

***Perfil de las infecciones y manejo terapéutico en 1133
pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo en el
estudio prospectivo, multicéntrico FINITE***



Sección de Cuidados Continuos de la Sociedad Española de Oncología (SEOM)
Coordinadores: Paula Jiménez Fonseca, JA Virizuela y Alberto Carmona Bayonas



El fundamento de FINITE es relativamente sencillo

- Frecuente (~5-50%) en pacientes que reciben quimioterapia
- Potencialmente grave
 - ✓ ~25-30% desarrollan infecciones graves
 - ✓ Mortalidad elevada (~5-11%) en ciertos grupos
- Posibilidad de sobretratamiento de episodios de bajo riesgo
- Algoritmos de tratamiento adaptado al riesgo: alternativa factible y segura para subgrupos de “bajo riesgo”
- El método óptimo para seleccionar pacientes aún se desconoce
 - Aún se precisa desarrollar herramientas pronósticas precisas

Freifeld. IDSA guidelines. Clin Infect Dis 2011

Clarke RT, et al. Br J Haematol. 2011;153(6)

Teuffel et al. Ann Oncol 2011

Ahn. Curr Opin Oncol 2012

Teuffel et al. Ann Oncol 2011; 22(11): 2358-65

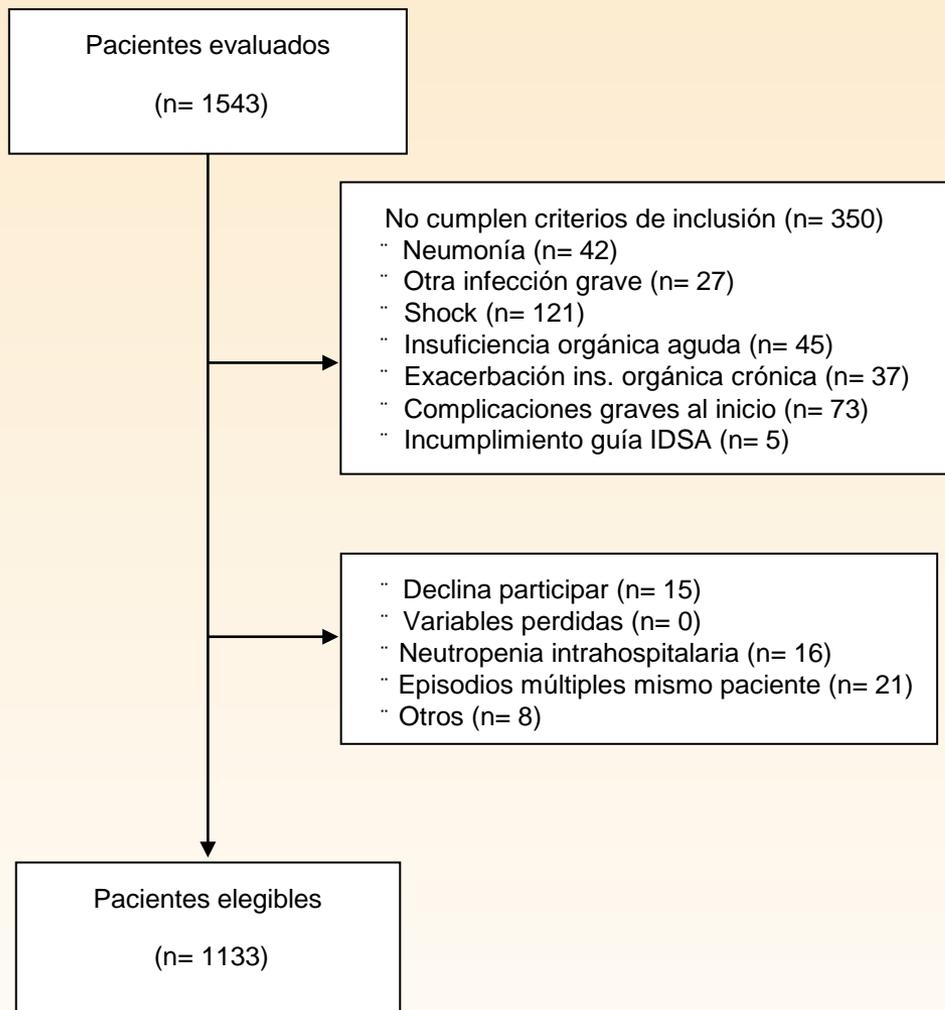
Vidal et al. Cochrane Database Syst Rev. 2004 18(4) :CD003992

