

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**



**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA  
SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**SOBREVIDA DE NIÑOS CON HISTIOCITOSIS MULTISISTEMICA CLASE I  
EN EL CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2011.**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA (ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA)**

**DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE.**

**INVESTIGADORES ASOCIADOS.**

**DRA. SANDRA ALICIA SÁNCHEZ FÉLIX.**

**PRESENTA: DR. JUAN MIGUEL MARTÍNEZ\***

**México, Distrito Federal a 28 de Abril del 2015.**

**\*Médico Egresado de Oncología Pediátrica del HG CMN La Raza.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

MÉXICO  
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 16/07/2014

**DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**SOBREVIDA DE NIÑOS CON HISTIOCITOSIS MULTISTEMICA CLASE I EN EL CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2011.**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3502-109

ATENTAMENTE

  
**DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## **IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES**

### **INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

**Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre**

Médico Adscrito al servicio de oncología pediátrica HG del CMN la Raza

E-mail: s311276@hotmail.com

Teléfono: 55 44 63 33 33

### **INVESTIGADORES ASOCIADOS**

**Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix**

Jefa del servicio de oncología pediátrica HG del CMN la Raza

E-mail: polosan@infosel.net.mx

Teléfono:555 451 0690

**Dr. Juan Miguel Martínez**

Médico egresado de Oncología Pediátrica HG del CMN la Raza

E-mail: juanmiguel\_209@hotmail.com

Teléfono: 4441315614.

**Dr. Miguel Angel Villasis Kever**

Investigador Titular A

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica CMNSXXI

E-mail:miguel\_villasis@hotmail.com

Teléfono: 55 40 67 28 32

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA  
HOJA DE FIRMAS**

---

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO  
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
DEL HG "DR. GUADENCIO GONZÁLEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

---

DRA. LUZ ELENA BRAVO RÍOS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA  
DEL HG "DR. GUADENCIO GONZÁLEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

---

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE  
MÉDICO ONCÓLOGO PEDIÁTRA ENC. JEFATURA DE ONCOLOGÍA  
DEL HG "DR. GUADENCIO GONZÁLEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

---

DRA. SANDRA ALICIA SÁNCHEZ FÉLIX  
MÉDICO ONCÓLOGO PEDIÁTRA ENC. DE LA DIVISIÓN DE PEDIATRÍA  
DEL HG "DR. GUADENCIO GONZÁLEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

---

DR. JUAN MIGUEL MARTÍNEZ  
MÉDICO EGRESADO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA  
DEL HG "DR. GUADENCIO GONZÁLEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

---

DR. MIGUEL ÁNGEL VILLASIS KEEVER  
INVESTIGADOR TITULAR "A" UNIDAD DE INVESTIGACION DE EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA CMNSXXI

## ÍNDICE

RESUMEN	7
ANTECEDENTES	8
JUSTIFICACIÓN	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
HIPÓTESIS GENERAL	20
OBJETIVO GENERAL	20
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS	21
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
ASPECTOS ÉTICOS	22
RECURSOS	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
ANEXOS	34

## **RESUMEN**

### **SOBREVIDA DE NIÑOS CON HISTIOCITOSIS CLASE I MULTISISTÉMICA EN CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2011.**

**Autores:**Anaya-Aguirre Susana, Sánchez-Félix Sandra, Miguel-Martínez Juan, Rojas-Puentes Federico, Cortés-Medina Amira, Cortés-Mercado Lourdes, Barajas-Méndez Jaime, Rosas-Gómez Angélica, Marcos-Félix José, Cruz-Cruz Agustina, Villasis-Keever Miguel.

#### **Introducción:**

La Histiocitosis es la proliferación de células del sistema mononuclear-fagocítico (monocitos, macrófagos o células dendríticas).

La incidencia en los EUA es de 2-10 casos en menores de 15 años. En México representa el 1.5% de todas las neoplasias en la edad pediátrica, se presenta en todos los grupos étnicos. Es más frecuente entre los 1-4 años de edad, pero se puede presentar a cualquier edad. La enfermedad multisistémica es más frecuente en lactantes (menores de 2 años) con una relación 2:1 predominio en el sexo masculino, siendo esta la variante más agresiva de la enfermedad.

#### **Objetivos:**

Se determino la sobrevida global (SG) y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) de pacientes pediátricos diagnosticados con Histiocitosis Multisistémica Clase I, en el periodo comprendido del 2002 al 2011.

Se comparo la SG y SLE de pacientes pediátricos diagnosticados con Histiocitosis Clase I multisistémica tratados con diferentes esquemas de quimioterapia.

#### **Material y métodos:**

Tipo de estudio: Descriptivo retrospectivo. A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de Histiocitosis Clase I Multisistémica que recibieron tratamiento en el servicio de oncología pediátrica del CMN la Raza en el periodo comprendido entre 2002 al 2011 se les realizó revisión de los expedientes clínicos, carnet de quimioterapia así como registros electrónicos médicos de estos pacientes incluyendo; Edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento y resultados del mismo, así como su evolución, después se determinó la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de estos pacientes, en el servicio de oncología pediátrica en el periodo del 2002 al 2011.

*Análisis estadístico.* El análisis estadístico se realizó determinando las curvas de Kaplan Meier de la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad así como mediante la prueba de Log Rank y Wilcoxon se comparó si hay significancia estadística entre los diferentes tratamientos de quimioterapia utilizados para determinar si hay algún factor que determine mayor sobrevida para este tipo de pacientes o bien se determinó cuáles son aquellos factores pronósticos que determinan la sobrevida para este tipo de pacientes.

#### **Recursos e Infraestructura:**

Se tomaron los datos de expedientes clínicos y electrónicos así como del carnet de quimioterapia y se registraron todos los datos en la hoja de recolección de datos (anexo 1) por la doctora Susana Elizabeth Anaya Aguirre y el doctor Juan Miguel Martínez, para posteriormente registrarse en una base de datos electrónica.

#### **RESULTADOS**

Fueron 44 pacientes, 25 hombres y 19 mujeres con una edad promedio de 41.02 meses y 3.4 años. De acuerdo a los grupos de riesgo fueron: Multisistémica con órgano de riesgo grupo clínico 1, fueron 15 pacientes, Multisistémica sin órgano de riesgo grupo clínico 2, 15 pacientes. Unisistémica sin órgano de riesgo grupo clínico 3, 14 pacientes.

La quimioterapia que recibieron de primera línea fue: vinblastina y prednisona en 32 pacientes, vinblastina mas prednisona mas 6 mercaptopurina y metotrexate en 6 pacientes, CHOP (ciclofosfamida, epirrubicina, vincristina, prednisona) 5 pacientes, Ara C y etoposido 1 paciente.

Después de esta primera línea los 44 pacientes presentaron: Vigilancia oncológica 14 pacientes, progresión de la enfermedad 20 pacientes, respuesta parcial o estática 6 pacientes, abandono 3 pacientes y defunciones 1 paciente.

