



FACULTAD DE MEDICINA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE CHILE

Escuela de Medicina

Transfusiones en pacientes Oncológicos

Dra. Mayling Chang Rathkamp

Prof. Asistente Adjunto - Depto. Hematología Oncología
Médico Jefe del Servicio de Medicina Transfusional

III Jornadas de Medicina Transfusional , Coyhaique

27 y 28 marzo del 2018

medicina.uc.cl

Introducción

- Los pacientes oncológicos son usuarios frecuentes del Banco de Sangre
 - Requieren productos especiales en muchos casos
 - Terapias de sustitución permanente con transfusiones crónicas
 - Y complicaciones secundarias, RAT inmunológicas o ITT
- ✓ Lo cual es un desafío para el Servicio de Medicina Transfusional

Principios Terapia Transfusional

- Administrar hemocomponente deficitario
- Identificar causa y corregirla (*solución transitoria*)
- Deficiencia por:
 - ✓ Producción disminuida
 - ✓ Perdida aumentada
 - ✓ Destrucción o secuestro
 - ✓ Cantidad suficiente, calidad ineficiente
- **Asegurar la calidad producto y su administración**

Pacientes con Cáncer

Hematológico o No Hematológico

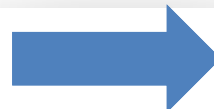


- Trat. Complejo y Multifacético
- Permanente
- Dependiente
- Aloinmunización GR



- Inmunosuprimido
- TA - GVHD
- Complicaciones
 - ✓ Quimioterapia
 - ✓ Radioterapia
 - ✓ Trasplante
 - ✓ Metástasis

Preparación especial



Evaluación respuesta

Productos Especiales

- **Irradiados con rayos gamma** (25 Gy), para prevenir TA-GVHD; de alto riesgo en pacientes inmunosuprimidos (acorta vencimiento producto)
- **Leucorreducidos o leucodepletados**
 - ✓ Disminuir aloinmunización Ags HLA (refratariedad plaquetaria)
 - ✓ Prevenir transmisión de algunas enfermedades (CMV)
 - ✓ Reducir RAT como RFNH

Indicaciones Producto Irradiado

Hemato-oncológicas

- ✓ LMA
- ✓ LLA
- ✓ TMO (alo y Auto)
- ✓ SMD
- ✓ Linfoma Hodgkin
- ✓ Linfoma NH

Oncológicas

- ✓ Glioblastoma Multiforme
- ✓ Neuroblastoma
- ✓ Rabdomiosarcoma

Estados Inmunosupresión

- ✓ Inmunodeficiencia congénita
- ✓ QMT alta dosis (Fludarabina)
- ✓ Trasplante órgano sólido

Transfusión GR *Revisión Lord Cochrane 2017*



**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

Restrictive versus liberal red blood cell transfusion strategies for people with haematological malignancies treated with intensive chemotherapy or radiotherapy, or both, with or without haematopoietic stem cell support (Review)

Estcourt LJ, Malouf R, Trivella M, Fergusson DA, Hopewell S, Murphy MF

Estcourt LJ, Malouf R, Trivella M, Fergusson DA, Hopewell S, Murphy MF.

Restrictive versus liberal red blood cell transfusion strategies for people with haematological malignancies treated with intensive chemotherapy or radiotherapy, or both, with or without haematopoietic stem cell support.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD011305.

DOI: 10.1002/14651858.CD011305.pub2.

www.cochranelibrary.com

Las personas con **cánceres de sangre** a menudo tienen **anemia** (*bajo nivel de hemoglobina*) debido a su **cáncer subyacente o a su tratamiento** (*quimioterapia o trasplante de células madre*)

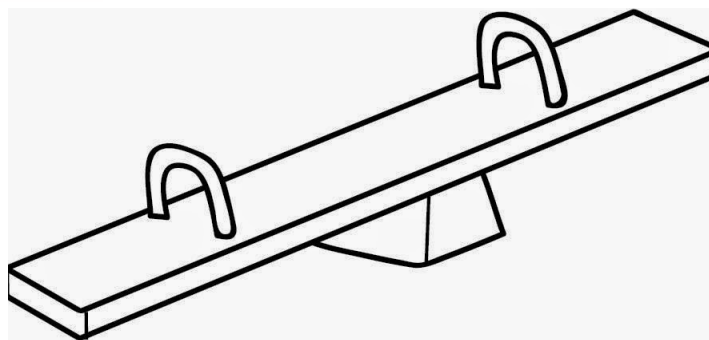
Pregunta: Determinar beneficio o daño de una estrategia restrictiva de transfusión GR?

