FACULTAD DE MEDICINA

HEPATOBLASTOMA, CARACTERIZACIÓN Y SUPERVIVENCIA. HOSPITAL PEDIÁTRICO DE REFERENCIA NACIONAL. ECUADOR 1995-2014

AUTOR

Paola Bohórquez Moreira - Patricia Villacís Ulloa

AÑO

2021

FACULTAD DE MEDICINA

HEPATOBLASTOMA, CARACTERIZACIÓN Y SUPERVIVENCIA. HOSPITAL PEDIÁTRICO DE REFERENCIA NACIONAL. ECUADOR 1995-2014

“Trabajo de Titulación presentado en conformidad con los requisitos establecidos para optar por el título de Médico Cirujano”

Profesora guía: Dayami Díaz

Autores: Paola Fernanda Bohórquez Moreira
Patricia Alejandra Villacís Ulloa

2021

DECLARACIÓN DEL PROFESOR GUÍA

"Declaro haber dirigido el trabajo, Hepatoblastoma, caracterización y supervivencia. Hospital Pediátrico de Referencia Nacional. Ecuador 1995-2014, a través de reuniones periódicas con las estudiantes, Paola Bohórquez Moreira y Patricia Villacís Ulloa, en el semestre 2020-2021, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación".

Dra. Dayami Díaz Garrido
CI.1756936801

DECLARACIÓN DEL PROFESOR CORRECTOR

"Declaro haber revisado este trabajo, Hepatoblastoma, caracterización y supervivencia. Hospital Pediátrico de Referencia Nacional. Ecuador 1995-2014, de las estudiantes, Paola Bohórquez Moreira y Patricia Villacís Ulloa, en el semestre 2020-2021, dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación".

Dra. Martha María Fors López

CI: 1756351308

DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE

Declaramos que este trabajo es original, de nuestra autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes

Paola Fernanda Bohórquez Moreira

1723712624

DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE

Declaramos que este trabajo es original, de nuestra autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes

Patricia Villacís

Patricia Alejandra Villacís Ulloa

1720597879

AGRADECIMIENTOS

“Gracias a Dios, porque Él fue quien me encontró en estos años de universidad. Agradezco también a mis padres por ser quienes han estado conmigo en este proceso. A mi hermana, aunque con peleas y discusiones, siempre estamos una para la otra. No puedo olvidarme de mi persona favorita, mi abuelita Aida, quien, aunque ya no esté presente, siempre me acompaña en mis pensamientos y corazón.”

Patricia Villacís

Agradezco a Dios, por ser quien me dio la vida y la vocación para estudiar Medicina. A mis padres, porque gracias a ellos he tenido la oportunidad de ir tras mis sueños y me han apoyado incondicionalmente en todos los ámbitos. A mis abuelitos, que me dan fuerza día tras día para lograr esta meta.

Paola Bohórquez

DEDICATORIA

“A todas las personas que batallan con su mente, porque pelear con uno mismo es lo más difícil que existe.”

RESUMEN

Los tumores malignos se presentan con más frecuencia que los benignos, el hepatoblastoma (HB) siendo el más frecuente. Este ha sido asociado con varios factores, mas ninguna de las hipótesis se ha validado. Para su diagnóstico, se debe realizar ecografía y biopsia para confirmación. El manejo quirúrgico es el tratamiento de primera elección. La población de estudio estuvo constituida por 76 pacientes atendidos en el Hospital Hospital Pediátrico Baca Ortiz con diagnóstico de cáncer de hígado, desde el 1 de enero de 1995 al 31 diciembre de 2014. Se evidenció una mayor supervivencia en las mujeres, si el diagnóstico se realiza en la etapa localizada, cuando se combina cirugía y quimioterapia como tratamiento de elección y, cuando no existe abandono al tratamiento.

Palabras clave: Hepatoblastoma pediátrico, Ecuador, supervivencia, caracterización

ABSTRACT

Malignant tumors occur more frequently than benign ones, hepatoblastoma (HB) being the most common. This has been associated with several factors, but none of the hypotheses has been validated. For its diagnosis, ultrasound and biopsy must be performed for confirmation. Surgical management is the treatment of first choice. The study population consisted of 76 patients treated at Hospital Baca Ortiz Pediatric Hospital with a diagnosis of liver cancer, from January 1, 1995 to December 31, 2014. Longer survival was evidenced in women, if the diagnosis was made. performed in the localized stage, when surgery and chemotherapy are combined as the treatment of choice, and when there is no abandonment of treatment.

Keywords: Pediatric hepatoblastoma, Ecuador, survival, characterization

ÍNDICE

Introducción

El cáncer es un grupo de enfermedades caracterizadas por un crecimiento descontrolado y propagación de células anormales. Las masas hepáticas constituyen el 5-6% de los tumores abdominales pediátricos. únicamente ⅓ de ellos son benignos (Jha, et al, 2008). El hepatoblastoma (HB) es un tumor hepático maligno, que presenta una baja incidencia de aproximadamente 1.2 a 1.5 casos por millón de pacientes pediátricos menores de 15 años de edad. Generalmente se diagnostica durante los primeros 3 años de vida. Hasta un 50% de los tumores hepáticos en niños, son hepatoblastomas y se estima que conforman un 1,3% de los tumores malignos de la niñez (Tannuri, et al, 2015). aproximadamente el 90% de los tumores hepáticos malignos en niños ≤4 años son hepatoblastomas (Buitrago, 2017).

EL HB ha sido asociado con prematuridad, bajo peso al nacer, medicamentos como furosemida, nutrición parenteral total, oxigenoterapia, la radiación y otras toxinas, pero ninguna hipótesis ha sido validada hasta el momento (García y Lezama, 2016). Se ha encontrado mutaciones cromosómicas en muchos pacientes con hepatoblastoma. También se han observado otras anomalías congénitas tales como hemihipertrofia, síndrome de Beckwith-Wiedemann, poliposis adenomatosa familiar, hernias diafragmática y umbilical.

Existen diferentes tipos de hepatoblastomas según sus características histológicas. Uno de ellos es el tipo epitelial, que alcanza el 56%, este se subclasifica en fetal puro (31%), embrionario (19%), macrotrabecular (39%) e indiferenciado de células pequeñas (3%) y el porcentaje restante representa tumores mixtos, que poseen componentes tanto epitelial como mesenquimatoso. Los tumores de tipo epitelial, poseen un mejor pronóstico (Rivera y Aguilera, 2010).

Uno de los síntomas más comunes es la distensión abdominal o la presencia de masa abdominal. Algunos niños presentan molestias gastrointestinales, astenia e hiporexia y anemia secundaria. EL HB es agresivo por lo que ocasionalmente se disemina a los ganglios linfáticos regionales, los pulmones, las glándulas adrenales, cerebro y médula ósea (Buitrago, 2017).

La Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) establece que el diagnostico puede realizarse con alfa feto proteína (AFP) elevada, siendo esta el marcador serológico más sensible (Arboleda, et al, 2014), trombocitosis con conteo de plaquetas mayor a 500 000/mm3 y una masa tumoral dependiente de hígado, esta triada confiere una probabilidad diagnóstica de aproximadamente 90%, con lo que es posible iniciar tratamiento neoadyuvante (Palomo, Juárez, Lezama y Ellieth, 2013). La herramienta diagnóstica más útil es la tomografía computarizada multifase (TC) o la resonancia magnética (MRI) (Álvarez, et al, 2018).

La primera opción de tratamiento es la quirúrgica, si no es posible su resección, es necesario la toma de una biopsia y se iniciará tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (Taque, et al, 2014). Existen diversos factores que influyen en la supervivencia, siendo el más importante la resección quirúrgica total. Influye también, la presencia de enfermedad metastásica al diagnóstico. Finalmente, el factor histológico, donde la variedad fetal tiene mejor pronóstico (Palomo, Juárez, Lezama y Ellieth, 2013).

Justificación de estudio

Debido a la ausencia de bibliografía sobre Hepatoblastoma en el Ecuador, y a la nula información acerca de la caracterización de la población y su supervivencia, se decide realizar este estudio. Adicional es importante tomar en cuenta que mientras más pronto sea el diagnóstico de esta enfermedad, es

mejor el pronóstico, por lo que, con los resultados obtenidos, se puede dar recomendaciones para lograr una óptima prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes y dar rienda para futuras investigaciones.

Marco teórico

Definición

Las lesiones hepáticas malignas son raras durante la edad pediátrica. El hepatoblastoma es un tumor hepático maligno, el más frecuente de los tumores primarios hepáticos, generalmente es diagnosticado antes de los 3 años de edad. Este se produce en los hepatoblastos, unidad precursora de los hepatocitos. Es una neoplasia agresiva, que invade localmente y algunos casos puede incluso diseminarse hacia ganglios linfáticos, adrenales, pulmones, medula ósea y cerebro (Buitrago, 2017).

Epidemiología

El 0.5% a 2% de los tumores hepáticos malignos en la edad pediátrica, corresponden a tumores hepáticos primarios (Mejía, et al, 2016).

