

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.308>

<https://orcid.org/0000-0002-7225-9930>

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Šarūnas Judickas

Organų sistemų funkcijų sutrikimo
paplitimas, rizikos veiksniai, įtaka
sergamumui ir mirštamumui kritinių
būklių onkohematologinių ligonių
populiacijoje

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,

Medicinos kryptis (M 001)

VILNIUS 2022

Disertacija rengta 2017–2021 metais Vilniaus universitete.

Mokslinis vadovas:

prof. dr. Jūratė Šipylaitė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Gynimo taryba:

Pirmininkė – **prof. dr. Janina Tutkuvienė** (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Nariai:

prof. dr. Diana Ramašauskaitė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

prof. dr. Audrius Šileikis (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

Dr. Renatas Tikuišis (Nacionalinis vėžio institutas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

Dr. Tomas Zaremba (Aalborg universitetas, Aalborg, Danija, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2022 m. birželio mėn. 28 d. 12 val. Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Didžiojoje auditorijoje. Adresas: M. K. Čiurlionio g. 21, Vilnius.

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje ir VU interneto svetainėje adresu: <https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.308>

<https://orcid.org/0000-0002-7225-9930>

VILNIUS UNIVERSITY

Šarūnas Judickas

Organ dysfunction in critically ill
oncohaemathological patients:
prevalence, risk factors, impact on
mortality

DOCTORAL DISSERTATION

Medicine and Health sciences,
Medicine (M 001)

VILNIUS 2022

This dissertation was written between 2017 and 2021 at Vilnius University.

Academic supervisor:

Prof. Dr. Jūratė Šipylaitė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

This doctoral dissertation will be defended in a public meeting of the Dissertation Defence Panel:

Chairman – **prof. dr. Janina Tutkuvienė** (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

Members:

prof. dr. Diana Ramašauskaitė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001),

prof. dr. Audrius Šileikis (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001),

Dr. Renatas Tikuišis (National Cancer Institute, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001),

Dr. Tomas Zaremba (Aalborg University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 12 h on 28 June 2022 in Large audience meeting room of the Faculty of Medicine of Vilnius University.

Address: M. K. Ciurlionio street, 21., Vilnius, Lithuania

The text of this dissertation can be accessed at the libraries of Vilnius University, as well as on the website of Vilnius University: www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius

TURINYS

SANTRUMPOS	8
ĮVADAS.....	9
1. LITERATŪROS APŽVALGA	11
1.1 Vėžiu sergantys ligoniai RITS.....	11
1.1.1 Vėžiu sergančių RITS gydomų ligonių ypatumai	11
1.1.2 Perkėlimo į RITS priežastys.....	12
1.1.3 Perkėlimo į RITS laikas	12
1.1.4 Ribotos trukmės gydymas RITS	13
1.2 Gydymo baigtis prognozuojantys ir lemiantys veiksniai	14
1.2.1 Bendrieji	14
1.2.1.1 Amžius	14
1.2.1.2 Fizinė būklė	15
1.2.1.3 Gretutinės ligos	15
1.2.2 Veiksniai, susiję su piktybinėmis kraujo ligomis	16
1.2.2.1 Kraujo ligos diagnozė.....	16
1.2.2.2 Kaulų čiulpų transplantacija	17
1.2.2.3 Trombocitopenija	17
1.2.2.4 Neutropenija	18
1.2.2.5 Infekcijos.....	19
1.2.3 Organų funkcijų sutrikimas	19
1.2.3.1 Ūminis kvėpavimo nepakankamumas.....	19
1.2.3.2 Kraujotakos nepakankamumas.....	21
1.2.3.3 Inkstų nepakankamumas	21
1.2.3.4 Neurologinis pažeidimas	22
1.2.3.5 Dauginis organų funkcijų sutrikimo sindromas	22
1.2.4 Skalės	22
1.2.4.1 Greitojo reagavimo skalės.....	23
1.2.4.2 Gydymo baigčių prognozavimo skalės	23
1.2.4.3 Organų funkcijų sutrikimo vertinimo skalės	24
2. TYRIMO METODAI IR TIRIAMIEJI	26
2.1 Tiriamieji ir tyrimo eiga	26
2.2 Statistinė analizė.....	32
3. TYRIMO REZULTATAI	34
3.1 Tyrimo eiga	34
3.2 Bendrosios tiriamųjų charakteristikos	34
3.3 Laboratoriniai tyrimai	37
3.4 Skalės	39
3.5 Gydymas RITS	40
3.6 Tiriamųjų grupės	41
3.6.1 Jaunesnio ir vyresnio amžiaus pacientai	41
3.6.2 Išgyvenusieji ir mirusieji RITS	45

