



# **Teràpies de suport vital en pacients amb neoplàsia hematològica**

## **Factors pronòstics**

**Dra. Pilar Marcos**  
**Servei de Medicina Intensiva**  
**Hospital Germans Trias i Pujol**

**Barcelona, 27 Gener 2010**



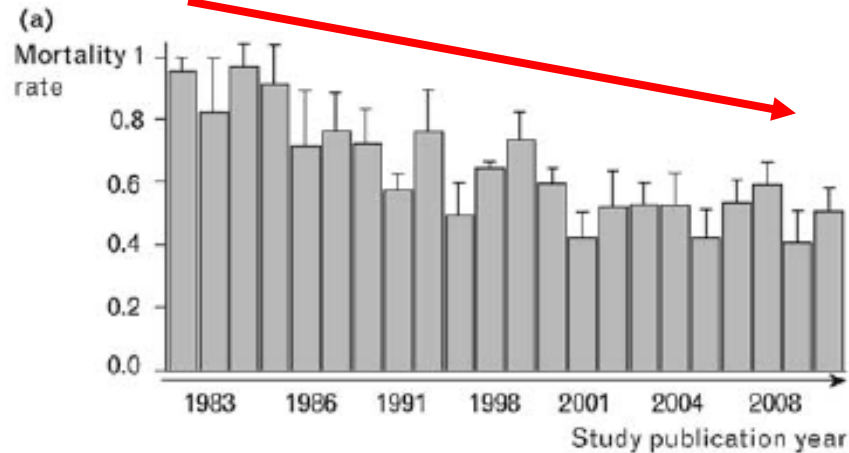
# Introducció

---

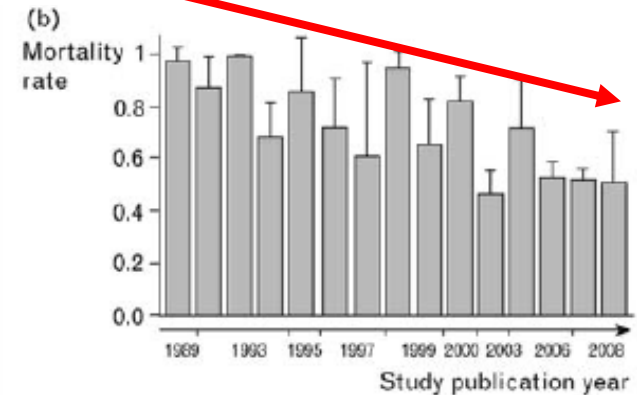
# Introducció

- La neoplàsia és la 2<sup>ona</sup> causa de mortalitat en nostra societat
- En pacients pediàtrics la neoplàsia més freqüent és hematològica
- En adults: Mama/Pulmó > Pròstata > Colon > Hematològics (LC)
  
- Elevada mortalitat pacient hematològic en UCI (40-90%):
  - ✓ Neutropènia
  - ✓ Immunodeficiència cel.lular
  - ✓ Immunodeficiència humoral (LLC, MM)
  - ✓ Trastorns autoimmunes
  - ✓ Infecció VIH
  - ✓ Transplantament de progenitors hematopoiètics (THP)
  - ✓ Disrupcions de barreres fisiològiques (catèters, mucositis, ...)

# Introducció



Unadjusted **hospital** mortality rates



Unadjusted **ICU** mortality rates

*Darmon & Azoulay Curr Opin Oncol 2009*

QT

- ✓ Nous agents antitumorals
- ✓ Avanços en mesures suport (CSF-G, antifúngics)

Milloria Suport UCI

- ✓ Ttm Xoc
- ✓ Ttm SDRA (decúbit pron)
- ✓ TCRR

# Introducció

Tractament adaptat a cada situació (Tailored Therapy)

- ✓ **Pacient:** Edad, comorbiditat
- ✓ **Malaltia:** citogenètica, estadiatge, ...
- ✓ **Tractament:** Efectes 2<sup>aris</sup> a curt i llarg termini

Toxicitat



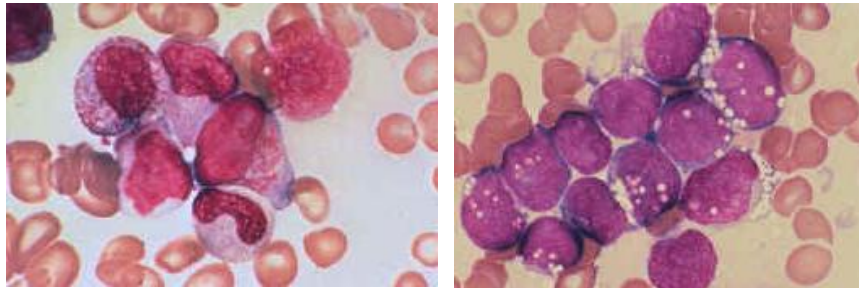
Efectivitat  
terapèutica



# Factors pronòstics

---

## Hemopatia de base



# Tipus d'hemopaties

## 1.- LEUCEMIAS

- A) LMC
- B) LLC
- C) LLA
- D) LMA
- E) LM

## 2.- SD MIELODISPLÀSICS

## 3.- MIELOMA MÚLTIPLE

## 4.- LIMFOMES (Classificació REAL-WHO)

### A) LIMFOMA NO HODGKIN

#### 1) Neoplàsies cèl.lules B

Precursors: Leucèmia de limfoblasts B

Cèl.lules perifèriques:

- Limfoma linfocític de cèl.lules petites
- Leucèmia de cèl.lules prelinfocítiques
- Limfoma limfoplasmocític
- Limfoma cèl.lules del mant
- Limfoma folicular
- Limfoma de cèl. B associat a tx limfoide de mucosa
- Limfoma ganglionar de zona marginal cèl. B
- Limfoma cèl. B esplènic de zona marginal
- Leucèmia de tricoleucòcits
- Limfoma difús de cèl. B grans
- **Limfoma de Burkitt**
- Plasmocitoma
- Limfoma de cèl. plasmàtiques

#### 2) Neoplàsies cèl.lules T

Precursors: Leucèmia de limfoblasts T

Cèl.lules perifèriques i NK:

- Limfoma de cèl. prolinfocítica
- Leucèmia limfocítica de cèl. gran granulars
- M. limfoproliferativa indolent de cèl. NK
- Leucèmia agressiva de cèl. NK
- Limfoma de cèl. NK/T nasal i altres extraganglionars
- Sd Sézay
- Limfoma angioimmunoblàstic de cèl. T
- Limfoma no específic perifèric de cèl. T
- Limfoma de cèl. T del adult (HTLV+)
- Limfoma anaplàsic de cèl. gran (LACG)
- M limfoproliferativa primària cutània de cèl. TC D30+
- Limfoma de cèl. T tipus paniculitis subcutània
- Limfoma de cèl. T tipus enteropatia
- Limfoma hepatoesplènic de cèl. T gamma/delta

### B) LIMFOMA DE HODGKIN

#### 1) De predomini nodular

- Nodular
- Difús

#### 2) Clàssic

- Esclerosi nodular
- Cel.lularitat mixta
- Clàssic ric en limfòcits
- Deplecció limfocitària

# Pronòstic segons hemopatia

FREQÜÈNCIA



LLC  
LNH > LH  
MM  
LMA > LLA

SUPERVIVÈNCIA

**Leucèmies cròniques > Leucèmies agudes**  
LLC (8-12 anys) > LMC (4-6 anys)

**LH > LNH**

Remissió complerta amb QT ± THP: **LH** 70-90%    **LNH** 44-87%  
Supervivència als 5 anys:  
**LH** baix grau 87%    **LNH** baix grau 73%  
**LH** alt grau 44%    **LNH** alt grau 23%

**Mieloma Múltiple**

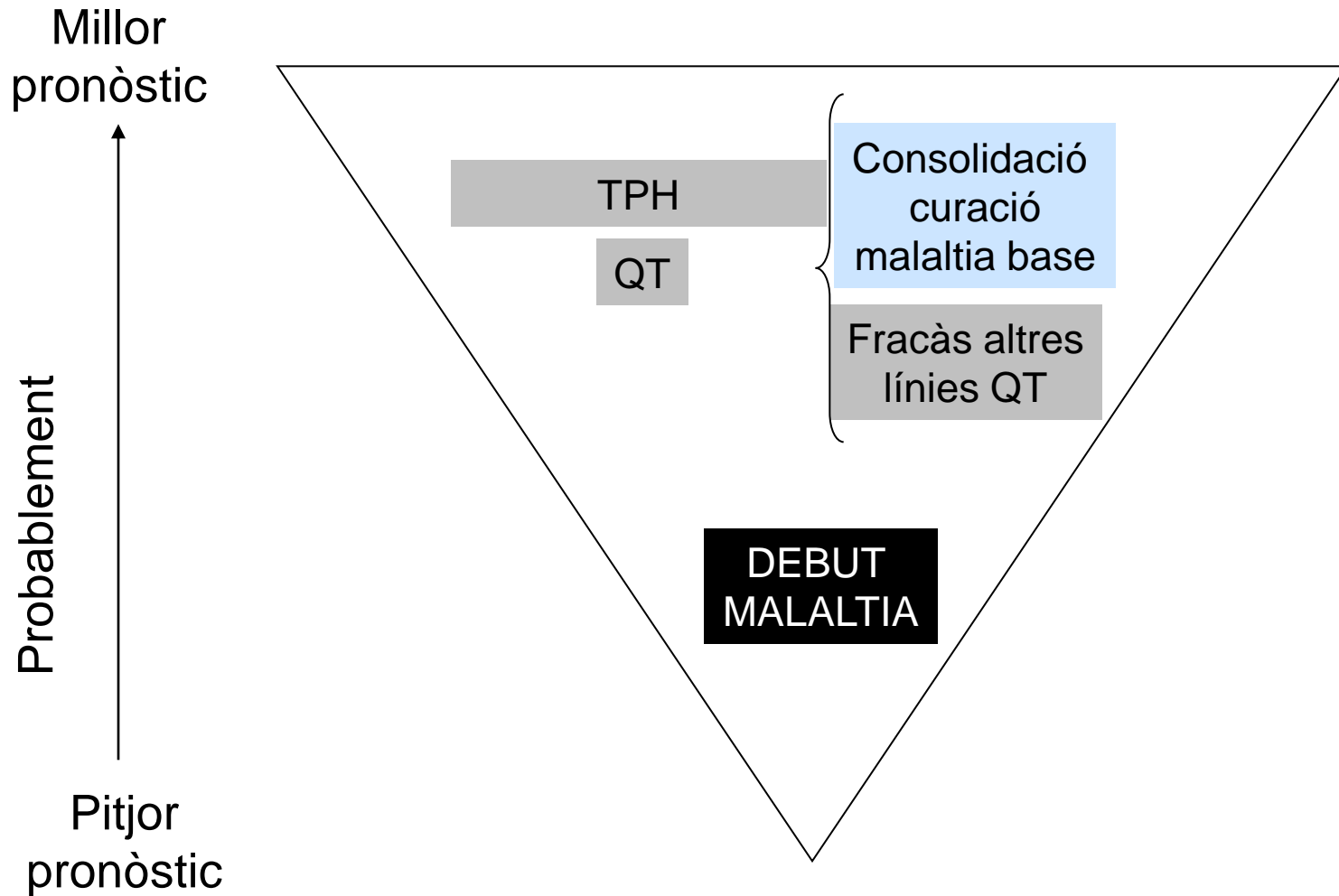
Supervivència 3,8 - 5 anys  
Pitjor si Ins renal