El hepatoblastoma, es el tumor hepático preponderante en la edad infantil. Se diagnostica generalmente dentro de los 3 primeros años de vida, pero en algunos casos, hasta los 15 años de edad. (Chin-Su & Chou-Fu, 2013).

Esta neoplasia afecta frecuentemente a niños entre los 6 meses y 3 años, con una media de 18 meses de edad. Levemente predominante en niños barones de raza blanca. (Bassan J Allan, Diaz, Pere, Neville, & Sola, 2013). Los barones son más afectados que las niñas, con una relación de 1,2:1 a 3,6:1. (Chin-Su & Chou-Fu, 2013)

Aproximadamente el 90% de las neoplasias hepáticas en niños < a 4 años corresponden a hepatoblastoma, además representa el 1% de todos los tipos de

cáncer. Presenta una incidencia de 5/100 000 niños menores a 4 años. (MartínezFlores, Montes-Tapia, Granados-Hernández, & Mares-Gil, 2018)

Factores de riesgo

Se ha asociado al hepatoblastoma con bajo peso al nacimiento, nutrición parenteral total, prematuridad, radiación, terapia con oxígeno, medicinas como la furosemida, plastificantes y otras toxinas (Meyers, et al, 2017). En cuanto a factores de riesgo maternos se han descrito la obesidad materna durante el embarazo, tabaquismo materno, tratamiento de la infertilidad previo a la concepción. Sin embargo; ninguna de estas hipótesis tiene explicado con exactitud el mecanismo por el cual se produce (Prasad, 2011).

En la prematuridad hay un mayor riesgo de presentar hepatoblastoma, en un estudio se demostró que hay 1.8 veces más riesgo de padecer esta enfermedad si existe bajo peso al nacimiento (Turcotte, et al, 2014). De igual manera se ha demostrado mayor riesgo para desarrollo de esta enfermedad, la exposición ocupacional de la madre a metales pesados, pigmentos, pinturas, derivados del petróleo y la exposición del padre a metales pesados (Palomo, Juárez, Lezama y Ellieth, 2013).

Causas

No se ha descrito una causa exacta; sin embargo, se relaciona con el síndrome de Aicardi, síndrome de Simpson Golabi Behmel y el síndrome de BeckwithWiedemann, debido a que los niños que presentan estos síndromes tienen un riesgo elevado de desarrollar tumores embrionarios (Romaguera, et al, 2015).

El síndrome de Aicardi es un trastorno neurogenético relacionado con el cromosoma X. Presenta una triada clásica conformada por: laguna coriorretiniana, espasmos infantiles y agenesia del cuerpo calloso, también se pueden encontrar defectos

adicionales costovertebrales, en el encéfalo y otras anormalidades en el ojo (Buitriago, 2017).

En niños con síndrome de Beckwith-Wiedemann existe un mayor riesgo de presentar tumores embrionarios como el hepatoblastoma y el tumor de Wilms (Trobaugh, Venkatramani y Feusner, 2014). La incidencia del hepatoblastoma en esta patología aumenta entre 1000 y 10000 veces. La causa de este síndrome es que se producen alteraciones epigenéticas. Los factores que condicionan a esto son el incremento en la expresión del IGF-2 (factor de crecimiento similar a insulina tipo 2) dado por la expresión de ambos alelos de *IGFR2.* (Mussa, et al, 2016).

Se ha visto una relación de poliposis adenomatosa familiar con hepatoblastoma. Esta es una enfermedad hereditaria en la que se producen mutaciones ubicadas en la línea germinal del gen APC (5q21-q22) desencadenando el desarrollo de pólipos en el intestino grueso. Los niños procedentes de familias portadoras del gen mencionado presentan 800 veces más probabilidad de generar hepatoblastoma, en comparación con la población general (Schamberger, 2017).

A su vez se han reportado ciertas anormalidades genéticas que están en relación con el desarrollo del hepatoblastoma, entre estas se encuentran las trisomías y la más común es la trisomía 20, luego la trisomía 2 y con menos frecuencia la trisomía 8 (Tan, et al, 2014).

Fisiopatología

El hepatoblastoma es un tumor embrional el cual se origina de los hepatoblastos que son las células precursoras de los hepatocitos; el tumor, con frecuencia exhibe los estados de desarrollo hepático mostrando una combinación de patrones histológicos; es la malignidad hepática más frecuente en los niños. Es una neoplasia

agresiva que irrumpe localmente y eventualmente se disemina a los ganglios linfáticos regionales, los pulmones, las glándulas adrenales, cerebro y médula ósea (Hiyama, et al, 2014).

Se produce debido a que se activa la vía WNT y esto ocurre por mutaciones y deleciones que comprometen el exón 3 de CTNNB1.

Existen causas menos comunes para que se produzca activación de esta vía: mutaciones en APC, AXIN2 y AXIN 1. En cuanto a las mutaciones en NFE2L2 hacen que exista menor sensibilidad a la degradación que es mediada por KEAP1, por lo cual se activa la vía NFE2L2-KEAP1, la misma que ocasiona resistencia al estrés oxidativo; por lo que se infiere que esto genera resistencia a la quimioterapia. A su vez existen otras mutaciones que afectan la regulación adecuada del estrés oxidativo como: mutaciones inactivadoras en genes que contienen el dominio de tiorredoxina, XNDC16 y TXNDC15 (Jia, et al, 2014).

Clasificación

CLASIFICACION HISTOLOGICA

Según la clasificación histológica, el hepatoblastoma puede ser de dos tipos:

1. Epitelial, siendo el más común con 57% de los casos. Este se divide en: a. Fetal
   b. Embrionario
   c. Macrotrabecular
   d. Indiferenciado de células pequeñas

Siendo el fetal el de mejor pronóstico, mientras el indiferenciado de células pequeñas posee un peor pronóstico.

2. Mixto (epitelial/mesenquimal)

CLASIFICACION PRETEXT: extensión del hepatoblastoma pre-tratamiento, estos hallazgos son determinados por imagen.

PRETEXT I:

- Un sector involucrado
- Tres sectores adyacentes libres de tumoración

PRETEXT II:

- Uno o dos sectores involucrados
- Dos sectores adyacentes libres de tumoración

PRETEXT III:

- Dos o tres sectores involucrados
- Un sector adyacente libre

PRETEXT IV:

- 4 sectores involucrados

(Buitrago-Jaramillo, 2017)

CLASIFICACION POSTEXT: posoperatoria de la extensión del hepatoblastoma
Esta clasificación se basa en el estadio resultante luego del tratamiento realizado.

ESTADIO I: confinado al hígado, resección total

- ESTADIO II: confinado al hígado, compromiso microscópico de bordes
- ESTADIO III: irresecable o compromiso de ganglios
- ESTADIO IV: presencia de metástasis

(Buitrago-Jaramillo, 2017)

Cuadro clínico

El hepatoblastoma se presenta con más frecuencia entre los 6 meses y 3 años de edad, los niños se ven más afectados que las niñas. En cuanto al cuadro clínico del hepatoblastoma se obtiene una gran diversidad de presentaciones, las de mayor frecuencia son dolor abdominal y palpación de una masa en el cuadrante superior derecho, con menor frecuencia se suele encontrar fiebre, prurito, pérdida de peso, vómitos, hiporexia, dolor lumbar explicado por compresión del tumor, palidez como producto de anemia e ictericia (López, 2014).

La anemia que se produce en estos pacientes se produce debido a hemorragia generalmente intratumoral, factores inhibidores de la eritropoyesis producidos por el tumor y/o infiltración medular. Suele ser normocítica normocrómica.

La osteopenia grave y la ictericia se presentan aproximadamente en un 5 a 10 % de los pacientes y es una condición que representa enfermedad avanzada. En las manifestaciones poco usuales se encuentran las paraneoplásicas como la trombocitosis, cistationinuria, osteopenia y precocidad isosexual que se producen por la elaboración de gonadotropina coriónica humana por el tumor (Rossell., et al, 2016).

Diagnóstico

Como ya se mencionó en el acápite de causas del hepatoblastoma, existen síndromes y enfermedades predisponentes para su padecimiento, por lo cual existen exámenes dirigidos a la detección de esta enfermedad en niños que tengan predisposición al hepatoblastoma. Se debe determinar alfafetoproteína (AFP) y ecografía abdominal cada tres meses desde el nacimiento (o el diagnóstico) hasta el cuarto año de vida, esto identificará 90 a 95 % de los hepatoblastomas.

(Campbell, et al, 2017).

Una vez detectado el tumor se debe realizar una biopsia con la finalidad de precisar la biología del tumor, llegar a un diagnóstico acertado, tener un plan terapéutico correcto con la mejor estratificación de cada paciente. El método de elección para su realización es con punción por aguja tipo Tru-Cut que esté guiada por ecografía y con el paciente bajo anestesia general. Se debe realizar mediante el hígado sano, es de suma importancia evitar la diseminación tumoral intraperitoneal por lo cual se da prioridad al método coaxial. Se debe extraer mínimo 5 cilindros con dimensiones de 10x3mm, deben ser de diferentes partes del tumor y además de hígado sano para poder comparar la biología de éste con el del tumor (Littooij, et al, 2014).

