



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS

**HEPATOBLASTOMA, EXPERIENCIA EN UN
HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL**

PRESENTA

Gladys Karina Pérez Rendón

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
PEDIATRIA**

ASESORES

Dr. Alejandro Gómez Ruiz

Dr. Ricardo González Pérez Maldonado

Aguascalientes, Ags. Febrero del 2015



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

GLADYS KARINA PÉREZ RENDÓN
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“HEPATOBLASTOMA, EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Pediatría

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., 4 de Febrero de 2015.

DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'R. Franco', written over a large, light-colored scribble or mark.

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo



Aguascalientes. Ags..a 30 de Enero del 2015

DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN SEVILLA

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

PRESENTE:

Por medio del presente documento hago constar que la Dra. Gladys Karina Pérez Rendón egresado de la especialidad de Pediatría Médica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, ha completado e integrado de manera satisfactoria su documento de "Tesis con Título: HEPATOBLASTOMA. EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL", por lo que doy mi aprobación para que continúe los trámites de titulación y examen de grado reglamentario.

ATENTAMENTE.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'RG' with a flourish, written over a horizontal dashed line.

Dr. Ricardo González Maldonado
Asesor de Tesis.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

Aguascalientes, Ags., a 30 de Enero del 2015

DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN SEVILLA

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

PRESENTE

Por medio del presente documento hago constar que la Dra. Gladys Karina Pérez Rendón egresado de la especialidad de Pediatría Médica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, ha completado e integrado de manera satisfactoria su documento de "Tesis con Título: HEPATOBLASTOMA. EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL", por lo que doy mi aprobación para que continúe los trámites de titulación y examen de grado reglamentario.

ATENTAMENTE.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Alejandro Gómez Ruiz', written over a horizontal line.

DR. Alejandro Gómez Ruiz
Asesor de Tesis



DR ALEJANDO GOMEZ RUIZ
Asesor de Tesis



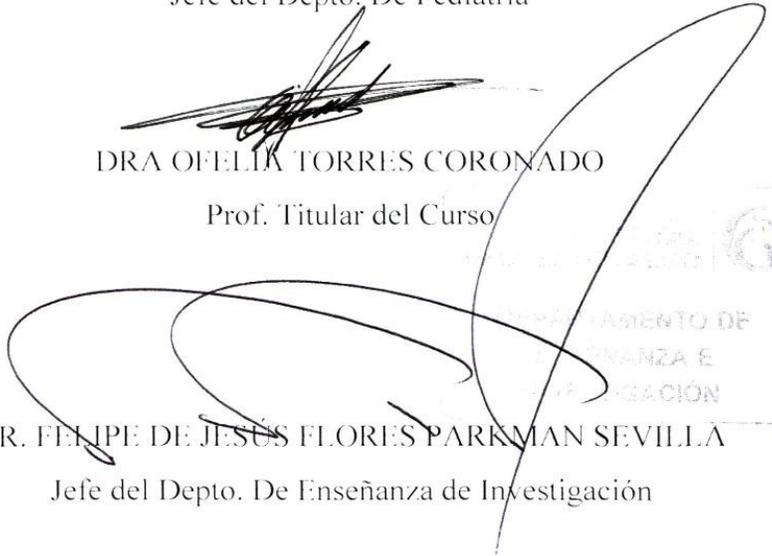
DR. RICARDO GONZALEZ MALDONADO
Co Asesor de Tesis



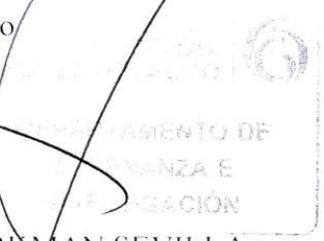
DRA LUCILA MARTINEZ MEDINA
Jefe del Depto. De Pediatría



DRA OFELIA TORRES CORONADO
Prof. Titular del Curso



DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN SEVILLA
Jefe del Depto. De Enseñanza de Investigación



DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN



**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI/247/2013

Aguascalientes, Ags., a 19 de Noviembre de 2013

DRA. GLADYS KARINA PÉREZ RENDÓN
RESIDENTE SEGUNDO AÑO DE PEDIATRÍA
P R E S E N T E .

Estimada Dra. Pérez Rendón:

En cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y la legislación Mexicana vigente en materia de Investigación Clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en reunión extraordinaria del día 15 de Noviembre del 2013, revisó su Protocolo de tesis, titulado:

“HEPATOBLASTOMA, EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL”.

Se evalúa y dictamina su aprobación con la sugerencia que deberá solicitar asesoría a Oncología Pediátrica.

Agradeceré enviar a este Comité, informes periódicos sobre el avance y reporte final una vez concluido.

A T E N T A M E N T E

DR. EFRÉN FLORES ÁLVAREZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

- c.c.p. DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN SEVILLA.- Jefe del Dpto. Enseñanza.
- DRA. LUCILA MARTÍNEZ MEDINA.- Jefa del Dpto. de Pediatría.
- DRA. OFELIA TORRES CORONADO.- Profra. Titular del Posgrado de Pediatría.
- DR. ALEJANDRO GÓMEZ RUIZ.- Asesor principal de tesis.

EFA/cjg*

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por permitirme llegar a este momento.

Al Centenario Hospital Miguel Hidalgo y Departamento de Enseñanza de esta Institución que me brindaron la oportunidad para realizar mi sueño de ser Pediatra.

A mis asesores el Dr. Alejandro Gómez Ruiz y Ricardo González Maldonado por apoyarme en la realización de este proyecto, por sus enseñanzas y críticas.

A mis jefes de servicio la Dra Lucila Martínez Medina y la Dra Ofelia Torres Coronado, así como a mis demás profesores, de los cuales me llevo grandes conocimientos para mi ejercicio como especialista.

A mis compañeros y amigos de residencia Areli, Atziri, Laura, Miriam, Carlos y Axel, que estuvieron en los buenos y malos momentos. Juntos compartimos éxitos y tropiezos, gracias por acompañarme en este camino que no hubiera sido igual sin ustedes.

A todos quiero decir les guardo una importante admiración, respeto y cariño, gracias por su apoyo en todo momento.

DEDICATORIA

En singular manera quiero dedicar mis logros a mis padres por inspirarme a ser mejor, ayudarme en todo momento; por ser mi ejemplo de sacrificio y esfuerzo, por darme la fuerza necesaria para seguir adelante. Gracias por cuidar de mi hija durante estos tres años, no tendré tiempo en la vida para terminar de pagar el esfuerzo que realizan por mí.

A mi hija por impulsarme a culminar este proyecto y ser mi principal motivo de vida, quien siendo tan pequeña me ha enseñado tanto.

A mis hermanos que desde niños han sentido admiración por mí y me han apoyado durante mi carrera.

A la vida por darme esta gran oportunidad de ayudar a los niños.

ÍNDICE GENERAL

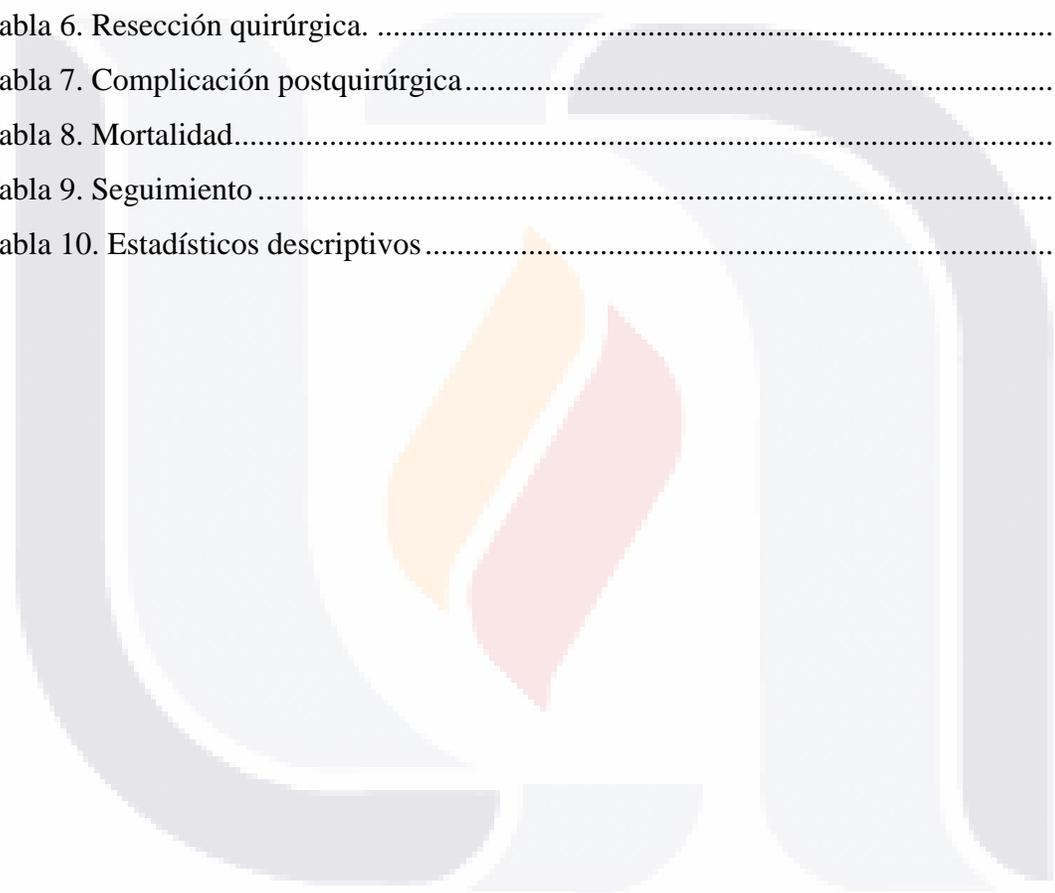
ÍNDICE GENERAL	1
ÍNDICE DE TABLAS	3
ÍNDICE DE GRÁFICAS.....	4
INDICE DE FIGURAS	5
ACRÓNIMOS	6
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN.....	9
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO	10
1.1 Incidencia y prevalencia.....	10
1.2 Evaluación clínica, de laboratorio y gabinete para diagnóstico.....	12
1.3 Sistema de estadificación.....	14
1.4 Tratamiento quirúrgico.....	19
1.5 Sobrevida libre de enfermedad y pronóstico.....	20
CAPÍTULO II. METODOLOGÍA	22
2.1 Definición del problema.....	22
2.2 Justificación.....	22
2.3.1 Objetivo Principal.....	22
2.3.2 Objetivos específicos.....	22
3. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS	23
3.1 Tipo de Estudio	23
3.2 Diseño.....	23
3.3 Criterios de inclusión	23
3.4 Criterios de exclusión.....	23
3.5 Métodos de selección de la muestra	24
3.6 Variables	24
3.8 Análisis Estadístico	24
RESULTADOS	25
DISCUSION	33