**LMA > LLA**

Remissió complerta amb QT: **LMA** 60-70%    **LLA** 60%  
**LMA** 45% sobreviuen 3 anys  
**LLA** 40% sobreviuen 2 anys (THP)



# Pronòstic valoració general





# Factors pronòstics

## Índexs i clínica durant ingrés UCI

### SOFA score

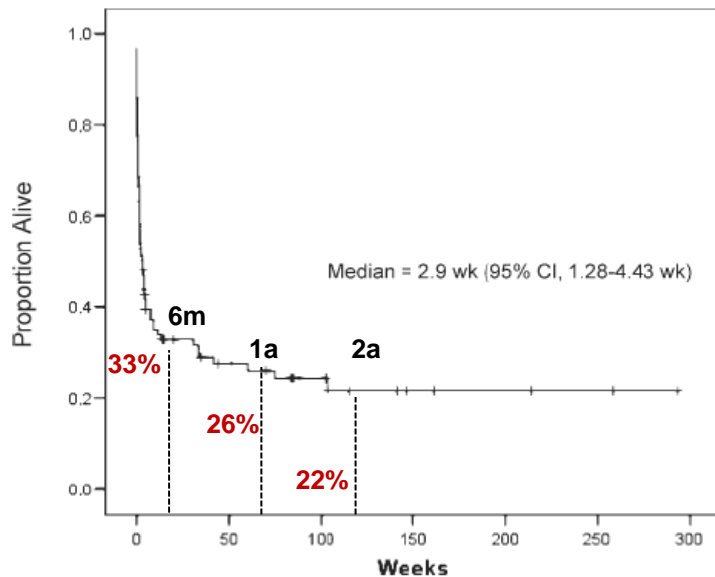
Organ system	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Renal: creatinine (μmol/l)	≤110	110–170	171–299	300–440; urine output ≤500 ml/day	>440; urine output <200 ml/day
Hepatic: bilirubin (μmol/l)	≤20	20–32	33–101	102–204	>204
Cardiovascular: hypotension	No hypotension	MAP <70 mmHg	Dopamine ≤5 <sup>a</sup> , dobutamine (any dose)	Dopamine >5 <sup>a</sup> or epinephrine ≤0.1 <sup>a</sup> or norepinephrine ≤0.1 <sup>a</sup>	Dopamine >15 <sup>a</sup> or epinephrine >0.1 <sup>a</sup> or norepinephrine >0.1 <sup>a</sup>
Hematologic: platelet count	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Neurologic: Glasgow Coma Scale score	15	13–14	10–12	6–9	<6

<sup>a</sup>Adrenergic agents administered for at least one hour (doses given are in μg/kg per minute). FiO<sub>2</sub>, fractional inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO<sub>2</sub>, arterial oxygen tension; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

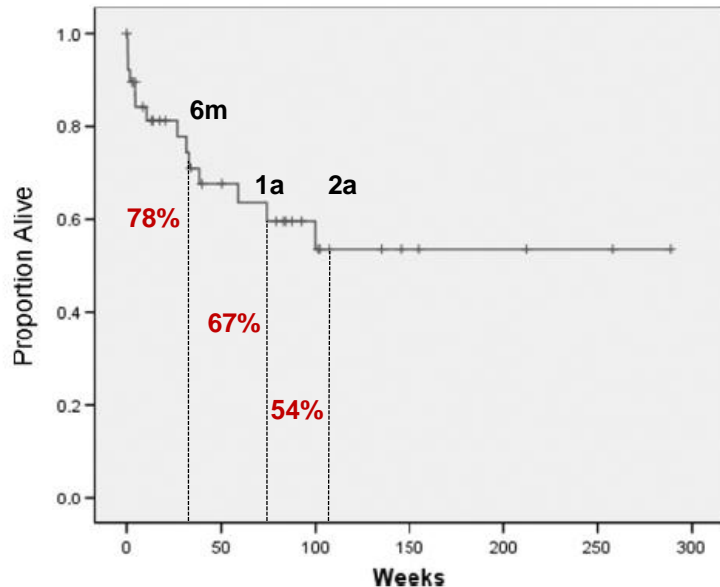


# Supervivència

- ✓ Estudi observacional. N=100 (2000-2006). Homes (60%) joves (55 anys)
- ✓ Malaltia de base: LNH (28%), LMA (22%)
- ✓ Motiu d'ingrés a UCI: Ins respiratòria (45%)
- ✓ APACHE II ingrés:  $23,26 \pm 6,26$



**Figure 1.** Survival probability for the entire group of hematologic patients with a life-threatening complication transferred to the intensive care unit (n = 100).



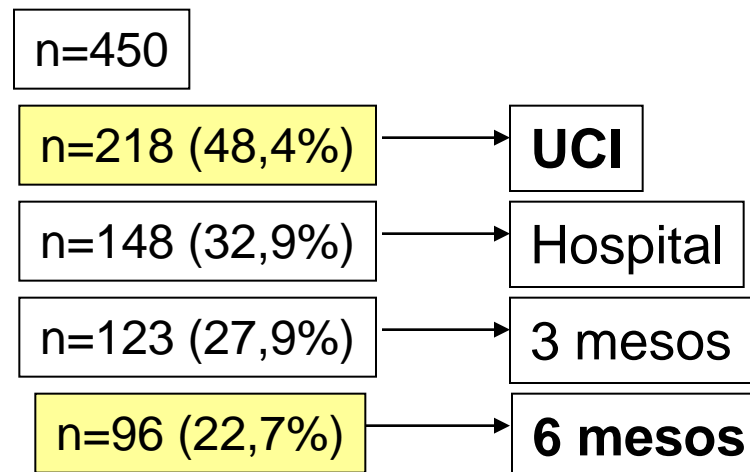
**Figure 2.** Survival probability for hematologic patients discharged from the intensive care unit (n = 42).

- ✓ Supervivència UCI: **42%** → Supervivència a curt termini no depèn de l'hemopatia ni QT
- ✓ Supervivència Hospitalària: **32%** → Supervivència a llarg termini depèn de l'hemopatia