Se debe prestar atención y evitar este examen en los siguientes casos:

- Hiperplasia nodular focal.
  Debido a que en esta enfermedad se presentan imágenes que son clásicas en la resonancia magnética, por lo cual la biopsia no está indicada o es diferida, en el caso de que existan dudas en el diagnóstico se puede realizar una biopsia.
- Hemangioma hepático infantil.
  Por las imágenes clásicas de esta patología en la resonancia magnética, de igual manera cuando se tiene un diagnóstico dudoso, se realiza biopsia.
- Coriocarcinoma hepático infantil.
  Ya que hay relación significativa entre el aumento de gonadotropina coriónica humana ß (GCH-β) y los resultados de exámenes de imagen.

(Towbin, 2018).

En el diagnóstico y tratamiento de tumores en el hígado son de gran importancia la detección de marcadores tumorales AFP y GCH-β. La AFP va a estar incrementada en la mayoría de niños que padecen neoplasias malignas hepáticas; sin embargo,

no es patognomónica de estas, puesto que tumores sólidos y benignos pueden ocasionar el incremento de esta (Guzmán y Del Valle, 2016).

Pronóstico

La supervivencia general de pacientes con esta neoplasia es de aproximadamente del 70%. Existen diversos factores que afectan al pronóstico del hepatoblastoma, entre ellos: la clasificación histológica, clasificación PRETEXT y POSTEXT, además valor de alfa feto proteína.

Se consideran factores de buen pronóstico a:

- un bajo PRETEXT al diagnóstico,
- tumores de histología fetal - POSTEXT estadio I.
- Edad temprana, pacientes de 8 años o más tuvieron un desenlace más precario que los pacientes más jóvenes
- Resecabilidad: si se extirpa un hepatoblastoma en su totalidad, la mayoría de los pacientes presentan mayor sobrevida.

Factores de mal pronóstico:

- PRETEXT IV,
- metástasis,
- alfa feto proteína >100,
- histología indiferenciada de células pequeñas
- En estadio avanzado, el tratamiento quirúrgico es un procedimiento difícil. Trae varias complicaciones posoperatorias las cuales disminuyen la tasa de supervivencia general.

(Saettini, et al. 2014).

Factores asociados a recurrencia:

- Edad de diagnóstico >3 anos
- Resección incompleta
- Valores bajos de alfa feto proteína al diagnostico

- Ruptura tumoral

(Czauderna, et al, 2016).

Tratamiento

El tratamiento del hepatoblastoma, va a depender de los siguientes factores:

- Posibilidad de extirpar el tumor al momento del diagnostico
- Características histológicas del tumor
- Reacción del tumor a quimioterapia
- Presencia de metástasis

Si el paciente posee un PRETEXT I o II, se recomienda resecar el tumor sin quimioterapia previa. (Venkatramani, et al, 2015).
Según las características histológicas; si el paciente posee un hepatoblastoma fetal puro presenta una supervivencia general de 100% con mínima o ninguna quimioterapia adyuvante. Quienes presentan un tipo de células pequeñas indiferenciadas, tienen un 90-100% de supervivencia general a los 3 a 5 años con quimioterapia adyuvante (Häberle, Bode y Von, 2013).

Recomendaciones de tratamiento:

- Hepatoblastoma fetal de células pequeñas no bien diferenciadas: Se recomienda resección seguida de 2 a 3 ciclos de quimioterapia adyuvante,
- Hepatoblastoma fetal puro: resección total del tumor más espera cautelosa o quimioterapia.
- Hepatoblastoma irresecable o que no se reseco al momento del diagnóstico: Se debe evaluar opción de resecabilidad quirúrgica luego de quimioterapia. Se valora opción de trasplante en paciente que luego de quimioterapia no son aptos para resecar tumoración. Cerca del 65% de niños con tumores irresecables al diagnóstico, luego de quimioterapia con cisplatino, presenta posibilidad de extirparse, con una sobrevida del 60% (Katzenstein, et al, 2017).

Se debe considerar al trasplante hepático como opción de tratamiento en tumores irresecables después de quimioterapia preoperatoria, sin embargo, los residuos microscópicos en los márgenes quirúrgicos pueden causar un resultado menos favorable, por lo que se debe añadir ciclos adicionales de quimioterapia.

Objetivos

Objetivo general

Identificar características asociadas a la supervivencia en pacientes pediátricos con hepatoblastoma. Hospital Pediátrico Baca Ortiz, 1995-2014

Objetivos específicos

Identificar la supervivencia global por hepatoblastoma

Determinar la supervivencia por hepatoblastoma según factores seleccionados

Identificar los factores que influyen en la supervivencia por hepatoblastoma

Metodología

El proyecto se desarrolló en dos etapas. La primera, que se clasificó como un estudio descriptivo y la segunda, analítica, mediante un estudio de cohorte retrospectiva.

La población estudiada procedió de la Base de Datos del Registro Nacional de Tumores en su núcleo Quito. El Registro Nacional recogió la información que le llega de los distintos hospitales públicos incluido en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz (HPBO).

El universo de estudio fue constituido por los 76 pacientes atendidos en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz con el diagnóstico de cáncer de hígado en el periodo que comprende desde el 1 de enero de 1995 al 31 diciembres de 2014, lo que supone 19 años de seguimiento.

Criterios de inclusión

- Todo paciente que ingreso al Hospital Baca Ortiz de la ciudad de Quito, en el periodo de 1995 al 2014, con diagnóstico de hepatoblastoma

Criterios de exclusión

- Diagnóstico de otros tipos de cáncer hepático
- No disponibilidad de los datos

Fuentes de información

· Las fuentes que se emplean para obtener los datos en el Registro de Tumores son:

· Archivos de historias clínicas, informes de anatomía patológica, admisión de enfermos, certificados de defunción, bases de datos del registro civil.

Tratamiento estadístico

El análisis de los datos se llevó a cabo con el software estadístico del programa SPSS para Windows versión 20 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS for Windows. Illinois, USA.)

Procedimientos estadísticos.

Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y relativas la información se presentó en tablas y gráficas.
La supervivencia se analizó mediante el método de Kaplan y Meier. El método utilizó el concepto de probabilidad condicionada, calculando la probabilidad de que, habiendo llegado vivo al final del intervalo “k”, sobreviva también al “k+1”. El producto de estas probabilidades condicionadas sucesivas de cada intervalo, proporcionó las tasas

acumuladas de supervivencia, desde el comienzo del estudio hasta el final de cada uno de ellos. Se consideran “casos censurados”, aquellos cuando no se ha producido la muerte y/o en los que no se ha completado el seguimiento a tiempo completo.

La supervivencia se analizó en función de las distintas variables expuestas. Los resultados se expresaron en porcentajes de supervivencia acumulada desde la fecha del diagnóstico. Se obtuvieron el tiempo medio de supervivencia en años, así como las curvas de supervivencia, (función de supervivencia acumulada). La influencia de las diferentes variables en la supervivencia se analizó mediante los métodos de Log Rank test. Los niveles de significación utilizados fueron de $p < 0,05$ supervivencia a tiempo completo o supervivencia específica. Es la tasa de supervivencia acumulada definida como el tiempo de vida entre el diagnóstico y la muerte del paciente, por causa de la progresión tumoral.

Aspectos éticos

Para asegurar la confidencialidad de los pacientes, no se incluyeron nombres ni datos personales de la población estudiada. Además, se obtuvo el consentimiento por parte del Hospital Pediátrico Baca Ortiz para la obtención de datos.

Resultados

En las siguientes ilustraciones y tablas se exponen los resultados obtenidos en el estudio realizado, tomando en cuenta variables como, edad, sexo, lugar de

procedencia, extensión de tumoración, entre otros. Los resultados obtenidos se exponen en dos grupos, el primero los descriptivos, seguido por los resultados de supervivencia

