

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume 138

Suplemento
Supplement 1

Marzo-Abril
March-April 2002

Artículo:

Procesos malignos en niños

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

**Otras secciones de
este sitio:**

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)

Procesos malignos en niños

Introducción

Rogelio Paredes-Aguilera*

Los estudios epidemiológicos han despertado interés sobre las variaciones en la incidencia y subtipos de las leucemias agudas (LAs) y los linfomas malignos, de acuerdo con las regiones geográficas y el origen étnico de las poblaciones estudiadas. Los resultados de series de grupos colaborativos y la experiencia de centros oncológicos aislados, han reportado una incidencia de leucemia aguda promielocítica (LAP) de 3 a 9 % en los subtipos de leucemia aguda mieloide en población pediátrica de origen caucásico. Esta es mucho menor que lo reportado en población mestiza en EUA, algunos países del sur de Europa y algunos países de América Latina (20-25%). Estos hallazgos sugieren una predisposición racial o geográfica a desarrollar LAP. De manera alternativa la distribución racial diferente, podría explicarse por factores nutricionales o ambientales con o sin una predisposición genética. El mismo fenómeno se ha observado en la enfermedad de Hodgkin, con inicio de la enfermedad en la etapa temprana de la vida y una mayor proporción de la variedad histológica de células mixtas en países en vías de desarrollo, en contraste con países desarrollados en donde la incidencia aumenta con la edad y se refiere un predominio de la variedad histológica de esclerosis nodular.

De todos los aspectos que ofrece la investigación clínica del cáncer en niños, la leucemia aguda y los linfomas malignos han representado siempre los desafíos más atractivos en los programas terapéuticos. En el pasado reciente, el hecho de saber que ciertas características diagnósticas tienen capacidad pronóstica predictiva, sirvió para cambiar, de manera drástica, los conceptos terapéuticos que reinaban hasta entonces. Pese a ello, en años recientes ha surgido la controversia de la utilidad de los valores de riesgo de primera magnitud como "anunciadores" de valor pronóstico en LAL, ya que se demostró que tienen un valor predictivo muy bajo.

El reconocimiento de que la LA y los linfomas malignos eran enfermedades curables, estimuló innumerables iniciativas terapéuticas, algunas de las cuales ejercieron una profunda influencia en los principios de la quimioterapia moderna. Los avances en el tratamiento de las LAs y los linfomas malignos han producido cambios dramáticos en la supervivencia y los resultados obtenidos en las dos últimas décadas indican que la cura es la norma en la

enfermedad poco extensa, pero también en un porcentaje significativo de pacientes con enfermedad avanzada. En consecuencia ha aumentado la preocupación a cerca del funcionamiento físico y psicológico de la población sobreviviente debido a estudios que han vinculado ciertas secuelas médicas indeseables con agentes terapéuticos específicos. Actualmente se ha ampliado enormemente el espectro de atención médica de estos pacientes ya que el cuidado no termina con la curación de la enfermedad, sino que debe continuarse un monitoreo a largo plazo para detectar recurrencia de la enfermedad y complicaciones relacionadas al tratamiento. Estas complicaciones comprenden una amplia variedad de secuelas a largo plazo.

Finalmente, la Histiocitosis de Células de Langerhans, se ha incluido en el módulo de procesos malignos en niños porque su comportamiento clínico, que se confunde muchas veces con el de enfermedades neoplásicas, la elevada mortalidad en etapas tempranas de la vida y su tratamiento a base de quimioterapia múltiple combinada, nos indicaron incluirlo en esta sección hasta que se cuente con un conocimiento más profundo y completo de la fisiopatología y se diseñen nuevos enfoques terapéuticos.

Measurement of Health-Related Quality of Life in Survivors of Cancer in Childhood

There is increasing recognition that skeletal morbidity is an adverse consequence of the treatment of cancer in children; this is not surprising, because therapy is delivered in the context of continuing growth. Apart from local effects on bone of surgery and radiotherapy, systemic impact on the skeleton may be encountered, mainly in the form of bone mineral loss (osteopenia or osteoporosis). This can result from prolonged lack of exercise, but additional causal factors include long-term steroid therapy and iatrogenic growth hormone deficiency. The former is a particular problem in acute lymphoblastic leukemia, the latter in brain tumors. Studies indicate that an imbalance in the remodeling process, favoring resorption over new bone formation, is an important mechanism in this form of osteopenia, providing a rational basis for the use of bisphosphonates as remedial therapy. Evidence pertaining to these matters will be reviewed.

* Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Pediatría, México DF.

I. The Descriptive Epidemiology of Acute Promyelocytic Leukemia (APL) in the U.S. and Its Ethnic Diversity

Susan Preston-Martin,* Dan Douer,* Janice M. Pogoda,*

Background

AML is not a homogenous disorder but encompasses many different entities distinguished by leukemia cell morphology, specific chromosomal aberrations, gene rearrangement patterns, and clinical courses and responses to therapy. Despite these facts, nearly all population-based studies of the descriptive epidemiology of AML consider it a single disease. APL is an easily recognized, distinct, homogenous subtype of acute myeloid leukemia (AML) classified as FAB subtype M3 that comprises 5–13% of all AMLs.^{1,2} It is characterized by clonal expansion of promyelocytic leukemia blast cells and by a translocation between chromosomes 15 and 17 that occurs in 99% of APL cases and only in APL. These features of APL make it a unique subtype of AML amenable to epidemiologic study. An observation that a greater proportion of AML cases were APL in Los Angeles County, in California, which has a relatively large Hispanic population, led to a hypothesis that APL may have different epidemiologic characteristics from other AML subtypes. Population-based data as well as data from a Los Angeles medical center were used to further evaluate such differences between APL and non-APL AML. Findings from Los Angeles County have already been published.³

Methods

Three sources of AML incidence data were used: 1) Los Angeles County's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Cancer Registry, the Cancer Surveillance Program (CSP), 1972–1995; 2) the Los Angeles County-USC (LAC-USC) Medical Center, 1987–1994, and 3) SEER registries with available public-use data, 1973–1998. Nine SEER registries had public use data for 1973–1998 and an additional two registries had data for 1992–1998. Because population data by Hispanic race were available only for the years 1990–1998, analysis by Hispanic race was restricted to those years. Cases with ICD-O-2 morphology code 9866 were classified as APL; cases with morphology codes 9860, 9861, 9864, 9865, 9867, and 9890–9892 were non-APL. Direct standardization was used to compute age-adjusted incidence rates (AAIR).