3.6.2.1 Bendrosios charakteristikos.....	45
3.6.2.2 Laboratorinių tyrimų rezultatai	47
3.6.2.3 Organų funkcijų sutrikimai ir jų pavadavimas RITS	49
3.6.2.3.1 Kvėpavimo nepakankamumas ir dirbtinė plaučių ventiliacija	51
3.6.2.3.2 Kraujotakos nepakankamumas ir simpatomimetikai	53
3.6.2.3.3 Inkstų nepakankamumas ir pakaitinė inkstų terapija....	56
3.7 Skalės	57
3.7.1 Gydomo baigčių prognozavimo skalės	57
3.7.1.1 SAPS 3 IR APACHE II skalės	57
3.7.2 Organų funkcijų sutrikimo vertinimo skalės	58
3.7.2.1 qSOFA.....	59
3.7.2.2 SOFA skalė	59
3.7.2.3 SOFA balo dinamika	62
3.8 Mirštamumo rizikos veiksniai	63
4. REZULTATŲ APTARIMAS	69
4.1 Pacientų charakteristikos	69
4.1.1 Vyresnio amžiaus pacientai.....	69
4.1.2 Kaulų čiulpų transplantacija.....	71
4.2 Gydomas RITS ir organų funkcijų sutrikimai.....	72
4.2.1 Perkėlimo į RITS laikas	72
4.2.2 Kraujotakos nepakankamumas ir simpatomimetikai	73
4.2.3 Ūminis kvėpavimo nepakankamumas ir dirbtinė plaučių ventiliacija	75
4.2.4 Inkstų nepakankamumas ir pakaitinė inkstų terapija.....	76
4.2.5 Acinetobacter baumannii infekcija.....	77
4.2.6 Mirštamumas RITS	78
4.3 SKALĖS	79
4.3.1 Gydomo baigčių prognozavimo skalės	79
4.3.2 Organų funkcijų sutrikimo vertinimo skalės	79
TYRIMO TRŪKUMAI	81
REIKŠMĖ TOLIMESNIEMS MOKSLINIAMS TYRIMAMS	82
IŠVADOS	83
PRAKTINĖ REIKŠMĖ IR REKOMENDACIJOS	84
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	85
SANTRAUKA	112
GYVENIMO, KŪRYBINĖS IR MOKSLINĖS VEIKLOS APRAŠYMAS	146
DISERTACIJOS TEMA PAŠKELBTI STRAIPSNIAI IR KONFERENCIJŲ PRANEŠIMAI.....	148

SANTRUMPOS

- Ab – Acinetobacter baumannii
ADTL – aktyvuotas dalinis tromboplastino laikas
AKD – arterinio kraujo dujų pusiausvyros tyrimas
ALAT – alanino aminotransferazė
apH – arterinio kraujo pH
APACHE II – ūminių fiziologinių ir lėtinių ligų įvertinimo skalė (angl. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II
ASAT – aspartato aminotransferazė
BKT – bendrasis kraujo tyrimas
BNP – smegenų natriuretinis peptidas
CRB – C reaktyvusis baltymas
CVVHDF – nenutrūkstama venoveninė hemodiafiltracija
ECOG – rytų jungtinės onkologijos grupės paciento bendros būklės vertinimo skalė (angl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)
GKSF – granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius
KAAB – karbapenems atspari Acinetobacter baumannii
KČT – kaulų čiulpų transplantacija
KMI – kūno masės indeksas
max – maksimali reikšmė
min – minimali reikšmė
PCT – prokalcitoninas
ROC – priėmėjo veikimo charakteristika (angl. receiver operating characteristic)
qSOFA – greitoji SOFA skalė (angl. quick SOFA)
RITS – reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrius
SAPS 3 – supaprastinta ūminių fiziologinių sutrikimų skalė (angl. Simplified Acute Physiology Score) 3
SN – standartinis nuokrypis
SOFA – nuosekli organų nefunkcionavimo įvertinimo skalė (angl. Sequential Organ Failure Assessment)
TPŠL – transplantato prieš šeiminingą ligą
ŪML – ūminė mieloblastinė leukemija
ŪRDS – ūminis respiracinio distreso sindromas
VKD – veninio kraujo dujų pusiausvyros tyrimas
VULSK – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

ĮVADAS

Tiriamoji problema

Lietuvoje didėja sergamumas onkologinėmis ligomis (1) ir kasmet daugiau nei tūkstančiui žmonių yra diagnozuojama piktybinė kraujo liga (2). Gerėjantis vėžio gydymas lemia tai, kad daugėja ligonių, kurie nėra iki galo išgydyti nuo vėžio, tačiau gana ilgai gyvena su juo, todėl vis didesnę dalį reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuose (RITS) gydomų ligonių sudaro sergantys vėžiu ir šis skaičius siekia maždaug 17 % (3). Apskaičiuota, kad maždaug nuo 5 % iki 10 % vėžiu sergančių ligonių išsivysto gyvybei grėsmingos komplikacijos, dėl kurių juos reikia gydyti RITS (4–6). Tam tikrų kraujo vėžio formų (pvz. ūminės leukemijos) atveju gerokai dažniau prireikia gydyti RITS, nei sergant solidiniais navikais. Vėžiu sergantys kritinių būklių ligonių nuo bendrosios populiacijos skiriasi tuo, kad jie gali patekti į RITS dėl daugybės tik vėžiui būdingų specifinių būklių ir komplikacijų – leukostazės, naviko lizės sindromo, hiperkalcemijos, organų infiltracijos leukemijos ląstelėmis, tuščiosios venos suspaudimo ar paraneoplazinių autoimuninių būklių (7–9). Kita vertus, vis plačiau taikomas modernus gydymas taip pat gali sukelti tokių grėsmingų komplikacijų, kaip citokinų išskyrimo sindromas, anafilaksija, vaistų sukeltas organų pažeidimas, dėl ko gali prireikti gydymo RITS (11–13). Šių ligonių mirštamumas RITS yra didelis ir gali siekti net 80 % (13). Pastebėta, kad jis yra didesnis tiek palyginti su ligoniais, kuriems nenustatytas vėžys (14), tiek su tais, kuriems yra solidiniai navikai, taip pat yra susijęs su prastesne gyvenimo kokybe (15). Vis dėlto per pastaruosius dešimtmečius kraujo ligomis sergančių ligonių išgyvenamumas labai pagerėjo (16–18), įskaitant ir perkeltųjų į RITS (20, 21). Buvo nustatyta, kad dauginis organų funkcijų sutrikimo sindromas yra pagrindinis kritinių būklių onkohematologinių ligonių mirštamumą lemiantis veiksnys (21–23), todėl svarbu kuo anksčiau pastebėti beprasidedantį bet kurio organo pažeidimą ir laiku suteikti pagalbą, kad pagerintume išgyvenamumą.