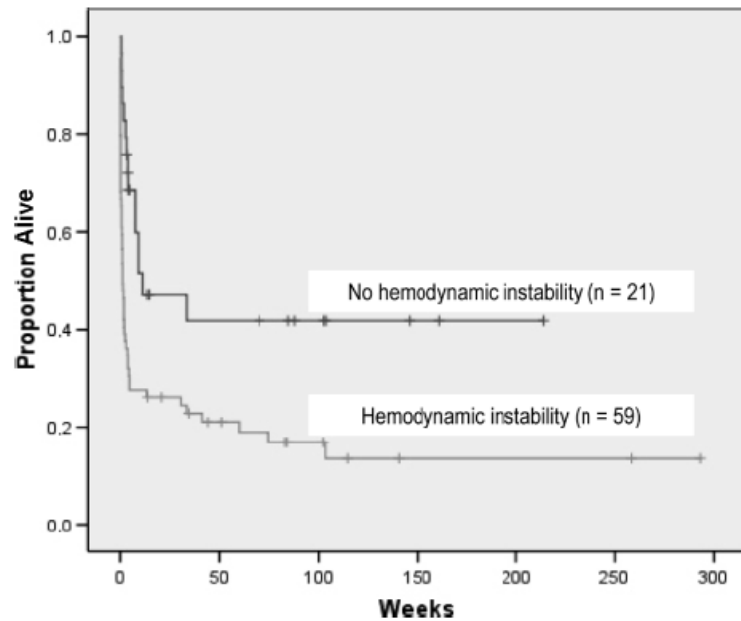


# Supervivència

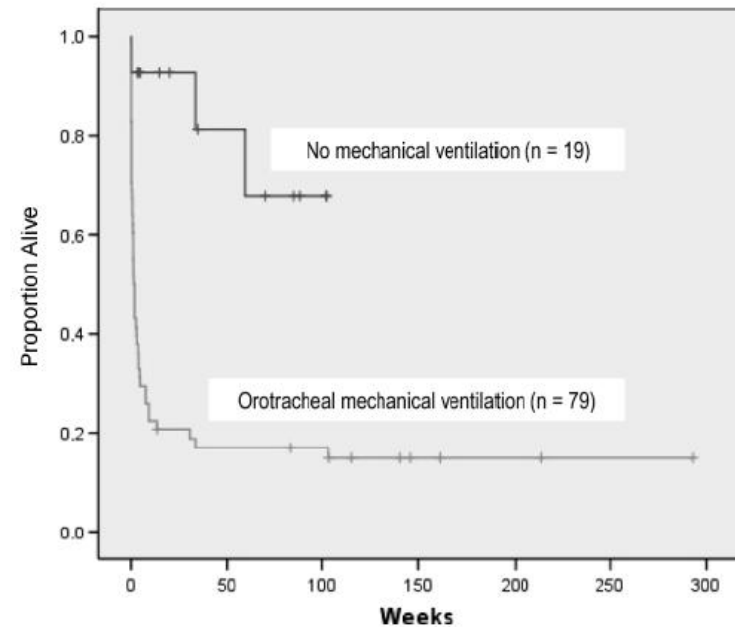
- ✓ Estudi EMEHU. Multicèntric (34 UCI Espanya), prospectiu. N=450 (2007 – 2008)
- ✓ Homes (61,5%) joves (53,7 anys)
- ✓ Malaltia de base: LMA (29,1%) LNH (21,8%),
- ✓ Motiu d'ingrés a UCI: Ins respiratòria (49,8%), Sepsis (34,9%)
- ✓ APACHE II ingrés:  $22 \pm 6$
- ✓ Supervivència UCI: **48,4%**. Supervivència Hospitalària: **32,9%**



# Factors independents de supervivència a UCI



**Figure 3.** Survival probabilities for hematologic patients with and without hemodynamic instability.



**Figure 5.** Survival probabilities for hematologic patients who did and did not require oro-tracheal mechanical ventilation.

**Table 5.**

Multivariate Analysis of Prognostic Factors for Intensive Care Unit (ICU) Mortality and Survival\*

	ICU Mortality			ICU Survival		
	Odds Ratio	95% CI	P	Odds Ratio	95% CI	P
Hemodynamic instability	3.10	1.04-9.60	.050	2.11	1.17-3.83	.014
Mechanical ventilation	36.26	4.35-301.92	.001	4.27	1.70-10.74	.002

\*CI indicates confidence interval.

# Factors independents de supervivència a UCI

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>VMI</b>	11,71	6,16; 22,25	<0,0001
<b>SDRA (LIS&gt;2,5)</b>	2,44	1,23; 4,83	0,0109
<b>&gt;2 DO (SOFA 1dia)</b>	2,29	1,18; 4,46	0,0146
<b>Transfusió</b>	1,94	1,06; 3,55	0,307
<b>APACHEII II <math>\geq</math> 20</b>	1,81	1,03; 3,19	0,0397

# Anàlisi APACHE II

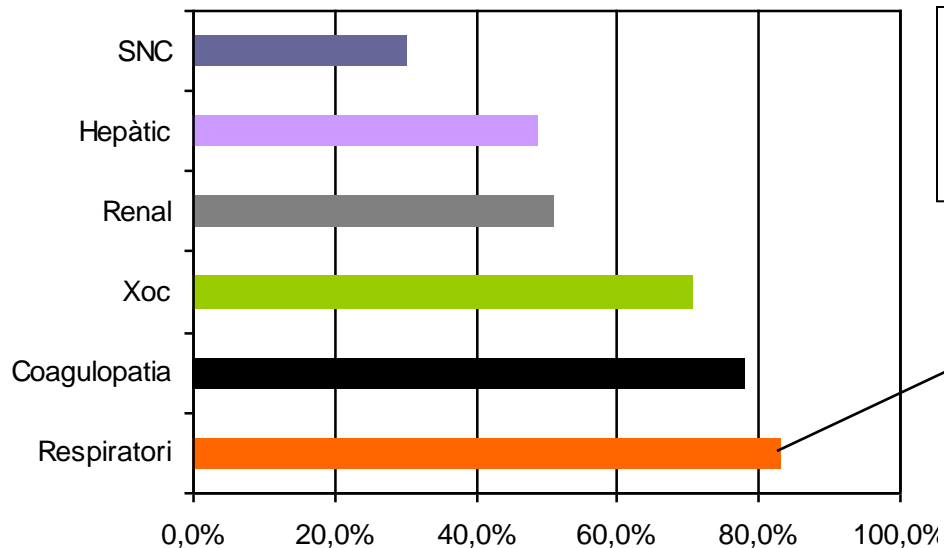
	OR	IC 95%	p
VMI	11,71	6,16; 22,25	<0,0001
SDRA (LIS>2,5)	2,44	1,23; 4,83	0,0109
>2 DO (SOFA 1dia)	2,29	1,18; 4,46	0,0146
Transfusió	1,94	1,06; 3,55	0,307
<b>APACHEII II <math>\geq</math> 20</b>	1,81	1,03; 3,19	0,0397

<b>APACHE II score</b>	Puntuació	Predicció Mortalitat (%)
	0-4	4
	5-9	8
	10-14	15
	15-19	25
	20-24	40
	25-29	55
	30-34	75
	>34	85

# Anàlisi SOFA

	OR	IC 95%	p
VMI	11,71	6,16; 22,25	<0,0001
SDRA (LIS>2,5)	2,44	1,23; 4,83	0,0109
>2 DO (SOFA 1dia)	2,29	1,18; 4,46	0,0146
Transfusió	1,94	1,06; 3,55	0,307
APACHEII II $\geq$ 20	1,81	1,03; 3,19	0,0397

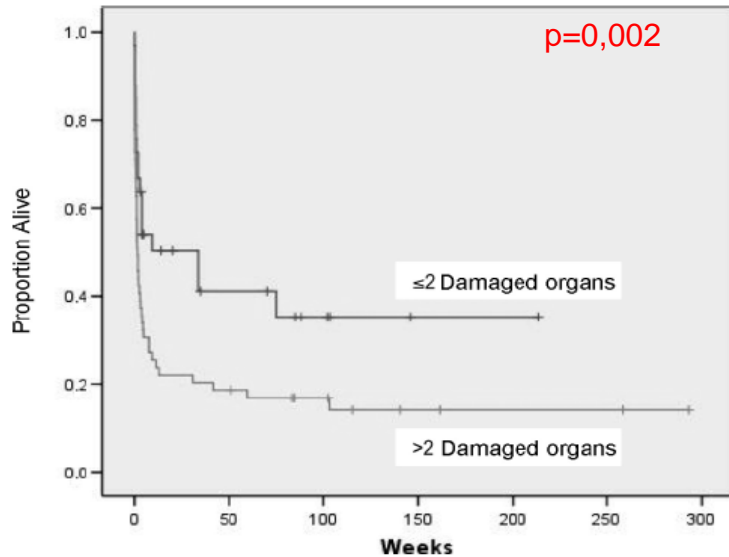
- ✓ SOFA mig 1<sup>er</sup> dia: 9
- ✓ Mediana òrgans disfuncionants: 4



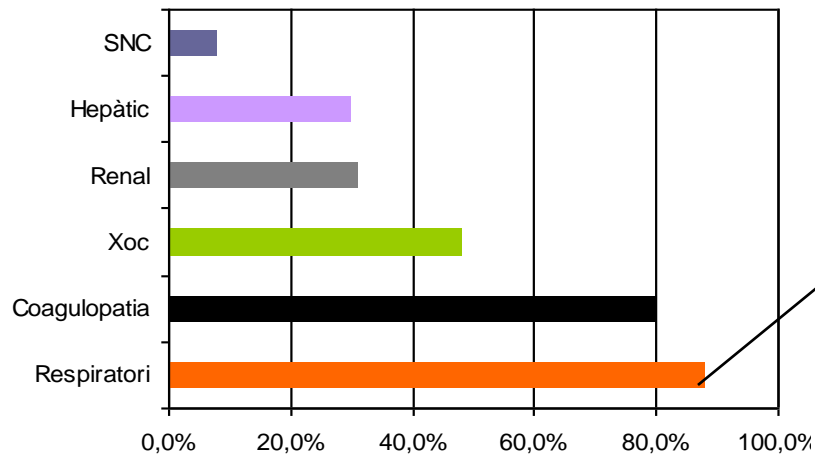
- ✓ Un 66,7% algún tipus de VM:
- ✓ El 29,1% VMNI. El 51,1% VM
- ✓ Mediana VMNI 1 d, VMI 5,3 d



# Anàlisi SOFA



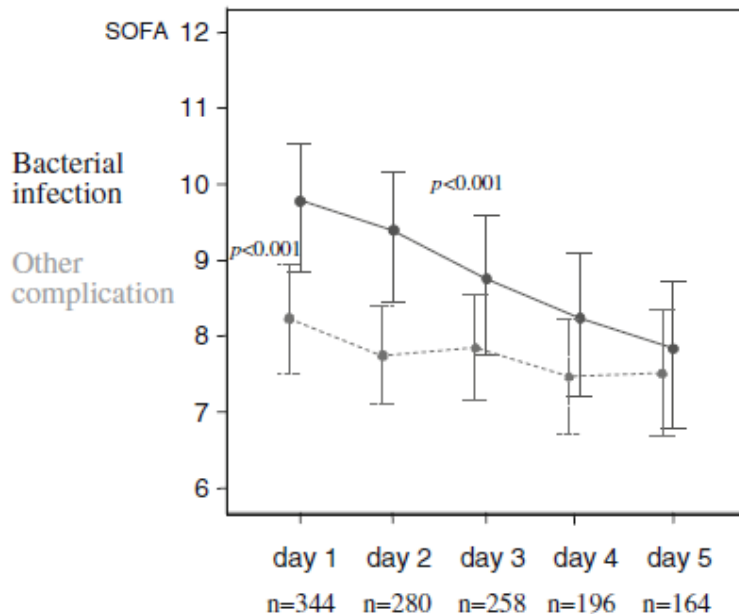
- ✓ SOFA mig 1<sup>er</sup> dia:10
- ✓ Mediana òrgans disfuncionants: 4