Results

1) CSP data included 256 APL and 6,069 non-APL cases.⁴ From 1972–1995, AAIRs remained stable for non-APL but noticeably increased around 1980 for APL. AAIRs were higher in males for non-APL but were similar by gender for APL. Non-APL incidence increased exponentially with age, whereas APL incidence remained relatively stable after age 20 years. A significantly higher proportion of AML cases were APL among Hispanics compared to non-Hispanics (24 vs. 8%; age-adjusted $p = 0.01$). 2) LAC-USC Medical Center data included 38 APL and 104 non-APL cases.³ A significantly higher proportion of AML cases were APL among Hispanics compared to non-Hispanics (38 vs. 7%; age-adjusted $p = 0.0002$). 3) SEER public-use data from nine registries included 659 APL and 18,171 non-APL cases. From 1973–1998, AAIRs remained stable for non-APL but noticeably increased immediately prior to 1980 for APL. AAIRs were higher in males for non-APL but similar by gender for APL. From 1992–1998, AAIRs of APL did not differ by Hispanic race, but Hispanics had significantly lower AAIRs of non-APL than non-Hispanics. Using the U.S. 2000 standard population, the AAIRs per million for APL were 1.8 (95% confidence interval (CI) = 1.5, 2.0) in males and 1.7 (CI = 1.5, 1.9) in females. Thus, the estimated annual number of new cases of APL in the U.S. is 482 (1.72 multiplied by 280 million estimated population).

Conclusions

1) Around 1980, morphologic criteria were established for FAB classifications, a clearer definition of APL was developed, and a morphologic variant of APL called M3V (25% of all APL cases) was defined.⁸⁻¹⁰ Therefore, it seems likely that the apparent increase in APL incidence around 1980 was due to pathologists and hematologists defining a greater percentage of AML cases as APL. 2) Males have higher incidence than females for non-APL but not APL. 3) The original observation in Los Angeles County of a higher proportion of APL among AML cases in Hispanics was confirmed by similar studies conducted in Peru,⁵ Mexico,⁶ and Texas.⁷ However, population-based data suggest

* Division of Hematology and Department of Preventive Medicine, University of Southern California (USC) Keck School of Medicine and the Norris Cancer Center, Los Angeles, CA, USA.

that this may be due to a decreased incidence of non-APL subtypes of AML in Hispanics rather than an increased incidence of APL. Because APL is rare, additional data from Hispanic populations are needed than those available through the SEER public-use system. Plans are in place to contact and obtain additional data from SEER registries that 1) have data available through the public-use system but only for a limited range of years (e.g., San Jose-Monterey); 2) have data available through the public-use system but have population data by Hispanic race only for a limited number of years (all registries) and 3) are not part of the public-use system but are in regions with relatively large Hispanic populations (e.g., Greater California). With access to greater numbers of APL cases, differences in epidemiologic characteristics between APL and non-APL observed to date can be confirmed and further defined.

Referencias

1. **Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, Paietta E, Willman CL, Head DR, Rowe JM, Forman SJ, Appelbaum FR.** Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 2000;96:4075-83.
2. **Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, Rees J, Hann I, Stevens R, Burnett A, Goldstone A.** The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 1998;92:2322-33.
3. **Douer D, Preston-Martin S, Chang E, Nichols PW, Watkins KJ, Levine AM.** High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;87:308-13.
4. **Douer D, Cozen W, Wang F, Chang E, Preston-Martin S, Levine AM.** Descriptive epidemiology of acute promyelocytic leukemia (APL): report from the Cancer Registry for Los Angeles County, 1972-1995. *Blood* 1997;90(Suppl 1):310a (Abstract).
5. **Otero JC, Santillana S, Fereyros G.** High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;88:377.
6. **Ruiz-Argüelles GJ.** Promyelocytic leukemia in Mexican Mestizos. *Blood* 1997;89:348.
7. **Estey E, Thall P, Kantarjian H, Pierce S, Kornblau S, Keating M.** Association between increased body mass index and a diagnosis of acute promyelocytic leukemia in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1997;11:1661-4.
8. **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C.** A variant form of hypergranular promyelocytic leukaemia (M3). *Br J Haematol* 1980;44:169-70 [Letter].
9. **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C.** A variant form of hypergranular promyelocytic leukemia (M3). *Ann Intern Med* 1980;92(2 Pt 1):261 [Letter].
10. **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C.** Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103:620-5.

