



Sociedad Chilena
de Hematología



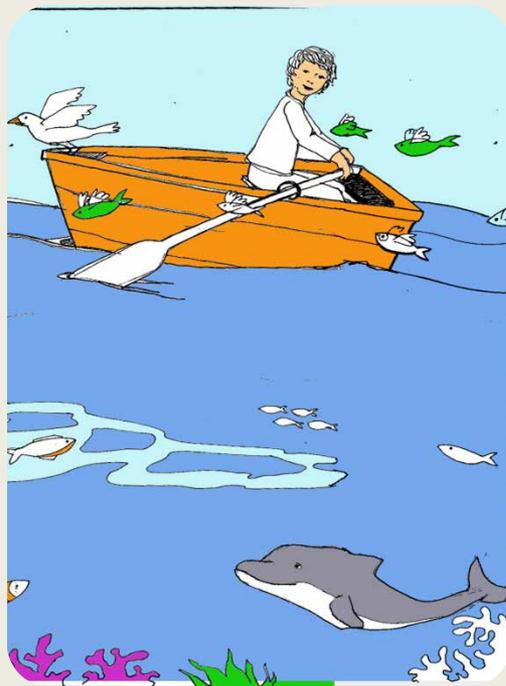
PINDA Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna

Chile

21 de Septiembre, 2016

Dra. Julia Palma B

Resultados de TPH pediátrico del
grupo PINDA, 1999 - 2016



PINDA/HLCM: 16 años del programa de trasplante

INTRODUCCIÓN: UN DESAFÍO EPIDEMIOLÓGICO Y DE SALUD PÚBLICA PARA UN PAÍS COMO CHILE

RESULTADOS CANCER INFANTIL PINDA

% Sobrevida libre de eventos (SLE) a 5 años, 1988,1992

Protocolo integral de tratamiento	Protocolos cerrados(*)			
	N° total de niños	Año inicio protocolo		
		1988	1992	1996/98
	%SLE	%SLE	% SLE	
Leucemia linfoblástica	1554	60	67	73
Leucemia Mieloide	349	30	36	50
Leucemia Mieloide Crónica	13	-	-	75
Leucemia del lactante	14	-	-	50
Linfoma de Hodgkin	282	99	100	99
Linfoma Linfoblástico	95	52	67	86
Linfoma de Burkitt	198	65	71	77
Linfoma Anaplásico	30	20	33	75
Retinoblastoma	147	77	91	91
Tu Wilms	203	85	84	89
Hepatoblastoma	35	--	--	70
Recaída de tumores sólidos	53	--	--	50
Recaída de LLA	220	--	16	28
Recaída LMA				
Tu SNC Alto Grado	105	--	--	50
Tu SNC Bajo Grado	9	--	--	88
Tu SNC en < 3 años	32	--	--	53
Tu Germinal de SNC	9	--	--	75
Neuroblastoma	157	49	50	57
Sarcoma partes blandas	169	48	55	73
Sarcoma no Rabdo	54	59	59	59
Sarcoma Ewing/PNET	145	40	52	50
Osteosarcoma	138	42	54	54
Tu germinal extra SNC	131	86	96	96
Histiocitosis	157	83	84	83
TOTAL	4279			± 73

MINSAL

Departamento de enfermedades no contagiosas

Unidad de cáncer

Jefe

Comité Directivo

Comités Generales

Comités de Estudios

Jefes de Centros

TMO

Enfermería
Infectología
Patología
Radioterapia
Farmacéutico
Cuidados Paliativos

> 30 Estudios

Red

**12 Centros PINDA
6 Centros Satélites**



El 85% de los candidatos son oncológicos

¿Cuándo trasplantar?

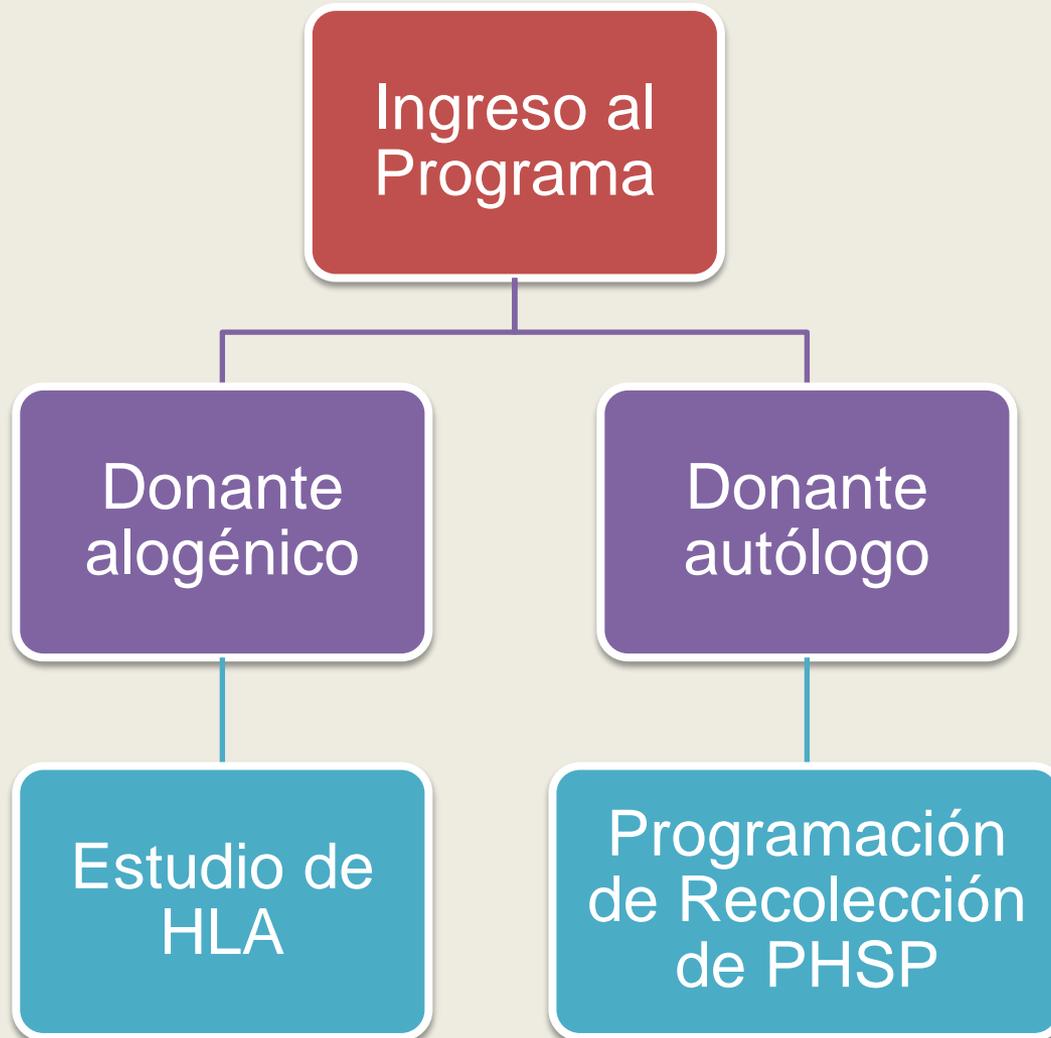
Beneficio / Riesgo

Conclusion

Complications of HCT, particularly GVHD, remain major barriers to the wider application of allogeneic HCT for a variety of diseases. Recent advances in the understanding of cytokine networks, and also the direct mediators of cellular cytotoxicity, have led to improved understanding of this complex disease process.

GVHD can be considered to be an exaggerated, undesirable manifestation of a normal inflammatory response. When donor lymphocytes encounter foreign antigens in a milieu that fosters inflammation, tissue injury related to the conditioning regimen or infection is then amplified by direct cytotoxicity via perforin/granzyme and Fas/FasL pathways, through direct cytokine-induced damage, and by recruitment of secondary effectors such as granulocytes and monocytes. Thymic injury and loss of Treg function may enhance donor cell recognition of histocompatibility antigens by both T and B cells. Moreover, the production of auto-antibodies further result in tissue injury in addition to enhancing T-cell-mediated injury. The most severe manifestations of this complex system are the severe inflammatory manifestations that we recognize as clinical GVHD.

Flujograma



7 millones DNE de MO
71000 DNE SCU

Nuestra realidad como latinos...



Chile: "a mixed population: 64% white, 35% Amerindian, with traces of other admixture and < 4% are foreign born"

J Med Genet 1994; 31:702-705

Tissue Antigens 2014, 84, 565 - 567

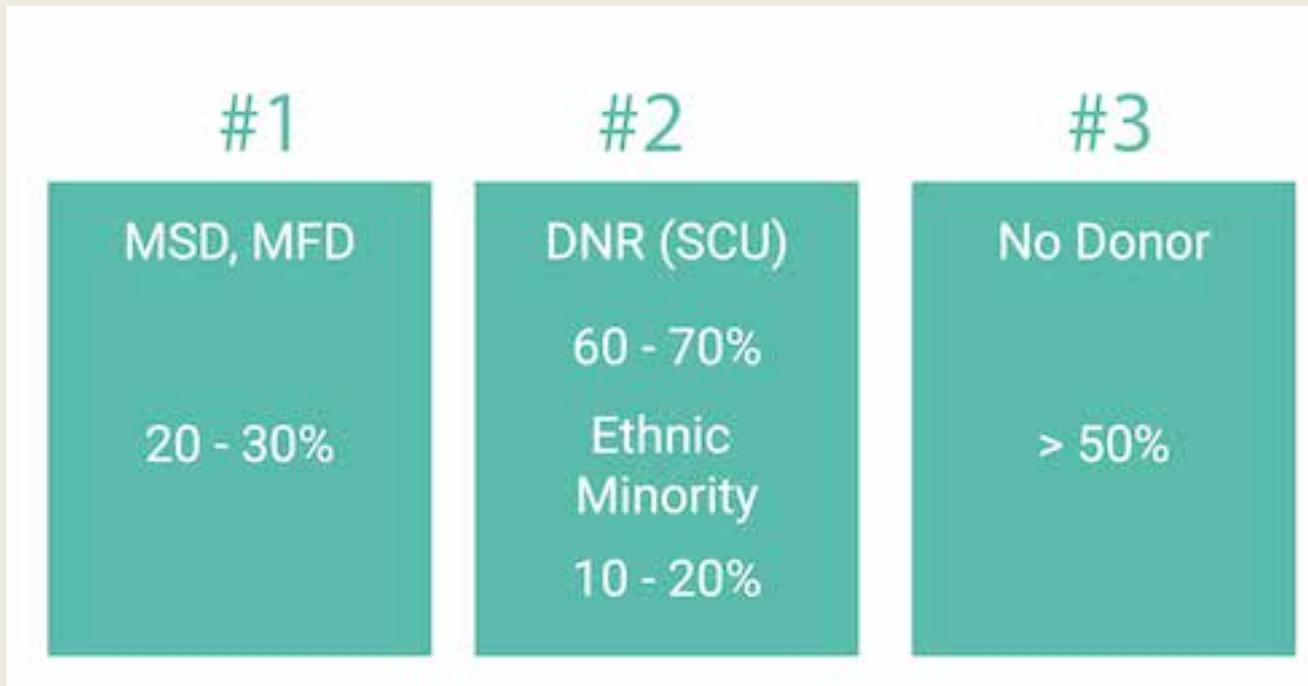
- Aimara
- Mapuche
- Pehuenche
- Alcalufe
- Atacameno



HLA-A*68:23, first described in 2002, has not been widely reported. The studies reported here were performed for support of a collaborative hematopoietic stem cell transplantation program at Luis Calvo Mackenna Hospital for which St. Jude Children's Research Hospital provided human leukocyte antigen (HLA) typing. Family studies performed between 2000 and 2011 included 197 patients and their immediate family members. In a total of 559 individuals, A*68:23 was confirmed by DNA sequencing in eight individuals with no known relationship to each other. A*68:23 positive individuals included six patients, along with one of their parents, and two parents whose children did not inherit A*68:23. The frequency of A*68:23 in this Chilean population is >0.0125. This HLA-A allele appears to fit the description of a well-documented allele in this population studied in Santiago, Chile.