Transfusión GR en Cirugía o UCI



¿Sangran menos?

¿Mejor Calidad de vida?



Hb 7 - 8 g/L
(transfusión restrictiva)

Hb 10 - 12g/L
(transfusión liberal)

Es la estrategia de transfusión restrictiva tan segura o más, que la estrategia de transfusión liberal en estos pacientes?

medicina.uc.cl

Características del estudio

- 4 estudios completos, entre 1997 y 2015, 240 pacientes
- **1 estudio incluyó niños** que recibieron un trasplante de células madre y se suspendió temprano debido a problemas de seguridad (seis niños)
- Los **otros 3 estudios sólo adultos** con leucemia aguda que recibieron quimioterapia, 218 adultos y 16 con trasplante células madre
- Tres estudios fueron ensayos controlados aleatorios y el cuarto fue un estudio controlado no aleatorizado
- El umbral de hemoglobina de las estrategias restrictivas varió entre los estudios

Resumen resultados estudio

SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON *[Explanation]*

Restrictive compared with liberal for people with haematological malignancies treated with intensive chemotherapy or radiotherapy, or both, with or without haematopoietic stem cell support

Patient or population: people with haematological malignancies treated with intensive chemotherapy or radiotherapy, or both, with or without haematopoietic stem cell support

Setting: Hospitals, haematology centres

Intervention: Restrictive

Comparison: Liberal red blood cell transfusion RCTs

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with liberal red blood cell transfusion RCTs	Risk with Restrictive RCTs				
All-cause mortality at 31 to 100 days	Study population 61 per 1000	15 per 1000 (1 to 163)	RR 0.25 (0.02 to 2.69)	95 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ¹	
Quality of life	Liberal group: median 4.5 (IQR: 3.6 to 5) Restrictive: median 4.8 (IQR: 4 to 5.2) ^a			89 (1 RCT)	⊕⊕○○ VERY LOW ^{2,3,4}	
Number of participants with any bleeding	Study population 639 per 1,000	595 per 1000 (467 to 754)	RR 0.93 (0.73 to 1.18)	149 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{2,3}	
Number of participants with clinically significant bleeding	Study population 443 per 1,000	456 per 1000 (332 to 633)	RR 1.03 (0.75 to 1.43)	149 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{2,3}	
Serious infections	Study population 400 per 1,000	492 per 1000 (296 to 816)	RR 1.23 (0.74 to 2.04)	89 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{2,3,4}	
Length of hospital admission (days)	Liberal: median 36 days (IQR: 29.2 to 44) Restrictive: median 35.5 days (IQR: 31.2 to 43.8)			89 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{2,3}	

Resumen resultados estudio

ADDITIONAL SUMMARY OF FINDINGS *[Explanation]*

Restrictive compared with liberal for people with haematological malignancies treated with intensive chemotherapy or radiotherapy, or both, with or without haematopoietic stem cell support

Patient or population: people with haematological malignancies treated with intensive chemotherapy or radiotherapy, or both, with or without haematopoietic stem cell support

Setting: Department of haematology

Intervention: Restrictive

Comparison: Liberal red blood cell transfusion NRS

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with liberal red blood cell transfusion RCTs				
All-cause mortality at 31 to 100 days	Liberal: 1 death (46 participants) Restrictive: 1 death (38 participants)		84 (1 study)	⊕○○○ VERY LOW ¹	Mean 31 days follow-up
Quality of life - not reported	-	-	-	-	
Number of participants with any bleeding - not reported	-	-	-	-	
Number of participants with clinically significant bleeding	Liberal: 8 (46 participants) Restrictive: 3 (38 participants)		84 (1 study)	⊕○○○ VERY LOW ¹	The study authors reported that there was no significant difference between the two groups
Serious infections - not reported	-	-	-	-	

