
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Rezultatele și riscurile pe termen lung ale tratamentelor oncologice la copii

Doctorand **Doina Paula Pruteanu**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Viorica Nagy**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Cancerile copilăriei: epidemiologie, clasificare	17
1.1. Epidemiologie	17
1.2. Clasificare	17
2. Factori de risc implicați în etiologia cancerelor pediatrice	19
1.1. Factori genetici	19
2.1.1. <i>Sindrom Down</i>	19
2.1.2. <i>Retinoblastomul</i>	21
2.1.3. <i>Sindrom Gorlin</i>	22
2.1.4. <i>Neurofibromatoza tip I</i>	23
2.2. Factori de mediu	24
2.3. Factori iatrogeni	25
2.4. Factori demografici	26
2.5. Factori intrinseci	26
3. Decese timpurii	27
4. Tratatamentul cancerelor pediatrice	29
4.1. Leucemia acută limfoblastică	29
4.2. Meduloblastomul	31
4.3. Nefroblastomul	32
4.3.1. Chirurgie	33
4.3.2. Radioterapie	33
4.3.3. Chimioterapie	33
5. Efecte adverse pe termen lung ale tratamentelor oncologice la copii	35
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	39
2. Metodologie generală	41
3. Studiul 1 – Decesele timpurii în patologia oncopediatrică	43

3.1. Introducere	43
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	43
3.3. Material și metodă	43
3.4. Rezultate	44
3.5. Discuții	54
3.6. Concluzii	56
4. Studiul 2 – Perioada de implementare a protocoalelor europene: rezultate și efecte adverse ale tratamentelor oncologice	57
4.1. Introducere	57
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	57
4.3. Material și metodă	58
4.4. Rezultate	59
4.5. Discuții	72
4.6. Concluzii	75
5. Studiul 3- Rezultatele la 20 de ani ale tratamentului tumorilor maligne	75
5.1. Introducere	77
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	77
5.3. Material și metodă	77
5.4. Rezultate	78
5.5. Discuții	94
5.6. Concluzii	96
6. Concluzii generale	97
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	99
REFERINȚE	101

Cuvinte cheie: cancer pediatrie, decese timpuri, supraviețuire globală, supraviețuire fără semne de boală, efecte adverse

INTRODUCERE

Patologia oncologică pediatrică reprezintă o patologie rară a copilului, dar cu un puternic impact asupra familiei și a întregii societăți.

Progresele majore înregistrate în ultima sută de ani în toate ramurile medicale implicate în diagnosticarea, tratamentul și monitorizarea micilor pacienți diagnosticați cu patologie oncologică au condus aproape la o inversare a balanței între decese și vindecări. Cu toate acestea, la ora actuală există o diferență importantă între rezultatele tratamentelor obținute în țările dezvoltate și rezultatele obținute în țările în curs de dezvoltare și cele subdezvoltate.

Datele din literatura de specialitate se bazează în cea mai mare măsură pe rezultatele obținute în țările dezvoltate în cadrul unor studii clinice multicentrice. Cu toate că diferența importantă între rezultatele tratamentelor obținute în țările dezvoltate și rezultatele obținute în țările în curs de dezvoltare și cele subdezvoltate este bine cunoscută, există puține lucrări publicate pe număr mare de pacienți în țările în curs de dezvoltare.

Pornind de la aceste date, considerăm că o analiză riguroasă și onestă a rezultatelor obținute într-un centru de referință dintr-o țară în curs de dezvoltare, va permite compararea acestora cu cele din literatura de specialitate, identificarea principalelor cauze în cazul existenței unor rezultate inferioare și a măsurilor necesare a fi implementate pentru diminuarea diferențelor.

În România sunt raportate anual în număr de aproximativ 400 de cazuri noi pe an, iar în cadrul secției de Oncopediatrie din cadrul Institutului Oncologic "Prof.Dr.Ion Chiricuță" sunt tratați aproximativ 80-100 de cazuri noi anual.