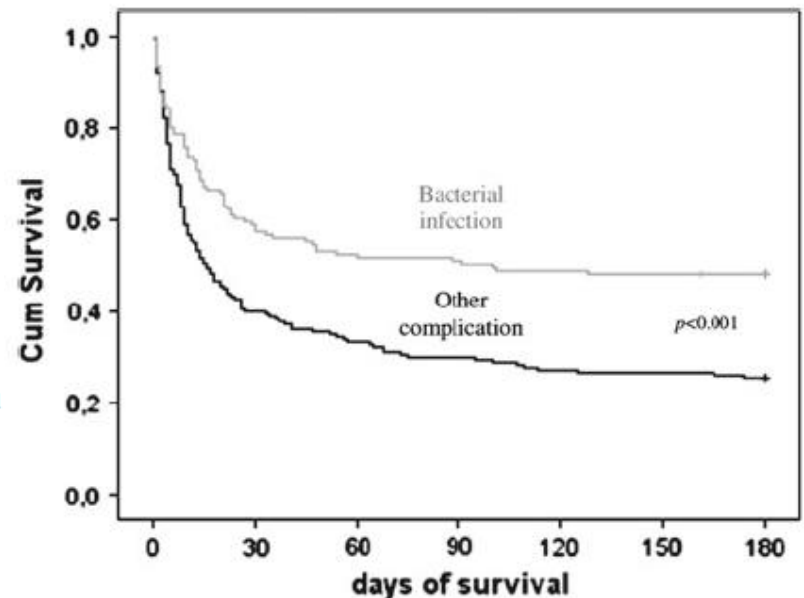
- ✓ Un 81% algùn tipus de VM:
- ✓ El 30% VMNI → 6 no IOT
- ✓ Mediana VMNI 1 d
- ✓ El 75% IOT+VM
- ✓ Mediana VMI 12,7 d.:
  - ✓ Temps VMI vius ( $18,5 \pm 15,5$ )
  - ✓ Temps VMI morts ( $6,9 \pm 6,5$ )
  - ✓ 42% exIOT
  - ✓ Pron millorà 13%. D'ells 46% exIOT

# Valoració neutropènia i infecció

		Mortalitat
<b>Neutropènia (61%)</b> Ferra C, Marcos P, Int. Journal of hematology 2007	<b>Neutropènia (51,4%)</b> Projecte EMEHU	<i>pns</i>
<b>Infecció documentada (61%)</b> Ferra C, Marcos P, Int. Journal of hematology 2007	<b>Infecció documentada (64%)</b> Projecte EMEHU	<i>pns</i>



Mortality  
43.2%  
 $p < 0.001$   
62.9%

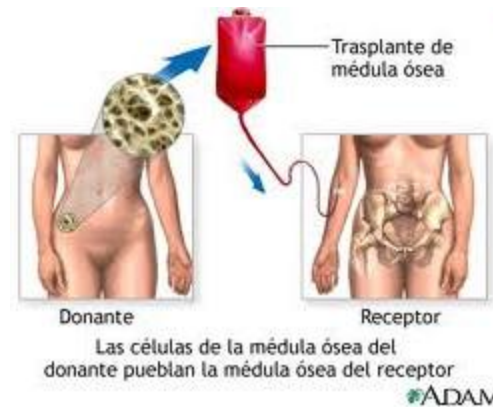
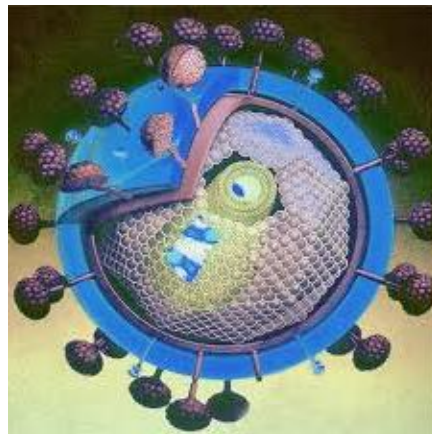


- ✓ Si infecció bacteriana, més greu (SOFA), però a la llarga millor supervivència
- ✓ Una infecció bacteriana greu no ha de ser contraindicació d'ingrés a UCI

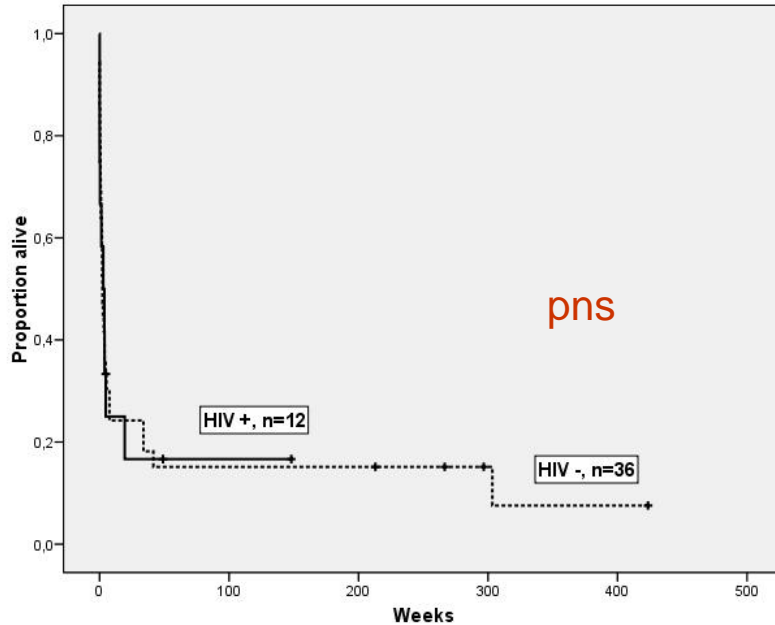


# Factors pronòstics

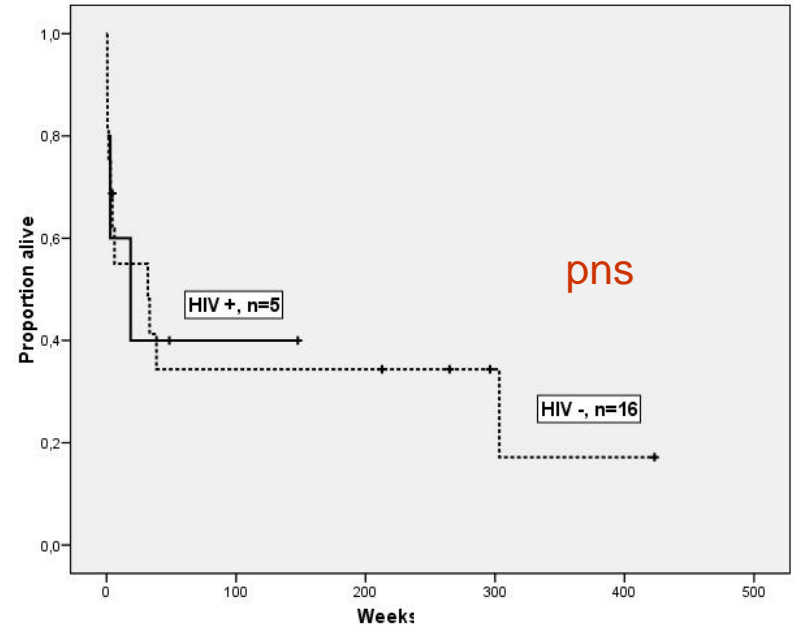
## Situacions especials



# Pronòstic limfoma i VIH



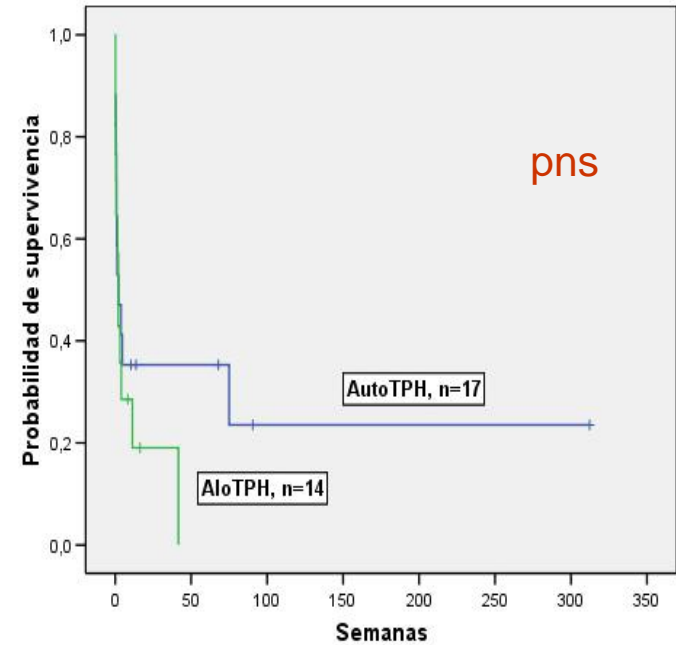
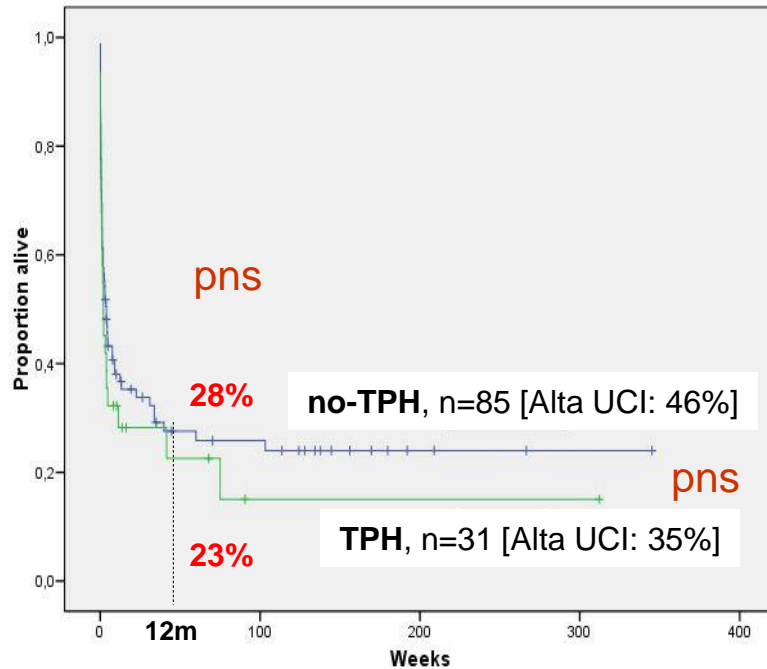
UCI



