

Tiempo hasta el diagnóstico condición de pronóstico

Marisa Felice

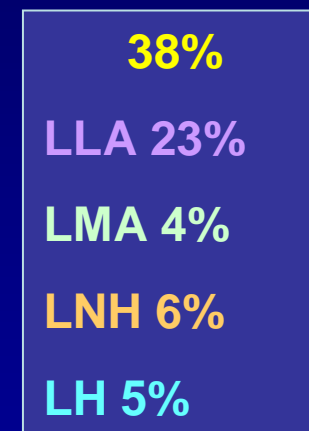
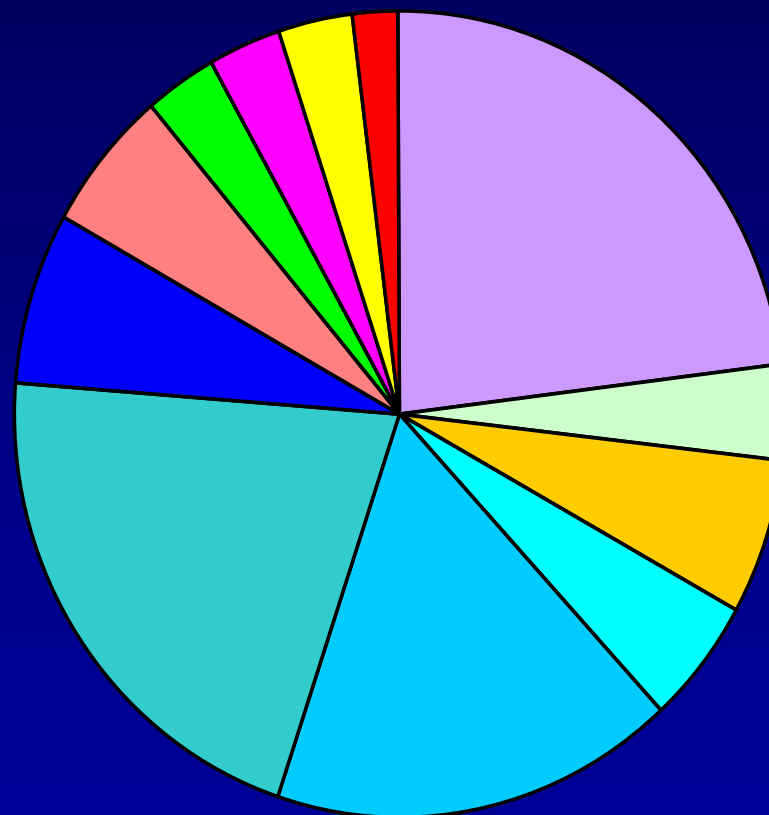
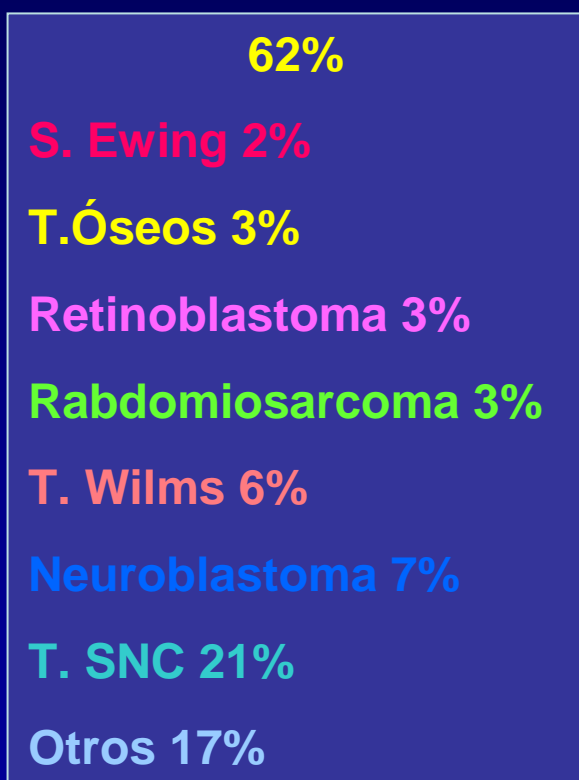
Hospital de Pediatría Prof. Dr.
Juan P. Garrahan



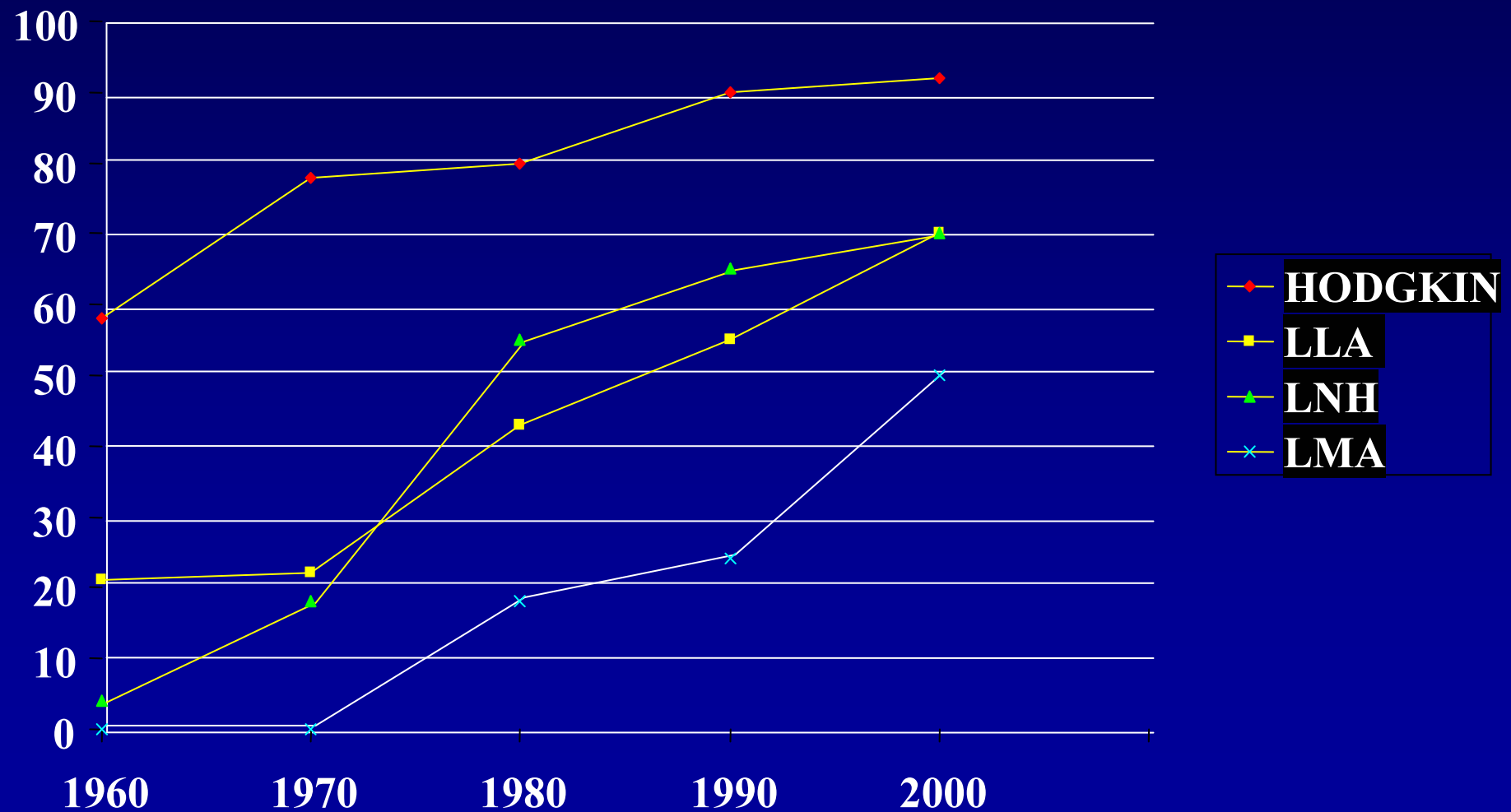
HOSPITAL DE PEDIATRIA
S.A.M.I.C.
"PROF. DR. JUAN P. GARRAHAN"