II. Hodgkin's Disease in Childhood

Bernadette Brenan*

Summary

Stage Ia patients appear highly curable with involved-field irradiation only, but will develop hypothyroidism and soft tissue thinning of the neck. The latter is very dependent on the age of the child at time of irradiation. Chemotherapy can be equally effective, but the current UK practice of two courses of ChIVPP/2 ABVD is as yet to be proven to definitely reduce the particular late effect of infertility. For stage II and IIIa Patients, hybrid chemotherapy alone (six cycles of treatment) can be curative and is the current UK practice. Shorter-course hybrid chemotherapy can be

equally effective with involved-field irradiation at a lower dose (20 Gy). Again whether late effects are reduced is truly yet to be determined; additionally, the safety of short-course chemotherapy with involved-field irradiation, has not been fully evaluated. For advanced-stage IIB and stage IV patients, hybrid chemotherapy appears effective, particularly when eight or more courses are used. The need for limited radiotherapy or not is yet to be determined. There remains a need for less toxic chemotherapy regimens, but in a disease with such a high survival there is always the danger of delivering reduced toxicity at the price of decreased anti-tumor efficacy.

* Department of Oncology, Children Hospital "Royal Manchester", Manchester. United Kindom.

In general, pediatric patients diagnosed with Hodgkin disease (HD) have a very good prognosis. Many groups can achieve high survival figures for early-stage disease and reasonable results for higher-stage disease. It is now widely accepted that HD is a true malignancy with the mononuclear HD cell and the polynucleated Reed–Sternberg cells representing the malignant cells and derived from immature lymphoid elements. Exciting evidence suggesting an EBV association in some, if not all childhood HD does not affect this concept of malignancy.

In Western industrialized countries, incidence increases with age, while in developing countries an early onset (even peaking in the first decade) is seen as well as a much higher relative proportion of mixed cellularity cases.^{1,2} In Northern Europe there is a bimodal pattern with a peak at 15–30 years of age predominantly nodular sclerotic type, and the second at 40–45 years of age with mixed cellularity and other subtypes predominating. Boys predominate in the first decade (ratio 10:1) but by adolescence there is no sex difference.

Case clusters,³ patterns of seasonal variation⁴ increased risk for children living in poor socioeconomic circumstances¹ and among large sibships developing HD in early life has raised the suggestion that HD was of infectious etiology.⁵ The Identification of EBV inclusions, especially in early-onset, mixed-cellularity subtype^{6,7} and in cases from developing countries, has fueled speculation of a causative relationship,⁸ at least under some circumstances.

The principle malignant cell is considered the Reed–Sternberg (R-S) cell, a large multinucleated giant cell with inclusion-like nucleoli surrounded by a clear halo. Mononuclear cells and the lacunar R-S cell, seen especially in the nodular sclerosing subtype, are also considered malignant cells. However, the mere presence of these cells is not diagnostic, in that on occasion they can be found in conditions such as infectious mononucleosis and graft-vs.-host disease. The Rye histopathologic classification scheme is universally used for HD. The common subtypes of HD are nodular sclerosing and mixed cellularity with lymphocyte predominant and depleted being rarer. Certainly from a UK prospective mixed cellularity HD is associated with higher relapse rates in stage I patients.⁹

Definition of early stage Hodgkin's Disease

Current treatment approaches can be reasonably expected to nearly completely eliminate the risk of relapse and still minimize long-term toxicity and complications. The latter is particularly relevant in the pediatric population. Therefore, actively defining early-stage disease is crucial. Early-stage disease is characterized by Ann Arbor stage

I and II—for some groups only stage I—no bulky disease at any site, the greatest diameter of any mass < 10 cm, and mediastinal disease transverse diameter less than one third of the transthoracic diameter. Furthermore, there should be no B symptoms.

The goal of staging is to separate patients with early-stage disease from those with advanced disease. Careful history with documentation of the presence or absence of B symptoms and careful examination and documentation of peripheral lymph nodes is required. The advent of fast spiral CT scans with multiple cuts < 10 mm with well-opacified bowel with contrast remove the need for staging laparotomy for definition of abdominal and pelvic nodal disease. Bone marrow biopsy is only required if B symptoms are present or there is an abnormal full blood count.

Chemotherapy vs. radiotherapy for early stage Hodgkin disease in childhood

The major modalities for chemotherapy treatment involve the following three chemotherapy groups: MOPP (mechlorethamine, vincristine, prednisolone, procarbazine, and variants including chlorambucil); ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine), or OPPA (vincristine, procarbazine, prednisolone, and adriamycin). Most international groups offer one of these three combinations along with radiotherapy for all stages of disease, although total doses and number of courses will vary among centers. Previous UK (UKCCSG) studies have achieved very good survival rates for children with stage I disease by using radiotherapy alone. There is, however, a risk of radiation-induced thyroid malignancy and many patients become hypothyroid. Furthermore, some patients demonstrate hypoplasia of soft tissues and bone within the radiation field with significant future cosmetic problems—especially those treated at a younger age. Children who relapse (30%) will ultimately receive more treatment than stage II and stage III patients⁹, stage II and stage III patients received a minimum of six courses of ChIVPP. Survival, however, for these patients is good and salvage with second-line chemotherapy (ABVD) is an option for patients who relapse (20%). The prime concerns rest with future fertility as males are rendered sterile¹⁰⁻¹³ and females have a shortened period of fertility.¹⁴⁻¹⁶ Second malignancies are recognized and, as there is usually a prolonged time gap before these become evident, it is likely that prevalence of complications will increase with time. Radiotherapy (RT) has recognized late complications, which become more evident with the passage of time^{17,18}. Previous UKCCSG studies have not included radiotherapy as part of treatment for stage II and III patients and yet have survival figures comparable with groups that do include it. It seems reasonable to assume, therefore, that for many

patients RT may have a limited role. Furthermore, patients with bulky mediastinal disease were routinely given radiotherapy in HD 8201, but this was omitted in HD 9201. To date there is no significant difference in event-free survival although this admittedly is a historical comparison.

Reliance on irradiation to treat early-stage Hodgkin lymphoma is a historical accident and not the result of rigorous clinical research. Radiation therapy came first and works well, as demonstrated over the past half century. However, chemotherapy might work just as well and the eventual choice between the two will more likely revolve around differences in toxicity rather than efficacy.