Tyrimo aktualumas ir naujumas

Vakarų Europoje kraujo ligomis sergančių pacientų, gydomų RITS, išgyvenamumo rezultatai yra geresni, palyginti su rytine Europos dalimi (24–26). Jau kuris laikas situacija Lietuvoje keičiasi, gerėja modernaus gydymo prieinamumas, o Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VULSK) Hematologijos, onkologijos ir transfuziologijos centras yra didžiausias Baltijos šalyse ir vienas didžiausių Europoje pagal atliekamų kamieninių

kraujodaros ląstelių transplantacijų skaičių (27), tačiau duomenų apie čia gydomus kritinių būklių onkohematologinius ligonius apskritai nėra. Lietuvoje iki šiol nebuvo atlikta nė vieno tyrimo, kuris analizuotų RITS gydomus onkohematologinius ligonius, jų organų sistemų funkcijų sutrikimų paplitimą, priežastis, ankstyvą diagnostiką bei įtaką mirštamumui. Šis tyrimas pirmasis toks Baltijos šalyse. Juo norime atkreipti dėmesį į kraujo vėžiu sergančius ligonius ir apžvelgti jų gydymo RITS eigą, siekdami pagerinti gydymo baigtis.

Tyrimo tikslas

Ištirti onkohematologinių ligonių gydymo RITS eigą ir nustatyti mirštamumo rizikos veiksnius

Tyrimo uždaviniai

Šiuo tyrimu siekta nustatyti:

1. organų sistemų funkcijų sutrikimo paplitimą RITS gydytų onkohematologinių ligonių populiacijoje;
2. organus pavaduojančiojo gydymo taikymo dažnį ir gydymo RITS baigtis onkohematologinių ligonių populiacijoje;
3. organų sistemų funkcijų sutrikimo įtaką onkohematologinių ligonių mirštamumui RITS;
4. onkohematologinių ligonių mirštamumo RITS rizikos veiksnius.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1 Vėžiu sergantys ligoniai RITS

1.1.1 Vėžiu sergančių RITS gydomų ligonių ypatumai

Vėžiu sergančių ligonių išgyvenamumas gerėja. Tai lemia geresnės atrankos programos, tikslesnės diagnostikos metodikos, kurios leidžia anksčiau nustatyti ligą, labiau specifinis ir efektyvesnis gydymas, taip pat geresnė šalutinio gydymo poveikio kontrolė (28). Pastaraisiais dešimtmečiais vėžio gydymas iš esmės pasikeitė. Detalus ir maksimaliai individualizuojamas gydymas smarkiai pakeitė daugelio formų vėžio gydymą (29). Vaistų bei gydymo metodų pasirinkimas didėja, o nauji gydymo režimai, į kurios įeina modernūs vaistai, toliau gerina išgyvenamumą, tačiau realybėje susiduriama su tuo, jog net ir išsivysčiusiose valstybėse ne visi ligoniai gali gauti modernų gydymą (30). Vis dar yra šalių, kur net ir diagnozavus ūminę leukemiją nėra galimybių skirti net standartinės chemoterapijos (31).

Prieš kelis dešimtmečius vėžiu sergantiems pacientams RITS durys būdavo uždarytos ir iki paskutinio XX a. dešimtmečio tokių ligonių, net ir gydytų RITS, išgyvenamumas buvo minimalus (33, 34). Šiandien maždaug kas penktas RITS gydomas ligonis serga vienokiu ar kitokiu vėžiu. Paskutiniu metu daugėja tyrimų, kuriuose aprašomas gerėjantis ir kritinių būklių vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumas (20, 21). Nepaisant to, apžvalginiam straipsnyje nurodoma, jog vidutinis ligonių, sergančių onkohematologinėmis ligomis, išgyvenamumas RITS yra 54,5 %, o po atliktos kaulų čiulpų transplantacijos (KČT) – dar mažesnis ir siekia 43,3 % (34). Hematologiniai ligoniai sudaro tik mažąją dalį visų vėžiu sergančių ligonių, kurie patenka į RITS, o išgyvenamumas, jei lygintume su pacientais, sergančiais solidiniais navikais, yra blogesnis. Taip yra todėl, kad skiriasi priežastys, dėl kurių šių grupių ligoniai patenka į RITS.

Hematologiniai ligoniai dažniausiai patenka dėl skubiųjų būklių, o pacientai, sergantys solidiniais navikais, į RITS dažniausiai perkeliama stebėsenai po operacijų, o ne dėl staiga pablogėjusios būklės, kurią lemia progresuojantys organų funkcijos sutrikimai. Kitas skirtumas yra tas, kad retam kuriam solidiniu naviku sergančiam ligoniui, gydomam RITS, yra gili imunosupresija, neutropenija, mukozitas, stiprus plaučių pažeidimas, oportunistinės infekcijos ar invazinės grybelinės infekcijos, o visos šios būklės neretai pasitaiko hematologiniams ligoniams. Dar vienas skirtumas yra tas, kad vos diagnozavus solidinį naviką ypač retai ligonis perkeliama į RITS, tuo labiau jam šiame skyriuje chemoterapija beveik niekada neskiriama.

Tačiau kraujo vėžiu sergantiems ligoniams tai yra gana įprasta gydymo eiga. Esminis panašumas yra tas, kad tiek kraujo vėžiu, tiek solidiniais navikais sergančių ligonių trumpalaikis išgyvenamumas nėra susijęs su onkologine liga, jos stadija, remisijos būseną, visi šie veiksniai lemia tik ilgalaikį išgyvenamumą (35), o išgyvenamumas RITS priklauso nuo ūminės būklės ir jos nulemtų organų funkcijos sutrikimų.