Cáncer

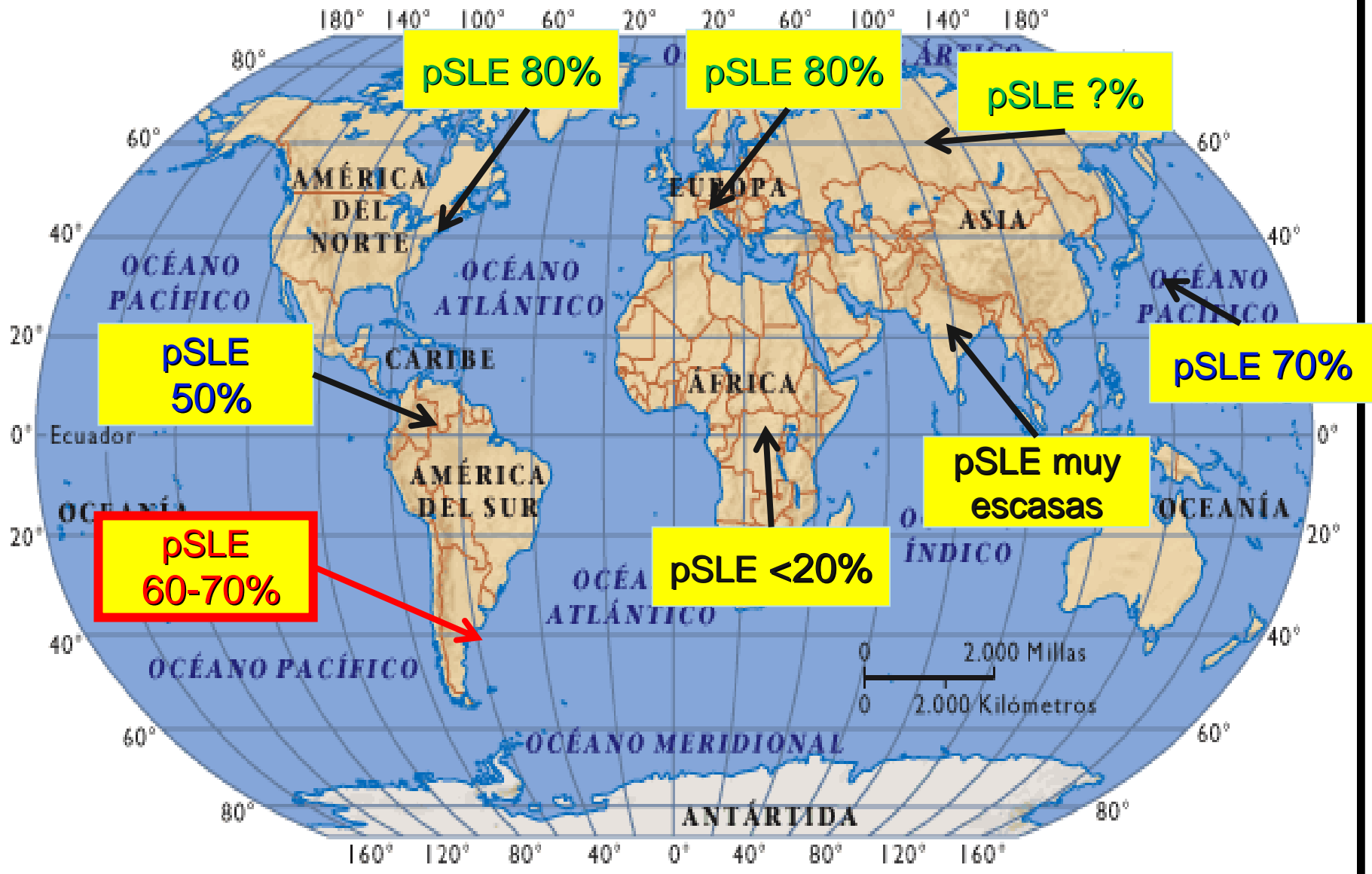
Distribución en menores de 15 años



TENDENCIAS CURATIVAS DEL CANCER EN NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS



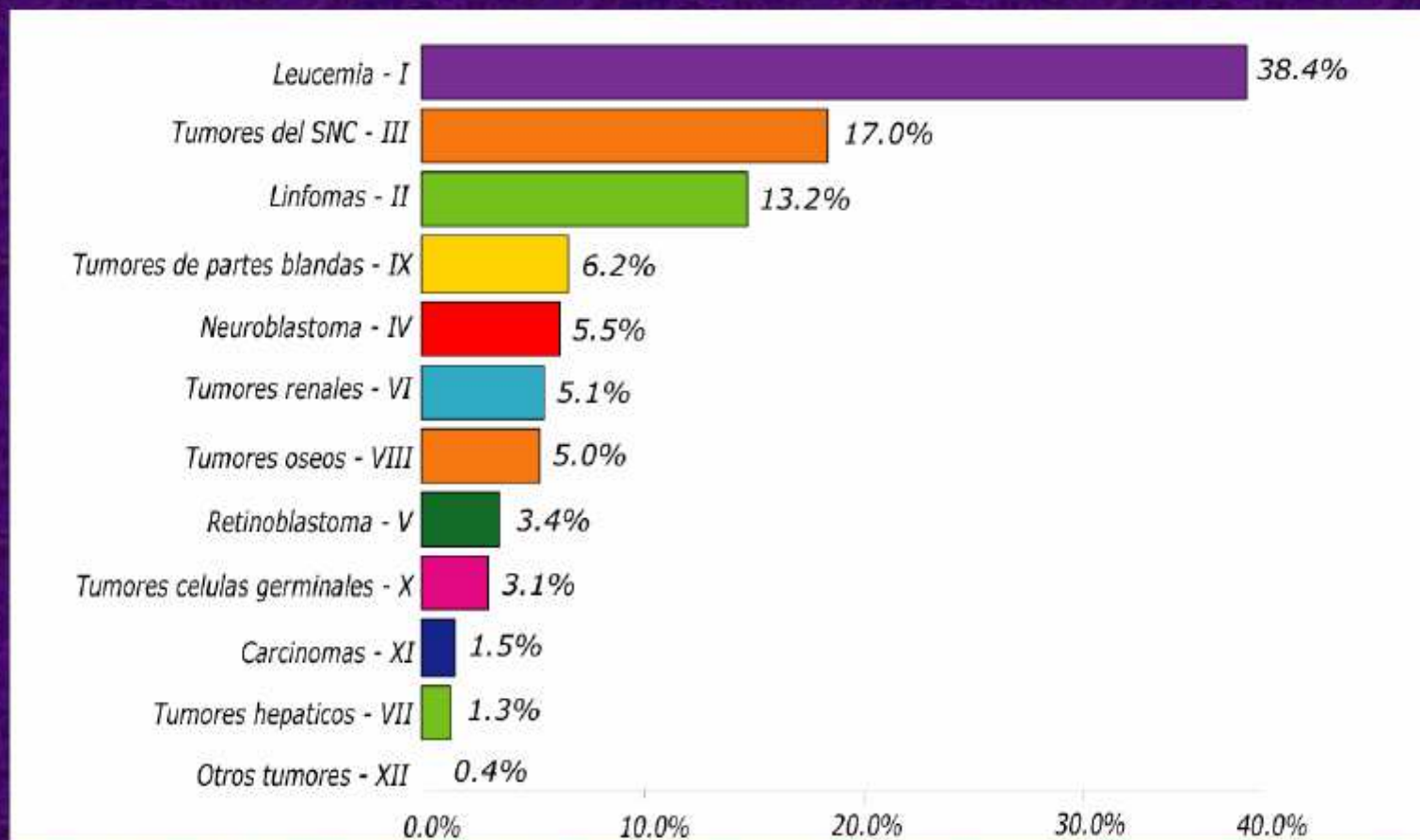
El Mundo



Argentina

Patología agrupada por ICC

Menores 15 años, 2000-2005 Total: 6753 casos





Epidemiología del Cáncer Infantil

Argentina:

134 casos por 1.000.000 de niños menores de 15 años por año

Para una población 10.247.695: 1.373 casos

ROHA

año 2000: 1.102 casos

año 2001: 1.173 casos

año 2002: 1.168 casos

año 2003: 1.133 casos

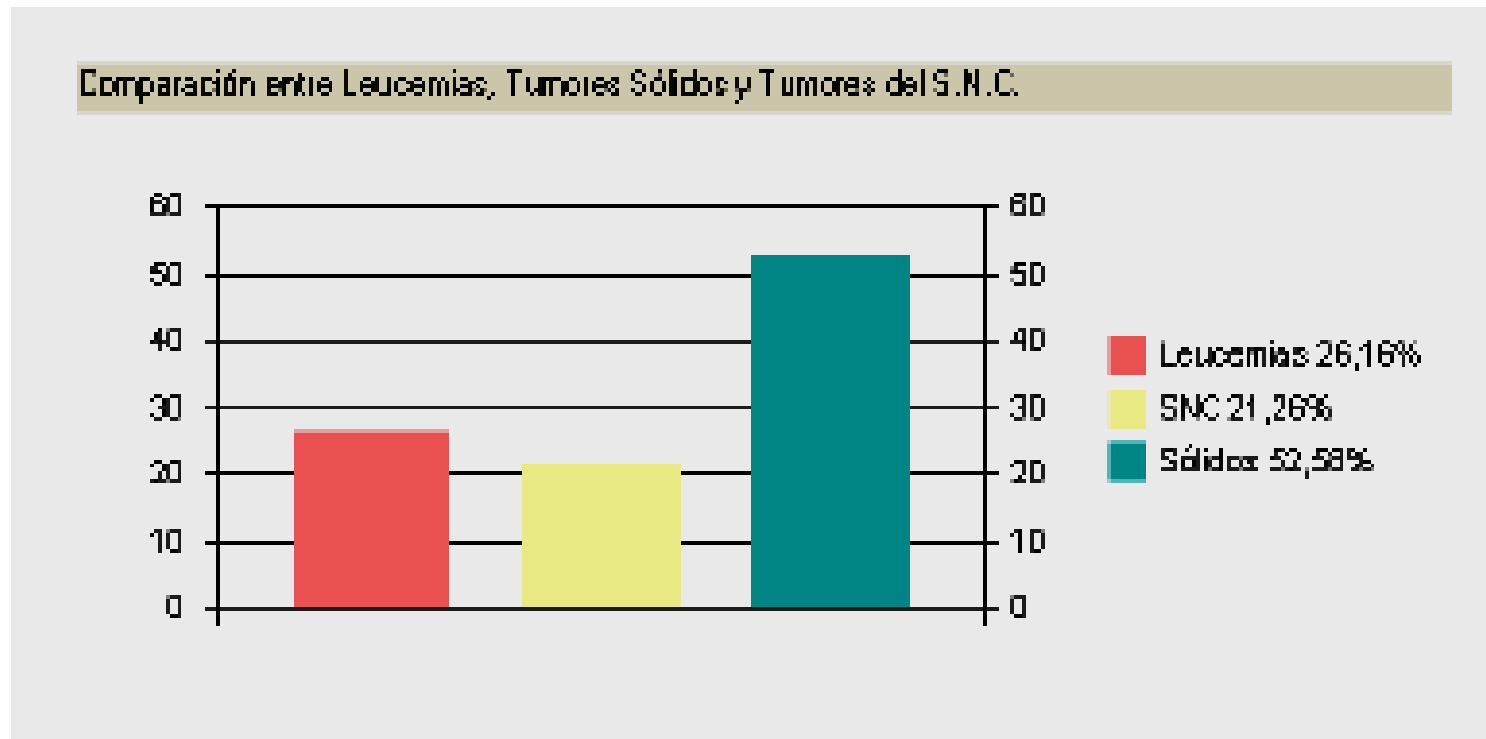
año 2004: 1.137 casos

año 2005: 1.043 casos (en proceso de carga)



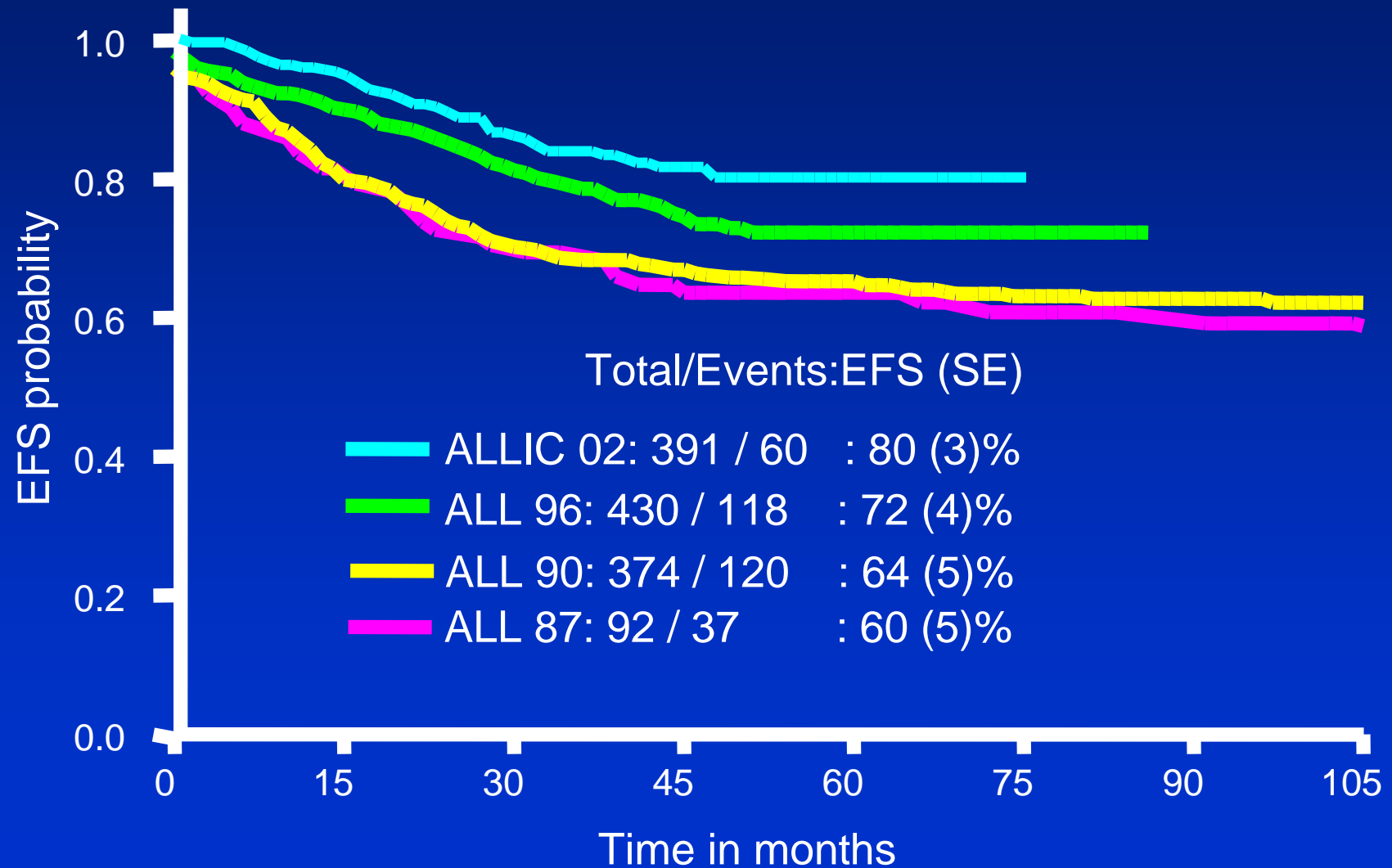
Accrual of patients at Garrahan Hospital

- ✓ Mean of new cases during last 10 years: 362
- ✓ It accounts 31% of pediatric malignancies in Argentina



Data published by ROHA (Registro Onco-pediátrico Hospitalario Argentino) [Results 2000-2008](#)

pEFS in four consecutive ALL studies at Garrahan Hospital



Comparative results of 4 studies at HPG

	ALL 87	ALL 90	ALL 96	ALLIC 02
N / evaluable	99 / 92	403 / 374	487 / 429	391/311
RESPONSE				
-CR (%)	88 (93.6)	353 (94.5)	416 (96.7)	305 (97.4)
-Deaths during induction (%)	2 (2.2)	11 (2.9)	8 (1.9)	4 (1.3)
-Null response (%)	4 (4.4)	10 (2.6)	6 (1.4)	4 (1.3)
EVENTS				
-Relapses	25	81	85	43
-Deaths in CR (%)	5 (5.7)	16 (4.5)	15 (3.6)	8 (2.5)
-SMN	1	2	6	1
OUTCOME				
% pEFS	60	64	72	80
-SR	72	74	85	87
-IR		66	71	78
-HR	52	37	42	73

Caso 1

- ✓ Varón, 2 años 7 meses
- ✓ **Motivo de consulta:** fracturas patológicas de ambas tibias
- ✓ **AEA:** 2 meses de evolución de disminución de la actividad habitual → dolor óseo? Fracturas de ambos miembros inferiores → manejo traumatológico → yeso en ambos MMII
- ✓ Hepato-esplenomegalia: NO
- ✓ WBC: 7.500/mm³ (blastos: 0%), Hb: 11,3 g/dl y Rto
Plaquetas: 515.000/mm³



Caso 2

Niña, de 8 años

Motivo de Ingreso: Derivada por nefromegalia

A E A: Internación en otro centro (11 días) por fractura de condilo de rodilla derecha (**7 meses de evolución**) y sospecha diagnóstica de glomerulonefritis

Ecografía Renal: Riñones heterogeneos, aumentados de tamaño. Función Renal: Normal

RMN: Áreas hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 mal delimitadas que comprometen extremidad distal de fémur sin afectación de la cortical. Edema óseo.

Tratamiento: Reposo, medidas físicas, Cefalotina, Ibuprofeno, **Dexametasona 1 mg/kg/d x 3 días.**

- La paciente es seguida en forma ambulatoria
- TAC de abdomen donde se constata nefromegalia de 18 cm aprox, conglomerados de adenopatías hiliares, retro peritoneales y raíz de mesenterio.
- TAC de Toráx: Normal.
- Se realiza PAMO: normal.