Se ofreció la segunda línea de quimioterapia a 26 pacientes de los 44 totales, esta segunda línea de quimioterapia consistió en: Vinblastina, prednisona, 6 mercaptopurina y metotrexate 2 pacientes, CHOP 12 pacientes, Ara-C y etoposido 11 pacientes, vinblastina mas metotrexate 1 paciente.

El estado de los pacientes después de esta segunda línea de quimioterapia fue: Vigilancia oncológica 19 pacientes, progresión de la enfermedad 7 pacientes, respuesta parcial o estática ningún paciente, abandono ningún paciente y ninguno murió.

Se ofreció una tercera línea de quimioterapia a 7 pacientes de los 44: Ara-C y etoposido 4 pacientes, Vinblastina y metotrexate 2 pacientes, CHOP 1 paciente.

El estado actual de los pacientes después de esta tercera línea de quimioterapia fue: 5 pacientes pasaron a vigilancia oncológica y 2 murieron por progresión de la enfermedad.

La sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue del 95% y por grupos de riesgo la sobrevida global para el grupo clínico 1 multisistémica con órganos de riesgo fue del 80%.

## **ANTECEDENTES**

### **DEFINICIÓN**

Grupo heterogéneo de enfermedades de causa desconocida que tiene en común la presencia en los tejidos afectados de una proliferación de células del sistema mononuclear-fagocítico (monocitos, macrófagos o células dendríticas). Enfermedad poco frecuente de predominio en la edad pediátrica, con gravedad muy diversa y con características biológicas limítrofes en el campo de la oncología. El histiocito conforma 2 líneas celulares 1).- células fagocíticas (monocitos y macrófagos) procesadoras de antígenos y 2) células dendríticas (presentadoras de antígeno ambas líneas de células se originan en la médula ósea de un progenitor común pluripotencial y adquieren sus características fenotípicas bajo influencia de citosinas como FNT a, FSC-GM e IL-3 y 4. Las funciones del histiocito son 1) actividad fagocitaria 2). Inicio y desarrollo de la respuesta inmune, 3) actividad secretoria intensa. Cuanto más diferenciado está el histiocito más crónica y benigna es la evolución del proceso. (1-2)

En 1985 se estableció la sociedad internacional del histiocito para clasificar y estudiar estas enfermedades. Su clasificación se basó en su relación con el histiocito normal, se trata de clasificación histológica que incluye todas las lesiones histiocíticas proliferativas del niño o adulto y establece los criterios para su diagnóstico. Las agrupa en 3 clases:

CLASE I	CLASE II	CLASE III
Histiocitosis de Células de Langerhans.	Histiocitosis de fagocitos mononucleares no CL	Desordenes histiocíticos malignos verdaderos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Granuloma eosinofílico</li> <li>• Enfermedad de Hand-Schuller-Christian.</li> <li>• Enf. Abt-Letter-Siwe</li> <li>• Sínd. De Omen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sínd. Hemofagocítico secundario.</li> <li>• Linfocitosis hemofagocítica familiar.</li> <li>• Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enf. Rosai-Dorfman)</li> <li>• Xantogranuloma juvenil.</li> <li>• Reticulohistiocitosis</li> <li>• Linfadenitis necrotizante histiocítica (enf. Kikuchi-hashimoto)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia monocítica aguda (FAB M5)</li> <li>• Histiocitosis maligna</li> <li>• Linfoma histiocítico verdadero.</li> </ul>

## HISTIOCITOSIS DE LANGERHANS

Es provocada por la proliferación de las células de langerhans patológicas, la proliferación de estas células y su excesiva producción de citocinas y prostaglandinas son la causa de las lesiones en órganos afectados.

## HISTORIA

En 1893 Hand caracterizó una triada compuesta de defectos en el cráneo, exoftalmos y diabetes insípida. Schuller en 1915 reportó 3 casos y Christian en 1919 reportó un caso. En 1924 y 1933 Letter y Siwe reportaron casos con compromiso óseo y otros órganos como piel, pulmón, hígado, bazo y ganglios linfáticos. En 1953 Lichstein fue el primero en reconocer las características clínicas y patológicas de esta enfermedad y propuso agruparlas bajo el término de histiocitosis X. (3)

En 1973 Christian Nezelof usó microscopio electrónico para evaluar biopsias de pacientes con una enfermedad conocida como Histiocitosis X, encontró gránulos pentalaminares de Birbeck. En 1973, Nezelof y cols. Reportaron que las lesiones de las histiocitosis eran el resultado de la proliferación y diseminación de células histiocíticas normales, las células de Langerhans, consecuentemente término fue cambiado a histiocitosis de células de Langerhans. (4)

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La incidencia en los EUA es de 2-10 casos en menores de 15 años. En México representa el 1.5% de todas las neoplasias en la edad pediátrica, se presenta en todos los grupos étnicos. Es más frecuente entre los 1-4 años de edad, pero se puede presentar a cualquier edad. La enfermedad sistémica es más frecuente en lactantes (menores de 2 años) con una relación 2:1 predominio en el sexo masculino. (5, 6 ,7)

## **FACTORES PREDISPONENTES.**

No se ha podido demostrar una hipótesis unificadora en cuanto a los factores de riesgo para HCL. Asociación de infecciones en el periodo neonatal, vacunación y alteraciones en tiroides, sin ninguna relación causal.

**ETIOLOGÍA:** desconocida.

## **BIOLOGÍA MOLECULAR:**

Las células de Langerhans tienen algunas características tanto de células dendríticas inmaduras como activadas. El factor de crecimiento transformador B (TGF-B), así como la IL-10 son responsables de la prevención de la maduración de las CL. Son positivos para CD1a, langerina CD 207. (9)

## **PATOLOGÍA**

La alteración histológica característica de las CL patológicas. La biopsia de las lesiones muestra un infiltrado granulomatoso de CL, macrófagos, linfocitos y una población variable de eosinófilos. La células de Langerhans patológica es idéntica

a la encontrada en condiciones normales, en la epidermis en la epidermis, morfológicamente se diferencia de las CL normal en que no posee prolongaciones dendríticas, con núcleo discretamente excéntrico, ovoide reniforme o lóbulos con pliegues en forma de granos de café, cromatina dispersa, nucléolo pequeño, citoplasma abundante, características citológicas benignas y mitosis raras o ausentes. Por microscopía electrónica se observa la presencia de una inclusión citoplasmática, el gránulo de Birbeck (en forma de raqueta o bastón) son CD207 positivo. (1,4, 9)

## **CUADRO CLÍNICO**

Puede afectar la totalidad de los órganos y tejidos en el siguiente orden de frecuencia: Hueso, piel, ganglios, hígado, bazo, médula ósea, pulmón y SNC. La sintomatología es variable, las formas localizadas cursan sin afección del estado general y las diseminadas muestran síntomas relacionados con la afección de distintos órganos.