CONCLUSIONES.....35
BIBLIOGRAFÍA36



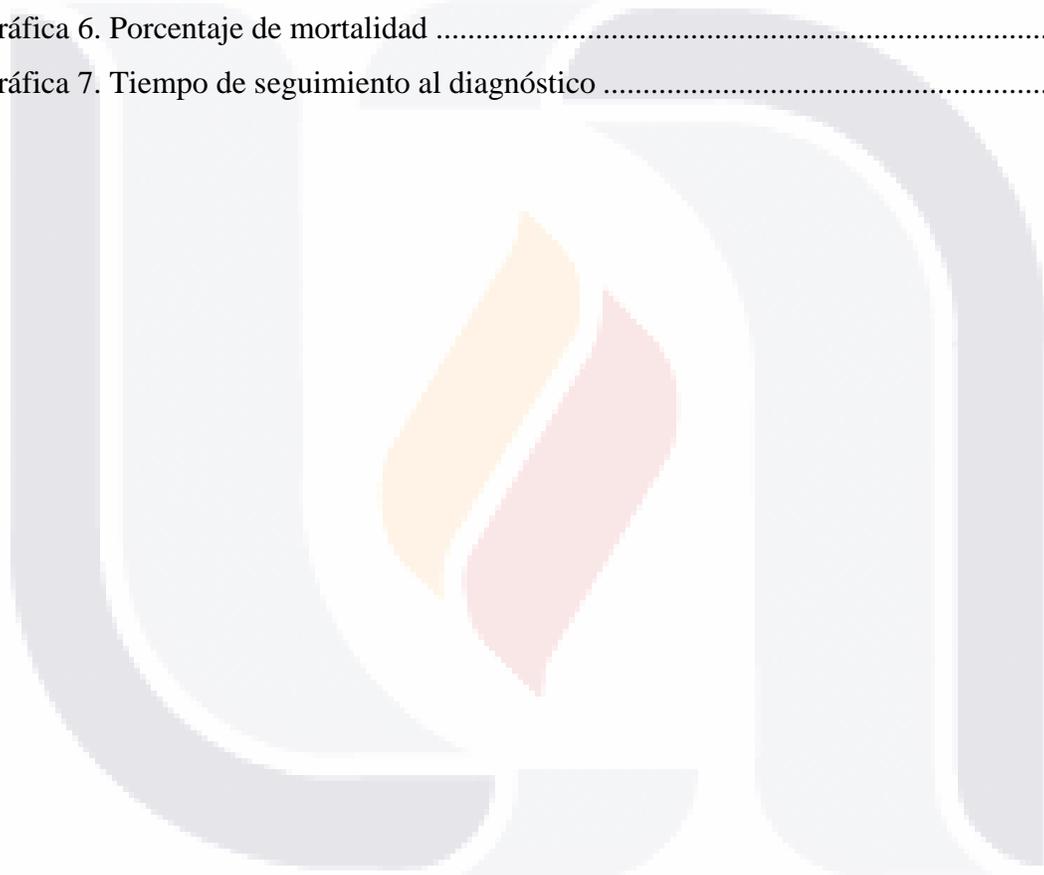
ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estadio PRETEXT.....	15
Tabla 2. Series clínicas	21
Tabla 3. Género.....	25
Tabla 4. Tipo histológico	26
Tabla 5. Frecuencia de estadio Pretext.	27
Tabla 6. Resección quirúrgica.	28
Tabla 7. Complicación postquirúrgica.....	29
Tabla 8. Mortalidad.....	30
Tabla 9. Seguimiento	31
Tabla 10. Estadísticos descriptivos.....	32



ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Distribución según género.	25
Gráfica 2. Tipo histológico	26
Gráfica 3. Tipo de estadio Pretext	27
Gráfica 4. Tipo de resección tumoral.....	28
Gráfica 5. Complicación postquirúrgica.....	29
Gráfica 6. Porcentaje de mortalidad	30
Gráfica 7. Tiempo de seguimiento al diagnóstico	31



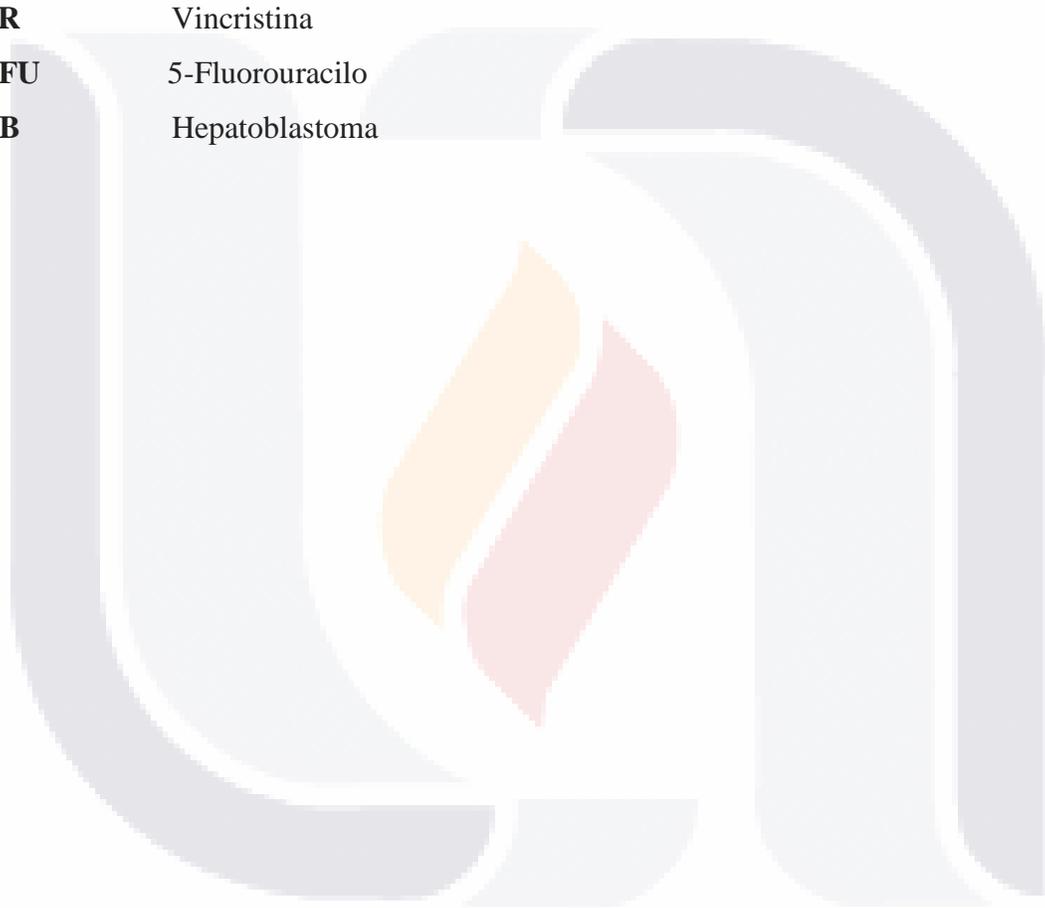
INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Segmentación de Couinaud.....	15
Figura 2. Estadio 1 Pretext.....	16
Figura 3. Estadio 2 Pretext	16
Figura 4. Estadio 3 Pretext.....	16
Figura 5. Estadio 4 Pretext.....	17
Figura 6. Tipo de resecciones anatomicas	19



ACRÓNIMOS

PRETEXT	Extensión de la enfermedad pretratamiento
AFP	Alfa fetoproteína
CD	Cisplatino
DP	Doxorrubicina
VR	Vincristina
5 FU	5-Fluorouracilo
HB	Hepatoblastoma



RESUMEN

Hepatoblastoma, experiencia en un Hospital de segundo nivel

El hepatoblastoma es el tumor primario maligno que ocupa el tercer lugar en frecuencia durante los primeros años de vida, con un pico de incidencia a los 18 meses. La mayoría de los casos cursando asintomático y siendo evidente hasta estadios avanzados; se debe tener conocimiento sobre su presentación, ya que el diagnóstico oportuno y por tanto abordaje es una piedra angular en el pronóstico.

El objetivo del presente estudio es conocer la incidencia en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo en un periodo de 10 años (2004-2014) y describir las características demográficas, y clínicas; tratamiento otorgado y evolución.

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal de pacientes pediátricos con hepatoblastoma, tratados en esta unidad hospitalaria en el periodo de tiempo referido.

Se incluyeron 5 pacientes, 2 de los casos fueron productos gemelares, 1 nació a las 36 semanas, 2 pacientes presentaron bajo peso al nacer. El predominio de género fue el sexo masculino con una relación de 1.5:1. La edad media al diagnóstico fue de 4.4 años (DE +/- 3.3). El 20% presentó nivel de alfa fetoproteína al diagnóstico menor de 100 ng/ml sin tener correlación con la carga tumoral. El tipo histológico más frecuente fue el mixto (80%). El estadio PRETEXT fue el siguiente: I (20%), II (20%) y IV (60%). A los 5 pacientes se les administró quimioterapia neoadyuvante y adyuvante, empleándose esquema PLADO (4 casos) y PHIS (un caso), el número de ciclos administrados fue dependiente del estadio y respuesta; se administró un número máximo de 7 ciclos previo a la resección y máximo de 5 ciclos en el adyuvante. La resección quirúrgica anatómica fue la técnica utilizada. Solo un paciente presentó complicación quirúrgica por sangrado y falla renal aguda secundaria. La mortalidad fue del 20% (un caso) secundario a choque séptico y falla orgánica múltiple. Cuatro de los pacientes continúan en seguimiento y libres de enfermedad.