1.1.2 Perkėlimo į RITS priežastys

Didžiausią riziką patekti į RITS turi ligoniai, sergantys ūmine mieloblastine leukemija (ŪML) bei agresyviomis ne Hodžkino limfomos formomis, iš jų net 1 iš 5 patenka į RITS ir tai dažniausiai nutinka per pirmą mėnesį nuo diagnozės nustatymo (36). Kraujo vėžiu sergantys ligoniai į RITS perkeliama dėl įvairiausių priežasčių, tačiau dažniausiai – arba dėl paties vėžio, arba dėl vėžio gydymo komplikacijų. Vėžiui gydyti vartojami naujos kartos vaistai yra mažiau toksiški, palyginti su standartine chemoterapija. Nepaisant to, gali pasireikšti stiprios šalutinės reakcijos, dėl kurių gali prireikti gydymo RITS. Kai kurie iš naujųjų vėžio vaistų gali sukelti specifines komplikacijas, pavyzdžiui, terapija chimerinių antigenų receptorių T limfocitais – citokinų audrą, anafilaksiją; venetoklaksas – naviko lizės sindromą; anaplazinės limfomos kinazės inhibitoriai – pneumonitą; ipilimumabas – autoimunines reakcijas (37). Įdomu tai, kad RITS besitęsiančios reguliarios hematologų vizitacijos buvo susijusios su geresniu ligonių išgyvenamumu (3), kadangi šie ligoniai yra labai sudėtingi ir jiems reikalingi tikslūs kompleksiniai sprendimai.

1.1.3 Perkėlimo į RITS laikas

Progresuojant infekciniam procesui ligonio būklė dramatiškai gali pasikeisti per kelias valandas, todėl labai svarbu kartotinai vertinti ligonio būklę ir jai blogėjant nedelsiant pradėti intensyvų gydymą. Didelė belgų ir prancūzų atlikta studija, kuri įtraukė daugiau negu 1000 onkohematologinių ligonių, nustatė, kad ankstyvesnis perkėlimas į RITS (ypač jei perkėlimas įvyksta pirmą hospitalizacijos parą) susijęs su geresniu išgyvenamumu (38). Kitos studijos patvirtino, kad ilgesnė hospitalizacijos trukmė prieš perkėlimą į RITS buvo susijusi su padidėjusia mirties rizika (41, 42).

Ypač svarbu anksti nustatyti beprasidedančius organų funkcijų sutrikimus. Buvo pastebėtas didesnis mirštamumas, jei nuo kvėpavimo nepakankamumo simptomų pradžios iki perkėlimo į RITS buvo praėjusios daugiau nei dvi dienos; jis taip pat buvo didesnis, jei iki perkėlimo į RITS reikėjo didesnės

deguonies koncentracijos (41). Kito tarptautinio tyrimo, į kurį buvo įtraukta daugiau nei 1000 ligonių, sergančių kraujo vėžiu, duomenimis, geresnis išgyvenamumas buvo tų, kurie į RITS buvo perkelti tiesiai iš ligoninės priėmimo skyriaus (42). Taip pat neseniai buvo atlikta ir didelė metaanalizė, kuri išanalizavo daugiau nei 70 000 bendrosios populiacijos ir daugiau nei 2000 ligonių, sergančių vėžiu ir perkeltų į RITS. Nustatyta, jog abiejų populiacijų atveju ankstyvas perkėlimas į RITS buvo susijęs su mažesniu mirštamumu. Reikia paminėti, kad į metaanalizę įtrauktos studijos buvo gana heterogeniškos tiek savo metodika, tiek ankstyvo perkėlimo apibrėžimu (43).

Nepaisant šių duomenų, pacientai yra skirtingi, todėl ir gydymo RITS tikslai, rezultatai bei nauda skiriasi. Viena vertus, gydymas RITS pagerina išgyvenamumą, todėl, kai jis reikalingas, ligonis turi būti perkeliamas nedelsiant. Kitais atvejais gydymo intensyvinimas yra susijęs su etinėmis dilemomis dėl prastų rezultatų tam tikromis situacijomis, su invazinio gydymo sukeliamu diskomfortu, ligonio autonomija bei atskyrimu nuo artimųjų paskutinėmis gyvenimo akimirkomis. Literatūroje aprašomos onkohematologinių pacientų grupės, kurioms gydymo RITS nauda yra mažai tikėtina. Joms priskiriami ligoniai, negalintys pasikelti iš lovos (ECOG 4); pacientai, kuriems nėra hematologinės ligos gydymo pasirinkimų, galinčių pratęsti gyvenimą; vyresnio amžiaus pacientai, turintys gausią gretutinę patologiją; ligoniai, kuriems yra daug ar sunkios eigos lėtinių ligų (pvz. lėtinė obstrukcinė plaučių liga, širdies nepakankamumas, kepenų cirozė); pacientai, kurių numanoma gyvenimo trukmė yra trumpesnė nei 6 mėn.; pacientai po alogeninės KČT, kuriems yra gydymui steroidais atspari transplantato prieš šeiminingą liga, invazinė plaučių aspergiliozė, dėl kurios reikalinga invazinė dirbtinė plaučių ventiliacija; pacientai, kuriems gydymo metu išlieka dauginis organų pažeidimas; ligoniai, kuriems yra naujai nustatytas vėžys, atsparus RITS pradėti chemoterapijai; pacientai, kuriems po ilgalaikio gydymo RITS išlieka organų funkcijų sutrikimai ir pakartotinai atsitinka gyvybei grėsmingas įvykis (44).