RESULTADOS DESCRIPTIVOS

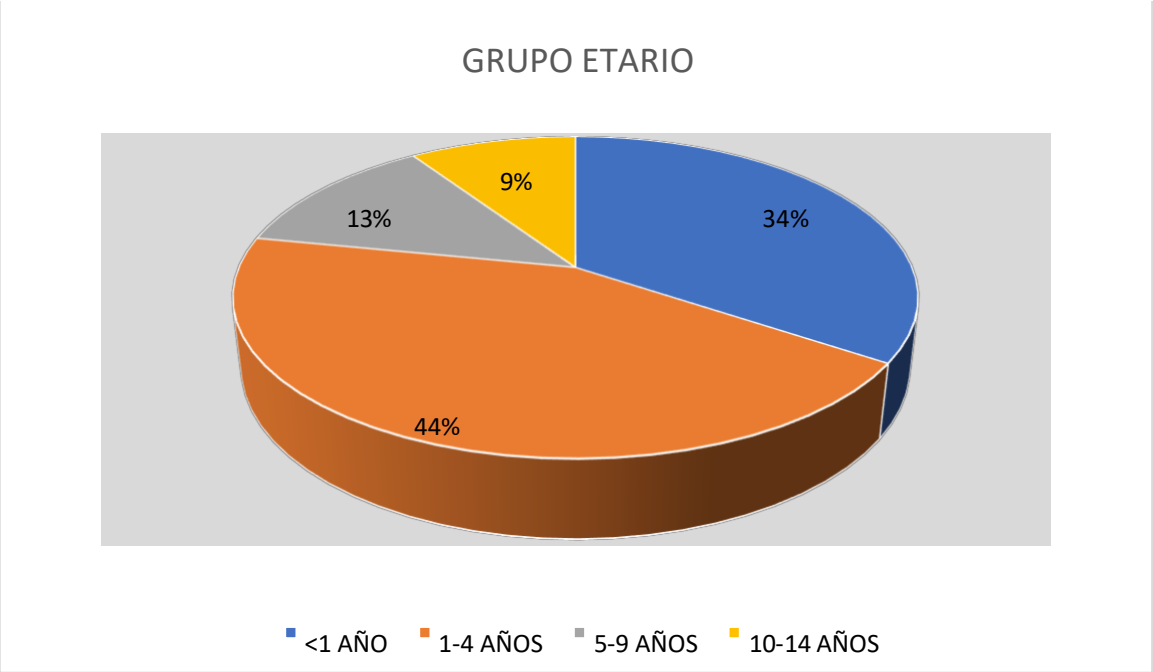


Figura 1. *Frecuencia de pacientes con hepatoblastoma según grupo etario*

De un total de 76 pacientes, se evidencia que, con mayor frecuencia, el hepatoblastoma se presenta en pacientes entre 1 y 4 años, seguido del grupo etario menor a 1 año. Siendo en menor frecuencia los pacientes mayores a 10 años.

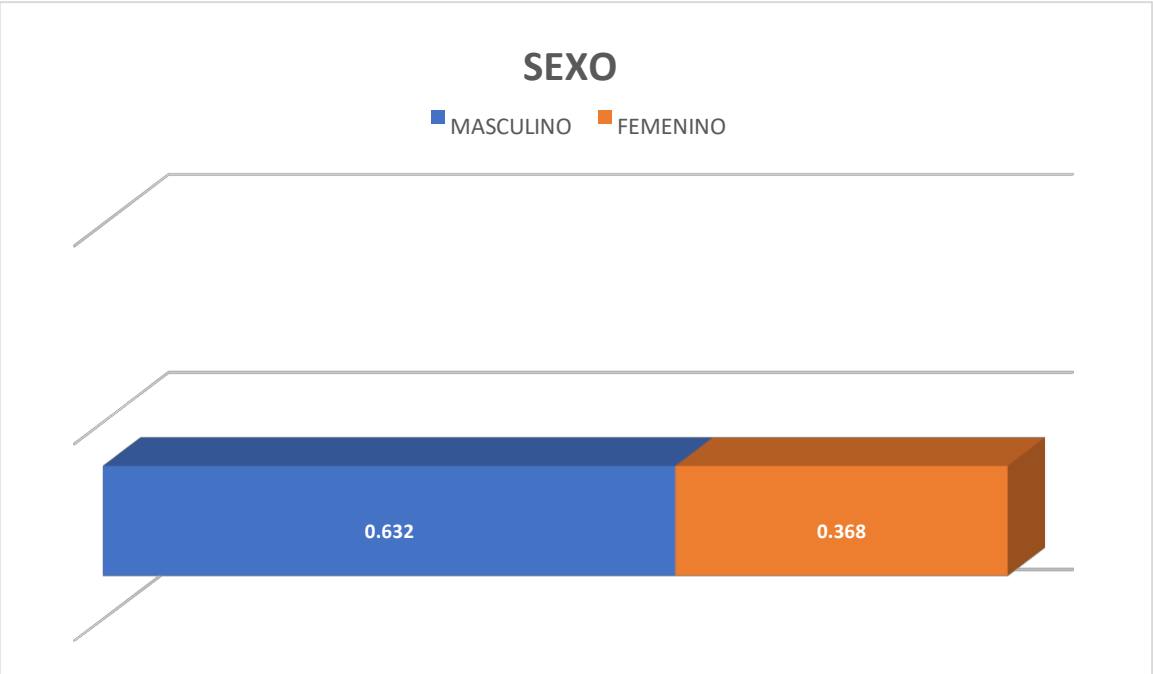


Figura 2. *Caracterización de la población según el sexo*

En cuanto al sexo, se evidencia una diferencia marcada entre sexo masculino y femenino, en los pacientes diagnosticados con hepatoblastoma. El porcentaje de hombres supera con un 26.4% al de mujeres.

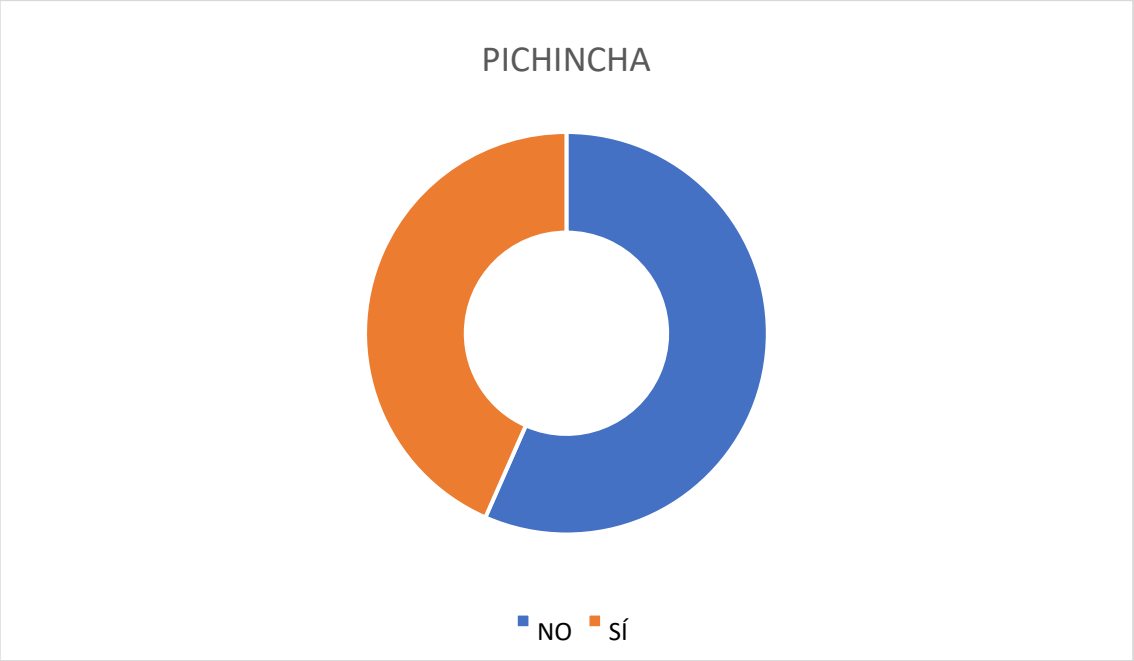


Figura 3. *Relación de participantes con provincia de procedencia.*

Del total de pacientes que recibieron tratamiento en el Hospital Baca Ortiz, el 56.58% no son provenientes de la provincia de Pichincha, dejando un 43.42% que sí provienen de dicha provincia.

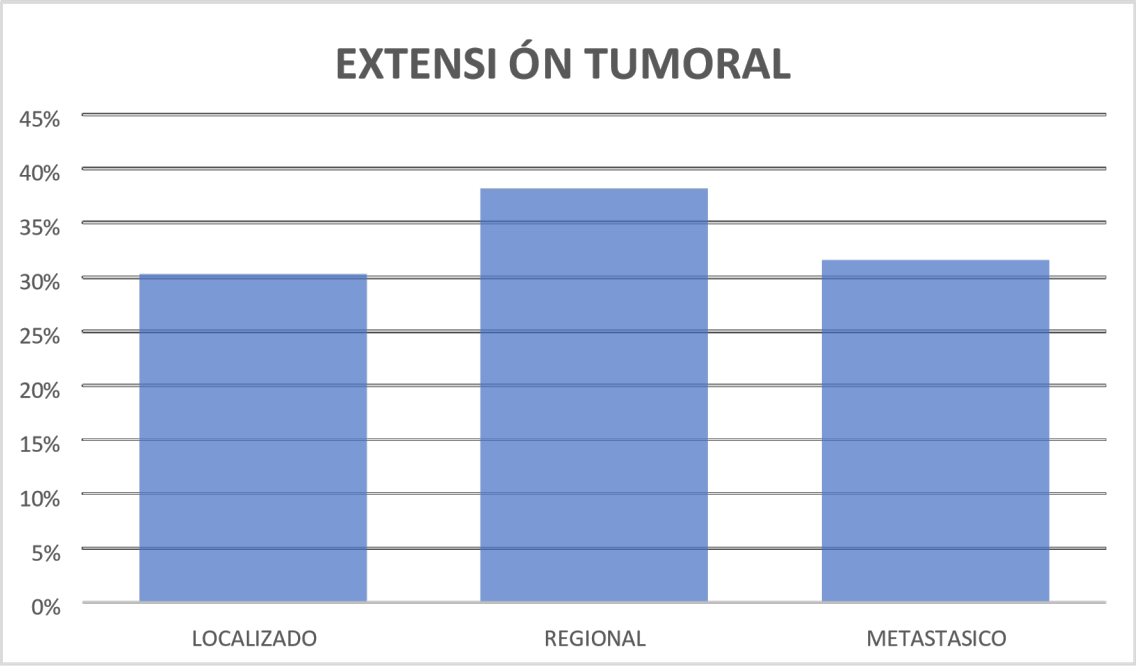


Figura 4. *Porcentaje de pacientes según la extensión tumoral*

En cuanto a la etapa en el momento del diagnóstico, se evidencia que la etapa regional es el más frecuente con un total de 29 casos de los 76 tratados en el Hospital Baca Ortiz, seguido por la extensión tumoral con 24 casos y por último la localizada con 23 casos.