The recent POG study compared patients randomized to receive or not receive radiotherapy. Their preliminary data indicated that addition of low-dose radiotherapy to eight cycles of MOPP/ABVD hybrid offered no significant advantage for children with advanced-stage (IIb, III, IV) Hodgkin's disease.¹⁹ Furthermore, the Children's Cancer Group added MOPP or extended field radiotherapy to ABVD in advanced disease and produced equivalent results in both arms.²⁰

Various groups are already reporting their experience of using chemotherapy alone in treatment of all stages of HD. Six or more cycles of MOPP or ABVD have produced good results, although length of follow-up varies.²¹⁻²⁴ The German group in their current protocol (GPOH-HD 95) has introduced the option of omitting radiotherapy for all stages, although the basis for choice rests on whether the patient is in CR or not, and clearly the basis of this assessment may be difficult. Their study, therefore, acknowledges that some patients may not need radiotherapy.

Fertility is of prime concern for patients treated with chemotherapy. Six cycles of MOPP nearly always causes azoospermia in males although recovery of spermatogenesis after 12–15 years has been recorded.²⁵ Eighty nine percent of males treated with six courses of ChIVPP have elevated FSH levels.²⁶ After Three cycles of MOPP, as many as 50% of males may retain their fertility.²⁷ Lastly there is a risk of premature menopause in women treated for HD in adolescence.²⁸ Clearly choice of treatment for stage I disease depends on the age of the child-clear-cut if the child is 5 years or 15 years of age difficult in children who are peripubertal. In the UK, some groups are exploring the role of parental choice, given that in stage I disease survival figures are equivalent with radiotherapy, combined chemotherapy/radiotherapy, or chemotherapy alone. The profile of unwanted effects among the treatment groups, however, is markedly different and information is used in guiding parental choice. Patients may therefore receive radiotherapy or chemotherapy in the current HD protocol (HD2002) as in previous UKCCSG studies, radiotherapy will be given to involved fields only. To reduce sequelae, those opting for

chemotherapy will receive four courses—2 ChIVPP and 2 ABVD.

Treatment of advanced-stage Hodgkin

Until recently in the UK a ChIVPP or MOPP only regimen of chemotherapy for stage IV patients had been the gold standard. However, survival figures for this group of patients do not compare favourably with other international groups (50% HD8201). Adult studies have shown that a hybrid regimen (MOPP/ABVD) was more effective than a single regimen (MOPP) in stage IV patients²⁹ and other groups have already reported their experience using such approach.^{30,31} There is understandable concern that patients are exposed to a wider range of possible unwanted effects than is the case with non-hybrid combinations, but the proposed total doses for each individual agent are low compared with non-hybrid regimens and reports from these groups suggest the incidence of late effects may be low.³² In the current UKCCSG protocol (HD 2002) reassessment is undertaken after four courses of hybrid chemotherapy (2 ChIVPP/2 ABVD) and patients who demonstrate progressive disease or only partial responsive disease are changed to EPIC (etoposide, prednisolone, ifosfamide, cisplatin) and melphalan/PBSE harvest.³³ Patients who demonstrate a good response to the initial four courses of chemotherapy then go on to receive a further four courses. Outcome in this group will be compared historically with that of stage IV patients from previous UKCCSG studies, staged and assessed for response in the same manner.

Referencias

1. **Guthenson N, Cole P.** Epidemiology of Hodgkin's disease in the young. *Int. J Cancer* 1977;19:595-604.
2. **Stiller CA, Parkin DM.** International variations in the incidence of childhood lymphoma. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1990;4:303-324.
3. **Alexander FE, Williams J, McKinney PA et al.** A specialist leukaemia/lymphoma registry in the UK. Part 2: Clustering of Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 1989;60:848-952.
4. **Birch JM, Westerbeek R, Blair V, Eden OB, Kelsey A.** Seasonal variations in onset of Hodgkin's disease and acute lymphoblastic leukaemia in North West England. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:364 (Abstract).
5. **Guthenson N, Cole P.** Childhood social environment and Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1981;304:135-140.
6. **Herbst H, Niedobitek G, Kneba M, et al.** High incidence of Epstein-Barr virus genomes in Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1990;137:13-18.
7. **Wright CF, Reid AH, Tsai MM, et al.** Detection of Epstein-Barr virus sequences in Hodgkin's disease by the polymerase chain reaction. *Am J Pathol*; 138:393-398.

