

11237
191
28je.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL

CENTRO MEDICO LA RAZA"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



VALORACION DE LOS RESULTADOS
TERAPEUTICOS EN BASE A LA SOBREVIVENCIA EN
NIÑOS CON HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE
LANGERHANS, ATENDIDOS EN EL
SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA

TESIS RECEPCIONAL

PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :

DRA. VERONICA REYES ROMERO

ASESOR DE TESIS: DRA. MARTHA AGUILAR MARTINEZ



IMSS

México, D. F.

1994

**TESIS CON
FALTA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**VALORACION DE LOS RESULTADOS TERAPEUTICOS
EN BASE A LA SOBREVIDA EN NIÑOS CON
HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS,
ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA
DEL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO LA RAZA.**

Investigador Responsable:

DRA. MARTEA AGUILAR MARTINEZ

Médico Oncólogo, Jefe del Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza.

Colaboradores:

DRA. VERONICA REYES ROMERO

Médico residente del tercer año de Pediatría Médica del Hospital General del Centro Médico La Raza.

DRA. PATRICIA FIGUERA VALLADOLID

Médico Oncólogo del servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza.

DRA. SANDRA ALICIA SANCHEZ FELIX

Médico Oncólogo del Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza.

Servicios Participantes:

Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Del Centro Médico La Raza.

Archivo General del Hospital General del Centro Médico La Raza.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi familia por todo el apoyo
que siempre he recibido de ellos.

A mi querida UNAM y al IMSS por la
oportunidad de realizar mis anhelos
como profesionista.

A mis profesores con gran respeto y cariño.

Sinceramente:

Verónica Reyes Romero

INDICE

	Página
Objetivos	2
Antecedentes científicos	3
Planteamiento del problema	9
Identificación de variables	10
Hipótesis	11
Diseño experimental y tipo de estudio	12
Material y métodos	13
Consideraciones éticas	15
Recursos y factibilidad	16
Descripción del programa de trabajo	17
Resultados	20
Discusión	22
Anexos	45
Bibliografía	46

OBJETIVOS

A) Determinar las características epidemiológicas de la Histiocitosis de Células de Langerhans en cuanto a la incidencia, edad de presentación, sexo, área geográfica y antecedentes familiares con cáncer en la población pediátrica atendida en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza, en el período comprendido de 1985 a 1992.

B) Determinar la sobrevida total (1985-1992) en niños con Histiocitosis de Células de Langerhans atendidos en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza.

C) Analizar los resultados terapéuticos para la Histiocitosis de Células de Langerhans en pacientes pediátricos en base a la sobrevida libre de enfermedad.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Dentro del grupo de las Histiocitosis, la Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL), denominada así por la Histiocyte Society en 1985, conocida anteriormente como Histiocitosis X-los tres síndromes que engloban dicho término: Granuloma eosinófilo, Síndrome de Hand-Schueller-Christian y la enfermedad de Letterer Siwe (1-3); comprenden un grupo de enfermedades con similitudes histológicas, siendo formas de expresión del mismo proceso patológico (4). La lesión se caracteriza por una proliferación y acumulación de histiocitos de forma de células gigantes que semejan a las células de Langerhans que son normalmente encontradas en el sistema fagocítico mononuclear de la piel, esófago, vagina, mucosa bucal (5) y ganglio linfático (4); histiocitos y eosinófilos (6).

La HCL no es considerada una neoplasia pero sí una lesión proliferativa. La etiología y la patogénesis permanece desconocida, sin embargo, existen indicadores de que el trastorno es una manifestación de, o está asociada con una aberración inmunológica; deficiencia en la célula T supresora específicamente (6,7). El concepto de que la célula de Langerhans es el origen de la clona proliferante en la HCL está basado en las observaciones y hallazgos histoquímicos (al menos dos reacciones positivas para la protección S-100, mannosidasa, ATP-asa); el diagnóstico definitivo requiere de la presencia de los gránulos de Biberck en los histiocitos como se ha demostrado por microscopía electrónica, o la demostración de anticuerpos para antígeno CD-1 (OKT6) sobre la superficie de la

célula lesionada (3,8,9). La Célula de Langerhans expresa además antígenos de HLA-DR y deriva ontogénicamente de la médula ósea, requiriéndose para el diagnóstico su identificación histopatológica (1,4,7,10,11).

Las manifestaciones clínicas son variadas, las más comunes de HCL incluyen lesiones osteolíticas en el cráneo, vértebras y huesos largos; lesiones endócrinas (diabetes insípida, falla en el crecimiento e hipotiroidismo), compromiso de la piel con lesiones seborreicas y vesículo pustulares sobre el cuero cabelludo, periné, recto y vulva (5).

Los niños y los adultos jóvenes son más afectados que los adultos, puede involucrar virtualmente algún sitio del cuerpo como una lesión aislada o diseminada, enfermedad sistémica. (2). La forma más grave de la enfermedad es un tipo diseminado que se observa en niños menores de dos años de edad (5), de hecho la presentación clínica es relevante para el tratamiento y el pronóstico. Existen sistemas para evaluar el pronóstico, uno de ellos es el de Lahey, que considera factores de mal pronóstico la edad menor de dos años, la afectación de múltiples órganos, la presencia de disfunción hepática, pulmonar o hematopoyética (médula ósea) o una histología "maligna" (infiltración difusa del sistema retículo endotelial con pocos eosinófilos, fibrosis o necrosis (3,12-15). Otros sistemas como el de Greenberger se correlaciona con el sistema de Lahey, pero toma en cuenta también la edad en adición a disfunción orgánica para determinar el estadio (16).

Dado que esta enfermedad cubre un amplio espectro de entidades clínicas, resulta complejo determinar la verdadera incidencia. En Estados Unidos se ha reportado una incidencia anual de 1 por 100,000 niños menores de un año de edad y 0.2 por 100,000 niños menores de 15 años. Y para la población en general, una incidencia anual de 1 por 200,000 a 1 por 2,000,000. La proporción de afectación de hombres y mujeres es de dos a uno, en México se refiere una proporción de 1.1:1 (17). Otras cifras que se mencionan reportan una incidencia que varía entre 1:350,000 y 1:2,000,000 al año. (12).

Los sitios más afectados incluyen el esqueleto, la piel, canal auditivo, y nodos linfáticos. Ocasionalmente el hígado, los pulmones, bazo o la médula ósea (7). De los tumores primarios de hueso a nivel torácico el granuloma eosinófilo es el más frecuente en niños (18). Y de los niños con tumores de cabeza y cuello la HCL ocupa el segundo lugar después de los linfomas y el primer lugar de acuerdo con la edad (recién nacidos a cinco años) (19). Cuando la enfermedad afecta a un solo sistema orgánico tiene un excelente pronóstico e inclusive puede haber regresión espontánea o puede requerir solo tratamiento local. La enfermedad multisistémica también tiene pronóstico favorable a menos que esté asociado con disfunción de un órgano vital y sobre todo, que esta disfunción se encuentre en niños menores de dos años de edad; la mortalidad va de un 30% a 50% o más (7,20,21) hasta un 100% (6). En ausencia de disfunción visceral, la probabilidad de sobrevida a largo plazo es excelente, aproximadamente de un 90% (7).

En 1980, el Southwest Oncology Group informa de una sobrevida a cinco años del 80 % en una revisión de 75 pacientes con HCL. El promedio de sobrevida fue mayor de dos años al tiempo del diagnóstico. El 53 % tuvo enfermedad activa por cinco años o más (22).

En México, un estudio realizado de 1972 a 1986, en el Instituto Nacional de Pediatría, se reporta una sobrevida a 10 años del 63 % en pacientes tratados con quimioterapia. La respuesta inicial a la quimioterapia se evaluó al final de la doceava semana con una respuesta del 74.6 %, la duración de la remisión fue en promedio de 4.2 años. Y de aquellos pacientes que murieron (21.7 %) de acuerdo al sistema de clasificación pronóstica (Newton y Hamoudi), el 74 % tuvo el tipo I (desfavorable) y el 26% el tipo II (Favorable) (17). Anonsen y Donaldson reportan HCL de cabeza y cuello una sobrevida a cinco años del 100 % en pacientes con estadio I, del 86 % en estadio II a 8.6 años; en los estadio III y IV también un 100 % con un promedio de 6.5 años de seguimiento, según el sistema de Greenberger (16).

Con la quimioterapia moderna, la sobrevida va del 30% al 63%; la cual debe ser aplicada en enfermedad sistémica. Cualitativamente se reporta un alto porcentaje de curación con esclerosis intraósea en lesiones irradiadas (91.7 %), en lesiones tratadas con quimioterapia en un 25.8%, y en los no tratados del 0 % (23). En aquellos pacientes con tratamiento con radioterapia para la diabetes insípida causada por HCL se tiene una sobrevida a 5, 10, 20 y 40 años del 80 %, 78 %, 75 %, y 65 % respectivamente, con un

promedio de seguimiento de 14.7 años (24).