Las alteraciones son esencialmente destructivas y ocasionan lesiones osteolíticas, bullas pulmonares y excoriaciones cutáneas entre otras.

**AFECCIÓN ÓSEA:** Prácticamente cualquier hueso puede afectarse, el cráneo es el más frecuente, luego huesos largos, vértebras, escápula, costillas y pelvis. Los huesos de manos y pies no suelen afectarse.

**AFECCIÓN CUTÁNEA:** Es la primera manifestación de la enfermedad en lactantes, son preferentemente en el tronco, cuero cabelludo y detrás de los pabellones auriculares, zonas de pliegues y área lumbo-sacra, puede extenderse a palmas y plantas adopta una forma eccematosa sobre fondo purpúrico con placas seborreicas y zonas descamativas.

**AFECCIÓN GANGLIONAR:** Puede aparecer con manifestación aislada pero generalmente se asocia a afección cutánea y ósea. En el 10% de los casos es la primera manifestación. Se asocia a histiocitosis diseminada.

**AFECCIÓN HEPÁTICA:** Manifestada como hepatomegalia, su infiltración no siempre presenta alteraciones hepáticas.

**AFECCIÓN ESPLÉNICA.** Presente en el 5% de los pacientes al momento del diagnóstico, como esplenomegalia. En enfermedad refractaria puede contribuir a citopenias por hiperesplenismo.

**AFECCIÓN PULMONAR:** Puede presentarse en forma aislada como histiocitos pulmonar aislada pero generalmente forma parte de la enfermedad diseminada. Puede presentar mínima sintomatología o dificultad respiratoria con taquipnea, tos persistente y fiebre.

**AFECCIÓN A MÉDULA ÓSEA:** Presencia de pancitopenia, el diagnóstico es por biopsia de médula ósea en la que se pueden observar CL patológicas, se puede también observar hipocelularidad, hemofagocitosis y mielofibrosis.

**AFECCIÓN A SNC:** Se agrupan en 4 categorías: 1.- afección del eje hipotalámico-hipofisario con diabetes insípida, 2.- disfunción cerebelosa, 3.- lesiones ocupantes de espacio con efecto de masa y síntomas dependiendo de la localización, y 4.- combinación de las 3 primeras.

**AFECCIÓN GASTROINTESTINAL:** raramente registrada manifestada con diarrea, a veces hemorrágica con enteropatía perdedora de proteínas.

**TIMO:** Puede ser la única manifestación de la enfermedad y puede ser local o difusa.

**OTRAS:** Muy baja frecuencia (tiroides y vías urinarias)(8,9)

## AFECCIÓN DE ÓRGANOS DE RIESGO.

AFECCIÓN HEMATOPOYÉTICA ( con o sin afectación de médula ósea)	Por lo menos 2 de las siguientes: Anemia. Hemoglobina < de 10 g/dl, lactantes < 9 g/dl ( excluyendo deficiencia de hierro) Leucopenia: leucocitos < de $4 \times 10^9/L$ Trombocitopenia: plaquetas < $100 \times 10^9/L$
AFECCIÓN ESPLÉNICA	Esplenomegalia igual o > a 2 cm por debajo del reborde costal ( comprobado por ecografía)
AFECCIÓN HEPÁTICA	Hepatomegalia: igual o > a 3 cm por debajo del reborde costal (comprobado por ecografía) y/o disfunción hepática (hiperbilirrubinemia, hipoproteinemia, hipoalbuminemia, aumento de la GGT, fosfatasa alcalina, elevación de las transaminasas, ascitis, edema) y/o diagnóstico histopatológico.
AFECCIÓN PULMONAR	Cambios típicos en TC de alta resolución y/o diagnóstico histopatológico.

## DIAGNÓSTICO

1. Historia clínica: Especial referencia en la naturaleza y duración de los síntomas, síntomas específicos que son: dolor, hinchazón, rash cutáneo, otorrea, irritabilidad, fiebre, pérdida de apetito, diarrea, pérdida de peso, pobre ganancia de peso, falla en el crecimiento, polidipsia, poliuria, disnea, exposición a humo y cambios neurológicos y de conducta.
2. Exploración Física Completa: incluye, toma de temperatura, talla, peso, especial atención en el status puberal, características de la piel, presencia de rash, ictericia, palidez, edema, linfadenopatía, descarga ótica,

anormalidades orbitarias, lesiones gomosas, dentición, hinchazón en tejidos blandos, lesiones en genitales y mucosa anal, taquipnea, ascitis, tamaño del hígado y bazo, evaluación neurológica: anormalidades en un par craneal, pérdida de reflejos osteotendinosos, déficit visual, disfunción cerebelar.

3. Datos de laboratorio y radiográficos:

Biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, fosfatasa alcalina, electrolitos séricos, ferritina, tiempos de coagulación, osmolaridad urinaria, función renal, serie ósea metastásica, gammagrama óseo (es más eficaz para detectar lesiones activas) Rx. de tórax en caso de dificultad respiratoria, TAC o RMN de (cráneo, pulmón o cuerpos vertebrales).

## **CRITERIOS DIAGNÓSTICO**

1. Diagnóstico presuntivo: características por morfología de luz.

2. Diagnóstico probable:

Característica por morfología de luz más:

2 o más pruebas positivas suplementarias por IHQ para. Proteína S-100, ATPasa, alfa-D-manosidasa o lecitina del cacahuete.

3. Diagnóstico definitivo: biopsia de la lesión (demostrando la histología característica con la presencia de CLp).

El diagnóstico definitivo requiere de la presencia de gránulos de Birbeck por microscopía electrónica en las células lesionadas, tinción positiva para langerina (CD 207) o alternativamente la demostración de CD1a en la superficie de la célula.

## **CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN**

**UNISISTÉMICA** (Involucro de un órgano o sistema) uni o multifocal:

- Hueso: uni o multifocal.
- Piel.

- Ganglio linfático:
- Pulmón
- Sistema nervioso central.
- Otros: (tiroides o timo)

**MULTISISTÉMICA:** Dos o más órganos/ sistemas con o sin involucro de órganos de riesgo.

## **TRATAMIENTO**

En el estudio del LCH-III se recomienda de primera línea de tratamiento la combinación de prednisona y vinblastina, para los pacientes con involucro de órganos de riesgo y que no responden en las primeras 6 semanas, incluso cursan con progresión está indicado una terapia más intensa de forma temprana (10,11,12).

## **ETOPÓSIDO.**

Es un análogo semisintético de la epipodofilotoxina, el cual es un extracto natural de la raíz de la mandrágora (*podophylumpeltatum*). Es un agente antibiótico que se une a la tubulina. Sin embargo, no inhibe a los microtúbulos, En lugar de ello, ejercen su efecto antitumoral a través de la estabilización de los compuestos intermedios covalentes normalmente transitorios formados entre el sustrato de ADN y la topoisomerasa II, lo que lleva a una sola cadena de DNA. (13)

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) no se considera actualmente como un tumor maligno, (14) sin embargo el tratamiento con drogas citotóxicas y esteroides, ya sea solo en combinación, son los pilares del tratamiento sistémico (15). Los pacientes menores de 2 años con enfermedad multisistémica con disfunción orgánica pueden tener mal pronóstico con en estas drogas, con hasta un 50% de mortalidad (16).