Resultados

- La evidencia es actual (junio de 2016) y se basa principalmente en adultos con leucemia aguda que reciben quimioterapia
- Una política restrictiva de transfusión GR puede reducir el número de transfusiones que recibe un individuo
- No hay evidencias si una política restrictiva de transfusión GR afecta la calidad de vida o el riesgo de desarrollar una infección grave
- No se encontraron estudios que analizaran: reacciones adversas a la transfusión, desarrollo de coagulopatías, duración de la estadía en cuidados intensivos o readmisión hospitalaria
- Hay dos ensayos en curso (530 adultos) que se completarán 2018 y proporcionarán más información para adultos con cánceres de sangre
- No hay ensayos en curso en niños

Conclusiones

- No hay pruebas suficientes para sugerir que una restrictiva estrategia de transfusión GR es superior a una estrategia liberal en manejar la anemia en personas con neoplasias hematológicas
- Estas estrategias restrictivas de transfusión GR podrían potencialmente reducir la frecuencia y conducir a una menor exposición a productos sanguíneos a estos pacientes
- El umbral de hemoglobina más seguro para esta población aún es incierto

Transfusión PLAQ



- Objetivo es parar o prevenir sangramiento al mejorar trombocitopenia
- Terapia de 1° línea en caso de Hemorragia Aguda en pacientes con Rcto Bajos o usuarios de antiplaquetarios
- Mayor controversia es si transfundir profilácticamente, que surgió de estudios en pac. Leucemia que disminuían su episodios de sangramientos post Tx plaquetas
- Hasta 1990 se realizaba Tx en pac. Onco $<20.000/uL$. Luego se vio que toleraban Rcto mucho más bajo sin desarrollar sangramientos severos
- Estudios demostraron sangramiento espontáneo poco probables incluso tan bajos como 5000 a 10000/uL
- Criterios de Tx más riguroso redujo las transfusiones y de este modo redujo los riesgos asociados a la exposición crónica a células sanguíneas

Transfusión plaquetas

- Actualmente Guía de Oncología y Hematología recomiendan Tx solo en pacientes con menos de 10000 sin sangramiento. Considerar historia clínica, presentación y comorbilidades que influyen en la decisión
- Si va a ser sometido a cirugía mayor o tiene historia de disfunción plaquetaria será Tx con recuentos más altos o más frecuentemente
- O para procedimiento invasivo mayor CVC para cosecha HCP Rcto 40000 a 50000/uL, mientras aspiración de MO puede ser seguro realizar con Rto menor a 20000/uL
- La persistencia y severidad trombocitopenia conduce a una mayor mortalidad. Aumento de sangramiento como complicación con un criterio de Tx riguroso
- Análisis retrospectivo en pacientes HSCT mostró mayor riesgo de mortalidad con criterios restrictivos $<10000/uL$ La mortalidad no se asocio con episodios de sangramiento, puede implicar otros beneficios protectores al aumentar las plaquetas en paciente oncológico

Refractariedad plaquetaria y Aloinmunización

- Pacientes oncológicos tx crónicamente pueden tener rto plaq más bajo de lo esperado
- Puede atribuirse a causa inmuno y no inmune (70-80%)
Trat es dirigida a la causa subyacente puede mejorar la refractariedad (esplenectomía por hiperesplenismo, suspender medicamento, etc)
- Paciente onco sangrando o para prevenir es la estrategia de infusión plaquetaria continua “platelet drip” se ha intentado con éxito moderado. Es una dosis de plaquetas infundida lentamente durante 4 horas

Causas Refractoriedad Plaquetaria

No Inmunológica (70 – 80%)

- ✓ Sangramiento agudo/Consumo
- ✓ Fiebre (cualquier causa)
- ✓ Infección
- ✓ Medicamentos (Anfotericina B)
- ✓ Microangiopatía o CVD
- ✓ Esplenomegalia

Inmunológica

- ✓ Tx ABO incompatible
- ✓ Ac anti HLA y/o específicos antiplaquetas
- ✓ Trombocitopenia autoinmune (PTI)

Transfusión PLAQ

- El riesgo de sensibilización por transfusiones de concentrados plaquetarios Rh (D) incompatibles en pacientes oncológicos ha sido un tema controversial y el administrar antes o inmediatamente después de la transfusión inmunoglobulina anti D



Estudios Aloinmunización con CP Aféresis y Pool

Table I - Number and type of PLT concentrates released and type of products involved in the post-transfusion RBC alloimmunisations observed during the study.

