

Progresos en el tratamiento y seguimiento de hepatoblastoma. Análisis de una serie de 9 niños

José M. Herrera V.¹, Ricardo Rossi F.^{1,3}, Paul Harris D.²,
Angélica Wietstruck P.², Francisco Barriga C.²

Resumen

Introducción: El hepatoblastoma es el tumor hepático maligno más frecuente del niño. La extirpación radical del tumor es el elemento central para lograr su curación. **Objetivo:** Evaluar el seguimiento y sobrevida delineando las características clínicas, biodemográficas y terapéuticas de pacientes portadores de hepatoblastoma. **Pacientes y método:** Análisis retrospectivo de 9 niños tratados por hepatoblastoma entre mayo 1997 y diciembre 2000. Se analizan la quimioterapia preoperatoria, técnicas quirúrgicas, anatomía patológica, nivel de alfafoetoproteína y curva antropométrica en niños con hepatoblastoma. Se usó la clasificación SIOPEL 1 (Liver Tumour Study Group of the International Society of Paediatric Oncology). **Resultados:** La edad media al diagnóstico fue de 24 meses, todos con una masa abdominal palpable y niveles de alfafoetoproteína aumentados. Todos recibieron quimioterapia preoperatoria y cirugía hepática radical tumoral. La anatomía patológica confirmó márgenes libres. No hubo mortalidad perioperatoria. Una paciente presentó recidiva tumoral a los 9 meses, falleciendo 6 meses después. La sobrevida libre de enfermedad fue de 89% a tres años. El desarrollo ponderal retornó a percentiles previos a su enfermedad. **Conclusiones:** El manejo multidisciplinario, planificación temprana, entrenamiento quirúrgico hepático especializado son los pilares para el éxito en esta patología compleja. **(Palabras clave:** hepatoblastoma, niños, alfafoetoproteínas, hígado, tumor.)

Treatment progress and follow up of hepatoblastoma, an analysis of 9 children

Hepatoblastoma is the commonest malignant liver tumour in children. Complete surgical excision is required to achieve a cure. Aim: An analysis of survival, clinical presentation, demography, adjuvant chemotherapy, surgical techniques, alphafoetoprotein levels and nutritional status in children with hepatoblastoma. Patients and Method: 9 children were followed up between may 1997 and december 2000. Results: the mean age at diagnosis was 24 months, all had a palpable abdominal mass and elevated alphafoetoprotein levels. They received pre and postoperative chemotherapy. Surgical resections were accomplished with negative margins. There was no operative mortality. One patient relapsed after 9 months and died 6 months later, the 3 year DFS was 89%. The childrens weight returned to the normal percentiles after tumour resection. Conclusions: A multidisciplinary team, early evaluation and specialized surgical approach are the basis for successful therapy in hepatoblastoma.

(Key words: hepatoblastoma, children, alphafoetoprotein level, tumour).

1. Médico, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

2. Médico, Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile.

3. Médico, Clínica Alemana de Santiago.

Correspondencia: e.mail: jmherrerakgoset@entelchile.net.

Trabajo recibido el 6 de julio de 2001, devuelto para corregir el 8 de octubre de 2001, segunda versión el 18 de diciembre de 2001, aceptado para publicación el 28 de diciembre de 2001.

INTRODUCCIÓN

El hepatoblastoma (HB) es el tumor hepático primario maligno más frecuente en la edad pediátrica. Es sobre todo un tumor del niño menor de 3 años y de predominio masculino. Representa el 1,2 a 5% de todas las neoplasias pediátricas con una incidencia de 0,5 a 1,5 casos por millón de niños menores de 15 años por año¹⁻⁵. El HB puede estar asociado al síndrome de Wiedemann-Bec-kwith con una hemihipertrofia corporal y al síndrome alcohólico-fetal⁶⁻⁸. Los niveles de alfafetoproteínas (AFP), que habitualmente produce el tumor, facilitan el diagnóstico y seguimiento del HB^{9,10}. Su pronóstico ha mejorado significativamente en los últimos 20 años por los progresos de las técnicas de cirugía hepática, asociado a la incorporación de drogas antineoplásicas más efectivas que han aumentado la proporción de tumores resecables y han disminuido las recaídas. No obstante, la extirpación radical del tumor continua siendo el elemento central para lograr la curación definitiva¹¹⁻¹⁵.