Astfel, ne-am propus analizarea pacienților cu vârsta sub 18 ani diagnosticați și tratați pentru patologie oncologică în cadrul Institutului Oncologic "Prof.Dr.Ion Chiricuță" Cluj-Napoca în perioada 1996-2008.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Ipoteza de lucru/obiective

Principalele obiective ale acestei lucrări au fost analizarea datelor de supraviețuire și identificarea unor posibili factori prognostici și predictivi negativi, care pot fi influențați în vederea îmbunătățirii rezultatelor; analizarea deceselor timpurii și identificarea unor posibili factori de risc ce pot fi influențați în vederea diminuării acestei categorii de decese; analizarea efectelor adverse și a riscului dezvoltării celui de-al doilea cancer; evaluarea perioadei de implementare a protocoale europene cu privire la rezultatele tratamentelor și a efectelor adverse.

Metodologie generală

Acest studiu retrospectiv, nerandomizat a inclus pacienți cu vârsta mai mică de 18 ani, diagnosticați și tratați cu neoplazii ale copilăriei în cadrul Institutului Oncologic "Prof.Dr.Ion Chiricuță" Cluj-Napoca în perioada 1996-2008.

Designul studiului a fost evaluat și aprobat de Comisia de Etică a Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca.

Din studiu au fost excluși pacienții cu vârsta mai mare de 18 ani, pacienții care au efectuat tratamentul primar în afara IOCN, pacienții a căror dosare au fost incomplete sau pierdute.

Dosarele pacienților incluși în studiu au fost examinate retrospectiv, iar datele demografice, clinice, diagnostice, terapeutice și de urmărire au fost înregistrate și analizate. Aceste date au fost utilizate pentru crearea unei baze de date. Pentru evaluarea datelor demografice, a caracteristicilor pacienților și a principalelor asocieri clinicopatologice a fost utilizată statistica descriptivă. Metoda Kaplan-Meier, testul longrank, testul Hi pătrat și testul student au fost utilizate pentru compararea rezultatelor și a curbelor de supraviețuire. Semnificația statistică a fost considerată la un $p < 0.05$.

Studiul 1- Decesele timpurii în patologia oncopediatică

Ipoteza de lucru/obiective

Acest studiu retrospectiv, nerandomizat, unicentric și-a propus analiza deceselor timpurii și a factorilor de risc asociați acestora.

Material și metodă

După excluderea pacienților care nu au îndeplinit criteriile de includere, au fost incluși în analiza finală 783 de pacienți. Am definit decesele timpurii (DT) ca supraviețuire de sub o lună de la data diagnosticului de cancer. Pacienții au fost împărțiți în grupe de vârstă, categorii diagnostice majore și perioade de tratament.

Rezultate

Au fost înregistrate decese timpurii (DT) la 20 de pacienți (2.55%), dintre care 16 au fost înregistrate la pacienți cu malignități hematologice și 4 la pacienți cu tumori solide. 19 DT au fost determinate de progresia bolii și unul de complicații ale tratamentului oncologic (chirurgie). Principalele cauze de deces au fost reprezentate de hemoragie masivă, leucostază, insuficiență de organ determinată de compresia sau invazia tumorală. Analiza statistică a fost efectuată pentru pacienții diagnosticați cu malignități hematologice. Deși limita de semnificație statistică nu a fost atinsă ($p=0.17$), pacienții diagnosticați cu leucemie tind să prezinte un risc crescut de DT. O proporție statistic semnificativă mai mare de pacienți cu indice de performanță 3 și 4 la diagnostic au decedat în prima lună de la diagnostic (24.1%) față de pacienții cu indice de performanță 0-2 la diagnostic (1%). Nu s-a evidențiat o diferență statistic semnificativă în ceea ce privește DT în funcție de sexul pacienților ($p=0,85$), vârsta la diagnostic sau între cele 3 perioade de diagnostic ($p=0.7$).

Concluzii

Pacienții cu boli hematologice maligne, în special leucemii prezintă un risc crescut de decese timpurii. Indicele de performanță la diagnostic este un factor de risc important asociat cu decesele timpurii la pacienții cu malignități hematologice.

Studiul 2- Perioada de implementare a protocoalelor europene: rezultate și efecte adverse ale tratamentelor oncologice

Ipoteza de lucru/obiective

Îmbunătățirea metodelor de diagnostic și tratament în cancerele copilăriei a determinat o creștere semnificativă a supraviețuirii în ultimele decenii. Cu toate acestea, există la acest moment o diferență semnificativă în ceea ce privește supraviețuirea între țările dezvoltate și țările în curs de dezvoltare și cele subdezvoltate.

