



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**



HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

PROYECTO TERMINAL

***“EVOLUCIÓN CLÍNICA Y QUIRÚRGICA EN PACIENTES CON
HEPATOBLASTOMA EN UN PERIODO DEL 2008 AL 2017 EN EL
HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO”***

QUE PRESENTA AL MÉDICO CIRUJANO

ABRAHAM MORALES ESTRADA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

ASESORES

M.C. ESP. JUAN PABLO NUÑEZ MONDRAGON

MÉDICO ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA PEDIATRICA

ASESOR CLÍNICO

**MTRA. JOSEFINA REYNOSO VAZQUEZ
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO**

**DR. EN C. EDUARDO OSIRIS MADRIGALSÀNTILLAN
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, FEBRERO DEL 2020.



Dr. Abraham Morales Estrada
Médicos Residentes de III Año del
Hospital del Niño DIF Hgo
Presente

Pachuca, de Soto Hgo., a 26 de febrero del 2020.

ASUNTO: Impresión de Tesis

Por medio de la presente hago de su conocimiento que derivado de la revisión del proyecto de investigación titulado **"EVOLUCIÓN CLÍNICA Y QUIRÚRGICA EN PACIENTES CON HEPATOBLASTOMA EN UN PERIODO DEL 2008 AL 2017 EN EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO"**, es aceptado para su impresión.

La revisión fue aprobada por sus asesores, Mtra Josefina Reynoso Vázquez (asesor metodológico), Dr. Eduardo Osiris Madrigal Santillán (asesor metodológico) y el Dr. Juan Pablo Núñez Mondragón (asesor clínico).

Al mismo tiempo le informo que deberá proporcionar dos copias del documento impreso en la coordinación de Enseñanza e Investigación para ser enviada a la biblioteca.

Sin otro particular reciba un cordial saludo.

Atentamente



Dra. en C. Angélica Sarai Jiménez Osorio
Jefe de Investigación
Del Hospital del Niño DIF Hidalgo

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión el Proyecto Terminal titulado:

"EVOLUCIÓN CLÍNICA Y QUIRÚRGICA EN PACIENTES CON HEPATOBLASTOMA EN UN PERIODO DEL 2008 AL 2017 EN EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO"

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA, QUE SUSTENTA EL MEDICO CIRUJANO.

ABRAHAM MORALES ESTRADA

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, FEBRERO DEL 2020

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. Y SUB. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

MTRA. JOSEFINA REYNOSO VAZQUEZ
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO

DR. EN C. EDUARDO OSIRIS MADRIGALSANTILLAN
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO

POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M. C. ESP. GEORGINA ROMO HERNÁNDEZ
DIRECTORA DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF

M.C. FELIPE ARTEAGA GARCÍA
COORDINADOR DE ENSEÑAZA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. NOE PEREZ GONZALEZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE PEDIATRIA MÉDICA

M.C. JUAN PABLO NUÑEZ MONDRAGON
MÉDICO ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA PEDIATRICA
ASESOR CLÍNICO

DRA. EN C. ANGÉLICA SARAI JIMÉNEZ OZORIO
JEFE DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DEL
NIÑO DIF HIDALGO



Handwritten signatures and lines for the signatures of the members of the reception exam jury and the hospital representatives.

A mi padre.

Por ser mi ejemplo a seguir, por ser el siempre, por apoyarme en mi formación y estar conmigo en los eventos importantes de mi vida, por enseñarme a ser responsable, por siempre cuidar de nosotros y por darte tiempo de jugar así estuvieras cansado o preocupado.

A mi madre.

Por darme la vida, por amarme incondicionalmente, por creer en mí y alentarme, por ser mi maestra en la vida, por enseñarme a disfrutar las pequeñas cosas de la vida nunca olvidare como me hacías feliz con una hoja de árbol y ayudarme a ser mejor persona.

A mi hermana

Diana, por tenerme paciencia y enseñarme cuando me equivocaba, por cuidarme, por ser mi mejor amiga, ser ejemplo de amor, de paciencia, complicidad, dedicación y sobre todo a no tener miedo a ser grande y un ser ejemplo de éxito.

A todos mis abuelos

Porque sé que ellos me aman tanto como yo a ellos y siempre creyeron en mí, son mi ejemplo de vida, fortaleza y entrega total.

A mis amigos

Por ser mis hermanos en la formación profesional y de la vida, por enseñarme y compartir tantas experiencias y ser mi punto de apoyo en todo momento.

A mis maestros médicos

Por compartir sus conocimientos y habilidades, y reforzar mi pasión por la pediatría.

Al médico Juan Pablo Núñez

Por apoyarme y dirigirme en este proyecto, por su tiempo, dedicación, conocimiento y a siempre tener algo que enseñarme con cada conversación que cruzábamos, por las oportunidades que me brindó y lo más importante por ser un ejemplo de que los niños son primero siempre y en todo momento. Es un ejemplo profesional.

INDICE GENERAL

Resumen.....	6
Introducción	7
Antecedentes del problema.....	8
Justificación	10
Planteamiento del problema	12
Pregunta de investigación:.....	13
Hipótesis.....	13
Métodos	14
Aspectos éticos.....	21
Marco teórico.....	22
Propuesta de solución.....	32
Resultados	33
Discusión.	52
Conclusión.....	55
Recomendaciones y sugerencias	55
Bibliografía	56

Resumen

Abraham Morales Estrada. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo Hospital del Niño DIF Hidalgo.

Introducción: El Hepatoblastoma (HP) es el principal cáncer hepático pediátrico, con un 1.2% de incidencia. El diagnóstico empieza con la presencia de hepatomegalia, anemia, trombocitosis y elevación de la alfa-feto-proteína (AFP). Su tratamiento es la resección quirúrgica y la quimioterapia.

Objetivo: Analizar la evolución clínica y quirúrgica del paciente con HP, determinar las principales características epidemiológicas y clínicas, así como analizar su impacto en la supervivencia.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo, que evaluó pacientes por medio de estadística descriptiva, empleando medidas de tendencia central y mediante tablas de Kaplan Meier se comparo la supervivencia de 17 pacientes con diagnóstico de HP, atendidos el periodo de enero de 2008 a diciembre de 2017.

Resultados: En este estudio se encuentro que el HP ocupó el octavo lugar en diagnósticos oncológicos en nuestra población, representando el 2.4 %. Se observó con mayor frecuencia en varones. La media de edad para el diagnóstico de esta patología es de 18 meses. El principal síntoma fue el crecimiento abdominal secundario a hepatomegalia en el 76% de los casos. Se determinó niveles séricos de AFP en el 100% de los pacientes. El tipo de HP más común fue el epitelial mixto (52.9%) seguido por el tipo epitelial subtipo fetal (41.9%). El estadio más diagnóstico es el III independientemente del tiempo del inicio de síntomas. Los 17 pacientes recibieron quimioterapia como tratamiento con o sin resección quirúrgica, de estos viven 9 (52%). Las causas de defunción fueron complicaciones por quimioterapia. La supervivencia del estadio PRETEXT I y II fue del 100%, la supervivencia en el estadio PRETEXT III y IV fue del 40 y 33%.

Conclusiones: El HP ocupó el 2.4% de nuestra población infantil oncológica. La mayoría de los casos se diagnostican en estadios avanzados. La supervivencia en PRETEXT tempranos (I y II) fue superior a lo reportado en la literatura, sin embargo en estadios avanzado (III y IV) fue precaria y menor a la reportada en la bibliografía, teniendo mayor peso en la mortalidad, el manejo posterior a la recesión (neoadyuvancia y adyuvancia mas sus complicaciones) que el procedimiento quirúrgico en sí.

Introducción

El hepatoblastoma (HP) es el principal cáncer de hígado en pacientes pediátricos solo seguido por el carcinoma hepatocelular.¹ Es un problema mundial que afecta principalmente a lactantes y niños de entre 6 meses y 3 años, con un pico a los 18 meses. De acuerdo con la literatura, la incidencia se ha duplicado de 0,8 (1975–1983) a 1,6 (2002–2009) por millón de personas de 19 años, afectando tanto a países desarrollados como en vías de desarrollo.² En México el HP es la séptima causa de cáncer infantil.¹

La etiología del HP no está bien descrita, pero se han identificado factores de riesgo como la prematurez y el peso menor a 1000 gramos, con un incremento en el riesgo relativo hasta 15 veces más en comparación con los niños con peso normal al nacer. También se han asociado síndromes como el de Aicardi, de Beckwith –Wiedemann, síndrome de Simpson Golabi Behmel y poliposis adenomatosa familiar.³

El tratamiento del HP siempre es quirúrgico para lograr la remisión completa de la enfermedad,³ en comparación a otros tumores pediátricos a la posibilidad de resección completa del tumor le confiere una alta tasa de remisión. Más aún en las últimas dos décadas el tratamiento como el diagnóstico ha evolucionado hacia nuevas y alentadoras alternativas tanto quimioterapéuticas, terapias moleculares y trasplantes hepáticos que en conjunto han conducido a considerar al HP como potencialmente resecable.³ El resultado de la implementación de nuevos protocolos de quimioterapia, nuevas formas de estadificación y planeación del evento quirúrgico ha incrementado el número de pacientes llevados a resección hepática completa, y por ende ha elevado los porcentajes de supervivencia global.⁴

Con esta información, este proyecto tiene como objetivo conocer cuál es la evolución clínica y quirúrgica en pacientes con HP de este centro hospitalario, así como la relevancia de factores epidemiológicos relacionados a la supervivencia general del paciente.

Antecedentes del problema

En México se sabe poco acerca de la epidemiología y las características clínicas de la población infantil con HP, así como no existe suficiente evidencia de la evolución clínica de estos pacientes,

A nivel nacional se tienen estudios importantes como: El estudio de casos publicado por los doctores Pablo Lezama y Alejandra Esperanza en el 2015 en el cual buscaron describir las características clínicas de los pacientes diagnosticados con HB en el Hospital Pediátrico del niño poblano. Utilizando un método descriptivo, retrospectivo y transversal, analizaron 21 pacientes, en los que se encontró un predominio en el sexo masculino, una edad de 23.4 ± 20.4 meses y una supervivencia de 12.2 ± 20 meses, R=1-85 meses. Con una supervivencia general del 24%. Se clasificaron en PRETEXT I=4.7%, II=28.5%, III=23.9% y IV= 42.9%.

La mayoría de los casos de HB fueron diagnosticados en etapas avanzadas de acuerdo a la clasificación PRETEXT, lo que conlleva a una mortalidad alta. Como resultado la supervivencia por PRETEXT I solo se reporta un caso y con supervivencia hasta el momento, en PRETEXT II, se tuvieron 6 casos de los cuales sobreviven 3 pacientes, en los PRETEXT III, se encontraron 5 casos de los cuales solo 1 sobrevive y de los PRETEXT 4 no muestran información debido al abandono del tratamiento.

La supervivencia general fue del 23.8%, de este estudio por PRETEXT la supervivencia fue: PRETEXT I fue del 100% (1 diagnosticado 0 muertos) PRETEXTII 50% (6 diagnosticado/ 3 sobrevivientes) PRETEXT III 20% (5 diagnosticados / 1 sobreviviente), PRETEXT IV 0% (9 diagnosticados / 0 Sobrevivientes).

La experiencia en el manejo de este tipo de pacientes se ve afectado por las condiciones económicas del país en donde es tratado, en el cual influye desde el acceso a medios de salud, diagnóstico precoz, manejo adecuado, y apoyo durante el manejo quimioterapéutico. Pero a pesar de esto los resultados podrían ser similares a lo reportado en países desarrollados como lo muestra el estudio de;

NareshShanmugam publicado en el año 2015 en donde compararon sus resultados en supervivencia general en países en vías de desarrollo contra la supervivencia en países desarrollados, el estudio fue observacional. Los pacientes fueron tratados como estándar o de alto riesgo según el protocolo de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica Epitelial Tumor Hepático (SIOPEL). Todos los pacientes comenzaron tratamiento con cisplatino / doxorubicina +/- carboplatino según el protocolo SIOPEL III.

Después de cuatro ciclos de quimioterapia neoadyuvante se evaluaron las posibilidades de realizar una resección quirúrgica. Treinta niños fueron tratados por HB durante el período de estudio. Nueve niños fueron PRETEXT IV, 7 fueron PRETEXT III, 13 fueron PRETEXT II y 1 fue PRETEXT I. Todos los niños recibieron una quimioterapia adyuvante antes de la cirugía seguida de una quimioterapia adyuvante. Diecinueve niños tuvieron

resección completa, mientras que seis se sometieron a trasplante de hígado de donante vivo primario. Hubo seis mortalidades incluyendo cinco Niños que respondieron mal a la quimioterapia con extensión progresiva del tumor. En una mediana de seguimiento de 30 meses, dos niños que se sometieron a resección y un niño que se sometió a un trasplante de hígado.

En este estudio se encontró que se pueden lograr mejores resultados en niños con HP incluso en países con recursos limitados cuando son manejados por un equipo multidisciplinario con experiencia en oncología pediátrica, resección hepática y trasplante de hígado.

Nuevos esfuerzos están siendo realizados, a nivel internacional para mejorar la sobrevida del paciente con HP, de los avances más sobresalientes en los últimos años es la búsqueda de nueva estadificación de estos pacientes, para la personalización del manejo tanto quirúrgico como quimioterapéutico. Entre los estudios pioneros de esta nueva estadificación se encuentra el realizado por Rebecka L, 2017, en el cual busco unificar la estadificación de criterios de riesgos, así como los grupos de riesgo y su supervivencia, de aquí se formó el “Children’s Hepatic tumors International Collaboration (CHIC).

El comité directivo de CHIC, que consiste en el Grupo de Estrategia Internacional para Tumores de Hígado en la Infancia, Grupo de Oncología, la Sociedad Alemana de Oncología Pediátrica y Hematología, el Grupo Japonés Grupo de estudio para tumores pediátricos de hígado): creó una base de datos internacional compartida que incluye datos completos de 1605 niños tratados en ocho ensayos multicéntricos de HP en 25 años.

Los factores de diagnóstico que se encontraron con más significancia para el pronóstico en el análisis inicial fueron: (1 el tratamiento previo. Grupo de duración de la enfermedad (PRETEXT); (2 la edad menor de 3 años, 3–7 años y 8 años o más; (3 Una concentración de fetoproteína α (AFP) de 100 ng / ml o inferior y de 101 a 1000 ng y (4 la presencia de “Factores de anotación” de PRETEXT enfermedad metastásica (M), afectación macrovascular de todo hepático venas (V) o bifurcación portal (P), tumor extrahepático contiguo (E), tumor multifocal (F) y ruptura espontánea (R). De esta variables surgieron cuatro grupos de relevancia clínica tomando a los pacientes con PRETEXT I / II, PRETEXT III, PRETEXT IV, enfermedad metastásica y una concentración de AFP de 100 ng / ml o inferior en el momento del diagnóstico.

De estos grupos se crearon árboles de estratificación de riesgo basados en la supervivencia sin complicaciones durante 5 años y en estudios clínicos, así como se definieron cuatro grupos de riesgo: muy bajo, bajo, intermedio y alto.

Justificación

La importancia del estudio del HP radica en que es un cáncer con alta supervivencia si el tratamiento es adecuado³, no obstante, en México poco se ha reportado sobre la evolución clínica de los casos y su estadística⁵; principalmente porque dicha patología es rara lo cual limita su estudio.