En 1980 Ambruso reporto 2 casos de pacientes con reticulosis histiocítica con fagocitosis e hiperlipidemia tratado con Etoposido, ambos tuvieron resolución de la enfermedad y de la hiperlipidemia. (17)

El Etopósido (VP16), una epipodofilotoxina, es conocido por ser eficaz en el tratamiento de tumores malignos del linaje de macrófago-monocítico. (18)

En 1986 Hodking WG reportó un paciente de 60 años con granuloma eosinofílico, este paciente fue tratado con etopósido y prednisona, presentando regresión de la enfermedad. (19)

Urbano-Márquez reportó otro caso de paciente con granuloma eosinofílico tratado con etopósido. (20)

En 1989 Broadbent reportó 10 niños con HCL que eran resistentes o alérgicos a los esteroides, recibieron etopósido, 9 respondieron, un caso recayó con diabetes insípida. (21)

Ceci y Terlizzi en 1988 publicaron el uso de etopósido en HCL recurrente, se evaluaron 18 niños que presentaron resistencia a la terapia estándar, todos los pacientes fueron tratados entre 1983 y 1987 con etopósido 200 mgm 2 dosis iv por 3 días consecutivos, de los 18 pacientes 15 respondieron al tratamiento, 12 con remisión completa, 3 con remisión parcial, 3 no respondieron al tratamiento. (22)

Ishii en 1992, reportó 10 pacientes con etopósido, 5 de ellos tratados inicialmente y 5 de ellos con falla a esquemas previos, recibieron 100 mgm 2 dosis 2 veces por semana por 4 semanas, posteriormente con esquema de mantenimiento cada 2-4 semanas, por 2 años, los 10 pacientes respondieron al etopósido, 6 pacientes presentaron remisión completa, por 3-36 meses, sin efectos secundarios, 1 paciente recayó con diabetes insípida, 1 con lesión en tejido blando y 2 con múltiples lesiones óseas. (23)

En 1994 el DAL-HX study group con la hipótesis de inicio temprano del tratamiento con una quimioterapia a largo plazo provee una mayor sobrevida reduce las recurrencias y consecuencias tardías de la HCL. En un estudio retrospectivo 106 pacientes diagnosticados recientemente fueron estadificados en 3 grupos, A: enfermedad ósea multifocal, n=28, B involucro de tejidos blandos in disfunción orgánica n=57 y C con disfunción orgánica n=21. Todos los pacientes recibieron el

mismo tratamiento inicial, con 6 semanas, con etoposido, prednisona y vinblastina, con terapia de mantenimiento a 1 año con 6-MP, con 8 pulsos con vinblastina y prednisona para todos los pacientes, mas etopósido para el grupo B, mas etopósido y metoteraxte para el grupo C, teniendo como resultado con una resolución completa de la enfermedad de 89%, 91% y 67% para los grupos A, B, C respectivamente, y con una tasa de recurrencia de 12%, 23% y 42% después de la primera remisión. (24,25, 26)

Yu LC, en 1994 reporto 2 casos de pacientes de 8 meses y 20 meses de edad que presentaron falla a la vinblastina, tratados con etopósido a 150mg kg dosis por 3 días, ambos con enfermedad multisistémica con involucro de órganos de riesgo, quienes presentaron remisión completa después de 3 a 6 ciclos de etopósido continuaron con remisión completa más de 48 meses desde el diagnóstico. (27)

En 1995 se tiene el resultado del LCH-1 en la cual se comparó la eficacia de vinblastina y etopósido, se registraron alrededor de 500 pacientes, de los cuales se eligieron a 148, de estos recibieron de forma aleatorizada a recibir 24 meses de vinblastina a 6mgm<sup>2</sup> dosis cada semana o etopósido a 150mgm<sup>2</sup> día por 3 días cada 3 semanas, y una dosis inicial única con esteroide con los siguientes conclusiones, el uso de vinblastina o etopósido es igual de efectivo como monodroga, la respuesta a la semana 6 es un factor pronóstico independiente y los pacientes mayores de 2 años sin involucro de órganos de riesgo tienen un pronóstico excelente con una sobrevida del 100%. (28,29)

Tsele, reportó 3 casos en adultos con excelentes resultados en pacientes tratados con etopósido como monoterapia, a 100mgm<sup>2</sup> dosis por 3 días en 5 ciclos. (30)

Peter Helmbold reportó un caso en 1998 de un adulto de 27 años con historia de 7 años con histiocitosis de células de Langerhans crónica con falla a 2 esquemas previos, manejado con dosis baja de etopósido por vía oral 50 mg dosis por 21 días cada 28 días, por 6 ciclos, con una respuesta rápida con disminución de las áreas afectadas (31)

## **ARA C.**

Citarabina (citarabina, ara-C) un análogo nucleósido de arabinosa desoxicitidina, está activa en el tratamiento de las leucemias agudas y linfomas. Después de la activación metabólica intracelular, citarabina interfiere con la replicación y reparación del ADN a través de la inhibición de la ADN polimerasa y a través de la inhibición de la síntesis de ADN o la incorporación del Ara-CTP en el ADN durante la fase de síntesis de ADN (fase S) del ciclo celular. (32) Ha sido utilizado en solamente en combinación con otras drogas como son vincristina y prednisona, y en histiocitosis refractaria (33, 34, 35).

El primer reporte que se tiene del uso de ara C mas VP-16 es en un paciente de 73 años de edad en recaída con histiocitosis maligna que había recibido previamente doxorubicina y radioterapia. (36)

Egeler RM, en 1993 reportó 52 pacientes en un periodo de 20 años de 1968 a 1988 la combinación de Ara C, vincristina y prednisona, es útil en pacientes con HCL multisistémica con disfunción orgánica en 63% y 80% en los pacientes sin disfunción orgánica. (37)

Choi SW en 2003 reportó un caso de un paciente de 8 meses de edad con HCL con involucro a piel y sistema gastrointestinal manejado previamente con 2cda vinblastina y prednisona con respuesta parcial, iniciando tratamiento con 2cda y ara C presentando respuesta completa después de 2 cursos.(38)

Bernard en 2005 reportó 10 pacientes en un estudio multicéntrico con una mediana de edad de 0.5 años con HCL con disfunción hematopoyética tratados con 2cda y ara C de los cuales 2 fallecieron el primer curso por sepsis, uno es trasplantado después del primer curso, y los otros 7 que recibieron al menos 2 cursos de quimioterapia 6 alcanzaron control de la enfermedad. (39)

En 2005 en el grupo japonés del study Group-96 protocol 91 pacientes tratados con ara C, Vincristina y prednisolona, divididos en 2 grupos el primero unisistémica multifocal y el segundo multisistémica reportando buena respuesta al tratamiento

con 96.9% en el primero y 78% en el segundo, la sobrevida global a 5 años fue de 100% y 94.4% respectivamente.(40)

En 2008 McClain reporto que los pacientes con HCL MS con involucro de sistema nervioso central, tratados con bajas dosis de Ara C mejoraron en el déficit neurológico, además de disminución de las lesiones óseas. (41)

## **JUSTIFICACIÓN**

Es importante conocer cuál es la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global en pacientes con histiocitos multisistémica Clase I, debido a que es una patología que manejamos en nuestro servicio y su población generalmente es en menores de 2 años de edad, también es importante determinar cuáles son los tratamientos utilizados en histiocitosis multisistémica Clase I, que durante un periodo de 10 años dieron más altos porcentajes de SG y SLE con la finalidad de conocerlo y determinar si se continúa el mismo tratamiento o se cambia la modalidad de este.