ABSTRACT

Hepatoblastoma, experience in a Hospital of second level

The hepatoblastoma is the primary malignant tumor that ranks third in frequency during the first years of life, with a peak incidence at 18 months. Most cases enrolled asymptomatic until advanced stages still evident; should have knowledge about your presentation because early diagnosis and therefore approach is a cornerstone in the forecast.

The aim of this study was to determine the incidence in the Centenario Hospital Miguel Hidalgo over a period of 10 years (2004-2014) and describe the demographic and clinical characteristics, treatment given and evolution.

A descriptive, retrospective and longitudinal study of pediatric patients with hepatoblastoma treated in this hospital unit in the time period referred to was made.

Five patients were included, two cases were twin products, one born at 36 weeks, 2 patients had low birthweight. The predominance of male gender was a ratio of 1.5: 1. The mean age at diagnosis was 4.4 years (SD +/- 3.3). The 20% level of alpha fetoprotein present the lowest diagnosis of 100 ng / ml without correlation with tumor burden. The most common histological type was mixed (80%). The PRETEXT stage was as follows: I (20%), II (20%) and IV (60%). At 5 patients they were administered neodyuvante and adjuvant chemotherapy, using PLADO (4 cases) and PHIS (one case) scheme, the number of cycles administered was dependent on the stage and response, a maximum of seven previous cycles was administered to resection and up to 5 cycles in the adjuvant. Anatomic surgical resection was the technique used. Only one patient had surgical complications due to bleeding and acute renal failure secondary. Mortality was 20% (one case) secondary to septic shock and multiple organ failure. Four patients continue to monitor and free of disease.

INTRODUCCIÓN

El cáncer en pediatría representa aproximadamente el 2% de los casos, sin embargo produce 10% de las muertes entre los niños. Los tumores hepáticos primarios constituyen 1 % de los tumores malignos infantiles y su incidencia anual es de 1.6 casos por millón de niños. ^{1,3} Un 50-60% de los tumores hepáticos son malignos y más del 65% de ellos corresponden a hepatoblastoma.

El hepatoblastoma es un tumor primario maligno frecuente en la edad pediátrica, su incidencia se presenta en los primeros tres años de vida. La mayoría de los casos (68%) son diagnosticados en pacientes menores de 2 años y tan solo el 4% al nacimiento. Su detección y tratamiento oportuno con resección total representara el mejor pronóstico para estos pacientes. ¹

Los objetivos de este estudio es conocer y crear un registro epidemiológico en base a la incidencia del hepatoblastoma en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo en un periodo de 10 años; tratamiento otorgado y tiempo de seguimiento.

Siendo el hepatoblastoma una patología tratable en nuestro medio y que genera gastos importantes, es necesario determinar el número de casos y su evolución en nuestro hospital, siendo el Hospital Hidalgo un centro de referencia regional.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

1.1 Incidencia y prevalencia

El cáncer por fortuna es poco frecuente en los niños y los adolescentes; sin embargo la incidencia general de cáncer infantil ha estado aumentando lentamente desde 1975.¹

Dentro de los tumores presentes en la edad pediátrica, el hepatoblastoma es el tumor primario más frecuente, constituyendo cerca del 0.5% a 2% de los tumores malignos y 15% de todos los tumores sólidos después de Neuroblastoma y tumor de Wilms. Los tumores malignos hepáticos son 2:1 más comunes con respecto a los benignos. Su relación hombre-mujer se representa de 1.7:1 o 2:1 respectivamente, siendo el sexo masculino el más afectado.^{1,2}

La mayoría de estos, ocurre antes de los 3 años de edad con pico de incidencia a los 18 meses; sin embargo se han reportado casos inusuales en neonatos. Se originan de precursores de hepatocitos, por lo que resulta improbable encontrarlos en adultos.² Su composición es de tejido parecido al epitelio hepático fetal o embrionario y puede contener tejido mesenquimatoso o epitelial mixto; es un tumor embrionario, del cual su etiología se desconoce; sin embargo se ha asociado con poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, Síndrome de Aicardi, síndrome de Sotos, síndrome alcohol-fetal, síndrome de Prader Willi, síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba, enfermedades de almacenamiento de glucógeno tipos I-IV, Beckwith-Widemann, hemihipertrofia, tirosinemia, galactosemia, y deficiencia de antitripsina alfa 1. Otras dismorfias como paladar hendido, anormalidades cardíacas, renales (riñón poliquístico) y ausencia de glándula suprarrenal derecha pueden presentarse.^{3,4}

Por otra parte se han reportado algunas alteraciones en la vía de las células presentadoras de antígeno y B-catenina, oncogenes c-myc, Ha-ras, receptor del factor de crecimiento epidermoide y pérdida de la heterocigocidad del cromosoma 11p 15.5; todos relacionados con el crecimiento y proliferación celular. La vía de señalización Wnt juega un papel

crucial en la oncogénesis y la localización nuclear de la B catenina (proteína efectora en la vía de la señalización) como un factor pronóstico, con tasa alta de mutaciones en un 50-90% de las células tumorales.^{5,6}

El estudio citogenético de los pacientes con hepatoblastoma se ha realizado en casos aislados o series pequeñas; observándose cariotipos anormales hasta en un 50%. Existe una asociación con algunas alteraciones cromosómicas, las más frecuentes son las trisomías 2, 8, 18 y 20; así como las translocaciones en cromosoma 1q y 4q. Todas estas alteraciones presentando una vía de evolución genética asociada con aparición y progresión del HB; pero sin tener relación pronóstica con la propia enfermedad.^{3,5,8}

La edad materna aumenta el riesgo relativo de hepatoblastoma siendo 2.5 para menores de 20 años y 2.2 para mayores de 40 años. Los hijos de madres con índice de masa corporal entre 25 y 29 tienen 3 veces más el riesgo de padecer hepatoblastoma con un riesgo relativo de 2.9.^{7,8}

El peso bajo al nacimiento se asocia con una mayor incidencia y el riesgo aumenta hasta 10 veces más en menores de 1000 gramos con respecto a la población general. La asociación entre hepatoblastoma y prematurez es desconocida, aunque varias hipótesis han surgido con respecto a esta cuestión, el tratamiento perinatal administrado puede desempeñar un papel fundamental por la alta sensibilidad de un hígado inmaduro y también el incremento de radicales tóxicos debido al tiempo de exposición al oxígeno, causando un daño importante en lípidos, proteínas, ADN y alteración secundaria de la función celular. Otros factores también se han considerado, como el uso de diuréticos y estación del año al nacer como posibles factores de riesgo.^{9-11,15}

Anatómicamente existe una mayor predisposición al desarrollo del hepatoblastoma en el lóbulo derecho debido a que recibe flujo sanguíneo de la vena porta donde la concentración de oxígeno es baja, impidiendo la diferenciación embrionaria en las células hepáticas.¹¹

1.2 Evaluación clínica, de laboratorio y gabinete para diagnóstico

Se realizan todos aquellos estudios indicados inicialmente para confirmación diagnóstica y se valora la extensión de la enfermedad. A continuación se mencionan los estudios recomendados para su abordaje de primera línea:

- Historia clínica
- Exploración física
- Ecografía hepática
- Radiografía simple de abdomen
- Radiografía de tórax (PA y lateral)
- Biometría hemática
- Alfa fetoproteína en sangre.
- TAC de abdomen
- Pruebas de función hepática y renal.

De acuerdo a la edad del niño y al estadio PRETEXT se toman decisiones de estudios diagnósticos adicionales y las medidas de tratamiento adecuadas e indicadas para cada paciente en forma particular; como TAC de tórax, ecocardiograma, audiometría y/o gammagrafía ósea.^{3,11,12}

Con respecto a la clínica, los pacientes suelen debutar con una masa abdominal asintomática de gran tamaño, afectando el lóbulo hepático derecho en mayor proporción (3:1) respecto al izquierdo; habitualmente es unifocal y bilateral en 35% de los casos. Puede presentarse ruptura del tumor ocasionando dolor abdominal agudo, y muy rara vez precocidad sexual. Al progresar la enfermedad se manifiesta con anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, diarrea, vomito, fiebre e ictericia.^{3,4} La hematopoyesis extramedular y trombocitosis se presenta en la mayoría de los pacientes al diagnóstico, con cifras mayores de 500 000/mm³ en el 80% de los casos, esto secundario a la secreción de Interleucina 1 y eritropoyetina por parte de las células tumorales. Se estima que 20-49% presentan

metástasis pulmonares, con diseminación por vía hematogena y lesión pulmonar. Otros sitios de metástasis son a medula ósea y cerebro.¹³

La glicoproteína alfa fetoproteína (AFP), marcador tumoral, es una proteína producida en el hígado gestacional y en el embrión, cuenta con 3 isoformas, presentando elevación de la isoforma L3, detectable desde la séptima semana gestacional con disminución progresiva desde el nacimiento, hasta ser casi indetectable. Los valores normales van de 5-10 ng/ml y en caso de enfermedad incrementándose hasta 7, 700 000 ng/ml; por tanto es una proteína que nos ayuda a establecer el diagnóstico, seguimiento y respuesta durante el tratamiento. Un prolongado descenso temprano predice mayor sobrevida, aunque se menciona que un bajo nivel inicial se relaciona con mal pronóstico.¹³

Las imágenes diagnósticas como la radiografía simple de abdomen nos permite observar calcificaciones. La ecografía o ultrasonografía abdominal es muy útil para determinar las características de la masa sólida, además de poder definir los márgenes. Con el examen de ecografía doppler color se puede establecer la vascularidad del tumor. La tomografía computada muestra las características de los hepatoblastomas con patrón generalmente homogénea, pero también heterogénea en caso de calcificaciones y áreas quísticas producidas por hemorragia o necrosis tumoral. La tomografía evalúa el tumor primario y enfermedad metastásica previa al inicio del tratamiento, considerándose la herramienta indispensable para estadificación.^{3,13}