La HCL comúnmente está diseminada al hacer el diagnóstico. Como resultado de ello, cuando los agentes quimioterápicos estuvieron disponibles en la década de los 1950, varios investigadores comenzaron su uso en los niños con múltiples lesiones simultáneas. La respuesta aproximada fue del 30 % al 50 % en pruebas con monoterapia de glucocorticoides, agentes alquilantes tales como la ciclofosfamida y mostaza nitrogenada, antimetabolitos como la 6-mercaptopurina (6-MP) y metotrexate (MTX) y alcaloides de la vinca (Vincristina, Vinblastina).

En los pasados diez a 15 años se ha observado que la mortalidad es causada por disfunción orgánica más que por la mera presencia de sitios múltiples no viscerales involucrados (7,20). En suma, ha sido bien documentada la regresión en pacientes con múltiples lesiones, aun en ausencia de alguna intervención fuera de la biopsia o curetage de un sitio único involucrado (alrededor del 80% de estos pacientes tienen una resolución primaria) (25). Datos recientes indican que la recurrencia de la enfermedad (7%) con frecuencia en áreas no involucradas previamente, no incrementan el riesgo de muerte a menos que haya disfunción visceral (74%) (2,7). Como resultado de estos hallazgos y tomando en consideración los efectos tóxicos agudos y tardíos de la quimioterapia y la radioterapia, las estrategias de tratamiento han sido más conservadoras (7,26).

La biopsia excisional o biopsia-curetage son recomendados para pacientes con lesión única (7). La inyección de metilprednisolona

es efectiva en el manejo de la recurrencia o de lesiones expansivas cuando es acoplada con la biopsia percutánea de hueso (26-28). En aquellos pacientes en que la cirugía no es posible, pueden ser benéficas bajas dosis de radiación (1,2,7). El uso de prednisona y 6-MP es preferido ya que pueden administrarse por vía oral. Otros agentes efectivos comúnmente usados son la vinblastina, ciclofosfamida, MTX.

Recientes estudios en Europa y Brasil mencionan el papel del Etopósido (VP-16) como monoterapia (1-3, 7, 21, 26). Otras alternativas incluyen a la terapia con inmunorreguladores como el extracto de timo de becerro y más recientemente el alfa-interferón recombinante humano (6, 7, 29). Ultimamente, se han intentado el trasplante de médula ósea alogénica en pacientes seleccionados con curso desfavorable (13); así como el trasplante de hígado en pacientes con enfermedad sistémica y falla hepática, con resultados alentadores; libres de enfermedad o recurrencia en promedio de 1 a 3.4 años (5).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la Histiocitosis de Células de Langerhans, considerada actualmente como proceso proliferativo no maligno, paradójicamente el tratamiento utilizado se basa en el uso de múltiples agentes quimioterápicos, radioterapia, cirugía, solos o combinados o con otras alternativas terapéuticas indicadas cada una de ellas en situaciones específicas.

En el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza, no contamos con una evaluación con respecto al impacto del tratamiento en cuanto a la sobrevida de dicha patología.

Dado lo anterior, surge la siguiente pregunta:

¿Cual es la sobrevida en los pacientes pediátricos con Histiocitosis de Células de Langerhans de acuerdo con el tratamiento que recibieron ?

IDENTIFICACION DE VARIABLES

Variable Independiente:

- 1) *Tratamiento dado a pacientes con Histiocitosis de Células de Langerhans.*

Definición Operacional: Los distintos esquemas terapéuticos utilizados en pacientes pediátricos con HCL de acuerdo a su presentación histopatológica.

Escala de Medición: Cualitativa.

Indicadores: Quimioterapia, Radioterapia, Cirugía, Quimioterapia mas radioterapia, cirugía mas quimioterapia.

Variable Dependientes:

- 1) *La sobrevida total.*

Definición Operacional: Probabilidad de estar vivo a un tiempo X, a partir del diagnóstico.

Escala de Medición: Cuantitativa.

Indicadores: Probabilidad expresada en porcentajes. (%)

- 2) *La sobrevida libre de enfermedad.*

Definición operacional: Probabilidad de estar libre de enfermedad a un tiempo X, a partir de la no evidencia de actividad tumoral .

Escala de medición: Cuantitativa.

Indicadores: Probabilidad expresada en porcentajes. (%)

HIPOTESIS

Por ser un estudio retrospectivo y descriptivo, no se tiene una hipótesis.

DISEÑO EXPERIMENTAL Y**TIPO DE ESTUDIO**

Diseño Experimental: Univariable unicondicional.

Tipo de Estudio:

- a) Retrospectivo
- b) Descriptivo.
- c) Transversal.
- d) Observacional.
- e) Epidemiológico.

MATERIAL Y METODOS

I. UNIVERSO DE TRABAJO.

Se revisarán todos los expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de Histiocitosis de Células de Langerhans realizado en el período comprendido del primero de noviembre de 1985 al 31 de diciembre de 1992, atendidos en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza.

II. CRITERIOS DE INCLUSION.

- a) Expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de Histiocitosis de Células de Langerhans.
- b) Pacientes con edad entre 0 y 16 años.
- c) Sexo masculino o de sexo femenino.
- d) Pacientes atendidos en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

- a) Expediente clínico incompleto.
- b) Pacientes que hayan recibido tratamiento previo en otra institución.

III. METODOLOGIA.

- a) Se enlistarán los nombres y números de afiliación de los pacientes con diagnóstico de HCL obtenidos de las libretas de hospitalización y hojas de consulta del servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza, por mes y por año.
- b) Se revisarán los expedientes de los pacientes en el archivo del Hospital General, previa autorización para ello por el jefe de dicho servicio.
- c) Se detectará la información en la hoja de captación de datos (ver anexo 1) una vez que se haya verificado que cumplen con los criterios de inclusión.

IV. ANALISIS ESTADISTICO.

Una vez recolectados los datos, se someterán a los métodos estadísticos descriptivos y al cálculo de probabilidad de sobrevida con el método de Kaplan y Meier y las diferencias entre las mismas con el método de Haenzel y Mantell.

CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio, por ser retrospectivo en donde sólo se analizarán los expedientes clínicos con fines de investigación científica se apega a las consideraciones éticas del Código de Helsinky y su modificación en Tokio.

Por otro lado, la investigación se apegará a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud y a las normas establecidas por el Instituto Mexicano del Seguro Social para este mismo fin.

No requiere del consentimiento informado por escrito de los pacientes o familiares, de cualquier manera el manejo de los datos obtenidos será en forma confidencial.

RECURSOS Y FACTIBILIDAD

Todos los expedientes de pacientes con Histiocitosis de Células de Langerhans diagnosticados y manejados en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Del Centro Médico La Raza, en un período comprendido entre 1985 a 1992; los cuales serán revisados en el archivo del Hospital General por el médico residente investigador, supervisado por el asesor de tesis.

Los gastos de impresión serán solventados por el médico residente investigador.

El tiempo programado para la realización del estudio es de seis meses.

DESCRIPCION DEL PROGRAMA DE TRABAJO

- A) PLANEACION.** Se llevará a cabo a partir del primero de junio de 1993, en donde el investigador responsable y el asesor del estudio trabajarán en el desarrollo del mismo. *Tiempo : mes y medio.*
- B) SOLICITUD DE AUTORIZACION.** Al Comité de Investigación del Hospital General Del Centro Médico La Raza, ambos solicitarán su aprobación del 15 de julio al 15 de agosto de 1993.
- C) REALIZACION DEL ESTUDIO.** Del período comprendido del 15 de agosto al 15 de octubre de 1993.
- D) ANALISIS ESTADISTICO:** Del 15 de octubre al 15 de noviembre de 1993.
- E) ELABORACION DE CONCLUSIONES.** El médico residente y el asesor de tesis, mediante el análisis estadístico y apoyado en la bibliografía, elaborará las conclusiones pertinentes del 15 al 30 de noviembre de 1993.
- F) DIFUSION.** El médico residente y el asesor entregarán a la Jefatura de Enseñanza e Investigación los resultados obtenidos y solicitarán a la misma su eventual presentación en el IMSS en sesión general del servicio de pediatría y su eventual publicación.

CRONOGRAMA DE TRABAJO

	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV
PLANEACION	■	■				
SOLICITUD DE APROBACION		■	■			
REALIZACION DEL ESTUDIO			■	■	■	
ANALISIS ESTADISTICO					■	■
ELABORACION DE CONCLUSIONES						■
DIFUSION						■

DIFUSION DE RESULTADOS

Presentación de una tesis: Noviembre de 1993.

