

# Resultados del tratamiento de niños con hepatoblastoma en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

## *Outcome of children with hepatoblastoma at Hospital Infantil de México Federico Gómez*

Miguel Ángel Palomo-Colli,<sup>1</sup> Luis Enrique Juárez-Villegas,<sup>1</sup> Pablo Lezama-Del Valle,<sup>2</sup> Analli Ellieth Cruz-Carrasco,<sup>1</sup> Humberto Peña-Del Castillo,<sup>1,3</sup> Marta Zapata-Tarrés.<sup>4</sup>

### ▷ RESUMEN

**Introducción:** El hepatoblastoma (HB) es el tumor hepático más frecuente en la infancia, su sobrevida en la actualidad supera el 70%. El factor pronóstico principal es la etapa clínica.

**Objetivo:** El objetivo del presente artículo es describir las características clínicas y la supervivencia a dos años, en una cohorte de niños con HB (2005-2011).

**Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, retrolectivo y comparativo de pacientes con HB, tratados en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG), entre enero de 2005 y enero de 2011.

**Resultados:** Se incluyeron 61 casos, 10 pacientes tenían antecedente de prematuridad y ocho peso bajo al nacer. No existió predominio de género. La edad media al diagnóstico fue de 2.7 años (DE  $\pm$  2.7). El 51.8% tuvo trombocitosis. Los niveles de alfa-fetoproteína fueron

### ▷ ABSTRACT

**Introduction:** Hepatoblastoma (HB) is the main hepatic tumor in childhood and its survival is over 70%. The main prognosis factor is the clinical stage.

**Objective:** To describe clinical features and survival in a cohort of children with HB (2005-2011).

**Material and methods:** We realized a descriptive, retrolective, retrospective and comparative study of patients with HB treated at Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG) between January 2005 y January 2011.

**Results:** Sixty-one patients were included. We identified 10 patients with prematurity and eight with low weight at birth. No sex predominance was seen. Age average at diagnosis was 2.7 years (DE  $\pm$  2.7). The 51.8% had thrombocytosis. Alfa-fetoprotein levels were over 100 ng/mL in 94.5% of cases. More frequent histological subtypes was epithelial one (n=36; 59%). Stage distribution: I (42.1%), III (38.6%) and IV (17.5%). Neoadjuvant chemotherapy was given in 34 patients.

1 Departamento de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez". México D.F., México.

2 Departamento de Cirugía Oncológica, Hospital Infantil de México "Federico Gómez". México D.F., México.

3 Facultad de Medicina, Universidad de Sonora. Hermosillo, Son., México.

4 Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría. México D.F., México.

*Correspondencia:* Dra. Marta Zapata Tarrés. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur N° 3700-C, Colonia Coyoacán-Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P. 06720, México D.F., México. Teléfono: 1084 0900, ext. 1339. Celular: (04455) 5418 4099. Correo electrónico: magazapata@yahoo.com

mayores de 100 ng/mL en el 94.5% de los casos. El subtipo histológico más frecuente fue el epitelial (n=36; 59%). La distribución de las etapas: I (42.1%), III (38.6%) y IV (17.5%). Se administró quimioterapia neoadyuvante en 34 pacientes. Los esquemas adyuvantes empleados fueron PHIS (23 casos), PLADO (17 casos), ICE (dos casos). Once pacientes murieron por progresión o sus tumores fueron irresecables; 13 pacientes abandonaron tratamiento posterior a la cirugía.

**Conclusiones:** Los pacientes con HB tienen características epidemiológicas similares a las referidas en otras series. Sin embargo, los pacientes analizados acuden en estadios clínicos avanzados o previamente manejados en otras instituciones, lo cual empobrece su pronóstico de supervivencia a dos años.

**Palabras clave:** Hepatoblastoma, abandono, niños, esquema de quimioterapia, México.

*Adjuvant chemotherapy was PHIS (23 cases), PLADO (17 cases) and ICE (two cases). Eleven tumors were unresectable or died with disease progression. Thirteen patients abandoned treatment after surgery.*

**Conclusion:** *Patients with HB have clinical features similar to the one described in literature. Patients that are referred to our institution arrive with advanced stages or with previous treatments in other institutions which makes their prognosis worst.*

**Keywords:** *Hepatoblastoma, abandonment, children, chemotherapy, Mexico.*

## ▷ INTRODUCCIÓN

Los tumores hepáticos primarios constituyen cerca del 0.5% a 2% de los tumores malignos en pediatría.<sup>1</sup> Los tumores malignos son más comunes que los benignos, en una relación de 2:1.<sup>2</sup> De éstos, el más frecuente es el hepatoblastoma (HB), que representa alrededor del 90% en menores de cuatro años.<sup>3</sup> En Estados Unidos, la incidencia es de aproximadamente 1 por cada 1.2 millones de niños por año; en México, ocupan el séptimo lugar en frecuencia en la edad pediátrica. Se refiere un discreto predominio en el sexo masculino, en una relación de 1.7:1. La edad promedio al diagnóstico comprende los primeros 18 meses de vida, aun cuando se han informado casos en las primeras dos semanas de vida.<sup>4-6</sup>