El estudio histológico debe de realizarse según estadio clínico y edad del paciente, antes del inicio del tratamiento, mediante biopsia percutánea, abierta o guiada por ultrasonido. Con respecto a su confirmación histológica se consideran cinco subtipos de acuerdo a microscopia de luz:

- Fetal
- Embrionario
- Mesénquima mixto
- Macrotrabecular
- Anaplásico de células pequeñas

Considerándose el de mejor pronóstico el tipo fetal con presentación hasta el 31% casos, a diferencia del anaplásico.^{3, 7, 13}

1.3 Sistema de estadificación

El sistema que se usa más en la actualidad es el PRETEXT , diseñado en el 2005 por la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica, el cual describe la extensión del tumor; antes de cualquier terapia, basado en la información radiológica de tomografía axial computada, utilizando las venas o ductos biliares para identificar el número de sectores hepáticos infiltrados, en base a la segmentación de Couinaud (figura 1). Los segmentos hepáticos se agrupan en cuatro secciones: segmentos 2 y 3 (sección lateral izquierda), segmentos 4a y 4b (sección medial izquierda), los segmentos 5 y 8 (sección anterior derecha) y segmentos 6 y 7 (sección posterior derecha), el lóbulo caudado (segmento 1) fue ignorado en este sistema, sin embargo la participación del lóbulo caudado es un potencial predictor de mal pronóstico, por su difícil abordaje quirúrgico. El número de PRETEXT (Tabla 1) se obtiene restando el mayor número de secciones de hígado contiguos que no fueron afectados por el tumor. Este número es un valor aproximado o estimación de la dificultad esperada en el procedimiento quirúrgico. El sistema PRETEXT además sirve para dividirlos en categorías de riesgo (riesgo estándar y alto riesgo). De tal modo que tiene francas implicaciones pronósticas.^{3, 12, 13}

Tabla 1. Estadio Pretext

ESTADIO	SEGMENTOS AFECTADOS.
PRETEXT I (Figura 2)	Un segmento afectado y tres segmentos adyacentes libres.
PRETEXT II (Figura 3)	Dos segmentos afectados y dos segmentos adyacentes libres.
PRETEXT III (Figura 4)	Tres segmentos están afectados y dos segmentos no adyacentes o un sector libre.
PRETEXT IV (Figura 5)	No hay segmentos libres, los cuatro segmentos están afectados.

Fuente: J Clin Oncol 2005; 23: 1245-1252

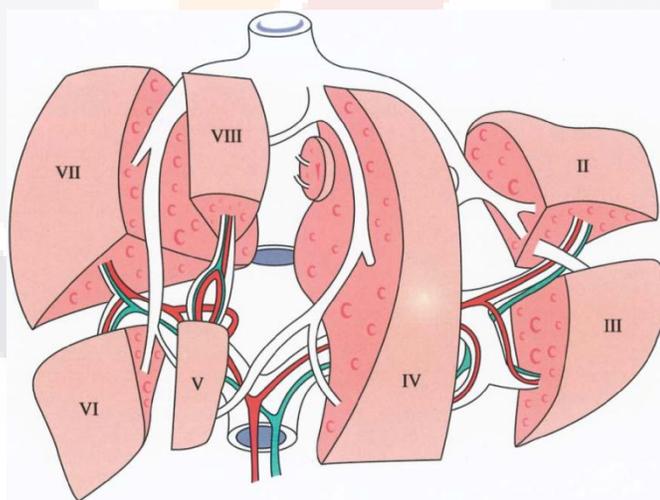
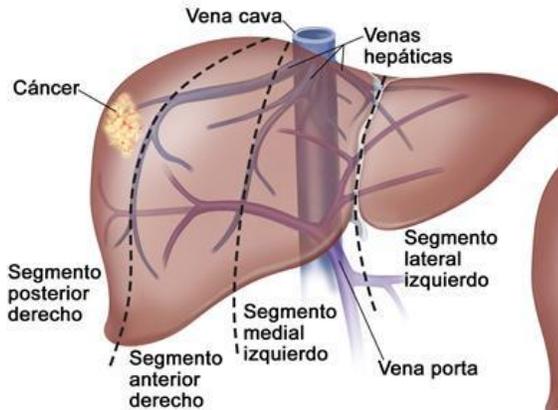
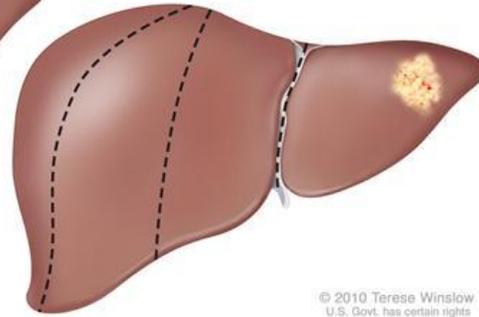


Figura 1. Segmentación de Couinaud

Hígado en estadio 1 de PRETEXT



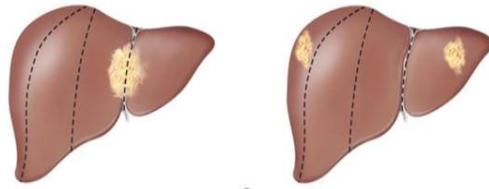
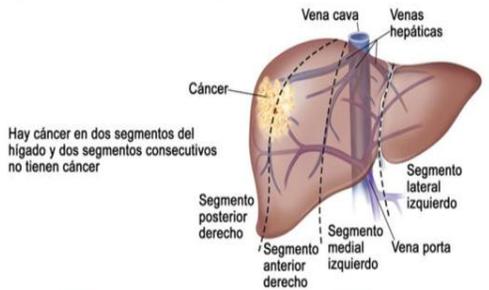
Hay cáncer en un segmento del hígado y tres segmentos consecutivos no tienen cáncer



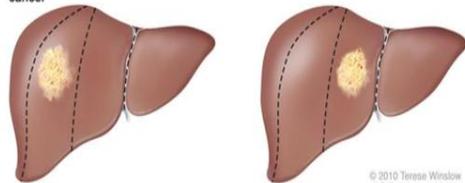
© 2010 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights

Figura 2. Estadio 1 Pretext

Hígado en estadio 2 de PRETEXT



Hay cáncer en un segmento del hígado y dos segmentos consecutivos no tienen cáncer

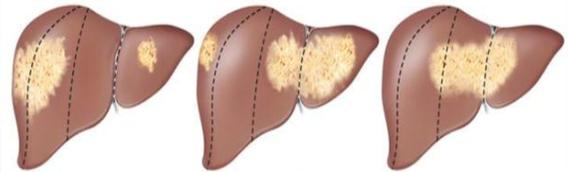
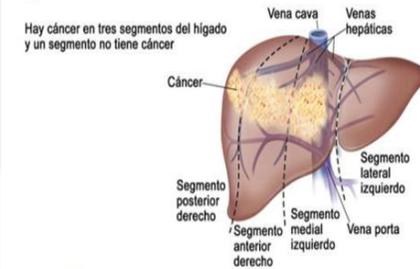


© 2010 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights

Figura 3. Estadio 2 Pretext

Hígado en estadio 3 de PRETEXT

Hay cáncer en tres segmentos del hígado y un segmento no tiene cáncer



Hay cáncer en dos segmentos del hígado y dos segmentos no consecutivos no tienen cáncer



© 2010 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights

Figura 4. Estadio 3 Pretext

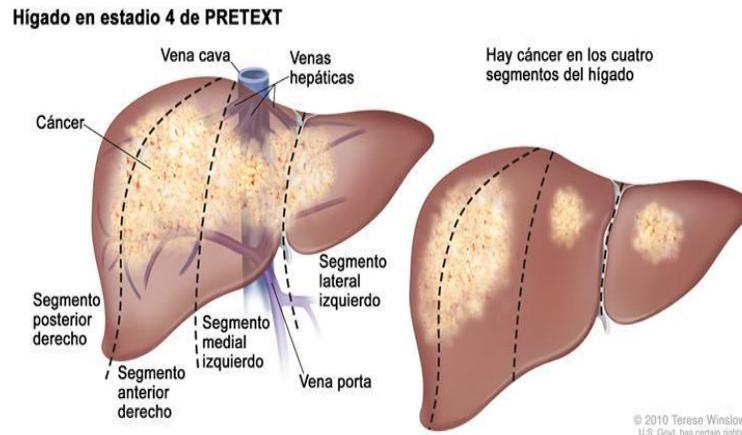


Figura 3. Estadio 4 Pretext

El 46% de las enfermedades al momento del diagnóstico es resecable. Todas las categorías PRETEXT deben ser reevaluados después la quimioterapia preoperatoria, tan cerca como sea posible a la cirugía y se registrará como POSTEXT (extensión de la enfermedad posterior al tratamiento). La comparación de los resultados quirúrgicos con POSTEXT permitirá una evaluación prospectiva. ^{13,14}

1.4 Tratamiento con quimioterapia

Hasta 1980, la curación de los tumores hepáticos malignos dependía directamente de su posible resecabilidad y es, a finales de ese decenio, cuando el pronóstico de los hepatoblastomas mejora de manera notable con la introducción del uso de quimioterapia efectiva (cisplatino y doxorubicina), la cual permite reducir en forma considerable el volumen tumor y hacer resecables tumores previamente irresecables.

El children's Cancer Group y el Pediatric Oncology Group demostraron que el esquema de quimioterapia anterior, comprada con otro basado en cisplatino, vincristina y 5-fluorouracilo, tiene la misma eficacia y supervivencia en niños con hepatoblastoma sin enfermedad metastásica, pero con una menor toxicidad en el grupo sin doxorubicina. ¹¹

Un estudio realizado en pacientes con hepatoblastoma mostró la tasa de supervivencia a 3 años, incrementando la supervivencia de 0%, 55% y 91% para los períodos 1978-1990, 1991-2001, y 2002-2010, respectivamente.