RESULTADOS:

Se capturaron un total de 42 expedientes de pacientes afectados con Histiocitosis de Células de Langerhans en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza, en el período comprendido entre 1985 a 1992; de los cuales 23 cumplieron con los criterios de inclusión.

De los 23 pacientes, doce pacientes pertenecen al sexo masculino y 11 al sexo femenino, teniendo una relación de 1:1 (Fig.1).

La edad de los pacientes afectados comprende de los 10 meses a los 8 años, con una media de 3.49 ± 2.7 años (Fig.2).

Dentro de los antecedentes de importancia únicamente 2 (9%) tenían antecedentes de cáncer familiar. (Fig.3)

De acuerdo a la zona geográfica de donde son originarios los pacientes, corresponden el 78% al Estado de México y D.F y el resto a los Estados de Querétaro, Hidalgo, Morelos y Guanajuato; como se muestra en la (Fig.4).

Los esquemas de tratamiento utilizados en pacientes con HCL, se muestran en el cuadro 1, los cuales el 60% fueron manejados con quimioterapia y de estos el 39% recibieron mantenimiento con Clorambucil y Metotrexate; el 17% recibió manejo con Ciclofosfamida -Prednisona y Vinblastina y el 4.3% recibió manejo con Biopsia-curetaje, el 8.6% radioterapia y quimioterapia, el 4.3% biopsia y quimioterapia y el mismo porcentaje quimioterapia y radioterapia.

Se determinó la sobrevida total (SVT) y la sobrevida libre de enfermedad (SVLE) por los métodos estadísticos de Kaplan y Meier expresando los resultados por medio de las curvas de sobrevida de Mantell y Haenzel (Fig. 5-8).

Así mismo se determinó la SVT y la SVLE entre ambos sexos sin encontrarse diferencia significativa ($Z=0,06$ y $Z=1$ respectivamente; $Z_t 1.96$; $p \Rightarrow 0.05$) (Fig.9-12).

Se compararon los análisis estadísticos de SVT y SVLE aplicados para cada uno de los tratamientos sin encontrar diferencia significativa entre ellos ($p > 0.05$) (Fig. 13-18).

Unicamente se reportó una defunción (4.3%); además se reportaron 9 pacientes (39%) con recaída de la enfermedad (Fig. 19).

La sobrevida total de la HCL a 5 años fue de 95% y la SVLE en el mismo período fue de 59%.

DISCUSION:

Las HCL denominan al grupo de enfermedades caracterizadas por la proliferación de células de la línea monocigoto-macrófago, y aunque, su naturaleza es desconocida, la atención cuidadosa a los rasgos clínicos y a las características histológicas permite la definición suficiente para elegir el tratamiento y determinar el pronóstico.

La HCL es una enfermedad que cubre un amplio espectro de entidades clínicas, y la incidencia anual es difícil de determinar, sin embargo, en los E.U.A. se describe de 1 por cada 2 000 000 de habitantes en edad pediátrica (17).

En nuestro estudio se han reportado 42 casos en los últimos 7 años considerando que en un hospital de concentración, podemos establecer una incidencia de 5 pacientes por año, teniendo como principal lugar de procedencia el Estado de México y D.F..

Aunque este síndrome suele ser esporádico se ha dado también con patrón familiar compatible con una herencia autosómica recesiva sin embargo, no encontramos una relación clara en los pacientes reportados ya que únicamente en dos pacientes se documentó la posibilidad de antecedentes neoplásicos en la familia.

Terry y Esquivel han establecido que la población afectada son niños y adultos jóvenes en términos generales, siendo la forma más grave de la enfermedad cuando se presenta en niños menores de 2 años (5).

La evolución fatal, especialmente en los lactantes y la mejoría de algunos pacientes con fármacos anticancerosos sugieren la posibilidad de que se trate de una neoplasia, aunque es factible la regresión sin tratamiento. El grupo de edad más afectado oscila en el grupo de 2 a 8 años de edad con una media de 3.49 ± 2.7 años en nuestro servicio.

Tal estadística es muy similar a la reportada en el INP en 1970. La relación por sexos es de 1:1, se reporta en otras series (17) con las mismas características.

La mayoría de los pacientes cuya manifestación es una lesión ósea solitaria evoluciona bien con un tratamiento mínimo (biopsia-curetaje) en tanto que el pronóstico de las formas diseminadas de la enfermedad es relativamente malo, aunque puede mejorar en forma significativa gracias a la quimioterapia sistémica o la radiación local. (3,12,15)

La naturaleza dudosa de esta entidad ha dificultado el diseño de una terapéutica adecuada. En los pacientes con enfermedad ósea localizada, la extirpación puede ser curativa. En los pacientes con enfermedad diseminada o progresiva, los programas de tratamiento incluyen diversos agentes quimioterápicos anticancerosos como Ciclofosfamida, Alcaloides de la Vinca, Prednisona, Metotrexate, 6-Mercaptopurina y Clorambucil.

En nuestro servicio se han utilizado la biopsia-curetaje en la enfermedad localizada con éxito y logrando una sobrevida hasta del 100% y sin recaídas, en la enfermedad diseminada se han utilizado esquema de quimioterápicos basados en la utilización de Clorambucil

y Metotrexate como mantenimiento logrando una sobrevida a 5 años hasta del 95% siendo la respuesta al tratamiento mayor que la reportada por otros autores en un 90% (23,24); en cuanto a la sobrevida libre de enfermedad reportada en un 59% en el Servicio de Oncología Pediátrica también es mayor a la reportada por Berry y Gresick que va del 30 al 60% a 5 años (24).

Además el esquema de tratamiento utilizado con Prednisona, Ciclofosfamida y Vinblastina teniendo una respuesta similar a la del esquema anterior por lo que no hubo diferencia significativa al realizar los métodos estadísticos de Kaplan y Meier.

La única defunción que se presentó en el estudio se trató de un niño menor de 2 años, con enfermedad diseminada al momento del diagnóstico, la enfermedad comprometía la función renal y hepática y a pesar del tratamiento utilizado no se presentó remisión de la enfermedad y a los 4 meses de iniciado el tratamiento se presentó la defunción. Se capturaron 2 defunciones más pero no se agregaron al estudio debido a que la causa de defunción no fue la HCL.

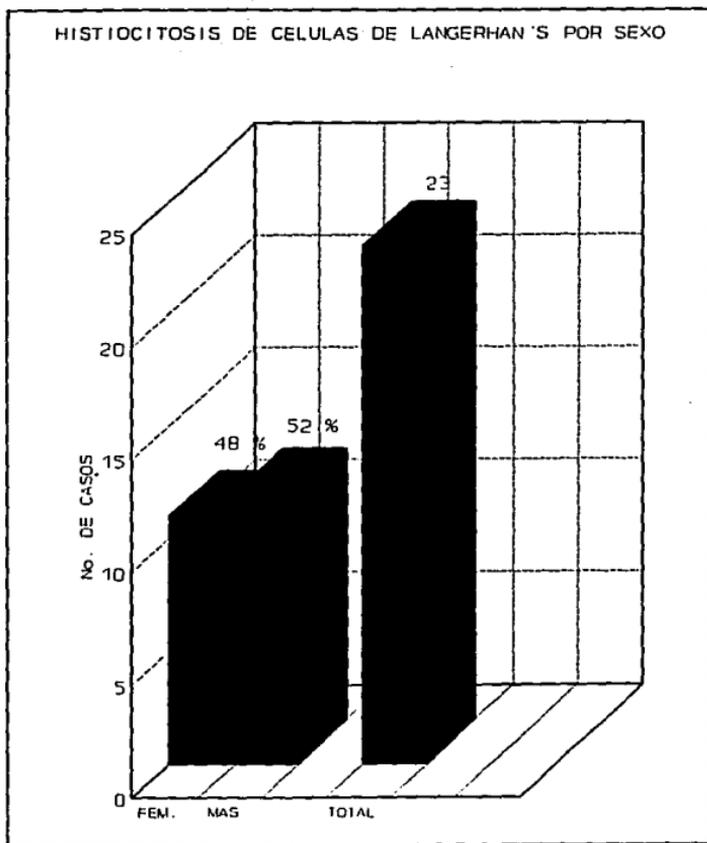


FIG. 1 H. C. L. EN PACIENTES PEDIATRICOS

HISTIOGITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS EN PACIENTES PEDIATRICOS