Representa un gran desafío enfrentar estos pacientes complejos que requieren de un trabajo multidisciplinario especializado, para así acercarnos a los resultados de sobrevivencia y bajos porcentajes de complicaciones que exhiben los países desarrollados. En ausencia de otras publicaciones nacionales, nuestro objetivo es ampliar nuestra serie de 5 pacientes que inicialmente reportamos con un seguimiento de 19 meses¹⁶ y evaluar la evolución delineando las características clínicas y biodemográficas de los niños con HB en este análisis.

PACIENTES Y MÉTODO

Características clínicas de los pacientes.

Se incluyeron 9 pacientes consecutivos que nos fueron referidos entre mayo de 1997 y diciembre de 2000. Cinco provenían de Santiago, 3 de provincia y uno del extranjero. El diagnóstico se basó en el cuadro clínico, estudio de imágenes, ecotomografía abdominal y tomografía axial computarizada (TAC) abdominal y niveles séricos de AFP. El instrumento utilizado consistió en una ficha protocolizada para recolectar la información en forma retrospectiva, la cual fue analizada con una plantilla de cálculo Excel 5.0. Los análisis antropométricos se hicieron en base

a las curvas NCHS (National Center for Health Statistics percentiles). Se analizó la evolución ponderal de los niños al final del seguimiento (último control médico), comparado con los mismos al momento del diagnóstico de HB y al momento de la cirugía. Para el estudio de enfermedad metastásica se realizó radiografía de tórax, TAC de abdomen y tórax y cintigrafía ósea. Los casos clínicos fueron clasificados conforme a criterios de SIOPEL1 (Liver Tumour Study Group of the International Society of Paediatric Oncology)¹¹ según su extensión en el hígado, invasión intravascular, extensión extrahepática o metástasis a distancia (figura 1).

Se usaron los siguientes criterios para definir la irresecabilidad del tumor: enfermedad metastásica, compromiso de ambos lóbulos hepáticos y/o los cuatro sectores hepáticos, tamaño tumoral, por ubicarse en la región central hepática. Adicionalmente, los pacientes fueron clasificados, de acuerdo a SIOPEL 1, en tumores de alto y bajo riesgo de recurrencia y mortalidad, según la extensión tumoral.

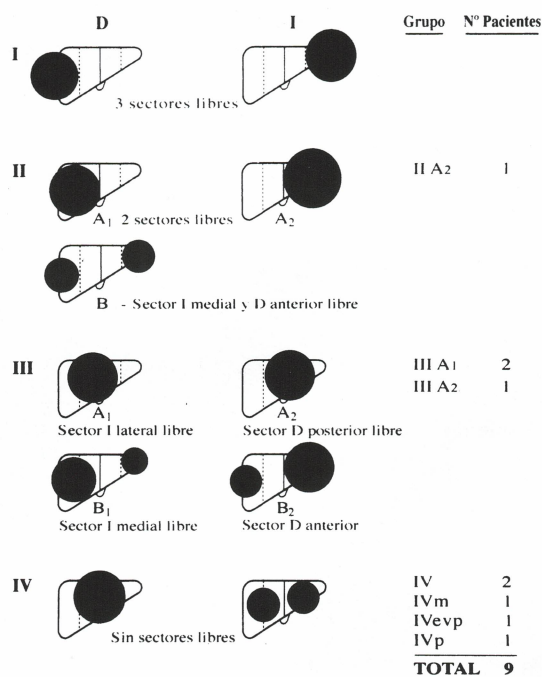


Figura 1: Clasificación de los pacientes según SIOPEL 1. D: derecha, I: izquierda, estadios del I al IV con sectores comprometidos A y B (1 y 2) según corresponda.