Se refiere a quimioterapia adyuvante a todo tratamiento antineoplásico que se administra después de un tratamiento quirúrgico, el objetivo es incrementar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias locales y sistémicas y aumentar la supervivencia global sin detrimento de la calidad de vida. El inicio temprano de terapia sistémica se refiere a la quimioterapia neoyuvante, el cual incrementa la posibilidad de cirugía conservadora.^{11,12, 14}

Recientes publicaciones de series clínicas, revelan que los pacientes con resección completa tumoral al momento del diagnóstico, pueden lograr una supervivencia del 100% sin quimioterapia adicional.¹⁶ La primera demostración de que la quimioterapia podía ser efectiva para los tumores malignos fue en 1948 convirtiéndose en una práctica clínica para el manejo de micrometástasis en la mayoría de los tumores sólidos en los niños, prefiriéndose el uso de cisplatino-5-fluorouracilo, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina.

Los dos esquemas de quimioterapia más utilizados son: cisplatino, doxorubicina y vincristina (PLADO) o CD, VR y 5-FU (PHIS). Ambos regímenes han demostrado misma eficacia; sin embargo tienen menos toxicidad cuando se usa PHIS, este último indicado para pacientes de bajo riesgo (PRETEXT I, II Y III). PLADO es más útil en casos avanzados y metastásicos. Pacientes con resección incompleta posterior a quimioterapia, se considera esquema de rescate, en base a quimioterapia modalidad ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido), irinotecán, quimioembolización y/o radioterapia. Después de 2-4 ciclos según esquema administrado, 2 para PLADO y 4 para PHIS, se evalúa respuesta según niveles séricos de alfa fetoproteína, estadificación POSTEXT para evaluación quirúrgica. Si la respuesta no es la esperada se administra dos ciclos más para revaloración y resección con adecuada respuesta, de no ser así se administran más ciclos valorando nuevamente cirugía o trasplante.^{13,14}

1.4 Tratamiento quirúrgico

Objetivos del tratamiento quirúrgico:

- Resección anatómica completa de la lesión
- Incluir margen de tejido sano de 0.5 a 2.0 cm
- Conservar parénquima funcional suficiente.

La hepatectomía pueden ser anatómica, es decir, las líneas de resección coinciden con los límites de uno o más segmentos funcionales del hígado tal como se define por la clasificación Couinaud; o pueden ser hepatectomías "cuña" no anatómica, o irregular. Las resecciones anatómicas en general se prefieren debido al menor riesgo de sangrado y fístula biliar, sin embargo, resecciones no anatómicas se pueden realizar de forma segura, así como en casos seleccionados. La resección controlada del parénquima es en base a la maniobra de Pringle y exclusión vascular total minimizando la pérdida sanguínea, sin embargo, una de las complicaciones es lesión de reperfusión hepática por isquemia.^{3, 13-15}

Tipos de resecciones anatómicas

- Lobectomía derecha
- Lobectomía izquierda
- Lobectomía derecha extendida
- Lobectomía izquierda extendida
- Segmentectomía lateral izquierda
- Mesohepatectomía

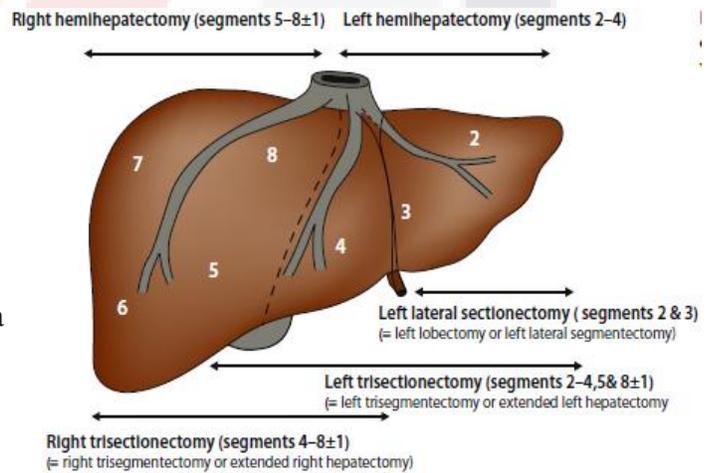


Figura 4. Tipo de resecciones

Los pacientes con PRETEXT I pueden ser sometidos a cirugía de resección de manera inicial. En centros con alta especialización en cirugía hepática pueden realizarse resección en pacientes con PRETEXT II sin detrimento en la sobrevida, disminuyendo los requerimientos de quimioterapia. Los pacientes con PRETEXT III y IV y aquellos II que no sean resecaos de inicio, deben recibir quimioterapia neoadyuvante con cisplatino

doxorubicina, para ser operados en forma diferida. Los pacientes con PRETEXT IV deben ser referidos de manera temprana para evaluación a un centro de alta especialidad en cirugía hepática donde además se ofrezca la alternativa de trasplante hepático. En pacientes con PRETEXT IV la realización de resecciones “heroicas” con riesgo de dejar enfermedad residual deben de ser evitadas por alto riesgo de recaída. Los pacientes con PRETEXT IV que no son susceptibles de resección con cirugía convencional, deben ser valorados para trasplante hepático ortotópico. Los pacientes con estadio PRETEXT IV que han sido sometidos a resección y tienen recaída local no son buenos candidatos para trasplante por un alto riesgo de recaída y muerte.^{3, 5,13}

En caso de tumores irresecables una opción terapéutica considerada es el trasplante de hígado reportándose buena respuesta. Otro procedimiento por el cual se opta es la quimioembolización con uso de materiales trombógenos que contienen cisplatino o doxorubicina liberando 100 veces más la dosis en el segmento embolizado del tumor, convirtiéndose en la mayoría de los casos en resecable.^{3, 16}

1.5 Sobrevida libre de enfermedad y pronóstico

La supervivencia en casi todos los subtipos depende de la resección del tumor primario hepático, la tasa de supervivencia general a 5 años de los niños con hepatoblastoma es de 70%, la sobrevida libre de eventos es significativamente peor en los pacientes con tumor multifocal (40%) que en aquellos con tumor unifocal (72%)⁸. El evento libre de enfermedad es definido como el periodo comprendido entre la fecha de la cirugía hasta la evidencia de un nuevo evento (progresión de la enfermedad, la muerte, el diagnóstico de una segunda neoplasia maligna) o el último contacto con el paciente, el seguimiento de los pacientes es cada 2-3 meses durante 2 años, cada 3 meses durante 1 año, posterior cada 6 meses durante dos años. La etapa I-III presenta una sobrevida total de 60-70%, excepto en el subtipo anaplásico. En los pacientes con metástasis la sobrevida se aproxima a 50% aunado a quimioterapia.

Dentro de la última revisión para la actualización del sistema de estadificación para hepatoblastoma se mencionan los factores de mal pronóstico, considerándose aquellos con tumor macroscópico irresecable, infiltración bilobular y multicentrica, nivel de AFP menor de 100 o mayor de 100 000 ng/ml, metástasis a distancia, subtipo embrionario e invasión vascular. Estudios recientes refieren por inmunohistoquímica que la alta expresión de la proteína GLI 1 se asocia significativamente con mal pronóstico, por activación anormal de la vía de señalización de Hedgehog.¹²⁻¹⁵

Varias series clínicas internacionales han evaluado los tratamientos y resultados obtenidos a lo largo de los años, con el fin de guiar tratamientos futuros. A continuación se mencionan algunas series clínicas reportadas en la literatura:

Tabla 2. Series clínicas

Referencias	Ciudad	Año	Período (años)	Pacientes (n)	Resecables n (%)	SLE a 2 años n (%)
Mahour <i>et al.</i> 17	Los Ángeles	1983	12	32	14 (44)	5 (16)
Gauthier <i>et al.</i> 18	Paris	1986	13	26	22 (85)	14 (54)
Tagge <i>et al.</i> 19	Pittsburgh	1992	10	21	16 (76)	14 (67)
Stringer <i>et al.</i> 20	Londres	1995	12	40	36 (90)	22 (65)
Ehrlich <i>et al.</i> 21	Toronto	1997	10	22	20 (91)	19 (87)
Williams <i>et al.</i> 22	Buenos Aires	1998	8	26	19 (73)	16 (61)
Herrera <i>et al.</i> 23	Chile	2000	4	9	9 (100)	8 (89)
Palomo-Colli <i>et al.</i> 24	México	2013	6	61	50 (82)	37(60.7)
Leal-Leal CA <i>et al.</i> 25	México	2010	10	32	27 (84)	17(53%)

SLE: sobrevida libre de enfermedad.

En los últimos años se ha observado una mayor supervivencia y aumento en la curación de los tumores malignos pediátricos gracias al uso multimodal combinado de cirugía y quimioterapia coadyuvante.

CAPÍTULO II. METODOLOGÍA

2.1 Definición del problema

Es hepatoblastoma un tumor maligno frecuente, por lo que se debe conocer la incidencia, tratamiento quirúrgico, porcentaje de éxito y tiempo de seguimiento en un hospital de segundo nivel, así generar un método de evaluación y guías de manejo.

2.2 Justificación

Crear un registro epidemiológico sobre hepatoblastoma en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, como base para futuros programas de tratamiento en estos pacientes debido a que genera gastos importantes a la institución.

2.3 Objetivos

2.3.1 Objetivo Principal

- Conocer la incidencia de hepatoblastoma en Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el periodo comprendido 2004-2014.

2.3.2 Objetivos específicos

- Conocer las características demográficas de los pacientes atendidos
- Tratamiento quirúrgico otorgado
- Complicaciones postquirúrgicas
- Tipo de estadificación tumoral
- Porcentaje de mortalidad
- Tiempo medio de seguimiento desde el diagnóstico

3. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de tumor hepático, incluyéndose únicamente aquellos con diagnóstico de hepatoblastoma atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo en un periodo de 10 años.

Análisis de datos clínicos, tratamiento quirúrgico y quimioterapéutico otorgado en el periodo comprendido del año 2004-2014.