Laboratorio de Ingreso

EAB: 7.20/34/13/- 13, Na: 143 mmEq/l, k: 4,4 mmEq/l

Cl: 109 mmEq/l, Mg: 1,8 mmEq/l, P: 2,9; Ca: 9,8

TP: 96, KPTT:50 , Alb. 3,4

Creatinina: 3,8 Urea:71 mg/dl , LDH: 843

GOT/GPT:15/14 , Ac úrico: 4 mg /dl

GB: 7400/mm³; Hb: 14 g/dl, Pq: 365000/mm³

Lightspeed VCT SYNERGY
Ex: 1369
Se: 501 RFMT
XY P34.80 Cor
Im: 20

DFOV 47.0cm
SOFT/+/I/E/

G.E. Medical Systems
Acc Num: 80559
ESPINOLA CAMILA MARIANELA
F 9 21433
DOB: Jan 09 2001
Jul 15 2010
512

RR

LA



Se: 4
XY I48.00
Im: 47

DFOV 26.8cm
STND/I/

Acc Num: 80559
ESPINOLA CAMILA MARIANELA
F 9 21433
DOB: Jan 09 2001
Jul 15 2010
512
MF: 1.2

Ex: 1
Se: 4
XY I7
In: 5
DFOV
STND/I/

R
1
0
3

L
1
2
1
R
1
0
3

kV 100
mA 157
Noise Index: 11.0~
Head
5.000m/29 28 0 984.1

kV 100
mA 157
Noise
Head
5.000m





Figure 1

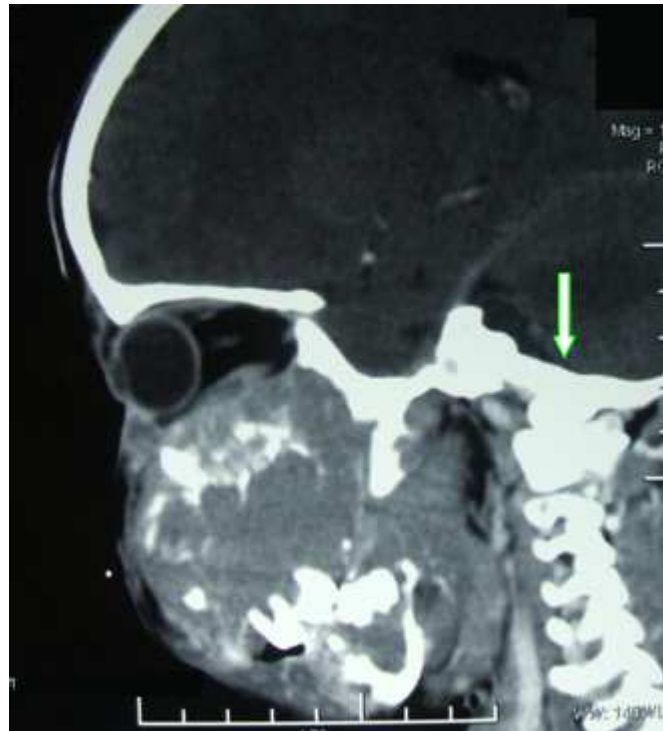
CNS and Facial CT scan: massive destruction of the facial bones, tumor occupying the upper airway and protruding into the cranial vault. The patient was assessed as CNS+.



Damian Nirenberg, MD
Hospital JP Garrahan
Buenos Aires, Argentina

Figure 2

CNS and Facial CT scan: massive destruction of the facial bones, tumor occupying the upper airway and protruding into the cranial vault (arrow in the fossa media). The patient was assessed as CNS+.



Damian Nirenberg, MD
Hospital JP Garrahan
Buenos Aires, Argentina

Figure 4



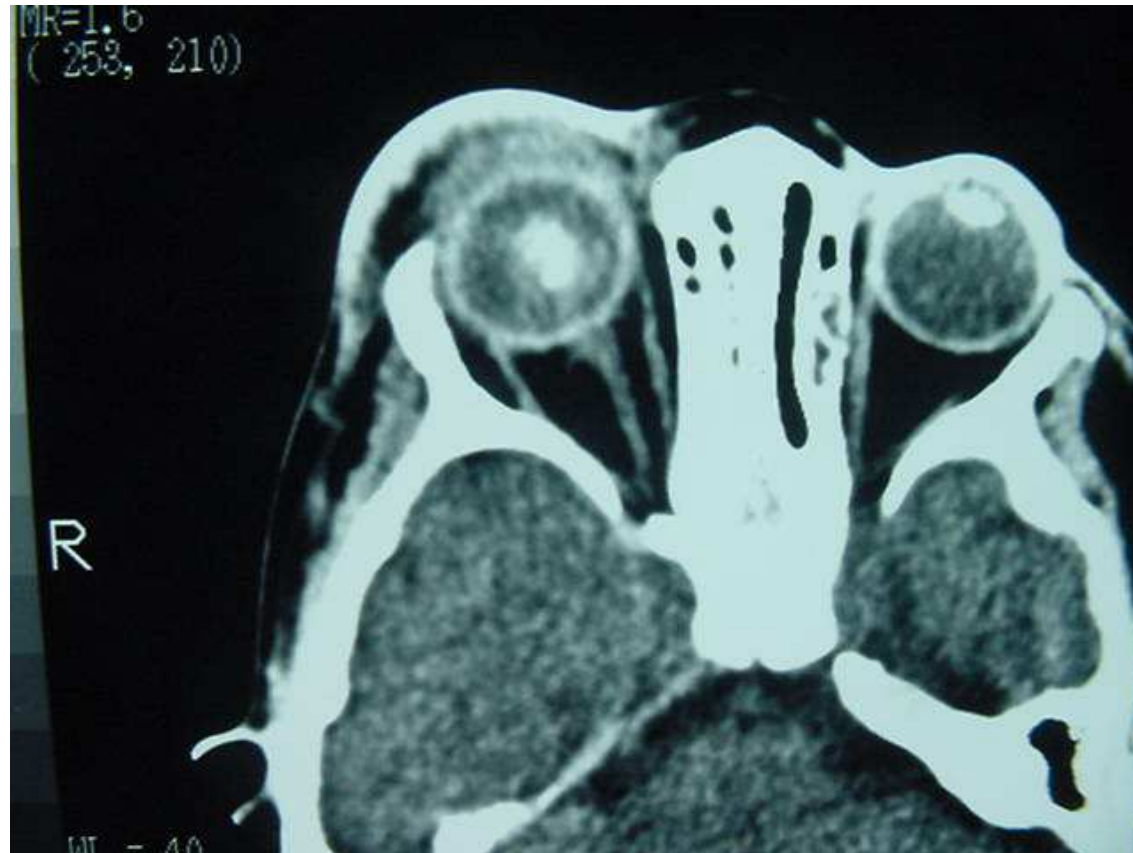
Trijn Israels, MD, PhD
University of Malawi
Blantyre, Malawi

Figure 1



Guillermo Chantada, MD
Hospital JP Garrahan
Buenos Aires, Argentina

Figure 2



Guillermo Chantada, MD
Hospital JP Garrahan
Buenos Aires, Argentina

Leukocoria



By: Guillermo Chantada. Hospital JP Garrahan. Buenos Aires, Argentina

Provided by [Oncopedia](#)

Oncopedia is developed by the International Outreach Program at St. Jude Children's Research Hospital and part of the Cure4Kids network of web sites. Cure4Kids is a gateway to related educational web sites focused on pediatric catastrophic diseases available to any health care professional at no charge.

Bilateral leukocoria in a child with retinoblastoma



By: Guillermo Chantada. Hospital JP Garrahan. Buenos Aires, Argentina

Provided by [Oncopedia](#)

Oncopedia is developed by the International Outreach Program at St. Jude Children's Research Hospital and part of the Cure4Kids network of web sites. Cure4Kids is a gateway to related educational web sites focused on pediatric catastrophic diseases available to any health care professional at no charge.

Proptosis as a presenting sign of retinoblastoma



By: Guillermo Chantada. Hospital JP Garrahan. Buenos Aires, Argentina

Provided by [Oncopedia](#)

Oncopedia is developed by the International Outreach Program at St. Jude Children's Research Hospital and part of the Cure4Kids network of web sites. Cure4Kids is a gateway to related educational web sites focused on pediatric catastrophic diseases available to any health care professional at no charge.

Extraorbital retinoblastoma



Evandro Lucena, MD - Instituto Nacional do Cancer, Rio de Janeiro, Brazil.

Provided by [Oncopedia](#)

Oncopedia is developed by the International Outreach Program at St. Jude Children's Research Hospital and part of the Cure4Kids network of web sites. Cure4Kids is a gateway to related educational web sites focused on pediatric catastrophic diseases available to any health care professional at no charge.

Extraorbital retinoblastoma



Evandro Lucena, MD - Instituto Nacional do Cancer, Rio de Janeiro, Brazil.

Provided by [Oncopedia](#)

Oncopedia is developed by the International Outreach Program at St. Jude Children's Research Hospital and part of the Cure4Kids network of web sites. Cure4Kids is a gateway to related educational web sites focused on pediatric catastrophic diseases available to any health care professional at no charge.