Se desconoce su causa, sin embargo, se ha asociado con el síndrome de Beckwith-Wiedemann y el síndrome de Simpson Golabi Behmel.<sup>7-9</sup> Estos niños tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores embrionarios, tales como el HB con un riesgo 2 280 veces mayor, que para otras neoplasias embrionarias.<sup>1,10</sup>

Por otra parte, existe una relación del HB con la poliposis adenomatosa familiar (PAF),<sup>11</sup> relacionado a mutaciones en la línea germinal del gen *APC* (*adenomatous polyposis coli*); los niños de las familias que son portadoras del gen mutado, tienen un riesgo relativo 800 veces mayor de desarrollar HB comparado con la población

general;<sup>1</sup> la PAF también se ha relacionado con otros tumores hepáticos como el hepatocarcinoma, el adenoma hepatocelular y el carcinoma fibrolamelar.

Se han reportado anomalías genéticas como las trisomías; de éstas, la más frecuente es la trisomía 20, trisomía 2 y menos común la trisomía 8.<sup>1,12</sup> La traslocación t(1:4)(q12;q34), se ha descrito en los tumores en estadios avanzados.<sup>13</sup> Otras son la sobreexpresión de IGF-2, deleciones en el gen de la B-catenina, sobreexpresión de la ciclina D1 y la fibronectina, y la inactivación del p16.<sup>14-16</sup>

Los recién nacidos pretérmino tienen mayor riesgo de desarrollar HB.<sup>17,18</sup> Peggy describe un riesgo de 1.8 veces más de padecer HB en los niños con bajo peso al nacer, principalmente en los menores de 1 500 g.<sup>19</sup> Se ha descrito igualmente más riesgo en madres muy jóvenes, el tabaquismo materno, obesidad materna durante el embarazo y tratamiento de la infertilidad previo a la concepción.<sup>20</sup> Finalmente, un estudio de casos y controles mostró que la exposición ocupacional materna a metales, productos derivados del petróleo, pinturas y pigmentos y la exposición paterna a metales pesados, se relacionan con riesgo para desarrollo de HB.<sup>21</sup>

Desde el punto de vista histológico, el HB se divide en epitelial embrionario, fetal y mixto. El patrón fetal se presenta en 31% de los casos y es el que más semeja al hígado embrionario. El patrón embrionario existe en 19%.<sup>22,23</sup>

El *Children's Cancer Study Group* (CCSG) y el *Pediatric Oncology Group* (POG) evaluaron el valor pronóstico del tipo histológico. De los pacientes en los que el tumor se resecó por completo en la intervención quirúrgica primaria, los que tenían histología fetal pura tuvieron mejor supervivencia comparados con otros tipos histológicos.<sup>24</sup>

El signo más frecuente es una masa abdominal asintomática palpable en el cuadrante superior derecho; se han asociado distensión abdominal, vómito, anorexia y reducción de peso, sólo en etapas avanzadas de la enfermedad.<sup>1,2,25</sup>

La ictericia y la osteopenia grave se presentan en 5% a 10% de los pacientes y es una condición de enfermedad avanzada. Entre 20% y 49% tiene metástasis pulmonares, lo cual se relaciona con menor supervivencia a largo plazo. Se estima que ésta puede disminuir de 90% a menos del 25% a cinco años. La diseminación del HB es por vía hematogena y afecta pulmón; se ha informado en tumores quimiorresistentes, el síndrome de compresión de la médula espinal consecutiva a extensión epidural.<sup>22,23</sup>

La alteración de laboratorio más frecuente es la trombocitosis, con cifras mayores de 500 000/mm<sup>3</sup> en un 80% de los casos, la cual está relacionada al aumento de la secreción de trombopoyetina. Recientemente, se ha sugerido que la trombocitosis es secundaria a la síntesis intratumoral de interleucina 6. Se puede presentar anemia normocítica normocrómica. Las pruebas de funcionamiento hepático se alteran cuando hay afección de más del 75% del parénquima, o cuando la lesión es central y obstruye la vía biliar.<sup>1,2</sup> La alfa-fetoproteína (AFP) es el marcador tumoral sérico más sensible. Después de la resección quirúrgica, la AFP disminuye de manera logarítmica alcanzando sus valores normales de cuatro a seis semanas. Un aumento consistente en el marcador precede con frecuencia a la recidiva tumoral, aún cuando ésta no sea identificable por estudio de imagen.

Van Tornout en un análisis de los valores iniciales de AFP y su disminución con el tratamiento en pacientes con HB no extirpado inicialmente o con metástasis, concluyeron que no existe relación entre el nivel inicial de AFP y la supervivencia final, sin embargo, la magnitud y rapidez del declive temprano inducido por el tratamiento fue el factor pronóstico más importante. Este hallazgo permite identificar tempranamente a los pacientes que no responden satisfactoriamente a la quimioterapia (QT) inicial, y por consiguiente, candidatos a segunda línea de tratamiento.<sup>26</sup>

El estudio SIOPEL-2 demostró que pacientes con AFP al diagnóstico menor de 100 ng/mL tenían mal pronóstico, y son actualmente considerados de alto riesgo por dicho grupo.<sup>27</sup> En ocasiones, el antígeno

carcinoembrionario (ACE) y la fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica humana (βGCH) pueden estar elevados.

La Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) establece que el diagnóstico puede realizarse con AFP elevada, trombocitosis con conteo de plaquetas mayor a 500 000/mm<sup>3</sup> y una masa tumoral dependiente de hígado, que confiere una probabilidad diagnóstica de más del 90% y sin llegar a la biopsia hepática, con lo que es posible iniciar tratamiento neoadyuvante.<sup>28</sup> La SIOP ha propuesto un sistema de estadificación prequirúrgica denominado PRETEXT, basado en la información radiológica, que utiliza las venas o ductos biliares más importantes para identificar el número de sectores hepáticos infiltrados por el tumor.

Por otro lado, el POG propone una estadificación de acuerdo al grado de resecabilidad y a la presencia o ausencia de metástasis al diagnóstico. La escuela americana estratifica a los pacientes de acuerdo al resultado posquirúrgico. Ha funcionado en la evaluación de protocolos terapéuticos que requieren intervención quirúrgica inicial antes de comenzar la QT, sin embargo su valor es limitado en la identificación de pacientes que pueden beneficiarse con el uso de QT prequirúrgica.<sup>29-32</sup>

El factor pronóstico más importante para la supervivencia es la resección quirúrgica total. En segundo lugar, la presencia de enfermedad metastásica al diagnóstico, aunque este factor ha sido modificado por el tratamiento con QT neoadyuvante. El tercer factor es la histología, donde la variedad fetal tiene mejor pronóstico.

La disminución de las concentraciones séricas de AFP después de la QT neoadyuvante, se relacionan con mejor respuesta al tratamiento con QT.<sup>33,34</sup>

El manejo quirúrgico de primera intención se considerará siempre que sea posible; en caso contrario, se tomará una biopsia y se iniciará tratamiento con QT neoadyuvante.<sup>35-37</sup> El hecho de que un tumor sea resecable es un criterio del cirujano, sin embargo se han referido los siguientes criterios como base para determinar la resecabilidad del tumor: tumor muy grande, que puede llevar a un sangrado excesivo, compromiso de ambos lóbulos hepáticos, involucro de las venas hepáticas principales o la vena cava inferior (VCI) y la enfermedad multifocal o difusa. La complicación intraoperatoria más frecuente es la hemorragia.<sup>38,39</sup> El riesgo de hemorragia aumenta con la hepatectomía extendida, o la proximidad del tumor a la VCI o de los vasos hepáticos. Las complicaciones posquirúrgicas incluyen absceso subfrénico, fuga de bilis, sangrado u obstrucción del intestino delgado.<sup>37</sup> Se reportan menos complicaciones después de la QT preoperatoria. Para los tumores que permanecen

irreseccables después de la QT o la recidiva local, el trasplante de hígado puede ser una opción.<sup>40,41</sup> El sitio más común de metástasis del HB son los pulmones. La resección de la metástasis pulmonar puede resultar en supervivencia a largo plazo y puede considerarse útil cuando: el tumor primario fue resecado, el desarrollo de las metástasis fue después de seis meses de la resección del tumor primario, y se demostró una buena respuesta a la QT con una reducción de los niveles de AFP a menos de 25 ng/mL.<sup>42,43</sup>

Antes de la utilización de la QT preoperatoria, aproximadamente la mitad de los HB eran considerados irreseccables.<sup>44-46</sup> Un estudio del Intergrupo Pediátrico de Estudio del HB (PHIS),<sup>47</sup> comparó dos regímenes: el régimen A, cisplatino (CDDP) 90 mg/m<sup>2</sup> (día 1), vincristina (VCR) 1.5 mg/m<sup>2</sup> (día 3) y 5-fluorouracilo (5FU) 600 mg/m<sup>2</sup> (día 3); y el régimen B, CDDP 90 mg/m<sup>2</sup> (día 1) y doxorubicina (DOXO) 20 mg/m<sup>2</sup>/d (días 1-4). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) fueron de 57% y 69% en el régimen A, y del 69% y 72% en el régimen B, respectivamente. El tiempo de SLE y SG no fueron significativamente diferentes en los dos brazos. La toxicidad de régimen B fue mayor, resultando en una recomendación del esquema VCR/5FU/CDDP. Otro estudio del PHIS, en un intento de reducir la toxicidad, ha propuesto alternar el esquema de CDDP/VCR/5FU con el uso de carboplatino (CBP). Para los pacientes con estadio I, con histología puramente fetal propone sólo tratamiento quirúrgico de seguimiento con estudio de imagen y determinación sérica de niveles de AFP.