Método: diseño, objetivo & criterios selección

Diseño	<ul style="list-style-type: none">✓ <u>Observacional, multicéntrico</u>✓ <u>Prospectivo</u>✓ Monitorización telefónica o in situ en algunos centros
Objetivo principal	✓ <u>Desarrollo y validación de una escala pronóstica en pacientes con tumores sólidos y NF aparentemente estable</u>
Criterios de selección	<ul style="list-style-type: none">✓ ≥ 18 años, ambulatorio✓ Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, neutropenia $\leq 500/\text{mm}^3$ (ó $\leq 1,000/\text{mm}^3$ con descenso esperado a $\leq 500/\text{mm}^3$).✓ Tumor sólido tratado con quimioterapia intensidad leve-moderada✓ <u>Estabilidad clínica inicial</u>: (1) no disfunción orgánica aguda, (2) no shock séptico, (3) no foco grave (neumonía, celulitis $> 5\text{cm}$, tiflitis, enteritis grado 3-4, apendicitis, meningitis, pielonefritis...), y (4) ausencia de otras complicaciones



Diagrama de flujo y partición de la muestra en subconjuntos de entrenamiento y validación



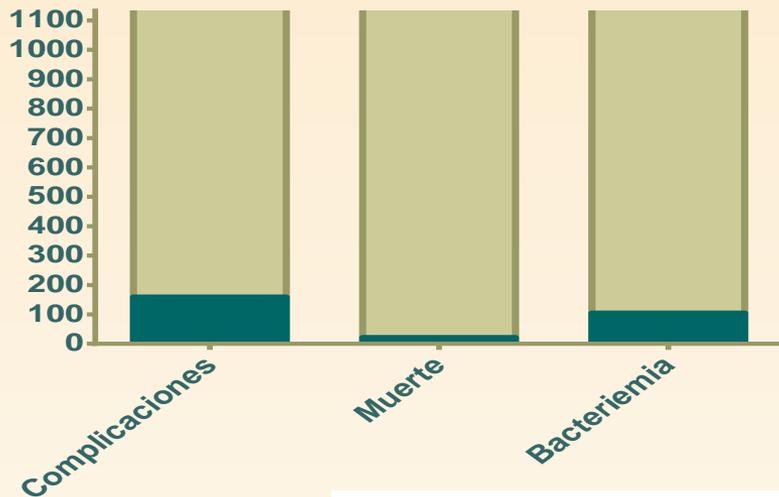
Características	FINITE entrenamiento n= 801, %	FINITE validación n= 332, %	Valor- p
Edad, años, ≥65	304 (38%)	107 (32%)	ns
Varón	435 (54%)	178 (54%)	ns
EPOC	109 (14%)	42 (13%)	ns
Enfermedad cardiovascular crónica	64 (8%)	22 (7%)	ns
ECOG PS ≥2	142 (18%)	56 (17%)	ns
G-CSF profiláctico	213 (27%)	89 (27%)	ns
Antibióticos previos, <1 mes	136 (17%)	66 (20%)	ns
Objetivo de la quimioterapia			
<i>Adyuvante</i>	140 (30%)	103 (31%)	ns
<i>Neoadyuvante</i>	137 (17%)	62 (19%)	ns
<i>Paliativa</i>	396 (44%)	157 (47%)	ns
Tipo de tumor			
<i>Mama</i>	273 (34%)	118 (35%)	ns
<i>Pulmón</i>	170 (21%)	64 (19%)	ns
<i>Esófago-gástrico</i>	53 (7%)	24 (7%)	ns
<i>Colon</i>	44 (5%)	15 (4%)	ns
<i>Sarcoma</i>	38 (5%)	12 (4%)	ns
<i>Germinal</i>	17 (2%)	9 (3%)	ns
<i>Linfoma</i>	17 (2%)	5 (1%)	ns
Estadio			
<i>III</i>	223 (28%)	106 (32%)	ns
<i>IV</i>	374 (47%)	143 (43%)	ns
MASCC ≥21 (bajo riesgo)	667 (83%)	285 (86%)	ns
Talcott IV (bajo risk)	686 (86%)	279 (84%)	ns
Manejo del paciente			
<i>Ambulatorio</i>	89 (11%)	34 (10%)	ns
<i>Alta precoz</i>	144 (18%)	71 (21%)	ns
<i>Hospitalario</i>	568 (71%)	228 (69%)	ns
Vía de los antibióticos			
<i>Oral</i>	83 (10%)	28 (8%)	ns
<i>Intravenoso</i>	606 (76%)	258 (78%)	ns
<i>Secuencial</i>	110 (14%)	45 (14%)	ns