Extraorbital retinoblastoma



Evandro Lucena, MD - Instituto Nacional do Cancer, Rio de Janeiro, Brazil.

Provided by [Oncopedia](#)

Oncopedia is developed by the International Outreach Program at St. Jude Children's Research Hospital and part of the Cure4Kids network of web sites. Cure4Kids is a gateway to related educational web sites focused on pediatric catastrophic diseases available to any health care professional at no charge.

Massive orbital retinoblastoma and preauricular adenopathy



By: Guillermo Chantada. Hospital JP Garrahan. Buenos Aires, Argentina

Provided by [Oncopedia](#)

Oncopedia is developed by the International Outreach Program at St. Jude Children's Research Hospital and part of the Cure4Kids network of web sites. Cure4Kids is a gateway to related educational web sites focused on pediatric catastrophic diseases available to any health care professional at no charge.

Signos y síntomas de alerta para el diagnóstico de RTB

- Estrabismo
- Falta de reflejo rojo
- Leucocoria
- Celulitis pre-septal
- Exoftalmo → **signo tardío**

Oncopedia is an interactive educational initiative developed by the International Outreach Program at **St. Jude Children's Research Hospital** and is part of the Cure4Kids network of web sites. **Cure4Kids** is a gateway to educational and collaborative tools focused on fighting pediatric cancer and catastrophic diseases. Services provided by **Oncopedia** and **Cure4Kids** are available to healthcare professionals and researchers at no charge.

More information is available at:
www.oncopedia.org

Cure4Kids

ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD EN ENFERMEDADES HEMATO-ONCOLÓGICAS MALIGNAS EN PEDIATRÍA Y DISEÑO DE ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN DE LA MISMA

María S. Felice, Verónica A. Díaz, Vanina Livio,
Mercedes García Dominguez, Liliana Franco,
Eugenia Ensabella Ramos, Juan J. Chaín



Objetivos del estudio

1. Analizar en forma retrospectiva las causas de mortalidad en niños con cáncer desde En-2000 a Dic-2010, en 14 centros públicos.
2. Clasificar los óbitos de acuerdo al momento en que se produjeron.
3. Clasificar las causas de muerte
4. Identificar los factores relacionados con la ocurrencia de la muerte en cada uno de los centros
5. Analizar características particulares de cada uno de los centros participantes en el estudio.

Métodos

1. Trabajo en terreno
2. Comunicaciones a distancia
3. Reuniones presenciales
4. Reunión grupal de evaluación de datos recolectados



Beca R Carrillo-A Oñativia 2011

Población y muestra

Fecha de análisis: Enero 2000-Diciembre 2010

Niños fallecidos (enfermedades malignas)

Niños con diagnóstico de enfermedades malignas

Población y muestra

Se aparearon 2 fuentes de datos:

- (1) **Registros e Historias Clínicas** aportados por los responsables de los Servicios de Hemato-Oncología de los hospitales participantes.
- (2) **Listado del ROHA** de los pacientes fallecidos en los centros participantes.

Población y muestra

Fecha de análisis: Enero 2000-Diciembre 2010

Historias Clínicas disponibles de los niños fallecidos

Niños con diagnóstico de enfermedades malignas

Variables analizadas

- **Perfil Institucional** de los centros participantes: equipamiento y recurso humano.
- **Datos de los pacientes fallecidos** ingresados al estudio: Los datos recolectados en la base de datos diseñada “*ad-hoc*”

Variables analizadas

- **Datos del Paciente:** Nombre. DNI. Sexo. Edad. Estado nutricional. Síndromes asociados (co-morbilidad).
- **Datos de la Patología:** Diagnóstico. Cambios en el mismo. Estadío/Grupo de Riesgo. Fecha de primera consulta. Fecha de diagnóstico. Fecha de inicio de tratamiento. Respuesta al tratamiento. Eventos adversos (recaída, progresión, segunda enfermedad maligna). Cambio en el diagnóstico de la patología oncológica de base. **Demoras (mayores a 4 semanas)**
- **Datos del evento:** Fecha de fallecimiento. Status al momento del fallecimiento (antes de iniciar el tratamiento, en remisión completa, luego de la recaída o progresión de la enfermedad). Causa de muerte. Autopsia.

Demoras

- Demoras hasta el diagnóstico
- Demoras en completar estadificación
- Demoras en la administración del tratamiento adecuado

Clasificación temporal de los óbitos

MUERTES PREVIO AL INICIO DEL TRATAMIENTO:

- Progresión de enfermedad previo al inicio del tratamiento
- Complicaciones metabólicas iniciales (ej. SLTA, IRA)
- Complicaciones mecánicas previo al inicio del tratamiento (ej. compresión de vía aérea)
- Hipertensión endocraneana

MUERTES TEMPRANAS - FASE DE INDUCCIÓN (primeros 30 días desde Diag):

- Sangrado (ej. SNC)
- Episodio infeccioso (ej. Respiratorio, abdominal)
- Sepsis
- Efecto tóxico de la quimioterapia
- Complicación quirúrgica aguda

MUERTES DURANTE EL TRATAMIENTO – (RC, Rta. Parcial):

- Sangrado (ej. SNC)
- Episodio infeccioso (ej. Respiratorio, abdominal)
- Sepsis
- Efecto tóxico de la quimioterapia
- Complicación quirúrgica aguda

Clasificación temporal de los óbitos

MUERTES NO RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD:

MUERTES LUEGO DE LA RECAÍDA O PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD:

Progresión de enfermedad posterior a la recaída

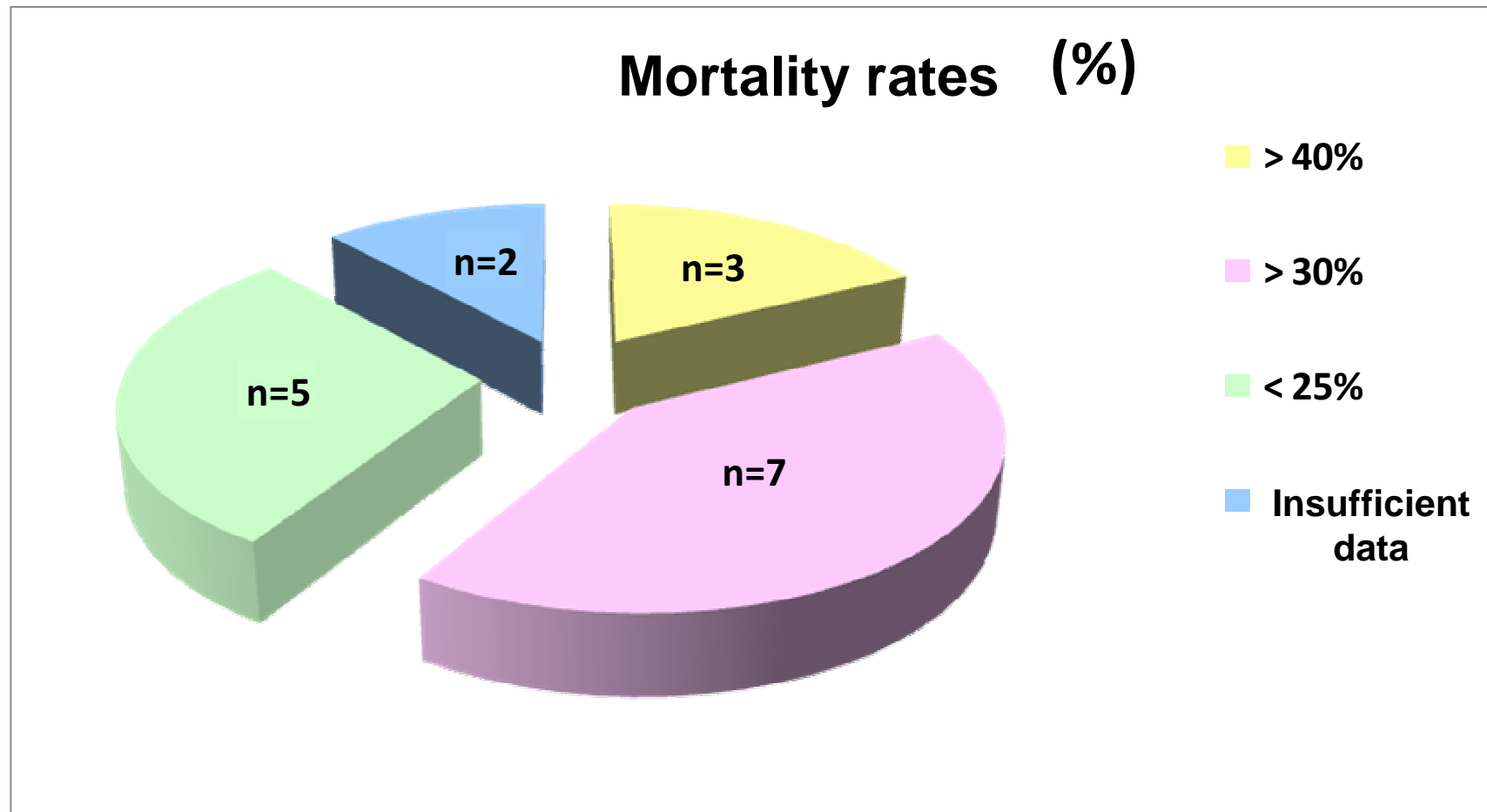
- Otra causa luego de la progresión o recaída (infecciosa, sangrado, compresiva, metabólica, etc.)
- Causa tóxica relacionada con el tratamiento de la recaída o recidiva.
- Muerte debida al desarrollo de una segunda enfermedad maligna.

