambas padecían enfermedades comórbidas, una paciente con desnutrición severa, y la otra con cardiopatía congénita, ambas del sexo femenino.

Los otros 5 pacientes no sometidos a manejo quirúrgico, 4 no se calificaron candidatos a manejo quirúrgico por tumor irreseccable y/o múltiples metástasis. 2 de ellos se encuentran finados por enfermedad progresiva (muerto con actividad tumoral), 2 abandonaron tratamiento y finalmente fallecieron por progresión tumoral, y uno más en citoreducción, no candidato al momento a cirugía por estadio al diagnóstico IV B, con metástasis a pulmón.

De nuestros 13 pacientes, tenemos actualmente 2 pacientes vivos sin actividad tumoral, ambos pacientes posoperados, resección completa tumoral, estadio III, uno

con histología fetal y uno embrionario. 2 pacientes vivos con actividad tumoral, uno de ellos con cirugía de resección completa, histología favorable, y estadio III, y el otro en estadio IV, sin plan quirúrgico e histología no especificada.

De los pacientes finados, son 6, 3 sin actividad tumoral que fallecieron en el trans o posquirúrgico, todos en estadio III, uno con histología fetal y 2 no especificados, con diagnósticos de defunción de acidosis metabólica, choque hipovolémico y embolia gaseosa. 3 pacientes finados por progresión tumoral, dos en estadio inicial III, que progresa enfermedad y uno diagnosticado inicialmente en estadio IV.

3 más abandonan tratamiento, 2 tipo histológico fetal y un embrionario, ninguno con tumor reseado, 2 estadio III y 1 estadio IV, los tres finados actualmente.

De acuerdo a estos datos, podemos observar que a la fecha 69% de los pacientes esta finado, 6 por progresión tumoral, 3 de ellos sin tratamiento y 3 por complicaciones del transquirúrgico.

Los restantes 31% que sobreviven hasta ahora, 2 estan libres de actividad tumoral, reseados de tumor completo y en quimioterapia adyuvante, y 2 más aun con actividad tumoral, uno en estadio IV, actualmente en quimioterapia neoadyuvante.

En la experiencia de esta serie de casos, no tenemos buen pronóstico con nuestros pacientes ya que todos llegaron en estadio avanzado, y si consideramos las estadísticas publicadas, en que para estadio III tiene una sobrevivida a 5 años de 59 +/- 11% (19), en nuestros pacientes, apenas un 30 % de ellos estan vivos, y ninguno se ha dado de alta de tratamiento, y considerando que el principal factor pronóstico, además del estadio es la realización de cirugía de resección, se sometieron a 8 pacientes a manejo quirúrgico (70%), de los cuales 2 no fueron resección completa y fallecieron, y 3 no se manejaron con resección quirúrgica, por lo que podríamos considerar que el 50% de estos pacientes en estadio III se lograron resear completamente y el 50% restante no se reseco completo o no se reseco, de los 5 pacientes con resección

completa viven 3 (60%), uno con actividad tumoral (20%), por lo que podemos decir que de los pacientes operados, vive el 25%, y total para estadio III, vive el 20% sin actividad tumoral, lo cual es bajo, con respecto a lo publicado en que la mitad sobrevive (19).

Para estadio IV, se diagnostican 3 pacientes inicialmente, y se reporta una sobrevida de  $27\pm 16\%$  (20), si tomamos en cuenta que 2 pacientes al reestadificar pasaron de estadio III a IV, tendríamos 5, de los cuales solo vive uno, de diagnóstico reciente y en tratamiento actual con quimioterapia neoadyuvante, con metastasis pulmonares al diagnóstico, lo cual nos deja 20% de pacientes vivos, y éste considerado al diagnóstico como tumor irresecable.

Dentro de las causas de defunción en nuestros 9 pacientes finados, con hepatoblastoma, 6 son por progresion tumoral dentro de los cuales abandonaron tratamiento 3; y 3 finados sin actividad tumoral por complicaciones transquirurgicas, principalmente con comorbilidades de desnutricion de moderada a severa y 2 de ellos con cardiopatía congénita.