Post-UCI

- ✓ La supervivència dels limfomes a UCI és independent de la coexistència del VIH
- ✓ La supervivència a llarg termini dels donats d'alta d'UCI és similar

# Pronòstic TPH



- ✓ El factor pronòstic independent de mortalitat dels THP és l'afectació hepàtica
- ✓ Els factors pronòstics independents de mortalitat dels no-THP són VMI i Xoc



# Pronòstic QT intra-UCI

---

En ocasions l'administració de QT a UCI és la única opció (cèl. petita pulmonar, tm germinals, neo hematològiques):

## Problemes associats:

- ✓ Infiltració pulmonar / cerebral leucèmica
- ✓ Sd lisi tumoral
- ✓ Ins renal (infiltració renal, hiperuricèmia, precipitació fosfat càlcic)
- ✓ Hemorràgia / CID
- ✓ Massa mediastínica: Sd v. cava superior, compressió bronquial
- ✓ Taponament pericàrdic

# Pronòstic QT intra-UCI

- ✓ n=100
- ✓ **Diagnòstic:**  
43 LA / 37 limfomes / 12 tm sòlids
- ✓ **> Mortalitat:**  
Amines, IOT, ins hepàtica  
SAPS 39 (30-48); LODS: 5 (3-7)
- ✓ **Supervivència:**  
60% a 1 mes  
49% a 3 mesos

- ✓ n= 62
- ✓ **Diagnòstic:**  
36 limfoma / 10 L / 3 MM / 13 tm sòlids
- ✓ **>Mortalitat:**  
Amines, IOT, SOFA, infeccions  
SAPS 53 (41-68); SOFA 10 (6-14)
- ✓ **Supervivència:**  
50% a 1 mes  
33% a 3 mesos

Intensive care in patients with newly diagnosed malignancies and a need for cancer chemotherapy.  
Darmon et al. Crit Care Med 2005 Nov; 33(11):  
2488-2493

Risks factors to predict outcome in critically ill cancer patients receiving chemotherapy in the intensive care unit. Ha YE, Song JU et al. Support Care Cancer 2010 Mar 14.

- ✓ Pacients seleccionats poden beneficiar-se de ttm QT a UCI



# Pronòstic QT intra-UCI

Experiència Hospital Germans Trias i Pujol

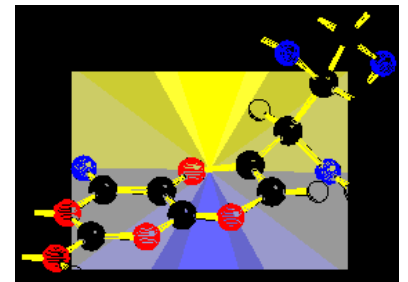
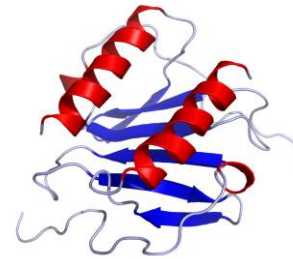
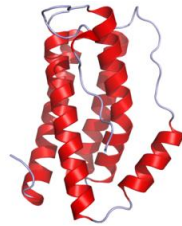
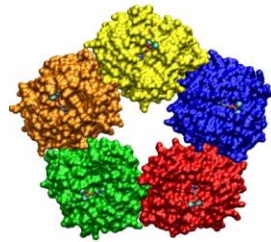
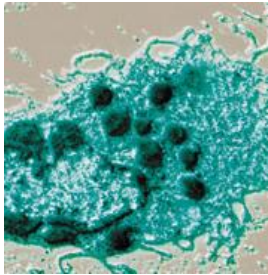
- ✓ n=11 pacients de 171 (2000 – 2010)
  - ✓ **Diagnòstic:**  
7 LAM /3 Sd limfoproliferatiu / 1 LAL
  - ✓ **Motiu ingrés:**  
9 Ins. Resp / 2 post-cirurgia
  - ✓ **Afectació orgànica:**  
IOT: 11; Alt. hepàtica: 8; Ins. Renal: 4; Xoc: 4
  - ✓ Infecció documentada: 7
  - ✓ Supervivència a UCI: 7
  - ✓ Supervivència hospitalària: 3
  - ✓ Supervivència llarga: 4 anys de moment
- 
- ✓ Pacients seleccionats poden beneficiar-se de ttm QT a UCI





# Factors pronòstics

## Biològics





# Tipus factors biològics

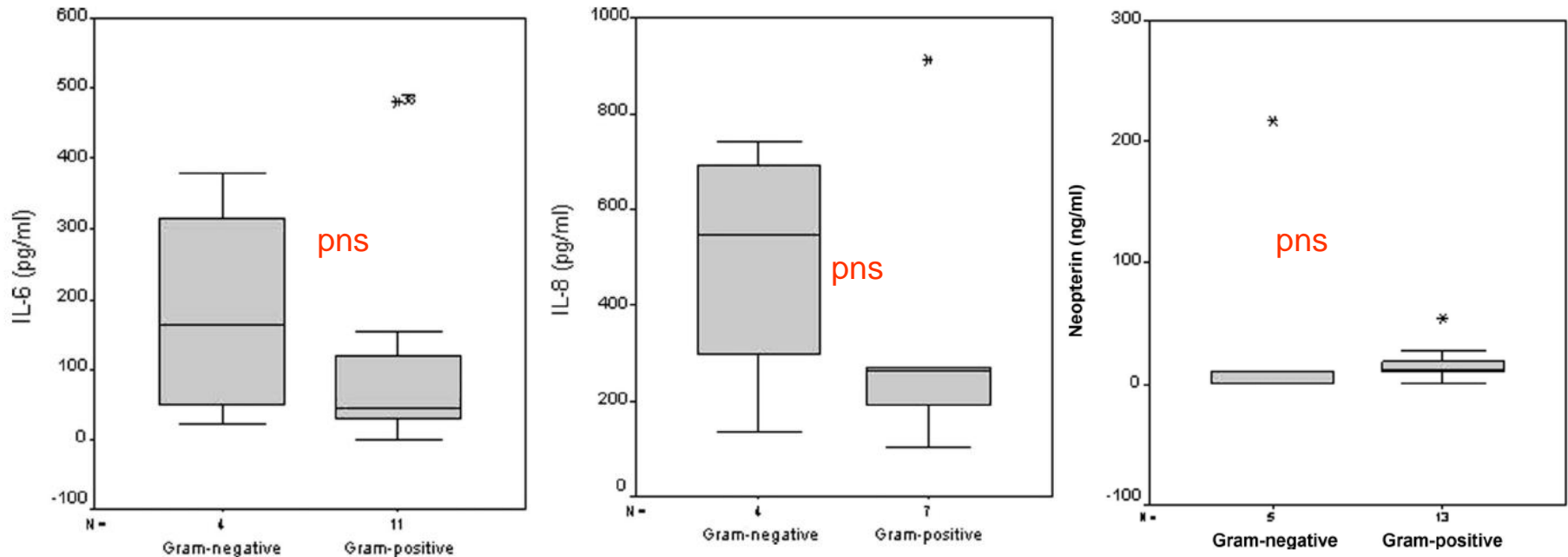
## 1. Específics

- ✓ Galactomanans, glucans, manans
- ✓ PCR aspergillus, càndida, bacteries gram positives

## 2. No específics

- ✓ Procalcitonina (PCT) (↑ infecció, ↑↑ xoc sèptic, fins i tot en neutropènics, ↑ tardà en infeccions fúngiques)
- ✓ Proteïna C reactiva
- ✓ Citoquines inflammatòries: IL-6, IL-8
- ✓ Neopterina