8. **Weinreb M, Day PJR, Niggli F, et al.** The role of Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease from different geographical areas. *Arch Dis Child* 1996;74:27-31.
9. **Shankar AG, Ashley S, Radford M, Barrett A, Wright D, Pinkerton CR.** Does histology influence outcome in childhood Hodgkin's disease? Results from the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1997;15:2622-2630.
10. **Tubiana M, Henry Amar M, Carde P, et al.** Towards comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group Controlled Clinical Trials 1964-1987. *Blood* 1989;73:47-56.
11. **Sherins RJ, Devita VT.** Effects of drug treatment for lymphoma on male reproductive capacity. *Ann Intern Med* 1973;79:216.
12. **Sherins RJ, Olweny CLM, Ziegler JL.** Gynecomastia and gonadal dysfunction in adolescent boys treated with combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1978;299:12.
13. **Whitehead E, Shalet SM, Morris-Jones PH.** Gonadal function after combination chemotherapy for Hodgkin's disease in childhood. *Arch Dis Child* 1982;57:287.
14. **Chapman RM, Sutcliffe SB, Malpas JS.** Cytotoxic induced ovarian failure in women with Hodgkin's disease. *JAMA* 1979;242:1877.
15. **Morris-Jones PH, Beardwell CG, Deakin DP.** Gonadal function after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *Arch Dis Child* 1982;47:287.
16. **Nicosia SV, Matus-Ridley M, Meadows AT.** Gonadal effects of cancer therapy in girls. *Cancer* 1985;55:2364.
17. **Bhatia S, Meadows AT, and et al.** Family history of patients with breast cancer after treatment of Hodgkin's disease in childhood (Letter). *Lancet* 1997;250:888.
18. **Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al.** Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Eng J Med* 1996;334:745-751.
19. **Weiner MA, Leventhal BG, Brecher M, Marcus R, Cantor AB, et al.** A randomised study of intensive MOPP-ABVD +/- low dose total nodal radiation therapy in the treatment of stages IIB, IIIA, III, IV Hodgkin's disease in paediatric patients: a Pediatric Oncology Group Study (Abstract). *Med Ped Onc* 1993;21:60.
20. **Hutchinson RJ, et al.** MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children: results of CCG Phase III trial. *J Clin Oncol* 1998;16:897-906.
21. **Behrebdt H, van Bunningen FM, and van Leeuwen EF.** Treatment of Hodgkin's disease in children with or without chemotherapy. *Cancer* 1987;59:1870.
22. **Ekert H, Waters K.** Results of treatment of 18 children with Hodgkin's disease with MOPP chemotherapy as the only treatment modality. *Med Ped Onc* 1983;11:332.
23. **Ekert H, Waters K, Smith PJ, Toogood I, et al.** Treatment with MOPP or ChIVPP chemotherapy only for all stages of childhood Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1988;6:1845.
24. **Lobo-Sanahuja F, Garcia I, Barrantes JC, Barrantes M, Gonzalez M, Jimenez R.** Pediatric Hodgkin's disease in Costa Rica: twelve years' experience of primary treatment by chemotherapy alone, without staging laparotomy. *Med Ped Onc* 1994;22:398-403.
25. **Ortin TT, Shostak CA, Dfonaldson SS, et al.** Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood: the Stanford experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:873.
26. **Mackie EJ, Radford M, Shalet SM.** Gonadal function following chemotherapy for childhood Hodgkin's disease. *Med Ped Oncol* 1996;27:74-78.
27. **de Cunha MF, Meistrich ML, Fuller LM, et al.** Recovery of spermatogenesis after treatment for Hodgkin's disease: limiting dose of MOPP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1984; 2:
28. **Byrne J, Fears TR, Gail MH et al.** Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:788-793.
29. **Bonadonna G, Valagussa P, and Santoro A.** Alternating non cross resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1986;104:739.
30. **van den Berg, Stuve W, Behrendt H.** Treatment of Hodgkin's disease in children with alternating mechlorethamine, vincristine, procarbazine, and prednisone (MOPP) and adriamycin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) courses without radiotherapy. *Med Ped Oncol* 1997. p. 23-27
31. **Vecchi V, Pileri S, Burnelli R, and et al.** Treatment of pediatric Hodgkin's disease tailored to stage, mediastinal mass and age. *Cancer* 1993;72:2049.
32. **Viviani S, Bonadonna G, Santoro A, et al.** Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten-year results. *J Clin Oncol* 1996;14:1421-1430.
33. **Hickish T, Roldan A, Cunningham D et al.** EPIC: an effective low toxicity regimen for relapsing lymphoma. *Br J Cancer* 1993; 68:599-604.

III. Análisis crítico de los factores de riesgo en leucemia aguda linfoblástica

Norma López-Santiago*

El pronóstico de niños con leucemia aguda linfoblástica ha sufrido grandes cambios en las últimas décadas, en la actualidad se espera una supervivencia superior a 60% de los niños con diagnóstico nuevo de la enfermedad; sin embargo, bajo condiciones similares, un número importante de pacientes aún tienen una mala respuesta inicial al tratamiento y finalmente mueren a causa de la enfermedad, o bien, tienen una respuesta inicial adecuada y posteriormente reaparece la enfermedad que puede o no responder al tratamiento. Esta situación ha obligado a dos situaciones principales: a identificar indicadores que puedan ser utilizados con fines de pronóstico, y a establecer criterios similares que permitan la comunicación internacional de los datos.

Dentro de estos factores se han evaluado características clínicas y biológicas al momento del diagnóstico, incluyendo la edad, género, raza, extensión de la enfermedad, el inmunofenotipo, alteraciones genéticas de la célula leucémica, presencia de receptores a esteroides, etc. El reconocimiento de la asociación de algunos de ellos en relación al inmunofenotipo, ha permitido el dirigir intencionadamente el tratamiento, lo que parece disminuir su valor individual como factor pronóstico.

La edad no explica satisfactoriamente porqué los niños menores de un año y los mayores de 10 u 11 años presentan un mayor riesgo de recidivas, se le ha considerado como uno de los factores pronósticos más importantes que en los diferentes estudios ha demostrado diferencias significativas. En los lactantes es frecuente la asociación con una cuenta leucocitaria mayor, enfermedad extramedular al momento del diagnóstico, y mayor número de alteraciones genéticas como la traslocación (4:11). Cuando estos datos se analizan como factores aislados en el mismo grupo de pacientes no muestran la misma significancia que en el análisis multiparamétrico.

En diversos estudios el género masculino ha sido relacionado con un peor pronóstico. La raza fue propuesta como un factor pronóstico que influía en la evolución del cáncer en adultos, en el Hospital de niños de St. Jude se realizó un estudio en niños con diferentes tipos de cáncer incluyendo LAL, y no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia a largo plazo, por eso se ha descartado que este sea un factor con valor pronóstico. Las diferencias observadas inicial-

mente se han atribuido a factores socioeconómicos.