En el estado de Hidalgo se encuentra el Hospital Del Niño DIF el único hospital en el estado que se encuentra certificado para la atención integral de tumores sólidos y hematológicos -en pacientes pediátricos-, lo que le confiere ser un centro de concentración de esta enfermedad a nivel estatal. Por lo que es esencial monitorizar los resultados del tratamiento médico quirúrgico, para buscar las áreas de oportunidad y mejorar las esperanzas y calidad de vida de los pacientes con HP.

Se han descrito supervivencias globales hasta de 80% a 5 años en la literatura internacional³, por lo que en esta investigación se analizará cuál es la evolución clínica y quirúrgica en el tratamiento del HP en esta unidad hospitalaria y así como comparar su supervivencia con lo descrito en la literatura. Con el objetivo de sentar precedente y una directriz para futuras investigaciones que influyan directamente en la expectativa de calidad de vida y régimen terapéutico de pacientes con este tipo de cáncer.

Objetivo general

Analizar la evolución clínica y quirúrgica del paciente con HP, determinar las principales características epidemiológicas y clínicas, así como analizar su impacto en la supervivencia.

Objetivos específicos

- Analizar la edad y el género más prevalente de diagnóstico de HP en el Hospital del Niño DIF.
- Analizar las supervivencias de los pacientes con respecto a sus características clínicas iniciales.
- Determinar la frecuencia del HP en la población infantil de cáncer en el Hospital del Niño DIF
- Comparar la supervivencia global del con respecto a la edad al diagnóstico.
- Analizar la supervivencia del paciente con respecto a los niveles de alfafetoproteína al momento del diagnóstico.
- Comparar la histología tumoral con respecto a la supervivencia del paciente y tiempo libre de eventualidades.
- Analizar el tipo de intervención quirúrgica contra la supervivencia general de los pacientes.
- Analizar el tiempo entre el diagnóstico y la recaída o muerte.

Planteamiento del problema

Para observar la gravedad del HP actualmente a nivel mundial la Organización Mundial de la Salud (OMS) Menciona que el cáncer en general es una de las principales causas de mortalidad entre niños y adolescentes en todo el mundo; cada año se diagnostica cáncer a aproximadamente 300.000 niños de entre 0 y 19 años siendo esta enfermedad, la séptima causa de cáncer en los pacientes pediátricos. La OMS también insiste en que, en los países de ingresos altos, más del 80% de los niños afectados de cáncer se curan, pero en muchos países de ingresos medianos y bajos la tasa de curación es de aproximadamente el 20%. Eva Steliarova-Foucher (2017) señala que a nivel mundial el HP alcanza una incidencia mundial de 1al 3 por ciento de todos los canceres en edad pediátrica, Esto preocupa dado a que en países en vías de desarrollo la tasa de supervivencia de estima que es menor. De no valorar resultados de los tratamientos no se podrá mejorar los tratamientos.

En América el máximo exponente en cuanto estadística se encuentra el Nacional Cáncer Institute que realizo un estudio retrospectivo del año 1975 al 2016 donde se demuestra incremento en la incidencia del HP del año 1975-2017, con incidencia de 1.4 casos por millón del 2007 al 2016 con incidencia de 1.9casos por millón, así como proporciona estadística de supervivencia a 5 años por grupos; 90 % para PRETEXT I, 83 % para PRETEXT II. 73 % para PRETEXT III. 52 % para PRETEXT IV. Por lo que se puede observar que la supervivencia en países desarrollados es alta, por lo que es importante definir la situación actual del hospital en cuanto a la supervivencia y tiempo libre de eventualidades para buscar ventanas de oportunidad en caso de que nuestro desempeño sea menor.

En México, de acuerdo a la guía de práctica clínica (CENETEC) Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del HP 2016, que considera al HP como tumor raro siendo el 1% de los casos la edad pediátrica y el tumor hepático maligno más común en pacientes pediátricos, con una incidencia de 1.5 por millón de habitantes, así como el 66% de los HP se presentan en los 2 primeros años de vida. Actualmente no se cuentan con estadísticas oficiales de HP, así como control publicado oficialmente de su tratamiento y supervivencia, por lo que se puede observar, que en este rubro no sabemos a ciencia cierta la eficacia de nuestros tratamientos.

Aunque se cuentan con múltiples centros a nivel nacional para la atención de pacientes con HP, el Hospital del niño DIF Hidalgo cuenta con certificación para este tratamiento integral de estos pacientes, aunque no se cuente con todos los tratamientos actuales disponibles con trasplante hepático, Radioembolización transarterial o Quimioembolización transarterial (QETA), por lo que se buscara conocer la efectividad de nuestros tratamientos, comparando la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad de la literatura internacional. Ante esta situación se plantean las preguntas de investigación.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es la evolución clínica y quirúrgica del paciente pediátrico con HP en el Hospital del Niño DIF Hidalgo?”

Hipótesis

“La evolución clínica y quirúrgica de los pacientes con HP es inferior a la reportada a nivel nacional e internacional, debido a las limitaciones de un país en vías de desarrollo.”

Métodos

Contexto de la investigación

Teniendo en cuenta que es una enfermedad por demás rara, que en muy pocos hospitales se puede atender a cabalidad se decide realizar el siguiente escrito de investigación, comparando la experiencia del Hospital del Niño DIF Pachuca este tipo de pacientes contra lo descrito en la literatura internacional.

Criterios de inclusión

- Paciente menor de 18 años.
- Cuento con los diagnósticos de HP por biopsia, imagen y/ niveles de alfafetoproteína
- Que cuente con abordaje completo, histología, tomografía, intervención quirúrgica y alfafetoproteína al diagnóstico.
- Que se cuente con el expediente completo en la base de datos electrónica del Hospital del niño DIF Pachuca el periodo 2008 al 2017.
- Se incluirán a los pacientes que hayan tenido el tratamiento completo en el Hospital del Niño DIF Pachuca.
- Paciente debe contar con todos los datos de su enfermedad y tratamiento registrados en su expediente en el periodo 2008 al 2017

Criterios de exclusión.

- Pacientes con diagnósticos oncológicos diferentes a HP
- Incumplimiento del tratamiento completo
- Que el paciente no cuenta con todos los datos necesarios para su, diagnostico tratamiento, procedimiento quirúrgico y seguimiento.
- Se obviarán paciente que fueron diagnosticados antes o después del periodo establecido
- Que no se encuentren en la base de datos obtenida en el archivo del Hospital del Niño DIF Hidalgo, Diagnosticados con HP en el periodo 2008-2017.
- Que el paciente cuente con enfermedad oncológica previa.

Marco muestral.

Tamaño de la muestra

Se revisaron los expedientes de pacientes diagnosticados con HP en el periodo 2008-2017 en el Hospital Del Niño DIF, Hidalgo.

Muestreo

Es una muestra no probabilística por conveniencia, se seleccionaron todos los expedientes del área de oncología del Hospital del Niño DIF del estado de Hidalgo que hayan cumplido con el criterio de inclusión en el periodo 2008-2017.

Diseño de estudio

El diseño se planteó como observacional retrospectivo y analítico

Definición operacional de variables

A continuación, se muestra un tabulado que describe el grupo de variables y a su vez el tipo, escala de medición y posibles valores o codificación.

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Valores/Codificación
Edad (en meses)	Continua	Media, desviación estándar.	1-∞
Sexo	Dicotómica	Porcentaje	1-Femenino 2-Hombre
Prematuros	Dicotómica	Porcentaje	- No >37semanas de gestación - Si 37 semanas de gestacion
Peso al nacimiento	Continua	Media, desviación estándar.	1 gr - ∞
Alfa Feto Proteína Al diagnostico	Continua	Media, desviación estándar.	1- 0 -100 2- 100-∞
Histología	Discreta	Porcentaje	- HP bien diferenciado de tipo

			<p>histológico fetal (fetal puro).</p> <ul style="list-style-type: none"> - HP indiferenciado de tipo histológico de células pequeñas y tumores rabdoides hepáticos- HP Fetal - Mesénquimal -Combinado mesénquima epitelial - Teratoide
Riesgo	Dicotómica	Porcentaje	<p>Riesgo bajo</p> <p>Riesgo Alto</p>
Protocolo de Quimioterapia Prequirurgico	Discreta	Porcentaje	<ul style="list-style-type: none"> . PLADO . Carboplatino / Etoposido . ICE . PLADO PLUS
Numero de ciclos pre quirúrgicos	Continua	Media, desviación estándar.	<p>1-2</p> <p>3-6</p> <p>> 6</p>
PRETEXT	Catagórica nominal	MEDIA	<ul style="list-style-type: none"> - I - II - III - IV
Factores de anotación para PRETEXT	Catagórica nominal Estadio	Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> -V (afección venosa) -P (compromiso portal) -E (enfermedad extra Hepática) -M (Metástasis) - F (Nódulos tumorales) - N (Ganglio afectados) - R (Ruptura del tumor) - H (Hemorragia intraperitoneal) - M1 (Metástasis)
Recibió intervención	Discreta	Dicotómica	- Si

			- No
Tipo de intervención quirúrgica	Discreta		-Resección quirúrgica inicial - Resección quirúrgica tardía - Trasplante de Hígado Ortotrópico
Tiempo libre de eventos meses	Continua	Media, desviación estándar.	1 a 6 meses 6 a 12 meses > 12meses
Sobrevive	Dicotómica	Porcentaje	> 5 años < 5 años
Tiempo Del diagnóstico a la muerte	Continua	Media, desviación estándar	1 a 6 meses 6 a12 meses > 12 meses

DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

EDAD ALDIAGNOSTICCO. Variable cuantitativa, se define en meses.

GENERO. Variable cualitativa, definida como femenino y masculino

SEMANAS DE GESTACION; Variable cuantitativa, se define en semanas.

VARIABLES CLÍNICAS

TIEMPO DE EVOLUCIÓN. Variable cuantitativa, definida en meses transcurridos desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico.

ESTADO ACTUAL, condición del paciente en cuestión

Vivo sin actividad tumoral. Paciente vivo, con niveles de alfafetoproteína normales

Vivo con actividad tumoral. Paciente vivo, con niveles de alfafetoproteína elevados

Muerto sin actividad tumoral. Paciente finado, con niveles de alfafetoproteína normales, cuya causa de defunción no es complicación directa del HP

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

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

TIEMPO LIBRE DE EVENTUALIDAD; Tiempo en el que el paciente no ha presentado segunda neoplasia, recaída, fallecimiento o complicaciones reactivación del tumor.

VARIABLES DE LABORATORIO, PATOLOGÍA Y GABINETE

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

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

FAVORABLE. Tipo histológico fetal puro

DESFAVORABLE. Cualquier otro tipo histológico como embrionario o mixto.

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

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

BAAF. Biopsia por aspiración con aguja fina

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

CLASIFICACIÓN PRETEXT, clasificación pre quirúrgica de tumores hepáticos:

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

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

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

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

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

Etapa I.- T1, N0, M0

Etapa II.- T2, N0, M0

Etapa III.- T1, N1, M0

T2, N1, M0

T3, N0, M0

T3, N1, M0

Etapa IV A.- T4, cualquier N, M0

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

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

Variable cualitativa dicotómica, definida como extirpación tumoral o no. En caso positivo, se reclasificará en resección completa si los bordes de la biopsia están libres de tumor, o incompleta cuando los bordes presentan evidencia de tumor o macroscópicamente no se realiza resección completa del mismo.

QUIMIOTERAPIA. Variable cualitativa definida como la aplicación de tratamiento farmacológico antitumoral y clasificada en; Neoadyuvante: aplicada previa a resección tumoral Adyuvante: aplicada posterior a resección tumoral

Recursos.

Recursos Humanos.

Investigador: Juan Pablo Núñez

Actividad supervisor del proyecto, Oncólogo Pediatra

Número de horas por semana: indefinidas

Investigador: Abraham Morales Estrada

Actividad: investigación y recolección de datos

Número de horas por semana: indefinidas

Recursos materiales: (Plumas, Artículos electrónicos y de oficina)

El tratamiento no será otorgado por la investigación ya que la investigación es observacional

Costos y recursos

<i>Gasto de inversión</i>	
Equipo de laboratorio	\$0.00
Mobiliario y equipo de oficina	\$ 1000.00
Equipo de cómputo y periféricos	\$13,000.00
Herramientas y accesorios de laboratorio	-
Subtotal	\$13,000.00

Instrumentos de recolección

Se tuvo acceso a los expedientes clínicos electrónico de todos los pacientes en edad pediátrica que fueron diagnosticados con HP en el área de oncología del Hospital del Niño DIF Hidalgo en el periodo 2010-2017.

Análisis estadístico

Se utilizaron métodos tabla de continencia, razón de Momios chi cuadrada, comparaciones de medias (T-Test), regresión logística, así. mediante el software estadístico SPSS versión23 Programador JAVA se realizará una plataforma en formato ordinario tomando como columnas las variables mencionadas en el apartado anterior y a las filas como observaciones de los pacientes registrados.

- I) Se utilizará estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes.
- II) Se utilizaron métodos de graficas de estimación se supervivencia de Kaplan- Meier.

Aspectos éticos

Se realizó un estudio con información obtenida de expedientes clínicos. Se realizó una plataforma que no contiene información personal por la cual se logre la identificación de los sujetos registrados, por lo que se considera que no es necesario obtener cartas de autorización y compromiso para el uso de la información. La información obtenida de esta base de datos se utilizará únicamente para llevar a cabo los objetivos antes mencionados en este estudio.

La investigación clínica se llevará de acuerdo a la “Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial Recomendaciones”, para guiar a los médicos en la investigación biomédica en personas, Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 1989.

Marco teórico

Generalidades

El cáncer es la segunda causa de muerte en menores de 20 años a nivel mundial, después de los accidentes.¹ Alrededor del mundo cada año se detectan aproximadamente 160 mil nuevos casos de cáncer infantil y mueren alrededor de 90 mil niños por esta causa.² El cáncer de hígado es una neoplasia maligna RARA en niños y adolescentes y se divide en los siguientes subgrupos histológicos, principales: HP fetal (HB) y carcinoma hepatocelular, (otra histología menos común abarca; Sarcoma embrionario indiferenciado del hígado, Coriocarcinoma infantil del hígado, tumores hepáticos vasculares y Rbdomiosarcoma biliar.³ Siendo el HP el tumor hepático más prevalente en la edad pediátrica.

La primera descripción de un caso de tumor hepático, se realizó en la literatura inglesa en 1898, en la que se describe un lactante de 6 meses de edad finado, que en la autopsia se reporta un tumor grande de hígado que abarca la mitad del lóbulo derecho hepático.⁶

En 1962, el término “HP” fue introducido para este tipo de tumor por Willis, quien lo definió como “un tumor embrionario que contiene parénquima epitelial hepático”.⁶ En 1967 a través del trabajo de Ishak y Glunz, se definieron criterios morfológicos para HP y Hepatocarcinoma que se refinaron en las décadas siguientes.

La literatura internacional mantiene un intervalo de incidencia anual entre 0.8 hasta 1.7 casos por millón de niños menores de 15 años en países occidentales.⁴ El HP afecta principalmente más no exclusivo a lactantes y niños menores de 3 años, con un pico de incidencia a los 18 meses de vida. Su presentación se ha asociado a peso bajo al momento de nacer.^{1,3,6,7} medicamentos como furosemda, nutrición parenteral, terapia con oxígeno, radiación y síndromes genéticos (poliposis adenomatosa familiar y síndrome Beckwith–Wiedemann, lo que sugiere una patogénesis para los cromosomas 5 y 11 respectivamente),^{1,3,7} pero hasta el momento no existe hipótesis que explique completamente el mecanismo de expresión de este tumor.

La Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) establece que el diagnóstico, se puede realizar con; niveles altos de Alfa feto proteína, Trombocitosis mayor a 500 mil cel/mm³ y una masa tumoral dependiente de hígado con una probabilidad diagnóstica del 90%.⁷

En países desarrollados 3 de cada 4 niños sobreviven al menos 5 años después de iniciar su tratamiento, presentando en múltiples revisiones una supervivencia libre de eventos del 66% a 5 años y de supervivencia a 5 años del 75%.⁸

Biología

El HP (HB) es un tumor embrionario, originario del precursor celular del hepatocito presentando una combinación de patrones histológicos.⁹ A diferencia del carcinoma hepatocelular en adultos (CHC), la HB se desarrolla en ausencia de enfermedad hepática. Estudios anteriores han revelado una escasez de alteraciones genéticas en estos tumores en general. Más bien, estos tumores tienen un genoma relativamente estable¹⁰ Más del 80% de los tumores dieron positivo para mutaciones y deleciones de *CTNNB1*, en el mismo estudio se observa que los pacientes más jóvenes tienen más probabilidades de tener tumores con menos mutaciones somáticas.¹¹ La mayoría de las lesiones encontradas hasta en el 80% de los pacientes con HP son deleciones intersticiales o mutaciones puntuales sin sentido en el exón 3, lo que da como resultado una proteína β -catenina que no se puede degradar¹⁰ Sin embargo, aún no se han determinado las aplicaciones clínicas del papel implícito de la ruta WNT en HP.

Epidemiología

El HP es una neoplasia maligna del hígado con una incidencia anual bastante constante de 1.2-1.5 casos por millón de niños menores de 15 años en los países occidentales.¹² Ocupa el 7^a lugar en los cánceres en la población pediátrica. Después del neuroblastoma y el nefroblastoma, los tumores epiteliales primarios del hígado son la tercera neoplasia intrabdominal más común en los niños. Las mayores incidencias de casos de HP se presentan en países en vías de desarrollo y en los primeros años de vida, así como se ha observado un incremento en la frecuencia de esta enfermedad en los últimos 20 años^{3,13} asociado al aumento en la supervivencia de los pacientes prematuros extremos y de bajo peso al nacer (menor a 1kg).^{1,3,14.}

Estados Unidos

En los Estados Unidos, la incidencia de HP es de aproximadamente 1.9 casos por millón de personas menores de 20 años. La incidencia varía significativamente la edad teniendo su pico más alto en menores de un año (14.5 por millón de población menor a un año), en el grupo de entre 1 y 4 años la incidencia es de 6.4 por millón de entre 1 y 4 años, en el grupo de 5 a 9 años la incidencia es de 0.5.¹⁵ El HP se desarrolla en igual frecuencia en niños como en niñas (el estudio retrospectivo de 1975-2016 no encontró diferencias significativas)⁵

La tasa de HP parece haberse duplicado desde el periodo del 75 al 83 de 0.8 a 1.6 casos por millón del 2002 al 2009 en pacientes pediátricos. La tasa es de 10.5 por cada millón de habitantes menores de un año y de 5.2 por millón en tres 1 y 4 años, teniendo un incremento en los reportes de esta patología entre el año 1992 y 2004, un crecimiento mucho más rápido que cualquier otro cáncer pediátrico.⁹

México

De acuerdo a la guía de práctica clínica de HP del 2016, se considera una enfermedad rara, dado a que representa el 1% del cáncer en la edad pediátrica, siendo el HP el tumor hepático más común en la niñez, representando dos terceras partes de los tumores malignos en el hígado, con una incidencia de 1.5 casos por millón de habitantes.¹ El 66% de los tumores ocurre en los primeros 2 años de vida.¹⁴ Dado a la rareza del padecimiento no se cuenta con estadísticas propias del país, pero se estima que la incidencia sea similar a la reportada en países industrializados.

Latino América

En Latinoamérica su incidencia ha aumentado hasta un 2,7% por año ¹⁶, y este fenómeno puede estar relacionado con una mejor supervivencia de los bebés prematuros, ya que el bajo peso al nacer se ha asociado con la HB¹³. El HB ocupan el séptimo lugar en frecuencia en la edad pediátrica, constituye del 0.8 al 2% de los tumores primarios malignos.⁷ Este padecimiento afecta principalmente a lactantes y niños pequeños de entre 6 meses y 3 años, con un pico a los 18 meses⁷

Factores de riesgo;

Se han asociado síndromes genéticos que aumentan la prevalencia y el riesgo a presentar HP, entre los que se encuentran Síndrome de Aicardi Síndrome de Beckwith-Wiedemann Poliposis adenomatosa familiar, Glucogenosis I-IV, Lactantes de peso bajo al nacer, Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel, Trisomía 18 (Trisomía 18: Microcefalia y micrognatia, puños cerrados con dedos superpuestos y retraso del desarrollo. La mayoría de los pacientes (>90 %) mueren durante el primer año de vida.), otras trisomías.³

Síndrome de Aicardi

El síndrome de Aicardi es una afección relacionada con el cromosoma X exclusivamente en mujeres, lo que lleva a la hipótesis de que un gen mutado en el cromosoma X es letal en los varones. Se caracteriza clásicamente como agenesia del cuerpo calloso, laguna coriorretiniana y espasmos infantiles, con una facies característica. Confiere riesgo aumentado para presencia de hepatoblastoma superior al de la población general, así como se observan defectos adicionales en el encéfalo y el ojo, así como defectos costo-vertebrales.³

Síndrome de Beckwith-Wiedemann y hemihiperplasia

La causa más común del síndrome de Beckwith-Wiedemann son cambios epigenéticos de forma esporádica. También se han asociado mutaciones genéticas y familiares. Cualquiera de estos mecanismos se relaciona con un aumento de la incidencia de tumores embrionarios, como el tumor de Wilms y el HP.

El riesgo de HP también aumenta en pacientes con *hemihiperplasia*, antes conocida como *hemihipertrofia*, una afección que produce asimetría entre el lado derecho e izquierdo del cuerpo cuando una parte del cuerpo crece más rápido que lo normal. La incidencia del HP aumenta entre 10 y 100 veces en niños con el síndrome de Beckwith- Wiedemann.³

En cuenta a la fisiopatología se ha encontrado la expresión de ambos alelos de *IGFR2* y el consiguiente aumento de la expresión del factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF-2) los cuales se consideraron factores condicionantes de la macrosomía y la formación de tumores embrionarios en pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann.³

Poliposis adenomatosa familiar

Hay una relación entre el HP y la poliposis adenomatosa familiar (PAF); el riesgo de HP aumenta 8 veces en los niños de familias portadoras del gen *APC*. Sin embargo, se notificó que el HP se presenta en menos de 1 % de los miembros de familias portadoras de PAF; por lo tanto, resulta polémico el uso de exámenes de detección del HP con ultrasonografía y concentraciones de AFP en estas familias. Sin embargo, en un estudio de 50 niños atendidos de manera consecutiva por un posible HP esporádico, se notificó que 5 niños (10 %) tenían mutaciones de la línea germinal en *APC*.³

Estatificación

Actualmente, los esquemas de estratificación de los cuatro grupos líderes para el estudio de los tumores hepáticos son; Children's Oncology Group (COG), SIOPEL, Sociedad Alemana de Oncología y Hematología Pediátrica (GPOH) y Grupo de Estudio Japonés para Tumores Hepáticos Pediátricos (JPLT), estos organismos inicialmente utilizaban diferentes criterios tanto quirúrgicos como anatómicos, en la actualidad se llegó a un consenso y utilizan el sistema PRETEXT, POSTEXT, histología, presencia de enfermedad metastásica y niveles de AFP al diagnóstico⁴

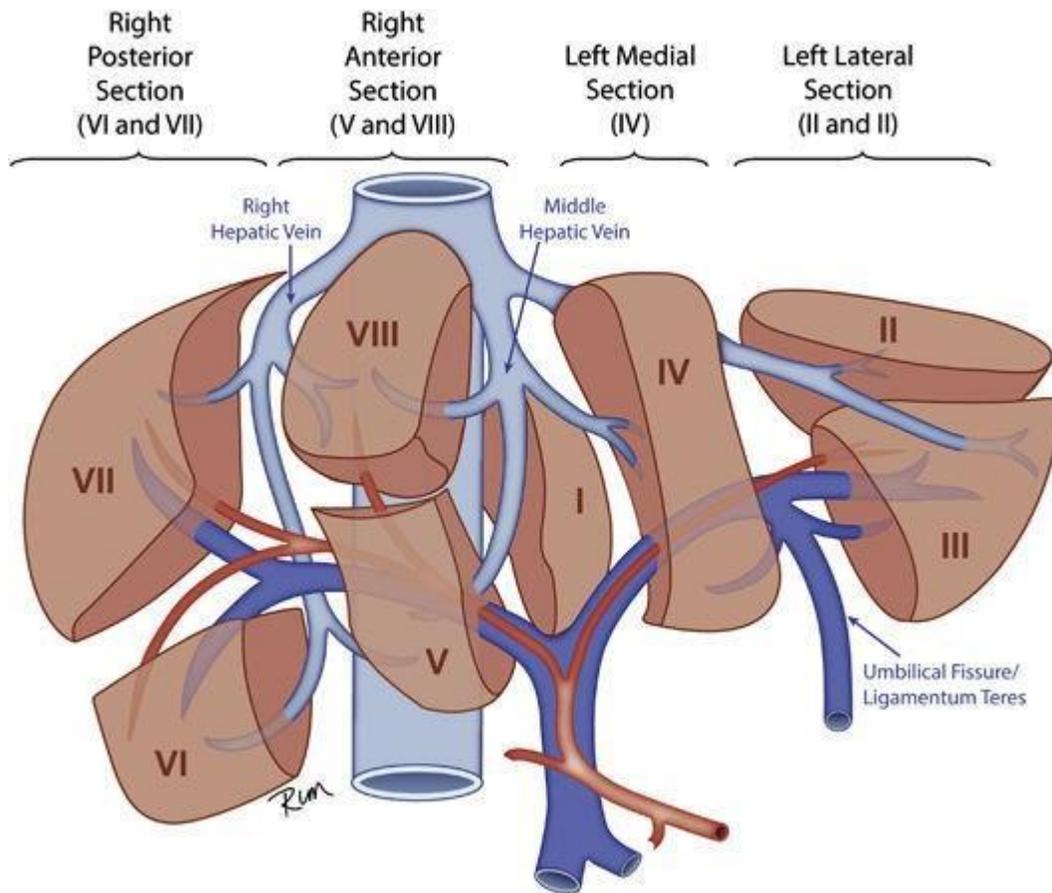


Figura 1. PRETEXT es diferente de la división anatómica del hígado en 8 segmentos de Couinaud (I–VIII). En PRETEXT se definen 4 secciones. La vena hepática derecha, la vena hepática media y la fisura umbilical marcan los límites de cada una de estas secciones. Reproducción autorizada por Copyright Clearance Center: Springer Nature, Modern Pathology, Towards. an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium, Dolores López-Terrada, Rita Alaggio, Maria T de Dávila, et al.,

Estratificación PRETEXT

La clasificación hace referencia a la definición de grupos de riesgo para HP basada en la posición anatómica de la lesión tumoral, se define inicialmente en el estudio SIOPEL1 y revisado por SIOPEL-3. Puede también definir el riesgo de los pacientes y por ende el tratamiento a seguir, así como también es pronóstico.

PRETEXT se basa en la estructura anatómica de Couinaud de ocho segmentos del hígado mediante el uso de imágenes transversales. (Figura 1) El sistema PRETEXT divide el hígado en cuatro partes llamadas secciones y divide dependiendo de la zona afectada por el tumor o los tumores. El lóbulo izquierdo del hígado se compone de una sección lateral (segmentos de Couinaud I, II y III) y una sección medial (segmento IV), mientras que el lóbulo derecho se compone de una sección anterior (segmentos V y VIII) y una sección posterior (segmentos VI y VII)³

Se definen 4 grupos:

- I. Compromiso de 1 sola sección; 3 secciones adyacentes sin tumor.
- II. Compromiso de 1 o 2 secciones; 2 secciones adyacentes sin tumor.
- III. Compromiso de 2 o 3 secciones; 1 sección adyacente sin tumor.
- IV. Compromiso de 4 secciones.

Factores de anotación

Dentro el estudio SIOPEL- 1 y SIOPEL- 3 se describen los factores de anotación, que identifican el grado de compromiso tumoral de los vasos principales y su efecto en el flujo venoso de entrada y salida,

(V) Compromiso venoso: compromiso vascular de la vena cava retro hepática o compromiso de las tres venas hepáticas principales (derecha, media e izquierda).

- V0 Tumor a menos de 1 cm del vaso.
- V1 Tumor que toca el vaso.
- V2 Tumor que comprime o distorsiona el vaso.
- V3 Crecimiento tumoral infiltrante, atrapamiento vascular o trombo.

(P) Hace referencia al grado de compromiso Portal: compromiso vascular de la vena porta o ambas ramas portales derecha e izquierda.

- P0 Tumor a menos de 1 cm del vaso.
- P1 Tumor que toca el vaso.
- P2 Tumor que comprime o distorsiona el vaso.
- P3 Crecimiento tumoral infiltrante, atrapamiento vascular o trombo.

(E). Compromiso extrahepático de una estructura contigua, como el diafragma, la pared abdominal, el estómago, el colon, etc.

- E1 Diseminación directa del tumor a órganos adyacentes o el diafragma.
- E2 Nódulos peritoneales (añadir el sufijo “a” a la E si hay ascitis tumoral).

(M). Enfermedad metastásica a distancia (por lo general, pulmonar; en ocasiones, ósea o encefálica).

- (F). Nódulos tumorales multifocales.
- F1 Dos o más tumores aislados (multifocales).

(N). Es un factor dicotómico que hace referencia al Compromiso de ganglio linfático.

N1 Metástasis solo en el ganglio linfático abdominal.

N2 Metástasis en el ganglio linfático extrabdominal (con ganglios linfáticos abdominales o sin estos).

(R) Ruptura del tumor.

R 0. No hay ruptura del tumor en cavidad.

R1 Hay evidencia de ruptura del tumor

(H). Imágenes o hallazgos clínicos de hemorragia intraperitoneal.

(M) Metástasis extra hepáticas.

M1 Cualquier metástasis diferente de E o N.

Pronostico de los grupos PRETTEX

La Childhood Hepatic tumor International Collaboration (CHIC) analizó la supervivencia en una base de datos colaborativa de 1605 pacientes con HP tratados en 8 ensayos clínicos multicéntricos en los que se usó revisión central de todas las imágenes tumorales y las características histológicas.

La supervivencia a 5 años, con independencia de los factores de anotación, fue la siguiente:

90 % para PRETEXT I.

83 % para PRETEXT II.

73 % para PRETEXT III.

52 % para PRETEXT IV.

Cuando se examinó cada factor de anotación por separado, sin tener en cuenta el grupo PRETEXT u otros factores de anotación de cada paciente, las tasas de supervivencia general (SG) a 5 años fueron las siguientes:

51 % para V (compromiso de las 3 venas hepáticas o de la vena cava inferior).

49 % para P (compromiso de las ramas portales derecha e izquierda).

53 % para E (tumor extrahepático contiguo).

52 % para F (multifocal).

51 % para R (ruptura del tumor).

41 % para M (metástasis a distancia).