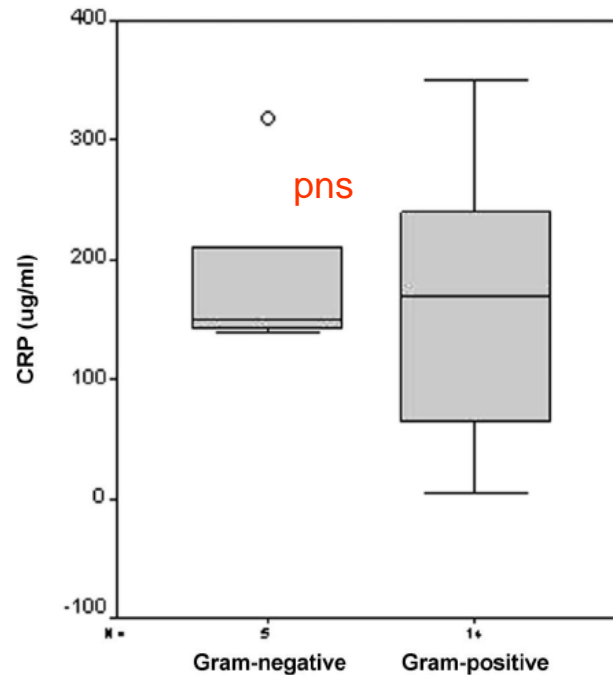
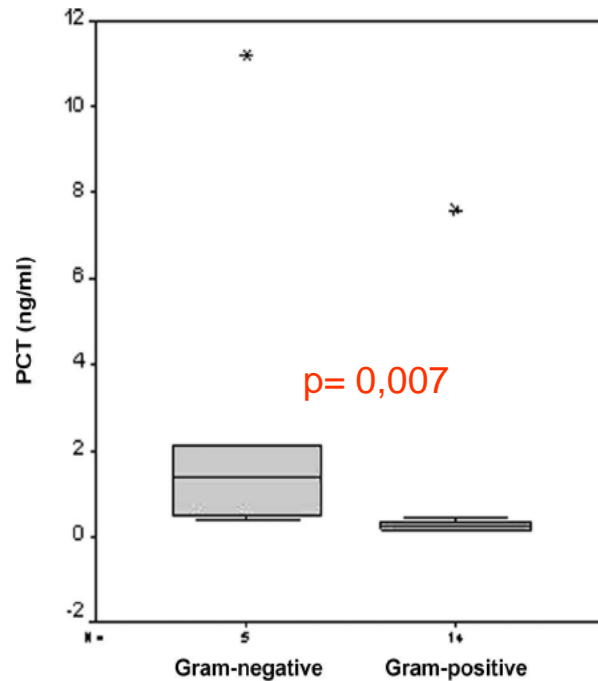
# Pronòstic IL-6, IL-8 i neopterina



Median, range and 5, 95 percentiles of IL-6, IL-8 and neopterina at the beginning of neutropenic fever in patients with Gram-negative and Gram-positive bacteremia

✓ IL-6 e IL-8 i neopterina no s'elevaren en cas de sepsis per GN i GP

# Pronòstic PCT i PCR

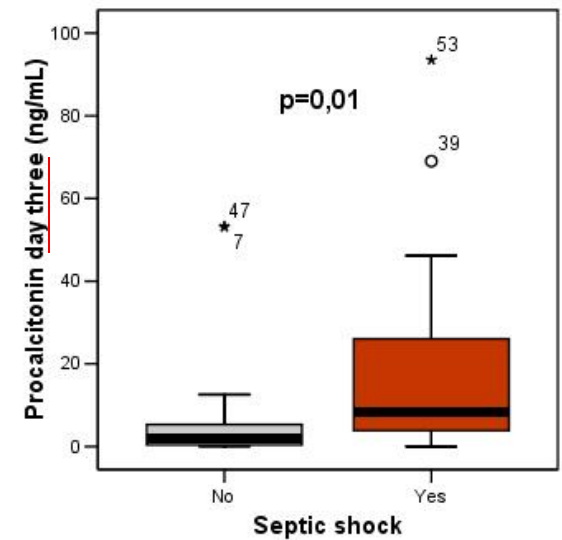
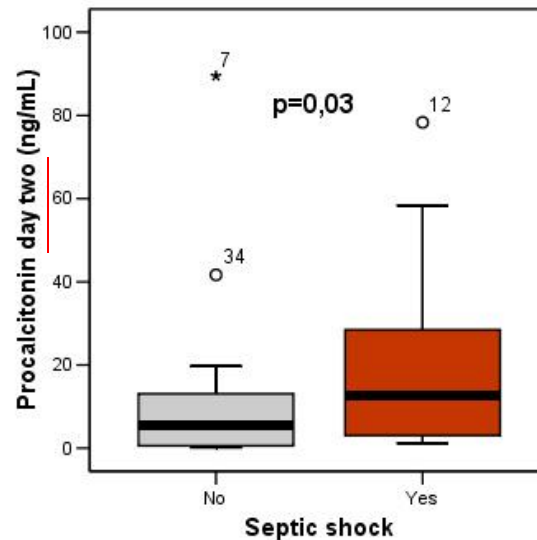
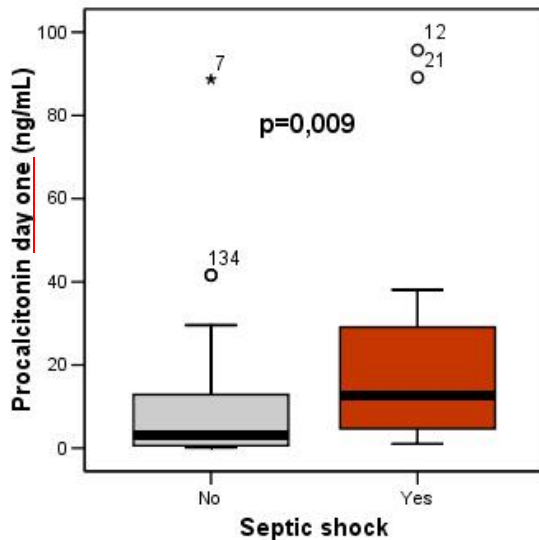


Median, range and 5, 95 percentiles of PCT and CRP at the beginning of neutropenic fever in patients with Gram-negative and Gram-positive bacteremia

- ✓ PCT i PCR s'elevaren en cas de sepsis per GN i GP
- ✓ PCT és significativament més elevada si bacterièmia per GN
- ✓ PCR s'eleva per igual en bacterièmia per GN i GP

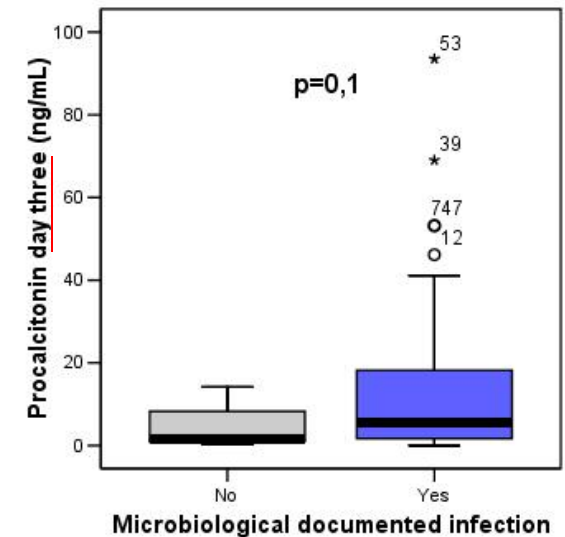
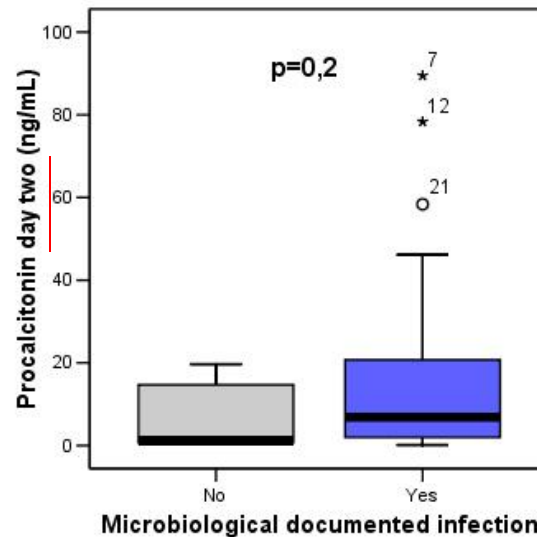
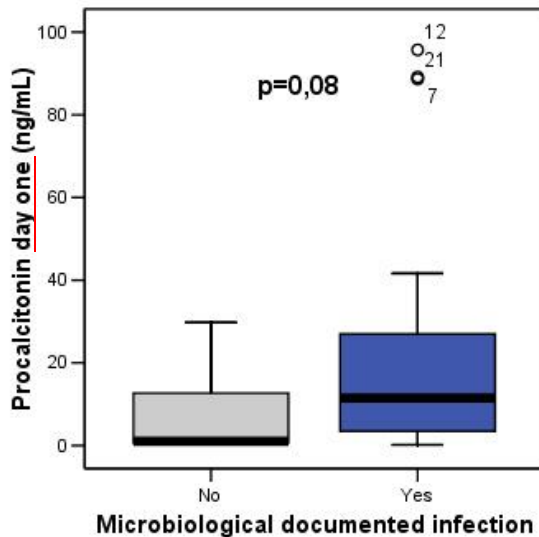
# Pronòstic PCT a UCI. Xoc sèptic

- ✓ Objectius:
  - PCT s'eleva en el xoc, infecció documentada?
  - PCT a l'ingrés predictor de supervivència?
- ✓ n=59 (Gener 2007 – Març 2009)
- ✓ Determinació diària PCT durant 10 dies