3.1 Tipo de Estudio

Retrospectivo

Descriptivo

3.2 Diseño

Longitudinal

Retrospectivo

3.3 Criterios de inclusión

Pacientes valorados y tratados en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo por el servicio de Oncología y Cirugía Pediátrica cuyo diagnóstico fue hepatoblastoma entre el periodo de 2004-2014.

3.4 Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico de otros tumores hepáticos primarios.

3.5 Métodos de selección de la muestra

Selección de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de tumores hepáticos, revisión y análisis de expedientes con diagnóstico específico de hepatoblastoma del archivo clínico del Hospital Hidalgo en un periodo de 10 años, capturando las variables para su medición.

3.6 Variables

1. Edad al diagnóstico
2. Sexo
3. Nivel de alfa fetoproteína al diagnóstico.
4. Tipo de estadio PRETEXT
5. Patrón histológico de hepatoblastoma
6. Procedimiento quirúrgico : Tipo de resección, sangrado transquirúrgico y complicaciones postquirúrgicas
7. Tipo de quimioterapia y ciclos administrados.
8. Mortalidad
9. Tiempo medio de seguimiento

3.8 Análisis Estadístico

La información obtenida en el presente estudio se vació en hoja de cálculo del programa Excel 2010, para su análisis estadístico mediante el paquete IBM SPSS Statistics Versión 20 para la obtención de resultados, y poder generar conclusión y discusión.

Se realizó estadística, descriptiva de frecuencias simples y porcentajes para las variables cualitativas, media y desviación estándar para las variables cuantitativas. Los resultados se representan en tablas de frecuencias y gráfico de sectores.

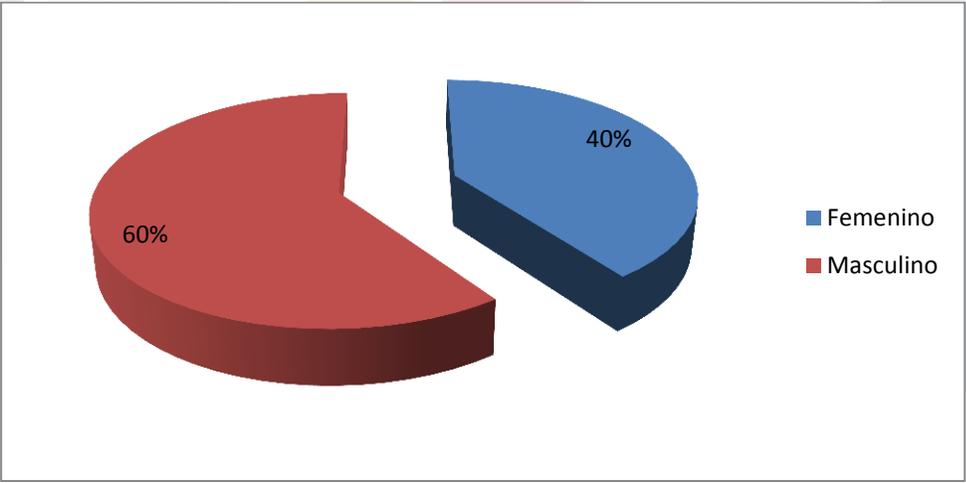
RESULTADOS

De la revisión de expedientes clínicos del archivo clínico del Hospital Hidalgo con diagnóstico de tumor hepático, 5 resultaron ser hepatoblastoma en el periodo comprendido del año 2004-2014 atendidos en el servicio de Oncología y Cirugía Pediátrica.

La distribución entre géneros estableció predominio en el sexo masculino en 60%, relación H:M 1.5:1 .

Tabla 3. Género

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Femenino	2	40.0	40.0	40.0
	Masculino	3	60.0	60.0	100.0
	Total	5	100.0	100.0	



Gráfica 1. Distribución según género.

Considerando la distribución de edad al diagnóstico, se observó un pico de edad entre el segundo y cuarto año de vida en el 80% de los casos. El intervalo de edad de presentación varió de 2-10 años de edad con un promedio de 4.4 años.

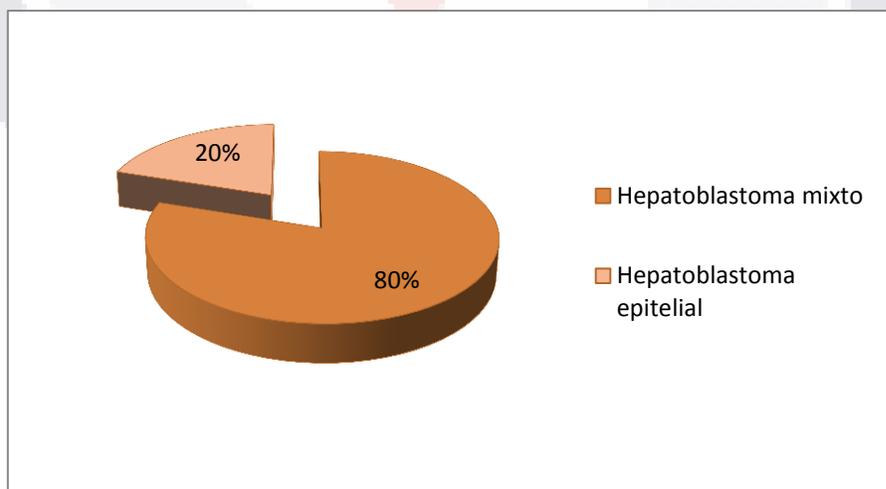
Se estableció una media de acuerdo a la determinación sérica de alfa fetoproteína al momento del diagnóstico, reportándose en 363, 020 ng/dl, 60% de la población con nivel mayor de 1000 ng/dl (Tabla 10).

Con respecto a las características del tumor, las variables analizadas fueron: la estirpe histológica y estadio clínico PRETEXT.

Se observó únicamente dos tipos histológicos, cuatro de los pacientes presento patrón tipo mixto (epitelial y mesenquimatoso) y un caso histología epitelial.

Tabla 4. Tipo histológico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Hepatoblastoma mixto	4	80.0	80.0	80.0
	Hepatoblastoma epitelial	1	20.0	20.0	100.0
	Total	5	100.0	100.0	

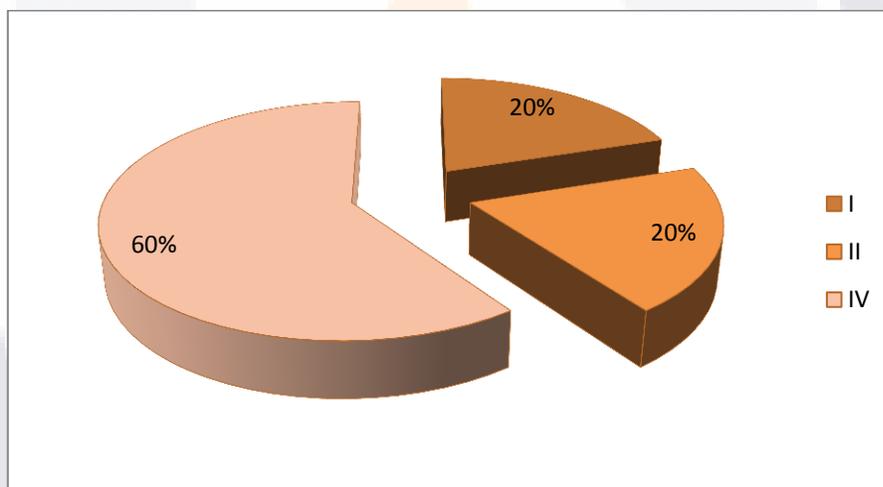


Gráfica 2. Tipo histológico

La etapa clínica más frecuente fue el estadio IV (60%), seguido por el estadio I y II.

Tabla 5. Frecuencia de estadio Pretext.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	I	1	20.0	20.0	20.0
	II	1	20.0	20.0	40.0
	IV	3	60.0	60.0	100.0
	Total	5	100.0	100.0	

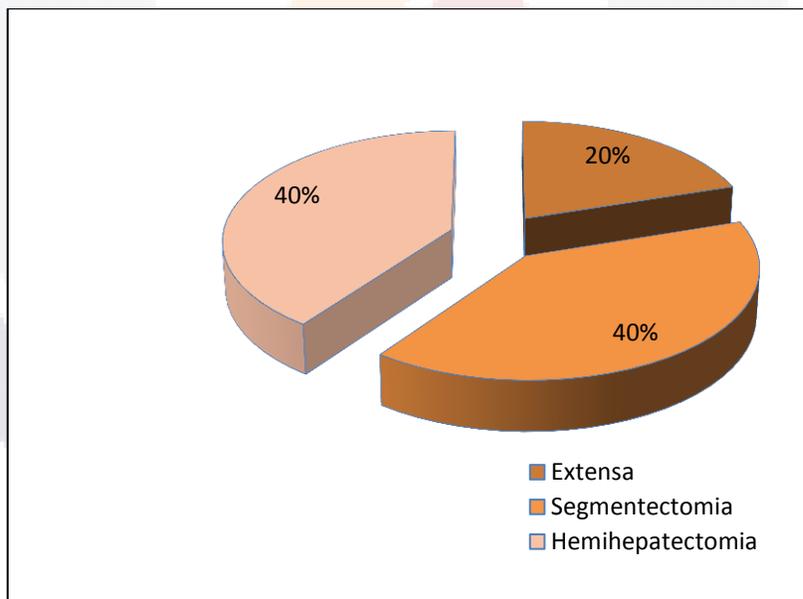


Gráfica 3. Tipo de estadio Pretext

Con respecto al manejo quirúrgico un paciente (20%) requirió de una hemipatectomía derecha y resección segmentaria (extensa), 2 casos (40%) requirieron de hemipetectomía derecha y 2 pacientes únicamente resección anatómica segmentaria (Tabla 6). El tiempo medio de exclusión vascular fue de 26 min (Tabla 10).