## 9. CONCLUSIÓN.

El hepatoblastoma ocupa en nuestra población infantil oncológica el 2.3% en frecuencia, el síntoma principal es la hepatomegalia y elevación universal de alfa feto proteína, los pacientes se diagnostican en estadios avanzados, visitando en promedio 2 a 5 medicos, lo que nos dice que podríamos detectar más casos en estadios tempranos, si exploráramos adecuadamente a nuestros pacienes. Es ahí donde radica la importancia de conocer las manifestaciones y hallazgos para orientarnos en el diagnóstico oportuno, como lo son anemia normocítica, normocromica, trombocitosis, y elevación de alfafetoproteína, para referencia y tratamiento oportunos y mejoría de pronóstico y sobrevida.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Fajardo GA, Juárez OS, González MG, Palma PV, Carreon CR, Mejía AJM. Incidencia general y específica de cáncer en niños derechohabientes del IMSS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007; 45(6): 579-592.
2. Ortega JA, Malogolowkin MH and Monforte HL. Tratado de Oncología Pediátrica. Pp 507-532
3. Kennedy L et al. Increased Incidence of Cancer in infants in the US: 1980-1990. *Cancer*; 82: 1396-1400.
4. Fernández J, De Diego GEM, Soledad TM, Sandoval GF. Masas abdominales en la infancia. *BIOL PEDIATR* 2001; 41: 122-130.
5. Guía de práctica para el diagnóstico y tratamiento del hepatoblastoma. SSA-278-10
6. Ávila LF, Encinas JL, Luis AL, Guinea A, García PM, Jara J, Hernández F, López SL, Tovar JA. Trasplante hepático en tumores malignos en el niño. *Cir Pediatr* 2007; 20: 189-193.
7. Koufos A, et al. Loss of heterozygosity in tree embryonal tumors suggest a common pathogenetic mechanism. *Nature* 1985; 316 (6026): 330-334.
8. Herzog CE, Andrassy RJ, Eftekhari. Childhood Cancers: Hepatoblastoma. *The Oncologist* 2000; 5:445-453.
9. McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura M, Nasca PC and Zdeb MS. Maternal and Infant Birth Characteristics and Hepatoblastoma. *Am J Epidemiol* 2006, 163:9; 818-828
10. Hatada I. et al. An imprinted gene p57K1P2 is mutated in Beckwith-Wiedeman Syndrome. *Nature Genetics*, 1975; 14: 171-173
11. Ross JA, Radloff GA, and Davies SM. H19 and IGF-2 allele-specific expression in hepatoblastoma. *British Journal of Cancer*, 1999; 8(3): 549-553.
12. Wolfgang H, Jan Ku C, Arend K, Friedrichs N, Anke W, Endl E, Czerwitzki J, Metzger D, et al. Activation of Phosphatidylinositol-3-kinase/AKT Signaling Is Essential in Hepatoblastoma Survival. *Clin Cancer Res* 2009;15(14)
13. Hernan KJ, Hwuang M, Lowas SR and Hermans-Schulman M. Impact of Pelvic CT on Staging, Surveillance, and Survival of Pediatric Patients With Wilms Tumor and Hepatoblastoma. 2010. *AJR*: 196, 515-518
14. Morgan K, Stewart A and Miller N. Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor Levels and Cell Context Affect Tumor Cell Responses to Agonist In vitro and In vivo. *Cancer Res* 2008;68:6331-6340.
15. Perilongo G et al. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma. Final report of de second study of the International Society of Paediatric Oncology-SIOPEL 2. *European Journal of Cancer*; 2004; 40 (3): 411-421.
16. Roebuck JD, Aronson D, Clapuyt P, Czauderna P, de Ville de Goyet J, Gauthier F, et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol*. 2007 February; 37(2): 123–132.
17. Aronson CD, Schnater JM, Staalman RC, Weverling JG, Plaschkes J, Perilongo G, et al. Predictive Value of the Pretreatment Extent of Disease System in Hepatoblastoma: Results From the International Society of Pediatric Oncology