Tratamiento quimioterápico: El esquema terapéutico se basó en el protocolo SIOPEL 2, que utiliza cisplatino para los HB de bajo riesgo, en dosis de 80 mg/m² en 24 h de infusión continua, cada 15 días por 4 ciclos y para los HB de alto riesgo, carboplatino en dosis de 500 mg/m² en una hora de infusión asociado a doxorubicina, en dosis de 60 mg/m² en 48 h de infusión por 4 ciclos alternando cada 15 días con cisplatino por 3 ciclos.

Tratamiento quirúrgico: Previo a la cirugía se realizó estudio de imágenes con TAC de abdomen, angiografía hepática selectiva o angioresonancia hepática. Todas las cirugías fueron realizadas por el mismo cirujano en diferentes centros públicos y privados de Santiago. A todos los niños se les realizó cirugía resectiva con carácter curativo (resección completa del tumor). La vía de abordaje fue una incisión bilateral subcostal con uso de retractor automático Bookwalter[®]. Se empleó en forma selectiva la exclusión vascular total (EVT, que es el pinzamiento de la tríada portal y la vena cava inferior por arriba y debajo del hígado), exclusión vascular parcial (EVP, solo el pinzamiento de la tríada portal, pero manteniendo aislada la vena cava inferior para eventual pinzamiento), bisturí de ultrasonido (CUSA; Cavitron Surgical Systems[®]), coagulador de gas de argón, bisturí de ultrasonido armónico, fibrina (Tissucol[®]) y tromboplastina (Trombogen[®]).

Quimioterapia postoperatoria: El esquema de tratamiento incluyó carboplatino asociado

a doxorubicina, alternado cada 15 días con cisplatino y por un total de 3 a 5 ciclos.

Seguimiento: El seguimiento se realizó con controles médicos periódicos, seguimiento antropométrico (peso y talla/edad), niveles séricos de AFP, ecotomografía y TAC de abdomen. Para la sobrevida libre de eventos (SLE) se realizó una curva de Kaplan y Meier.

RESULTADOS

Diagnóstico. Se trataron 6 niñas y 3 niños, con una edad media al momento del diagnóstico de 24 meses (rango: 9 meses a 9 años 8 meses) que se presentaron con una masa abdominal palpable en todos los pacientes asociado a dolor abdominal y vómitos en 2 de ellos. La ecografía abdominal confirmó en todos los casos la presencia de una masa hepática sólida o con áreas necróticas, pero de predominio sólido. La TAC de abdomen además de confirmar lo anterior ayudó a la etapificación y la posible infiltración a órganos vecinos, esto último fue evidente en un paciente que presentó una invasión vascular de vena cava inferior hasta aurícula derecha y bifurcación de vena porta. Requirió además de ecotomografía Doppler para delimitar esta invasión tumoral. Los niveles de AFP estaban aumentados en todos ellos, con una media de 150 000 ng/ml con rangos entre 13 600 a 531 000 ng/ml (tabla 1). HB fue confirmado histológicamente previo a terapia en cuatro casos, 2

Tabla 1

Presentación clínica y clasificación de hepatoblastoma al momento del diagnóstico

Paciente	Edad (años, meses)	Sexo	Clasificación SIOPEL 1	Metástasis	Biopsia Diagnóstica	AFP (ng/ml)
1	1,9	M	III A1	no	no	26 011
2	4,7	F	IV p	pulmonares	abierta	150 000
3	0,9	F	II A2	no	no	192 000
4	9,8	F	IV evp	VCI, AD, VP	percutánea	194 000
5	6,10	F	IV m	no	no	150 000
6	2,0	F	III A1	no	abierta	175 000
7	2,0	M	III A2	no	no	531 000
8	1,2	F	IV	no	percutánea	13 600
9	1,6	M	IV	no	no	250 000

SIOPEL: Liver Tumour Study Group of the International Society of Paediatric Oncology.