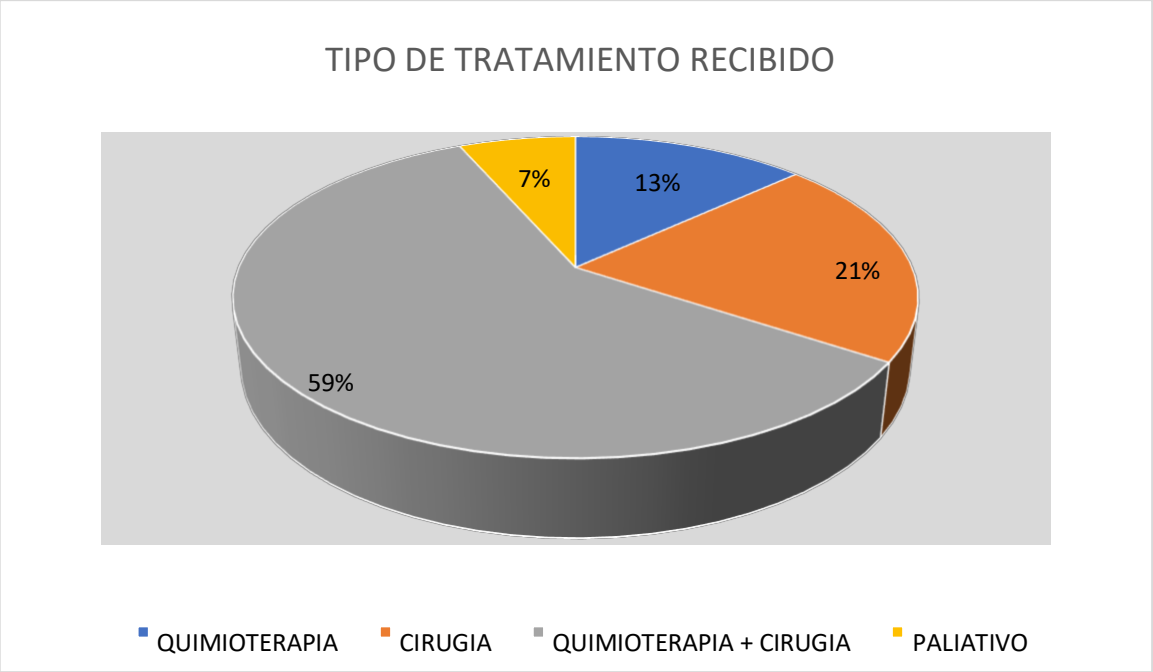


Figura 5. *Caracterización de la población según tratamiento recibido*

Se puede observar en la ilustración que el tratamiento recibido con más frecuencia fue la quimioterapia más cirugía representando un 59%, seguido de la cirugía en un 21%, después se encuentra la quimioterapia como tratamiento único en un 13%, dejando al tratamiento paliativo como el menos frecuente con un 6%

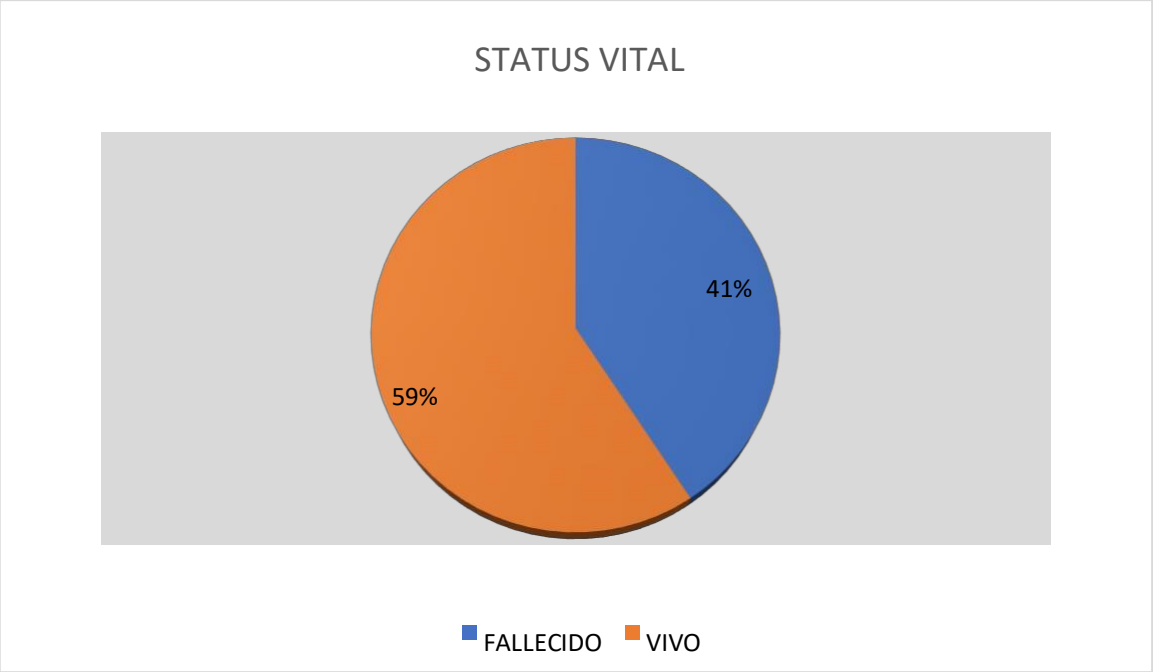


Figura 6. *Porcentaje de pacientes según status vital.*

En el gráfico se muestra que, con los datos recolectados a partir del año 1995 hasta el 2014 se evidenció una supervivencia del 59%.

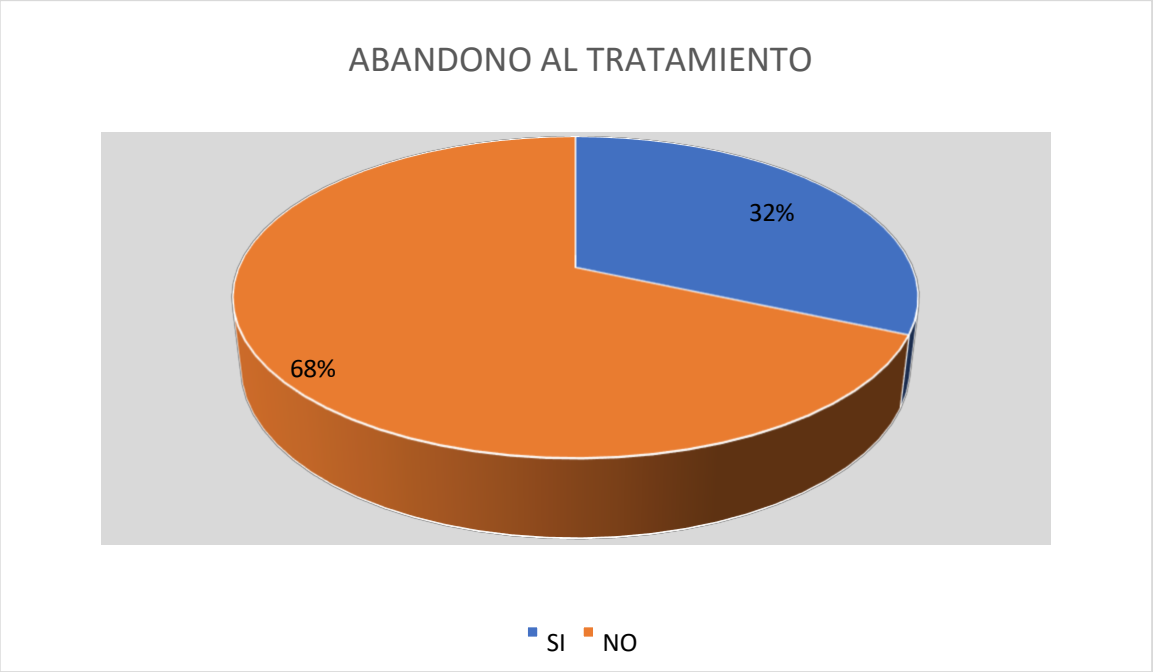


Figura 7. *Caracterización de la población según abandono al tratamiento*

A lo largo del estudio se evidenció que un 31% de pacientes abandonaron el tratamiento por distintos motivos, mostrando adherencia al tratamiento un 68%

RESULTADOS DE SUPERVIVENCIA

Tabla 1. *Supervivencia de pacientes con hepatoblastoma según características socio demográficos y tumorales.*