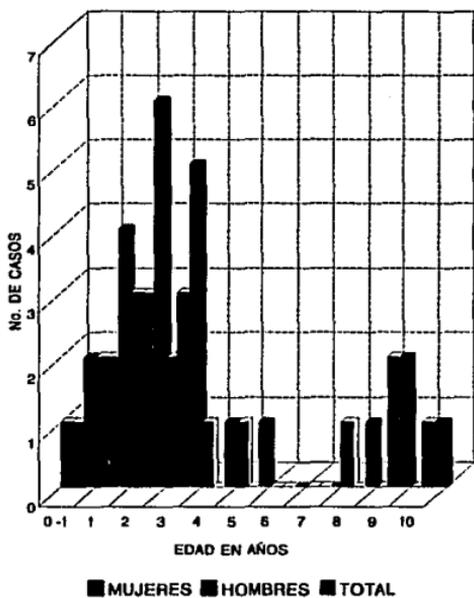


FIG. 2 H. C. L. EN PACIENTES PEDIATRICOS

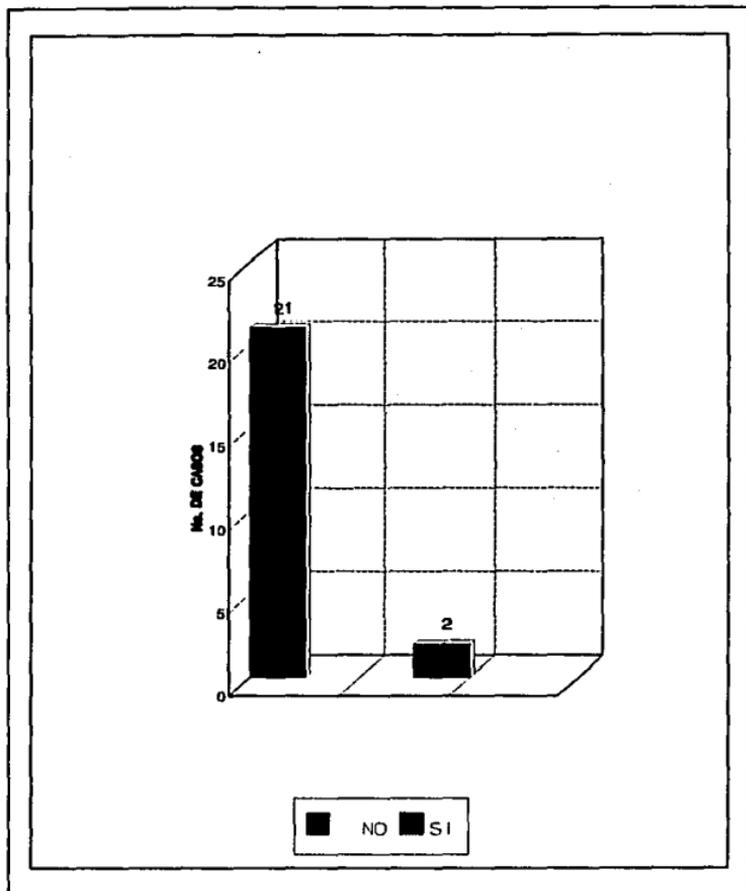


FIG. 3 ANTECEDENTES FAMILIARES CON CANCER EN PACIENTES PEDIATRICOS CON HCL

HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHAN'S POR AREA GEOGRAFICA

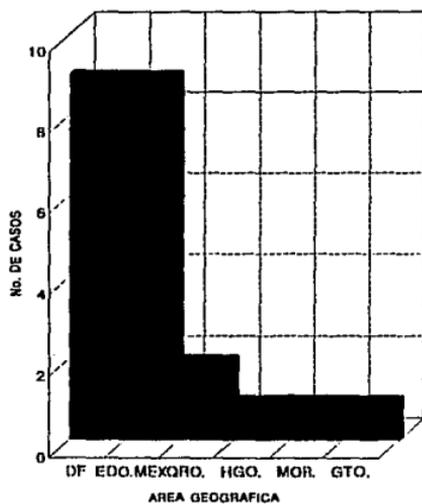


FIG. 4 H. C. L. POR AREA GEOGRAFICA

TIPO DE TRATAMIENTO	NUMERO DE PACIENTES	%
BIOPSIA - CURETAGE	5	21.7%
QUIMIOTERAPIA :		
CLORAMBUCIL + MTX	9	39.1%
CHOP	4	17.3%
OTROS: (ARA - C + VP - 16)	1	4.3%
RADIOTERAPIA + QUIMIOTERAPIA	2	8.6%
CIRUGIA + QUIMIOTERAPIA	1	4.3%
CIRUGIA + RADIOTERAPIA	1	4.3%

CUADRO 1.- ESQUEMAS DE TRATAMIENTO UTILIZADO EN PACIENTES CON HCL.