M: masculino F: femenino. VCI: vena cava inferior AD: aurícula derecha

VP: vena porta. AFP: alfafetoproteínas

por punción percutánea y 2 por cirugía abierta dirigida. En el resto de los pacientes, salvo uno, no se realizó biopsia tumoral para confirmar diagnóstico por cumplir con los requerimientos de SIOPEL para su diagnóstico, es decir, masa hepática sólida en un grupo etario entre 6 meses y 3 años con niveles altos de AFP. Un paciente presentó sospecha a la radiografía de tórax, y la TAC de tórax confirmó metástasis pulmonares. El cintigrama óseo fue normal en todos los casos. Según la clasificación de SIOPEL 1, un paciente fue catalogado Grupo II A2 (2 sectores hepáticos izquierdos), 3 pacientes en el Grupo III (3 sectores hepáticos comprometidos, A1 y A2 con predominio a derecha e izquierda respectivamente) y 5 pacientes en el Grupo IV (compromiso de los 4 sectores hepáticos, uno además con metástasis pulmonares, otro con invasión vena porta, y otro con invasión vena porta más compromiso de vena cava inferior hasta aurícula derecha).

Cinco pacientes presentaban compromiso del segmento IV asociado al VIII o al V o al III, lo que los cataloga como tumores hepáticos centrales de mayor dificultad quirúrgica.

Todos los pacientes fueron inicialmente catalogados de irresecables de acuerdo a los criterios detallados en Pacientes y Método. Todos recibieron quimioterapia preoperatoria.

Resección hepática y complicaciones: A todos los pacientes se les realizó cirugía hepática radical con criterio curativo (márgenes clínicamente negativos). La edad al momento de la cirugía varió desde 11 meses a 10 años. No hubo mortalidad operatoria. El tipo de resección hepática se basó en la anatomía de los segmentos hepáticos^{17, 18}. Se usó EVT en 6 pacientes y EVP en 2, presentando siempre una buena tolerancia hemodinámica al procedimiento. En un paciente clasificado como II A2, en el que se realizó una resección de segmentos II y III, no se requirió control vascular agregado. El volumen de sangre perdido durante la cirugía fue estimado y se muestra en la tabla 2. En el paciente con compromiso cavaoauricular se planificó una doble cirugía cardíaca y abdominal en un tiempo anestésico bajo circulación extracorpórea y paro hipotérmico. En un paciente se dejó un packing intrahepático hemostático que requirió de una intervención programada 24 horas más tarde,

con los factores de coagulación corregidos, para su extracción. Dos pacientes presentaron colecciones abdominales serohemáticas que requirieron punción evacuadora radiológica, lo que fue suficiente como tratamiento. Los días de estadía en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) fue de 4 días como media con rangos entre 1 y 5 días. La estadía hospitalaria fue de 8 días como media con rangos entre 5 y 15 días.

Como complicación tardía, una paciente con un tumor hepático central presentó una estenosis de la vía biliar principal a los 9 meses de postoperado y requirió colangiografía, dilatación percutánea, drenaje transhepático y finalmente una anastomosis hepático-yeyuno definitiva a los 14 meses de postoperada. Actualmente, la paciente se encuentra asintomática con 18 meses de seguimiento de su última cirugía.

Anatomía patológica: El estudio de la pieza operatoria mostró una resección completa y con bordes libres de lesión tumoral en todos los casos. El tipo histológico del HB resecado fue fetal puro en 6 casos y en tres hubo histología mixta. El porcentaje de necrosis tumoral en la pieza operatoria fue de 65% como media con rangos entre 50 y 90%, al análisis histológico.

Evolución ponderal: Se consignó el peso de los niños al ser referidos y se comparó con el último valor al terminar el seguimiento, expresado en percentiles para la edad (promedio $\pm$ 1 DE). Al momento del ingreso, la relación peso/edad se encontraba en el percentil 47,3, el cual disminuye en forma significativa a 14,4 durante el curso de la quimioterapia preoperatoria ($p < 0,005$). Este parámetro es revertido en el curso de la evolución para ubicarse en el percentil 51,9 ($p < 0,005$) en el momento del último control en comparación con el momento de la cirugía (figura 2). La evolución en estatura no tuvo variaciones significativas.