N=76

Variables	**Categorías**	**Supervivencia (%)**	**Media (años)**	**P**
Sexo	Masculino Femenino	45.8 82.1	2.9 4.429	0.002

Grupo de edad(años)	<1 1-4 5-9 10-14	77.3 55.0 50.0 33.3	4 3.5 2.6 2.5	0.189
Provincia de procedencia	Pichincha Otras provincias	63.6 55.8	3.6 3.3	0.518
Etapa	Localizado Regional Metastásico	82.6 72.4 20.8	4.2 3.9 2.1	0.000

En la tabla 4 se puede observar que en cuanto al sexo existe mayor porcentaje de supervivencia en el sexo femenino con un 82.1%, en el sexo masculino hay supervivencia de 45.8% con una media de 4.42 y 2.9 respectivamente, teniendo un valor p de 0.002 por lo cual es estadisticamente significativo. En cuanto al grupo etario se evidencia que hay mayor supervivencia en los menores de 1 año siendo un 77.3% con una media de 4, y menor supervivencia con 33.3% en el grupo de edad de 10 a 14 años con media de 2.5. Hay mayor porcentaje de supervivencia en pacientes que son de la provincia Pichincha con un 63.6% con una media de 3,6. Estas dos variables: grupo etario y provincia de procedencia tienen un valor p mayor a 0.05 por lo cual no son estadísticamente significativos. Por último, existe una supervivencia de 82.6% en pacientes en etapa de hepatoblastoma localizado con una media de 4.2 y se tiene un valor p de 0.000 lo que denota que es estadísticamente significativo.

A continuación, los gráficos expresan la probabilidad de sobrevivir

Tabla 2. *Supervivencia de pacientes con hepatoblastoma según tipo de tratamiento*

N=76

Tipo de tratamiento	Supervivencia (%)	Media (años)	P
Cirugía	43.8	3.188	0.000
Quimioterapia	20.0	1.100	
Cirugía + Quimioterapia	80.0	4.374	
Paliativos	0.0	1	

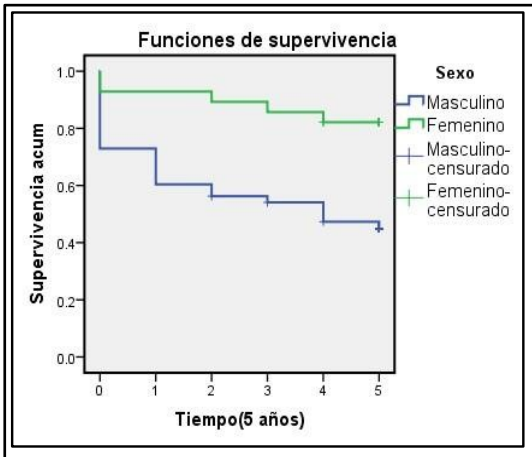
En la tabla 5 se nota una supervivencia de 80% en los pacientes que recibieron como tratamiento quimioterapia combinada con cirugía con una media de 4.3. seguido por cirugía con 43.8%, quimioterapia con 20% y paliativos con 0%, estas diferencias son estadísticamente significativas dado que tienen valor p de 0.000

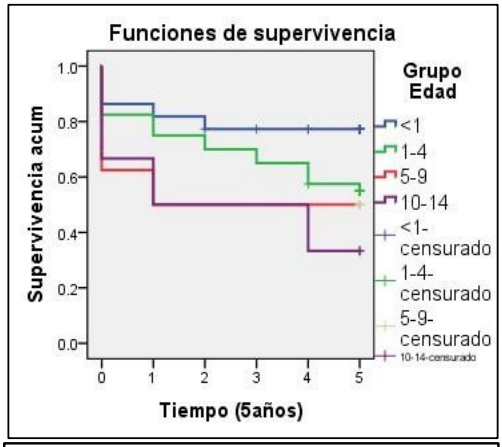
Tabla 3. *Supervivencia de pacientes con hepatoblastoma según abandono al tratamiento*

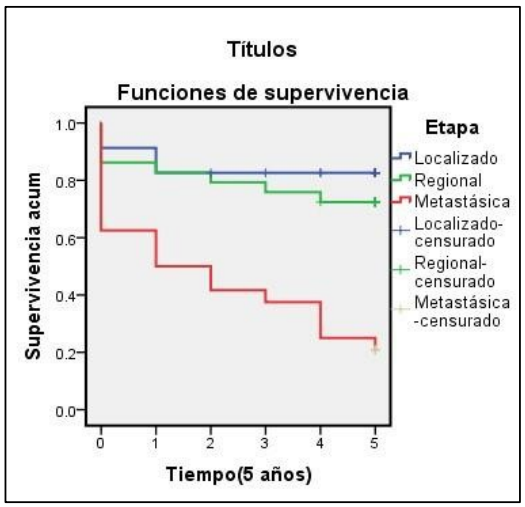
N=76

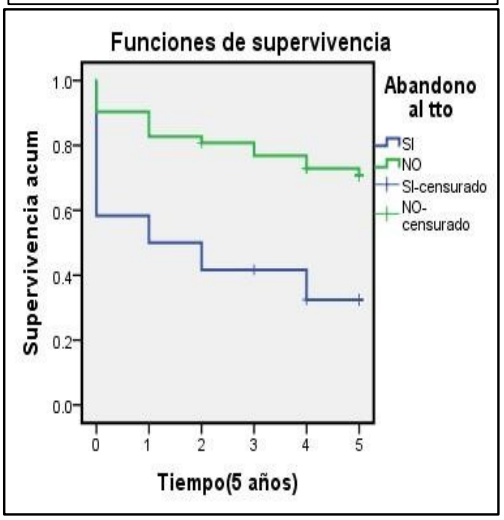
Abandono a tratamiento	Supervivencia (%)	Media (años)	P
Sí	33.3	2.24	0.000
No	71.2	4.03	

En la tabla 6 se observa que los pacientes que no abandonaron su tratamiento tienen una supervivencia de 71.2% con una media 4.03 y los que sí abandonaron su tratamiento tienen supervivencia de 33.3% con una media de 2.24. Siendo estadísticamente significativo.


Funciones de supervivencia
Sexo
Masculino
Femenino
Masculino-censurado
Femenino-censurado
Supervivencia acum
Tiempo(5 años)


Funciones de supervivencia
Grupo Edad
<1
1-4
5-9
10-14
<1-censurado
1-4-censurado
5-9-censurado
10-14-censurado
Supervivencia acum
Tiempo (5años)


Títulos
Funciones de supervivencia
Etapa
Localizado
Regional
Metastásica
Localizado-censurado
Regional-censurado
Metastásica-censurado
Supervivencia acum
Tiempo(5 años)


Funciones de supervivencia
Abandono al tto
SI
NO
SI-censurado
NO-censurado
Supervivencia acum
Tiempo(5 años)

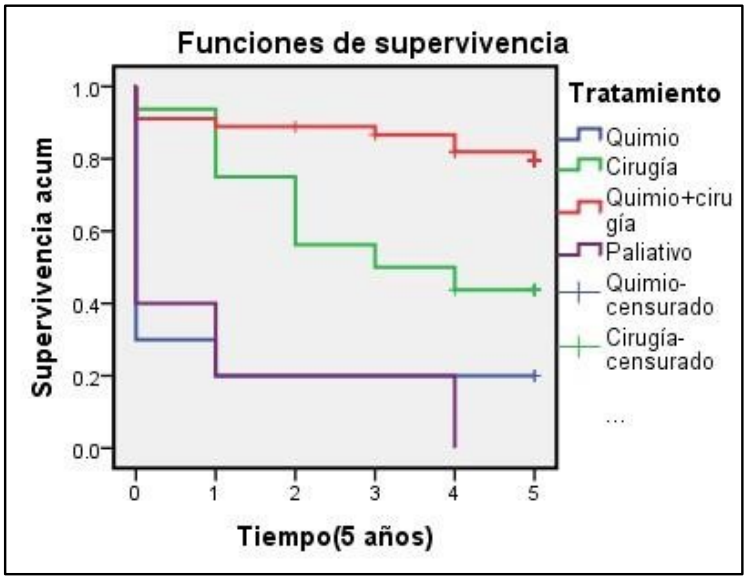

Funciones de supervivencia
Tratamiento
Quimio
Cirugía
Quimio+cirugía
Paliativo
Quimio-censurado
Cirugía-censurado
...
Supervivencia acum
Tiempo(5 años)

Figura 8. *Curvas de supervivencia de las variables asociadas*

La figura 8 muestra las funciones de supervivencia para las variables sexo, grupo de edad, etapa, tratamiento, abandono al tratamiento y tratamiento recibido, variables que muestran asociación con la supervivencia, en los niños con hepatoblastoma. En los gráficos se puede observar las diferencias de las probabilidades de sobrevivir en cada categoría de las variables analizadas.