El estudio de tumores hepáticos HB 89 de la Cooperativa Pediátrica Alemana propuso: ifosfamida 3.5 mg/m<sup>2</sup> durante 72 horas (días 1-3), CDDP 20 mg/m<sup>2</sup>/d durante cinco días (días 4-9) y DOXO 60 mg/m<sup>2</sup> durante 48 horas (días 9-10); con el cual reportó una SLE de: 100% y 50% para etapas I y II; y del 74% y 29% para las etapas III y IV, respectivamente. Para aquellos paciente que no respondieron, se utilizó CBP y etopósido, obteniendo respuesta en poco menos de la mitad.<sup>48,49</sup>

Hay pocos trabajos sobre nuevos agentes en el tratamiento del HB. Fuchs ha informado de respuestas a paclitaxel en modelos de xenoinjerto, sin estudios fase II.<sup>50,51</sup> Ocho pacientes con HB fueron tratados en un estudio de fase II con topotecan, refiriendo enfermedad estable.<sup>52</sup>

La quimioembolización arterial transcáteter o quimioembolización arterial se ha utilizado en tumores muy grandes.<sup>53-56</sup>

## ▷ MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, retrolectivo y descriptivo, donde se incluyeron a todos los pacientes con

diagnóstico de HB tratados en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG), durante el periodo comprendido entre enero de 2005 a enero de 2011, con revisión de expedientes clínicos. Se utilizó el sistema de etapificación del POG.

## ▷ RESULTADOS

Se incluyeron 61 casos, de los cuales se resumen las características clínicas en la **Tabla 1**. La distribución entre géneros no establece predominio por sexo. En cuanto a la edad al diagnóstico, el 90% de los casos se diagnosticó en los primeros cinco años de edad, con un promedio de 2.7 años. Considerando la distribución de la edad al diagnóstico, se observó un pico de edad entre el primer y segundo año de vida. El intervalo de edad de presentación varió de 0 a 15 años de edad. Se encontró antecedente de prematuridad en 16.4%. La mayoría correspondieron a pacientes con peso adecuado a la edad gestacional (73.8%) y al grupo con peso menor de 1500 g, correspondió sólo al 3.3% de los casos.

Se establecieron tres grupos de acuerdo a la determinación sérica de AFP al momento del diagnóstico; el 78% de los pacientes tuvieron al diagnóstico niveles séricos mayores a 1000 ng/dL. La relevancia de establecer estos grupos se analizará más adelante en este trabajo, en relación a la supervivencia de esta cohorte. El 44.2% de los pacientes se presentó con trombocitosis al momento del diagnóstico.

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

El patrón histológico más frecuente fue el tipo epitelial (59%), seguido del patrón mixto (epitelial fetal/embrionario) y finalmente el embrionario, con 31.2% y 9.8%, respectivamente.

El 16.4% de los pacientes se presentó con metástasis pulmonares al diagnóstico. Finalmente, la etapa clínica más frecuente fue el estadio I (39%), seguido por el estadio III (36%).

Se analizaron los datos con respecto al manejo neoadyuvante (prequirúrgico) y adyuvante (posquirúrgico). Cabe comentar que en un caso no se dispone de los datos, ya que el paciente abandonó tratamiento posterior a su diagnóstico.

El 44% de los pacientes no recibió ningún tipo de tratamiento neoadyuvante. De los pacientes que recibieron tratamiento prequirúrgico, el 27.9% recibió en total cuatro ciclos, siendo el esquema PHIS (VCR/5FU/CDDP) el más utilizado (26.2%), el segundo esquema de QT neoadyuvante más utilizado fue PLADO (CDDP/

**Tabla 1.**  
Características de los pacientes con hepatoblastoma en el HIMFG (2005-2006).

Características clínica		N=61	Porcentaje (%)
Edad media (DE)		2.7 años (±2.7)	
Sexo	Femenino	30	49.2
	Masculino	31	50.8
Antecedente de prematuridad	Si	10	16.5
	No	50	81.9
	No especificado	1	1.6
Peso al nacimiento	Menor 1 500 g	2	3.2
	1 500 - 2 500 g	6	9.8
	2 500 - 3 500 g	45	74
	Mayor 3 500 g	4	6.5
	No especificado	4	6.5
Niveles séricos de AFP al diagnóstico	Menor 100 ng/mL	3	4.9
	100 - 499 ng/mL	2	3.2
	500 - 999 ng/mL	1	1.6
	Mayor 1 000 ng/mL	48	78.7
	No especificado	7	11.6
Cuenta plaquetaria al diagnóstico	Menor 500 000/mm <sup>3</sup>	25	41
	500 000-1 000 000/mm <sup>3</sup>	25	41
	Mayor 1 000 000/mm <sup>3</sup>	2	3.2
	No especificado	9	14.8
Histología	Epitelial	36	59
	Embrionario	6	9.8
	Mixto	19	31.2
Metástasis	Si	10	16.4
	No	51	83.6
Sitio de metástasis	Pulmón	9	14.8
	Intracardiaco	1	1.6
	Sin metástasis	51	83.6
Estadio (US Intergroup)	I	24	42.1
	II	1	1.8
	III	22	38.6
	IV	10	17.5

Para el estadiaje se utilizó una n=57 por expedientes incompletos

DE: desviación estándar; AFP: alfa-fetoproteína.

ADR) en el 13.1% de los casos. El resto de los esquemas mencionados, incluyen segundas líneas de tratamiento y corresponden al restante 16.2% de los casos tratados de forma prequirúrgica.