Scopul acestui studiu a fost evaluarea rezultatelor tratamentului oncologic aplicat copiilor în perioada 1996-1999 în Institutul Oncologic "Prof.Dr.Ion Chiricuță" Cluj-Napoca. Obiectivele principale au fost evaluarea supraviețuirii globale și a intervalului liber de boală. Obiectivele secundare au fost evaluarea toxicităților acute, a incidenței celui de-al doilea cancer, a intervalului dintre debutul simptomelor și primul consult medical și a timpului dintre primul consult și stabilirea diagnosticului de malignitate. Această perioadă specifică a fost aleasă datorită faptului că în anul 1996 secția a început utilizarea protocoalelor europene în tratamentul pacienților, astfel încât această perioadă reprezintă perioada de implementare și învățare a noilor protocoale.

Material și Metodă

În analiza finală au fost incluși 202 pacienți cu vârsta sub 18 ani tratați pentru tumori maligne. Din dosarele pacienților au fost extrase date cu privire la diagnostic, tratament, toxicități acute, răspunsul la tratament, recidive, al doilea cancer.

Rezultate

Din cei 202 pacienți incluși în studiu, 118 (58.4%) au fost diagnosticați cu tumori solide și 84 (41.6%) au fost diagnosticați cu boli hematologice maligne. La încheierea tratamentului primar, 146 pacienți (72.3%) au prezentat răspuns complet la tratament, 14 pacienți (6.9%) răspuns parțial, 6 pacienți (3%) au prezentat boală stabilă și 36 de pacienți (17.8%) au prezentat boală în evoluție. Cele mai frecvente efecte adverse acute la chimioterapie au fost reprezentate de efecte adverse hematologice. Urmărirea mediană a pacienților din studiu a fost de 245.9 luni (20.5 ani). Supraviețuirea globală la 20 de ani a fost de 58% (IC: 51-64%), iar supraviețuirea fără semne de boală a fost de 53% (IC: 46-60%). Cea de-a doua neoplazie a fost diagnosticată la 3 pacienți (1.48%). SG și SFB au fost analizate pentru principalele patologii tratate. Cele mai bune rezultate au fost obținute în cazul pacienților diagnosticați cu carcinom tiroidian (SG – 100%, SFB – 80%), iar cele mai modeste în cazul pacienților diagnosticați cu leucemie acută limfoblastică SG și SFB de 38%.

Concluzii

Rezultatele obținute sunt în concordanță cu cele obținute de alte țări din Europa de est, însă sub nivelul celor obținute în aceeași perioadă în țările dezvoltate.

Studiul 3- Rezultatele la 20 de ani ale tratamentului tumorilor maligne la copii

Ipoteza de lucru/obiective

În cadrul acestui studiu ne-am propus evaluarea supraviețuirii globale și a supraviețuirii fără semne de boală la pacienții tratați în cadrul secției de oncologie pediatrică din cadrul IOCN în perioada 1996-2008. De asemenea ne-am propus identificarea factorilor care influențează supraviețuirea pacienților pe parcursul acestei perioade.

Material și metodă

Din cei 1389 de pacienți potențiali eligibili, au fost incluși în analiza finală 783 pacienți. Pacienții au fost împărțiți în grupe de vârstă, categorii diagnostice majore și perioade de tratament.

Rezultate

În cadrul grupului studiat au fost înregistrate 58 de cazuri de abandon de tratament (7.4%), definit conform SIOP PODC (International Society of Paediatric Oncology in Developing Countries). Pacienții au fost tratați conform protocoalelor internaționale în vigoare la data debutului tratamentului. Dintre pacienții diagnosticați cu tumori solide, 53.28% (275 de pacienți) s-au prezentat în stadii avansate ale bolii (stadiul III și IV). Principalele reacții adverse de grad 3 și 4 au fost cele hematologice. Urmărirea mediană a pacienților din studiu a fost de 245.9 luni (20.5 ani) cu un interval între 2 și 273.7 luni. Supraviețuirea globală la 20 de ani a fost de 57% (IC: 52-62%), iar SFB a fost de 49.4% (IC: 44.4-51.4%) . SG a fost analizată pentru principalele patologii tratate. Rezultatele cele mai bune au fost obținute în cazul pacienților

diagnosticați cu limfom Hodgkin cu o SG de 86.4% la 20 de ani. Analiza statistică nu a demonstrat o diferență statistic semnificativă în ceea ce privește SG în cele 3 perioade diagnostice. Am analizat IP la internare, stadiul bolii și procentul de abandon al tratamentului în cele 3 perioade diagnostice. Proporția de pacienți cu IP 3-4 și distribuția în funcție de stadiul bolii s-au menținut constante în cele trei perioade diagnostice, în schimb s-a evidențiat o creștere semnificativă statistic a abandonului tratamentului după anul 1999 ($p=0.001$). Din întreg lotul studiat, 10 pacienți (1.28%) au dezvoltat a doua neoplazie.