Tabla 4. *Resumen del procesamiento de los casos*

quinquenio	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
1995-1999	19	9	10	52.6%
2000-2004	13	6	7	53.8%
2005-2009	26	12	14	53.8%
2010-2014	18	4	14	77.8%
Global	76	31	45	59.2%

La Tabla 4 representa la supervivencia por grupos quinquenales. El promedio quinquenal de toda la base de datos es de 59.2%. apreciandose el mayor porcentaje de supervivencia en el quinquenio 2010-2014

Discusión

El estudio presentado, fue realizado en la ciudad de Quito, con un total de 76 participantes pediátricos, todos ellos con diagnóstico de hepatoblastoma. Se evaluaron distintas variables para su caracterización y supervivencia. Entre ellas:

edad, sexo, tipo de tratamiento y su abandono, estadio de la enfermedad y provincia de procedencia.

En nuestro estudio realizado en el Hospital Baca Ortiz de la ciudad de Quito, se evidencia que la población con mayor prevalencia de ser diagnosticado con hepatoblastoma, es la de sexo masculino en comparación con las niñas. Mostrando una concordancia con la bibliografía en la cual, los arones en comparación con las mujeres, poseen una relación 1,2:1 a 3,6:1 (Chin-Su & ChouFu, 2013). En los resultados obtenidos el porcentaje de niños supera en un 26.4% al de las niñas.

Por otro lado, también surgen diferencias entre los grupos etarios incluidos en la investigación. De los 76 pacientes evaluados, el 30% de niños/as diagnosticados con hepatoblastoma corresponden a la edad entre 1 a 4 años, siendo el grupo etario con mayor número de diagnosticados. Según Bassan, Díaz, Pérez, Neville, y Sola, esta neoplasia afecta frecuentemente a niños entre los 6 meses y 3 años, con una media de 18 meses de edad (Valdez, et al, 2020).

En cuanto a la supervivencia de la población estudiada, con los datos recolectados a partir del año 1995 hasta el 2014 se evidenció una supervivencia del 59,20%. Una supervivencia menor al estudio realizado en el 2013 en Hospital Infantil de México Federico Gómez, donde se evidencio una sobrevida del 70% (García GAE, Lezama VP, 2015). Existe mayor porcentaje de supervivencia en el sexo femenino con un 82.1%, mientras en el sexo masculino la supervivencia es de 45.8% con una media de 4.42 y 2.9 respectivamente. Mostrando resultados opuestos a los obtenidos en el estudio mexicano previamente mencionado, donde la sobrevida en niñas fue del 74%, mientras que en los niños del 86%. En cuanto al grupo etario se evidencia que hay mayor supervivencia en los menores de 1 año con un 77.3% con una media de 4, y menor supervivencia con 33.3% en el grupo de edad de 10 a 14 años.

Se investigó la provincia de procedencia de los pacientes diagnosticados con hepatoblastoma y se encontró que son de Pichincha el 43.42% de los pacientes, dejando el 56,58% para otras provincias. En cuanto al análisis de supervivencia hay un 63.6% para los de Pichincha y para otras provincias un 55.8%. Tomando en cuenta que el Hospital de referencia está ubicado en la ciudad de Quito perteneciente a la provincia de Pichincha, que hay un mayor porcentaje de pacientes que son de otras provincias y, que la supervivencia es mayor en los que son de Pichincha, se podría inferir que los pacientes que vienen de otras provincias tienen más dificultades para una adherencia adecuada al tratamiento, según la Organización Panamericana de la Salud (OPS, 2017), se debe tomar como factores de riesgo para esto: la economía, educación, movilización, disponibilidad de tiempo, ocupación de los padres, entre otros. A pesar que no hay una diferencia estadísticamente significativa, se puede considerar estos valores para implementar nuevos centros de atención con la capacidad para tratamiento y seguimiento de este tipo de pacientes, también promover la educación y hacer énfasis en la importancia de adherencia al tratamiento en estos casos.

La etapa con mayor frecuencia en la cual se diagnosticó a los pacientes fue la regional con un 38.16%, seguido por la metastásica con un 31.58% y por último la localizada con 30,26%, lo cual concuerda con la bibliografía existente en la cual se hace referencia que el estadio regional fue la más frecuente, debido a que el hepatoblastoma en sus inicios es asintomático, por lo cual la etapa localizada es la de menor frecuencia (Valdez, et al, 2020). La supervivencia en la etapa localizada fue de 82.6%, en la regional 72.4% y en la metastásica 20.85% y con el valor de $p<0.05$ se evidencia una diferencia estadísticamente significativa, lo que obedece a la progresión de la enfermedad, estructuras adyacentes afectadas y metástasis. De igual manera se correlaciona con investigaciones anteriores, en un estudio realizado por la Sociedad de Oncología

y Hematología Pediátricas, GPOH por sus siglas en alemán (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie) en el cual se obtuvo una supervivencia de 89% a 96% en la etapa localizada, 68% a 76% en la regional y 21% a 36% en la metastásica, que no difieren mucho de los resultados obtenidos en nuestro estudio (Eichenmüller, Trippel y Kreuder, 2014).

El tratamiento recibido con más frecuencia en los 76 pacientes estudiados, fue la quimioterapia más cirugía representando un 59,20%, en segundo lugar, la cirugía aislada en un 21,10%, después se encuentra la quimioterapia como tratamiento único en un 13,20%, dejando al tratamiento paliativo como el menos frecuente con un 6,60%. El tipo de tratamiento, posee un alto grado de relación con la supervivencia, los pacientes que han recibido tratamiento dual de cirugía más quimioterapia tienen mayor sobrevida en comparación de aquellos que reciben cirugía o quimioterapia de manera aisladas (Adam, Hoti y Bredt, 2015). Pacientes con hepatoblastoma de tipo histológico fetal bien diferenciado tienen una tasa de sobrevida de 3 a 5 años de 100 % con poca quimioterapia y aquellos con hepatoblastoma de células pequeñas indiferenciadas, la tasa de supervivencia a 3 años es de 40 a 70 %. En nuestro estudio realizado se observa una supervivencia de 80% en los pacientes que recibieron como tratamiento quimioterapia combinada con cirugía con una media de 4.3, seguido por aquellos que únicamente se sometieron a cirugía con 43.8%, quimioterapia con 20%.

El abandono al tratamiento fue otra variable que se consideró en el estudio, un 31.58% abandonó el tratamiento, dejando el 68.42% con adherencia al tratamiento, analizando el porcentaje de supervivencia en este grupo se obtiene que los que no abandonaron el tratamiento tienen una supervivencia de 71.2% y los que sí, 33.3% con una diferencia estadísticamente significativa, por lo cual se puede inferir, que una adherencia al tratamiento correspondiente de acuerdo a la etapa y condiciones del paciente, es muy beneficioso y aumenta la supervivencia de la persona (González, 2019). Como se analizó en el párrafo

anterior, es notorio que la cirugía acompañada de quimioterapia son el tratamiento más usado y que genera mayor supervivencia. Es por eso que se debe hacer hincapié en la importancia que tiene el tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

Conclusiones

- La supervivencia general de los pacientes pediátricos con hepatoblastoma dentro del estudio realizado en el Hospital Baca Ortiz fue del 59%.

- Los factores que aumentaron la sobrevida en los pacientes con hepatoblastoma, evidenciados en el estudio y teniendo diferencia estadísticamente significativa, fueron: ser del sexo femenino, tumor en etapa localizada al momento del diagnóstico, combinar cirugía y quimioterapia en el tratamiento y no abandonar el tratamiento.

- Los factores que influyen en tener mayor supervivencia por hepatoblastoma sin una diferencia estadísticamente significativa, pero que, demuestran mayor porcentaje de supervivencia, son: grupo etario menor a un año y Pichincha como provincia de procedencia.

Recomendaciones

- Los factores que proporcionen una ventaja sobre el sexo masculino podría revisarse en una próxima investigación, para explicar a profundidad las causas de los datos obtenidos.

- Sería conveniente realizar estudios sobre factores que determinen la razón por la cual el grupo etario entre 1 y 4 años posee una mayor supervivencia.
- A pesar de no haber una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la provincia de origen se recomienda crear más casas de salud aptas para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con hepatoblastoma en las distintas provincias del Ecuador y realizar más estudios para identificar los factores de riesgo que afectan a la menor supervivencia en este grupo.
- Se recomienda tener en cuenta a la población con factores de riesgo para desarrollar hepatoblastoma y realizar las pruebas de tamizaje para su diagnóstico y tratamiento oportuno.
- Se aconseja que el personal de salud a cargo de estos pacientes brinde una adecuada información, educación y un manejo adecuado para que exista un pronóstico favorable.

REFERENCIAS

Adam, R., Hoti, E., y Bredt, C. (2015). Estrategias oncoquirúrgicas en el cáncer hepático metastásico. *Cirugía Española.*

Álvarez, F., Torres, R., Portilla, J., Mauro, Y., y Baeza, C. (2018). Hepatoblastoma Congénito: A propósito de un caso curado. *Departamento de Oncologŕa. Hospital Pediatrico Moctezuma*

Arboleda, J., Cardenas, A., Vicuña, C., Vicuña, V., Villanueva, E., Astudillo, P., Ugazzi, M., Borja, A., Zumarraga, S., y Caceres, F. (2014). Hepatoblastoma, manejo multidisciplinario en Ecuador, Desafío o realidad. *Revista de cirugía pediátrica*

Bassan J Allan, 1. P., Diaz, S., Pere, E. A., Neville, H. L., & Sola, J. E. (2013). Predictors of survival and incidence of hepatoblastoma in the paediatric population. *HPB*, 741–746.