1.1.4 Ribotos trukmės gydymas RITS

Dėl didelės mirštamumo rizikos ir dažno RITS lovų trūkumo kai kuriose ligoninėse taikomas ribotos trukmės gydymas RITS (angl. time limited trial). Didelės apimties tyrimas, į kurį buvo įtraukti vėlyvų stadijų vėžiu sergantys pacientai, nustatė, kad bet kokios ribotos trukmės gydymas RITS buvo susijęs su didesniu mirštamumu. Aiškėja, kad dažniausiai taikomo 2–3 dienų ribotos trukmės gydymo RITS neužtenka norint nuspręsti dėl tolesnės ligonio gydymo krypties ir sergantiems vėžiu, ypač hematologiniams ar lengvesnės

būklės kritinių būklių ligoniams daugiau naudos duoda ilgesnis (bent 12 dienų trukmės) ribotos trukmės gydymas RITS (45).

1.2 Gydymo baigtis prognozuojantys ir lemiantys veiksniai

1.2.1 Bendrieji

1.2.1.1 Amžius

Nemažai daliai tokių vėžio formų, kaip ne Hodžkino limfomos ir Hodžkino limfomos, lėtinė mielocitinė leukemija, vienas iš svarbiausių rizikos veiksnių yra amžius (46). Tai parodo tiek duomenys iš Didžiosios Britanijos, kur vidutinis kraujo vėžiu sergančių ligonių amžius yra 70 metų, tiek iš JAV, kur vidutinis pacientų, sergančių ŪML, amžius yra 66 metai (47). Pastebėti daug geresni išgyvenamumo rezultatai tų ligonių, kurių amžius buvo < 20 metų, tačiau peržengus 20 metų ribą amžius neturėjo įtakos išgyvenamumui (48). Didelės apimties tyrimų duomenimis, vyresnis amžius ne tik buvo susijęs su didesniu mirštamumu, tačiau didėjant amžiui didėjo ir mirštamumas liginėje (40, 51). Kitos, mažos apimties studijos nerado ryšio tarp ligonių amžiaus ir išgyvenamumo (50–56). Taip pat yra aprašyta, kad vyresnių nei 65 metų amžiaus ligonių prognozė yra prastesnė. Jie turi daugiau gretutinių ligų, jiems gerokai didesnis vaistų toksiškumas, didesnė ligos atkryčio tikimybė (48). Visgi yra duomenų, kad pastaraisiais dešimtmečiais onkohematologinių ligonių išgyvenamumas yra pagerėjęs, tiesa, kiek mažiau vyresnių pacientų grupėje (57), vadinasi, intensyvosios terapijos gydytojai kuo toliau, tuo dažniau gydys vyresnio amžiaus ligonius. Net ir be onkologinės anamnezės vyresnio amžiaus pacientų priėmimas gydyti į RITS svyruoja nuo 5,6 % iki 38,8 %, priklausomai nuo RITS komandos, kuri konsultuoja ligonį (58). Kai kuriose šalyse yra oficialūs sutarimai, pagal kuriuos priimamas sprendimas dėl vėžiu sergančių vyresnio amžiaus pacientų perkėlimo į RITS. Jie paremti numanomu ilgalaikiu išgyvenamumu (59). Taip pat buvo nustatyta, kad vyresnio amžiaus pacientų mirštamumas yra panašus nepriklausomai nuo to, pacientas sirgo vėžiu ar ne (60). Yra tyrimų, kurie analizuoja piktybinėmis kraujo ligomis sergančius pacientus, tačiau nė vienas iš tų tyrimų neaprašo vyresnio amžiaus kritinių būklių onkohematologinių ligonių (61–63). Kita vertus, labai sunku vertinti amžiaus įtaką išgyvenamumui, kadangi tik išskirtiniais atvejais vyresnio amžiaus žmonėms atliekamos alogeninės KČT, daliai jų taip pat skiriama tik riboto intensyvumo chemoterapija ar paliatyvusis gydymas. Šie veiksniai galėtų labai iškreipti ligonių populiaciją bei galimą amžiaus įtakos vertinimą. Taip jau susiklostė, kad gana dažnai vyresnio

amžiaus žmonės į RITS perkeliama vangiai, kaip argumentą pateikiant amžių ir prastą prognozę dėl onkologinės ligos, tačiau turint galvoje pastarųjų dešimtmečių pasiekimus ši nuostata ima keistis.

1.2.1.2 Fizinė būklė

Vienas iš svarbiausių veiksnių, kuris atspindi fiziologinį rezervą ir lemia paciento baigtis, yra fizinės būklės vertinimas pagal ECOG (angl. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status) (64). Tai yra paprasta skalė, kuri plačiai naudojama visame pasaulyje, ypač onkologijoje, ir yra susijusi su išgyvenamumu (64, 65). Ši skalė parodo funkcinio pajėgumo ribotumą dėl toli pažengusių lėtinių ligų, taip pat onkologinės ligos sukeltą organizmo pažeidimą. Ji yra plačiai naudojama vertinant paciento tinkamumą chemoterapijai, tačiau pastaruoju metu atsiranda vis daugiau duomenų apie pacientų fizinės būklės, įvertintos ECOG, sąsajas su mirštamumu RITS. Prasta fizinė būklė lemia didelį kritinių būklių ligonių mirštamumą ir tik mažoji jų dalis buvo išrašyti į namus (67).

1.2.1.3 Gretutinės ligos

Siekiant įvertinti gretutinių ligų įtaką išgyvenanumui buvo sukurtas Charlson gretutinių ligų indeksas. Į šią skalę patenka net 19 klausimų apie ligoje sveikatos būklę (miokardo infarktas, širdies nepakankamumas, periferinių kraujagyslių liga, galvos kraujagyslių liga, demencija, lėtinės plaučių ligos, jungiamojo audinio ligos, opaligė, kepenų pažeidimas, cukrinis diabetas, hemiplegija, inkstų pažeidimas, cukrinis diabetas su organų pažeidimu, bet koks auglys, leukemija, limfoma, kepenų pažeidimas, metastazavęs solidinis auglys, AIDS) (68). Ji plačiai naudojama onkohematologijoje. Nustatyta, kad Charlson gretutinių ligų indeksas ir prasta bendroji būklė buvo susiję su mirštamumu ligoje (69). Vyresnio amžiaus žmonėms, sergantiems difuzine didelių B ląstelių limfoma, Charlson gretutinių ligų indekso vertė buvo nepriklausomai susijusi su bloga baigtimi, tačiau šioje studijoje nebuvo išanalizuoti intensyviosios terapijos skyriuje gydomi ligoniai (70).