Estudios de SIOPEL

Lecciones aprendidas de los sucesivos estudios de SIOPEL SIOPEL-1 fue el primer estudio prospectivo internacional que utilizó el concepto de quimioterapia neoadyuvante y cirugía retrasada realizada entre 1990 y 1994, En los que se obtuvo la supervivencia libre de eventos (SSE) a 5 años en general fue del 66% (intervalo de confianza [IC] 59-74%) y la supervivencia general a los 5 años (SG) fue del 75% (IC 68 a 82%).^(2,15) En esta edición del estudio de alentaba la resección tardía posterior a la quimioterapia de neoadyuvancia ya que parecía mucho menos arriesgado que la cirugía “inicial” porque la contracción del tumor lograda con la quimioterapia preoperatoria requirió resecciones más pequeñas. También el estudio mostro la presencia de 2 grupos de riesgo, Hubo pacientes con tumores resecables y sin metástasis evidentes (designados como pacientes de “riesgo estándar”) y pacientes con tumores no resecables (los cuatro sectores involucrados) y / o tumor extrahepático, usualmente metástasis pulmonares o proteína alfa-feto baja (designada como los pacientes de “alto riesgo”⁶

En el SIOPEL-2 (piloto) y SIOPEL-3, mostraron que la estratificación del riesgo estándar, que se define como un tumor limitado al hígado, que involucra a los tres sectores más las hepáticas (PRETEXT I-III) y AFP > 100ng/ml, se trató con el cisplatino en monoterapia, resultando menos tóxico.^{1,3,10} La estratificación de alto riesgo, que se define como un tumor que compromete los cuatro sectores del hígado (PRETEXT-IV) o invasión vascular (V/P+) o enfermedad extrahepático (E+/H+) o AFP.^{5,6} En estos estudios se incentivaba la intervención quirúrgica tardía haciendo énfasis en el trasplante hepático, así como se hizo más común los ciclos de quimioterapia basados en cisplatino como piedra angular del manejo.

En el estudio SIOPEL-4, el régimen utilizado en este estudio tuvo como objetivo intensificar aún más la quimioterapia en niños con HB de alto riesgo mediante la adopción de una dosis semanal de cisplatino, en combinación con una dosis doxorubicina mensual más la cirugía radical retrasada.^{6,7} El análisis final del ensayo incluyó 62 pacientes elegibles (39 pacientes con metástasis pulmonar).

Sesenta pacientes evaluables tuvieron una respuesta parcial a la quimioterapia preoperatoria (IC 95%). La resección completa de todas las lesiones tumorales se logró en 53 pacientes (85%), incluyendo trasplantes 16 (26%) del hígado. Al final del tratamiento, 79 pacientes estaban en remisión completa (IC 95%). Con un promedio de seguimiento de 52 meses y la supervivencia a 3 años fue del 83% (Rango 73-93%). En el estudio SIOPEL- 4 la introducción de Cisplatin / doxorubicina mejoraron la respetabilidad completa de los tumores de alto riesgo.

Manejo

La evidencia de que la HB es un tumor quimio sensible comenzó a acumularse a principios de la década de 1970 cuando se observaron las combinaciones de ciclofosfamida, vincristina, 5-fluorouracilo y actinomicina-D. Posteriormente en la década de 1980 se inicia la introducción de cisplatino y doxorubicina aumentando la supervivencia de los paciente y manteniéndose hasta el momento el cisplatino como pilar de los regímenes quimioterapéuticos.⁶ La quimioterapia puede reducir el volumen del tumor, haciendo que el tumor sea resecable y puede llevar a la desaparición completa de las metástasis pulmonares. La tasa de respuesta del tumor a los regímenes actuales de quimioterapia que contienen cisplatino varía de 70% a 90% según las diferentes series.¹⁷

Venkatramani y cols. presentaron una serie de 20 casos retrospectivos de pacientes con HP atendidos en el Hospital del Niño en Los Ángeles (Children's Hospital Los Angeles) de 1991 a 2008. Sobresale que 17 de sus pacientes tuvieron involucro de la vena portal (P1 o P2) al momento del diagnóstico y 11 de ellos disminuyeron su grado (P0 o P1) posterior a la quimioterapia, 16 niños tuvieron afección de las venas hepáticas al diagnóstico (V1, V2 o V3), y 8 de ellos, después de tres a cuatro ciclos de quimioterapia fue posible disminuir su grado. En suma, el número de tumores considerados como irresecables al momento del diagnóstico disminuyó de 20 a 4 después de tres o cuatro ciclos de 15 quimioterapia¹⁸

Manejo quirúrgico

El manejo quirúrgico se elige de acuerdo a la clasificación PRETEXT y la zona afectada. Las guías quirúrgicas de la COG recomiendan la resección del tumor que en el momento se encuentran con un PRETEXT 1 y 2, así como que tengan un margen radiográfico de más de 1 cm de la vena cava y de las venas portales.³

Así también en hasta el 75% de los casos las Guías quirúrgicas de la COG recomiendan una biopsia sin intento de resección del tumor en pacientes con PRETEXT 2 (con factores de anotación o positivos) y en PRETEXT 3 y 4. Posteriormente se pueden seguir tres opciones dependiendo las condiciones del paciente:

- 1) Se puede iniciar quimioterapia seguida de revaloración de la resección quirúrgica y resección quirúrgica completa.
- 2) Iniciar quimioterapia seguida de revaloración resección quirúrgica y/o trasplante hepático ortópico. Siendo como opción el primer procedimiento quirúrgico el trasplante hepático en caso seleccionados.
- 3) Realizar quimioembolización transarterial antes del abordaje quirúrgico definitivo.^{3,19}

Pronóstico

El pronóstico varía según el subtipo histológico y su clasificación inicial, así como se ha observado un peor pronóstico para los pacientes con niveles bajos de alfafetoproteína al momento del diagnóstico.²¹ En los pacientes con histología fetal bien definida (4 % de los HPs) PRETEXT 1 y 2 la supervivencia es del 100% con o sin quimioterapia. La histología fetal no bien diferenciada y los HPs no diferenciados de células no pequeñas cuentan con tasa de supervivencia de 90% a los 4 años con quimioterapia adyuvante.²⁰ Pero si se identifican elementos indiferenciados de células pequeñas, la supervivencia baja a 40-70% a 3 años.²² En pacientes con PRETEXT 3 y 4 así como pacientes de alto riesgo la supervivencia general a 3 años fue del 76% al 83% .³ Hasta un 75 % de los pacientes con tumores irresecables al diagnóstico, pueden hacerse resecables con quimioterapia preoperatoria a base de Cisplatino.^{3,20}

Complicaciones post quirúrgicas

En un estudio realizado en los países bajos se encontró que las principales complicaciones eran: Hemorragias que requieren transfusión (45%) Complicaciones biliares (12%) y necesidad de segunda o más intervenciones en el 8%, Pero se llega a la conclusión que, aunque las complicaciones son relativamente frecuentes estas no determinan estadísticamente la supervivencia del paciente.²¹

Propuesta de solución

“Analizar las condiciones clínicas con las que cuentan nuestra población, analizar las principales causas de muerte de nuestros pacientes y buscar soluciones probadas para los problemas encontrados, Es importante analizar los grupos de riesgo y los factores principales que llevan a su fallecimiento”

Resultados

El número total de casos atendidos con diagnóstico de cáncer en el Hospital del niño DIF desde enero del 2008 al 2017 se atendieron 657 casos de cáncer infantil, de los cuales 17 casos corresponden HP, constituyendo el 2.58% de las neoplasias observadas en esta revisión, y ocupando en la lista el número 8 en frecuencia. Se describe en la tabla 1 la distribución de casos por patología.

Diagnósticos de cáncer	Lugar	Casos	Porcentaje
Leucemias, enfermedades mieloproliferativas, y enfermedades mielodisplásicas.	1	354	60.87%
Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales	2	79	12.02%
Neoplasias del Sistema Nerviosos Central e intracraneales e intraespinales misceláneas	3	59	8.98%
Tumores de células germinales, tumores trofoblásticos, y neoplasias de gónadas	4	43	6.54%
Tumores óseos malignos	5	37	5.63%
Sarcomas de tejidos blandos y otros extraóseos	6	27	4.10%
Tumores renales	7	25	3.80%
Tumores hepáticos (HP)	8	17	2.58%
Neuroblastoma y otros tumores de células nerviosas periféricas	9	9	1.36%
Retinoblastoma	10	6	0.91%
Otras neoplasias malignas y neoplasias malignas no especificadas	11	1	0.15%
Otras neoplasias epiteliales malignas y melanomas malignos	12	0	0%
Total:		657	100%

Tabla 1 Estadística de Coordinación de Gastos Catastróficos Hospital del Niño DIF, Casos de cáncer infantil 2008 al 2017.

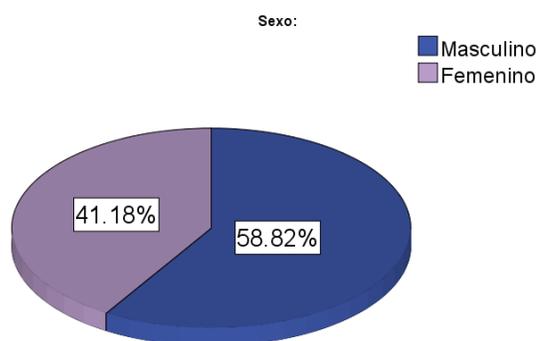
Para realizar el análisis por tipo de tumor se presentan los datos de acuerdo con las categorías definidas por la International Classification of Childhood Cancer, Third Edition (ICCC-3). Que es la clasificación que utiliza el Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia México.

En cuanto a tumores sólidos (223 casos), el HP abarca el 7.1%, ocupando el 7 lugar. El porcentaje de tumores sólidos por patología se muestra en la tabla 2.

Numero	Diagnostico	Total	Porcentaje
1	Tumores del sistema nervioso central	59	26.45%
2	Gonadales	38	17.04%
3	Sarcoma de partes blandas	27	12.10%
4	Tumor de Wilms	25	11.21%
5	Osteosarcoma	22	9.86%
6	HP	17	7.17%
7	Sarcoma de Ewing	15	6.72%
8	Neuroblastoma	8	4.03%
9	Retinoblastoma	6	2.69%
	Total	223	100%

Tabla 2 Estadísticas de Hematología , Elaboración propia. Tabla de incidencia estadística de tumores sólidos en el Hospital del Niño DIF Pachuca, 2008-2017

Se identificaron 17 pacientes con el diagnostico de HP en el período comprendido entre enero del año 2008 a enero del año 2018. 41.2% (n=7) fueron del sexo femenino, 58.8% (n = 10) del sexo masculino. Se observó una mayor frecuencia en varones con una proporción Hombre: Mujer de **1.42: 1** (Grafica 1)



Grafica 1 Fuente, Elaboración propia, Distribución por género de los paciente con Hepatoblastoma .

La edad mínima al diagnóstico encontrada fue de 6 meses, máxima de 127 meses con una mediana de 18 meses (Tabla 3). En menores de 1 año se encontraron 2 casos (11.7%), entre el año y 2 años, con 7 casos (41.3%) entre 2 y 4 años, con 4 casos (23.5%), en mayores de 4 años se encontraron 4 casos (23.5%)

Meses de edad al Diagnostico

N	Válido	17
Media		34.59
Mediana		18.00
Desviación estándar		33.317
Rango		121
Mínimo		6
Máximo		127

Tabla 3 Fuente elaboración propia, Edad al diagnóstico. Tabla comparativa de las edades al momento del diagnóstico.

Se analizó en el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de HP. Se encontró una mediana de 30 días, con un mínimo de días de 4 y un máximo de 180 días, Se agrupo en periodos de 25 días encontrado en la mayoría de los casos (11 casos). Solo un caso se diagnosticó fuera de las 2 desviaciones estándar, con más de 180 días. (ilustración 2)

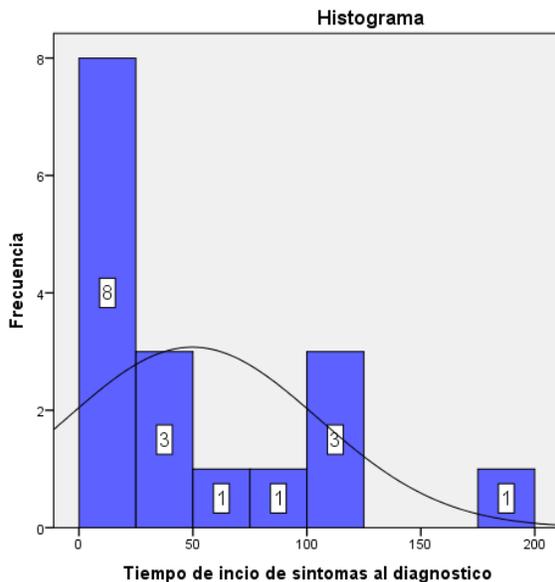


Ilustración 2 Elaboración propia, Fuente hoja de recolección. Histograma del tiempo de aparición de los síntomas.

En nuestra población el síntoma inicial más predominante fue el crecimiento abdominal como único signo (9 casos), seguido de crecimiento abdominal más otros síntomas, con 4 casos, en tercer lugar signos inespecíficos (Síndrome anémico, Astenia, adinamia, Hiperoxia) con 2 casos, y la pérdida de peso o dolor abdominal se encontró solo en un caso. (Ilustración 3).

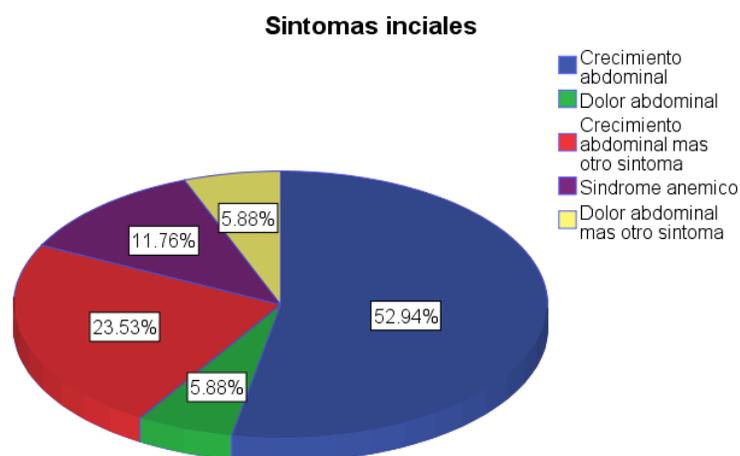


Ilustración 3 Elaboración propia, fuente hoja de recolección de datos. Gráfica de incidencia de primer síntoma previo al diagnóstico.

Para el protocolo de diagnóstico ante sospecha de HP se tomó en el 100% (n=17) una tomografía computarizada como parte de la evaluación diagnóstica y como manejo preoperatorio, La determinación inicial de alfafetoproteína y fracción beta de la Hormona gonadotropina coriónica humana se tomó en el 100% (n= 17) de los casos.