Year	2007	2008	2009	2010	2011
Products released:					
Number of apheresis PC	15,135	14,906	15,666	14,762	13,506
(%)	(84.0)	(82.0)	(79.8)	(70.6)	(59.4)
Number of pooled PC	2,892	3,259	3,692	6,159	9,247
(%)	(16.0)	(18.0)	(20.2)	(29.4)	(40.6)
Type and number of products involved in the notified cases of RBC alloimmunisation:					
Apheresis PC	4	4	6	6	4
Pooled PC	1	1	7	7	8

PC: platelet concentrate; RBC: red blood cell.



P Moncharmont et al. Red blood cell alloimmunisation after platelet transfus: a 5-year study. *Blood Transfus* 2014

Estudios Aloinmunización según diagnóstico principal

TABLE 3. Follow-up and anti-D development of the D- patients, according to main diagnosis

Characteristic	Hematology patients	Oncology patients	Immunocompetent patients
Number included	342	147	525
Sample ≥ 4 weeks after first D+ PC			
Number of patients	177	31	107
Weeks of follow-up*	24 (4-351)	54 (5-375)	59 (4-718)
Anti-D, number (%)†	6 (3.4)	4 (12.9)	2 (1.9)

* Median (range).

† Number and percentage of patients with follow-up of 4 or more weeks who developed anti-D.



Entre 1,9 a 12,9 %

J Cid et al. Platelet transfusions from D+ donors to D- patients: a 10-year follow-up study of 1014 patients. Transfusion 2011

Estudios RhD Pacientes Oncológicos

- **Estudio retrospectivo de 4 años, identificando pacientes oncológicos RhD-negativos recibieron GR RhD-positivos y no aloimmunizados previamente al antígeno D**
- Edad, sexo, raza, grupo ABO, diagnóstico de oncología primaria y N° transfusiones GR incompatibles fueron registradas
- La asociación entre la formación de anticuerpos y factores clínicos. La incidencia de aloanti- D se calculó a partir de una detección de anticuerpos posterior, al menos 28 días después de la recepción de primera transfusión GR RhD-positivos

Estudios RhD Pacientes Oncológicos

- **La tasa de sensibilización al antígeno D en la población oncológica RhD-negativa fue de 4%**
- La tasa de aloinmunización mayor fue en pacientes con cánceres sólidos (22,6%) o Síndrome Mielodisplásico SDM (23%) en comparación con los que tenían otras neoplasias hematológicas (7%)
- El conocer los diagnósticos que predisponen a la aloinmunización RhD permite una mejor utilización de GR RhD negativos en tiempos de escasez

Alloimmunización RhD en Pacientes Oncológicos

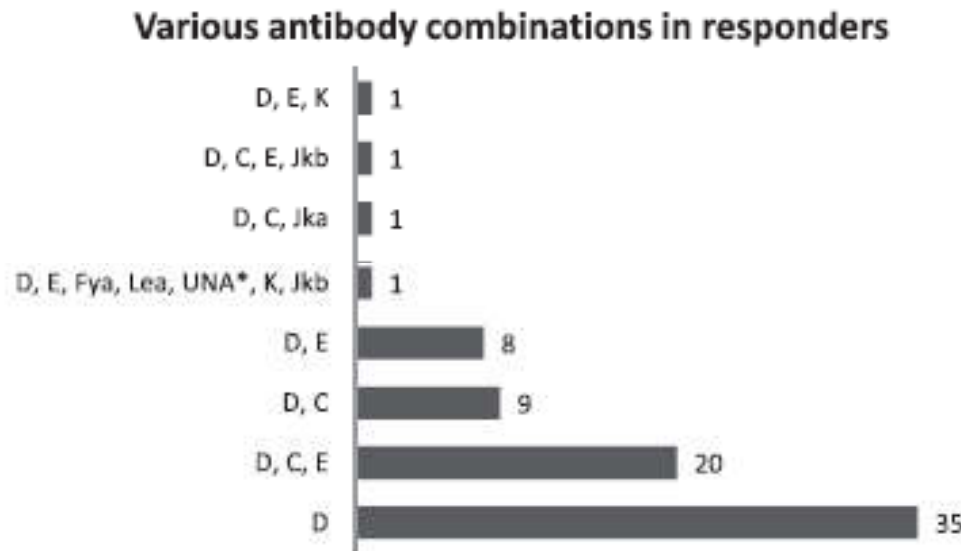


Fig. 1. Antibody combinations detected in responders. The asterisk indicates an unidentified antibody (UNA).