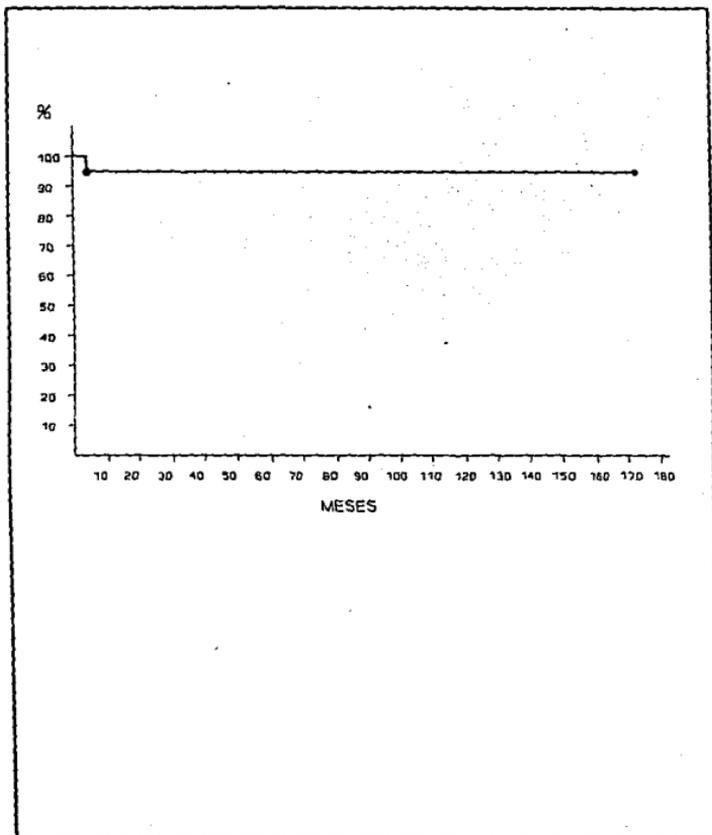


FIG. 5 **PROBABILIDAD DE SOBREVIVENCIA TOTAL EN PACIENTES CON HCL.**

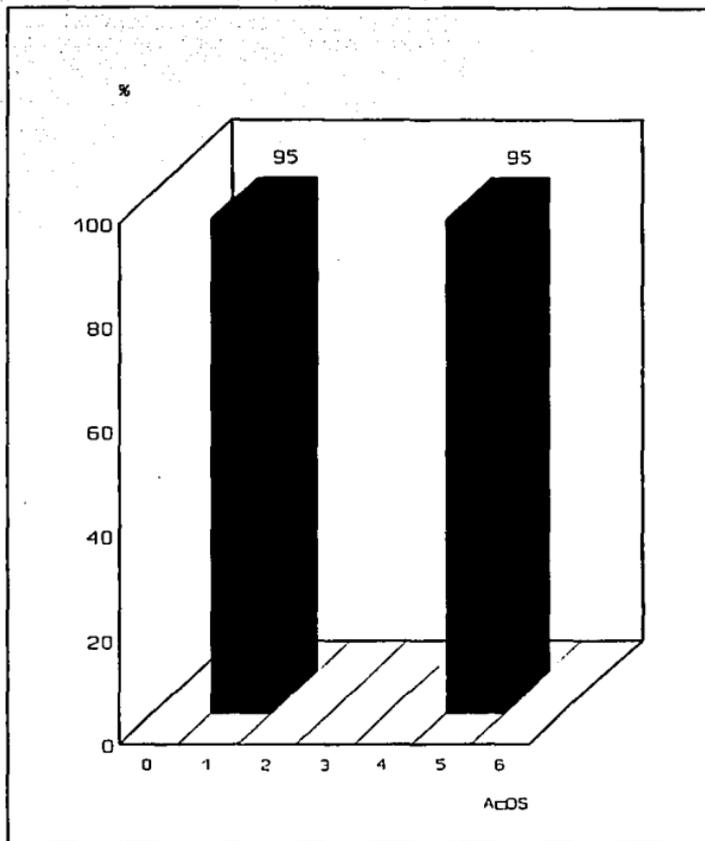


FIG. 6 SOBREVIDA TOTAL DE PACIENTES CON HCL

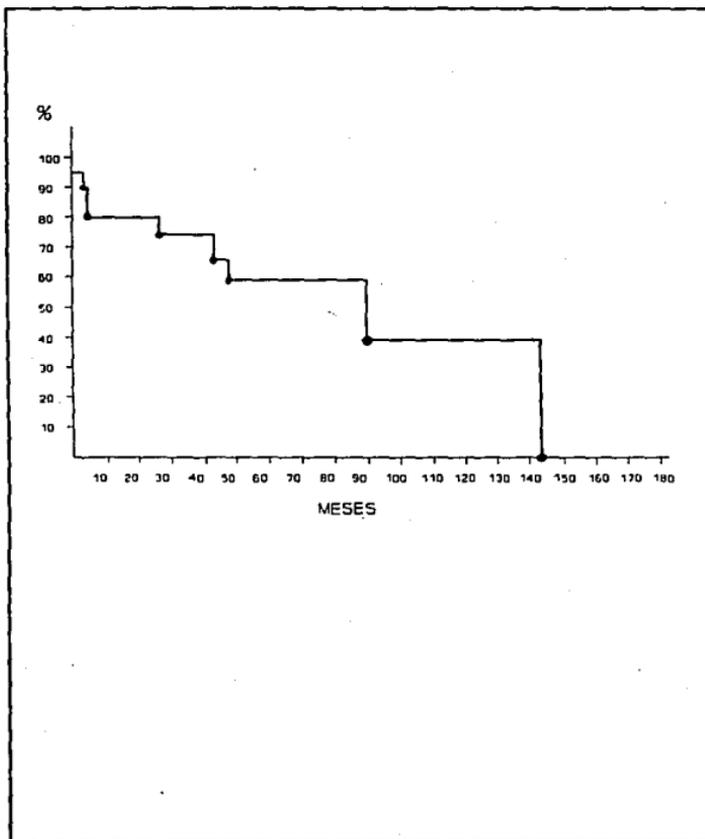


FIG. 7 **PROBABILIDAD DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN**
PACIENTES CON HCL

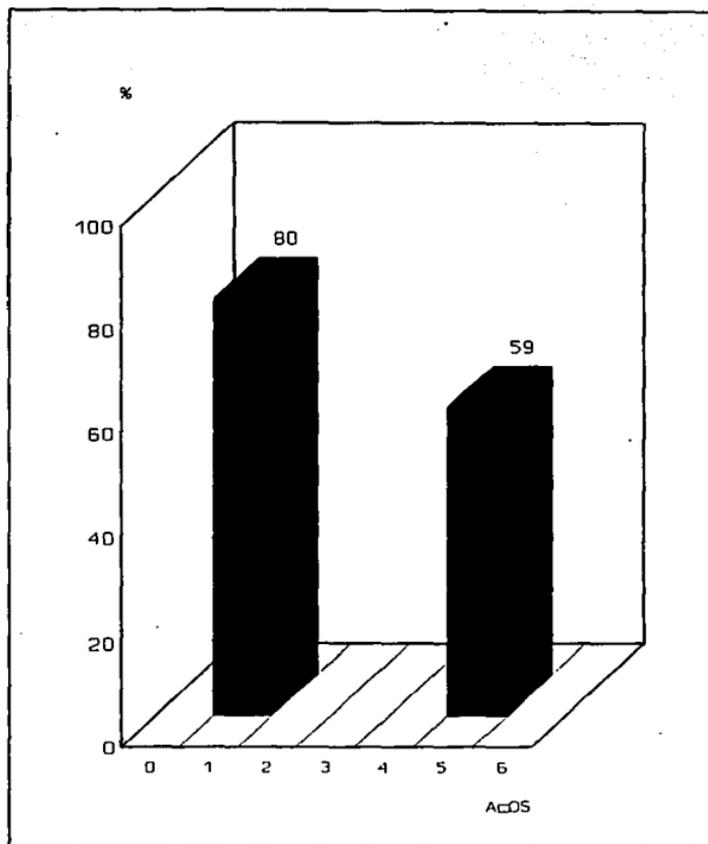


FIG. 8 SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON HCL

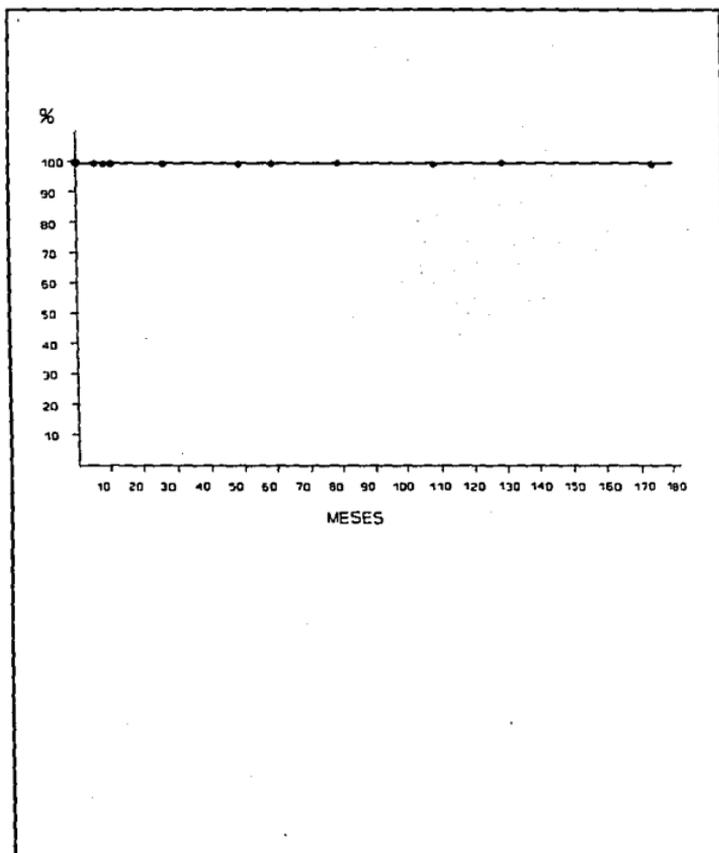


FIG. 9 **PROBABILIDAD DE SOBREVIDA TOTAL EN PACIENTES CON**
HCL DEL SEXO FEMENINO ($p = > 0.05$)

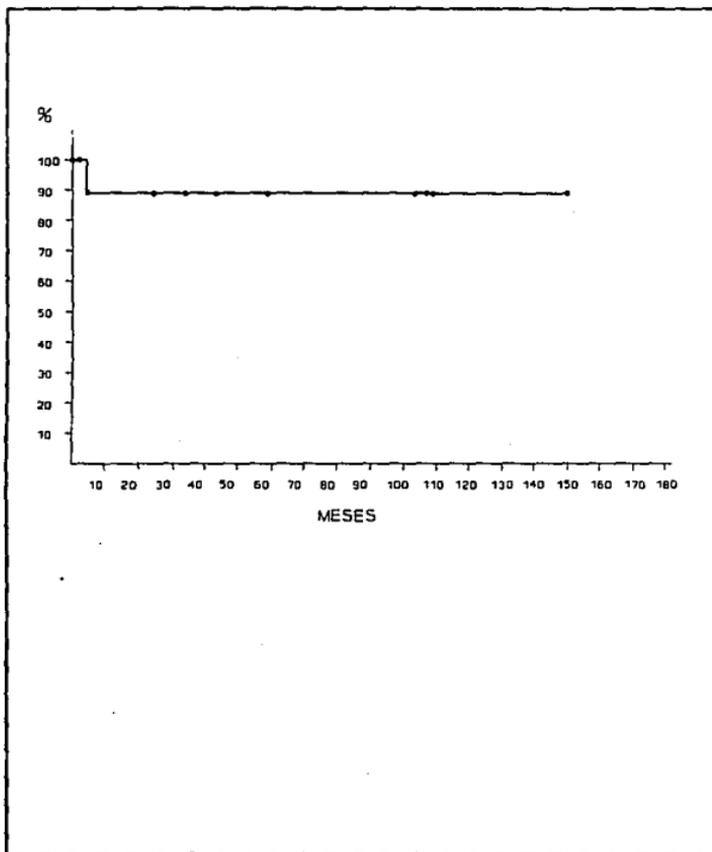


FIG. 10 . . . PROBABILIDAD DE SOBREVIDA TOTAL EN PACIENTES CON
NCL DEL SEXO MASCULINO ($p = > 0.05$)