Se analizaron los niveles de alfafetoproteína al diagnóstico, encontrando que el 100 % de los casos presentaron como valor mínimo 238 ng/ml y como máximo 1,464,416 ng/ml, superior al límite mínimo establecido (100 ng/ml), encontrando. Se tomaron niveles de fracción B de hormona gonadotropina coriónica humana encontrándose elevada en solo un paciente de 17 asociada a un estadio IV de PRETEXT. El resto de pacientes presentaron valores negativos. (ilustración 4)

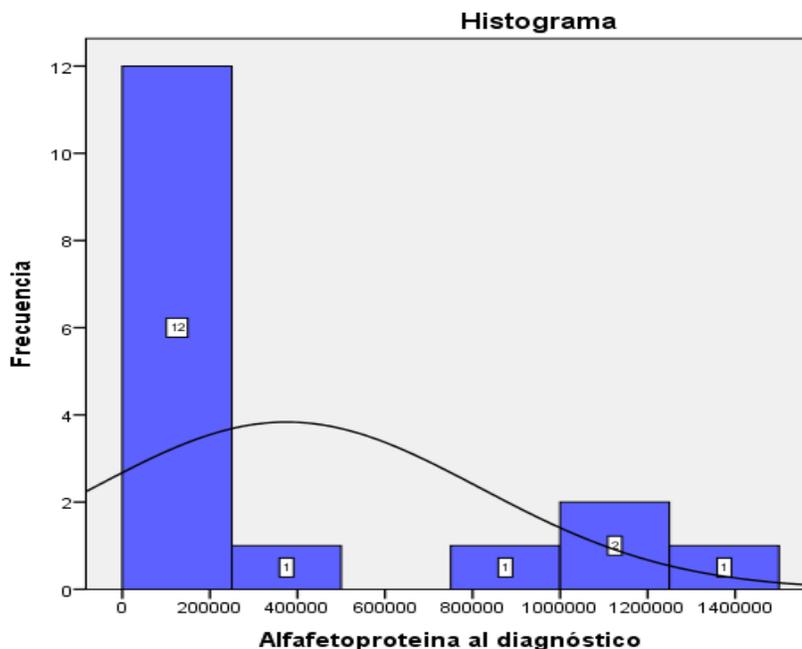


Ilustración 4, Fuente elaboración propia, Hoja de recolección, Niveles de Alfafetoproteina al diagnóstico .

En el 100% de los casos sospechosos de HP se encontró elevado los niveles de alfafetoproteina por arriba de 100 ng/ml que es el valor de corte establecido por el National Cáncer Institute de Estados Unidos. observaron 4 grupos de 0 a 100 ng/ml (Que es el valor normal esperado para pacientes sanos) de 101 a 1, 000 ng/ml (Valores bajos significativos y que en pacientes menores de un mes pudieran ser considerados normales), tercer grupo de 1,001 a 10,000 ng/ml (1 logaritmo de diferencia con Grupo previo), un cuarto grupo de 10,001 a 100,000 ng/ml (valores altos, que cuentan con diferencia de 1 logaritmo con el grupo previo) y un 5° grupo en mayores de 100,001 ng/ml. No se encontraron pacientes con diagnóstico de HP sin elevación de AFP, en el segundo grupo se encontró 3 casos, En el tercer grupo 0 casos, En el 4° grupo se encontraron 6 casos, en el 5° grupo se encontraron la mayoría de los pacientes con 8 casos.

Se realizó comparativa de niveles de alfafetoproteina con el PRETEXT al momento del diagnóstico encontrado en el grupo PRETEXT I: 1 caso en grupo 2, PRETEXT II: 2 casos en grupo 4 y 1 en grupo 5, PRETEXT III: 2 casos en grupo 2, 3 casos en grupo 4 y 5 casos en grupo 5. PRETEXT IV, 1 caso en grupo 4 y 2 casos en grupo 5. Los valores se encuentran en la Figura 5.

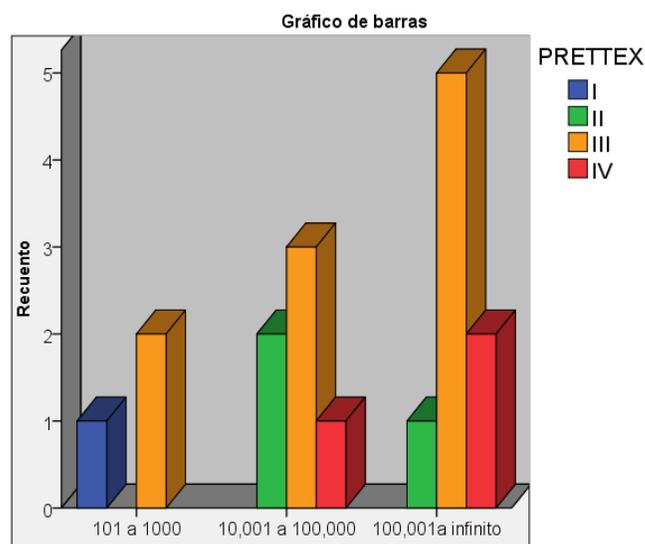


Ilustración 5 Elaboración propia, Fuente Hoja de recolección de datos. Graficas de la distribución de casos de acuerdo al PRETEXT y sus niveles de Alfafetoproteina (AFP)

Del total de pacientes estudiados se registró el peso al nacimiento, Encontrando que solo 1 paciente se encontró con peso menor a 1500gr (5.9%), el 94.1% de los pacientes supero el 1.5 kg al momento de nacer. Se encontró que el percentil 50 en paciente con peso de 2.900 kg al momento del nacimiento. Percentiles 25 correspondió a un peso de 2450.gr la percentil 50 correspondió a un peso al nacimiento de 2900 gr y la percentil 75 a un peso de 3450 gr (Ilustración 6)

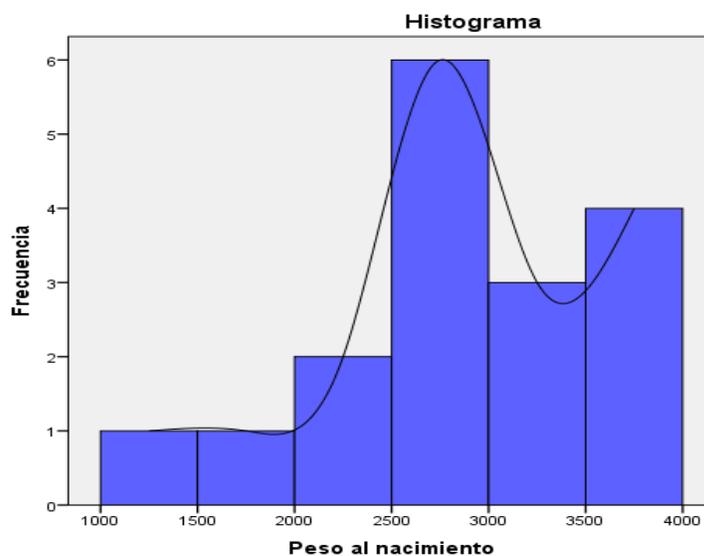


Ilustración 6 Fuente elaboración propia, Fuente Hoja de recolección de datos. Histograma de distribución de pacientes diagnosticados HP con respecto al peso al nacer.

Se evaluó la edad gestacional al momento de nacer de todos los casos, con lo que se observó que el 11.8% (N:2) de los pacientes fueron prematuro con edad gestacional menor a las 37 Semanas de gestación sin encontrar paciente pos-termino. (Ilustración 7).

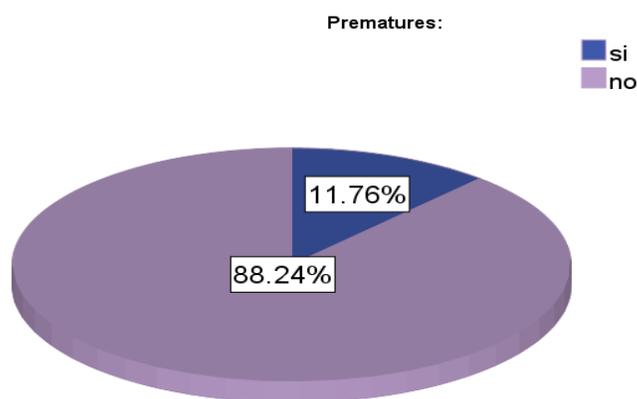


Ilustración 7 Elaboración propia Fuente Hojas de recolección de datos. Distribución de pacientes diagnosticados con HP y si fueron prematuros o no

De los 17 pacientes, todos se estadificaron de acuerdo a la clasificación pre quirúrgica PRETEXT encontrando un paciente con PRETEXT 1(5.9%) Se encontraron 3 pacientes PRETEXT 2 (17.6%). 10 pacientes con PRETEXT 3(58.8%) y 3 pacientes PRETEXT 4 (17.6%) de los cuales el grupo más numeroso fue el de PRETEXT III (Tabla 4)

		PRETEXT		
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	I	1	5.9	5.9
	II	3	17.6	23.5
	III	10	58.8	82.4
	IV	3	17.6	100.0
	Total	17	100.0	

Tabla 4 Elaboración propia Fuente Hojas de recolección de datos. Tabla de distribución de pacientes de acuerdo a la clasificación pre quirúrgica tipo PRETEXT

De los 17 pacientes evaluados, se buscaron los factores de anotación positivos reportados en nota de valoración de cirugía oncológica y en los hallazgos pre quirúrgicos, encontrando: (pacientes sin factores de anotación positivos (47.1%), siendo de mayor frecuencia la ruptura de tumor con 6 casos (35.3%) así como un caso con metástasis a distancia (5.9%) un caso con compromiso al sistema venoso portal a 3 venas (5.9%) así como un paciente con compromiso arterial de rama derecha (5.9%). (tabla 9)

Factores de anotación		
Factores de anotación	Frecuencia	Porcentaje
Compromiso de las 3 venas hepáticas o de la vena cava inferior	1	5.9
Compromiso de las ramas portales derecha e izquierda	1	5.9
Ruptura del tumor	6	35.3
Metástasis a distancia	1	5.9
Factores de anotación negativos	8	47.1
Total	17	100.0

Tabla 5 Elaboración propia Fuente Hojas de recolección de datos. Tabla de pacientes con Factores de anotación.

Se comparó la supervivencia general de los pacientes con factores de anotación positivos independientemente de su clasificación PRETEXT. Se observó la presencia de 8 pacientes sin factores de anotación con fallecimiento de 1 caso (12.5%) con supervivencia de 7 casos (87.5%)

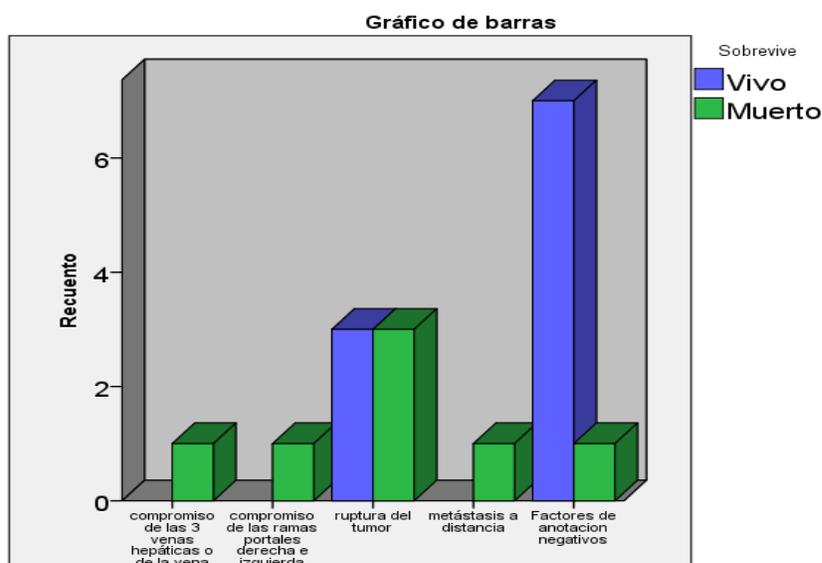


Ilustración 6 Fuente elaboración propia, Fuente Hoja de recolección de datos. Graficas de sobrevida con respecto a los factores de anotación positivos y negativos.

De los 17 paciente evaluados, se encontraron 3 pacientes (17.4%) con histología favorable (Puramente fetal) el resto se obtuvieron resultados de histología con patrones mixtos y epiteliales.

De los 17 pacientes incluidos en el estudio, 15 requirieron manejo quirúrgico, de estos 1 pacientes femeninos de 3 años y medio de edad que ingresó con abdomen agudo un PRETEXT IV requiriendo hospitalización y manejo médico ya que no era candidato a tratamiento quirúrgico, falleció tras 3 ciclos FC5RD por neutropenia, Choque séptico y Neumonía. Los siguientes pacientes no pudo ser intervenida quirúrgicamente, fue la paciente femenina de 10 años de edad, diagnosticada por biopsia y alfafetoproteína con HP PRETEXT 3 con metástasis pulmonares (sospechada por derrame pleural hemática, sin metástasis visibles en tomografía) Paciente por inestabilidad hemodinámica falleció posterior al 1er ciclo de PLADO mas acromicina.

De los pacientes incluidos en el estudio se encontró que, hasta agosto del 2019 solamente 10 pacientes se encontraron con vida, 58.8% así como 7 paciente fallecidos, por múltiples causas, De estos 2 paciente fallecieron por complicaciones quirúrgicas durante la lobectomía, ambos con un PRETEXT III. 4 Pacientes presentaron complicaciones posteriores al tratamiento quirúrgico y tratamiento de adulancia con neutropenia y choque séptico, De estos un paciente presento progresión de la enfermedad en zona de resección, secundario a falta de seguimiento sin quimioterapia de adulancia por 3 meses, regresando a control con incremento de la alfafetoproteína.

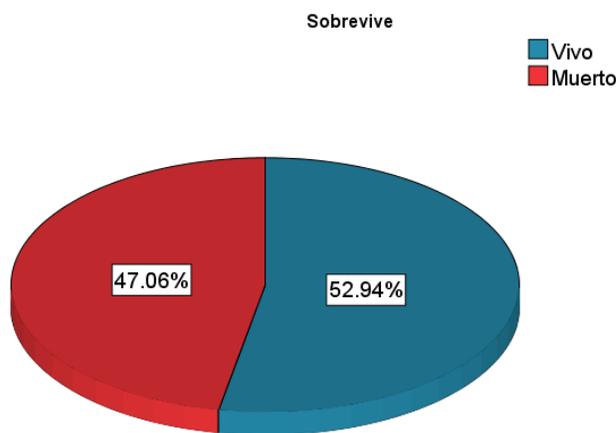


Ilustración 8 Elaboración propia Fuente Hojas de recolección de datos. Grafica de sobrevida general .