Transfusion Medicine, 2008, 18, 250-259

Estrategias para encontrar donantes





PINDA/HLCM: 16 años del programa de trasplante

RESULTADOS

Dra. Julia Palma, Dra. Paula Catalán, Dr. Cristian Sotomayor, TM Lucia Salas,
TM Felipe Donoso, EU Sara Sáez



A-TPH

1999

Alo-TPH (MSD)



2003

TPH DNE SCU

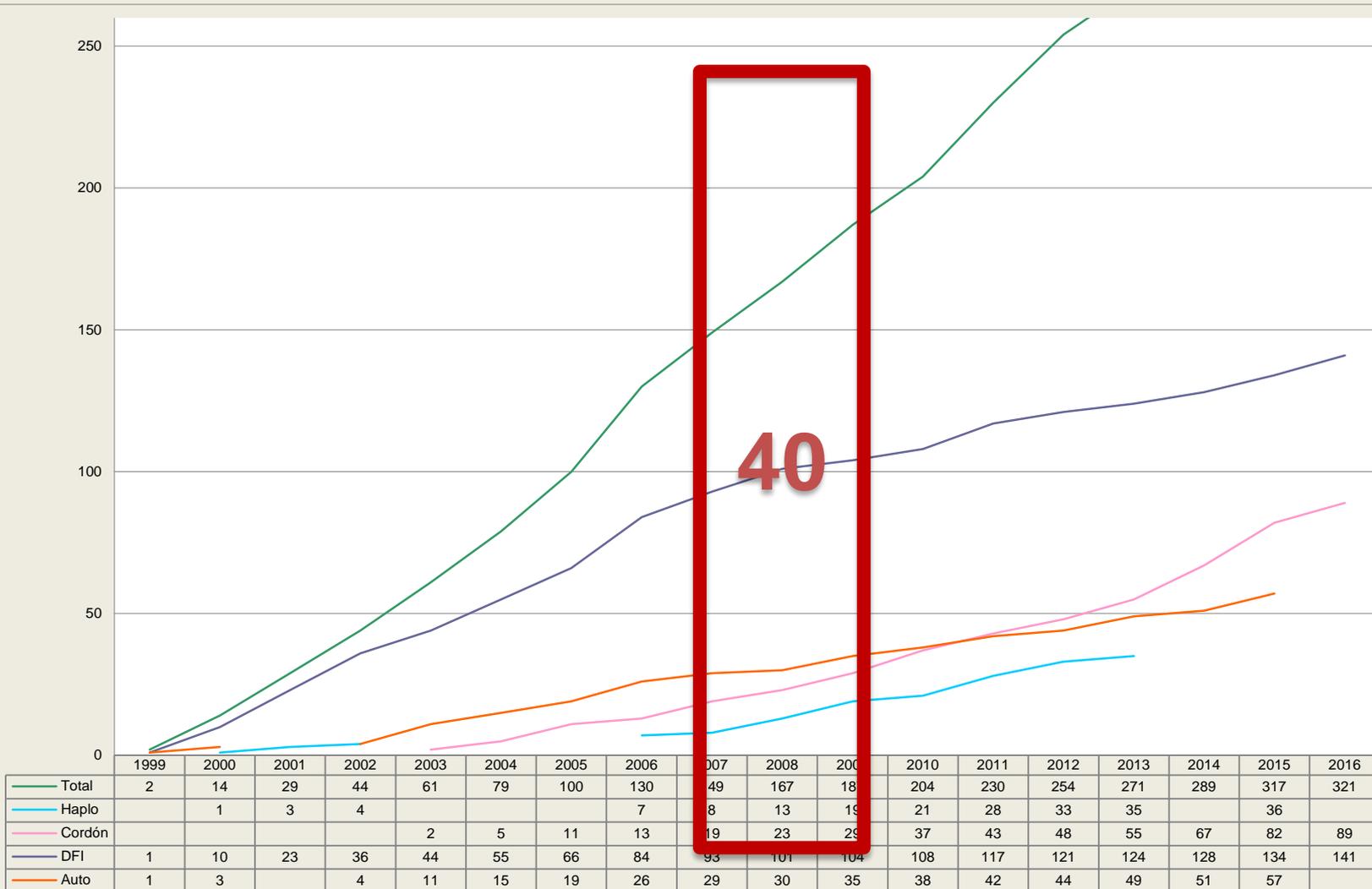


2006

Haplo TPH (RIC)



Actividad de TPH en HLCM/PINDA



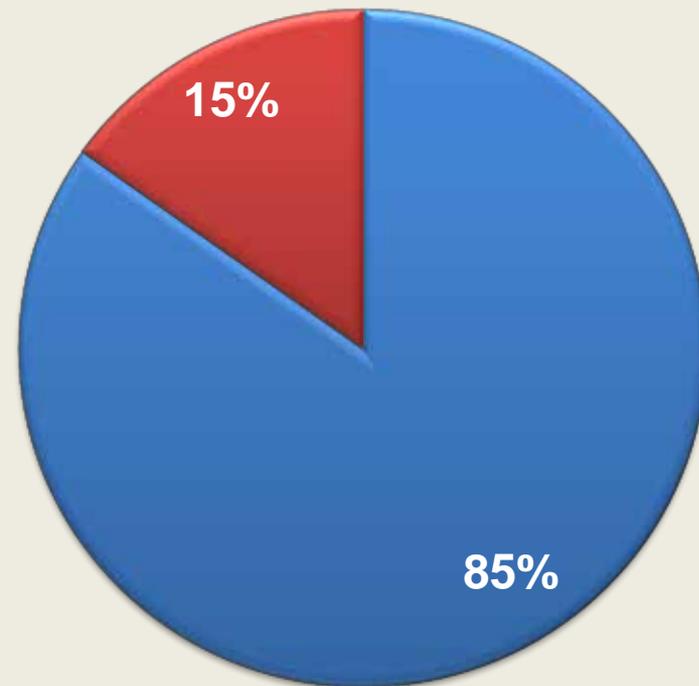
UTMO PINDA/HLCM

Octubre 1999 a Mayo 2016

■ Oncológico ■ No oncológico

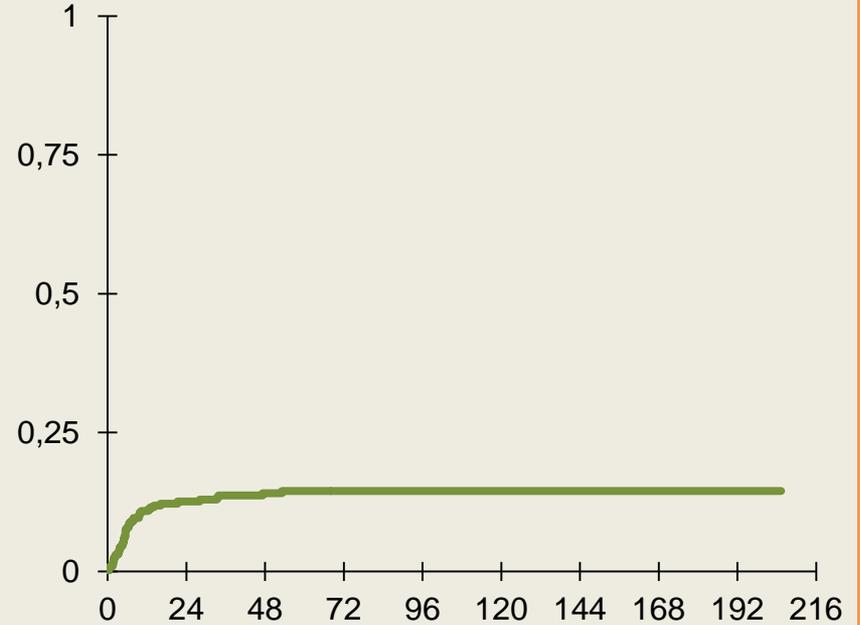
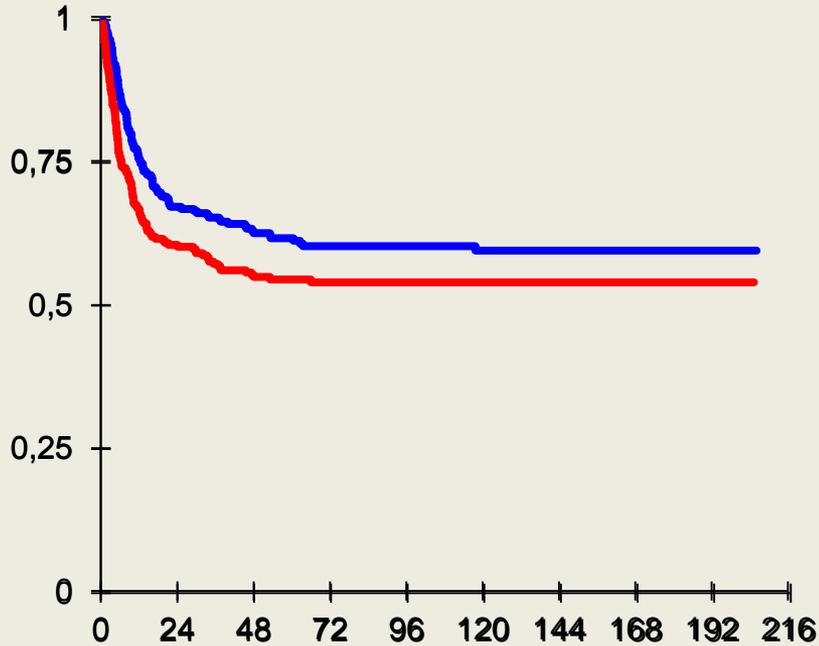
279 por patología
oncológica

48 por patología no
oncológica



Sobrevidas del total de los Trasplantes Octubre 1999 a Mayo 2016 n=327

Mediana seguimiento: 42 meses (3 a 205 meses)



ST
SLE

	3 años	5 años
ST	65%	61%
SLE	57%	55%

MRT

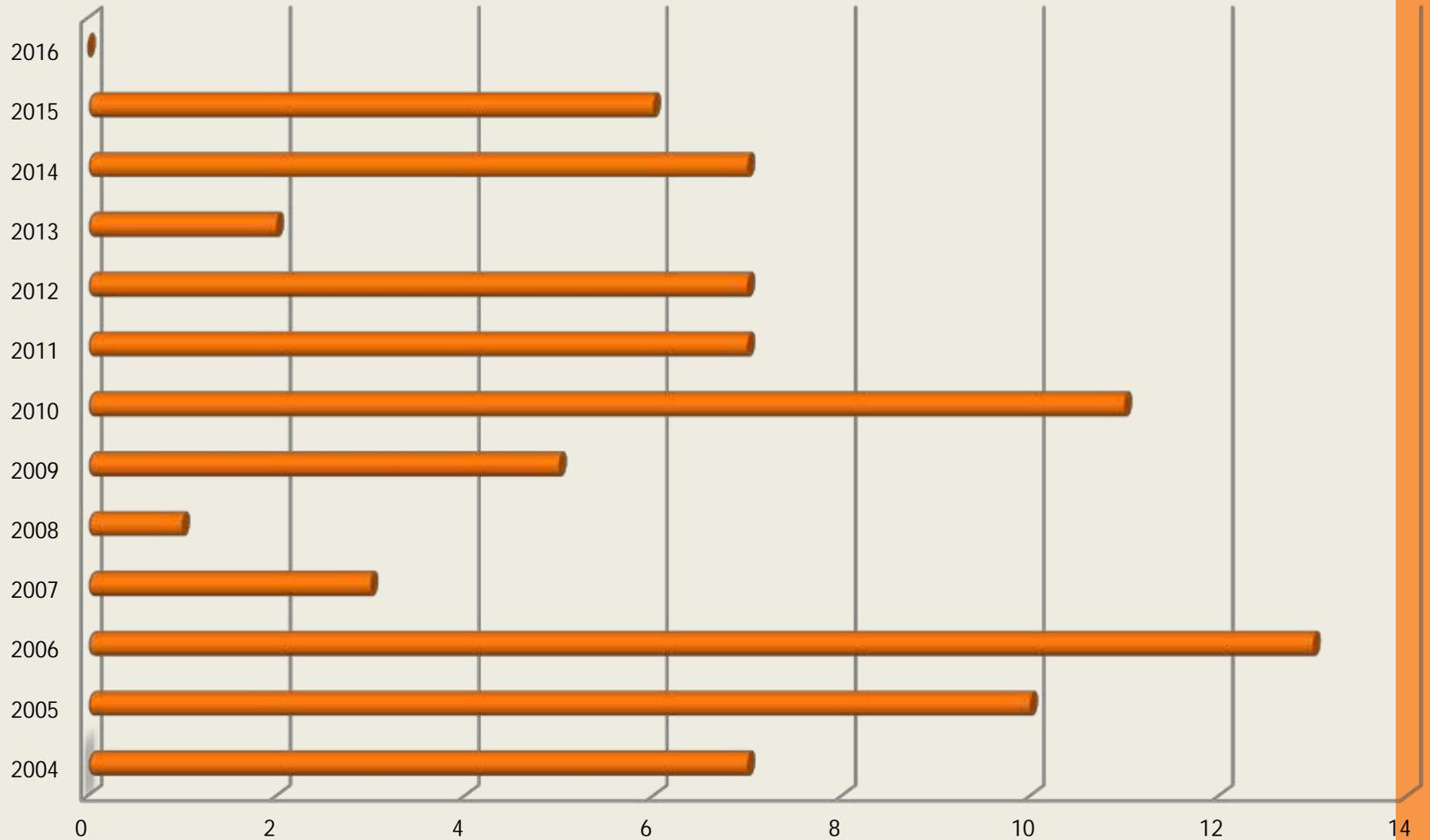
	100 días	1 año	3 años
MRT	3%	11%	14%

Progenitores hematopoyéticos de SP (2004 – 2016)