MUERTES DE PACIENTES PERDIDOS DEL SEGUIMIENTO:

Progresión de enfermedad posterior a la recaída

- Otra causa luego de la progresión o recaída (infecciosa, sangrado, compresiva, metabólica, etc.)
- Otra causa relacionada a factores externos (administración de diversos medicamentos, tóxicos, etc.)

Mortality results in a Multicentric Analysis (R. Carrillo-A. Oñativia)





Detected Problems

- Building structure
- Equipment
- Insufficient diagnostic procedures
- Qualified human resources
- Organization of Health team
- Individual problems of different centers

Beca R Carrillo-A Oñativia 2011

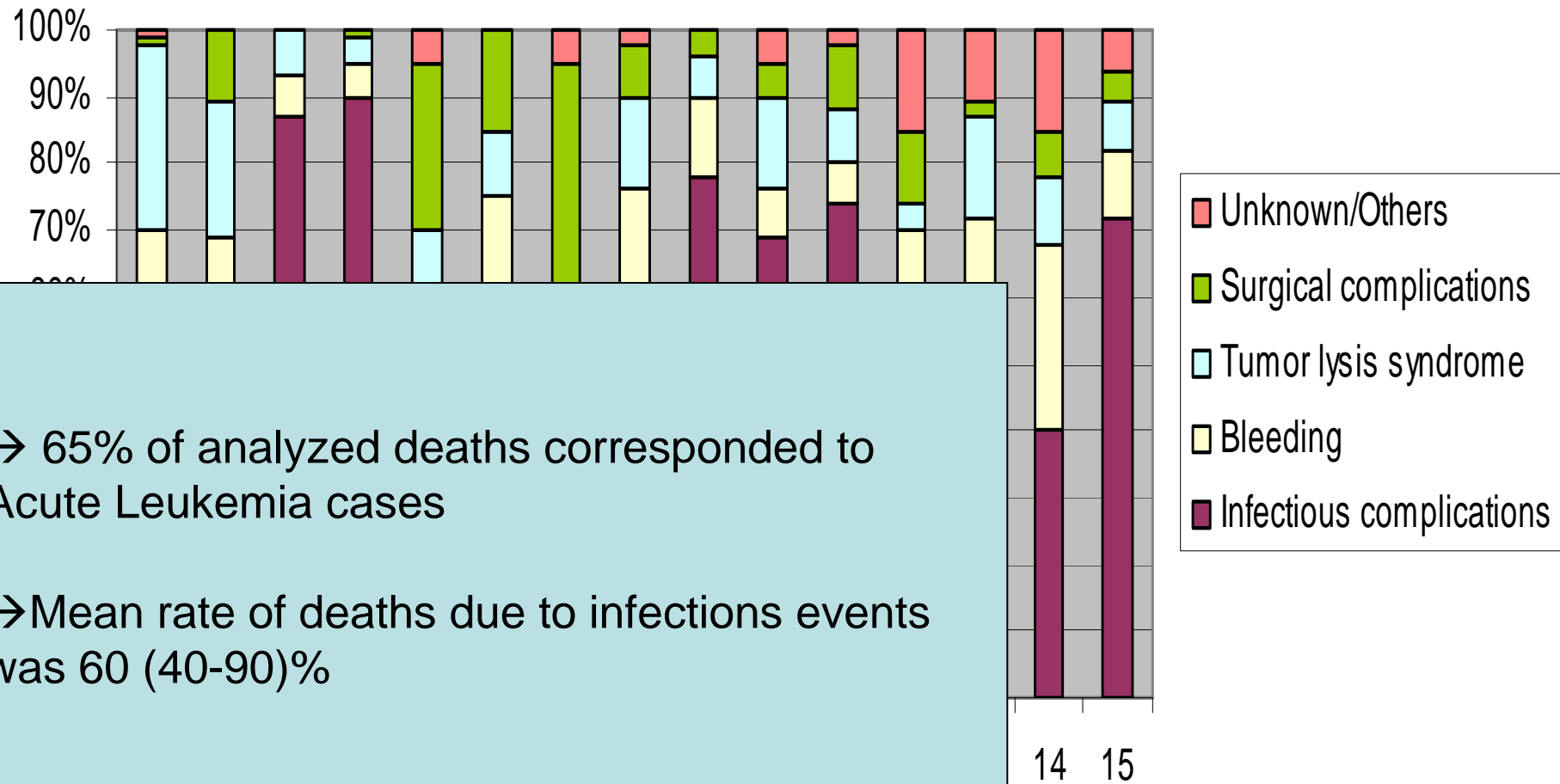
Classification of deaths according the moment of the event

- Early deaths
- Death during initial phases of treatment
- Death during CR
- Death after relapse or progression

Classification of deaths according the moment of the event

- Early deaths
- Death during initial phases of treatment
- Death during CR
- Death after relapse or progression

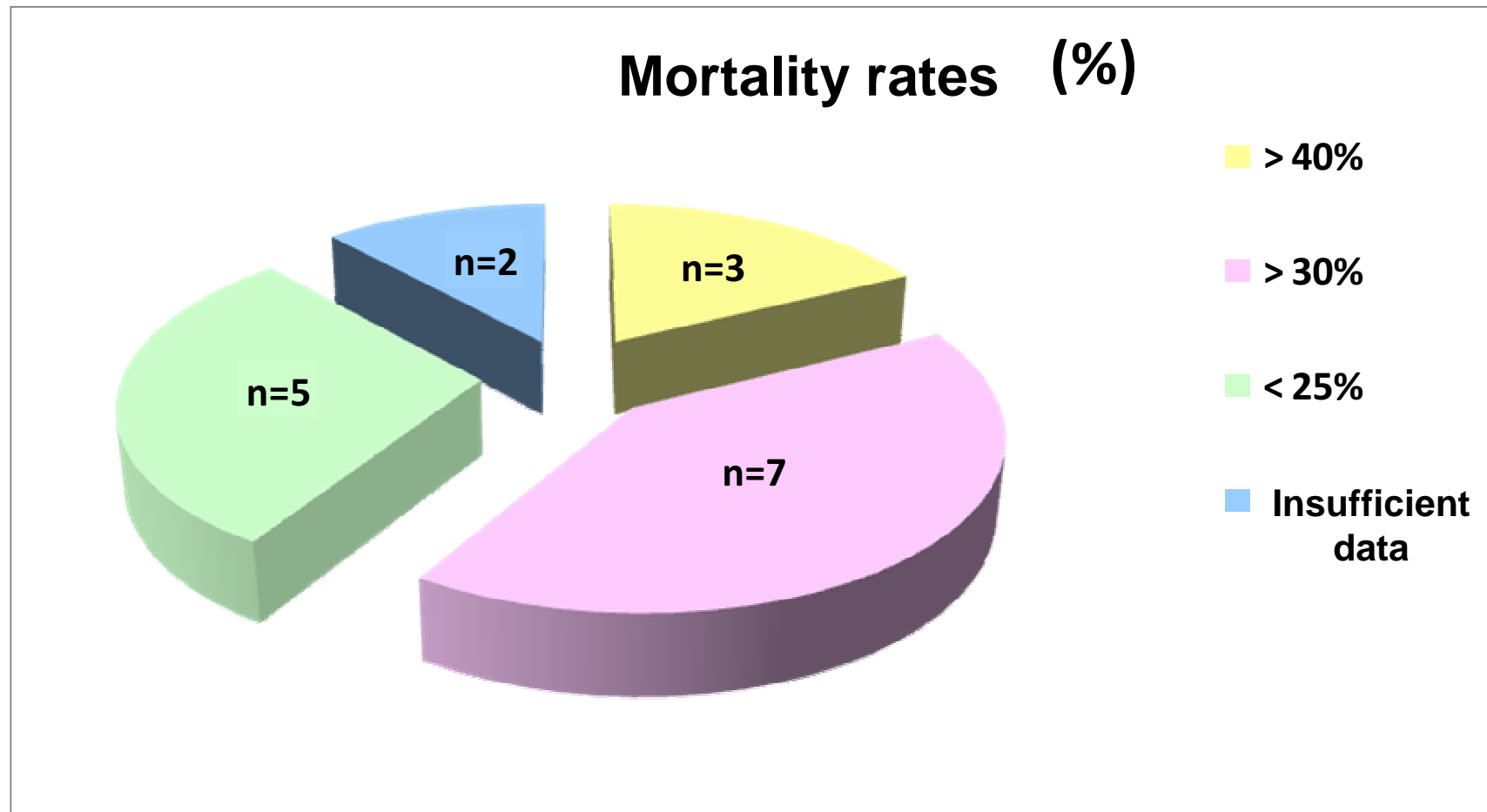
Causes of deaths



→ 65% of analyzed deaths corresponded to Acute Leukemia cases

→ Mean rate of deaths due to infections events was 60 (40-90)%

Mortality results in a Multicentric Analysis (R. Carrillo-A. Oñativia)