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

Finalmente, para revisar los resultados de la supervivencia de esta cohorte de pacientes, se consideró realizar el corte del estudio a uno y dos años, ya que incluimos pacientes con diagnóstico reciente que aún no cuentan con el tiempo de seguimiento requerido para un análisis de supervivencia mayor.

Como parte de este estudio se realizó un análisis de la supervivencia en relación con algunas de las características clínicas, los hallazgos de laboratorio y las características del tumor (**Figuras 1 a 3**). Como se mencionó previamente, el análisis de datos se realizó con un corte de tiempo a 12 y 24 meses.

Con relación a las características de los pacientes se encontró que la sobrevida a dos años en niñas es del 74%, mientras que en los niños es del 86%, con lo que se establece una diferencia significativa entre género ( $p=0.002$ ).

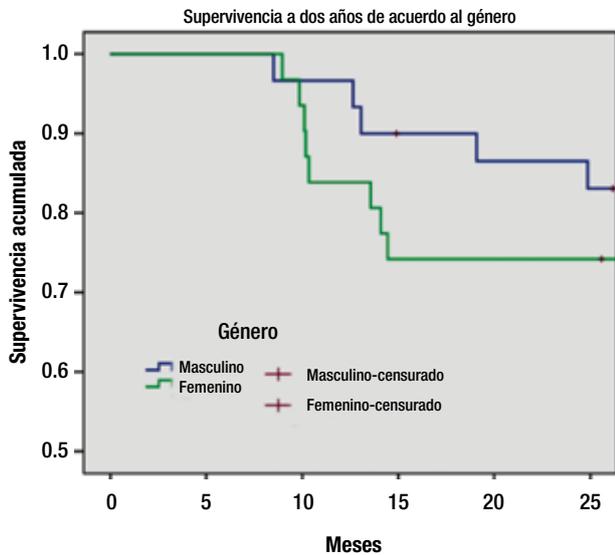
En relación al antecedente de prematuridad, encontramos que estos pacientes alcanzan una sobrevida a dos años del 70%, mientras que aquellos nacidos a término, la sobrevida aumentó hasta el 82%, sin tener significancia clínica a este corte de seguimiento.

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

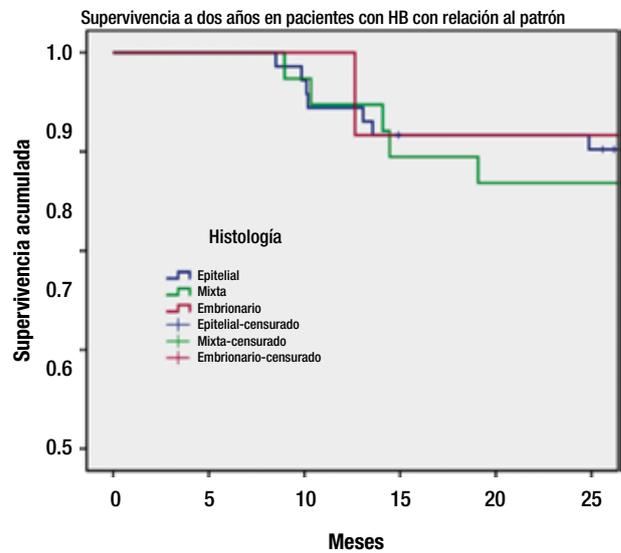
Con respecto a los resultados de laboratorio, encontramos que la supervivencia de los pacientes con niveles séricos de AFP menores de 100 ng/mL es del 66%, mientras que con niveles séricos mayores de 500 ng/mL mejora hasta el 100%, siendo clínicamente significativo ( $p=0.70$ ), relación que se observa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

Con respecto a algunas de las características del tumor, se encuentra que el patrón epitelial y el embrionario

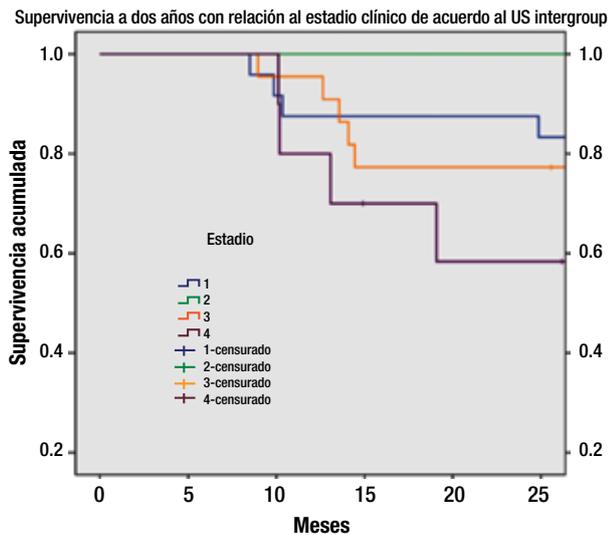
**Figura 1.**  
Supervivencia en meses por género (Kaplan-Meier).



**Figura 2.**  
Supervivencia por histología (Kaplan-Meier).



**Figura 3.**  
Supervivencia por estadio clínico de acuerdo a US Intergroup (Kaplan-Meier).



tuvieron una supervivencia similar a dos años de 84%, sin una diferencia significativa con respecto al patrón mixto ( $p=0.51$ ). Al año de seguimiento sin embargo, si se observa una diferencia a favor del patrón embrionario con una supervivencia del 100%.