## **DEFINICIONES OPERACIONALES:**

Sobrevida o supervivencia (SG), equivale al tiempo que transcurre desde que un individuo contrae una enfermedad hasta que fallece o se demuestra su curación por un seguimiento mantenido de por vida. Su estudio puede hacerse de forma global o en relación con parámetros específicos (grupos etarios, sexo, raza, localización tumoral, tipos de tratamientos, etcétera) en un período de tiempo determinado. Las cifras de SG pueden medirse a partir del diagnóstico de la enfermedad o desde el inicio de sus síntomas, también a partir del inicio o final de un tratamiento, hasta la curación o la muerte del enfermo. Por regla general, se determina la sobrevida global a partir de la fecha del diagnóstico clínico-histológico hasta el último control o última consulta del paciente sea en tratamiento o vigilancia.

Con Intervalo Libre de Enfermedad, de Eventos, o simplemente ILE, nos referimos al espacio de tiempo que media entre la erradicación clínica de un tumor

por cualquier método terapéutico y su reaparición. Este, igual que la sobrevida puede medirse de forma global o en relación con los parámetros señalados. Tanto la SG como el SLE se expresan en cifras porcentuales observadas en lapsos de tiempos convencionales de días, semanas, meses o años, pero se prefiere para darle valor a cualquier estudio, utilizar resultados obtenidos en períodos largos, de preferencia meses o años.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Es necesaria la realización de estudios descriptivos de sobrevida en pacientes pediátricos con histiocitosis multisistémica, con diversos tratamientos de quimioterapia recibidos con la finalidad de evaluar cuál de ellos es el que otorga más SG y SLE en este tipo de pacientes.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en pacientes pediátricos con histiocitosis multisistémica clase I, en el servicio de oncología de centro médico la Raza?

## **HIPÓTESIS GENERAL**

El uso de drogas como Ara C (arabinosido de citosina) y Etopósido (vp16) para el tratamiento de histiocitosis multisistémica es el que brinda más SG y SLE.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de pacientes pediátricos diagnosticados con histiocitosis multisistémica clase I en el periodo comprendido del 2002 al 2011.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Comparar la SG y SLE de pacientes pediátricos diagnosticados con histiocitosis multisistémica Clase I y tratados con los diferentes esquemas de quimioterapia.

## **PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS:**

**Lugar donde se desarrolló el estudio:** Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del mes de abril del 2014.

**Diseño de estudio:** Estudio descriptivo retrospectivo.

**Población de estudio:** Pacientes pediátricos con diagnóstico de histiocitosis multisistémica clase I, que recibieron tratamiento en esta unidad durante los años 2002 al 2011.

### **Criterios de selección**

**a) Criterios de inclusión:** Pacientes pediátricos con diagnóstico de Histiocitosis en el periodo comprendido de enero del 2002 a diciembre del 2011.

**b) Criterios de exclusión:** Pacientes que hayan recibido tratamiento previo de quimio y radioterapia en otro hospital.

**c) Criterios de eliminación:** Que no se obtengan datos completos del expediente clínico.

### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de histiocitosis multisistémica clase I, que recibieron tratamiento en el servicio de oncología pediátrica del CMN la Raza en el periodo comprendido entre 2002 al 2011 se les realizó revisión de los expedientes clínicos, carnet de quimioterapia así como registros electrónicos médicos de pacientes con histiocitosis multisistémica, incluyendo edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento y resultados del mismo, así como su evolución, después se determinara la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de estos pacientes, en el servicio de oncología pediátrica en el periodo del 2002 al 2011.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se realizó determinando las curvas de Kaplan Meier de la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad así como mediante la prueba de Log Rank y Wilcoxon se compara si hay significancia estadística entre los diferentes tratamientos de quimioterapia utilizados para determinar si hay algún factor que determine mayor supervivencia para este tipo de pacientes o bien determinar cuáles son aquellos factores pronósticos que determinan la supervivencia para este tipo de pacientes.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Este tipo de estudio clínico descriptivo retrospectivo implica una investigación con riesgo mínimo de acuerdo al reglamento de investigación en salud ya que solo se va a determinar la SG y SLE de niños con histiocitosis multisistémica clase I y comparar cual tipo de tratamiento citotóxico ofrece más SG y SLE.

## **RECURSOS**

### **RECURSOS HUMANOS:**

Pacientes pediátricos con cáncer (histiocitosis multisistémica clase I) que recibieron tratamiento citotóxico en CMN la Raza en el periodo comprendido de enero del 2002 a diciembre del 2011.

### **RECURSOS MATERIALES:**

Hoja de recolección de datos, expedientes clínicos y electrónicos, carnet de quimioterapia, Base de datos en Excel, sistema SPSS para análisis estadístico.

RECURSOS FINANCIEROS: No requeridos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

La muestra se obtuvo a través de una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de los niños ingresados con el diagnóstico de histiocitosis en el periodo comprendido del 2002 al 2011. Las variables consideradas fueron: Edad, sexo,

localización del tumor, presencia o no de metástasis, histología, porcentaje de necrosis reportados por histología y sobrevida.

Los pacientes fueron estudiados con serie ósea metastásica, tomografía computada de cuello, tórax y abdomen y/o resonancia magnética de cráneo o zona afectada, ultrasonido de cuello y abdomen, así como también aspirado de médula ósea y biopsia de hueso. Dentro de los exámenes de laboratorio se incluyeron biometría hemática completa, urea, creatinina, examen general de orina, depuración de creatinina de 24 hrs, pruebas de función hepática, deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina.

## RESULTADOS

Fueron 44 pacientes, 25 hombres y 19 mujeres con una edad promedio de 41.02 meses y 3.4 años. De acuerdo a los grupos de riesgo fueron: Multisistémica con órgano de riesgo grupo clínico 1, fueron 15 pacientes, Multisistémica sin órgano de riesgo grupo clínico 2, 15 pacientes. Unisistémica sin órgano de riesgo grupo clínico 3, 14 pacientes.