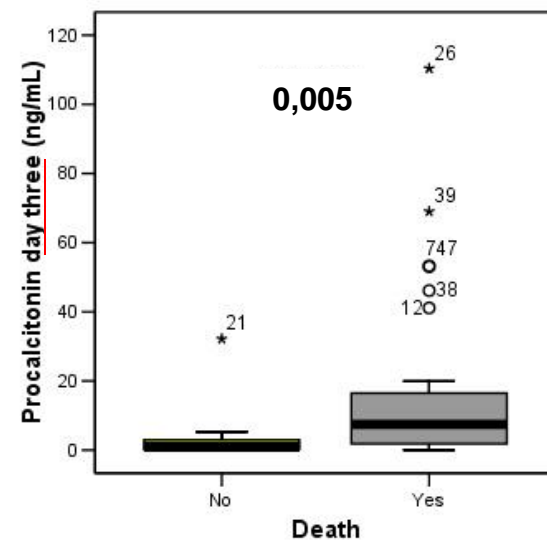
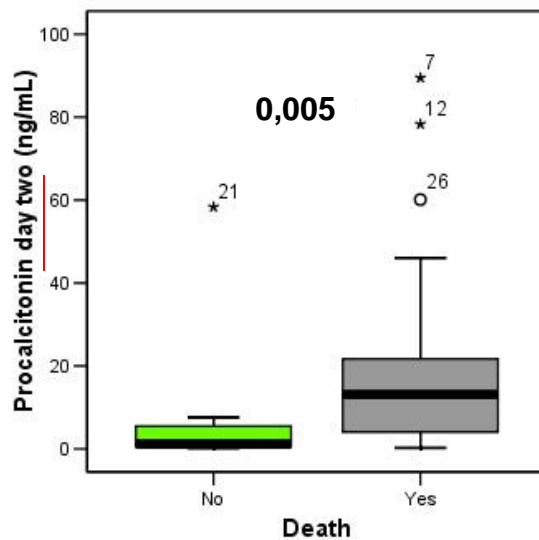
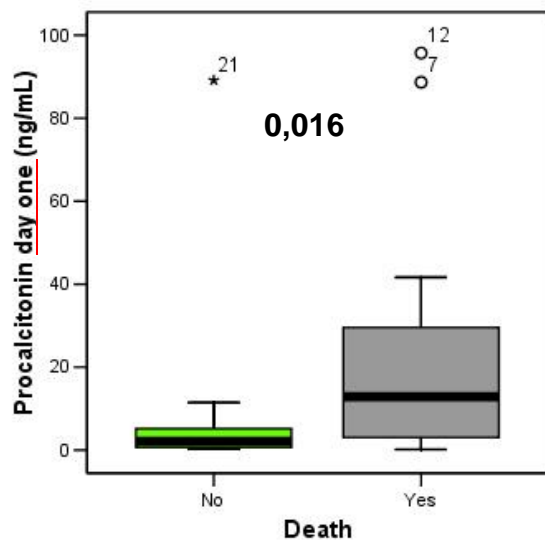
- ✓ Des del primer dia de la sepsi la PCT s'eleva

# Pronòstic PCT a UCI. Infecció documentada



✓ PCT té tendència a ↑ el 1<sup>er</sup> dia de infecció microbiològica documentada

# Pronòstic PCT a UCI. Supervivència



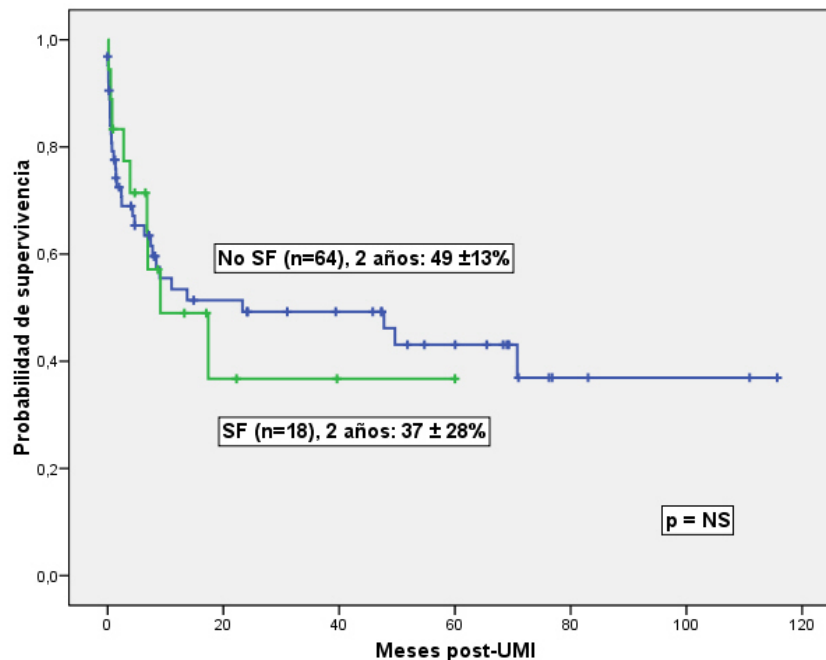
✓ PCT 1<sup>er</sup> dia és significativament més ↑ en pacients que moren

# Pronòstic Sobrecàrrega fèrrica

Experiència Hospital Germans Trias i Pujol

- ✓ n=87 (2000-2010)
- ✓ Sobrecàrrega fèrrica (SF)  $\geq 20$  CH
- ✓ Es va excloure la ferritinèmia  $>1000$  ng/mL per ser un reactant fase aguda en el crític

Supervivència Global post-UMI



- ✓ El **25%** presentaven SF
- ✓ Mortalitat en UCI si SF del **60%**
- ✓ La mortalitat precoç i tardana dels que SF vs no-SF és similar



# Conclusions

- ❑ Un **50%** dels pacients neo hematològica sobreviuen a ingrés UCI
- ❑ D'aquests són llargs supervivents un **20%**.
- ❑ Factors pronòstics neoplàsia hematològica
  - ✓ Consens intensivistes / hematòlegs
- ❑ Índexs pronòstics i clínica
  - ✓ SOFA. >2 Disfuncions orgàniques a l'ingrés
  - ✓ APACHE II  $\geq 20$  a l'ingrés
  - ✓ Xoc, VMI, SDR (ALI>2,5), Necessitat transfusió
- ❑ Situacions especials a UCI
  - ✓ Limfoma i VIH+ vs Limfoma i VIH- (igual pronòstic)
  - ✓ THP vs no-THP (igual pronòstic)
  - ✓ QT intra-UCI pot beneficiar a pacients escollits
- ❑ Factors pronòstics biològics
  - ✓ PCT al primer dia

GRÀCIES



# PRONÒSTIC LIMFOMES

## ÍNDIX PRONÒSTIC INTERNACIONAL

### LIMFOMA NO HODGKIN

VARIABLES	0 puntos	1 punto	
Edad	<60 años	>60 años	
Estadio Ann Arbor	I-II	III-IV	
Nº áreas extraganglionares	0-1	>=2	
Estado general (PS)	PS 0-1	>=2	
LDH	Normal	Elevada	
GRUPOS DE RIESGO	Puntuación	Remisión Completa	Supervivencia 5 a
Riesgo Bajo	0-1	87%	73%
Riesgo intermedio-bajo	2	67%	51%
Riesgo intermedio-alto	3	55%	43%
Riesgo alto	4-5	44%	23%

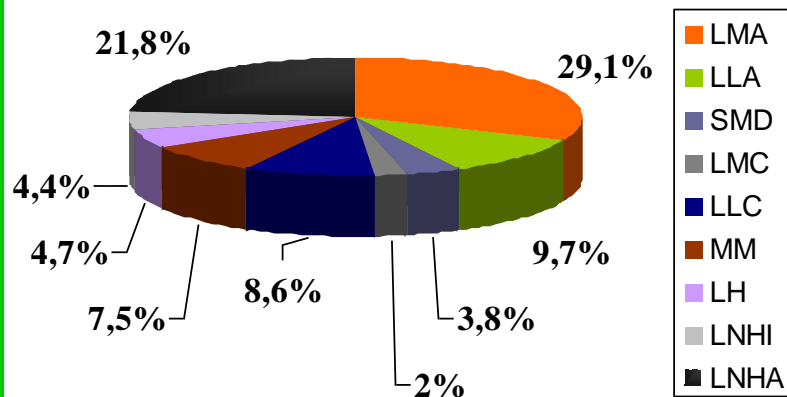
### LIMFOMA DE HODGKIN

VARIABLES	Puntos	Puntuación	Supervivencia 5 a
Edad ≥50	1	<b>0</b>	84%
Sexo masculino	1	<b>1</b>	77%
Estadio IV Ann Arbor	1	<b>2</b>	67%
Albumina < 4 mg/dL	1	<b>3</b>	60%
Hb < 10,5 gr/dL	1	<b>4</b>	51%
Leucocitos ≥15x10 <sup>3</sup> /L	1	<b>&gt;5</b>	42%

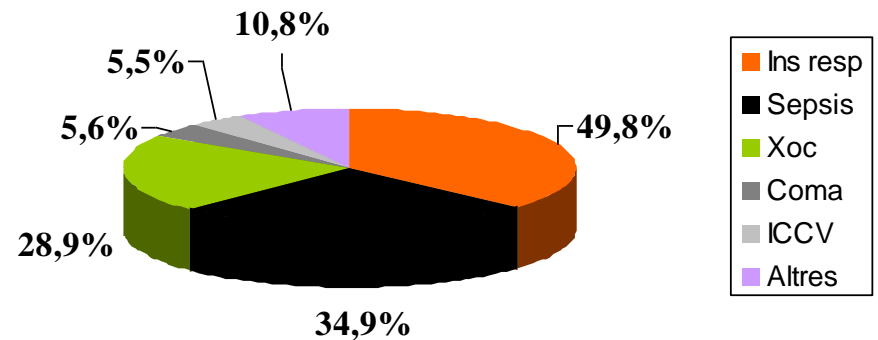
# RESULTATS

- ✓ Estudi multicèntric (34 UCI Espanya), prospectiu i observacional
- ✓ n=450 pacients hematològics que ingressaren en UCI (06/07 – 09/08)
- ✓ Homes 61,5% i edat 53,7 anys. L'AP més freqüent la HTA

Tipus neoplàsia



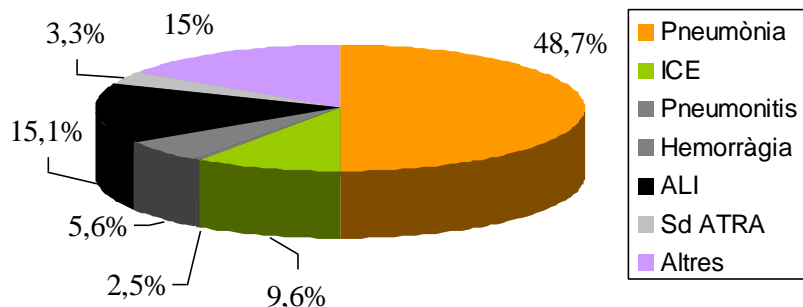
Motiu ingrés UCI



- ✓ El 51,4% presentaven neutropènia a l'ingrés, sent greu ( $<500\mu/L$ ) en 86,7% casos, durant un temps mig de 14,7 dies