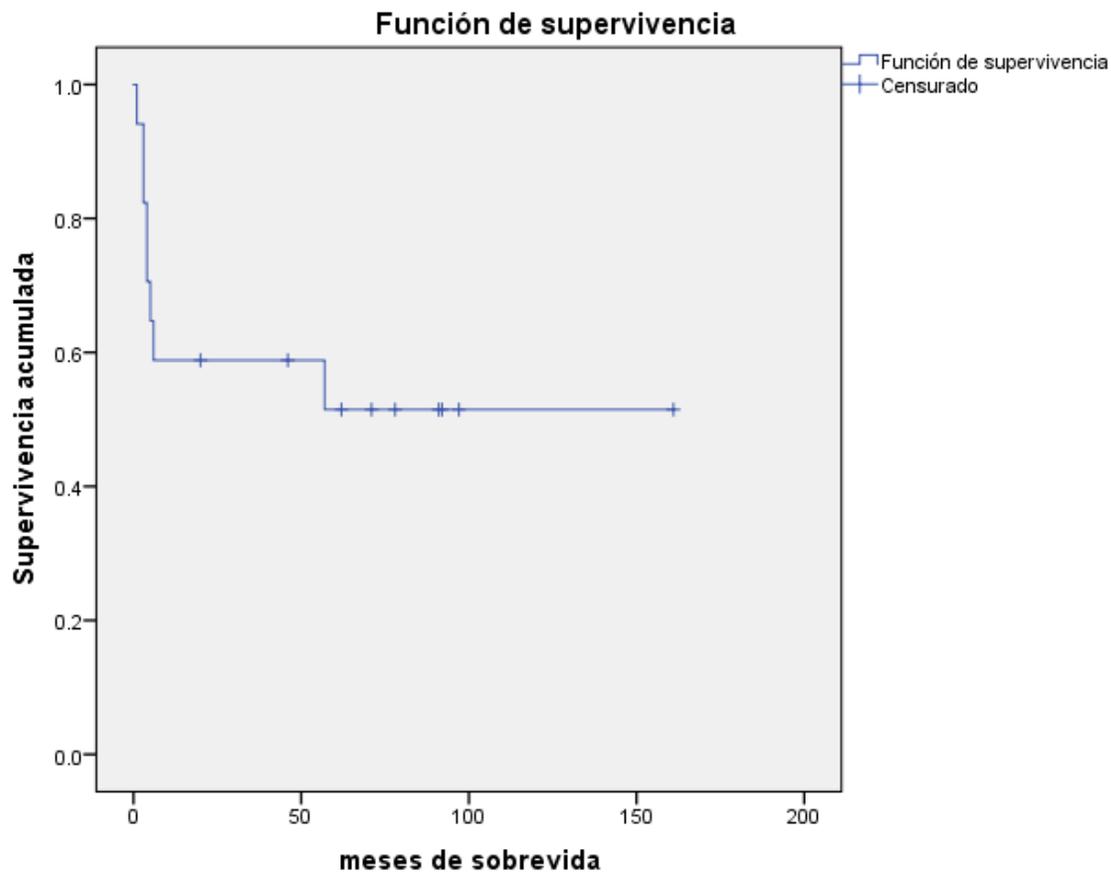


Ilustración 9 elaboración propia, Fuente hoja de recolección . Grafica de Kaplan y Meier de la supervivencia general de los pacientes con diagnóstico de HP

Se comparó la supervivencia general entre graneros, encontrando que no hay significancia estadística para la supervivencia del paciente con HP entre niños y niñas, en la cual se observa mayor defunción en los primeros 120 días de inicio del tratamiento, y sea con quimioterapia y/o manejo quirúrgico llegando a estabilizarse la supervivencia ya después de los 120 días , con sobrevidas largas .. Figura (figura 10)

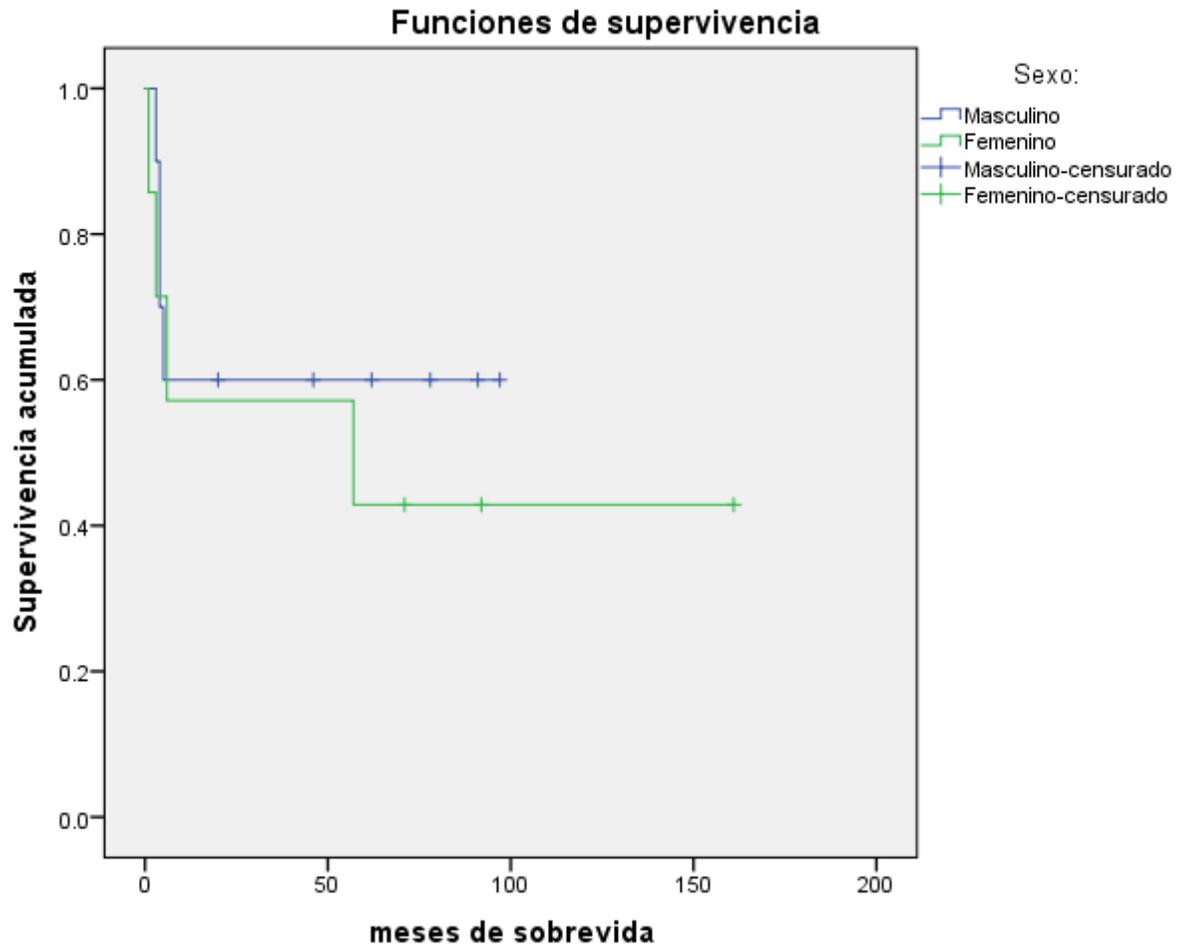


Ilustración 10 Elaboración propia fuente Hojas de recolección de datos. Grafica de Kaplan y Meier que compara la supervivencia de los pacientes con respecto a su género únicamente.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.307	1	.579

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Sexo:.

Se analizó la supervivencia de los pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente, ya sea por lobectomía, trasplante hepático y los que no requirieron manejo quirúrgico, ya se a por las condiciones inestables del paciente o que no fuere resecable. Encontrando que el 100% de los pacientes que no se intervienen quirúrgicamente fallecen. Contra el 64% de os que se intervienen quirúrgicamente. (ilustración 11)

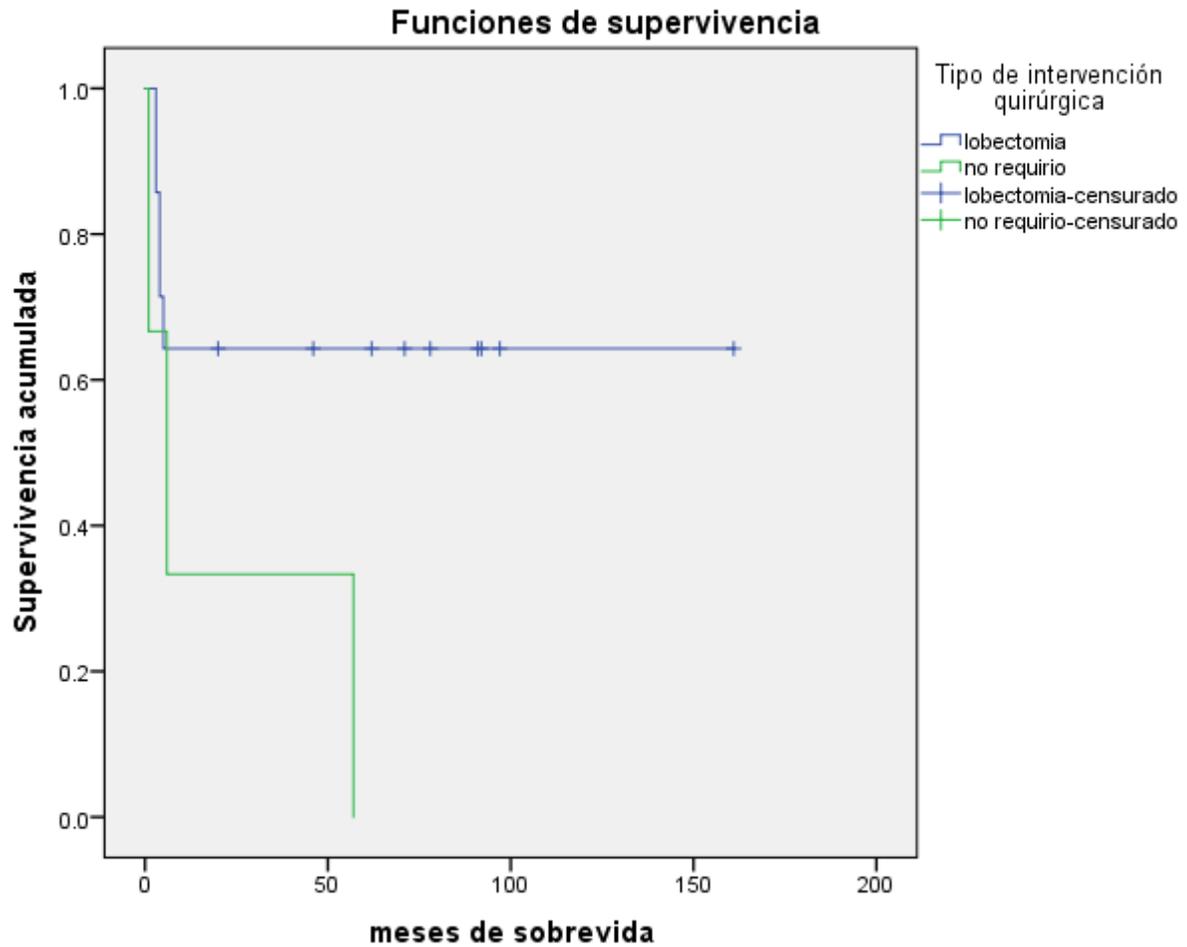


Ilustración 11 Elaboración propia, fuente hoja de recolección. Grafica de Kaplan y Meier que compara la diferencia entre pacientes sometidos a manejo quirúrgico y los que no se intervinieron quirúrgicamente,

Se comparó la supervivencia general de los paciente conforme a su edad al momento de diagnóstico, entre menores de 2 años y mayores de 2 años encontrando significancia estadística con una P: 0.055, Teniendo como mayor mortalidad a los pacientes que se diagnostican después de los 2 años de vida. (imagen 12)

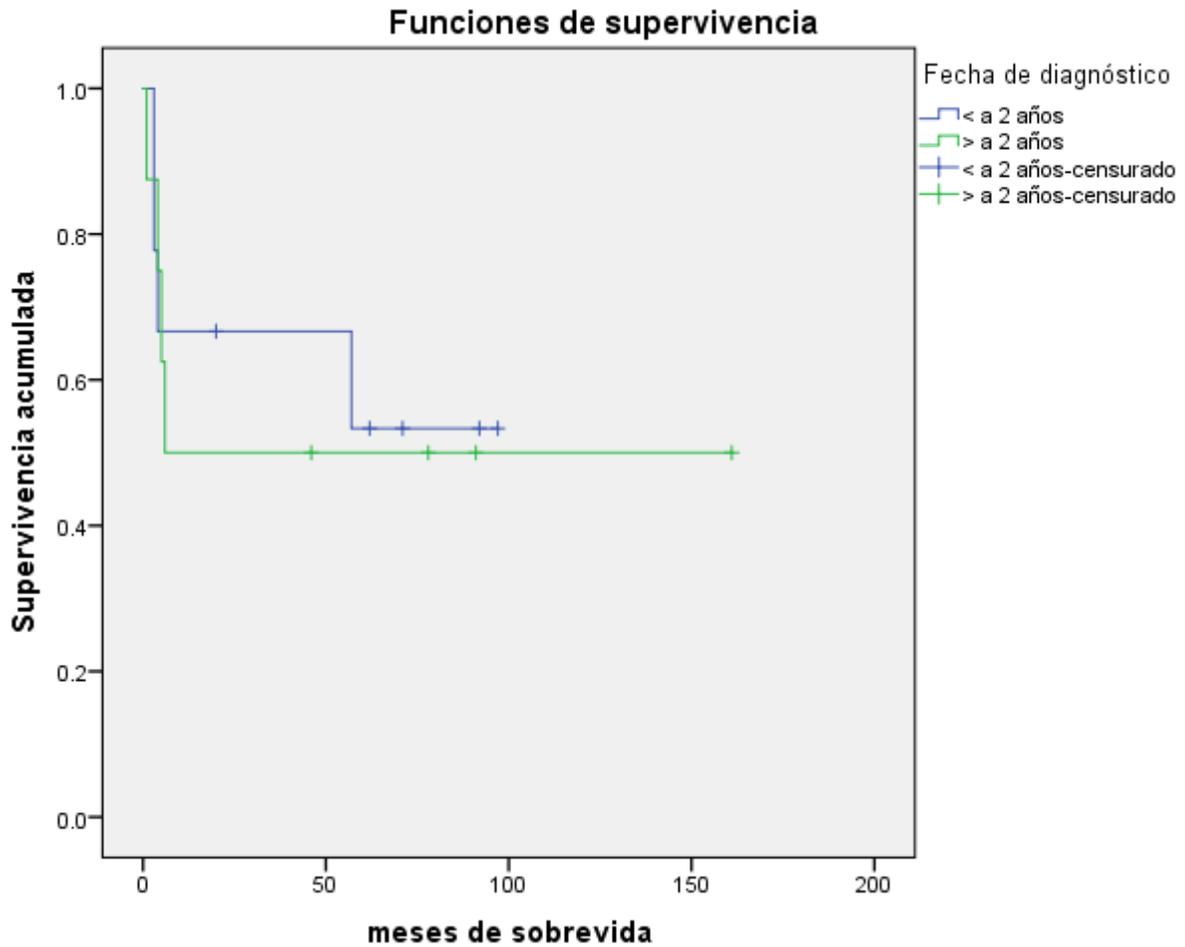


Ilustración 12 Elaboración propia . Fuente Hoja de recolección de datos. Grafica de Kaplan y Meier que compara la supervivencia comparando la supervivencia con respecto a la edad al momento del diagnóstico , en menores de 2 años y mayores a 2 años.