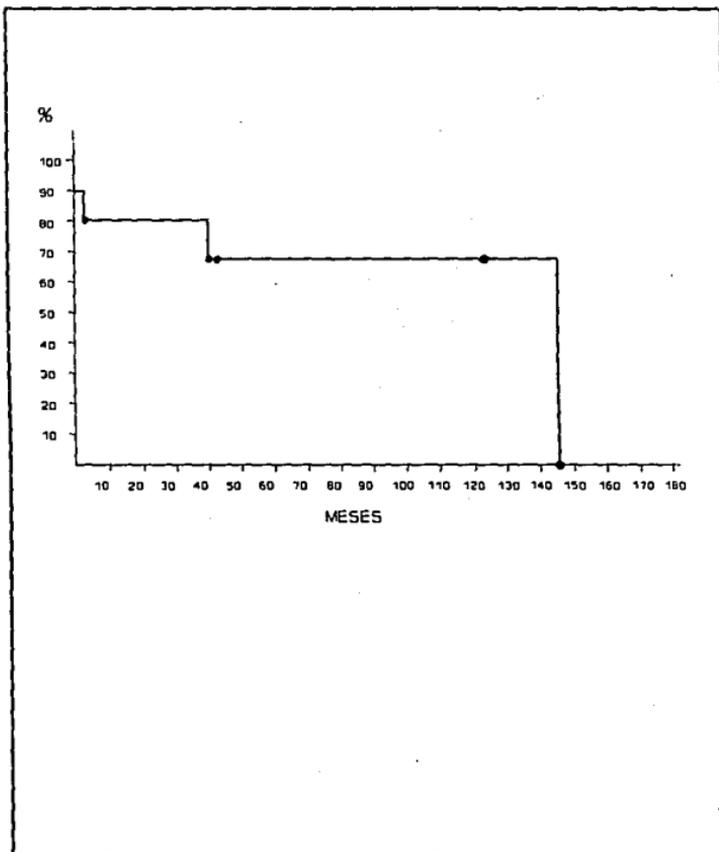


FIG. 11 **PROBABILIDAD DE SOBREVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN**
PACIENTES CON NCL DEL SEXO FEMENINO ($p = > 0.05$)

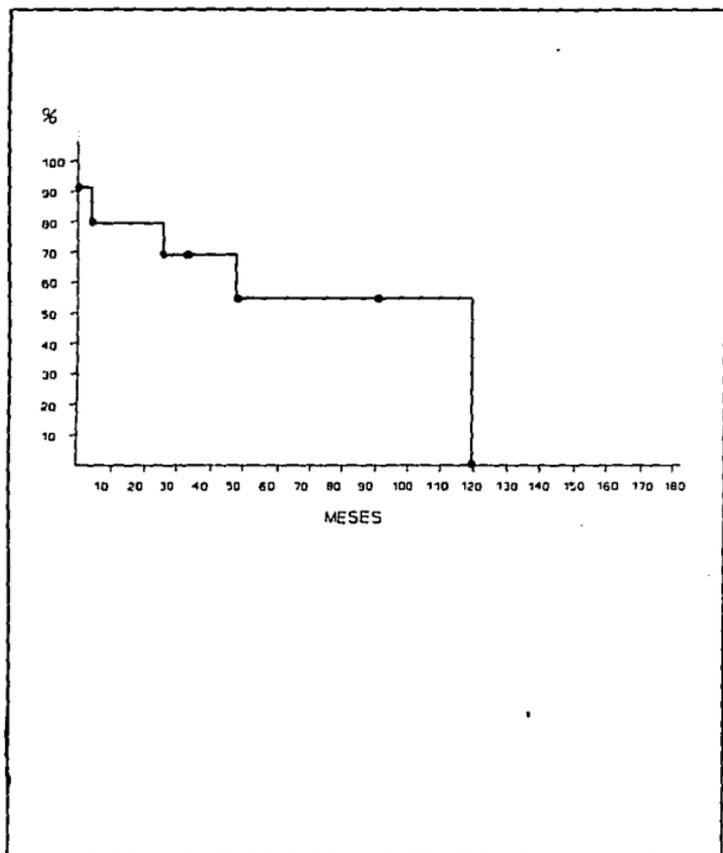


FIG. 12 **PROBABILIDAD DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN**
PACIENTES CON HCL DEL SEXO MASCULINO ($p = > 0.05$)