Tabla 6. Resección quirúrgica.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Hemihepatectomía derecha	2	40.0	40.0	40.0
	Resección segmentaria	2	40.0	40.0	80.0
	Hemihepatectomía derecha y segmentectomía (extensa)	1	20.0	20.0	100.0
	Total	5	100.0	100.0	

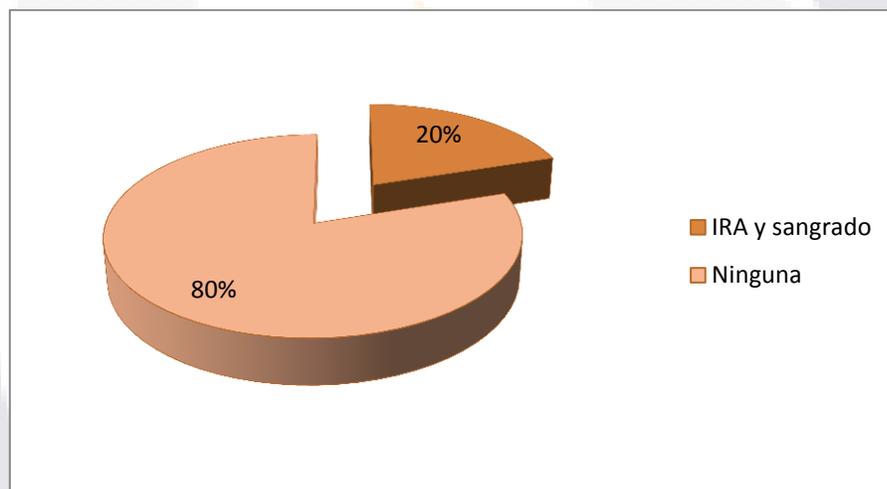


Gráfica 4. Tipo de resección tumoral

Se evaluaron las complicaciones transquirúrgicas y tempranas, presentando un paciente sangrado e insuficiencia renal aguda intrínseca (20%), con volumen máximo de sangrado de 1750 ml. El resto de los pacientes se reportaron sin complicaciones.

Tabla 7. Complicación postquirúrgica

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sangrado, IRA	1	20.0	20.0	20.0
	Ninguna	4	80.0	80.0	100.0
	Total	5	100.0	100.0	



Gráfica 5. Complicación postquirúrgica

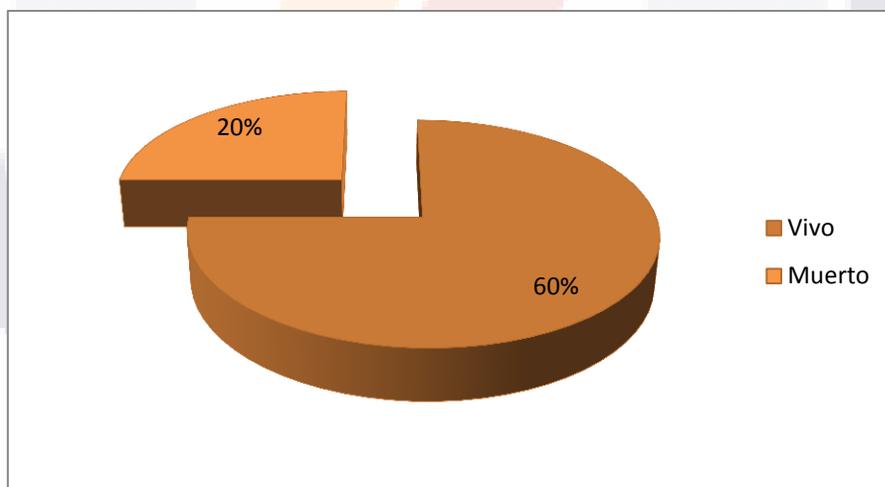
Se analizó el tipo de quimioterapia administrada neoadyuvante y adyuvante. Recibiendo tratamiento neoadyuvante los 5 pacientes, de los cuales 4 requirieron esquema PLADO (CDDP/ADR). 2 de los pacientes (40%) recibió un total de 7 ciclos, uno de ellos presentó falla hepática al diagnóstico, modificándose las dosis administradas. Dos de los pacientes recibieron 3 ciclos. Solo a un paciente (20%) se le administro un total de 5 ciclos con esquema PHIS (5-FLU/ CD) previo a resección quirúrgica. El número mayor de ciclos requerido fue de 7.

En relación al tratamiento adyuvante, 3 pacientes recibieron un total de 3 ciclos de esquema PLADO (40%), 1 paciente recibió un ciclo de esquema combinado (20%) y solo a un paciente se le administro esquema PHIS (20%) con numero de 3 ciclos. La mediana de tratamiento fue de 3 ciclos.

El porcentaje de mortalidad se muestra en la tabla 8. El paciente que falleció, fue secundario a choque séptico y falla orgánica múltiple.

Tabla 8. Mortalidad

		Defunción			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Vivo	4	80.0	80.0	80.0
	Muerto	1	20.0	20.0	20.0
	Total	5	100.0	100.0	

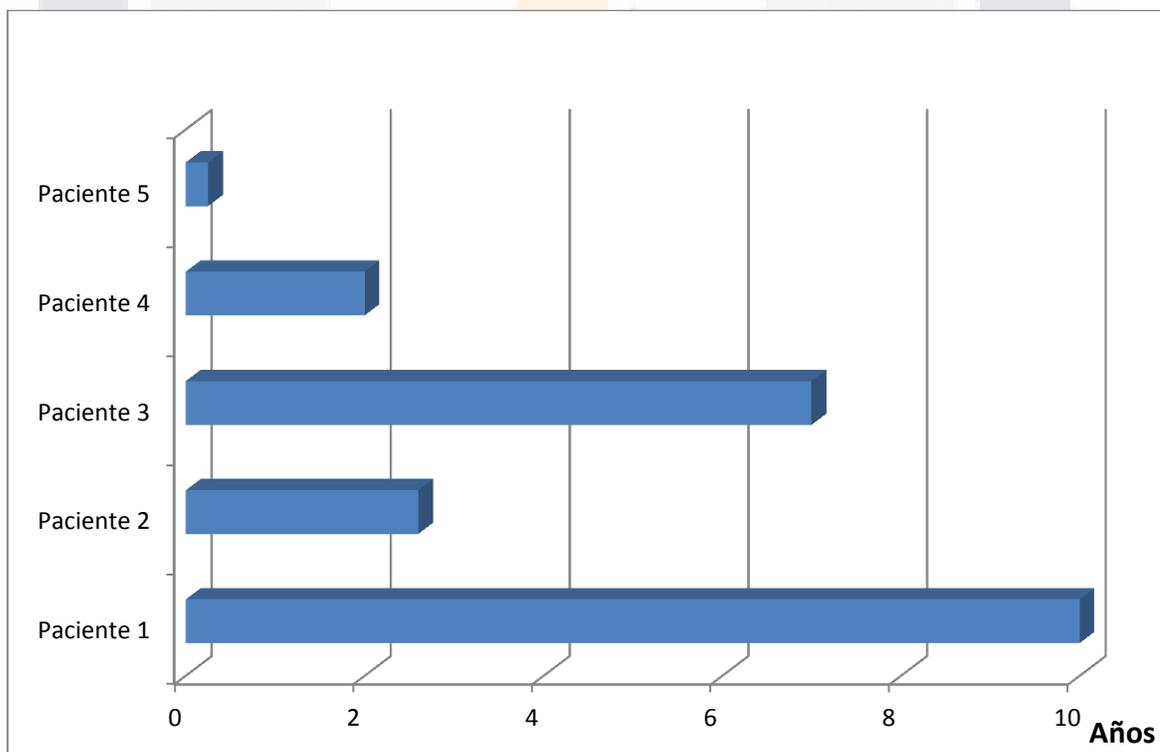


Gráfica 6. Porcentaje de mortalidad

El tiempo mayor de seguimiento fue de 10 años, cuatro pacientes continúan en vigilancia por el servicio de Oncología Pediátrica. Un paciente falleció durante el tratamiento adyuvante.

Tabla 9. Seguimiento

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Defunción	1	20.0	20.0	20.0
	En Seguimiento	4	80.0	80.0	80.0
					100.0
	Total	5	100.0	100.0	



Gráfica 7. Tiempo de seguimiento al diagnóstico

Tabla 10. Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad al diagnóstico	5	2.00	10.00	4.4000	3.20936
Tiempo de Exclusión Vascular (min)	5	15.00	40.00	26.6000	9.63328
Sangrado (ml)	5	40.00	1750.00	620.0000	670.11193
Alfa fetoproteína	5	9.19	363020.00	117551.9660	148624.53950
N válido	5				



DISCUSIÓN

En el periodo comprendido entre el año 2004-2014 se diagnosticaron 5 pacientes con Hepatoblastoma, confirmando su baja incidencia con respecto a otros tumores.¹ La edad al diagnóstico más frecuente fue en niños menores de 4 años, como se ha reportado en otras bibliografías, únicamente un paciente con edad de 10 años al diagnóstico se presentó.^{1,2} El género masculino fue el más afectado, con una relación hombre mujer 1.5:1 similar a lo ya descrito.^{1,2}

Se ha discutido relación entre prematurez y bajo peso al nacer en otros pacientes como posibles factores de riesgo. En este caso no se incluyó como variable sin embargo podemos anunciar que dos de los pacientes presentaron bajo peso al nacer y uno tuvo 36 SDG al nacimiento, los cuales en relación a la población estudiada no es significativa para adjudicar alguna relación como tal, ni se consideró similar a otros estudios realizados.^{9-11,15}

El nivel sérico de alfa fetoproteína al diagnóstico no se relacionó con incremento en la mortalidad o mal pronóstico, dos de los pacientes presentaron marcador sérico menor de 100 mg/dl; uno con estadio I y otro con estadio IV, los cuales hasta el momento se encuentran libres de enfermedad.¹²⁻¹⁵

En relación a las características del tumor, la distribución fue mayor en los pacientes con patrón histológico tipo mixto (epitelial y mesenquimatoso), sin determinarse como factor pronostico en respuesta al tratamiento.^{3,7}