Se evaluó los niveles de alfafetoproteína al diagnóstico en la cual se observa una correlación entre los niveles más altos de alfafetoproteína superiores a 100,000 UI es de peor pronóstico para los pacientes independientemente de su clasificación pre quirúrgica, La mortalidad no se ve correlacionada con los niveles inferiores de 100,000 UI. (ilustración 13)

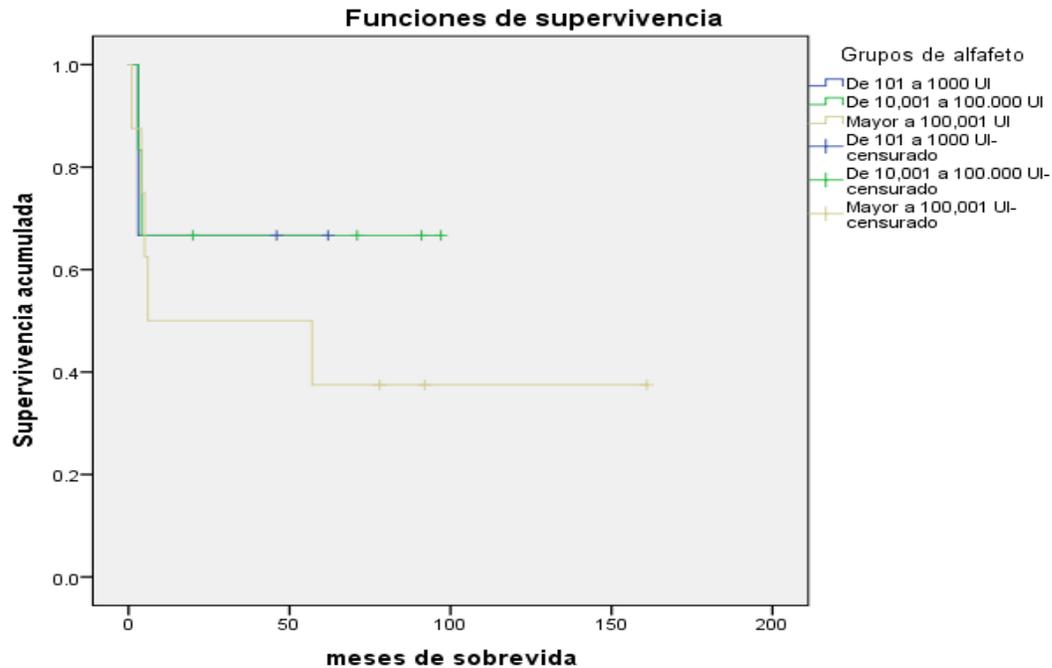


Ilustración 13 Elaboración propia , Fuente hoja de recolección de datos. Grafica de Kaplan y Meier que compara la sobrevida general comparando los niveles de AFP al momento del diagnóstico.

De los 7 pacientes fallecidos 2 alcanzaron manejo quirúrgico y 2 fallecieron en el manejo quirúrgico o postquirúrgico inmediato, entre el total de pacientes fallecidos la media de supervivencia se encuentra en 117 días del diagnóstico, con un máximo de 187 días del diagnóstico, encontrando el pico más alto de fallecimientos alrededor del día 120 del diagnóstico. (Ilustración 14).

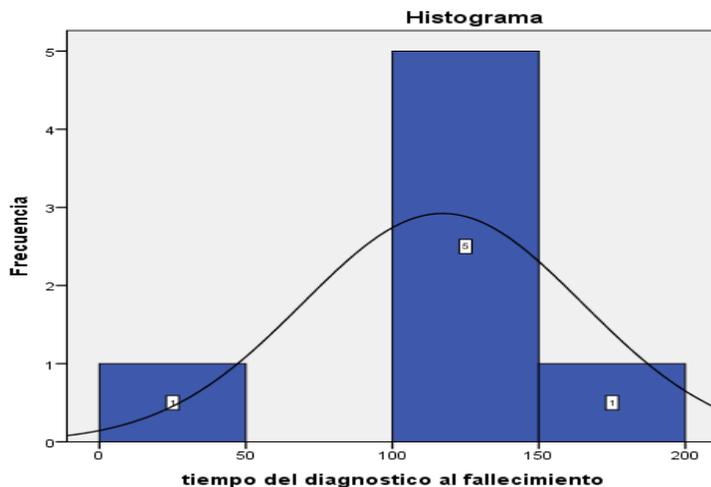


Ilustración 14 Elaboración Propia Fuente Hoja de recolección de datos. Tablas de el diagnostico al fallecimiento.

De los 17 pacientes con diagnóstico de HP, 15 pacientes pasaron a procedimiento quirúrgico, los 2 paciente restantes fallecieron, se calificaron como PRETEXT III y IV requirieron quimioterapia y las causas del fallecimiento se asocio a infecciones agudas y

murieron a consecuencia de toxicidad hematológica asociada al inicio de quimioterapéuticos.

De los paciente sometidos a intervención quirúrgica, todos recibieron terapia de Neoadyuvancia de 2 a 4 ciclos. Se les realizo hepatectomía o lobectomías dependiendo de la localización del tumor, ningún paciente tuvo trasplante hepático u otro tratamiento. Solo 2 pacientes fallecieron posterior a proceso quirúrgico secundario a choque hipovolémico refractario a manejo con volumen y aminas,(Tabla 3 Ilustración 15)

SUPERVIVENCIA AL PROCEDIMIENTO QUIRURGICO				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Sobrevivió a la intervención quirúrgica	13	76.5	86.7
	Murió a causa de la intervención quirúrgica	2	11.8	13.3
	Total	15	88.2	100.0
Perdidos	No tuvo intervención quirúrgico	2	11.8	
Total		17	100.0	

Tabla 6 Elaboración Propia Fuente Hoja de recolección de datos . Tabla de supervivencia a procedimiento quirurgico

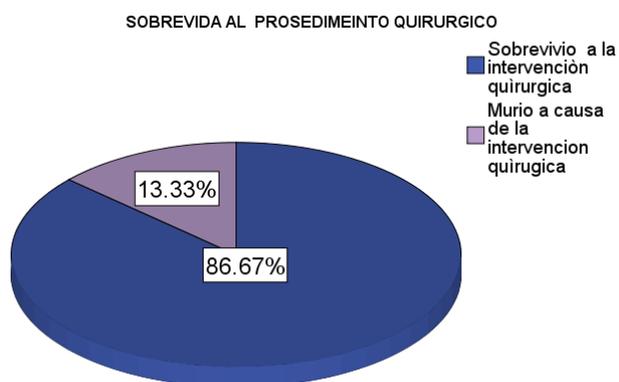


Ilustración 15 Elaboración Propia Fuente Hoja de recolección de datos

Del total de 17 pacientes atendidos se clasificaron en 2 grupos histológicos, el de histología favorable (puramente Fetal) y el de histología desfavorable (el resto de histologías de HP) encontrando 3 pacientes con histología favorable y 14 pacientes con histología desfavorable. De los 3 pacientes con histología favorables 2 sobrevivieron y un tercero falleció, se encontró que delos 14 pacientes con histología desfavorable, 8 casos sobrevivieron contra 6 casos fallecidos. (ilustración 16)

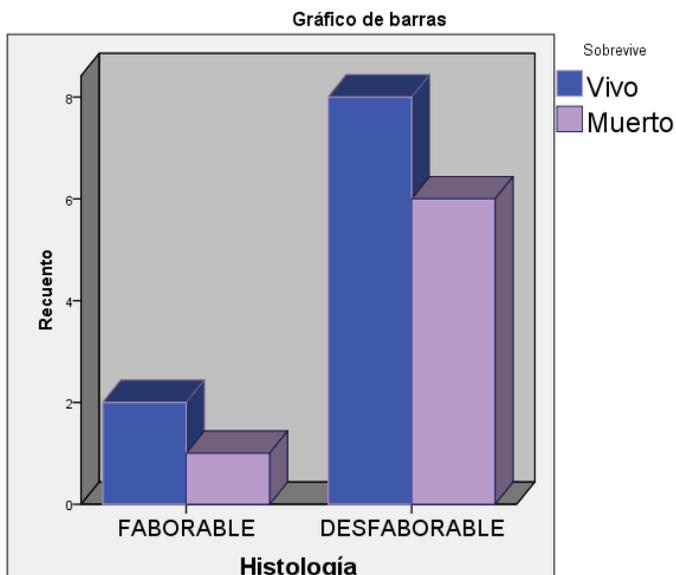


Ilustración 16 Elaboración propia, Fuente hoja de recolección de datos. Graficas comparativas, de la supervivencia con respecto a la histología del HP

De los 17 pacientes se calificaron en grupos de acuerdo a la estadificación internacional PRETEXT, se encontró un caso PRETEXT 1 con supervivencia de 1 al 100%, 3 casos PRETEXT II con supervivencia de todos los pacientes, (100%), en pacientes con PRETEXT III se encontraron 10 casos de los cuales sobrevivieron 4 (40%) y en PRETEXT IV se encontraron 3 caso con supervivencia de solo un paciente (33.3%). (Tabla 12). Como supervivencia general se obtuvo un 52.9%. Supervivencia general de los pacientes con HP.(Ilustración 17)

Tabla cruzada PRETEXT vs SUPERVIVENCIA

Recuento		Sobrevive		Total
		Vivo	Muerto	
PRETEX	I	1	0	1
T	II	3	0	3
	III	4	6	10
	IV	1	2	3
Total		9(52.9%)	8(47.1%)	17

Tabla 7 Elaboración propia Fuente Hoja de datos Tabla comparativa de la supervivencia general con respecto a la clasificación pre quirúrgica .

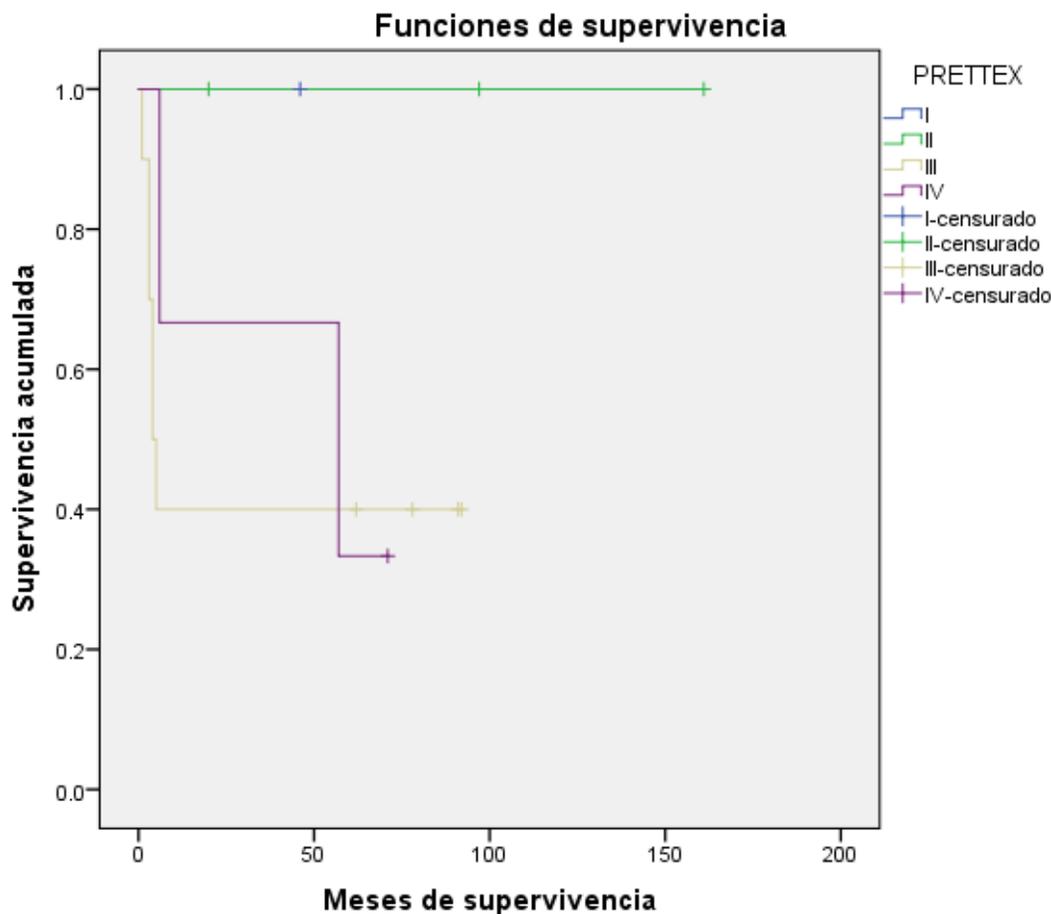


Ilustración 17 Elaboración propia, Fuente hoja propia . Grafica de Kaplan y Meier de sobrevivida con respecto a la clasificación PRETEXT

De los pacientes que fallecieron todos se encontraban en los PRETEXT III y IV, de estos últimos uno murió por la neutropenia durante el ciclo de quimioterapia adyuvante y el segundo por progresión de la enfermedad. Los pacientes PRETEXT III fallecieron el 50% por choque séptico posterior secundario a neutropenia asociada a ciclo de quimioterapia, Dos pacientes fallecieron por complicaciones tras-operatorias y en el posoperatorio inmediato, solo un paciente presento progresión de la enfermedad .

Se realiza la comparación entre la supervivencia reportada por el hospital y la literatura estadounidense, en la que se evaluación la supervivencia sin toma de cuenta de los factores de anotación, en la tabla 14, se observa que en los 2 primeras estadios en los que se encuentran menor numero de paciente se registra una supervivencia del 100% en ambos casos, en comparación al 90 y 83 % respectivamente, en estadio III la sobrevivida es de 40% mucho menor en comparación al 73% de lo reportado en la literatura Estadounidense , igual se observa la supervivencia del 33% comparada con la supervivencia del 52% . (Tabla 14)

**Sobrevivencia Hospital DIF Hidalgo vs National Cancer
Institute (NCI)**

Recuento

		Sobrevivencia		Diferencia
		DIF Pachuca	NCI	
PRETEXT	I	100%	90%	+10%
	II	100%	83%	+17%
	III	40%	73%	-33%
	IV	33%	52%	-24%

Tabla 8 Elaboración Fuente propia , Hojas de recolección de datos y “ Guías de Tratamiento del cáncer de hígado infantil (PDQ®)—Versión para profesionales de salud - National Cancer Institute”

En lo que respecta los paciente con intervención quirúrgica solo los estadios III y IV presentaron muertes secundarias al evento quirúrgico peri o post operatorio, de los 10 pacientes con HP PRETEXT III 6 fallecieron, de estos 2 fueron secundarios directamente asociados consecuencia de la intervención quirúrgica, la principal complicación fue la hemorragia y la coagulopatía presentándose ambos en los 2 casos asociados a la intervención quirúrgica, los 4 restantes fallecieron 3 por neutropenia y choque séptico y uno por progresión de la enfermedad.

Se compara nuestra supervivencia con lo reportado en las publicaciones nacionales se tomaron las 2 publicaciones más similares en las que se muestran Hospital del Niño Poblano (HDNP) 2015 y el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG) 2013. En la cual se encuentra similitudes en la atención del estadio 1, en cuanto a hospital de tercer nivel, la atención del 2 estadio no hay gran diferencia, pero en los estadios 3 y 4 hay mucho sesgo tanto en diferencia de paciente y supervivencia de pacientes, coincidiendo en los 3 estudios que los pacientes con peor pronóstico son los del estadio IV, y en los 3 estudios coincide que el estadio más común son los pacientes en estadio III. Los cuales tiene mortalidad alta pero completamente diferente, siendo desde 25% hasta el 79% de supervivencia general. (tabla 9)

**Sobrevivencia Hospital DIF Hidalgo vs Estadística nacional
(HIMFG Y HDNP)**

		Sobrevivencia		
		DIF Pachuca	HDNP	HIMFG
PRETEXT	I	100%	100%	88%
	II	100%	50%	100%
	III	40%	25%	79%
	IV	33%	0%	60%

Tabla 9 Elaboración propia, fuente artículos y hojas de recolección . Grafica de comparación entre hospitales mexicanos como el Hospital del Niño DIF (DIF Pachuca) Hospital del niño Poblano (HDNP) Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG)^{24,25}

En la última tabla 24, se realiza una comparativa básica , entre los estudios publicados más recientes entre las instituciones de salud mexicanas , en las que se observa , una buena evolución de los pacientes con PRETTEX I y II, pero con sobrevidas en los III y IV dispares en los 3 hospitales, por lo que se infiere que hay factores propio del hospital y de los pacientes en los que influye la supervivencia de los pacientes con HP .,

DISCUSIÓN.