Concluzii

Statusul de performanță precară la diagnostic, stadiul avansat al bolii și abandonul tratamentului influențează negativ rezultatele tratamentului și implicit șansele de vindecare. Aproape jumătate din lotul studiat s-a prezentat la prima internare cu IP mai mare sau egal cu 2. SG la 20 de ani a întreg lotului studiat a fost de 57%.

Concluzii generale

Institutul Oncologic "Prof.Dr.Ion Chiricuță" din Cluj-Napoca reprezintă un centru de referință pentru patologia oncopediatică în România. SG la 20 de ani a pacienților tratați în cadrul secției în perioada 1996-2008 a fost de 57%, iar supraviețuirea fără semne de boală a fost de 49.4%.

În perioada analizată majoritatea pacienților au fost tratați pentru tumori solide, urmate apoi de boli hematologice maligne și tumori ale SNC.

Peste jumătate dintre pacienții cu tumori solide au fost diagnosticați în stadii avansate ale bolii, iar aproape jumătate din pacienții din întreg lotul studiat s-a prezentat la prima internare cu IP mai mare sau egal cu 2.

Rata de abandon/refuz al tratamentului a fost de 7.4% în lotul studiat.

Analiza pe perioade de diagnostic nu a relevat o modificare semnificativă statistic a SG, astfel încât am decis analizarea unor posibili factori determinanți: nu s-au evidențiat diferențe statistic semnificative în ceea ce privește statusul de performanță și stadiul bolii în cele trei perioade de diagnostic analizate (1996-1999; 2000-2003; 2004-2008), în schimb s-a înregistrat un număr semnificativ mai mare de pacienți care au refuzat sau abandonat tratamentul după anul 1999.

A doua neoplazie a fost diagnosticată la 10 pacienți, reprezentând 1.28% din lotul studiat.

Perioada de implementare a protocoalelor internaționale (1996-1999) a fost analizată separat. Toți pacienții tratați în această perioadă au beneficiat de tratament conform protocoalelor europene în vigoare la acel moment, însă perioada a fost marcată de lipsa pentru perioade îndelungate a unor citostatice esențiale precum doxorubicina, vinblastinul, dacarbazina, vincristinul și calciu leucovorin. În grupul analizat SG la 20 de ani a fost de 58%.

Decesele timpurii au reprezentat 4,4% din totalul deceselor din perioada analizată. Pacienții cu boli hematologice maligne, în special leucemii prezintă un risc crescut de DT. Principalul factor de risc pentru decesul timpuriu la pacienții cu hemopatii maligne evidențiat în cadrul acestui studiu a fost indicele de performanță la diagnostic.

Deși au fost înregistrat toxicități hematologice importante, nu s-au înregistrat decese legate de administrarea chimioterapiei.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Având în vedere lipsa datelor din literatura de specialitate despre rezultatele tratamentelor oncologice la copii în România după anul 1990, am considerat oportună analizarea perioadei 1996-2008. Din cunoștințele noastre, acesta este primul studiu efectuat în țara noastră pe un număr mare de pacienți, într-un centru de specialitate ce analizează rezultatele pe termen lung și efectele adverse ale tratamentelor oncologice la copii. Din acest motiv considerăm că rezultatele studiilor efectuate și publicate, reprezintă un progres major pentru oncologia pediatrică din țara noastră și cel mai important, un punct de reper pentru studii următoare.

În urma analizei efectuate consideram că trebuie luate toate măsurile necesare pentru îmbunătățirea accesului prompt la servicii medicale, astfel încât numărul pacienților, care sunt diagnosticați în stadiu avansat al bolii și cu status de performanță precar, să fie mai scăzut. Acest deziderat poate fi obținut prin educarea populației, creșterea indicelui de suspiciune a medicilor de familie pentru cancerul copilului și facilitarea adresabilității la centre specializate pentru diagnostic și tratament în caz de suspiciune.