- Liver Tumor Study Group SIOPEL-1 Study. *J Clin Oncol* 2005; 23 (6): 1245-1252.
18. Malogolowkin MH, Katzenstein HM, Meyers RL, Krailo MD, Ronwald JM, Haas J and Finegold MJ. Complete Surgical Resection Is Curative for Children With Hepatoblastoma With Pure Fetal Histology: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 20(24): 3301-3306.
  19. Fiegel HC, Glüer S, Roth B, Richevski J, Von Scheinitz D, Ure B et al. Stem-like Cells in Human Hepatoblastoma. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 2004; 52(11):1495-1501
  20. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatobiliary Cancers. V.1.2011. Accessed at [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf) on March 3, 2011.
  21. Zsíros J, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Czauderna P, et al. Successful Treatment of Childhood High-Risk Hepatoblastoma With Dose-Intensive Multiagent Chemotherapy and Surgery: Final Results of the SIOPEL-3HR Study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(15): 2584-2590.
  22. Malogolowkin MH, Katzenstein H, Krailo MD, Chen Z, Bowman L, Reynolds M, et al. Intensified Platinum Therapy Is an Ineffective Strategy for Improving Outcome in Pediatric Patients With Advanced Hepatoblastoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (18): 2879-2884.
  23. Katzentein H, London W, Douglass E, Reynolds M, Plaschkes J, Finegold M and Bogman L. Treatment of Unresectable and Metastatic Hepatoblastoma: A Pediatric Oncology Group Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20 (16): 3438-3444.
  24. Pritchard J, Brown J, Shafford E, Perilongo G, Brock P, Dicks-Mireaux C, et al. Cisplatin, Doxorubicin, and Delayed Surgery for Childhood Hepatoblastoma: A Successful approach-Results of the First Prospective Study of the International Society of Pediatric Oncology. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18(22): 3819-3828.
  25. Malogolowkin MH, Katzenstein H, Krailo MD, Chen Z, Quinn JJ, Reynolds M, et al. Redefining the Role of Doxorubicin for the Treatment of Children With Hepatoblastoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (14) :2379-2383.
  26. Shearer SG, Merchant J, Reymond R, McInerney M. Auditory Late Effects of Childhood Cancer Therapy: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatrics* 2010;125:e938- e950.
  27. Suárez MA, Guzmán CPC. Protocolo de Tratamiento de Hepatoblastoma HB – INC 2007. Instituto Nacional de Cancerología.

11. ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

HOSPITAL PARA EL NIÑO IMIEM

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEPATOBLASTOMA TRATADOS EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO DEL IMIEM DEL 2005 AL 2011”**

A) EDAD: MENOR DE 1 AÑO (1)  MAYOR DE UN AÑO (2)

B) GENERO: MASCULINO (1)  FEMENINO (2)

C) TIEMPO DE EVOLUCION ENTRE INICIO DE SINTOMATOLOGIA Y DIAGNOSTICO (MESES) \_\_\_\_\_

D) #DE MEDICOS CONSULTADOS PREVIOS AL DIAGNOSTICO \_\_\_\_\_

E) CARACTERISTICAS CLINICAS:

DOLOR ABDOMINAL SI  NO   
HEPATOMEGALIA SI  \_\_\_\_ CM NO

F) COMORBILIDAD ASOCIADA AL DIAGNOSTICO

DESNUTRICION  INTENSIDAD: \_\_\_\_\_  
CARDIOPATIA  TIPO ESPECÍFICO: \_\_\_\_\_

G) ANEMIA NO   
LEVE   
MODERADA   
SEVERA

H) LEUCOCITOS  
LEUCOPENIA   
NORMALES   
LEUCOCITOSIS

I) PLAQUETAS  
TROMBOCITOPENIA   
NORMALES   
TROMBOCITOSIS  
ENTRE 500 000 Y 1 000 000   
MAS DE 1 000 000

J) ALFAFETOPROTEINA  
NEGATIVA

POSITIVA

+ De 100 ng/dl  + DE 1000  + DE 10000   
+DE 100 000   
- De 100 ng/ dl

K) TIPO DE BIOPSIA PRACTICADA

BAAF   
TRUCKUT   
ABIERTA

L) HISTOLOGIA: FETAL  EMBRIONARIO   
MIXTO

M) CLASIFICACION PRETEXT

PRETEXT   
PRETEXT   
PRETEXT   
PRETEXT

N) CLASIFICACION TNM

Etapa I   
Etapa II   
Etapa III   
Etapa IV A   
Etapa IV B

O) TRATAMIENTO QUIRURGICO

SI  bordes libres de tumor  bordes con tumor   
NO

P) QUIMIOTERAPIA

NEOADYUVANTE   
ADYUVANTE

Q) ESTADO ACTUAL

VIVO SIN ACTIVIDAD TUMORAL   
VIVO CON ACTIVIDAD TUMORAL   
MUERTO SIN ACTIVIDAD TUMORAL   
MUERTO CON ACTIVIDAD TUMORAL   
ABANDONO

R) DIAGNÓSTICO DE DEFUNCION \_\_\_\_\_