Dentro de las características clínicas que influyen en la evolución de la enfermedad, su extensión fuera de la médula ósea, ya sea con infiltración a SNC, testículo, presencia de masa mediastinal, riñón o cualquier otro sitio tienen una estrecha relación con la reaparición de la enfermedad ya sea la médula ósea o en el sitio extramedular de infiltración inicial. (Crist 67, Reiter 84). La cuenta de leucocitos superior a 50,000/ Les otra manifestación de la extensión de la enfermedad estrechamente relacionada con un mal pronóstico, que al asociarlo con otras características clínicas e incluso raciales, parece ser el único indicador con significancia estadística para predecir una recaída. Esta última característica tiene especial importancia cuando se asocia con características biológicas de la célula leucémica como el inmuno-fenotipo que hasta la década pasada, *per se* era considerado como de valor pronóstico. Pacientes con LAL de células precursoras de estirpe B, tiene una respuesta más favorable teniendo una peor evolución la LAL de células B y de células T; sin embargo, este hecho se ha visto considerablemente modificado por la utilización de tratamientos mas agresivos estirpe-específicos, de acuerdo con reportes de diferentes grupos en Estados Unidos y Europa (Crist 67, Reiter 84). En el Instituto Nacional de Pediatría a partir de 1997, se instauraron tratamientos estirpe-específicos para LAL de células T y B, en el primer grupo se obtuvo un cese electivo de quimioterapia superior a 60% con un valor de $p < 0.005$. Al igual que lo reportado en otros grupos, la mayor tasa de eventos se observa en los primeros 12 meses de tratamiento, aunque será necesario un mayor número de pacientes y mayor tiempo de observación para confirmar estos hallazgos. En el grupo de pacientes con LAL de células B aún no es posible, en nuestra población, establecer esta diferencia por el bajo número de pacientes estudiados. Pese a que durante más de 15 años la clasificación citomorfológica del grupo multicéntrico Franco-Americano-Británico fue uno de los principales factores para evaluar el riesgo, aún se continúa asignado un pronóstico desfavorable para el tipo L2 de la FAB. Actualmente se considera al tipo L3 con un pronóstico desfavorable, por su estrecha relación con la LAL de células B. Las alteraciones

*Division of Hematology and Department of Preventive Medicine, University of Southern California (USC) Keck School of Medicine and the Norris Cancer Center, Los Angeles, CA, USA.

Cuadro I.

Indicador	Buen pronóstico	Mal pronóstico
Edad	1 a 10 años	<1a >10a
Género	Femenino	Masculino
Enfermedad extramedular (SNC, Mediastino, testículo, etc.)	Ausente	Presente
Cuenta de leucocitos	<10x10 ⁹ /L	>50 x10 ⁹ /L
Citomorfoloía	L 1	L2 y L3
Respuesta al tratamiento	<5% blastos al día 14	>25% blastos al día 14
Inmunofenotipo	*PCB CD10+	LAL células B y T
Cariotipo	Hiperdiploidía >50 cromosomas	Hipodiploidías, alteraciones estructurales

PCB: precursor de células B

citogenéticas presentes en las células leucémicas al momento del diagnóstico pueden asociarse a buen pronóstico en el caso de la presencia de hiperdiploidías mayores de 50 cromosomas, o bien predecir un pobre pronóstico si se trata de hipodiploidías o de alteraciones estructurales, mientras que, paradójicamente, un cariotipo normal se asocia a un pronóstico intermedio. Las alteraciones numéricas del cariotipo están estrechamente relacionadas con el índice de DNA medido mediante citometría de flujo, donde un valor ≥ 1.16 correlaciona estrechamente con más de 50 cromosomas presentes en las células leucémicas. La experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría coincide con lo reportado en la literatura, el mejor pronóstico fue para los pacientes con hiperdiploidía que es el cariotipo encontrado más frecuentemente y estrechamente asociado a un índice de DNA ≥ 1.16 , mientras que la peor respuesta estuvo asociada a hipodiploidías y traslocaciones particularmente la t(9;22). Es importante mencionar que en nuestros pacientes se observó dificultad para obtener la remisión, y aún cuando se logró tardíamente, fue seguida de recidivas a corto plazo.

La respuesta inicial al tratamiento es un factor fundamental que permite establecer la sensibilidad a las drogas utilizadas en el tratamiento antileucémico. El encontrar una resistencia parcial o total al tratamiento inicial se asocia con una mayor frecuencia de recidivas aún cuando se haya logrado la remisión o bien, es seguida de la muerte de los pacientes por la progresión de la enfermedad. La administración de una "ventana terapéutica" con prednisona, a diferentes dosis, la más utilizada 60mg/m²SC, tiene como finalidad evaluar de una forma clínica la cantidad de receptores de esteroides presentes en las células leucémicas, dicho de otra forma, evalúa la sensibilidad a las drogas citotóxicas y la citorreducción temprana que se puede obtener. Por eso se considera un indicador de buen pronóstico cuando al séptimo día de tratamiento hay una disminución de

blastos en sangre periférica ≤ 1000 mL o se observan $< 5\%$ de blastos al día 14 de tratamiento en médula. Cuando hay > 1000 blastos/mL al día 7 o se requiere un periodo superior a 14 días para obtener $< 5\%$ de blastos en MO y más aún si este es superior a 40 días se obtiene una mayor recidiva de la enfermedad en el análisis uni y multivariado.

En conclusión: aunque son diversos los indicadores de valor pronóstico actualmente podemos considerar como indispensables a aquellos a los que todos tenemos acceso independientemente de los recursos con que se cuente, y que en un momento dado podrían ser suficientes para establecer un pronóstico, y como necesarios a lo que permitan hacer una evaluación adecuada y una mejor caracterización de la enfermedad de manera que puedan orientar los tratamientos estirpe-específicos. Éstos se sintetizan en el cuadro I.