n:80

Transplant Proc 2010 Jan-Feb; 42 (1): 339-4

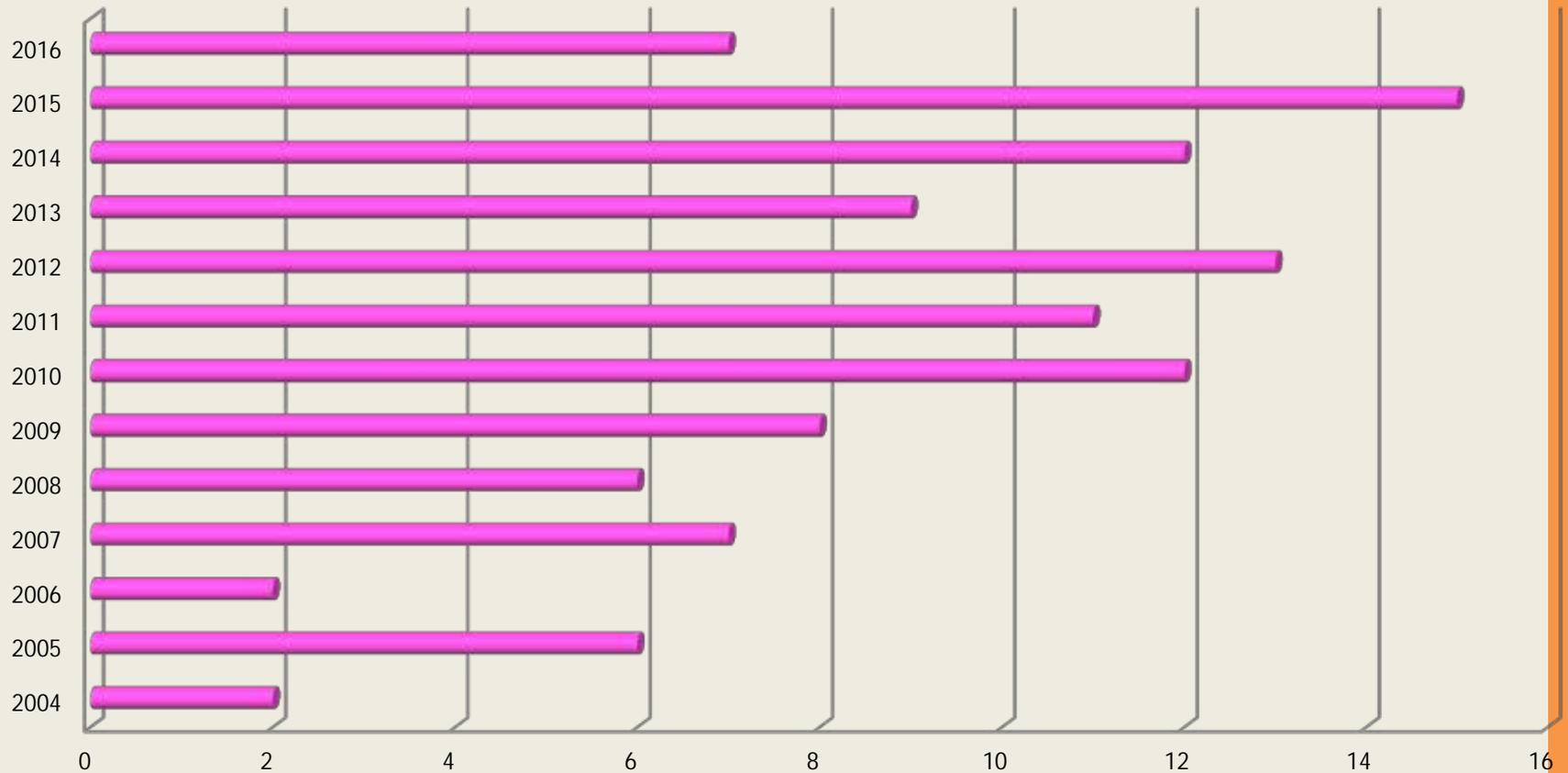
Bone Marrow Transplant. 2012 Apr;47(4):522-7



	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
■ Recolección PHSP	7	10	13	3	1	5	11	7	7	2	7	6	0

PHSCU 2004-2016 NYBC

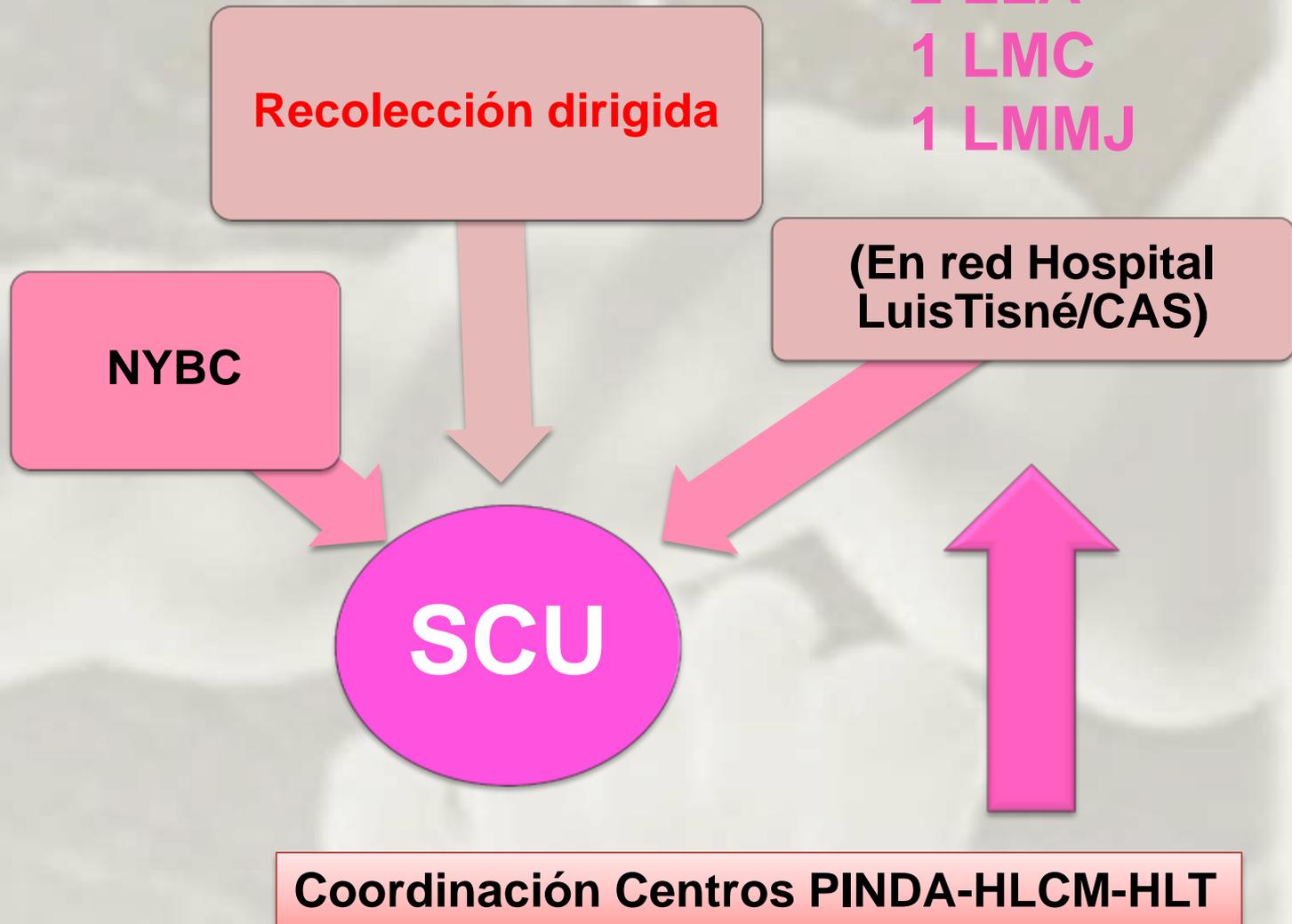
Total = 110



	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
■ TPH SCU	2	6	2	7	6	8	12	11	13	9	12	15	7

Sangre de cordón umbilical PINDA

2 LLA
1 LMC
1 LMMJ

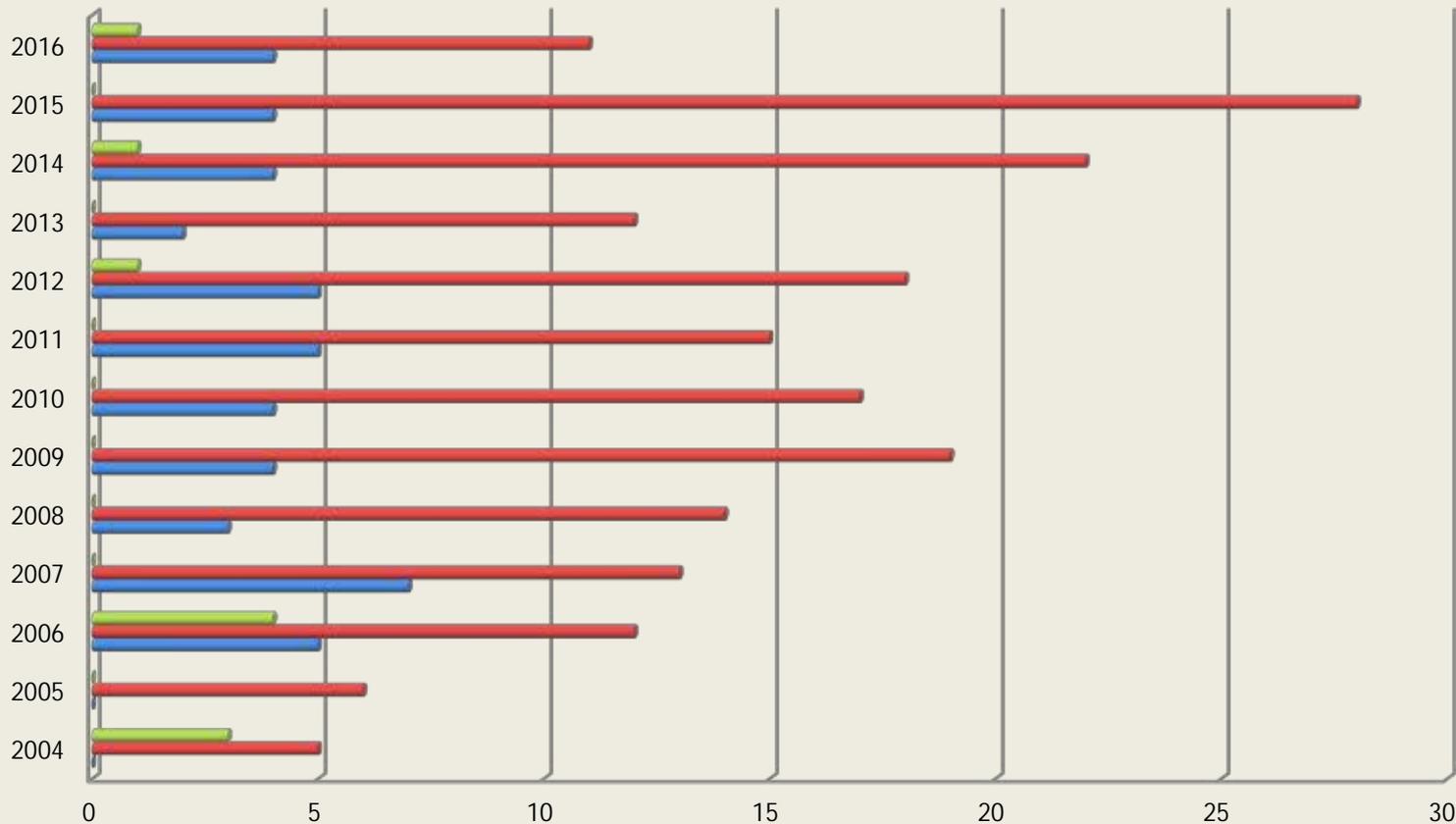


PHMO: 2004-2016 (n:249)