En relación al estadio clínico encontramos que el sistema de clasificación usado fue PRETEXT, 3 casos de alto riesgo por ser estadio IV sin enfermedad extrahepatica y considerándose irresecables en forma primaria. Se reportó un paciente cuyo estadio fue I y el otro tipo II.^{3,14}

Los tipos de cirugía realizada se correlacionaron con la extensión del tumor, prefiriéndose las resecciones anatómicas, sólo un paciente con estadio IV requirió de una cirugía extensa con hemihepatectomía derecha más segmentectomía. La complicación reportada fue en un paciente debido a sangrado, el cual se relacionó con la resección extensa con un tiempo quirúrgico prolongado y exclusión vascular promedio; sin embargo sin necrosis. Con respecto a las complicaciones inmediatas se reportó insuficiencia renal aguda, el cual tuvo correlación con el sangrado de 1700 ml. Del resto de los pacientes no se reportó complicación alguna.^{3,15,24}

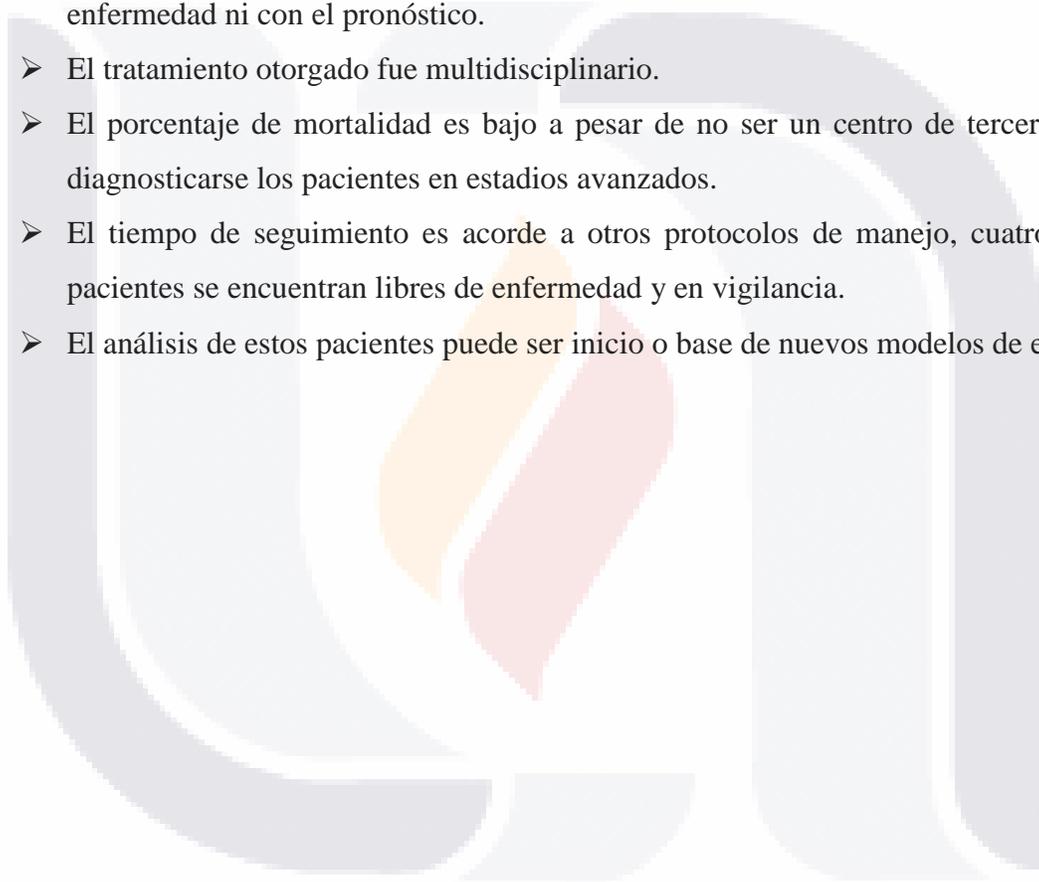
El tratamiento quimioterapéutico fue piedra angular para la respuesta libre de enfermedad, hasta el momento similar a lo reportado en otras instituciones. Cabe mencionar que existe un protocolo bien definido en cuanto a la elección de esquema quimioterapéutico inicial PHIS o PLADO, coincidiendo su elección según tipo de estadio o riesgo. Los pacientes que requirieron de un mayor número de ciclos fueron dos casos en estadio IV avanzados, con pobre reducción tumoral posterior a evaluación, uno de ellos presentaba falla hepática al diagnóstico, siendo imposible administrar la dosis estandarizada.^{12,24,25}

De manera general el porcentaje de mortalidad en relación a instituciones con gran número de casos reportados en periodos de tiempo similares es bajo a pesar de la mayor incidencia de estadios avanzados.^{24,25} La muerte reportada fue secundaria a choque séptico, sin considerarse complicación del tratamiento quirúrgico.

El seguimiento es adecuado de acuerdo a las posibilidades del medio, considerándose el de mayor tiempo con registro de vigilancia hasta 10 años posteriores a su diagnóstico, el resto de los pacientes continúan libres de enfermedad y en vigilancia con tiempo medio de 2 años y medio.

CONCLUSIONES

- El número de casos nuevos de Hepatoblastoma en el Centenario Hospital Hidalgo fue reportada en 5 pacientes en un periodo de 10 años cuyas características epidemiológicas fueron similares a otros estudios reportados.
- La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en estadios avanzados.
- El nivel sérico de alfa-fetoproteína no siempre se relaciona con el estadio de la enfermedad ni con el pronóstico.
- El tratamiento otorgado fue multidisciplinario.
- El porcentaje de mortalidad es bajo a pesar de no ser un centro de tercer nivel y diagnosticarse los pacientes en estadios avanzados.
- El tiempo de seguimiento es acorde a otros protocolos de manejo, cuatro de los pacientes se encuentran libres de enfermedad y en vigilancia.
- El análisis de estos pacientes puede ser inicio o base de nuevos modelos de estudio.



BIBLIOGRAFÍA

1. 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 Wikins; 2011. P. 838-860.
2. Nelson Textbook of Pediatrics, Elsevier España. Vol II, 18ª, Edition 2009, Pág. 2154-2155.
3. Robert Carachi, Jay L. Grosfeld, Amir F. Azmy: The Surgery of Childhood Tumors, Second Edition: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008. P227-260
4. Prasad P. Hepatic Tumors. In: Lanzkowsky P, eds. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 5a. Edición. USA: Elsevier, 2011. P. 796-805.
5. Marcio H. Malogolowkin, et al: 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, Vol 29, August 20 2011.
6. Kirti Gupta, MD, et al: Relationship of b-Catenin and Postchemotherapy Histopathologic Changes With Overall Survival in Patients With Hepatoblastoma, *Pediatr Hematol Oncol* 2012;34:e320–e328.
7. Palomo M. Oncologo, et al: Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Hepatoblastoma, cenetec.salud.gob.mx 2010.
8. Ochoa-Hernández, et al: La vía de señalización Wnt-B-catenina y su relación con cáncer Cirugía y Cirujanos. Academia Mexicana de Cirugía, Vol. 80, núm. 4, Pag 389-398 Julio-Agosto, 2012.

9. Hepatoblastoma en Pediatría. Departamento de Cirugía Pediátrica y Servicio de Oncología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. Artículo de revisión. 2011
10. Vento Torres Maximo, José Viña Ribes. Revisión Bibliográfica: Oxígeno en el periodo neonatal: consecuencias patológicas en edades posteriores de la vida. Anales RANF, 2009.
11. C.-S. Liu, C.-F. Wei: Hepatoblastoma in children. Journal of Surgery, Vol 46, Pag 105-108, 2013.
12. 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; 28:2584-90.
13. Kataja V, Castiglione M. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol 2009;20 (suppl).
14. Francisco Rivera, et al: Hepatoblastoma y hepatocarcionas, Protocolos Técnicos Cáncer en Niños. 1a.Edición.México, D.F.2010. P. 284-290
15. Dolores Ayllon Teran, Efficacy of neoadjuvant therapy and surgical rescue for locally advanced hepatoblastomas: 10 year single-center experience and literature review, World J Gastroenterol 2014 August 7; 20(29): 10137-10143.
16. Ying-cun, yu-hua, et al: Prognostic value of hedgehog signal component expressions in hepatoblastoma patients. Eur j med res (2010) 15: 468-474
17. Mahour G, Wogu G, Siegel S, et al: Improved survival in infants and children with primary malignant liver tumors. Am J Surg 1983; 146: 236.

18. Gauthier F, Valayer J, Le Thai B, Sinico M, Kalifa C: Hepatoblastoma and hepatocarcinoma in children: analysis of a serie of 29 cases. J Pediatr Surg 1986; 21: 424-9.
19. Tagge E, Tagge D, Reyes J, et al: Resection, including transplantation, for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: impact on survival. J Pediatr Surg 1992; 27: 292-7.
20. Stringer M, Hennayake S, Howard E, et al: Improved outcome for children with hepatoblastoma. British J Surg 1995; 82: 386-91.
21. Ehrlich P, Greenberg M, Filler R: Improved long-term survival with preoperative chemotherapy for hepatoblastoma. J Pediatr Surg 1997; 32: 999-1003.
22. Williams E, Rojas L, López M, de Dávila M, Scopinaro M, Questa H: Hepatoblastoma. Experiencia en 26 pacientes. Rev de Cir Infantil Pag 198-201, 1998.
23. José M. Herrera V, Ricardo Rossi F: Progresos en el tratamiento y seguimiento de hepatoblastoma. Análisis de una serie de 9 niños. Revista Chilena Pediatría Vol 73, n.1, Santiago, 2002.
24. Palomo-Colli, MA et al : Resultados del tratamiento de niños con hepatoblastoma en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, GAMO Vol. 12 Núm. 1, enero – febrero 2013.
25. Leal-Leal, et al: Clinical experience at a single institution using the Siopel staging system. January March Vol. 9. Pag 75-79, 2010 .
26. Smith MA, Altekruise SF, Adamson PC, et al.: Declining childhood and adolescent cancer mortality. Cancer 120 (16): 2497-506, 2014.