1.2.2 Veiksniai, susiję su piktybinėmis kraujo ligomis

1.2.2.1 Kraujo ligos diagnozė

Nuo kraujo ligos formos priklauso gydymo galimybės bei ligonių išgyvenamumas. Daugelis tyrimų įrodė, kad vien tik onkologinė diagnozė ar vėžio stadija nėra susijusios su trumpalaikiu mirštamumu po gydymo RITS (44). Belgų mokslininkai retrospektyviai išanalizavo visus per 10 metų į RITS patekusius onkohematologinius ligonius. Remdamiesi ligai specifiniais prognostiniais veiksniais ir išgyvenamumo kreivėmis suskirstė ligonius į tris rizikos grupes – geros, vidutinės, prastos. Išanalizavus bendrąjį mirštamumą bei mirštamumą RITS paaiškėjo, jog į RITS patekusiems pacientams onkohematologinės ligos sunkumas nedarė įtakos nei bendrajam mirštamumui, nei mirštamumui RITS (8). Kitos studijos taip pat patvirtino, kad onkohematologinės ligos forma ar jos prognozė nėra susiję su mirštamumu RITS ar po išrašymo iš jo (41, 52, 53, 70–72). Nors Hodžkino limfoma vertinama kaip mažos rizikos piktybinė liga, kuria sergančių ligonių išgyvenamumo rezultatai itin geri, Didžiosios Britanijos mokslininkų grupė, išanalizavusi kelerių metų Jungtinės Karalystės duomenis, nustatė, kad ši diagnozė buvo susijusi su didesne mirštamumo rizika (49). Mums pavyko rasti tik vieną studiją, kurios duomenimis didesnis mirštamumas ligoninėje buvo sirgusiųjų ūmine leukemija, palyginti su kitomis hematologinėmis ligomis (18). Yra keli tyrimai, kuriuose aprašyta, kad ne RITS, o mirštamumas ligoninėje buvo susijęs su ligos eiga ir prognoze – ligos atkrytis buvo susijęs su didesniu mirštamumu, o ligos remisija su mažesniu (38). Visgi konkreti kraujo ligos diagnozė, regis, neturi įtakos mirštamumui RITS. Norime pabrėžti, kad kraujo vėžiu sergantiems pacientams yra ne tik didesnė su vėžiu susijusių skubiųjų būklių, tokių kaip naviko lizės sindromas, rizika, tačiau ir pačios ligos elgsena skiriasi nuo solidinių navikų, todėl labai sunku lyginti šias ligonių grupes. Ankstyvas gydymas RITS yra ypač svarbus. Net ir prevencinis gydymas RITS yra tikslingas tada, kai pacientui nustatyta agresyvios eigos leukemija ar hiperleukocitozė. Pateikiama duomenų, kad tiesioginis didelės rizikos ŪML ligonių perkėlimas į RITS esant fiziologinių pokyčių, bet dar nesant organų sistemų funkcijų sutrikimo buvo susijęs su geresnėmis gydymo baigtimis (148, 149).

1.2.2.2 Kaulų čiulpų transplantacija

Ligonių išgyvenamumas po autologinės KČT yra labai pagerėjęs (76) ir šiuo metu ji nėra siejama su bloga ligos prognoze ar prastu išgyvenamumu RITS (77). Reikia pasidžiaugti, kad dėl mažesnio toksiškumo ir gana gerų rezultatų šis gydymo būdas vis dažniau taikomas ir vyresnio amžiaus ligoniams bei pasiekiami geri rezultatai (78). Kiek kitaip yra po alogeninės KČT. Nepaisant jos plataus taikymo (27) pacientų po alogeninės KČT išgyvenamumas RITS vis dar yra gana mažas ir šioje ligonių populiacijoje pastaruoju metu progresas tėra minimalus (79). Pastebėta, kad mirštamumas RITS yra labai didelis ir Didžiojoje Britanijoje jis siekė 68 %, tačiau šioje studijoje pacientų, kurie išgyveno RITS, tolesnė ligos eiga buvo palanki ir jų ilgalaikis išgyvenamumas nesiskyrė nuo tų pacientų, kuriems neprireikė gydymo RITS (80). Daugiacentris Belgijoje ir Prancūzijoje atliktas tyrimas išanalizavo daugiau nei 1000 intensyviosios terapijos skyriuose gydytų onkohematologinių ligonių, iš kurių net 252 ligoniai buvo po KČT (vyraujant alogeninėms transplantacijoms), ir šis tyrimas patvirtino, kad alogeninė KČT susijusi su blogesniu išgyvenamumu ligoninėje (38). Tai lemia didelių dozių chemoterapija, infekcinės ir su pačia transplantacija susijusios komplikacijos (pvz. transplantato prieš šeimininką liga – TPŠL) bei ligos atkrytis. Vien ligonio po KČT perkėlimas į RITS buvo susijęs su mirštamumu ligoninėje (49). Atliekant alogenines KČT pastebėta, kad žmogaus leukocitų antigenų netapatumas buvo susijęs su ligonių perkėlimu į intensyviosios terapijos skyrių, o ūminė TPŠL šią riziką padidino net 8 kartus, tačiau vien tik ūminė TPŠL nenulėmė intensyviosios terapijos baigčių (56). Kita studija, kuri analizavo specializuoto onkologijos intensyviosios terapijos skyriaus ligonių 5 metų gydymo rezultatus, nustatė, kad pati KČT nėra susijusi su mirštamumu, tačiau su mirštamumu ligoninėje buvo susijusi transplantato prieš šeimininką liga (39).