Grupo clínico 1	Multisistemica con órgano de riesgo	15 pacientes
Grupo Clínico 2	Multisistemica sin órgano de riesgo	15 pacientes
Grupo Clínico 3	Unisistemica sin órgano de riesgo	14 pacientes

La quimioterapia que recibieron de primera línea fue: vinblastina y prednisona en 32 pacientes, vinblastina mas prednisona mas 6 mercaptopurina y metotrexate en 6 pacientes, CHOP (ciclofosfamida, epirrubicina, vincristina, prednisona) 5 pacientes, Ara C y etopósido 1 paciente.

### Quimioterapia de primera línea:

Vinblastina y prednisona	32 pacientes
Vinblastina,prednisona,6mcp y mtx	6 pacientes
CHOP	5 pacientes
Ara-C y etoposido	1 paciente

Después de esta primera línea los 44 pacientes presentaron: Vigilancia oncológica 14 pacientes, progresión de la enfermedad 20 pacientes, respuesta parcial o estática 6 pacientes, abandono 3 pacientes y defunciones 1 paciente.

**Estado de los pacientes después de la primera línea de quimioterapia:**

Vigilancia oncológica	14 pacientes
Progresión de la enfermedad	20 pacientes
Respuesta parcial o estática	6 pacientes
Abandono	3 pacientes
Muerto	1paciente

Se ofreció la segunda línea de quimioterapia a 26 pacientes de los 44 totales, esta segunda línea de quimioterapia consistió en: Vinblastina, prednisona, 6 mercaptopurina y metotrexate 2 pacientes, CHOP 12 pacientes, Ara-C y etopósido 11 pacientes, vinblastina mas metotrexate 1 paciente.

**Segunda línea de quimioterapia:**

Vinblastina,prednisona,6mcp y mtx	2 pacientes
CHOP	12 pacientes
AraC-Etoposido	11 pacientes
Vinblastina mas metotrexate	1 paciente

El estado de los pacientes después de esta segunda línea de quimioterapia fue: Vigilancia oncológica 19 pacientes, progresión de la enfermedad 7 pacientes, respuesta parcial o estática ningún paciente, abandono ningún paciente y ninguno murió.

**Estado de los pacientes después de la segunda línea de quimioterapia:**

Vigilancia oncológica	19 pacientes
Progresión de la enfermedad	7 pacientes
Respuesta parcial o estática	Ninguno
Abandono	Ninguno
Muerte	Ninguno

Se ofreció una tercera línea de quimioterapia a 7 pacientes de los 44: Ara-C y etopósido 4 pacientes, Vinblastina y metotrexate 2 pacientes, CHOP 1 paciente.

### Tercera línea de quimioterapia todos del grupo clínico 1:

AraC-vp16	4 pacientes
Vinblastina y Metotrexate	2 paciente
CHOP	1 paciente

El estado actual de los pacientes después de esta tercera línea de quimioterapia fue: 5 pacientes pasaron a vigilancia oncológica y 2 murieron por progresión de la enfermedad.

### Estado de los pacientes del grupo clínico 1, después de la tercera línea de quimioterapia:

Vigilancia oncológica	5 pacientes
Defunciones	2 pacientes

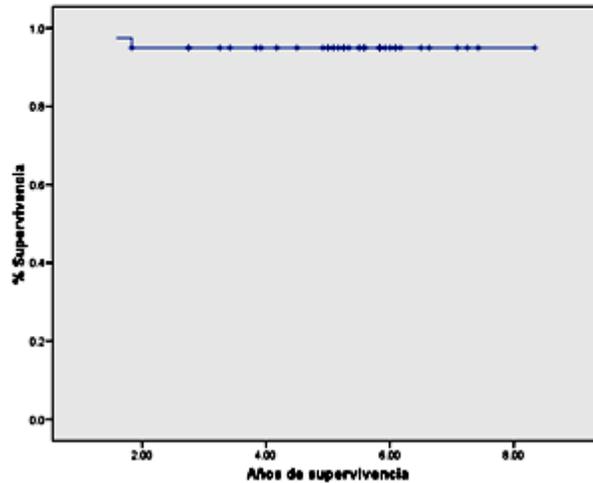
Estado de los pacientes	Primera línea	Segunda línea	Tercera línea
Vigilancia	14	19	5
Progresión	20	7	0
Respuesta parcial	6	0	0
Abandono	3	0	0
Defunciones	1	0	2

La sobrevida global a 5 años de los 44 pacientes fue del 95%.

**Supervivencia global** a 5 años: 95% (N = 40)

Tiempo promedio de supervivencia: 8.0 años, IC95% = 7.56 – 8.45 años

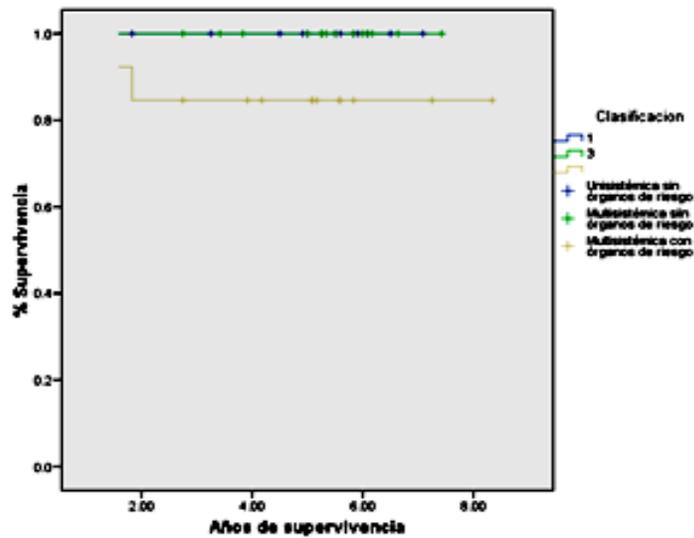
**Fig. 1. Supervivencia global a 8 años en niños con histiocitosis.**



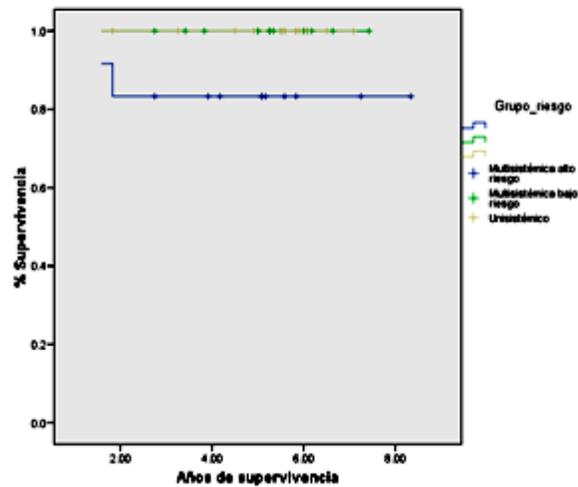
**Supervivencia global por grupo clasificación: P = 0.11**