Arora, K., Kelley, J., Sui, D., Ning, J., Martinez, F., Lichtiger, B. and Tholpady, A. (2017). Cancer type predicts alloimmunization following RhD incompatible RBC transfusions. TRANSFUSION 2017;57;952–958.

Conclusiones

- **< Tasa aloinmunización antígeno D en población pacientes RhD-negativos con Cáncer (14%) en comparación población general de pacientes (22%)**
- **Tasa aloinmunización > pacientes con cánceres sólidos (22,6%) o SMD (23%) en comparación a otros con neoplasias hematológicas (7%)**
- **Conociendo los cánceres que predisponen a aloinmunización RhD permite desarrollar estrategias para identificar a los pacientes con >riesgo formación anti-D y esto ayuda a mejor utilización GR RhD negativo y a la disponibilidad unidades RhD negativos para pacientes mujeres jóvenes oncológicas**

Arora, K., Kelley, J., Sui, D., Ning, J., Martinez, F., Lichtiger, B. and Tholpady, A. (2017). Cancer type predicts alloimmunization following RhD incompatible RBC transfusions. TRANSFUSION 2017;57;952–958.

IMMUNOHEMATOLOGY

Cancer type predicts alloimmunization following RhD-incompatible RBC transfusions

Komal Arora,¹ James Kelley,¹ Dawen Sui,² Jing Ning,² Fernando Martinez,¹ Benjamin Lichtiger,¹ and Ashok Tholpady¹

BACKGROUND: Immunosuppressed, RhD-negative oncology patients tend to have lower rates of sensitization to the D antigen when they receive transfusion with RhD-positive blood components. Clinical factors associated with alloimmunization to the D antigen in RhD-negative oncology patients when they receive transfusion with RhD-positive red blood cells (RBCs) have not been well defined.

STUDY DESIGN AND METHODS: This was a 4-year, retrospective analysis identifying RhD-negative oncology patients who received RhD-positive RBCs and were not previously alloimmunized to the D antigen. Age, sex, race, ABO group, primary oncology diagnosis, and numbers of RhD-incompatible RBC transfusions were recorded. The association between antibody formation and clinical factors was studied. The incidence of alloanti-D was calculated from a subsequent antibody-detection test performed at least 28 days after receipt of the first transfusion of RhD-positive RBCs.

RESULTS: In total, 545 RhD-negative oncology patients received 4295 RhD-positive RBC transfusions. Of these, 76 (14%) became alloimmunized to the D antigen. Diagnosis type was the only factor significantly associated with responder status. The logistic regression

RhD is a potent immunogen. As little as 0.03 mL of RhD-positive red blood cells (RBCs) can immunize an RhD-negative recipient.¹ The earliest studies on healthy RhD-negative volunteers who were exposed to RhD-positive RBCs reported alloimmunization rates of more than 80%.^{2,3} Subsequent studies⁴⁻²⁵ in both oncology and nononcology patients showed that alloimmunization rates were much lower (Table 1). In nononcology patients, the alloimmunization rate of D-negative patients exposed to D-positive RBCs was 22%.¹¹ The true incidence may have been overestimated in that study, because it included patients who had positive antibody screens less than 28 days after receipt of the first Rh-incompatible transfusion. The earliest time reported in the literature to produce an anti-D immune response (which was immunoglobulin [Ig]G) was 28 days, and formation of anti-D before this time point has generally been considered an anamnestic response.^{19,24,26} However, it should be mentioned that the switch from IgM to IgG occurs so early that the first detectable antibody by serological tests in Rh immunization is typically IgG.²⁷

ABBREVIATION: MDS = myelodysplastic syndrome.