1.2.2.3 Trombocitopenija

Visuotinai sutariama, jog trombocitopenija vadinamas trombocitų skaičius $< 100 \times 10^9/l$ (81). Tačiau vertinant trombocitopenijos įtaką ligonių mirštamumui buvo vadovaujamosi skirtingais kriterijais (nuo < 20 iki $< 100 \times 10^9/l$) ar tiesiog vidurkiu. Tiek trombocitų skaičiaus vidurkis, tiek trombocitų skaičius $< 100 \times 10^9/l$ buvo susiję su didesniu mirštamumu RITS (54). Taip pat nustatyta, jog trombocitopenija yra susijusi su didesniu mirštamumu ne tik RITS, bet ir ligoninėje (53). Tačiau kiti tyrėjai nerado ryšio tarp trombocitopenijos ir mirštamumo (51). Remiantis turimais duomenimis

negalima daryti išvados apie trombocitopenijos įtaką ligonių mirštamumui. Į šį klausimą galėtų padėti atsakyti didesnės imties tyrimai, kuriuose būtų nustatyta skirtingo trombocitų dydžio įtaka mirštamumui ar atliktas kompleksinis kraujodaros pažeidimo įvertinimas, kuris suteiktų daugiau duomenų apie sisteminį gydymo poveikį organizmui.

1.2.2.4 Neutropenija

Kraujo ligos gali pasireikšti neutropenija, taip pat ji labai dažnai pasitaiko po chemoterapijos ar KČT bei smarkiai padidina imlumą infekcijoms. Neutropenijos apibrėžimas skiriasi. Vienur ji apibrėžiama kaip absoliutus neutrofilų skaičius $< 1500/\text{mm}^3$, o kitur – $< 500/\text{mm}^3$, ypač kai norima apibūdinti imunodeficitą po chemoterapijos ar vėžio gydymo (69). Neseniai atlikti tyrimai patvirtina, kad nei neutropenija (46, 65, 79), nei jos trukmė (50) nėra susijusios su didesniu mirštamumu kritinių būklių onkohematologinių ligonių populiacijoje. Tačiau nors neutropenija nėra mirštamumo rizikos veiksnys, ji vis tiek išlieka grėsminga būkle dėl labai sumažėjusio atsparumo mikroorganizmams. Didelis proveržis pasiektas gydant tokias specifines neutropenijos komplikacijas, kaip neutropeninis enterokolitas, bei naudojantis specifinėmis šiai problemai skirtomis rekomendacijomis (65, 80), kuriose pateikiama ir informacija, kad pacientams, kuriems yra neutropenija, galima saugiai susiaurinti antibakterinės terapijos spektrą (84).

Šiuo metu yra labai mažai perspektyviųjų klinikinių tyrimų, kurie nagrinėtų granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių (GKSF) įtaką neutropenijos trukmei bei neutrofilų regeneracijai. Retrospektyvusis tyrimas, kuriame buvo išanalizuoti 121 paciento duomenys, nustatė, kad profilaktiškai skiriamas GKSF ne tik sumažino neutropenijos dažnį, bet ir toje grupėje rečiau pririekė atidėti chemoterapiją (85). Kitas, Turkijoje atliktas retrospektyvusis tyrimas, kuris nagrinėjo GKSF poveikį neutropenijai po autologinės KČT, nustatė, kad pacientams, kurie gavo GKSF, greičiau prigijo neutrofilai, neutropenijos trukmė buvo trumpesnė ir mažiau buvo febrilios neutropenijos atvejų, tačiau nebuvo su transplantacija ar su infekcija susijusio mirštamumo dažnio skirtumo tarp tiriamų grupių (86). Metaanalizė patvirtino, kad pirminė profilaktika vartojant GKSF statistiškai reikšmingai sumažino febrilios neutropenijos dažnį (87). Apžvalginiam straipsnyje, kuriame pateikiamos daugelio gairių išvados, teigiama, kad dauguma iš apžvelgtų gairių nerekomenduoja visiems febrilią neutropeniją turintiems pacientams rutiniškai skirti GKSF, tačiau jis rekomenduojamas esant tam tikroms būklėms, kaip antai didelei infekcinių komplikacijų rizikai ar nepalankiai ligos rizikai (88). Perspektyvioji daugiacentrė Prancūzijoje atlikta studija

parodė, kad neutrofilų prigijimo metu net trečdaliui onkohematologinių ligonių, kuriems neutropenija tęsėsi ilgiau nei 7 dienas, pablogėjo kvėpavimo funkcija, tačiau sąsajos su GKSF vartojimu nebuvo (89). Reikia pabrėžti, kad skiriant GKSF dėl neutrofilų regeneracijos išsivystęs ūminis respiracinio distreso sindromas yra labai grėsminga būklė. Vienoje studijoje net 80 % pacientų prirėkė invazinės dirbtinės plaučių ventilacijos ir esant šiai būklei mirštamumas buvo 25 % (90). Ekspertų nuomone, onkohematologiniams ligoniams, kuriems yra grybelinė pneumonija arba skiriami GKSF siekiant sumažinti neutropenijos trukmę, gali būti didelė ūminio respiracinio distreso rizika neutropenijos regeneracijos metu. Rekomenduojama reguliariai įvertinti individualius rizikos veiksnius, kadangi pirmieji ūminio respiracinio distreso požymiai gali atsirasti net ir prieš biologinę neutrofilų regeneraciją (91).