<b>Clasificación oncológica</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Número fallecimientos</b>
UNISISTÉMICA SIN ÓRGANOS DE RIESGO	14	100	0
MULTISISTÉMICA SIN ÓRGANOS DE RIESGO	15	100	0
MULTISISTÉMICA CON ÓRGANOS DE RIESGO	12	80	3

**Fig. 2.** Supervivencia global a 5 años en niños con histiocitosis, por grupo clasificación oncológica.



**Fig. 3.** Supervivencia global a 5 años en niños con histiocitosis, por grupo de riesgo.



**Supervivencia libre de enfermedad (desde inicio vigilancia hasta momento actual:** Fue del 95%.

Tiempo promedio de supervivencia: 4.16 años, IC95% = 3.77 – 4.54 años

## DISCUSIÓN

En este estudio nos enfocamos en reportar la sobrevida global y la libre de enfermedad de los pacientes con histiocitosis, pero también nos enfocamos en ver el seguimiento que se les dio a los pacientes sobre todo aquellos que tenían una enfermedad multisistémica con órganos de riesgo y mostraron refractariedad a la primera y segunda línea de quimioterapia. La enfermedad multisistémica tiene un curso impredecible, resolución espontánea o progresión fulminante y fatal. La afección de órganos de riesgo confiere pobre pronóstico. Sin órganos de riesgo la sobrevida es mayor del 95%. La mortalidad es alta hasta del 50% cuando hay afección a órganos de riesgo (pulmón, medula ósea, bazo, hígado), sin embargo la nuestra fue del 80% debido a que se les cambio de línea de quimioterapia, en la actualidad ya esta descrito que los pacientes con histiocitosis multisistémica con afección de órganos de riesgo grupo clínico 1, no responden a la primera línea de quimioterapia se envíen a trasplante de progenitores hematopoyéticos, es muy variada la quimioterapia de rescate en histiocitosis y drogas como la cladribina 5 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días cada 21 días por 6 ciclos, otras como la clofarabina 30mg /m<sup>2</sup>/día por 5 días. Arabinosido de citocina 500mg/m<sup>2</sup> cada 12 hrs por 10 dosis mas cladribina 9mg/m<sup>2</sup> cada 24hrs por 5 dosis después de 3 ciclos, con la terapia de mantenimiento con 6 mercaptopurina han sido descritas todas como terapias de salvamento. En nuestro servicio nos hemos enfocado a identificar a los pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos pero también hemos tenido la experiencia de que no ha sido necesario aun debido a que han respondido con la terapia de combinación de arabinosido de citocina con etoposido y las defunciones que se han presentado son las que tienen los 4 órganos de riesgo afectados. Las nuevas terapias de histiocitosis se refieren al uso de inhibidores de BRAF como lo es el Dabrafinib así como también a inhibidores de AKT (GSK2110183).

## **CONCLUSIONES**

La sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad fueron del 95% gracias al empleo de primera, segunda y tercera línea de quimioterapia, el apego a los tratamientos así como la vigilancia estrecha de la respuesta a los tratamientos empleados, en este estudio se demuestra que la administración de arabinosido de citocina y etopósido es útil para los pacientes pediátricos con histiocitosis multisistémica con órgano de riesgo, grupo clínico 1, cuando el uso de drogas como vinblastina, prednisona, 6 mercaptopurina y metotrexate no logran una respuesta.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Donadieu J, Egeler RM, Pritchard J. Langerhans cell histiocytosis: a clinical update. In: Weitzman S, Egeler RM, editors. Histiocytic Disorders of Children and Adults; Basic Science, Clinical Features and Therapy. Cambridge: Cambridge University Press; 2005:95–129.
2. McClain KL, Allen CE Hicks J. Histiocytic diseases In: Pizzo O, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia, PA: Lippincott Williamsand Wilkins; 2011:703-713.
3. Lichtenstein L. Histiocytosis X: integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schuller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. *AMA Arch Pathol* 1953 Jul; 56 (1): 84-102
4. Nezelof C, Basset F, Rousseau MF. Histiocytosis X histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. *Biomedicine* 1973 Sep; 18 (5): 365-71
5. Bhatia S, Nesbit ME Jr, Egeler RM, et al. Epidemiológic study of Langerhans cell histiocytosis in children. *J petdiatric* 1997;130(5):774-784.
6. Nicholson HS, Egeler RM, Nesbir ME. The epidemiology of Langerhas cell histiocitosis. *HematolOncolClin North Am* 1998; 12(2): 379-384.
7. Fajardo A. Registro de Cáncer en niños. *Revista médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2011;49 (1): 33-38
8. Minkov M, Grois N, McClain K, Nanduri V, Rodríguez-Galindo C, Simonitsch-Klupp I, Visser J, Weitzman S, Whitlock J, Windenbank K. langerhans cell histiocytosis, evaluación and treatment guidelines, histiocyte society, 1993.
9. Chu A, D'Angio DJ, Favara B, LadischS, Nesbit M, Pritchard J: Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 8526:208--209, 1987.
10. Minkov M. MultisystemLangerhans cell histiocytosis in children: currenttreatment and future directions. *Paediatr Drugs*. 2011 Apr 1;13(2):75-86. Review
11. Gardner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem langerhans\_cellhistiocytosis. *J Pediatr* 2001, 138, 728–734.

12. Minkov M, Grois N, Heitger A, et al. Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: an important prognostic indicator. *Med Pediatr Oncol* 2002, 39, 581–585.
13. Allen CE, McClain KL. Langerhans cell histiocytosis: a review of past, current and future therapies. *Drugs Today (Barc)*. 2007 Sep;43(9):627-43. Review
14. Broadbent V, Pritchard J: Histiocytosis X: Current controversies. *Arch Dis Child* 60:605-607, 1985. *Pediatr* 87:184-189, 1975.
15. Ceci A (for the AIEOP Group): Prospective cooperative trial AIEOP-HX83 in childhood (<15 years): Langerhans cell histiocytosis (Abstract). Histiocyte Society Meeting, Bethesda, 1987. *Med Ped Onc* (in press).
16. Pommer YG, Fesen MR, Goldwasser F. Topoisomerase II inhibitors: the epipodophylotoxins, m-AMSA, and the elipthicin derivatives, In: Chabner BA, Longo DL, eds. *Cancer Chemotherapy and Biotechnology principles and practice*. Philadelphia PA: Lippincott-Raven, 1996:485-492.
17. Ambruso DR, Hays T, Zwartes WJ, et al.: successful treatment of lymphohistiocytoreticulosis with phagocytosis with epipodophylotoxin VP16-213. *Cancer* 45:2516-2520, 1980.
18. Varini M, cavalla F, Sauter C: etoposide in the treatment of acute leukaemia in adults, *Cancer Treat Rep (suppl)* 9:1-5, 1982.
19. Hocking WG; Swanson M: multifocal eosinophilic granuloma. Response of a patient to etoposide, *Cancer* 58:840-842, 1986.
20. Urbano-Márquez A, Estruch R, Fernández-Huerta JM et al.: etoposide in the treatment of multifocal eosinophilic granuloma. *Cancer Treat Rep* 69:238-239, 1985.
21. Broadbent V, Pritchard J, Yeomans E. etoposide (vp-16) in the treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis x). *Med Pediatr Oncol* 1989;17(2): 97-100.
22. Ceci A, de Terlizzi M, Colella R, et al; etoposide in recurrent childhood Langerhans' cell histiocytosis: an Italian cooperative study