Depleción plasma

Depleción GR

Sin manipular

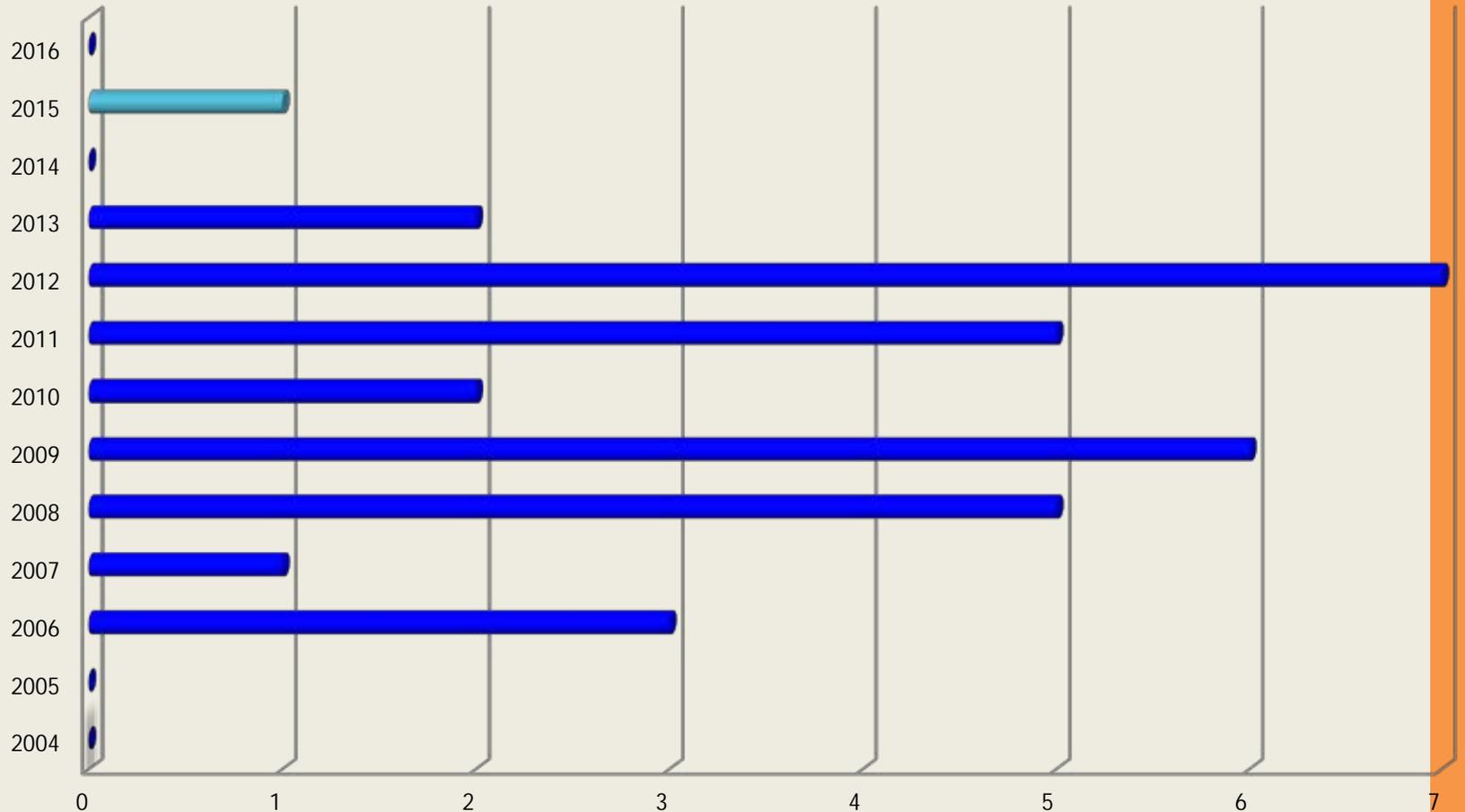


	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
■ Depleción PL	3	0	4	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
■ Depleción GR	5	6	12	13	14	19	17	15	18	12	22	28	11
■ MO sin manipular	0	0	5	7	3	4	4	5	5	2	4	4	4

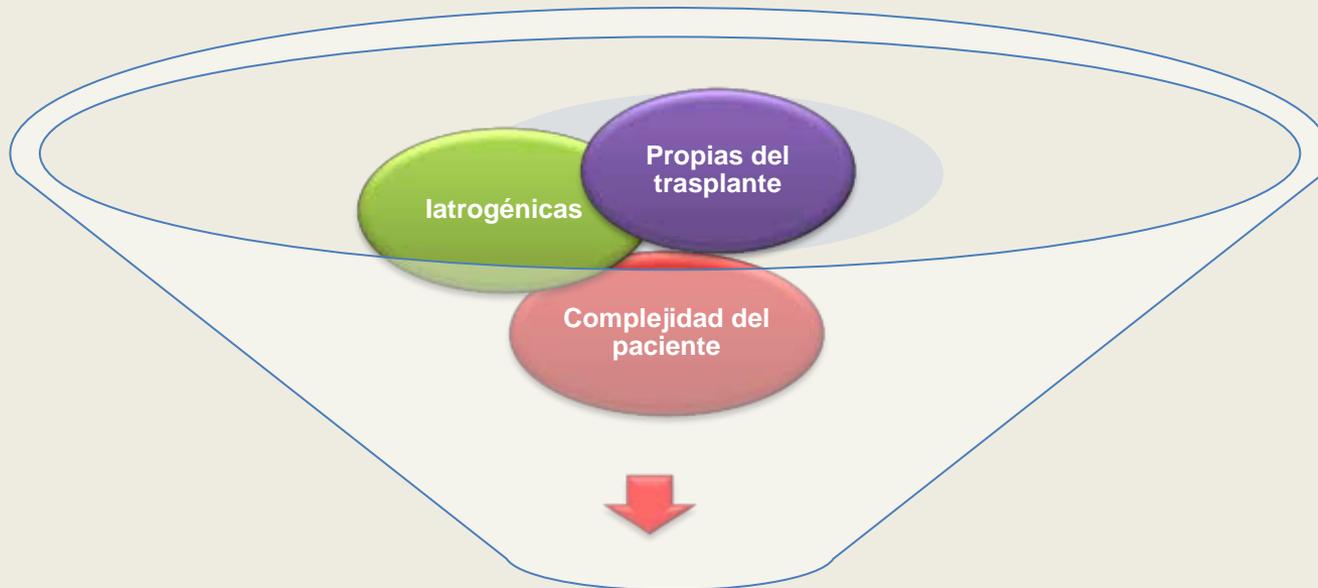
Depleción de CD3+/TCR alfa-beta

Total CD3+=31

Total TCR α/β = 1



	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
■ Depleción de LT	0	0	3	1	5	6	2	5	7	2	0	1	0



MRT: <5% d 100

“Guías Cínicas Sociedad Chilena de Trasplante”, Santiago, Chile, Enero 2010

“Capítulo: Trastornos linfoproliferativos post-trasplante” Ed Universidad de Talca 2005

“Capítulo: Trastornos linfoproliferativos post-trasplante”.

Tratado de Oncología Pediátrica. Edit L. Sierrasesúмага et al. *Madrid: Pearson Educación, cop. 2006*

“Analysis of voriconazole serum concentration and safety profile in pediatric oncology patients”.

Rev Chilena Infectol 2016 Apr; 33 (2): 127-34

UTMO PINDA/HLCM

327 trasplantes

9 dobles trasplantes

318 pacientes

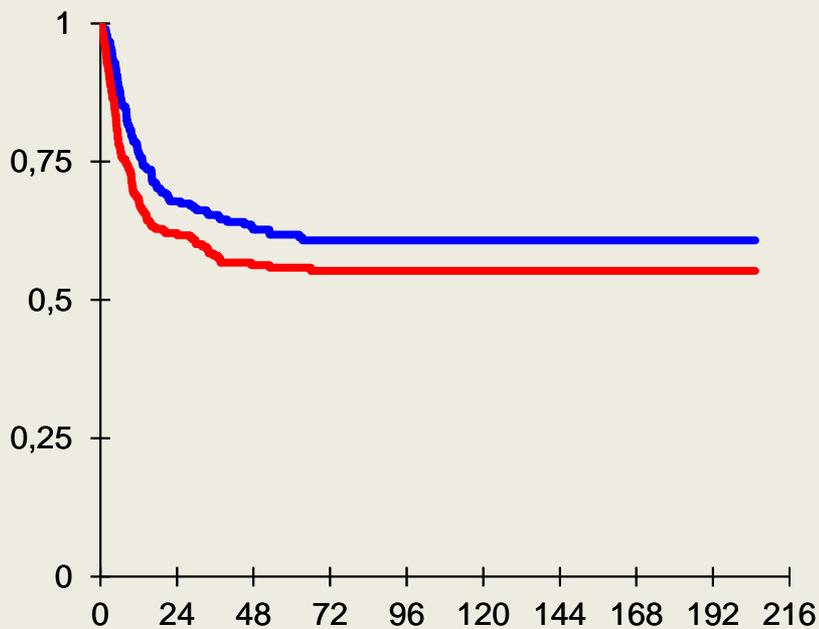
19 pacientes derivados de centros privados, FFAA, Adultos

2 pacientes trasplantados con error diagnóstico

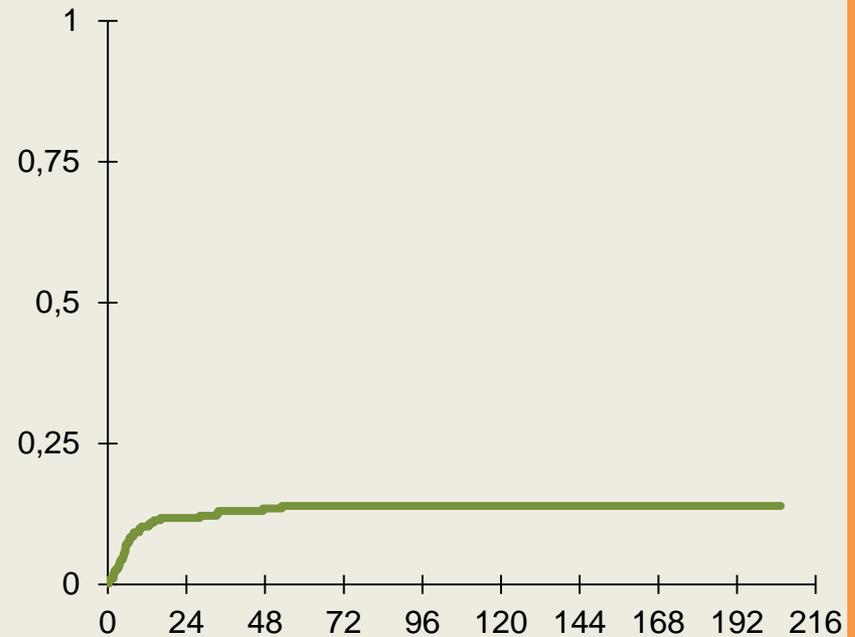
297 pacientes PINDA evaluados

Sobrevidas del total de los Pacientes Octubre 1999 a Mayo 2016 n=297

Mediana seguimiento: 41 meses (3 a 205 meses)



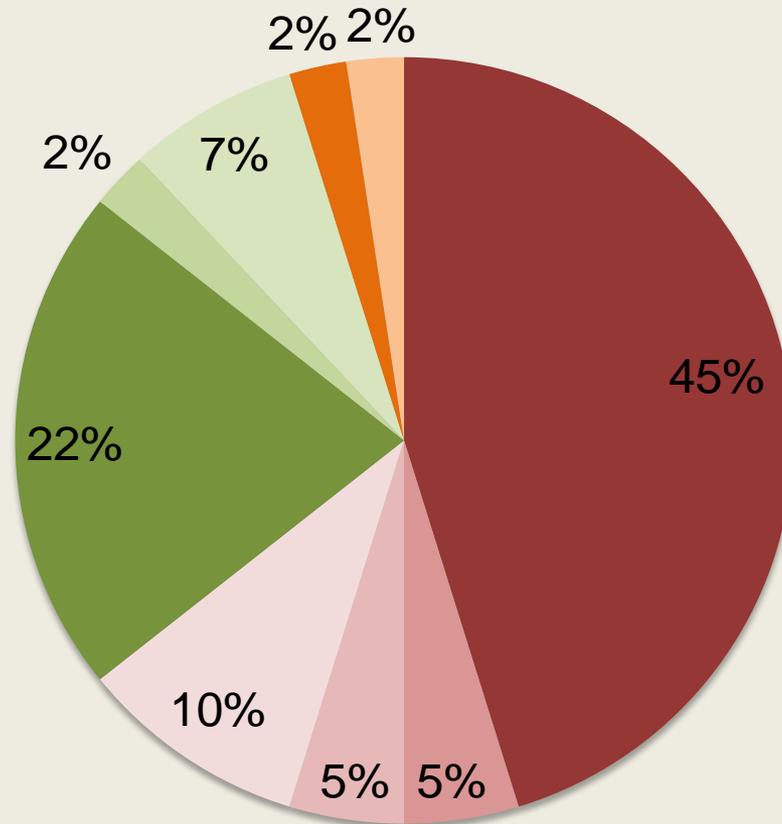
	3 años	5 años	
ST	65%		62%
SLE	58%		56%