Sobrevida y seguimiento: El seguimiento es de 33 meses como media, con rangos entre 15 y 54 meses. La curva de supervivencia actuarial (figura 3) muestra a 3 años una supervivencia libre de enfermedad de 89%. Un paciente con etapa IV y mala respuesta a la quimioterapia recayó a los 14 meses, 9 meses después de la cirugía, evidenciado por un alza en los niveles de AFP en su seguimiento habitual estando asintomática. Pre-

Tabla 2

Tipo de cirugía, complicaciones y estadía hospitalaria

Paciente y tipo de resección	Sangramiento intraoperatorio (ml/kg)	Exclusión vascular (min)	Complicación postoperatoria	UCIP (días)	Estadía hospitalización (días)	Seguimiento (meses)
1. Hep derecha V,VI,VII,VIII,c/V	33	t 40	no	4	10	54
2. Hep izquierda II, III, IV, c/S, c/V	170	t 87	coleción epigastrio derrame pleural	4	15	54
3. Lob izquierda II, III	8	no	no	4	9	51
4. Hep izquierda* II, III, IV	120	t 60	estenosis vía biliar	3	849	49
5. Lob izquierda, tumorectomía central II, III, IV	230	t 38	no	5	10	15**
6. Hep central IV, VIII	12	t 72	no	3	7	33
7. Hep central IV, VIII	10	t 65	no	4	8	30
8. Hep central IV	5	p 30	no	1	5	15
9. Hep izquierda II, III, IV	5	p 42	no	3	8	15

*Cirugía cardiaca asociada. **: fallece.

Hep= hepatectomía. Lob= lobectomía.

II al VIII= número de segmentos hepáticos.

c/V= resección en cuña. c/S= resección en cuña segmento Spiegel.

p= exclusión vascular parcial. t= exclusión vascular total.

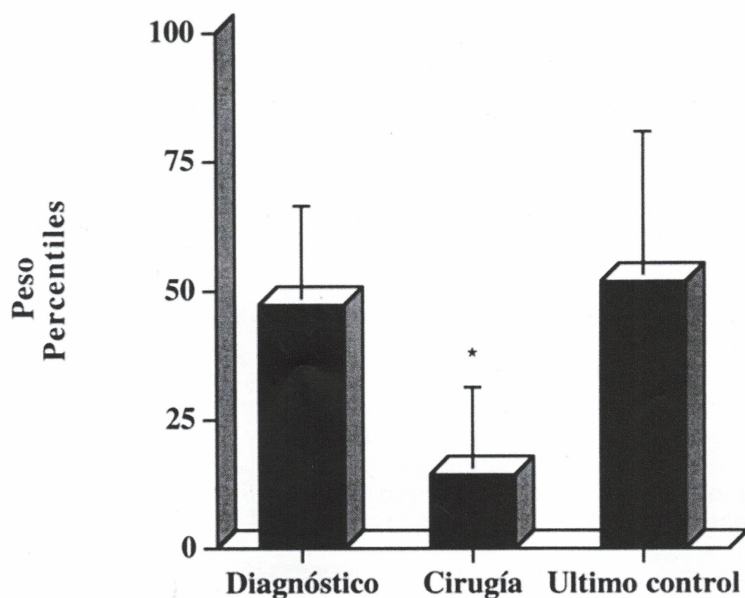


Figura 2: Evolución ponderal. Peso expresado en percentiles al momento del diagnóstico inicial, al momento de la cirugía y en el último control. * $p < 0,05$ comparado con los otros dos grupos.