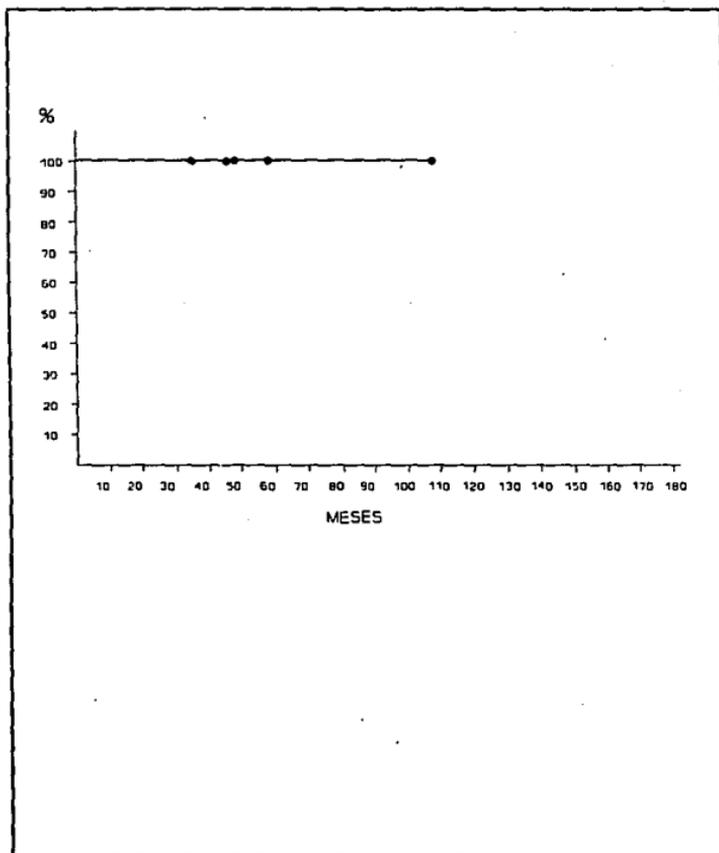


FIG. 13 **PROBABILIDAD DE SOBREVIVENCIA TOTAL EN PACIENTES CON**
HCL TRATADOS CON BIOPSIA - CURETTAGE

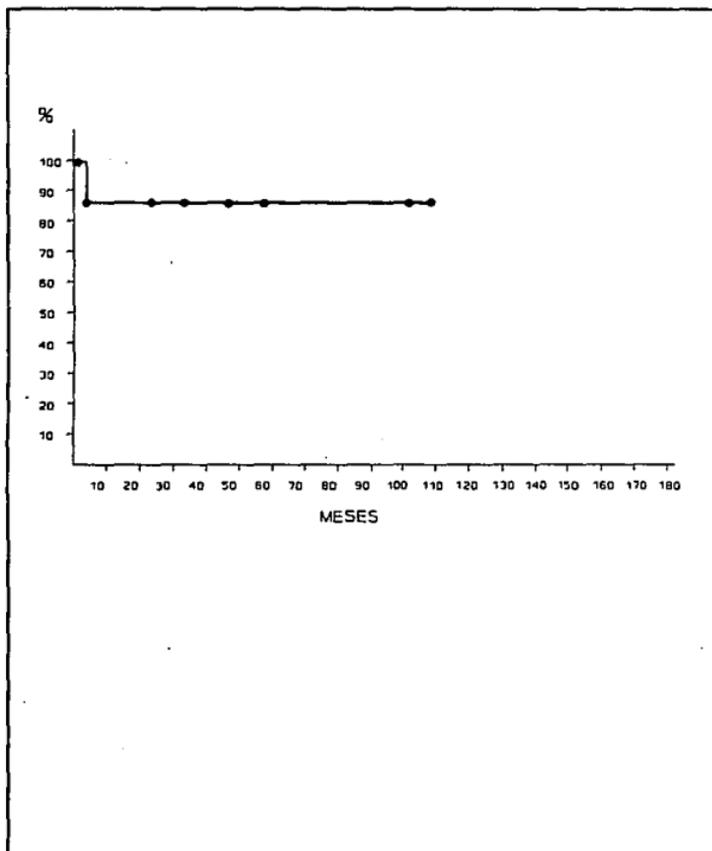


FIG. 14 **PROBABILIDAD DE SOBREVIVENCIA TOTAL EN PACIENTES CON HCL TRATADOS CON CLORAMBUCIL - MTX**

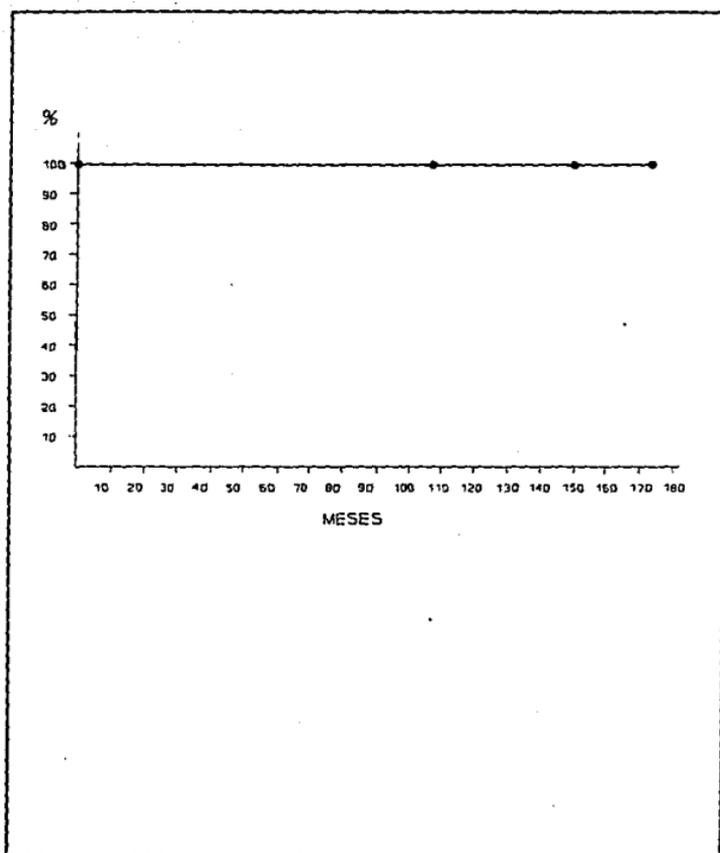


FIG. 15 **PROBABILIDAD DE SOBREVIDA TOTAL EN PACIENTES CON ECL TRATADOS CON CROP**

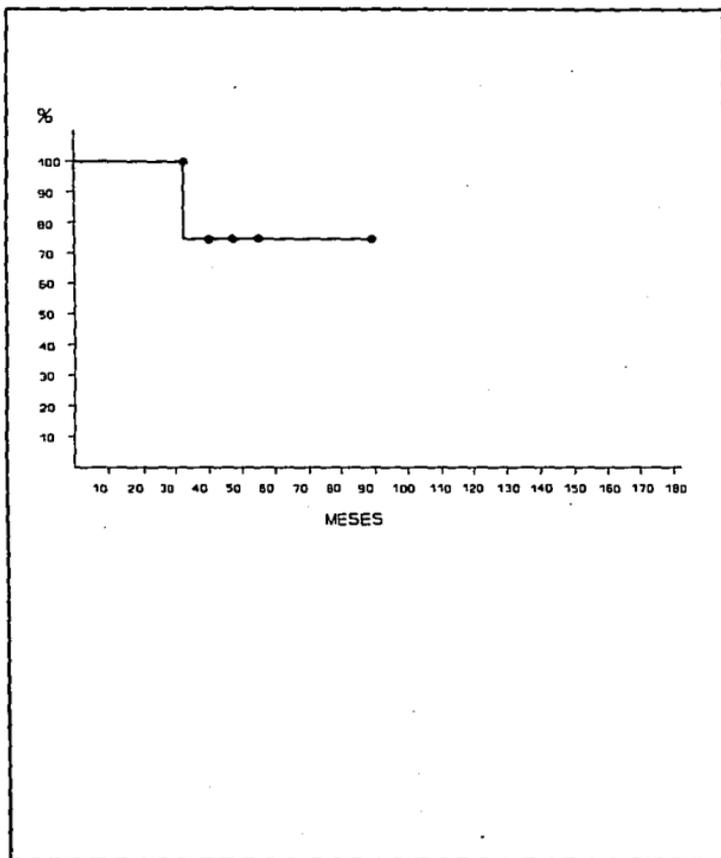


FIG. 16 **PROBABILIDAD DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN**
PACIENTES CON NCL TRATADOS CON BIOPSIA-CURTAGE

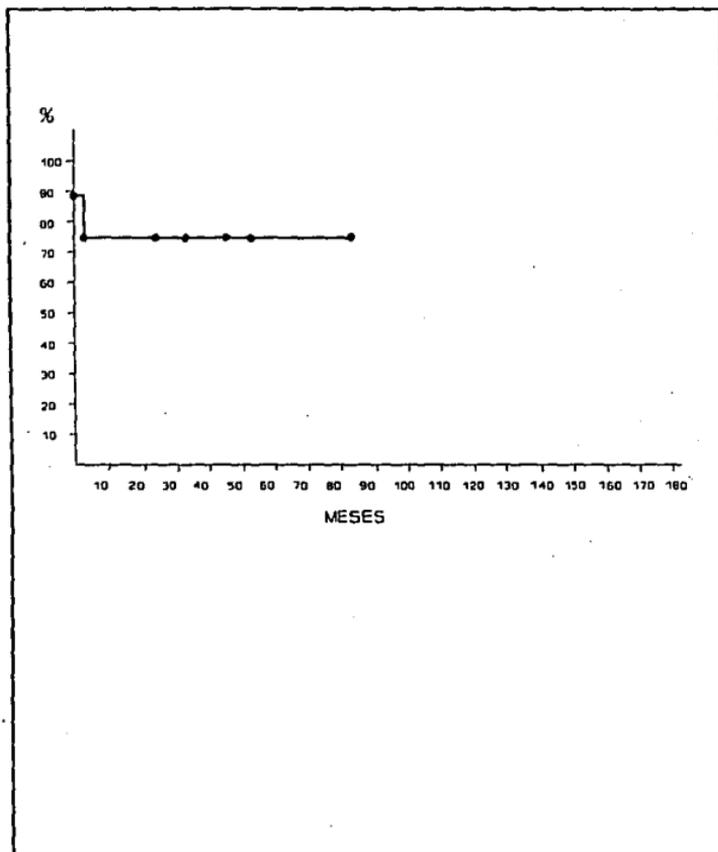


FIG. 17 **PROBABILIDAD DE SOBREVIVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN**
PACIENTES CON ECL TRATADOS CON CLORAMBUCIL + MTX

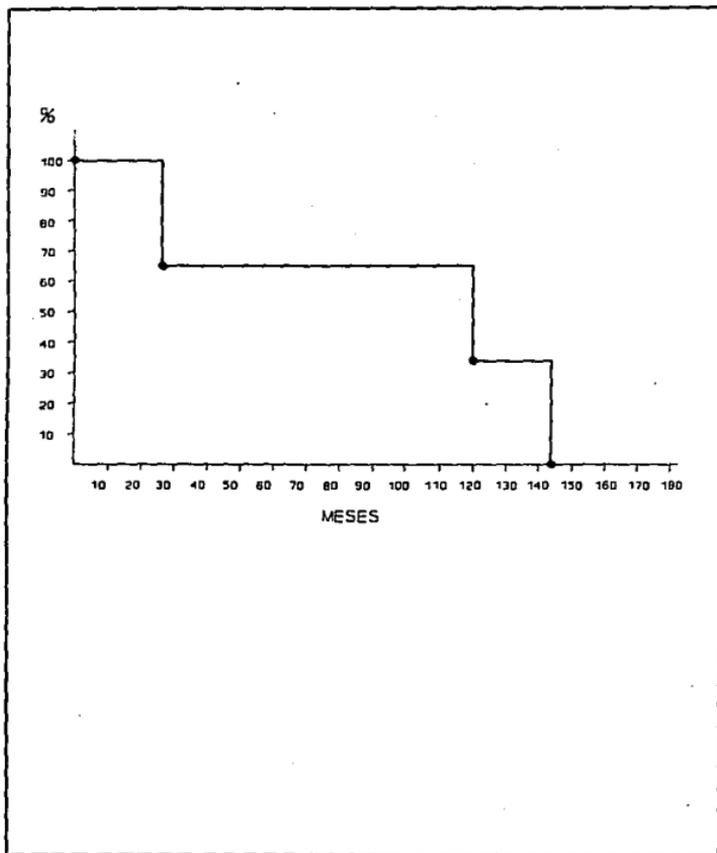


FIG. 18 **PROBABILIDAD DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN**
PACIENTES CON ECL TRATADOS CON ESQUEMA DE CHOP