En relación al estadio clínico, como se comentó al inicio de los resultados, la etapa clínica I fue la más frecuente con una supervivencia a dos años del 88%. La principal diferencia en el seguimiento de los casos se encuentra en la etapa clínica III, en donde se reporta una supervivencia a un año del 95%, cayendo hasta el 79% en el análisis a dos años. El estadio IV tiene la menor supervivencia tanto a uno como a dos años del 80% y 60%, respectivamente, sin que en análisis comparativo muestre diferencia significativa ( $p=1.16$ ). La presentación comparativa de supervivencias por características clínicas y de laboratorio con seguimiento a uno o dos años, se muestra en la **Tabla 2**.

Por último, encontramos durante el seguimiento de los pacientes, que de los casos evaluados el 21.3% abandonaron tratamiento o dejaron de asistir a su seguimiento. Mientras que las defunciones fueron el 18% de los casos. Actualmente, nuestra población en seguimiento (37/61 casos) representa el 60.7%. No se evaluaron las secuelas en este análisis.

## ▷ DISCUSIÓN

La edad al diagnóstico más frecuente es en niños menores de cinco años, como se ha reportado en otras bibliografías internacionales, aunque llama la atención la presentación de casos atípicos, una adolescente de 15 años de edad. No encontramos una asociación directa entre el antecedente de prematuridad y el desarrollo de HB. Sin embargo, en

**Tabla 2.**

Características de los pacientes de acuerdo al estado actual (al año y a los dos años).

Características clínicas		N° de casos	1 año	2 años
Género	Femenino	31	84	74
	Masculino	30	97	86
<i>p</i>			0.017	0.002
Prematurez	Si	10	80	70
	No	50	92	82
<i>p</i>			0.874	0.757
Peso al nacer	Menor 1 500 g	2	50	50
	1 500 - 2 500 g	6	100	84
	2 500 - 3 500 g	45	91	83
	Mayor 3 500 g	4	75	75
<i>p</i>			0.363	0.408
Niveles de AFP al diagnóstico	Menor 100 ng/mL	3	66	66
	100 – 499 ng/mL	2	100	50
	500 – 999 ng/mL	1	100	100
	Mayor 1 000 ng/mL	48	90	81
<i>p</i>			0.029	0.070
Histología	Epitelial	36	88	84
	Embrionario	6	100	84
	Mixto	19	89	74
<i>p</i>			0.281	0.515
Estadio	I	24	87	88
	II	1	100	100
	III	22	95	79
	IV	10	80	60
<i>p</i>			4.58	1.164

AFP: alfa-fetoproteína.

relación al pronóstico, si se observó que los pacientes con antecedente de prematurez fallecen antes que los pacientes nacidos a término. En relación al peso al nacimiento, la mayor parte de nuestros pacientes se encontraron en el intervalo de peso adecuado para la edad gestacional. Aunque si se obtuvo una menor supervivencia en el grupo de pacientes con peso menor a 1 500 g. Cabe la consideración que los pacientes con bajo peso al nacimiento en esta serie, se relacionaron además al antecedente de prematurez. Es decir, que como se ha referido en la literatura médica, los pacientes con HB prematuros y peso menor de 1 500 g tienen peor pronóstico en general.

Con relación a las características del tumor, como se ha hecho alusión previamente, hay una distribución similar entre los patrones histológicos, por lo que en esta serie no se puede determinar este factor como pronóstico en la respuesta al tratamiento. En relación al estadio clínico encontramos que los estadios I y III fueron los más frecuentes. Tumores de gran tamaño pudieron estadificarse como estadio I, aunque no fue motivo de análisis en este trabajo, pero debe ser estudiado en nuestra población. El pulmón fue el sitio más frecuente de metástasis, siendo además el segundo sitio más frecuente de recaída.

Finalmente con lo que respecta al tratamiento, se tiene un protocolo bien definido en cuando a la elección de esquema de QT inicial PHIS *vs.* PLADO. La respuesta clínica hasta el momento no está alejada de lo reportado. Sin embargo, hay que observar que algunos casos encontrados en esta serie, que incluyen a los pacientes con recaída y aquellos previamente manejados en otra institución, requirieron más de una línea de tratamiento y un mayor número de ciclos de QT, lo que se refleja de forma adversa en nuestros resultados. Otro punto a analizar con relación a la sobrevida, son los pacientes que abandonan el tratamiento o que dejan de asistir al seguimiento una vez enviados a vigilancia, ya que estadísticamente se reportan como pacientes censados.

Leal y colaboradores en una serie de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría, analizan 32 pacientes clasificados con el sistema de etapificación de SIOPEL, encontrando un alto porcentaje de tumores PRETEXT 4.<sup>57</sup> Es necesario realizar una correlación entre esta clasificación y la resecabilidad en México. Una limitante importante de este trabajo es el tiempo de seguimiento.