Referencias

- **Romero F, Paredes R.** Definición de riesgo en leucemia aguda, de acuerdo a la clasificación. En: actualización en leucemias. Primera ed. México: Editorial Panamericana; 1996. p. 41-49.
- **Mastrangelo R, Poplack D, Bleyer A, et al.** Report and recommendations of the Rome Workshop Concerning Poor-Prognosis Acute Lymphoblastic Leukemia in Children: biologic bases for staging, stratification and treatment. *Med and Pediatr Oncol* 1986;14:191-4.
- **Crist W, Pullen J, Boyett J, et al.** Clinical and biological features predict a poor prognosis in acute lymphoblastic leukemias in infants: a Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 1986;67:135-140.
- **Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al.** Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the Multicenter Trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994;84:3122-3133.
- **Hence G, Fengler R, Hartman R, et al.** Six-year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL-REZ BFM

- 85). A Relapse Study of the BFM Group. *Blood* 1991;78:1166-1172.
- **Lelleyman JS, Hann IM, Stevens RF, et al.** Cytomorphology of childhood lymphoblastic leukemia: a prospective study of 2000 patients. *Br J Haematol* 1992;81:52-57.
 - **Pui CH, Raimondi SC, Head DR, et al.** Characterization of childhood acute leukemia with multiple myeloid and lymphoid markers at diagnosis and at relapse. *Blood* 1991;78:1327-1337.
 - **Kaspers GJL, Smets LA, Pieters R, et al.** Favorable prognosis of hyperdiploid common acute lymphoblastic leukemia may be explained by sensitivity to antimetabolites and other drugs: results of an *in vitro* study. *Blood* 1995;85:751-756.
 - **Crist WM, Carroll AJ, Shusters JJ, et al.** Poor prognosis of children with pre-B acute lymphoblastic leukemia is associated with the t(1;19)(q23;p13): a Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 1990;76:117-122.
 - **Borkhardt A, Cazzaniga G, Viehmann S, et al.** Incidence and clinical relevance of TEL/AML1 fusion genes in children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the German Italian multicenter therapy trials. *Blood* 1997;90:571-577.
 - **Miller DR, Coccia PF, Bleyer WA, et al.** Early response to induction therapy as a predictor of disease-free survival and late recurrence of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1989; 7:1807-1815.
 - **Gaynon PS, Bleyer A, Steinherz PG, et al.** Day 7 marrow response and outcome for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features. *Med and Ped oncol* 1990;18:273-279.
 - **Rivera G, Raimondi S, Handcock ML, et al.** Improvement outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. *Lancet* 199;337:61-66.
 - **Lennard L, Lelleyman JS.** Variable mercaptopurine metabolism and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1989;7:1816-18823.

IV Tratamiento actual de la histiocitosis de células de Langerhans

Catalina Taboada-Meza*

La Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad rara, caracterizada por proliferación de histiocitos, con morfología idéntica a las células de Langerhans normales. El conocimiento sobre la etiopatogenia de la enfermedad ha aumentado notablemente en las últimas tres décadas y se han postulado diversas hipótesis para explicarla. La participación de las citocinas y los agentes virales ha permitido considerar a la HCL como un proceso reactivo a un estímulo infeccioso probablemente viral. Se ha demostrado que la HCL es un trastorno de origen clonal, y se ha postulado que la proliferación de las células de Langerhans es causada por un desequilibrio en la regulación inmunológica.⁵

Características Clínicas

La HCL se presenta en niños desde la etapa de recién nacido hasta los 15 años, con mayor frecuencia entre los 2 y 3 años de edad. Los síntomas y signos varían considerablemente en función de los órganos infiltrados. Inicialmente se describieron 3 formas clínicas: el

granuloma eosinófilo, la enfermedad de Hand-Schüller-Christian y la enfermedad de Letterer-Siwe

En las décadas de los 70 y 80 se describió que la evolución clínica, el pronóstico y la respuesta al tratamiento dependían de la edad del paciente, la extensión de la enfermedad y la presencia de disfunción orgánica. De acuerdo con esto, se han propuesto varios sistemas de estadificación. En cuanto al estadio clínico, la Sociedad Internacional de Histiocitosis (SIH) definió claramente dos grupos de pacientes: a) con enfermedad en un solo sistema que puede ser en un sitio único (lesión ósea, piel, nódulo linfático) o múltiple, y b) enfermedad multisistémica: con inclusión de varios órganos con o sin disfunción. Este sistema de estadificación permitió valorar más adecuadamente el tipo de tratamiento para cada paciente y calificar su respuesta.¹ En general los pacientes con enfermedad localizada tienen una sobrevida mejor, libre de recurrencias, con tratamiento local. Los pacientes con enfermedad multifocal sin disfunción orgánica, tienen una buena sobrevida aunque pueden presentar recurrencias y los pacientes con disfunción orgánica tienen una mortalidad alta.

*Division of Hematology and Department of Preventive Medicine, University of Southern California (USC) Keck School of Medicine and the Norris Cancer Center, Los Angeles, CA, USA.

Tratamiento

El tratamiento de la HCL ha sufrido grandes modificaciones. Hace 50 años se trató como una enfermedad infecciosa. Durante las décadas de 60 y 70, se consideró una enfermedad neoplásica y se inició su manejo con quimioterapia citotóxica única ó múltiple. Hacia los 80, se le consideró como una enfermedad inmunológica. Existe un acuerdo casi general en el manejo de pacientes con lesiones óseas únicas y un tratamiento más agresivo para aquellos con enfermedad multisistémica, sin embargo, no existe un acuerdo general para tratar a los pacientes con enfermedad refractaria y progresiva; para pacientes con enfermedad aguda que incluya lesión de la pituitaria y diabetes insípida ó con enfermedad crónica con recaídas y pacientes con enfermedad progresiva de pulmón, hígado y sistema nervioso central. Parte de la confusión en el tratamiento está determinada por la ambivalencia de la HCL entre un proceso neoplásico, un desorden inmunológico ó una enfermedad que tiene ambas características.