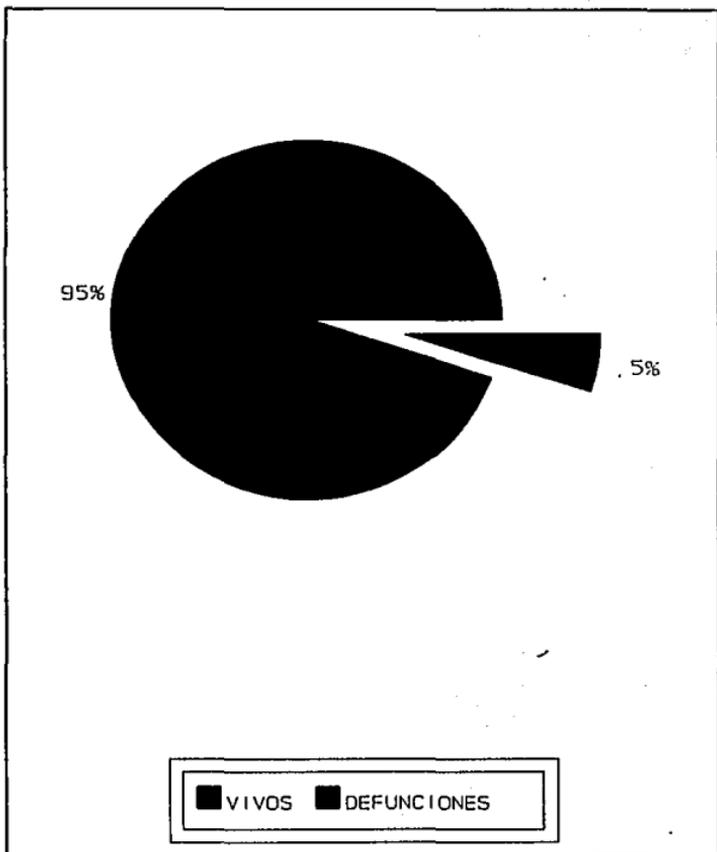


FIG. 19 MORBI-MORTALIDAD DE HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHAN'S EN LA POBLACION PEDIATRICA

ANEXO I

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

HISTIOCTOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS

NOMBRE _____ NO BX. _____ FECHA _____

CEDULA _____ EDAD _____ SEXO _____

AREA GEOGRAFICA _____ FAM Ca. _____

FECHA DX HISTOPATOLOGICO: _____

MANIFESTACIONES CLINICAS DE PRESENTACION AL DX

CLASIFICACION DE LAHEY _____

ORGANOS AFECTADOS _____

SITIO DE RECAIDA I _____ FECHA DE RECAIDA I _____

SITIO DE RECAIDA II _____ FECHA DE RECAIDA II _____

SITIO DE RECAIDA III _____ FECHA DE RECAIDA III _____

FECHA DE LLEGADA A ONCOLOGIA PEDIATRICA _____

FECHA DEL ULTIMO CONTROL _____ CONSULTA () INTERNAMIENTO ()

ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE: (QT) (RT) (VIG) (DEFUNCION) (PERDIDO)

FECHA DE INICIO DEL TRATAMIENTO _____

RESUMEN DEL TRATAMIENTO _____

SVT _____ SVLE _____

OBSERVACIONES _____

Fam. Ca.: Familiares con cáncer.
 SVT= Sobrevida total.
 SVLE= Sobrevida libre de enfermedad.
 DX= Diagnóstico

QT= Quimioterapia
 VIG= Vigilancia
 BX= Biopsia
 RT= Radioterapia

BIBLIOGRAFIA

- 1) Komp DM. Concepts in staging and Clinical Studies for treatment of Langerhans' Cell Histiocytosis. Semin Oncol 1991; 1:18-23.
- 2) Raney RB. and D'Angio GJ. Langerhans' Cell Histiocytosis (Histiocytosis X): Experience at the Children's Hospital of Philadelphia 1970-1984. Med Pediatr Oncol 1989;17:20-8.
- 3) Viana MB, Oliveira BM, Silva CM and Rios VH. Etoposide in the Treatment of Six Children with Langerhans' Cell Histiocytosis (Histiocytosis X) Med Pediatr Oncol. 1991;19:289-94.
- 4) Magaña M. Histiocytosis X en niños mexicanos. Estudio anatomoclínico de 18 casos post-mortem. Rev Med IMSS 1989;27:27-31.
- 5) Concepción W, Esquivel C, Terry A, et al. Liver Transplantation in Langerhans' Cell Histiocytosis (Histiocytosis X). Semin Oncol 1991; 18:24-8.
- 6) Halton J. Whitton A, Wiernikowski J and Barr R. Disseminated Langerhans' Cell Histiocytosis in Identical Twins Unresponsive to Recombinant Human Alfa Interferon and Total Body Irradiation. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1992;14:269-72.

- 7) Beverly R. Chemotherapy for Children With Agressive Fibromatosis and Langerhans' Cell Histiocytosis. Clin Orthop 1991; 262: 58-63.
- 8) Mc Dowell, Macfarlane P and Martin J. Isolated pulmonary histiocytosis . Arch Dis Child 1988; 63:423-6.
- 9) Barth J, Kreipe H, Radzon H, et al. Increased expression of growth factor genes for macrophages and fibroblasts in bronchialveolar lavagecells of a patient with pulmonary histiocytosis X. Thorax 1991;46:835-8.
- 10) Favara B. Langerhans'Cell Histiocytosis Pathobiology and Pathogenesis. Semin Oncol 1991; 18:3-7.
- 11) Broadbent V, Gadner H, Komp D and Ladish S. Histiocytosis Syndromes in Children: II. Approach to the Clinical and Laboratory Evaluation of children with Langerhans'Cell Histiocytosis. Med Pediatr Oncol 1989; 17:492-5.
- 12) Bank A and Christensen C. Unusual manifestation of Langerhans'Cell Histiocytosis. Acta Med Scand. 1988; 223:479-80.

- 13) Stoll M, Freund M, Schmid H et al. Allogenic Bone Marrow Transplantation for Langerhans'Cell Histiocytosis. Cancer 190;15:284-8.
- 14) Group of the Histiocytosis Society. Histiocytosis Syndromes in Children. Lancet 1987;1:208-9.
- 15) Lahey M. Histiocytosis X-an analysis of prognostic factors. J. Pediatr 1975; 87:184-9.
- 16) Anonsen C and Donaldson S. Langerhans'Cell Histiocytosis of the Head and Neck. Laryngoscope 1987;97:537-42.
- 17) Rivera R, Martinez G, Altamirano E, et al. Langerhans'Cell Histiocytosis Clinical Experience with 124 patients. Pediatr Dermatol 1988; 5:145-50.
- 18) Waller D and Newman R. Primary bone tumours of the thoracic skeleton:an audit of the leeds regional bone tumour registry. Thorax 1990;45:850-5.
- 19) Robinson L, Smith R and Rightmire J. Head and Neck Malignancies in children; an Age-Incidence Study. Laryngoscope 1988; 98:11-13.

- 20) Sheehan M, Atherton D, Broadbent V and Pritchard J, Topical nitrogen mustard: An effective treatment for cutaneous Langerhans'Cell Histiocytosis. J Pediatr 1991; 119:317-21.
- 21) Broadbent V, Pritchard J, and Yeomans E. Etoposide (VP-16) in The treatment of Multisystem Langerhans'Cell Histiocytosis (Histiocytosis X) Med Pediatr Oncol 1991; 19:289-94.
- 22) Komp D, El Mahdi A, Starling K, et al. Quality of Survival in Histiocytosis X: A Southwest Oncology Group Study. Med Pediatr Oncol 1980;8:35-40.
- 23) Bollini G, Jouve J, Gentet J, Et al. Bone Lesions in Histiocytosis X. J Pediatr Orthop 1991; 11:469-77.
- 24) Minehan K, Chen M, Zimmerman D, et al. Radiation therapy for diabetes insipidus caused by Langerhans'Cell Histiocytosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23:519-24.
- 25) Berry D, Gresik M, Maybee D, and Mareus R. Histiocytosis X in Bone Only. Med Pediatr Oncol 1990; 18:292-94.
- 26) Mc Lelland J, Broadbent V, Yeomans E, et al. Langerhans'Cell Histiocytosis: the case for conservative treatment. Arch Dis Child 1990 ;65:301-3.

- 27) Greis P and Hankin F. Eosinophilic Granuloma. The Management of Solitary Lesions of Bone. Clin Orthop 1990;257:204-11.

- 28) Egeler M, Thompson R, Voute et al. Intralesional Infiltration of corticosteroides in localized Langerhans' Cell Histiocytosis. J Pediatr Othop 1992;12:811-14

- 29) Jakobson A, Kreuger A, Hagberg H and Sundstrom C, Treatment of Langerhans' Cell Histiocytosis with Alpha-Interferon . Lancet 1987;26;2:(8754):1520-1.