## ▷ CONCLUSIONES

Los pacientes con HB que acuden a nuestra Institución llegan con características epidemiológicas similares a las referidas en otras series. Sin embargo, algunos de los factores que se consideran pronósticos en la respuesta al tratamiento no tuvieron un impacto significativo. Nos parece importante resaltar que los pacientes que son referidos, llegan en estadios clínicos avanzados. Existe un grupo de pacientes previamente manejados en otras instituciones, lo cual empobrece el pronóstico de supervivencia, ya que generalmente son casos que en otros hospitales se consideraron fuera de tratamiento quirúrgico. El abandono en este grupo supera el 20%.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## FINANCIAMIENTO

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este estudio.

## REFERENCIAS

- Meyers RL, Aronson DC, Von Schweinitz D, et al. Pediatric Liver Tumors. In: Pizzo P, Poplack D, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6a Edición. USA: Lippincott Williams Wilkins; 2011. P. 838-860.
- Prasad P. Hepatic Tumors. In: Lanzkowsky P, eds. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 5a Edición. USA: Elsevier; 2011. p. 796-805.
- Darbai A, Sabin KM, Shapiro CN, et al. Epidemiology of primary hepatic malignancies in US children. *Hepatology* 2003;38:560-566.
- López-Terrada DL, Finegold MJ. Liver tumors. In: Walker AW, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, eds. Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 5a Edición. USA: Mosby; 2008. p. 911-926.
- Exelby PR, Filler RM, Grosfeld JL. Liver tumor in children in the particular reference to hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey-1974. *J Pediatr Surg* 1975;10:329-337.
- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80:827-841.
- Sotelo-Avila C, Gonzalez-Crussi F, Fowler JW. Complete and incomplete forms of Beckwith-Wiedemann syndrome: their oncogenic potencial. *J Pediatr* 1980;96:47-50.
- Hoyme HE, Seaver LH, Jones KL, et al. Isolated Hemihyperplasia: report of a prospective multicenter study of incidence of neoplasia and review. *Am J med Genet* 1998;79:274-278.
- Buonuomo PS, Ruggiero A, Vasta I, et al. Second case of hepatoblastoma in a young patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;22:623-628.
- DeBaun MR, Tucekr MA. Risk of cancer during the first four year of the life in children from Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry. *J Pediatr* 1998;132:398-400.
- Hirschman BA, Pollock BH, Tomlinson GE. The spectrum of APC mutations in children with hepatoblastoma from familial adenomatous polyposis kindreds. *J Pediatr* 2005;147:263-266.
- Ma SK, Cheung AN, Choy C, et al. Cytogenetic characterization of childhood hepatoblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;119:32-36.
- Schneider NR, Cooley LD, Finegold MJ, et al. The first recurring chromosome translocation in hepatoblastoma: der(4)t(1;4)(q12;q34). *Genes Chromosomes Cancer* 1997;19:291-294.
- Park WS, Oh RR, Park JY, et al. Nuclear localization of beta-catenin is an important prognostic factor in hepatoblastoma. *J Pathol* 2001;193:483-490.
- Shim YH, Park HJ, Choi MS, et al. Hypermethylation of the p16 gene and lack of p16 expression in hepatoblastoma. *Mod Pathol* 2003;16:430-436.
- Litten JB, Tomlinson GE. Liver tumors in children. *Oncologist* 2008;13:812-820.
- Tanimura M, Matsui I, Abe J, et al. Increased risk of hepatoblastoma among immature children with lower a birth weight. *Cancer Res* 1998;58:3032-3035.
- Mariyama K, Ikeda H, Koizumi T. Prenatal and postnatal histories of very low birth weight infants who develop hepatoblastoma. *Pediatrics Int* 1999;41:82-89.
- Latini G, Gallo F, De Felice C. Birth Characteristics and Hepatoblastoma Risk in Young Children. *Cancer* 2004;100:1070-1076.
- McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, et al. Maternal and Infant Birth Characteristics and Hepatoblastoma. *Am J Epidemiol* 2006;163:818-828.
- Buckley JD, Sather H, Ruccione K, et al. A case-control study of risk factors for hepatoblastoma. *Cancer* 1989;64:1169-1176.
- Lack E, Neave C, Vawter G. Hepatoblastoma: A clinical and pathologic study of 54 cases. *Am J surg Path* 1982;6:693-705.
- Vos A. Primary liver tumors in children. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:102-105.
- Ruano Aguilar JM. *Oncología Médico-Quirúrgica Pediátrica*. México: Mc Graw Hill Interamericana; 2001. p. 213-228.
- Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, et al. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2665-2675.
- Van Tornout JM, Buckley JD. Timing and magnitude of decline in alpha-fetoprotein levels in treated children with unresectable or metastatic hepatoblastoma are predictors of outcome: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997;15:1190-1197.
- Ioris M, Brugieres L, Zimmermann A, et al. Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: the SIOPEL group experience. *Eur J Cancer* 2008;44:545-550.
- Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol* 2007;37:123-132.
- Ortega JA, Krailo MD, Haas JE, et al. Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: a report from Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993;9:2167-2176.
- Douglass EC, Reynolds M, Finegold MC, et al. Cisplatin, vincristine and fluorouracil therapy for hepatoblastoma: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993;11:96-99.
- Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, et al. Randomized comparison of cisplatin, vincristine, fluorouracil and cisplatin continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2665-2675.
- Douglass E, Ortega J, Feusner J, et al. Hepatocellular carcinoma (HCA) in children and adolescents: results from the Pediatric Intergroup Hepatoma Study (CCG 881/ POG 8945). Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 1994;13:A1439-1420.
- Haberle B, Bode U, Von Schweinitz D. Differentiated treatment protocols for high and estándar risk hepatoblastoma and interim report of German Liver Tumor Study HB99. *Clin Pediatr* 2003;215:159-165.
- Van der Tournout JM, Buckley JD, Quinn JJ, et al. Timing and magnitude of decline in alpha-fetoprotein levels in treated children with unresectable or metastatic hepatoblastoma are predictors of outcome: A report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1997;15:1190-1197.
- Andrassy RJ, Brennan LP, Siegel MM, et al. Preoperative chemotherapy for hepatoblastoma in children: report of six cases. *J Pediatr Surg* 1980;15:517-522.
- Pierro A, Langevin AM, Filler RM, et al. Preoperative chemotherapy in "unresectable" hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 1989;24:24-28.
- Seo T, Ando H, Watanabe Y, et al. Treatment of hepatoblastoma: less extensive hepatectomy after effective preoperative chemotherapy with cisplatin and Adriamycin. *Surgery* 1998;123:407-414.
- Exelby PR, Filler RM, Grosfeld JL. Liver tumors in children in the particular reference to hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey-1974. *J Pediatr Surg* 1975;10:329-337.
- Stringer MD, Hennayake S, Howard ER, et al. Improved outcome for children with hepatoblastoma. *Br J Surg* 1995;82:386-391.
- Reyes JD, Carr B, Dvorchik I, et al. Liver transplantation and chemotherapy for hepatoblastoma and hepatocellular cancer in childhood and adolescence. *J Pediatr* 2000;136:795-804.
- Superina R, Bilik R. Results of liver transplantation in children with unresectable liver tumors. *J Pediatr Surg* 1996;31:835-839.
- Feusner JH, Krailo MD, Haas JE, et al. Treatment of pulmonary metastases of initial stage 1 hepatoblastoma in childhood. Report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 1993;71:859-864.
- Black CT, Luck SR, Musesche CA, et al. Aggressive excision of pulmonary metastases is warranted in the management of childhood hepatic tumors. *J Pediatr Surg* 1991;26:1082-1086.
- Ortega JA, Krailo MD, Haas JE, et al. Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1991;9:2167-2176.
- Douglass EC, Reynolds M, Finegold M, et al. Cisplatin, vincristine, and fluorouracil therapy for hepatoblastoma: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1993;11:96-99.
- Von Schweinitz D, Byrd DJ, Hecker H, et al. Efficiency and toxicity of ifosfamide, cisplatin and doxorubicin in the treatment of childhood hepatoblastoma. Study Committee of the Cooperative Paediatric Liver Tumour Study HB89 of the German Society for Paediatric Oncology and Haematology. *Eur J Cancer* 1997;33:1243-1249.
- Ninane J, Perilongo G, Stalens JP, et al. Effectiveness and toxicity of cisplatin and doxorubicin (PLADO) in childhood hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: a SIOP Pilot Study. *Med Pediatr Oncol* 1991;19:199-203.
- Fuchs J, Bode U, von Schweinitz D, et al. Analysis of treatment efficiency of carboplatin and etoposide in combination with radical surgery in advanced and recurrent childhood hepatoblastoma: a report of the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB89 and HB94. *Klin Padiatr* 1999;211:305-309.
- Fuchs J, Habild G, Leuschner I, et al. Paclitaxel: an effective antineoplastic agent in the treatment of xenotransplanted hepatoblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:209-215.