# RESULTATS

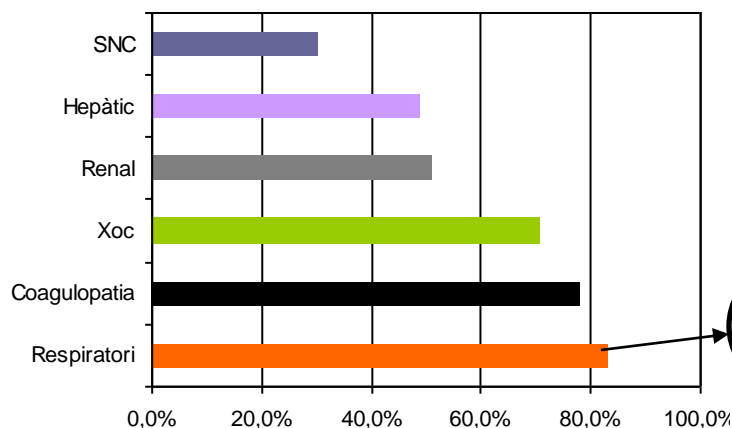
## Insuficiència respiratòria



## Infeccions

- ✓ Nosocomial extra-UCI (58,4%): **NIH (26,3%), NEH (24,2%), Bacterièmia 2<sup>ària</sup> (36,9%)**
- ✓ El gèrmèn més freq en bacterièmia és BGN (46,4%)
- ✓ PCR >80 factor de risc independent de mal pronòstic i mortalitat

✓ I.gravetat: APACHE II mitjà 22. SOFA 1<sup>er</sup> dia de 9 (4 òrgans disfuncionants):

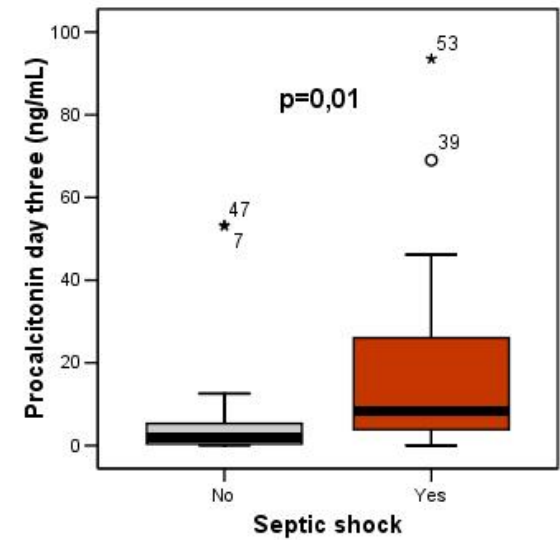
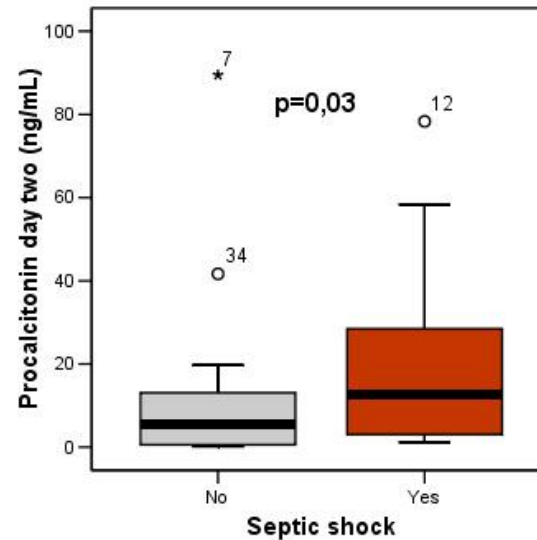
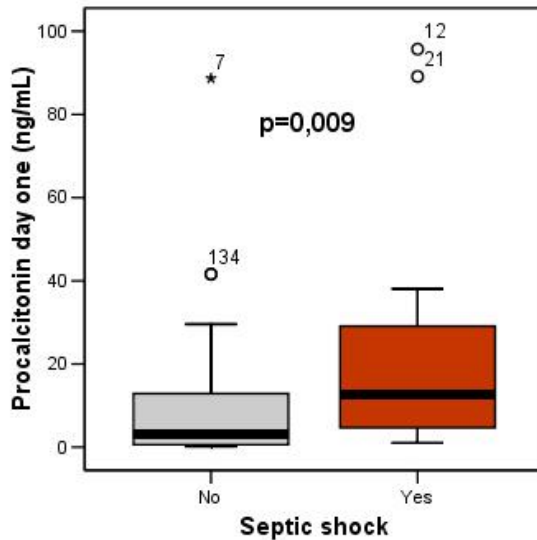


Un 66,7% algùn tipus de VM:  
✓ El 29,1% VMNI i el 51,1% VM  
✓ Mitjana de VMNI 1 dia, VMI 5,3 días



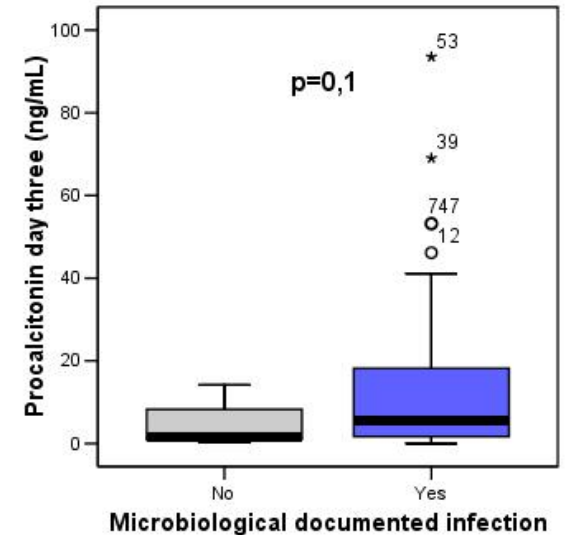
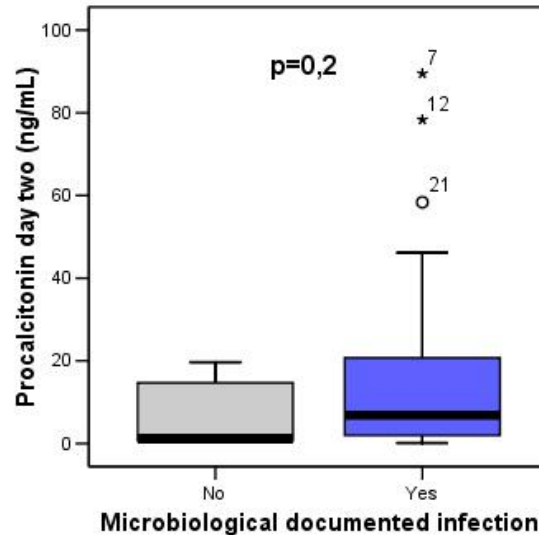
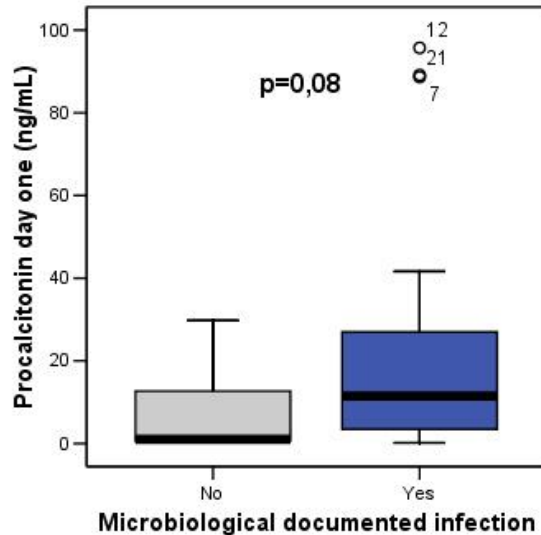
## XOC SÈPTIC

	PCT day one (ng/mL)		PCT day two (ng/mL)		PCT day three (ng/mL)	
	No SS	Yes SS	No SS	Yes SS	No SS	Yes SS
<b>Mean</b>	12,9	23,3	11,1	20	7,8	20,2
<b>Median</b>	3	12,7	5,5	12,6	2	8,3
<b>Range</b>	[0,2-88,7]	[1-95,7]	[0,16-89,5]	[1,2-78,3]	[0,08-53,3]	[0,05-93,5]



## INFECCIÓ BIOLÒGICA DOCUMENTADA

	PCT day one (ng/mL)		PCT day two (ng/mL)		PCT day three (ng/mL)	
	No DMI	Yes DMI	No DMI	Yes DMI	No DMI	Yes DMI
<b>Mean</b>	8,56	20,5	7	17,7	4,8	16,2
<b>Median</b>	1	11,4	1,24	7	1,5	5,5
<b>Range</b>	[0,5-29,7]	[0,2-95,7]	[0,56-19,7]	[0,2-89,5]	[0,3-14,16]	[0,05-93,5]



## SUPERVIVÈNCIA

	PCT day one (ng/mL)		PCT day two (ng/mL)		PCT day three (ng/mL)	
	Alive	Dead	Alive	Dead	Alive	Dead
<b>Mean</b>	12,7	18,5	8,4	19,4	4,5	17,2
<b>Median</b>	2,1	12	1,2	12,6	0,8	6,6
<b>Range</b>	[0,2-89,1]	[0,1-95,7]	[0,2-58,3]	[0,22-89,5]	[0,08-32,2]	[0,05-110,4]