	100 días	1 año	3 años
MRT	3%	10%	13%

Pacientes con Patología No Oncológica

n= 42

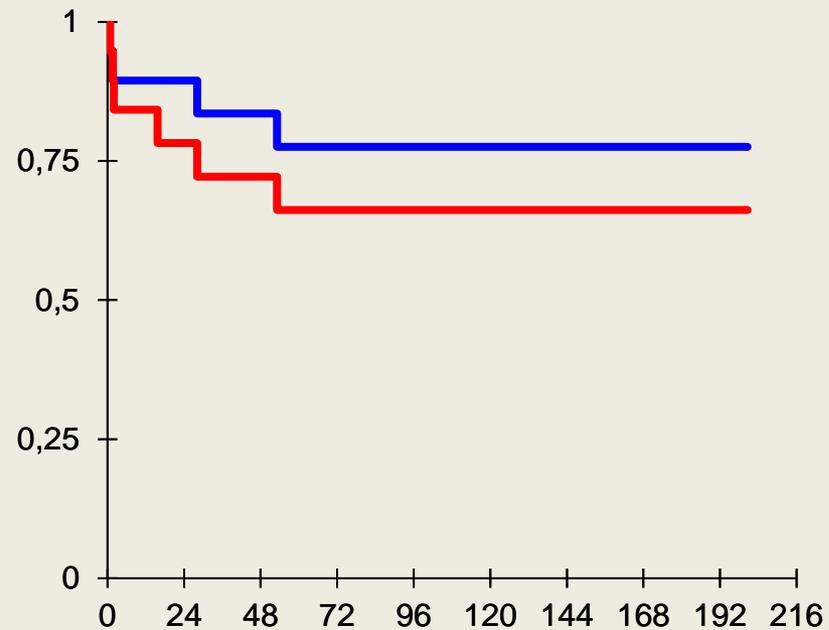


- Aplasia
- Fanconi
- Blackfan-Diamond
- Neutropenia Congénita
- IDP
- Wiskott Aldrich
- Chediak-Higashi
- Osteopetrosis
- Adrenoleucodistrofia

Aplasia Medular

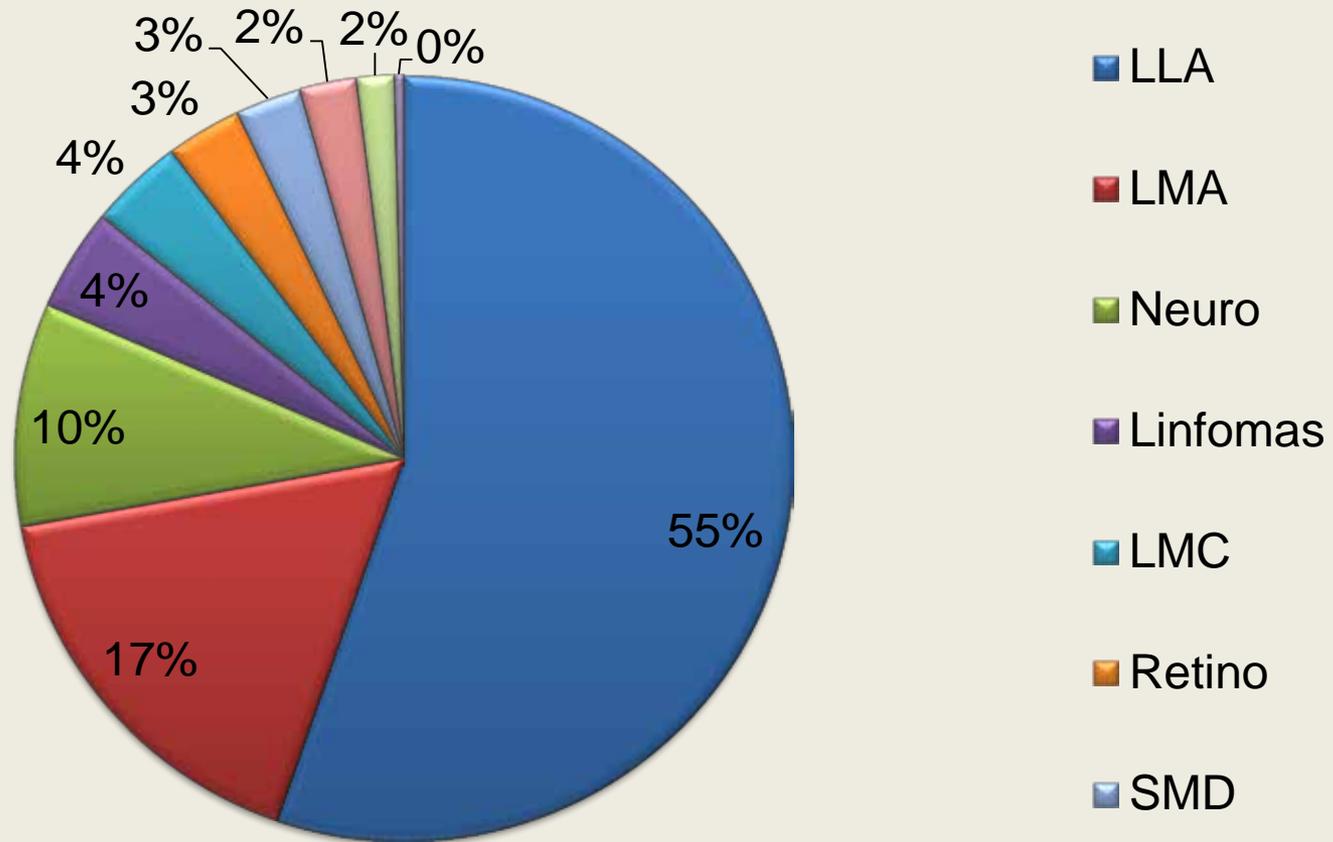
n=19 pacientes todos con TPH DFI

Mediana seguimiento: 41 meses (3 a 200 meses)



	3 años	5 años
ST	84%	78%
SLE	72%	66%

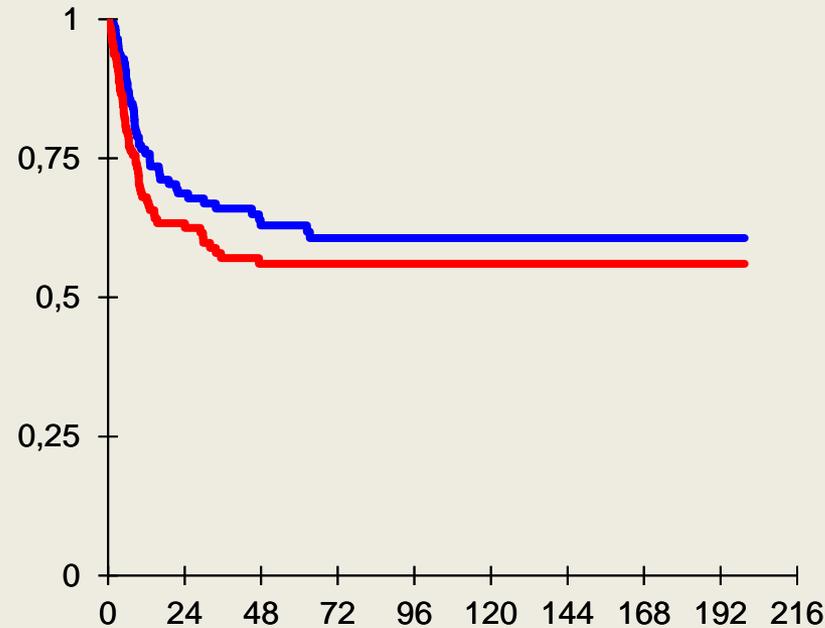
Pacientes con patología oncológica n=255



LLA

n=141

Mediana seguimiento: 38 meses (3 a 199 meses)