En lo concernientes a las características generales: La incidencia de HP entre la población oncológica del Hospital del Niño DIF Hidalgo corresponde al 2.58% es incluso más elevada que la reportada por el Centro Médico Siglo XXI para la población del Estado de México (1.2%)²⁴En nuestra estadística el HP ocupa en octavo lugar, siendo que en la guía de practica clínica mexicana abarca el séptimo lugar en pacientes pediátricos y de acuerdo a la estadística estadounidense de SEER Cancer Statistics Review 1975-2016 en la que se encuentra en el 11 lugar de incidencia .

De acuerdo a los criterios de selección de esta estudio se encontró una mayor frecuencia de casos entre hombres con un 58.8% (10 casos), con respecto a mujeres que corresponde a 41.2% (7casos), con una relación de 1.42:1, hombre: mujer, lo cual concuerda con lo publicado por Tie-Cheng Feng (2019) y por la revisión estadística del SEER Cancer Statistics Review (2017) , en la que el predominio del sexo masculino es significativo (no se encontró estudio en el cual se invirtiera la relación de home: mujer).

La mayoría de los pacientes se encontraron con edades menores a 2 años al diagnostico, con un pico máximo de incidencia a los 18 meses, lo que concuerdan con lo encontrado en otros estudios, como el del dr Linde A. D. Busweiler (2016) y Tie-Cheng Feng (2019). En cuanto a lo reportado en la bibliografía mexicana los doctores Alejandra Esperanza García Guzmán y Pablo Lezama del Valle (2015) concuerdan con los lo encontrado teniendo ellos una edad de aparición de 23.4 ± 20.4 meses .

El tiempo entre inicio de síntomas y diagnóstico no está bien establecido en la literatura, los resultados, aunque variados, remiten a un patrón un claro, dado a que más de la mitad (11 caso) iniciaron su abordaje diagnostico dentro de los primeros 50 días, no hay estudios mexicanos que evalúen el tiempo de inicio de síntomas al diagnóstico y como esto repercute en el estadio al momento de su diagnóstico. Por lo que queda como precedente, ya que no se encontró una correlación directa entre mayor tiempo de evolución con un mayor estadiaje. En este estudio el síntoma inicial coincidente con la bibliografía reportado por el National Cancer Institute, en el “Tratamiento del cáncer de hígado infantil (PDQ®)” (2019) en el que el síntoma universal es la crecimiento abdominal- hepatomegalia, de grado variable, en pacientes con historia de ser previamente sano, con síntomas generales y en alguna pérdida de peso ^{3,4}

El National Cancer Institute de estados unidos describe que hasta el 90% de los pacientes con HP presentan incremento de alfafetoproteína superior a 100 ng/ml lo cual también es referido en la guía de práctica clínica SS-287- 10 (2016) mexicana sobre el diagnóstico y tratamiento del HP. En nuestro estudio se contó con 100% de casos con elevación de alfafetoproteína al diagnóstico.

Llama la atención que ninguno de los pacientes presento valores menores a 100ng/ml por lo que no se puede apoyar o refutar la asociación de anaplasia y por peor pronóstico a los paciente que cuentan con menos de 100ng/dl reportado por la National Institute of Cancer³. En nuestro estudio el incremento de la alfafetoproteína se relación con estadios PRETEXT altos.

En este estudio no se encontró alguna relación entre el peso menor a 1.500 kg al momento del nacimiento y el diagnostico de HP, por lo que contrasta en lo reportado en la literatura internacional (1-7). Pero concuerda por lo publicado por la Dra. Alejandra Esperanza García Guzmán y el Dr. Pablo Lezama del Valle (2015).

En nuestra serie de casos, el 100% de los casos, se inició quimioterapia neoadyuvante (de citoreducción de 3 a 6 ciclos) con protocolo con cisplatino y doxorubicina (PLADO), en algunos casos además vincristina, así como se usó protocolo en base de platino (cisplatino o carboplatino) y antracíclico (doxorubicina) (PLADO), así como se encontró pacientes con ciclos de quimioterapia a base de Cisplatino, 5 fluorouracilo y vincristina. Los ciclos de quimioterapia de neoadyuvancia se aplicaron con criterios de diferentes literaturas, de diferentes por adscrito a cargo, de allí que no se cuenta con un manejo neoadyuvante estandarizado, por lo que no se pudo analizar.

En lo concerniente en la supervivencia:

Nuestro estudio muestra que la supervivencia general de todos los pacientes fue del 52.9% la cual es menor a la reportada por Tie-Cheng Feng en el 2019 que fue del 81,9%, que es significativamente mayor. La razón de este fenómeno puede estar en el uso de técnicas quirúrgicas y dispositivos médicos y mejores regímenes de quimioterapia. Pero es mayor a la supervivencia mostrada por la Dra. Alejandra Esperanza en 2015 en Puebla México.

La no cirugía se ha convertido en el factor más importante que afecta la supervivencia. La supervivencia del grupo de resección puede alcanzar el 64%, mientras que el 0% en el grupo sin cirugía sobrevive. Que coincide con lo reportado por parte de Tie-Cheng Feng en el 2019 y coincide con la recomendación de tratamiento por parte de SIOPEL-4.

La edad al diagnóstico es un indicador pronóstico importante en muchos estudios como lo menciona el NIC y Tie-Cheng Feng en el 2019. En los que se coincide, en que los pacientes son edad al diagnóstico superiores de los 2 años, presentan peor supervivencia general.

Nuestro estudio también confirmó la peor supervivencia a los pacientes con PRETEXT III y IV en México, como lo muestra los estudios de la Dra. Leal-Leal 2010 (INP) y el Dr. Miguel Ángel Palomo (HIMFG), en los que la supervivencia es inferior a lo reportada en la literatura interna.^{24,25}

Se analizó en el estudio la importancia de los factores de anotación positivos y su correlación negativa en cuanto a la supervivencia del paciente sin tomar en cuenta la estadificación PRETTEX, siendo significativa, con una $P < 0.005$ en comparación a los pacientes con factores de anotación negativa. Estos resultados concuerdan con lo reportado por parte del National Cancer Institute, que muestra una supervivencia tan bajo como el 41 % hasta 53%. Dependiendo del factor de anotación positivo, que lo convierte en uno de los factores más importantes que determinar el pronóstico del paciente.

Conclusión.

En conclusión, este estudio demostró que la edad mayor a 2 años confiere un peor pronóstico de supervivencia, al igual que la presencia de factores de anotación positivos.

Los resultados de este estudio muestran que las complicaciones Asociada a quimioterapia post quirúrgica (adyuvante) es la principal causa de fallecimiento.

La supervivencia de nuestros pacientes podría aumentar reduciendo los fallecimientos secundarios al manejo de quimioterapia y sus secuelas.

Recomendaciones y sugerencias

- 1.- Estandarizar la quimioterapia de acuerdo a lo establecido por SIOPEL o la literatura que los sub especialistas oncólogos consideren más adecuada para nuestra población.
- 2.- Protocolizar lineamientos pre, trans y postoperatorios en los pacientes llevados a resección, que permite unificar criterios, mejore los resultados en supervivencia global y periodo libre de enfermedad, así como la reducción del índice de complicaciones.
- 3.- Iniciar gestión para trasplante hepático en el hospital, ya que este es una de las alternativas más viables para pacientes con PRETEXT IV no resecables
- 4.- Realización de estudio prospectivo con un grupo de pacientes más homogéneo que permita identificar factores pronósticos de recurrencia.
- 5.- Recomendar a médicos de la consulta externa de pediatría y médicos de primer contacto el uso de ultrasonidos de hígado, en pacientes con factores de riesgo (Peso bajo al nacimiento, Prematurez, síndromes genéticos)
- 6.- Capacitar al personal Médico / enfermería, en el manejo del paciente en estado crítico, en estado Postquirúrgico inmediato y el manejo de complicaciones relacionadas a quimioterapia

BIBLIOGRAFÍA

- 1) PDQ® sobre el tratamiento pediátrico. PDQ Tratamiento del cáncer de hígado Diagnóstico y tratamiento del HP: Resumen de evidencias y recomendaciones, Guía de práctica clínica. México: Secretaria de Salud CENETEC. 2016 (Accesado: 09/05/2019).
- 2) SEER Preliminary Cancer Incidence Rate Estimates for 2016, and diagnosis years 2000 to 2016, SEER 18, National Cancer Institute. Bethesda, MD, <https://seer.cancer.gov/statistics/preliminary-estimates/>, based on the February 2018 SEER data submission and the November 2017 SEER data submission. Posted to the SEER web site, January 2019.
- 3) PDQ® sobre el tratamiento pediátrico. PDQ Tratamiento del cáncer de hígado infantil. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Actualización: <05/01/2019>. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/higado/pro/tratamiento-higado-infantil-pdq>. de acceso:<05/01/2019>
- 4) Czauderna P, Haeberle B, Hiyama E, et al.: The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in HP and becomes a research model. *Eur J Cancer* 52: 92-101, 2016.
- 5) Palomo-Colli M.A., Juárez-Villegas L.E., Lezama-Del Valle P., Cruz-Carrasco A.E., Peña Del Castillo H. et. al. Resultados del tratamiento de niños con HP en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Gaceta Mexicana de Oncología* (2013). No1(12):10-18
- 6) Aronson DC, Czauderna P, Maibach R, Perilongo G, Morland B. The treatment of HP: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2014; 19:201-7.
- 7) G.-L. Qiao, L. Li, W. Cheng, J. Ge, Z. Zhang et al Predictors of survival after resection of children with HP: A single Asian center experience show more Show less. *Euro- pean Journal of Surgical Oncology* (2014) No 11(40):1533–1539
- 8) Naresh Shanmugam, Julius Xavier Scott, Vimal Kumar, Mukul Vij. Multidisciplinary management of HP in children: Experience from a developing country. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 00: 1–6
- 9) Buendia MA Desentrañar la genética del HP: pocas mutaciones, ¿qué más? *J. Hepatol.* 2014; 61: 1202–1204. doi: 10.1016 / j. jhep.2014.09.016.
- 10) SEER Preliminary Cancer Incidence Rate Estimates for 2016, and diagnosis years 2000 to 2016, SEER 18, National Cancer Institute. Bethesda, MD, <https://seer.cancer.gov/statistics/preliminary-estimates/>, based on the February 2018 SEER data submission and the November 2017 SEER data submission. Posted to the SEER web site, January 2019.
- 11) Iwama T, Mishima Y: Mortality in young first-degree relatives of patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer* 73 (8): 2065-8, 1994
- 12) Mann JR, Kasthuri N, Raafat F, Pincott JR, Parkes SE, Muir KR, et al. Malignant hepatic tumors in children: Incidence, clinical features and aetiology. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1990; 4:276-89.
- 13) Blohm MEG, Vesterling-Hörner D, Calaminus G, Göbel U. Alfa 1: valores de referencia de fetoproteína (AFP) en lactantes de hasta 2 años de edad. *Pediatr Hematol Oncol.* 1998; 15: 135–42.

- 14) Garber JE, Li FP, Kingston JE, et al.: HP and familial adenomatous polyposis. *J Natl Cancer Inst* 80 (20): 1626-8, 1988
- 15) Irene Isabel P. Alexander J. James I. G, Gregory M. HP—The Evolution of Biology, Surgery, and Transplantation *Children* 2019, 6, 1, pp 1-12
- 16) Martínez-Flores José Guillermo; Montes-Tapia, Fernando Resección de HP y vena cava inferior en un lactante. *REVISTA MÉDICA MD*, Año 9, número 2, noviembre 2017 - enero 2018. 2018 9(2):177-181pp
- 17) Von Schweinitz D, Byrd DJ, Hecker H, Weinel P, Bode U, Bürger D, et al. Efficiency and toxicity of ifosfamide, cisplatin, and doxorubicin in the treatment of childhood HP. Study committee of the Cooperative Paediatric Liver Tumor Study HB89 of the German Society of Paediatric Oncology and Haematology. *Eur J Cancer* 1997; 33:1243-9.
- 18) Alejandra E. Pablo Lezama. HP: reporte de 21 casos en un hospital pediátrico de tercer nivel en los últimos 12 años. *Revista Mexicana de Cirugía pediátrica*. 2015 Volumen XIX ed 1 paj. 10€0 -108.
- 19) L Meyers, R., Maibach, R., Hiyama, E.€€ and Häberle, B. (2017). Risk-stratified staging in paediatric HP: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration. *Lancet Oncol*, (18 (1), pp.1 - 22.
- 20) Dall'Igna P, Brugieres L, Christin AS, et al.: HP in children aged less than six months at diagnosis: A report from the SIOPEL group. *Pediatr Blood Cancer* 65 (1): 2018
- 21) Brown J, Perilongo G, Shafford E, et al.: Pretreatment prognostic factors for children with HP-- results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL 1. *Eur J Cancer* 36 (11): 1418-25, 2000
- 22) Busweiler, L. A. D., Wijnen, M. H. W. A., Wilde, J. C. H., Sieders, E., Terwisscha van Scheltinga, S. E. J., van Heurn, L. W. E., ... Heij, H. A. (2016). Surgical treatment of childhood HP in the Netherlands (1990–2013). *Pediatric Surgery International*, 33(1), 23–31.
- 23) Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):719-73
- 24) Miguel Ángel Palomo-Collia, Luis Enrique Juárez-Villegasb, Pablo Lezama-Del Valle. Resultados del tratamiento de niños con HP en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Gaceta Mexicana de Oncología* Vol. 12. Núm. 1.paginas 10-18 (Enero 2013)
- 25) Fajardo GA, Juárez OS, González MG, Palma PV, Carreon CR, Mejía AJM. Incidencia general y específica de cáncer en niños derechohabientes del IMSS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007; 45(6): 579-592
- 26) Leal-Leal C, Imaz-Olguin V, Robles-Castro J, et al. HP. Clinical experience at a single institution using Siopel staging system, 9 (*Ann Hepatol* 2010), pp. 75-7

S. No	Edad	Sexo:	PRETEXT	Quimioterapia	Histología	Evolucion
1	15	F	III	4CDDP /2 adriamicina+ ICE	Mixto	CHOQUE MIXTO
2	24	F	II	desconocido	desconocido	Remisión
3	12	H	III	no	Epitelial	Progresión
4	59	H	III	4PLADO	Mixto	Complicaciones quirúrgica
5	18	H	II	2PLADO	Mixto	Remisión
6	14	F	III	5PLADO	Mixto	Remisión
7	56	H	III	3- PLADO 2 ICE	Epitelial	Remisión
8	35	H	III	3(CDDP/ 5-FLU / VCR) 1PLADO	Mixto	Remisión
9	10	F	IV	3PLADO 70%	Mixto	Remisión
10	14	H	III	3PLADO	Epitelial	Remisión
11	6	F	IV	3 PLADO	mixto	Progresión
12	30	H	i	2 PLADO	Epitelial	Remisión
13	15	H	III	2CDDP/ 5-FLU / VCR	Epitelial	Complicaciones quirúrgica
14	42	F	IV	3FC5RD	MIXTO	NEUMONIA Sepsis
15	15	H	II	3POG protocolo F	MIXTO	Remisión
16	127	F	III	1PLADO	MIXTO	CHOQUE MIXTO
17	96	H	III	4PLADO	Epitelial	CHOQUE MIXTO