SUMMARY OF THE PhD THESIS

Long term results and risk of oncologic treatments in children

PhD Student **Doina Paula Pruteanu**

PhD Scientific Coordinator Prof.dr. **Viorica Nagy**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Childhood cancer: epidemiology, classification	17
1.3. Epidemiology	17
1.4. Classification	17
2. Risk factors involved in the etiology of childhood cancer	19
1.2. Genetic factors	19
2.1.1 <i>Down syndrome</i>	19
2.1.2 <i>Retinoblastoma</i>	21
2.1.3 <i>Gorlin syndrome</i>	22
2.1.4 <i>Type I Neurofibromatosis</i>	23
2.2. Environmental factors	24
2.3. Iatrogenic factors	25
2.4. Demographic factors	26
2.5. Intrinsic factors	26
3. Early deaths	27
4 Treatment of childhood cancer	29
4.1. Acute lymphoblastic leukemia	29
4.2. Medulloblastoma	31
4.3. Nephroblastoma	32
4.3.1. Surgery	33
4.3.2. Radiotherapy	33
4.3.3. Chemotherapy	33
5. Long term adverse events of oncologic treatments in children	35
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Working hypothesis/objectives	39
2. General methodology	41
3. Study 1 – Early deaths in childhood cancer	43
3.1. Introduction	43
3.2. Working hypothesis/objectives	43

3.3. Methods	43
3.4. Results	44
3.5. Discussion	54
3.6. Conclusion	56
4. Study 2 – Implementation period of European protocols: results and adverse events of oncologic treatments	57
4.1. Introduction	57
4.2. Working hypothesis/objectives	57
4.3. Methods	58
4.4. Results	59
4.5. Discussion	72
4.6. Conclusion	75
5. Study 3- Results at 20 years of treatment for malignant tumors	75
5.1. Introduction	77
5.2. Working hypothesis/objectives	77
5.3. Methods	77
5.4. Results	78
5.5. Discussion	94
5.6. Conclusion	96
6. General conclusion	97
7. Originality and innovative contribution of the thesis	99
REFERENCES	101

Key words: Childhood cancer, early deaths, overall survival, disease free survival, side effects

INTRODUCTION

Childhood cancer represents a rare pathology, but with a great impact on family and society.

Major advances registered in the last hundred years in all medical areas involved in diagnosis, treatment and follow-up of children with malignant tumors determined almost a reversal of balance between death and cures. However, there is still a significant difference between results obtained in developed countries compared to those obtained in developing and underdeveloped countries.

Data available in the literature is mainly based on results obtained in developed countries within multicentric clinical studies. Although the important difference between results obtained in developed countries and those obtained in underdeveloped and developing countries is well known, there are only a few studies conducted and published on a high number of patients in developing countries.

Taking this into account, we consider that a rigorous and honest analysis of results obtained in a reference center in a developing country will allow comparing data with those from literature, identifying main causes for inferior results, if these are present, and identifying necessary measures that can be implemented to diminish these differences.

Four hundred new cases of childhood cancer are reported annually in Romania, and 80-100 new cases are treated in the Institute of Oncology "Prof. Dr. Ion Chiricuta".

Thus, we proposed analyzing patients under the age of 18 years diagnosed and treated for childhood cancer in the Institute of Oncology "Prof. Dr. Ion Chiricuta" between 1996 and 2008.

PERSONAL CONTRIBUTION

Working hypothesis/objectives

Main objectives of this thesis were evaluation of survival data and identifying possible negative prognostic and predictive factors, that can be influenced for improving results; analysis of early deaths and identifying possible risk factors that may be influenced to diminish this category of deaths; analysis of adverse events and of the risk of developing a second malignancy; evaluation of the implantation period of European protocols with regard to treatment results and adverse events.

General methodology

This retrospective, non-randomized study included patients younger than 18 years diagnosed and treated for childhood cancer in the Institute of Oncology "Prof. Dr. Ion Chiricuta" (IOCN) between 1996-2008.

The design of the study was evaluated and approved by the Ethics Committee of the "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca.

Patients older than 18 years, those who received primary treatment outside IOCN and those with incomplete or lost files were excluded from this study.