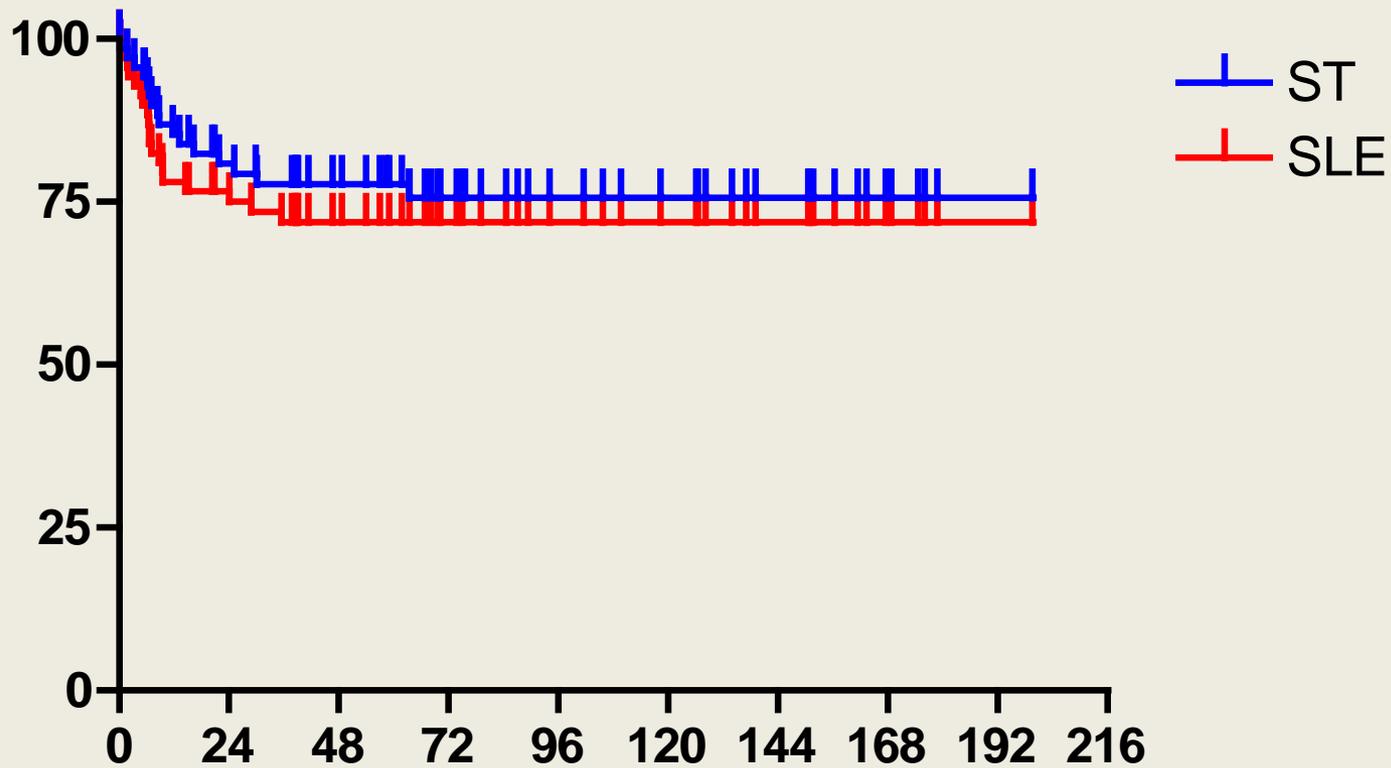
ST
SLE

3 años
66%
57%

5 años
63%
56%

LLA 1RC

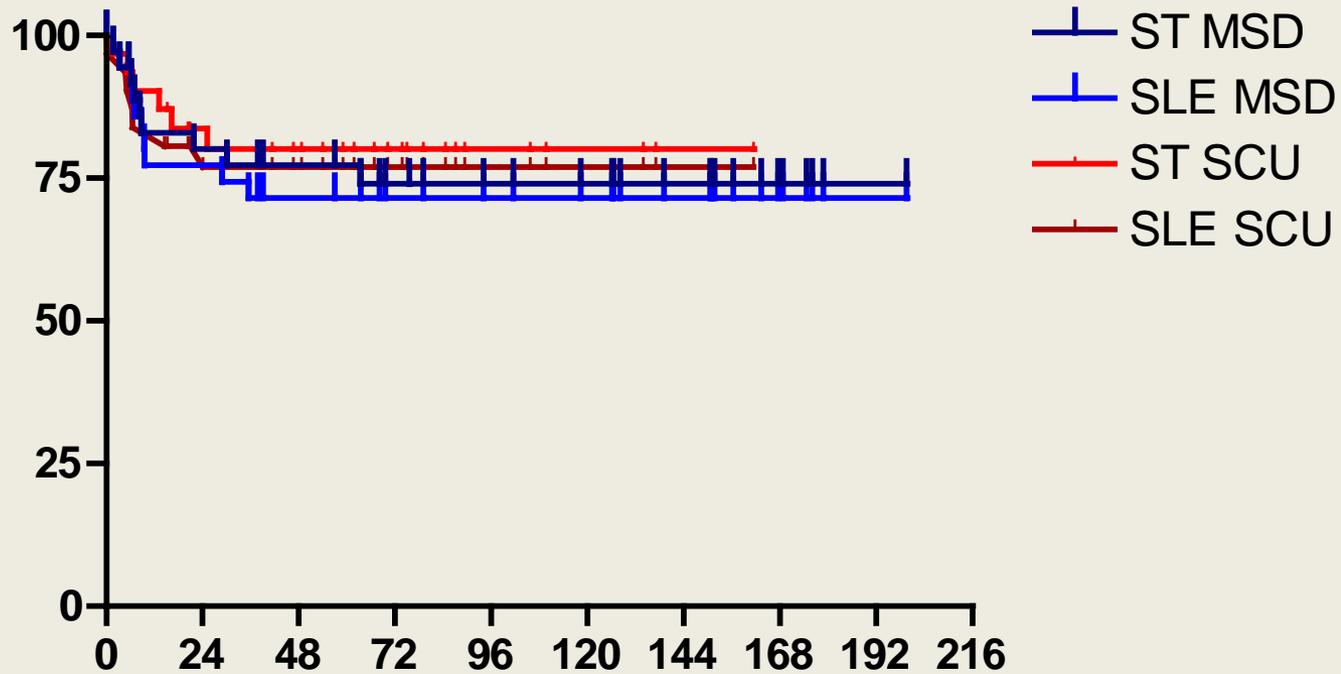
n=69



	3 años	5 años
ST	78%	78%
SLE	72%	72%

LLA 1RC

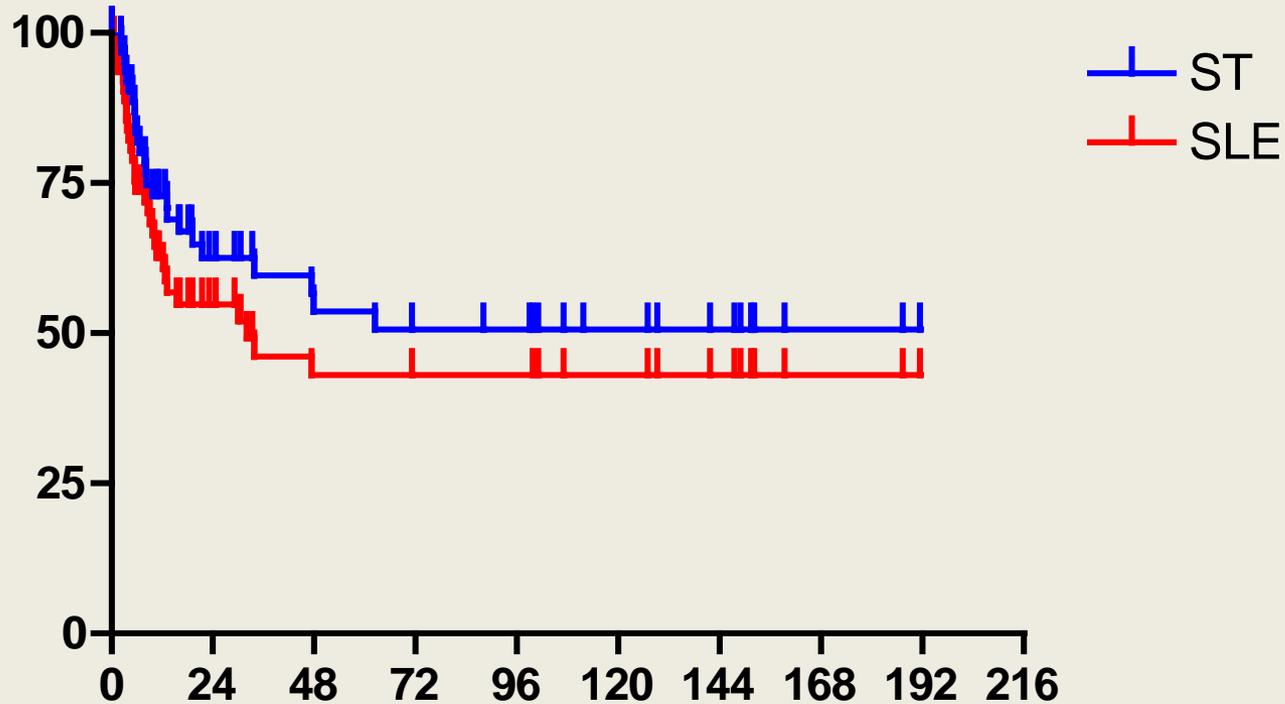
n=69
DFI=36 SCU=31



Haplo: 2 pacientes 1 viva 1 fallecido por recaída

	3 años DFI	SCU
ST	77%	80%
SLE	72%	77%

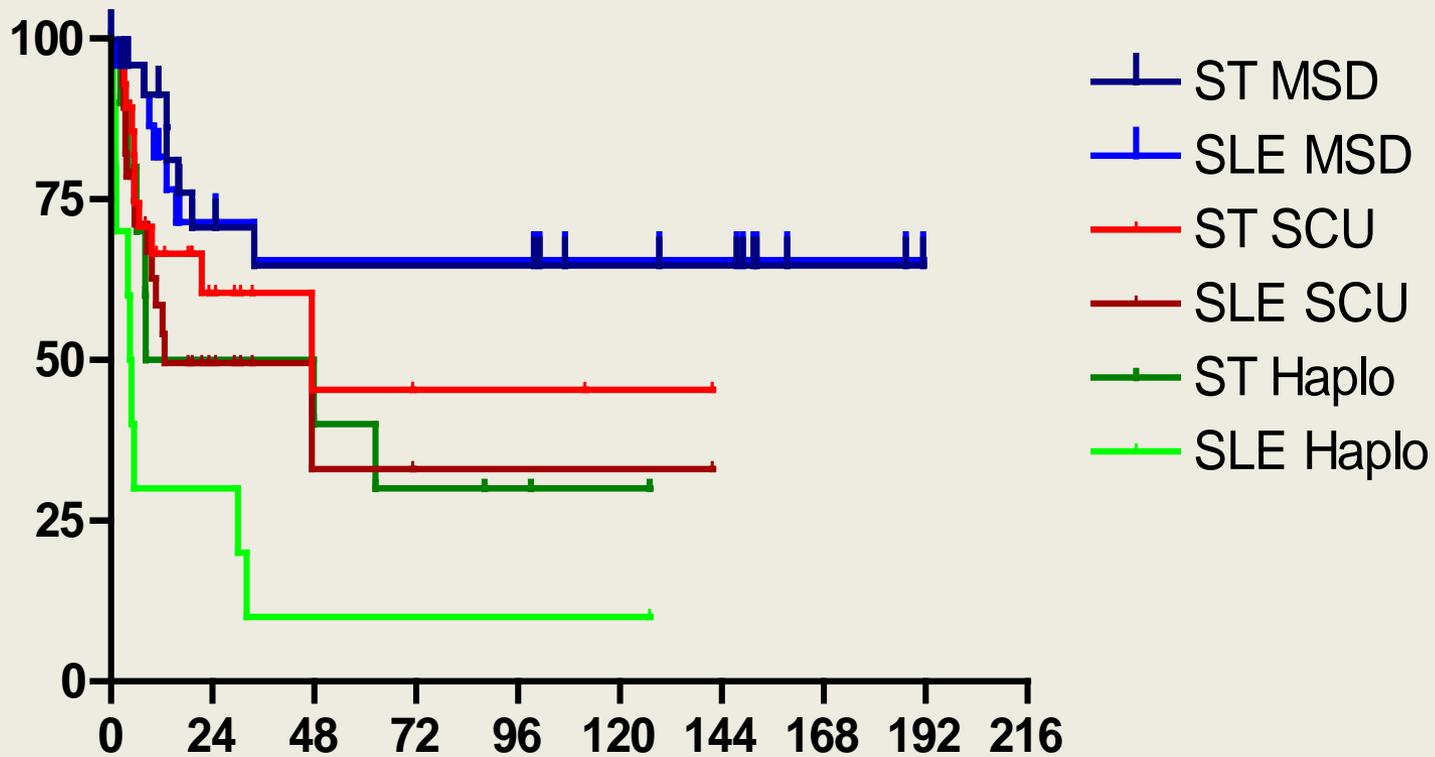
LLA 2RC n=62



Se sacan del análisis 2 pacientes con trasplante autólogo, ambos fallecidos

	3 años	5 años
ST	60%	54%
SLE	46%	43%

LLA 2RC

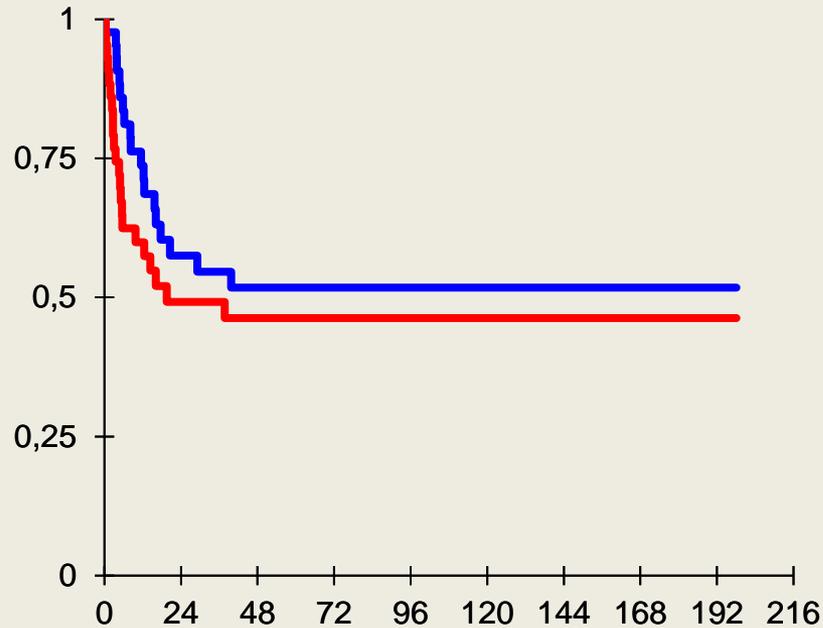


3 años	DFI	SCU	Haplo
ST	65%	60%	50% (Sin ≠ DFI / SCU vs Haplo)
SLE	65%	49%	10% (Sin ≠ DFI vs SCU vs Haplo)

LMA

n= 43

Mediana seguimiento: 18 meses (8 a 198 meses)