23. Ishii E, Matsuzaki A, Okamura J et al. Treatment of Langerhans cell histiocytosis in children with etoposide. *Am J Clin Oncol.* 1992;15:515- 517
24. Gardner H, Heitger A, Grois N, Gatterer-Menz I, Ladisch S. Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis: DAL HX-83 Study Group. *Med Pediatr Oncol.* 1994;23:72- 80.
25. Minkov M, Grois N, Heitger A, Potschger U, Westermeier T, Gardner H. Treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 studies. DAL-HX Study Group. *Klin Padiatr.* 2000;212:139–144
26. Gardner H, Grois N, Potschger U, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood* 2007;111:2556-62.
27. Yu LC, Shenoy S, Ward K, Warrier RP. Successful treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X) with etoposide. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1994;16:275- 277
28. Ladisch S, Gardner H, Arico M et al. LCH, I: a randomized trial of etoposide vs vinblastine in disseminated Langerhans cell histiocytosis: The Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol.* 1994;23:107- 110
29. Gardner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001 May; 138 (5): 728-34.
30. Tsele E, Thomas DM, Chu AC: Treatment of adult Langerhans cell histiocytosis with etoposide. *J Am Acad Dermatol* 27 (1): 61-4, 1992.
31. Helmbold P, Hegemann B, Holzhausen HJ, Klapperstück T, Marsch WC. Low-dose oral etoposide monotherapy in adult Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dermatol.* 1998 Oct;134(10):1275-8.
32. Grant S, Ara C: cellular and molecular pharmacology. *Adv Cancer Res* 1998;72:197-233.
33. Abla O, Egeler RM, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: Current concepts and treatments. *Cancer Treat Rev.* 2010 Jun;36(4):354-9. Epub 2010 Feb 25. Review.

34. Weitzman S, Wayne AS, Arceci R, et al. Nucleoside analogues in the therapy of Langerhans cell histiocytosis: a survey of members of the histiocyte society and review of the literature. *Med PediatrOncol* 1999;33:476–81.
35. McClain KL, Allen CE. Asparaginase and cytosine arabinoside for refractory Langerhans cell histiocytosis. In: Proceedings of the 24th annual meeting of the histiocyte society, October 1–3, Berlin, Germany; 2008.
36. Vera R Jr, Bertino JR, Cadman E, Waldron JA. Malignant histiocytosis. Response to VP-16-213 and cytosine arabinoside. *Cancer*. 1984 Sep 15;54(6):991-3.
37. Egeler RM, de Kraker J, Voute PA. Cytosine-arabioside, vincristine, and prednisolone in the treatment of children with disseminated Langerhans cell histiocytosis with organ dysfunction: experience at a single institution. *MedPediatrOncol* 1993; 21 (4): 265-70.
38. Choi SW, Bangaru BS, Wu CD, et al. Gastrointestinal involvement in disseminated Langerhans cell histiocytosis (LCH) with durable complete response to 2-chlorodeoxyadenosine and high-dose cytarabine. *J PediatrHematolOncol* 2003, 25, 503–506.
39. Bernard F, Thomas C, Bertrand Y, et al. Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction. *Eur J Cancer* 2005 Nov; 41 (17): 2682-9
40. Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, et al. Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-96 Protocol Study. *Cancer* 2006 Aug 1; 107 (3): 613-9.
41. McClain KL, Allen CE, Rauch R, et al. Cytosine arabinoside can ameliorate the symptoms of CNS-LCH In some patients. In: Proceedings of the 24th annual meeting of the histiocyte society, October 1–3, Berlin, Germany; 2008.

## ANEXOS

### ANEXO 1

#### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**SOBREVIDA DE NIÑOS CON HISTIOCITOSIS EN CMN NACIONAL LA RAZA DURANTE EL PERIODO 2002 AL 2011.**

FOLIO \_\_\_\_\_.  
NOMBRE \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_  
NUMERO DE AFILIACIÓN \_\_\_\_\_  
FECHA DEL DX \_\_\_\_\_  
ÓRGANOS AFECTADOS \_\_\_\_\_

CLASIFICACIÓN ONCOLÓGICA: \_\_\_\_\_

FECHA DE INICIO DE QUIMIOTERAPIA \_\_\_\_\_  
ESQUEMA DE QT DE PRIMERA LÍNEA \_\_\_\_\_ FECHA ÚLTIMA QT \_\_\_\_\_

ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE QUE ESTA EN PRIMERA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA:

A) VIGILANCIA    FECHA \_\_\_\_\_  
B) RECAÍDA      FECHA \_\_\_\_\_ SITIO DE LA RECAÍDA O PROGRESIÓN \_\_\_\_\_  
C) PROGRESIÓN   FECHA \_\_\_\_\_  
D) ESTÁTICO     FECHA \_\_\_\_\_  
E) ABANDONO    FECHA \_\_\_\_\_

ESQUEMA DE QT DE SEGUNDA LÍNEA \_\_\_\_\_ FECHA ÚLTIMA QT \_\_\_\_\_

ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE QUE ESTÁ EN SEGUNDA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA:

A) VIGILANCIA    FECHA \_\_\_\_\_  
B) RECAÍDA      FECHA \_\_\_\_\_ SITIO DE LA RECAÍDA O PROGRESIÓN \_\_\_\_\_  
C) PROGRESIÓN   FECHA \_\_\_\_\_  
D) ESTÁTICO     FECHA \_\_\_\_\_  
E) ABANDONO    FECHA \_\_\_\_\_

ESQUEMA DE QT DE TERCERA LÍNEA \_\_\_\_\_ FECHA ÚLTIMA QT \_\_\_\_\_

ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE QUE ESTÁ EN TERCERA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA:

A) VIGILANCIA    FECHA \_\_\_\_\_  
B) RECAÍDA      FECHA \_\_\_\_\_ SITIO DE LA RECAÍDA O PROGRESIÓN \_\_\_\_\_  
C) PROGRESIÓN   FECHA \_\_\_\_\_  
D) ESTÁTICO     FECHA \_\_\_\_\_  
E) ABANDONO    FECHA \_\_\_\_\_

SOBREVIDAS:

FECHA QUE ENTRA A VIGILANCIA \_\_\_\_\_ FECHA DE LA RECAÍDA \_\_\_\_\_  
FECHA DE DIAGNÓSTICO \_\_\_\_\_ FECHA DEL ÚLTIMO CONTROL o LA ÚLTIMA CITA \_\_\_\_\_