Patients' medical files were retrospectively reviewed and demographic, clinical, diagnostic, treatment and follow-up related data were recorded and analyzed. This data was used to create a database. For the evaluation of demographic data, patients' characteristics and most frequent clinicopathological characteristics descriptive statistics was used. The Kaplan-Meier method, longrank test, Hi square test, and the student test were used to compare results and survival curves. Statistical significance was considered at a $p < 0.05$.

Study 1- Early deaths in childhood cancer

Working hypothesis/objectives

This non-randomized retrospective single center study aimed to analyze early deaths and possible associated risk factors.

Method

After exclusion of patients that didn't meet the inclusion criteria, 783 patients were included in the final analysis. We defined early deaths (ED) as survival less than one month after diagnosis. Patients were divided into age groups, major diagnostic categories and treatment periods.

Results

Early deaths were recorded in 20 patients (2.55%), sixteen in patients diagnosed with hematologic malignancies and 4 in patients with solid tumors. Nineteen ED were due to disease progression and one due to oncologic treatment related complications (surgery). Major causes of death were represented by massive bleeding, leucostasis and organ failure due to organ compression or invasion by the tumor. Statistical analysis was performed for patients diagnosed with hematologic malignancies. Although statistical significance was not reached ($p=0.17$), patients diagnosed with leukemia tend to have an increased risk for ED. A statistically significant greater proportion of patients with performance status of 3 and 4 at diagnosis died within one month from diagnosis (24.1%) than those with performance status of 0-2 at diagnosis (1%). No statistically significant difference was found regarding ED depending on patients sex ($p=0.85$), age at diagnosis and between the three diagnostic periods ($p=0.7$).

Conclusion

Patients diagnosed with malignant hematologic disease, especially leukemias have a greater risk for early death. Performance status at diagnosis is an important risk factor for ED in patients with hematologic malignancies.

Studiul 2- Implementarea perioadei de aplicare a protocolurilor europene: rezultate și evenimente adverse ale tratamentelor oncologice

Ipoteza/obiectivele de lucru

Îmbunătățirea metodelor de diagnostic și tratament utilizate în cancerul copilăresc a determinat o îmbunătățire semnificativă în supraviețuire în ultimele decenii. Cu toate acestea, există o diferență semnificativă privind supraviețuirea între țările dezvoltate și țările subdezvoltate și în dezvoltare.

Obiectivul principal al acestei studii a fost să evalueze rezultatele tratamentelor oncologice aplicate copiilor între 1996-1999 în Institutul de Oncologie "Prof. Dr. Ion Chiricuta". Obiectivele secundare au fost să evalueze toxicitățile acute, incidența de malignanțe secundare, intervalul dintre debutul simptomelor și primul consult medical și intervalul dintre primul consult medical și momentul diagnosticului. Acest specific perioadă a fost aleasă deoarece 1996 a fost anul în care protocolurile europene au început să fie utilizate pentru tratamentul pacienților, astfel încât această perioadă reprezintă perioada de implementare și învățare a noilor protocoale.

Metoda

În analiza finală au fost incluși 202 pacienți mai tineri de 18 ani tratați pentru tumori maligne. Datele referitoare la diagnostic, toxicitățile acute ale tratamentului, răspunsul la tratament, recidiva și cancerul secundar au fost extrase din fișele pacienților.

Results

From the 202 patients included in this study, 118 (58.4%) were diagnosed with solid tumors and 84 patients (41.6%) were diagnosed with hematologic malignancies. At the end of primary treatment, 146 patients (72.3%) had complete response, 14 patients (6.9%) had partial response, 6 patients (3%) had stable disease and 36 patients (17.8%) had progressive disease. Most frequent adverse events after chemotherapy were hematological adverse events. Median follow-up for patients included in the study was 245.9 months (20.5 years). Overall survival (OS) at 20 years was 58% (CI: 51-64%) and disease-free survival (DFS) was 53% (CI: 46-60%). A second cancer was diagnosed in 3 patients (1.48%). OS and DFS was analyzed for the main diagnostic categories treated. Best results were obtained in patients diagnosed with thyroid cancer (OS – 100%, DFS – 80%) and the most modest in patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia, OS and DFS of 38%.

Conclusion

Results obtained are similar to those reported in other Eastern Europe countries, but below of the results reported in developed countries.