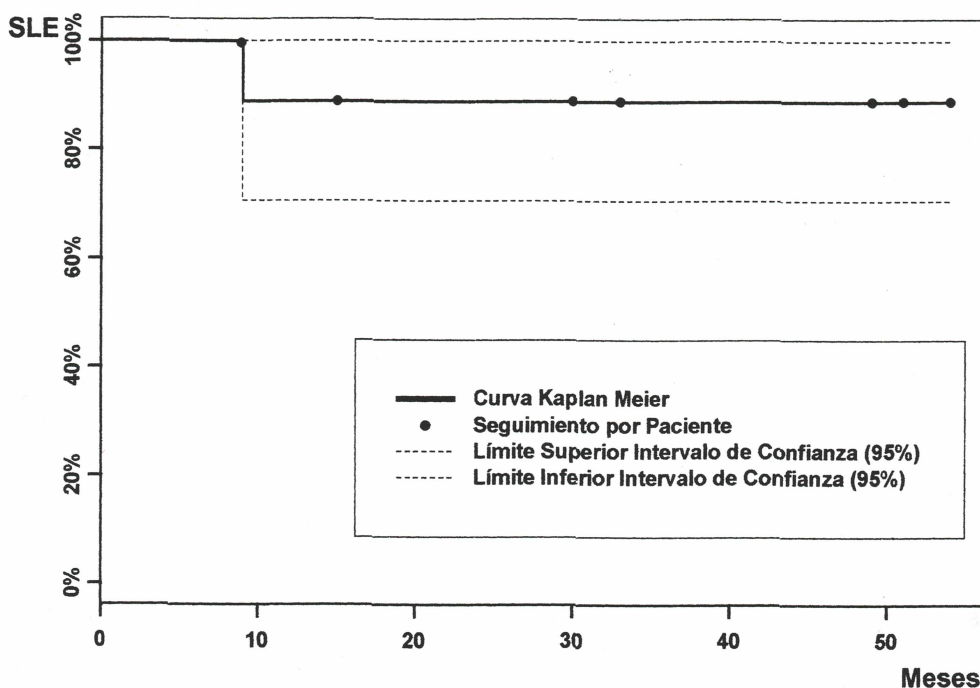


Figura 3: Curva de supervivencia libre de eventos (SLE) expresada en porcentajes. A los 3 años la SLE es de 89%.

sentaba un tumor en la región peri-cava inferior y en pulmón, falleciendo 6 meses más tarde. Los niveles de AFP se normalizaron en todos los pacientes entre 1 y 2 meses luego de la cirugía y se han mantenido así en los controles posteriores.

DISCUSIÓN

Este reporte describe nuestra serie de 9 casos de HB en niños, en un período de 4 años, considerados inicialmente irresecables y que luego de quimioterapia preoperatoria fueron sometidos a resección quirúrgica radical y quimioterapia de consolidación. Los resultados muestran ausencia de mortalidad operatoria y 89% de supervivencia libre de eventos.

El factor pronóstico más importante, demostrado por el estudio cooperativo SIOPEL 1, es la resección completa del HB. Sin embargo, más de la mitad de los pacientes son irresecables al momento del diagnóstico o presentan metástasis a distancias. Las primeras series publicadas muestran que pacientes tratados solo con cirugía y resecciones completas sufrían recaídas en un 30%.

Durante la década de los ochenta, con la incorporación de nuevas drogas antineoplásicas derivadas del platino, es cuando se produce un gran avance logrando mayores reducciones tumorales y disminuyendo el número de recaídas¹⁹⁻²¹. La clasificación propuesta por la SIOPEL, que divide los HB en 4 grupos dependiendo del compromiso tumoral hepático, está directamente relacionado con la supervivencia. Es así como la supervivencia a 3 años libre de eventos en un estadio I es de un 100% y de un estadio IV es de 59%^{14, 22}. Los otros factores pronósticos, si bien no son aún aceptados por todos, incluyen estadios según SIOPEL 1: la respuesta tumoral a la quimioterapia basada en la disminución de masa tumoral en los controles de TAC abdominal y la disminución logarítmica de niveles de AFP a través de los ciclos de quimioterapia preoperatoria. Factores de mal pronóstico son un nivel de AFP > a 1 000 000 ng/ml al diagnóstico, metástasis a distancia, invasión tumoral vascular y la presencia de más de un nódulo tumoral hepático.