Enfermedad de un solo sistema

Cuando las lesiones óseas constituyen el único sitio de la enfermedad, el legrado quirúrgico realizado durante la obtención del material para biopsia, puede ser el único tratamiento requerido, mientras que las lesiones óseas múltiples pueden necesitar tratamiento esteroideo sistémico.² El uso de radioterapia ha sido motivo de controversias debido a sus efectos tardíos, sobre todo en niños pequeños y por la posibilidad de inducir una segunda neoplasia. Se ha recomendado para pacientes con lesiones inaccesibles a los esteroides locales ó con lesiones que comprometen estructuras importantes como el nervio óptico ó la médula espinal. Para las lesiones de piel, el tratamiento indicado es la aplicación tópica de esteroides, y en casos severos la aplicación de nitrógeno de mostaza en solución al 20%. Los nódulos linfáticos solitarios que son extirpados completamente pueden no necesitar otras medidas. La presencia de grandes nódulos pueden requerir tratamiento esteroideo sistémico e incluso quimioterapia.

Enfermedad multisistémica

Durante la década de los 80 surgieron dos tratamientos: un esquema de quimioterapia intensiva de inducción, seguido de un tratamiento de mantenimiento propuesto por el Grupo Cooperativo Italiano (protocolo AIEOP-

CNR-HX 83)³ y por el Grupo Austriaco/Alemán (protocolo DAL-HX 83/90),⁴ que utilizaron quimioterapia múltiple con vinblastina, etopósido, prednisolona, doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida, mercaptopurina y metho-treaxate. Por otra parte, McLelland y cols., trataron únicamente a los pacientes con exacerbación de la enfermedad con prednisolona asociada a vincristina, vinblastina ó etopósido. En 1987 y 1989, la SIH publicó los criterios para la caracterización histopatológica, clínica y de laboratorio, lo cual permitió clasificar a los pacientes de acuerdo con la extensión de la enfermedad y establecer el estado activo o no activo y el criterio de respuesta al tratamiento en: mejoría, respuesta intermedia y enfermedad progresiva. Sobre estas bases se estructuró el protocolo (LCH 1) para tratar pacientes con HCL sistémica, utilizando monoterapia aleatoria con vinblastina o etopósido por 24 semanas y un pulso previo de metilprednisolona.⁶ Los resultados fueron inferiores a los del protocolo austríaco/alemán. En 1996, la SIH publicó los resultados del protocolo LCH-2, para pacientes con enfermedad multisistémica severamente afectados, con un esquema terapéutico más intensivo a base de prednisolona continua, más vinblastina con o sin etopósido, durante la inducción y un tratamiento de mantenimiento por 4 a 5 meses. Otros esquemas terapéuticos alternativos para pacientes resistentes al tratamiento incluyen ciclosporina, cuya utilidad fue comprobada por la SIH. La combinación de ciclosporina A, globulina antitimocito y prednisolona se ha propuesto con base en su efectividad como esquema inmunosupresor en anemia aplásica.

Tratamiento experimental

Se ha utilizado a la 2-clorodeoxiadenosina, análogo de las purinas y se ha reportado buena respuesta en pacientes con afección a sistema nervioso central⁸ Se investiga también la utilidad de los anticuerpos monoclonales anti CD1a, así como los inhibidores de las citocinas. Otros agentes que actúan como inmunomoduladores: interferón alfa, la interleucina 2 y la talidomida se han utilizado en pacientes refractarios con resultados sujetos a controversia.⁷ En la actualidad no es posible establecer un tratamiento racional hasta alcanzar un mejor entendimiento de la biología de esta enigmática enfermedad. Se ha recomendado, como principio básico del tratamiento sistémico, iniciarlo con el agente terapéutico más benigno y en caso de falla añadir agentes más tóxicos. La actitud expectante está contraindicada ante la progresión de las lesiones y el hecho de que existan remisiones espontáneas obliga a actuar con prudencia antes de indicar un tratamiento citotóxico.

Referencias

1. **Arceci RJ, Brenner MK, Pritchard J.** Controversies and new approaches to treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12: 339-350.
2. **Broadbent V, Gadner H.** Current therapy for Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12: 327-338.
3. **Ceci A, De Terlizi M, Colella R, Loiacono G, et al.** Langerhans cell histiocytosis in childhood: results from the Italian Cooperative AIEOP-CNR-H.X'83 Study. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 259-264.
4. **Gadner H, Heitger A, Grois N et al.** Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 72 – 80.
5. **Sullivan JL, Bruce AW.** Lymphohistiocytic disorders. In: Nathan D, Stuart H, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and childhood*. 5th ed. Philadelphia, PA, USA: WS Saunders Co., 1998. p. 1359 -1380.
6. **Ladish S, Gadner H, Arico M, et al.** LCH-1: A randomized trial of etoposide vs. vinblastine in disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1994;23:107-110.
7. **Culic S, Jakobson A, Culic V, Kuzmic I.** Etoposide as the basic and interferon-a as the maintenance therapy for Langerhans cell histiocytosis: ARTC. *Pediatr Hematol Oncol*. 2001;18: 291-294.
8. **Watts J, Files B.** Langerhans cell histiocytosis: central nervous system involvement treated successfully with 2-chlorodeoxya-denosine. *Pediatr Hematol Oncol* 2001;18:199 -204.