Studiul 3- Results at 20 years of treatment for malignant tumors

Working hypothesis/objectives

In this study, we proposed to evaluate overall survival and disease-free survival in patients treated in the pediatric oncology department of IOCN between 1996 and 2008. Also, we proposed to identify factor that may influence patients' survival in this period.

Methods

From the 1389 patients potentially eligible, we included 783 patients in the final analysis. Patients were divided into groups according to age, major diagnostic categories and treatment periods.

Results

Fifty-eight cases of treatment abandonment (7.4%), defined according to SIOP PODC (International Society of Pediatric Oncology in Developing Countries) were registered in the study group. Patients were treated according to international protocols available at the beginning of treatment. 53.28% (275 patients) of patients diagnosed with solid tumors, were diagnosed in advanced stages of the diseases (stage III and IV). Main adverse events of grades 3 and 4 were hematological. Median follow-up for patients in this study was 245.9 months (20.5 years) with an interval between 2 and 273.7 months. Overall survival at 20 years was 57% (CI: 52-62%) and DFS was 49.4% (CI: 44.4-51.4%). OS was analyzed for the main diagnostic categories. The best results were obtained in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma with an OS of

86.4% at 20 years. Statistical analysis showed no statistically significant difference regarding OS in the 3 diagnostic periods. We analyzed performance status at admission, disease stage and treatment abandonment in the 3 diagnostic periods. Percentage of patients with performance status of 3-4 and distribution according to disease stage remained constant in the 3 diagnostic periods, but we found a statistically significant increase in treatment abandonment after 1999 (p=0.001). Ten patients (1.28%) from the study group were diagnosed with a second malignancies.

Conclusion

Precarious performance status at diagnosis, advances stage of disease and treatment abandonment have a negative impact on treatment results and on chances of cure. Almost half of the study group had a performance status equal or greater than 2 at first admission. OS at 20 years for the entire group was 57%.

General conclusion

The Institute of Oncology "Prof.Dr.Ion Chiricuta" from Cluj-Napoca represents a reference center for childhood cancer in Romania. OS for patients treated in the paediatric department between 1996 and 2008 was 57% and DFS was 49.4%.

In the analyzed period, the majority of patients was treated for solid tumors, followed by hematological malignancies and central nervous system tumors.

More than half of patients with solid tumors were diagnosed in advanced stages of disease and almost half of patients had a performance status equal or greater than 2 at first admission.

Abandonment/refusal of treatment was 7.4% in the study group.

The analysis of diagnostic periods showed no statistically significant change regarding OS, so we decided to analyze possible determining factors: no statistically significant differences regarding performance status and disease stage were identified in the 3 diagnostic periods (1996-1999; 2000-2003;2004-2008), but we identified a significant higher number of patients who refused or abandoned treatment after the year 1999.

A second malignancy was diagnosed in 10 patients (1.28%) from the study group.

The implementation period of international protocols (1996-1999) was analyzed separately. All patients treated in this period benefited of treatment according to European protocols available at that point in time., however this period was mark by shortage of essential cytotoxic agents like doxorubicin, vinblastine, dacarbazine, vincristine and leucovorin for long periods of time. OS at 20 years for the study group was 58%.

Early deaths represented 4.4% of all deaths recorded in the analyzed period. Main risk factor for early deaths shown in this study was performance status at diagnosis. Also, patients with hematologic malignancies, especially leukemias have an increased risk for early death.

Although important hematological toxicities were recorded, no death related to chemotherapy administration were recorded.

Originality and innovative contributions of the thesis

Considering the lack of literature data regarding results of treatment for childhood cancer in Romania after 1990, we considered that an analysis of the period 1996-2008 would have benefits. To our knowledge, this is the first study in Romania performed on a great number of patients in a specialized center that analysis long term results and adverse events of oncologic treatment in children. Thus, we consider that the results of our performed and published studies represent a major progress for pediatric oncology in our country and most importantly will represent a milestone for further studies.

After this analysis we consider that all necessary measures should be taken to improve prompt access to medical services, to decrease the number of patients who are diagnosed in advanced stages of the disease and precarious performance status. This can be obtained by population education, increasing the suspicion of family doctors for cancer in children and facilitating accessibility in specialized centers for diagnosis and treatment in case of suspicion for a childhood cancer.