Actualmente, diversos grupos cooperativos internacionales de países desarrollados

están trabajando para unificar criterios de diagnóstico y de intervención quirúrgica. Algunos resultados publicados en los últimos años se muestran en la tabla 3, donde se comparan con esta serie. Es destacable que nuestros resultados son comparables al de centros especializados, y que si bien nuestros pacientes son menos, el número de niños tratados por año es alto (reclutamiento anual), lo que implica una tendencia a la referencia y concentración de estos pacientes. El número de pacientes tratados por año de las series presentadas es de 2 a 3. Además, en nuestra serie todos los pacientes fueron sometidos a resección, comparado con un porcentaje variable entre el 44 al 91% en las series extranjeras. Similarmente, esta serie presenta una SLE mayor, que puede ser explicada por el menor número de años de seguimiento y la mayor resecabilidad.

Nos parece importante reportar estos resultados, porque en un corto tiempo se ha logrado unificar criterios para obtener un rápido y certero diagnóstico, donde las imágenes adecuadas, los niveles de AFP y la biopsia, cuando se ha requerido, han sido pilares para realizar un diagnóstico precoz y así iniciar un tratamiento de quimioterapia oportuno según los protocolos correspondientes. Además, la participación temprana del grupo quirúrgico especializado permite decidir cuál será el mejor momento para pla-

nificar la intervención. Las técnicas quirúrgicas usadas son poco habituales en el ámbito quirúrgico pediátrico local, por lo que la formación prolongada del equipo quirúrgico en el extranjero (Francia y Estados Unidos) ha permitido introducir los conceptos y técnicas necesarios. La cirugía deberá ser planificada previamente junto a radiólogos, anestesistas, pediatras, intensivistas, gastroenterólogos y oncólogos, para poder diseñar en conjunto las etapas a realizar y optimizar los resultados en relación a sobrevida y complicaciones, como los aquí reportados. Nuestros niños se han integrado a las actividades de su edad con curvas de crecimiento adecuadas y sin secuelas de su tratamiento.

REFERENCIAS

1. Herrera JM, Krebs A, Harris P, Barriga F: Childhood tumors. Surg Clin North Am 2000; 80: 747-60.
2. Alagille D, Odievre M: Liver and biliary tract disease in children. New York: Wiley & Sons, 1979; 311.
3. Ross JA, Gurney JG: Hepatoblastoma incidence in the United States from 1973 to 1992. Med Pediatr Oncol 1998; 30: 141-2.
4. Reynolds M: Pediatric Liver Tumors. Seminars in Surgical Oncology 1999; 16: 159-72.
5. Perilongo G, Shafford: Liver Tumours. Eur J Cancer 1999; 35: 953-9.
6. DeBaun M, Tucker M: Risk of cancer during the first four year of life in children from The Beckwith-

Tabla 3
Resultados de tratamientos de hepatoblastomas de series internacionales

Referencias	Ciudad	Año	Período (años)	Pacientes (n)	Resecables n (%)	SLE a 2 años n (%)
Mahour <i>et al</i> ²³	Los Angeles	1983	12	32	14 (44)	5 (16)
Gauthier <i>et al</i> ²⁴	París	1986	13	26	22 (85)	14 (54)
Tagge <i>et al</i> ²⁵	Pittsburgh	1992	10	21	16 (76)	14 (67)
Stringer <i>et al</i> ²⁶	Londres	1995	12	40	36 (90)	22 (65)
Ehrlich <i>et al</i> ²⁷	Toronto	1997	10	22	20 (91)	19 (87)
Williams <i>et al</i> ²⁸	Buenos Aires	1998	8	26	19 (73)	16 (61)
Serie actual	Chile	2000	4	9	9 (100)	8 (89)

SLE: sobrevida libre de enfermedad.