Centro	Promedio anual de casos diagnosticados (datos ROHA)	Casos totales diagnosticados	Pacientes fallecidos (registro de los centros)	Historias Clínicas analizadas (%)	Tasas de mortalidad (%)
1	33	321	138	54 (42)	42,9
2	28	304	136	99 (73)	44,7
3	33	321	115 (4 de centro 16)	83 (70)	35
4	10	100	39	36 (92)	39
5	12	109	46 (30 pacientes fallecidos en el centro 10)	46 (100)	38 (2000-2005) 24 (2005-2010)
6	29	133	-	-	-
7	23	197	97	56 (58)	49
8	20	188	57	56 (99)	30,3
9	28	277	95	35 (35)	35,4
10	53	-	-	-	-
11	10	94	25	25 (100)	25
12	19	198	59	49 (83)	30
13	44	436	169	141 (83)	38,7
14-A	38	363	64	46 (72)	18
14-B	45	436	100	83 (83)	22,9
15	10	100	30	30 (100)	30
16	351	3532	754	536 (71)	21,3

Centro	Cambios de diagnóstico (%)	Demoras en diagnóstico o tratamiento (%)	Síndromes asociados (%)	Pacientes desnutridos <percentilo 3 (%)
1	1	13 (24)	6	4 (7,4)
2	8 (8)	58 (59)	15 (15)	26 (25)
3	4 (5)	7 (8)	6(7)	31(37)
4	1 (2,8)	-	5 (14)	2 (5,6)
5	5 (11)	3	2	-
6	-	-	-	-
7	1 (1,8)	13 (23)	8 (14)	9 (16)
8	-	Datos insuficientes	2	Datos insuficientes
9	2	15 (43)	2	16 (46)
10	-	-	-	-
11	-	-	1	7 (27)
12	-	18 (37)	6	2
13	2 (1,4)	11 (7,8)	18 (13)	16 (11)
14-A	1 (2,2)	2 (4,4)	2 (4,4)	3 (6,5)
14-B	2 (2,4)	8 (9,6)	8 (9,6)	5 (6)
15	1 (3)	3 (10)	8 (27)	3 (10)
16	21 (4)	26 (4,8)	34 (6,3)	22 (4)

Centro	Muertes previas al tratamiento	Muertes tempranas	Muertes durante el tratamiento	Muertes luego de la recaída o progresión (%)	Muertes no relacionadas con la enfermedad	Desconocida/ LFU
1	-	5	4	42 (77,8)	-	3
2	4	19	12	63 (63)	-	1
3	1	12	14 (4 en centro 16)	53 (64)	-	2
4	-	4	6	26 (72)	-	-
5	2000-2005: 3 2005-2010: 2	2000-2005: 7 2005-2010: 2	2000-2005: 11 2005-2010: 4	2000-2005: 25 2005-2010: 9	-	-
6	-	-	-	-	-	-
7	1	8 (2 en centro 17)	10	36 (64)	-	1
8	9	9	8	30 (53)	-	-
9	1	6	5	23 (65)	-	-
10	-	-	-	-	-	-
11	-	2	4	19 (76)	-	-
12	1	4	6	38 (78)	-	-
13	3	19	23(2 en centro 16)	87 (62)	1	2/4
14-A	-	1	1	39 (85)	2	3
14-B	-	10	27	42 (52)	1	1/1
15	4	5	8	12 (40)	-	1
16	15	65	92	357 (67)	2	1

Conclusiones

1. La mortalidad de las enfermedades hemato-oncológicas malignas en la mayoría de los centros de nuestro país exceden las cifras esperadas para este tipo de patologías.
2. Las tasas de mortalidad y la distribución temporal de los óbitos varía de acuerdo a los centros.
3. La problemática difiere en los distintos centros participantes, y requiere de estrategias diferentes para evitarla.
4. La principal causa de muerte durante las etapas tempranas del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hemato-oncológicas malignas se encuentra relacionada con procesos infecciosos.

Conclusiones

5. Los centros con mayores demoras en el proceso diagnóstico presentan las tasas más altas de mortalidad en etapas tempranas.
6. Los centros donde las demoras se encuentran referidas a la administración del tratamiento presentan mayor número de muertes debidas a progresión de la enfermedad de base.
7. En la mayoría de los centros el recurso humano calificado es insuficiente y requiere de programas de formación y fortalecimiento del recurso humano a largo plazo para revertir esta situación.
8. En algunos centros se requiere además del equipamiento y mejora de las estructuras para ofrecer a estos pacientes un diagnóstico y tratamiento en tiempo y forma adecuados.

Estrategias de Salud

- **Recursos de Infraestructura:**
 - ✓ Presencia de anatomía patológica.
 - ✓ Estudios de inmunohistoquímica.
 - ✓ Administración oportuna de tratamiento quimioterápico, etc.
- **Recursos Humanos:**
 - ✓ Programas de Referencia y Contra-Referencia.
 - ✓ Programas de tutelaje.
 - ✓ Formación de más profesionales en las diversas áreas involucradas y programas de fortalecimiento del recurso humano en forma continua.

Internal Twinning Program

Involved Areas

- Hematology-Oncology
- Clinical support
- ICU
- Bacteriology
- Transfusion therapy
- Nursing training
- Flow cytometry
- Molecular biology
- Cytogenetic
- Oncology Pharmacy
- Pathology revision

Activities

- Training of human resource (fellows, visitors)
- Transfer of technology
- Processing of samples at Garrahan Hospital
- Continuous counseling (weekly rounds by Skype, consultations by emails, etc)
- Periodic visits to the centers of provinces

Training of Human resources for centers in the provinces

- 3-year training Fellow in Hematology/Oncology (Tucumán)
- 1-year Fellow (INC 2011): MRD in ALL (Tucumán→ NW)
- 1-year Fellow (Twinning-2011): MRD (Chaco)
- 1-year Fellow (Twinning-2011): cytogenetic studies (Tucumán)

Future perspectives 2012

- 3-year training Fellow in Hematology/Oncology (Corrientes)
- 3-year training Fellow in Hematology/Oncology (Rio Negro)
- 1-year Fellow (Twinning-2012): MRD in ALL (Corrientes→ NE)
- 1-year Fellow (Twinning-2012): Molecular Biology in ALL (Corrientes→ NE)

Flow cytometry determinations at Garrahan Hospital (last 6 months)

Acute Leukemias (n= 94)

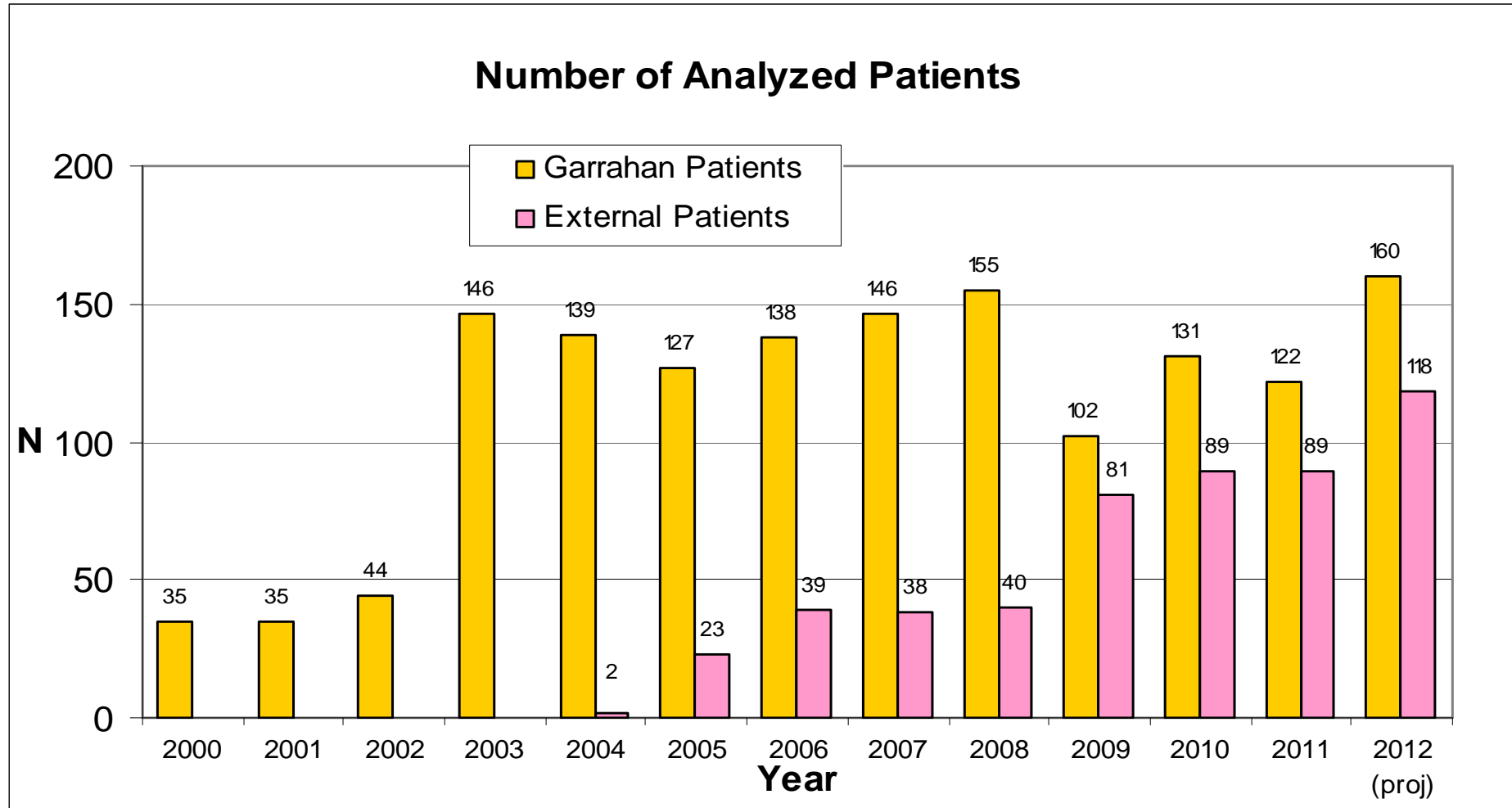
**Flow cytometry studies
(total: 360 determinations):**