50. Harris MB, Hurwitz C, Sullivan JG, et al. Taxol in pediatric solid tumors: a Pediatric Oncology Group (POG) phase II study. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1999;18:2170.
51. Nitschke R, Parkhurst J, Sullivan J, et al. Topotecan in pediatric patients with recurrent and progressive solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20:315-318.
52. Hara J, Osugi Y, Ohta H, et al. Double-conditioning regimens consisting of thiotepa, melphalan and busulfan with stem cell rescue for the treatment of pediatric solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:7-12.
53. Oue T, Fukuzawa M, Kusafuka T, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 2000;33:1771-1775.
54. Malogolowkin MH, Stanley P, Steele DA, et al. Feasibility and toxicity of chemoembolization for children with liver tumors. *J Clin Oncol* 2000;18:1279-1284.
55. Sue K, Ikeda K, Nakagawara A, et al. Intrahepatic arterial injections of cisplatin-phosphatidylcholine-Lipiodol suspension in two unresectable hepatoblastoma cases. *Med Pediatr Oncol* 1989;17:496-500.
56. Han YM, Park HH, Lee JM, et al. Effectiveness of preoperative transarterial chemoembolization in presumed inoperable hepatoblastoma. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10:1275-1280.
57. Leal-Leal C, Imaz-Olguin V, Robles-Castro J, et al. Hepatoblastoma. Clinical experience at a single institution using Siopel staging system. *Ann Hepatol* 2010;9:75-79.