Buitrago, J. (2017). Hepatoblastoma. *Revista colombiana de transplantes.* Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/320404273_Hepatoblastoma

Campbell, M., Ferreiro, M., Bronda, A., Wong, C., Tordecilla, J., Joannon, P., y Rizzardini, C. (2017). Tumores abdominales malignos en la infancia. Orientación diagnóstica. *Revista chilena de pediatría*

Chin-Su, L., & Chou-Fu, W. (2013). Hepatoblastoma in children. *Formosan Journal of Surgery*, 105-108.

Czauderna, P., Haeberle, B., Hiyama, E., Rangaswami, A., Krailo, M., Maibach, R., y Yoshimura, K. (2016). The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. *European Journal of cancer*

Eichenmüller, M, Trippel, F., y Kreuder, M. (2014). The genomic landscape of hepatoblastoma and their progenies with HCC-like features. *J Hepatol*

García, A., y Lezama, P. (2016). Hepatoblastoma: Reporte de 21 casos en un hospital pediátrico de tercer nivel en los últimos 12 años: reporte de 21 casos. *Revista Mexicana de Cirugía Pediátrica*, *19*(2), 100-108.

González, A. (2019). Mortalidad del cáncer en el Instituto Nacional de Pediatría como problema de salud pública. Recuperado de: http://repositorio.pediatria.gob.mx:8180/handle/20.500.12103/1666

Guzmán, A. y Del Valle, P. (2016). Hepatoblastoma: Reporte de 21 casos en un hospital pediátrico de tercer nivel en los últimos 12 años: reporte de 21 casos. Revista Mexicana de Cirugía Pediátrica

Häberle, B., Bode, U., & Von Schweinitz, D. (2013). Differentiated treatment protocols for high-and standard-risk hepatoblastoma--an interim report of the German Liver Tumor Study HB99. Klinische Padiatrie.

Hiyama, E., Kurihara, S., Onitake, Y., Morihara, N., Ikeda, K., & Hiyama, K. (2014). Integrated exome analysis in childhood hepatoblastoma: biological approach for next clinical trial designs.

Jia, D., Dong, R., Jing, Y., Xu, D., Wang, Q., Chen, L., y Liu, L. (2014). Exome sequencing of hepatoblastoma reveals novel mutations and cancer genes in the Wnt pathway and ubiquitin ligase complex. *Hepatology*

Katzenstein, H. M., Furman, W. L., Malogolowkin, M. H., Krailo, M. D., McCarville, M. B., Towbin, A. J., ... & Langham, M. R. (2017). Upfront window vincristine/irinotecan treatment of high-risk hepatoblastoma: a report from the Children's Oncology Group AHEP0731 study committee. Cancer.

Littooij, A. S., McHugh, K., McCarville, M. B., Sebire, N. J., Bahrami, A., & Roebuck, D. J. (2014). Yolk sac tumour: a rare cause of raised serum alpha-foetoprotein in a young child with a large liver mass. Pediatric radiology

Lopez, D. (2014). Hepatoblastoma. *Elsevier.* Disponible en: https://scihub.se/https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2014.01.002

Martínez-Flores, J., Montes-Tapia, F., Granados-Hernández, D. M., & Mares-Gil, J. (2018). Resección de hepatoblastoma y vena cava inferior en un lactante. Revista Médica MD, 177-181.

Mejia, J., Beutelspacher, O., Juarez, S., Vazquez-Langle, J., Martinez-Garcia, M., y Fajardo, A. (2016). Incidencia de los tumores hepaticos en la infancia. *Salud Publica Mex.* Disponible en: https://www.google.com/url?q=http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/6374&sa =U&ved=2ahUKEwjr1pumucroAhWkl-AKHck8AmAQFjABegQICRAB&usg=AOvVaw3n2HVsTBAoYqy1PKxr-zVP

Meyers, R. L., Maibach, R., Hiyama, E., Häberle, B., Krailo, M., Rangaswami, A., ... & Ansari, M. (2017). Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration. *The Lancet Oncology*

Mussa, A., Molinatto, C., Baldassarre, G., Riberi, E., Russo, S., Larizza, L., y Ferrero, G. B. (2016). Cancer risk in Beckwith-Wiedemann syndrome: a systematic review and meta-analysis outlining a novel (epi) genotype specific histotype targeted screening protocol. *The Journal of pediatrics*

Organizacion Panamericana de la Salud (OPS/OMS) 2017 La equidad en la mira: la salud publica en Ecuador durante las ultimas decadas (Quito: OPS/MSP/CONASA). Disponible en: https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_docman&view=download&alias=58-la-equidad-en-la-mira-la-salud-publica-del-ecuador-durante-lasultimasdecadas&category_slug=publications&Itemid=599

Palomo, M., Juárez, L., Lezama, P., y Ellieth, A. (2013). Resultados del tratamiento de niños con hepatoblastoma en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Los macrófagos, ángeles o demonios*.

Prasad, P. (2011). Hepatic Tumors*. Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 5a Edición.

Rivera, T., y Aguilera, F. (2010). Caso Clínico HEPATOBLASTOMA EN NIÑOS.

Romaguera, D., Kénol, S., León, W., Cisneros, C., Rodríguez, Z., y Rodríguez, H. (2015). Caracterización de pacientes con neoplasias primarias del segmento hepatobiliopancreático. *MediSan*.

Rossell, A., Navarro, D., López, K., Perla, E., Quintana, B., Figueredo, C.,y Belandria, K. (2016). Lesiones focales hepáticas en niños. *Scielo, Gen*

Saettini, F., Conter, V., Provenzi, M., Rota, M., Giraldi, E., Foglia, C., y D'Antiga, L. (2014). Is multifocality a prognostic factor in childhood hepatoblastoma?. *Pediatric Blood & Cancer,*

Schamberger, C. (2017). Abdominal tumors in infancy and chilhood. Pediatric Clinic North

Tan, Z. H., Lai, A., Chen, C. K., Chang, K. T., & Tan, A. M. (2014). Association of trisomy 18 with hepatoblastoma and its implications. European journal of pediatrics

Taque, L., Brugières, D., Pariente, B., Bruneau, S., Branchereau, V., Laithier, M., y Buendia, M. (2014). Hepatoblastoma infantil. *EMC – Pediatría*. Disponible en: https://www.em-consulte.com/es/article/924278/hepatoblastoma-infantil

Towbin, A. J., Meyers, R. L., Woodley, H., Miyazaki, O., Weldon, C. B., Morland, B., y Tiao, G. M. (2018). 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT). *Pediatric radiology*

Trobaugh, A., Venkatramani, R., y Feusner, J. (2014). Hepatoblastoma in children with Beckwith-Wiedemann syndrome: does it warrant different treatment.

Turcotte, L. M., Georgieff, M. K., Ross, J. A., Feusner, J. H., Tomlinson, G. E., Malogolowkin, M. H., y Spector, L. G. (2014). Neonatal medical exposures and characteristics of low birth weight hepatoblastoma cases: A report from the Children's Oncology Group. Pediatric blood & cancer

Valdéz Guerrero, R., Valdés-Blanco, M., Rodríguez-Venegas, E., Cabrera-Nicó, A., Fontaine-Ortiz, J., & Díaz Villalvilla, C. (2020). Tumores hepáticos en edad pediátrica. Revista Cubana de Pediatría, 92(3). Recuperado de http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/876/604

Venkatramani, R., Stein, J. E., Sapra, A., Genyk, Y., Jhaveri, V., Malogolowkin, M., & Mascarenhas, L. (2015). Effect of neoadjuvant chemotherapy on resectability of stage III and IV hepatoblastoma. British Journal of Surgery

ANEXOS

Variables

Variable	Operacionalización	
	Escala	Descripción
Grupo de edad	<1 1-4 5-9 10-14	Según años cumplidos
Sexo	Masculino Femenino	Según sexo biológico
Lugar de residencia	Pichincha Otras	Según resida en la provincia de Pichincha o no.
Extensión tumoral	In situ/localizado Regional Metastásico. Desconocido	In Situ. Tumor maligno no invasivo. La basal está intacta. Localizado. El tumor está confinado en el órgano de origen. Regional. El tumor está extendido por continuidad a otros órganos. Metastásico. Actualmente recogida como “Metástasis a distancia”. Desconocido No aparece el dato

Tratamiento	Sin tratamiento Cirugía Tratamientos paliativos Quimioterapia Cirugía más otros tratamientos Otros tratamientos Desconocido	Según referencia de la historia clínica.
Status vital	Vivo Fallecido	Según estado vital desde el diagnóstico hasta el año 2017
Tiempo de seguimiento	Valor puntual medido en años	Tiempo medido en años desde el diagnostico hasta que ocurre el evento de estudio(fallecer) o hasta el 2017 si ha sobrevivido
Abandono al tratamiento	Si No	Permanencia en recibir tratamiento o dejar de recibir el mismo