Resultados

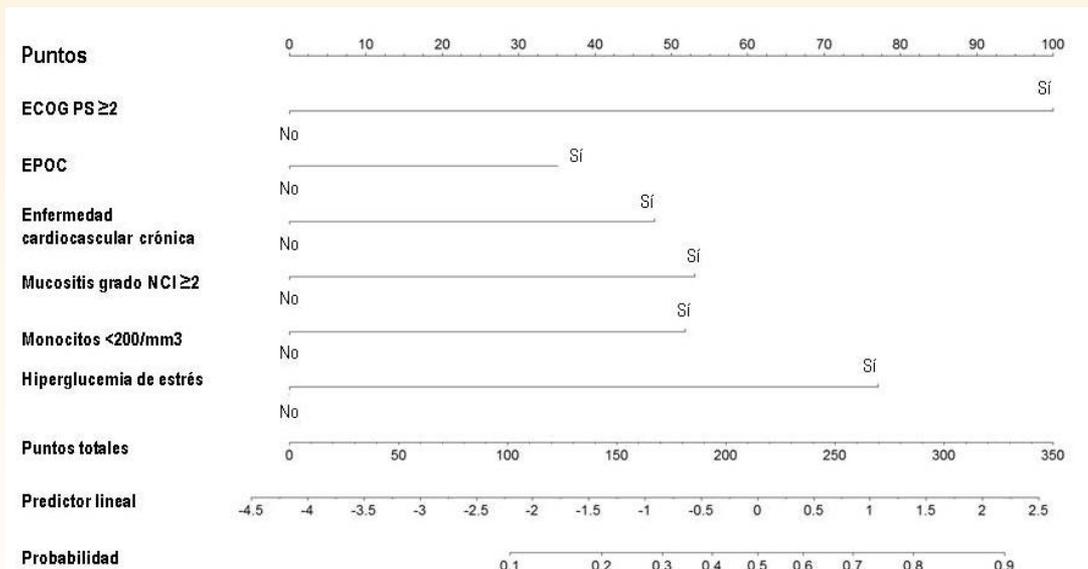
Evento **n (%. intervalo confianza 95%)**

Complicaciones 159 (12.8%, 11.1-14.8%)
 Muerte 21 (1.7%, 1.1%-2.5%)
 Bacteriemia 108 (8.7%, 6.9%-10.1%)

Pacientes



Característica	β	OR	IC 95%	Valor-p	Peso
ECOG PS ≥ 2	1.89	6.6	3.9- 11.1	<0.0001	2
EPOC	0.66	1.9	1.1- 3.5	0.02	1
Enfermedad cardiovascular crónica	0.81	2.2	1.1- 4.6	0.03	1
Mucositis grado NCI ≥ 2	0.84	2.3	1.3- 3.9	<0.0001	1
Monocitos <200 mm3	1.08	2.9	1.7- 4.9	<0.0001	1
Hiperglucemia de estrés	1.56	4.7	2.9- 7.7	<0.0001	2



CISNE es capaz de discriminar el riesgo de complicaciones en pacientes aparentemente estables

%, (intervalo de confianza 95%)