- Wiedermann syndrome Registry. *J Pediatr* 1998; 132: 398-400.
7. *Worth L, Slopis J, Herzog C*: Congenital hepatoblastoma and schizencephaly in an infant with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 591-3.
 8. *Lack E, Neave C, Vawter G, et al*: Hepatoblastoma. A clinical and pathologic study of 54 cases. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 693-705.
 9. *Van Tornout J, Buckley J, Quinn J, et al*: Timing and magnitude of decline in alpha-fetoprotein levels in treated children with unresectable or metastatic hepatoblastoma are predictors of outcome: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1190-7.
 10. *Ohama K, Nagase H, Ogino K, et al*: Alpha-Fetoprotein (AFP) levels in normal children. *Eur J Pediatr Surg* 1997; 7: 267-9.
 11. *Brown J, Perilongo G, Shafford E, et al*: Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma-results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Study SIOPEL 1. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1418-25.
 12. *Shafford E, Pritchard J*: Hepatoblastoma-a bit of a success story? *Eur J Cancer* 1994; 30: 1050-1.
 13. *Von Schweinitz, Byrd D, Hecker H, et al*: Efficiency and toxicity of ifosfamide, cisplatin and doxorubicin in the treatment of childhood hepatoblastoma. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1243-9.
 14. *Ortega J, Douglass E, Feusner J, et al*: Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for the treatment of pediatric hepatoblastoma. A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2665-75.
 15. *Sasaki F, Ohmura N, Iwafuchi M, et al*: Outcome of hepatoblastoma in children treated with the JPLT protocol. *Med Pediatr Oncol* 1998; 32: 308.
 16. *Herrera JM, Barriga F, Harris P, Ronco R, García C, Rossi R*: Manejo multidisciplinario de tumores hepáticos malignos en el niño: una experiencia nacional reciente. *Rev Méd Chile* 1999; 127: 1351-8.
 17. *Couinaud C*: Le foie, études anatomiques et chirurgicales. Masson. Paris 1957.
 18. *Gauthier F*: Anatomical fundamentals for sector-and segment-dependent liver resections. In: Schweizer, Schier eds. *Hepatobiliary Surgery in Childhood*. Schattauer. 1991; 23-6.
 19. *Douglass E, Grenn A, Wrenn E, et al*: Effective cisplatin (DDP) based chemotherapy in the treatment of hepatoblastoma. *Med Ped Oncol* 1985; 13: 187-90.
 20. *Ortega J, Krailo M, Hass J, et al*: Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1991; 9: 2167-76.
 21. *Plaschkes J, Perilongo P, Pritchard J, et al*: Pre-operative chemotherapy-cisplatin(PLA) and doxorubicin (DO) PLADO for the treatment of hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma-results after 2 years' follow-up. SIOP, Vienna. *Med Ped Oncol* 1996; 27: 209-390(abstr).
 22. *Pritchard J, Brown J, Shafford E, et al*: Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: a successful approach-results and the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3819-28.
 23. *Mahour G, Wogu G, Siegel S, et al*: Improved survival in infants and children with primary malignant liver tumors. *Am J Surg* 1983; 146: 236.
 24. *Gauthier F, Valayer J, Le Thai B, Sinico M, Kalifa C*: Hepatoblastoma and hepatocarcinoma in children: analysis of a serie of 29 cases. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 424-9.
 25. *Tagge E, Tagge D, Reyes J, et al*: Resection, including transplantation, for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: impact on survival. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 292-7.
 26. *Stringer M, Hennayake S, Howard E, et al*: Improved outcome for children with hepatoblastoma. *British J Surg* 1995; 82: 386-91.
 27. *Ehrlich P, Greenberg M, Filler R*: Improved long-term survival with preoperative chemotherapy for hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 999-1003.
 28. *Williams E, Rojas L, López M, de Dávila M, Scopinaro M, Questa H*: Hepatoblastoma. Experiencia en 26 pacientes. *Rev de Cir Infantil* 1998; 8: 198-201.