TRANSFUSION PRACTICE

Blood use in hematologic malignancies: a nationwide overview in Sweden between 2000 and 2010

Jingcheng Zhao,¹ Jenny Rydén,² Agneta Wikman,^{3,4} Rut Norda,⁵ Simon J. Stanworth,⁶
Henrik Hjalgrim,^{7,8} and Gustaf Edgren^{1,2}

BACKGROUND: Patients with hematologic malignancies receive large numbers of blood transfusions, and transfusion practices for this patient group are increasingly being scrutinized by randomized controlled trials. However, no studies so far have presented current transfusion statistics on a population level for this patient group.

STUDY DESIGN AND METHODS: A retrospective descriptive study was conducted that was based on the Scandinavian Donations and Transfusions Database (SCANDAT2), which includes data on all blood donations and transfusions in Sweden and Denmark since the 1960s. Incident cases of hematologic malignancies were identified in the Swedish Cancer Register between 2000 and 2010. Cases were divided into nine patient groups based on diagnosis.

Patients with hematologic malignancies often require large numbers of blood transfusions. For instance, it has been reported that up to two-thirds of all platelet (PLT) transfusions are administered to hematologic patients, including patients with nonmalignant conditions.¹ At the same time, there is

ABBREVIATIONS: ALL = acute lymphoblastic leukemia; AML = acute myeloid leukemia; CLL = chronic lymphatic leukemia; CML = chronic myeloid leukemia; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; MDS = myelodysplastic syndrome; MM = multiple myeloma.

From the ¹Department of Medical Epidemiology and Biostatistics and the ⁴Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet; and the ²Department of Hematology and the ³Department of Clinical Immunology and Transfusion

ORIGINAL RESEARCH

Factors related to the outcome of prophylactic platelet transfusions in patients with hematologic malignancies: an observational study

Audrey Seigeot,¹ Maxime Desmarests,² Anne Rumpler,³ Franck Leroux,² Eric Deconinck,^{3,4}
Elisabeth Monnet,^{2,5} and Laurent Bardiaux^{4,6}

BACKGROUND: A better knowledge of the connections between platelet concentrate (PC) characteristics and transfusion outcomes in day-to-day practice would help improve the selection process of the most appropriate PC.

STUDY DESIGN AND METHODS: In this study of prophylactic platelet transfusions in patients with hematologic malignancies between 2002 and 2012, outcome criteria were corrected count increments (CCIs) and platelet transfusion intervals (TIs, in days). Studied characteristics were ABO matching status, platelet source, dose, storage duration, irradiation, washing, and transfusion sequence number (TSN). The analysis consisted of multivariable linear mixed-effects models with adjustments for patient diagnosis, sex, and type of treatment.

RESULTS: Overall, 869 patients and 6662 platelet transfusions were analyzed. For each day after the second day of storage, the CCI and TI decreased by 0.88 and 0.06 day, respectively. Compared to ABO-identical, transfusion with major ABO-incompatible PCs decreased

Platelet transfusions are used to prevent and treat bleeding in thrombocytopenic patients with bone marrow failure secondary to disease or chemotherapy. It is common practice throughout the world to use platelet transfusions in thrombocytopenic patients without patient bleeding.

The French National Authority for Health (Haute Autorité de Santé, HAS) recommends prophylactic transfusions for any severe thrombocytopenia after chemotherapy with or without hematopoietic stem cell reinjection.¹ The current recommended dose is 0.5 to 0.7×10^{11} platelets per 10 kg of weight, with a prescription threshold of $10 \times 10^9/L$ in the absence of symptoms; $20 \times 10^9/L$ in case of fever, infection, arterial hypertension, Grade 2 mucositis, and

ABBREVIATIONS: AP(s) = apheresis platelet(s); HAS = Haute Autorité de Santé; PC(s) = platelet concentrate(s); TI(s) = transfusion interval(s); TSN = transfusion sequence number; WBP(s) = whole blood platelet(s).

En resumen...

- Transfusión (Tx) mayor rol en cuidado pacientes oncológicos
- Conlleva riesgos para ellos, y está menos estudiados
- Indicaciones hemocomponentes igual que el resto
- Problemas especiales TA – GVHD, ITT , aloinmunización, descompensación pulmonar e inmunomodulación
- Se espera que los avances tecnológicos, aumenten seguridad y tolerancia a Tx, en especial en pacientes oncológicos

Muchas Gracias

- Preguntas - Comentarios