	Subconjunto de entrenamiento n= 801, %	Subconjunto de validación n= 332, %	p
<i>Distribución de categorías</i>			
Clase I (0 puntos)	23.2 (20.4- 26.2)	27.4 (22.8- 32.4)	ns
Clase II (1-2 puntos)	44.9 (41.5- 48.4)	43.4 (38.1- 48.7)	ns
Clase III (≥3 puntos)	31.8 (28.7- 35.1)	29.2 (24.5- 34.3)	ns
<i>Complicaciones por categoría</i>			
Clase I (0 puntos)	1.1 (0.3- 3.8)	1.1 (0.1- 5.9)	ns
Clase II (1-2 puntos)	6.1 (4.0- 9.0)	6.2 (3.3- 11.4)	ns
Clase III (≥3 puntos)	32.5 (27.0- 38.5)	36.0 (27.2- 46.0)	ns
<i>Mortalidad por categoría</i>			
Clase I (0 puntos)	0 (0- 2.0)	0 (0- 4.0)	ns
Clase II (1-2 puntos)	1.6 (0.7- 3.5)	0 (0- 2.6)	ns
Clase III (≥3 puntos)	4.3 (2.4- 7.5)	3.0 (1.0- 8.7)	ns
<i>Bacteriemia</i>			
Clase I (0 puntos)	3.2 (1.4- 6.8)	9.1 (4.8- 16.3)	0.02
Clase II (1-2 puntos)	9.7 (7.1- 13.2)	9 (5.3- 14.8)	ns
Clase III (≥3 puntos)	17.6 (13.4- 22.8)	15.5 (9.6- 23.9)	ns

✓ CISNE mejor capacidad de discriminación que modelos de MASCC y Talcott

✓ Índice reclasificación neto respecto a MASCC=32%

✓ Área bajo curvas ROC:
CISNE 0.868 (IC 95% 0.827 a 0.903)
MASCC 0.721 (IC 95% 0.669 a 0.768)
Talcott 0.652 (IC 95% 0.598 a 0.703)

Por diversos motivos, existe heterogeneidad en variables explicatorias del modelo CISNE por regiones o centros...

Variable	HMM	ICO-DR	Norte	HCB	HIGC	CMH	Sur-Lev	Otros	p
Edad ≥ 65	72 (35%)	45 (31%)	67 (35%)	55 (38%)	29 (41%)	27 (46%)	43 (38%)	73 (36%)	ns
Hombre	84 (40%)	74 (51%)	106 (56%)	64 (44%)	26 (37%)	27 (46%)	42 (37%)	97 (48%)	0.01
ECOG PS ≥ 2	41 (20%)	39 (27%)	33 (17%)	21 (15%)	11 (15%)	5 (8%)	16 (14%)	32 (16%)	0.03
EPOC	22 (11%)	18 (12%)	34 (18%)	25 (17%)	13 (21%)	6 (10%)	7 (6%)	24 (12%)	0.01
Cardiopatía	15 (7%)	14 (10%)	18 (9%)	10 (7%)	4 (6%)	7 (12%)	3 (3%)	15 (7%)	ns
Mucositis $g. \geq 2$	37 (18%)	31 (21%)	39 (21%)	14 (9%)	15 (21%)	12 (20%)	22 (19%)	37 (18%)	ns
Monocitos < 200	101 (49%)	62 (42%)	90 (48%)	86 (60%)	26 (36%)	28 (47%)	43 (38%)	101 (50%)	0.01
Hiperglucemia	56 (27%)	26 (18%)	58 (31%)	53 (37%)	34 (48%)	21 (36%)	38 (34%)	65 (32%)	0.01



Validación cruzada por regiones: a pesar de la heterogeneidad en variables basales, CISNE es robusto en todas las particiones geográficas

Partición	Región	n	Precisión, %	Sensibilidad, %	Especificidad, %	AUC	NRI
1	HMM	208	78.3	73.5	79.3	0.851	27.5
2	ICO-DR	146	78.7	87.5	78.3	0.876	67.0
3	Norte	189	84.6	86	84.2	0.906	34.5
4	HCB	144	69.4	72	68.9	0.781	27.6
5	HIGC	71	67.6	85.7	65.6	0.770	59.9
6	CMH	59	81.3	100	79.6	0.970	48.9
7	Levante	113	77.8	72.7	78.4	0.807	33.7
8	Otros	203	70.4	63.2	71.2	0.764	19.9
Media			76.0	80.1	75.6	0.840	39.8
DE			6.1	11.7	6.3	0.07	16.7

Conclusiones

1. La mayoría de NFs tienen aparente estabilidad clínica inicial
2. El triaje clínico sencillo no permite detectar todas las complicaciones de este grupo
3. Nuestro *Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia* (CISNE) es un nuevo estándar para clasificar estos episodios
4. Reclutamiento no ha finalizado (1253/1400)
 - Posibilidad de mejora de CISNE mediante la incorporación de perfiles clínicos y otras mejoras (pendiente)