- FC Diagnosis
- MRD day 15
- MRD day 33
- MRD week 12

- HPG
- Tucumán
- Corrientes
- Catamarca
- San Isidro
- Entre Rios
- Clinicas

RT-PCR diagnostic samples

(updated until April 12th, 2012)

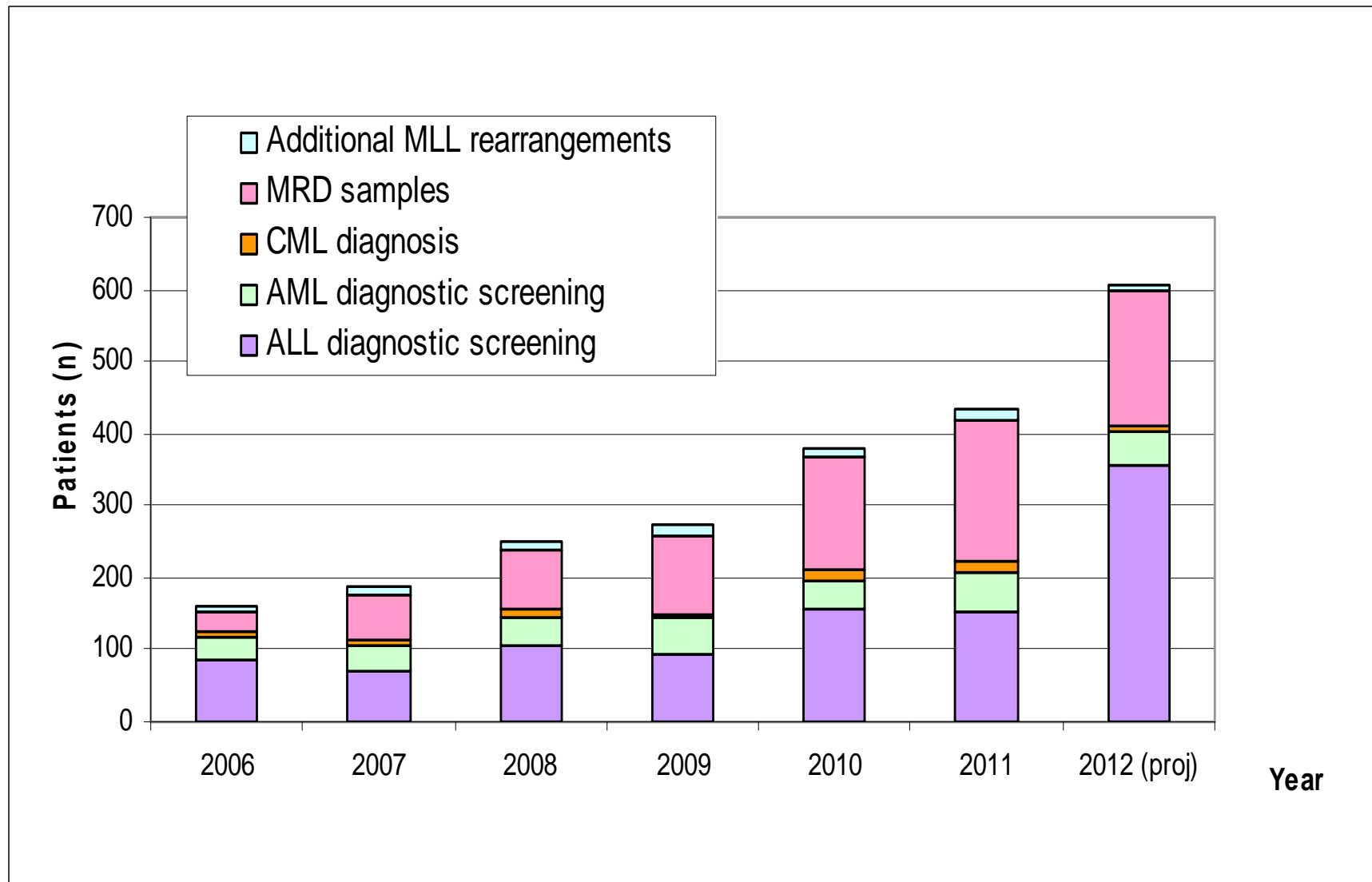


ALL: BCR-ABL, MLL-AF4, TEL-AML1, E2A-PBX1 and SIL-TAL

AML: PML-RARA, AML1-ETO, CBFB-MYH11 and MLL-AF9

INFANTS: MLL-AF4, MLL-AF9, MLL-ENL, MLL-ELL, MLL-AF10, etc.

Determinations of Molecular Biology lab at Garrahan Hospital



Argentinian Groups

Expected ALL per year: 370 → Accrued in formal protocols: 270 (73%)

SAHOP

**HOSPITAL
GARRAHAN**

CORRIENTES

TUCUMÁN

CATAMARCA

**Hospital de
Clínicas**

**SAN
ISIDRO**

HN SMLLP
Oncology Department

HN Gutierrez
Oncology Department

GATLA

Several centers
in the country

ALLIC 2009 Patients eligibility

Activated July 15th, 2011 **(SAHOP)**

- Accrued patients 78
- Eligible patients 64

Causes of non eligibility (n= 14)

Infants	4
Previous treatment	7
Therapy-related	1
Severe Neurologic damage	2

Response to treatment (n= 64)

- PPR (%) 3 (4.7%)
- Complete Remission 59 (98.3%)
- **Death during Induction 1 (1.7%)**
- Non-response 0
- During induction phase 5

- NO relapse (early evaluation)
- NO death in CR (early evaluation)

SAE-AE (n= 64)

- Sepsis 5
- Febrile Neutropenia (G III-IV) 25 episodes
- Systemic candidiasis (IA) 3
- *Purpura Fulminans* (IA) 1

- Acute Leukoencephalopathy (MTX) 1
- Severe cutaneous toxicity (MTX) 1
- SIHAD 1
- Seizures (IB Aug) 2
- Deep venous thrombosis (IA) 2
- Pancreatitis related to L-Asa (IB Aug) 1
- Immunologic reaction L-Asa 19

SAE-AE (n= 64)

- Sepsis 5
- Febrile Neutropenia (G III-IV) 25 episodes
- Systemic candidiasis (IA) 3
- *Purpura Fulminans* (IA) 1

- Acute Leukoencephalopathy (MTX) 1
- Severe cutaneous toxicity (MTX) 1
- SIHAD 1
- Seizures (IB Aug) 2
- Deep venous thrombosis (IA) 2
- Pancreatitis related to L-Asa (IB Aug) 1
- Immunologic reaction L-Asa 19



SAHOP

Sociedad Argentina de Hemato-
Oncología Pediátrica

Hospital Garrahan (HPG)

Buenos Aires - Argentina

Diagnóstico (Bioquímicos)

Servicio de Hematología y Oncología

Laboratorio de Inmunología Celular

Laboratorio de Citogenética

Laboratorio de Biología Molecular

Tratamiento y seguimiento (Médicos y enfermeras)

Hospital de Día

Salas de Internación

Unidades de Cuidados Intensivos

Servicios Relacionados