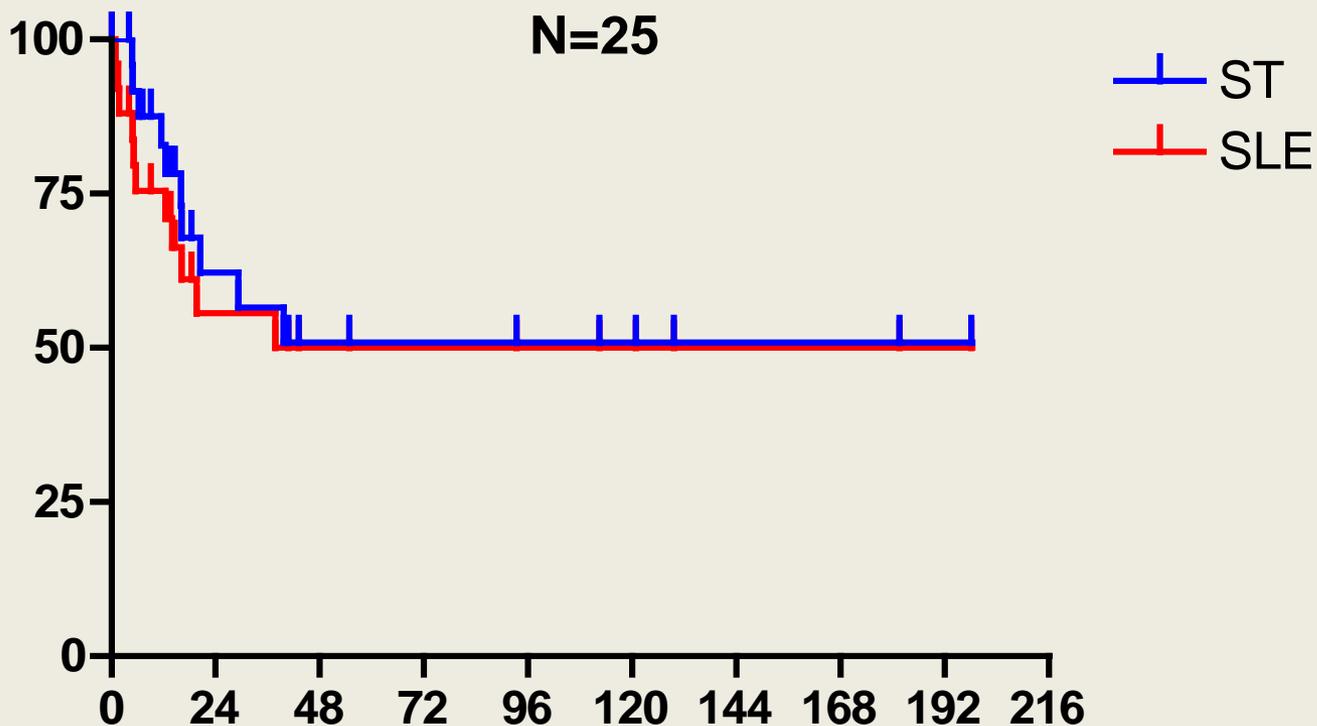
ST
SLE

3 años
55%
49%

5 años
52%
46%

LMA 1RC

N=25



MSD 6/15 vivos

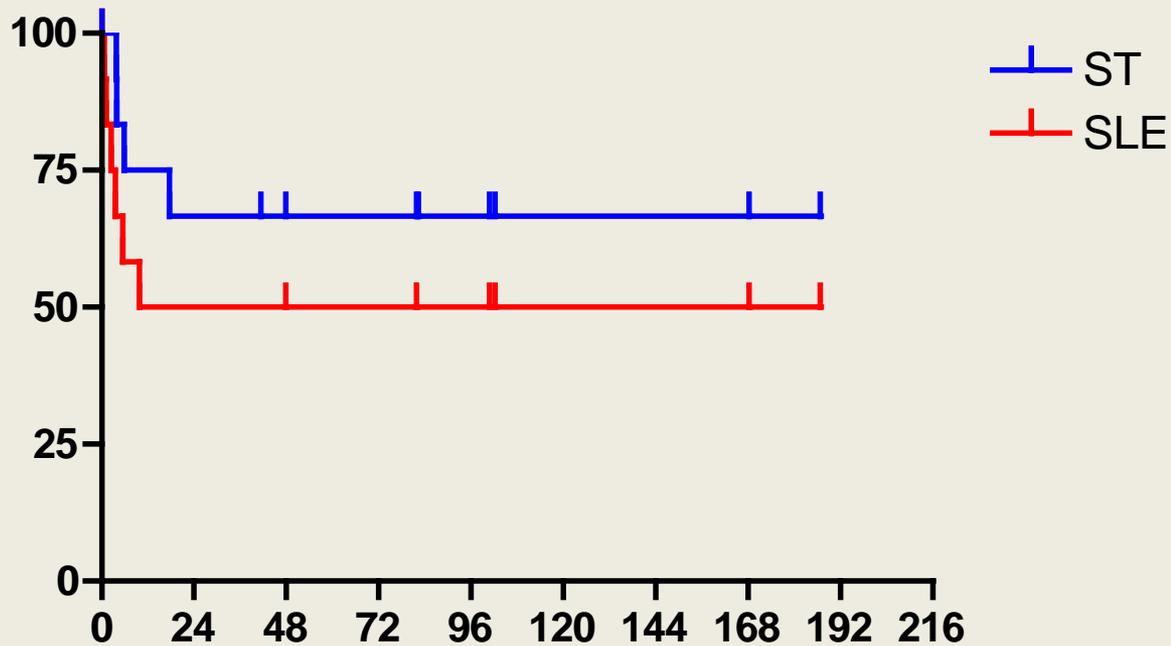
Haplo 0/3 vivos

SCU 6/7 vivos

	3 años	5 años
ST	57%	51%
SLE	56%	50%

LMA 2RC y >2RC

N=12



MSD 2/4 vivos

Haplo 6/6 vivos

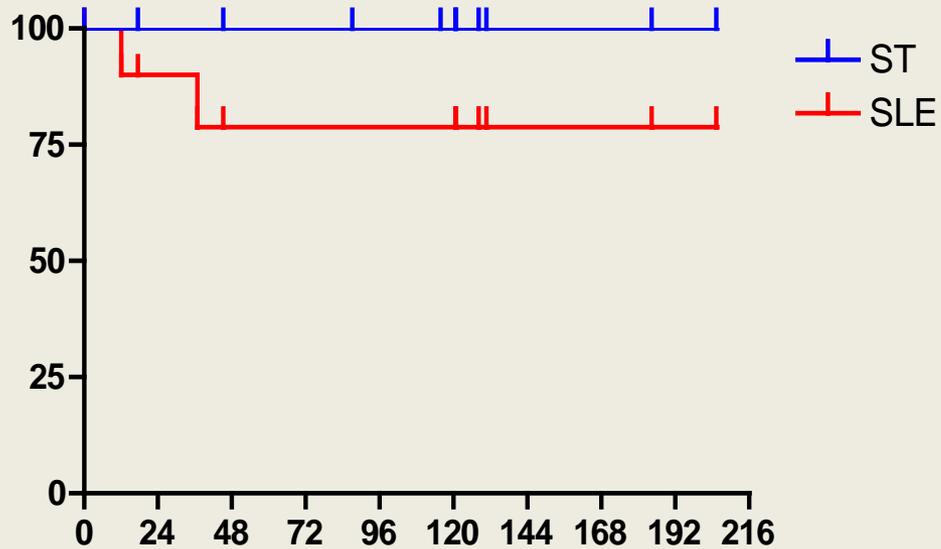
SCU 0/2 vivos

	3 años	5 años
ST	67%	67%
SLE	50%	50%

LMC

n=10

Mediana seguimiento 120 meses (17 a 205 meses)



	3 años	5 años
ST	100%	100%
SLE	90%	78%

EVENTOS:

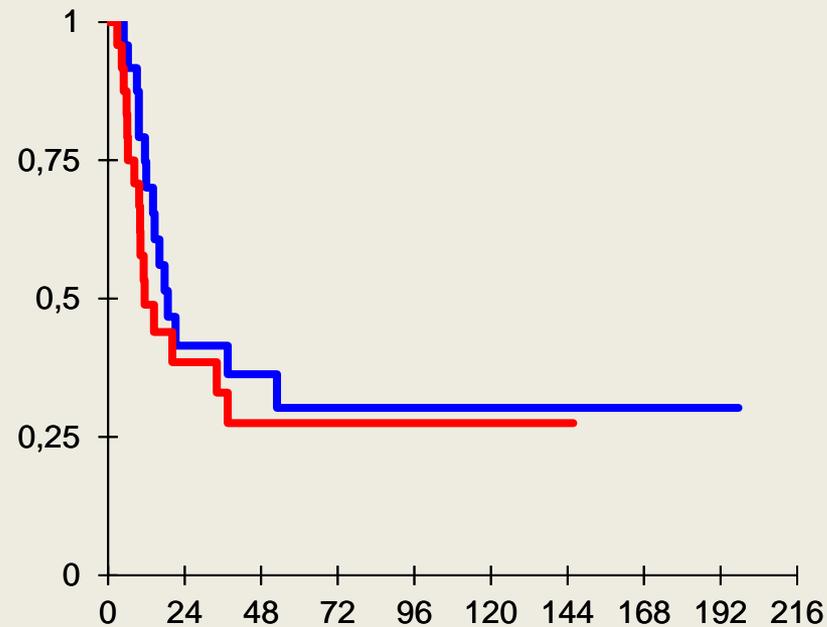
EICH

Paciente con Tx Pulmón

Neuroblastoma

n=24

Mediana seguimiento: 17 meses (10 a 197 meses)



ST
SLE

3 años

41%

33%

5 años

30%

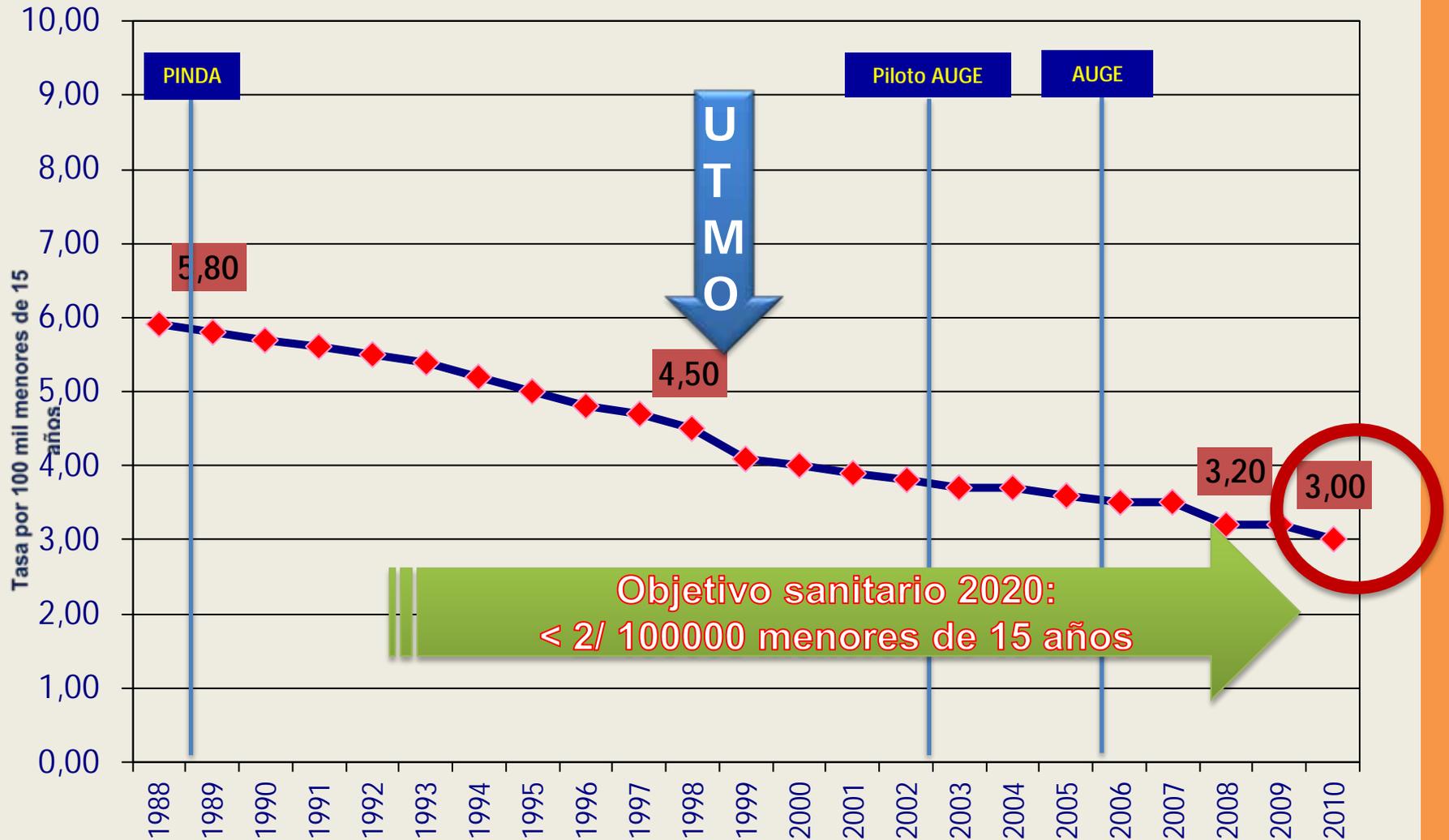
28%

RESULTADOS CANCER INFANTIL PINDA

% Sobrevida libre de eventos (SLE) a 5 años, 1988,1992,1998 y 2010

Protocolo integral de tratamiento	Protocolos cerrados(*)				Protocolos abiertos		
	Año inicio protocolo				Año inicio	N° total de niños	% SLE (**)
	N° total de niños	1988	1992	1996/98			
		%SLE	%SLE	% SLE			
Leucemia linfoblástica	1554	60	67	73	2002	739	78
Leucemia Mieloide	349	30	36	50	2006	105	55
Leucemia Mieloide Crónica	13	-	-	75	2005	15	100
Leucemia del lactante	14	-	-	50	2006	15	50
Linfoma de Hodgkin	282	99	100	99	2005	88	99
Linfoma Linfoblástico	95	52	67	86	2005	75	80
Linfoma de Burkitt	198	65	71	77	2005	115	80
Linfoma Anaplásico	30	20	33	75	2003	47	78
Retinoblastoma	147	77	91	91	2003	92	92
Tu Wilms	203	85	84	89	2005	158	89
Hepatoblastoma	35	--	--	70	2005	38	72
Recaída de tumores sólidos	53	--	--	50	2005	103	55
Recaída de LLA	220	--	16	28	2003	137	35
Recaída LMA					2004	40	35
Tu SNC Alto Grado	105	--	--	50	2006 (2000)	198	63
Tu SNC Bajo Grado	9	--	--	88	2006 (2000)	65	76
Tu SNC en < 3 años	32	--	--	53	2006 (2000)	39	53
Tu Germinal de SNC	9	--	--	75	2006 (2000)	22	70
Neuroblastoma	157	49	50	57	1997 (2007)	107	57
Sarcoma partes blandas	169	48	55	73	2005	74	75
Sarcoma no Rabdo	54	59	59	59	2005	30	62
Sarcoma Ewing/PNET	145	40	52	50	2005	68	60
Osteosarcoma	138	42	54	54	2005	45	78
Tu germinal extra SNC	131	86	96	96	2006	75	97
Histiocitosis	137	83	84	93	2002	85	93
TOTAL	4279			± 73		2575	±78

TASA DE MORTALIDAD POR CÁNCER INFANTIL PINDA, 1988 al 2010



PINDA/HLCM: 16 años del programa de trasplante

Entregando más que salud:



CFHI (Child Friendly Health Care Initiative)

Estándares Modelo de Atención de Salud Amigable



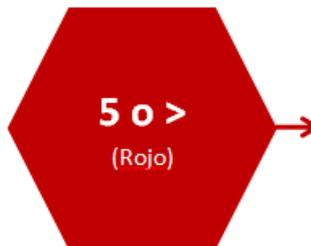
CFHI (Child Friendly Health Care Initiative)
Andrew Clarke



Hospital Amigable Dr. Luis Calvo
Mackenna



1990: Chile y otros 56/58 países suscriben y promulgan la
“Convención de los Derechos del niño”



La mejor atención,
oportuna y de calidad:
es un derecho

Atención integral basada en la persona más que en la enfermedad. El lenguaje que usan los niños es el juego, las imágenes, el sonido y el entorno:

**Escuela Intrahospitalaria con presencia en la Unidad
Educadora de Párvulos
Gimnasio dentro de la Unidad
Proyecto de Tablets
Terapias Complementarias**



Arteterapia



Musicoterapia



Risoterapia





Nuestros (usuarios): nuestros pacientes y familia



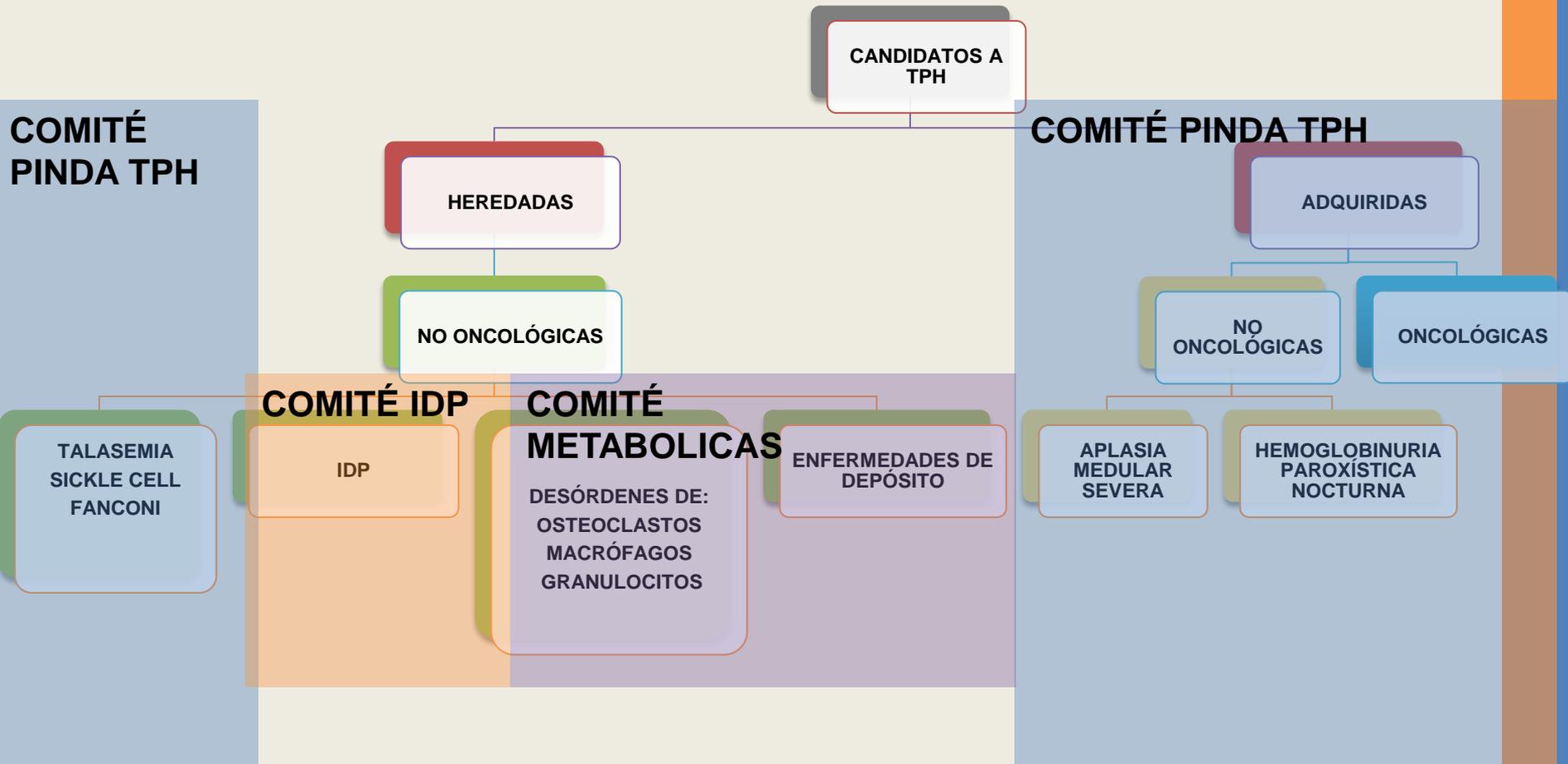
**Accreditación
del
programa**

- **Clínica**
- **Recolección de Progenitores**
- **Laboratorio de Procesamiento celular**

Calidad en el trasplante de médula ósea
(lenguaje internacional)



Clasificación pacientes comité PINDA subcomités para TPH



Corto plazo

PINDA/HLCM: 16 años del programa de trasplante

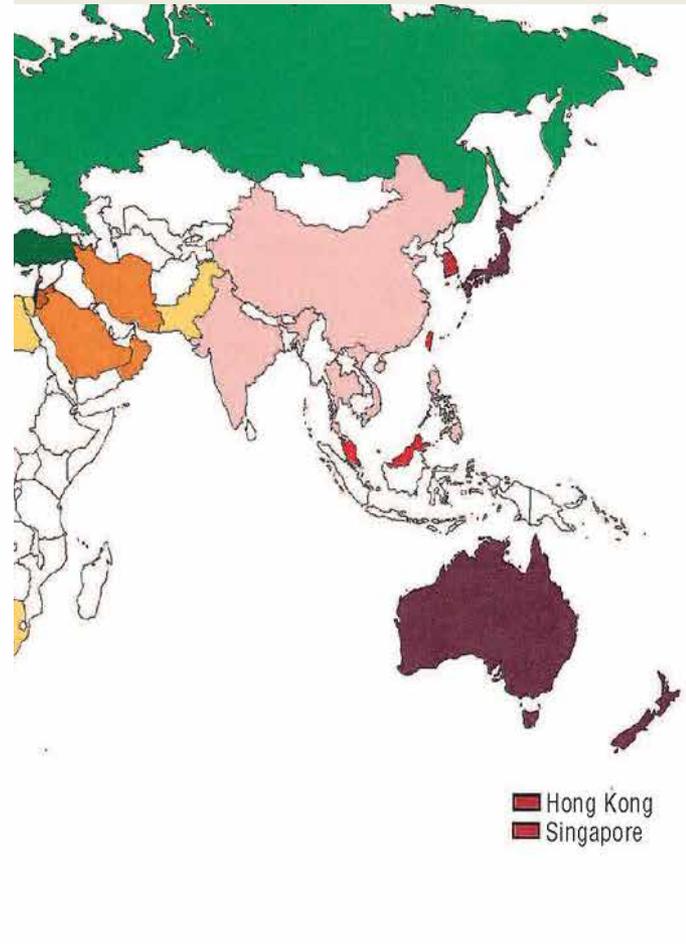
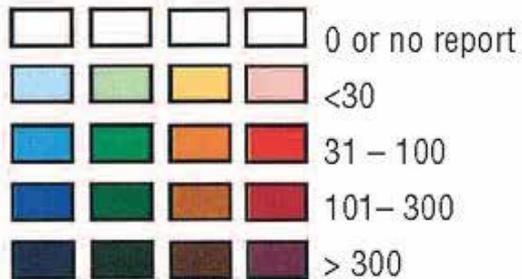
Registro de datos
Accreditación
Calidad

Dra. Julia Palma, TM Lucía Salas, EU Sara Sáez,

Reporte actividad 2006-2008

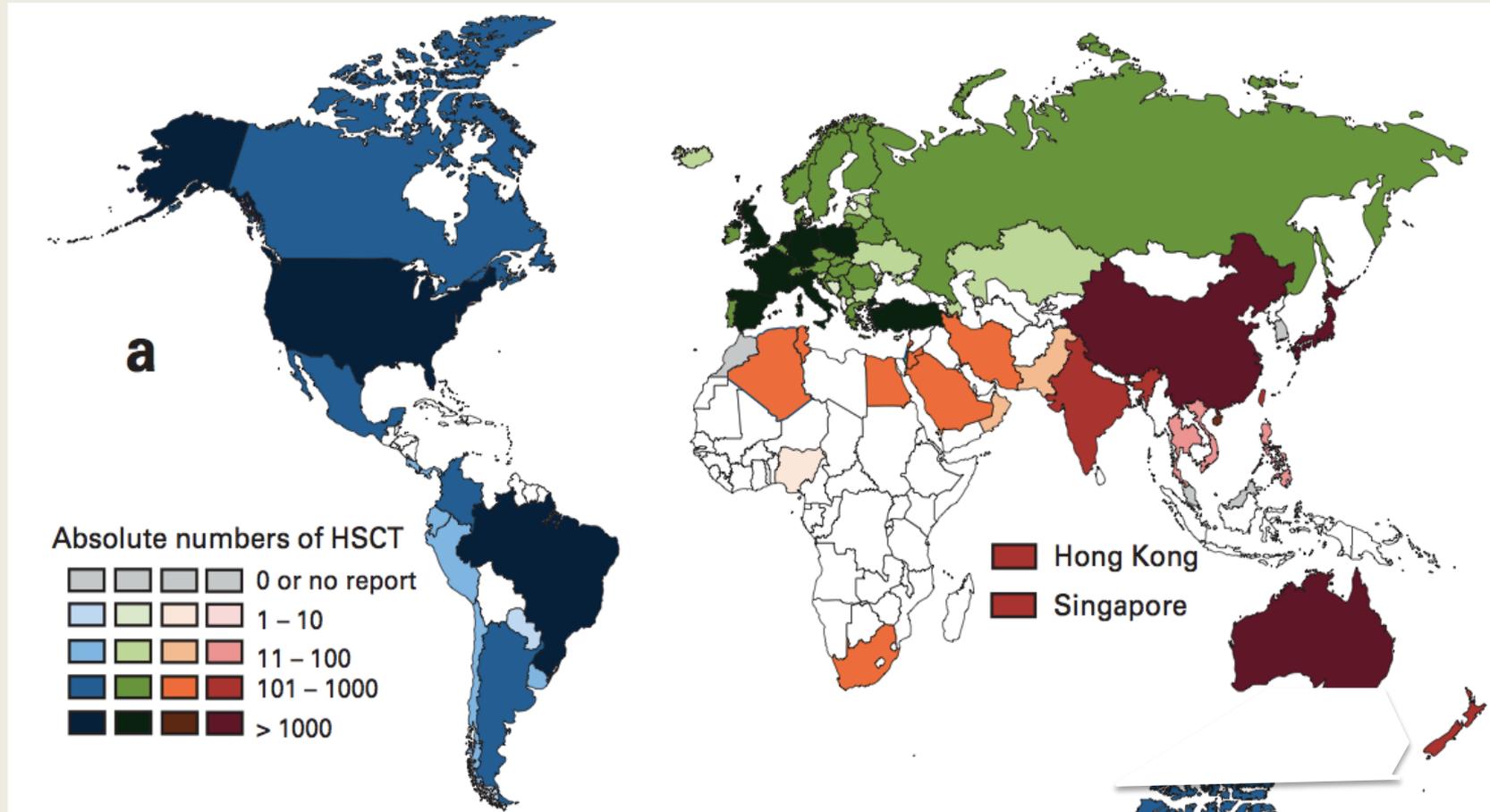


TR per 10 mil Pop.: All HSCT 2006-2008
(average N. HSCT over 3 year period)



Hong Kong
 Singapore

Reporte de actividad 2012



Acreditación para búsqueda de donante no emparentado:



Zentrales
Knochenmarkspender-
Register Deutschland



Trasplantes no emparentados de MO/SP



Objetivo actual:

**TRABAJAR CON DIGERA/MINSAL
PARA ACTIVAR**

REGISTRO DE DONANTES

BANCO PÚBLICO SCU

Largo plazo

DAR RESPUESTA A LAS NECESIDADES DE TODOS LOS PACIENTES DEL PAÍS



Agradecimientos

Nuestros pacientes y sus familias

Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna

Sistema público de atención de salud chileno: MINSAL, FONASA, DIGERA

Directiva PINDA, Red PINDA, Comité de TPH PINDA

Instituto de Salud Pública

Clínica Alemana de Santiago

IOP St. Jude Children's research Hospital(Global St. Jude)

National Cord Blood Program NY

I-BFM SG - The International BFM SG

Fundaciones: AMICAM, FUNDAR, Nuestros Hijos, Vivir+feliz

Voluntariados: Sagrada Familia, Damas de café, Dulzura para el alma, FORUM



Dra. Myriam Campbell
Dr. Jorge Lastra
Dr. Gastón K. Rivera
Dr. Pablo Rubinstein
Prof. Rupert Handgretinger
EU Andrew Clarke
Dr. Carlos Rodríguez G.