1.2.2.5 Infekcijos

Viena iš dažniausių perkėlimo į RITS priežasčių yra tiek pagrindinės ligos, tiek ir gydymo sukeltos imunosupresijos fone kilusios infekcijos. Vėžiu sergantiems pacientams yra daugiau kaip 2 kartus didesnė rizika susirgti sepsiu, palyginti su bendrąja populiacija (92) ar ligoniais, sergančiais solidiniais navikais (93). Nustatyta, jog specialūs klinikiniai protokolai ir jų įgyvendinimas, kuris remiasi slaugytojų inicijuojamu sepsio atpažinimu, ankstyva antibakterine ir infuzine terapija, ne tik lemia geresnį išgyvenamumą, bet ir sumažina išlaidas (94). Daugiau nei 90 % pacientų po kaulų čiulpų transplantacijos į RITS buvo perkelti turėdami infekciją, tačiau ypač svarbu tai, kad net 60 % šių pacientų, kai buvo gydomi RITS, išsivystė nauja infekcija, kuri dažniausiai buvo su DPV susijusi pneumonija, o dažniausias sukėlėjas – *Acinetobacter baumannii* (95).

1.2.3 Organų funkcijų sutrikimas

1.2.3.1 Ūminis kvėpavimo nepakankamumas

Ūminis kvėpavimo nepakankamumas yra dažniausia vėžiu sergančių pacientų perkėlimo į RITS priežastis. Tai yra daugelyje studijų įrodytas didžiausią poveikį mirštamumui turintis rizikos veiksnys (40–42, 53–57, 72, 93–95). Didžiausia rizika išsivystyti ūminiam kvėpavimo nepakankamumui nustatyta ligoniams, sergantiems ŪML, turintiems neutropeniją, taip pat po kaulų čiulpų transplantacijos. Jo kilmė susijusi su laiko trukme nuo pagrindinės ligos nustatymo iki gydymo, o dažniausia priežastis yra įvairios

infekcijos, kurių daugumą sukelia bakterijos (99). Taip pat išaiškėjo, kad bronchoskopija, palyginti su neinvaziniais testais, suteikė daugiau informacijos tik 18 % ligonių ir turėjo mažai klinikinės reikšmės. Neinvaziniais testais greičiau ir tiksliau buvo nustatyta kvėpavimo nepakankamumo priežastis (100).

Kitos dažnos kvėpavimo nepakankamumo priežastys mūsų nagrinėjamoje populiacijoje yra gydymo sukeltas plaučių pažeidimas, lėtinių plaučių ligų paūmėjimas, leukemijos sukeltas plaučių pažeidimas, kardiogeninė plaučių edema, difuzinis kraujavimas į plaučius, su transfuzija susijęs ūminis plaučių pažeidimas (98, 99). Ligoniams, kuriems išsivysto neutropenija, gali būti specifinė ūminio respiracinio distreso forma, kuri pasireiškia esant neutrofilų regeneracijos fazei ir gali būti susijusi su beprasidedančia pneumonija ar skiriant GKSF (87, 88, 100).

Labai svarbus laikas, kada išsivysto kvėpavimo nepakankamumas. Prieš pradedant indukcinę chemoterapiją leukeminiai veiksniai, kurie gali sukelti ūminį kvėpavimo nepakankamumą, yra leukostazė ir plaučių infiltracija leukeminėmis ląstelėmis. Leukostazė atsiranda tada, kai periferiniame kraujyje yra labai daug blastų arba kai blastų skaičius greitai auga. Plaučiai pažeidžiami dėl endotelio pažeidimo ir jo aktyvacijos vykstant blastų migracijai, vystantis hiperviskozei, taip pat dėl iš leukocitų susiformavusių mikrotrombų. Visgi plaučių infiltracija gali atsirasti ir ligoniams, kuriems nėra didelės leukocitozės, kadangi skirtingų tipų blastai turi skirtingą afinitetą plaučių endoteliui. Iš karto arba greitai po chemoterapijos pradžios difuzinį aveolių pažeidimą gali sukelti ūminis naviko lizės sindromas. Ši komplikacija gali išsivystyti ir ligoniams, kurių plaučių funkcija iki tol buvo gera, ir dažniau pasireiškia, kai sergant ūmine mielomonocitine leukemija būna leukocitozė (104).

Ūminės leukemijos atveju galima klaidingai interpretuoti arterinių kraujo dujų tyrimą. Dėl hiperleukocitozės ar ryškios trombocitozės arterinių kraujo dujų tyrimas gali rodyti žemą PaO₂. Tai vadinama netikrąja hipoksemija. Kuo ilgiau kraujo ėminys iki atliekant tyrimą išbūna švirkšte, tuo gilesnė hipoksemija bus nustatyta. Ji atsiranda todėl, kad paėmus kraujo dėl aukštos leukocitozės mėgintuvėlyje tęsiasi aktyvi medžiagų apykaita (in vivo metabolizmas). Kaip ir kitos gyvos ląstelės, leukocitai toliau metabolizuoja gliukozę ir šio metabolizmo metu sunaudojamas deguonis bei išskiriamas anglies dioksidas (105). Tokia hipoksemija dažniausiai gali būti nustatyta, kai leukocitų skaičius $> 100 \times 10^9/l$ arba yra labai ženkli trombocitozė ir trombocitų skaičius $> 2000 \times 10^9/l$. Taip pat ir kitų laboratorinių tyrimų rezultatai gali būti klaidingi dėl piktybinių kraujo ligų poveikio metabolitams. Tai ypač dažnai nutinka esant monokloninėms gamapatijoms (106).

1.2.3.2 Kraujotakos nepakankamumas

Kiti veiksniai, lemiantys mirštamumą, yra hipotenzija ir dėl to atsiradęs simpatomimetikų poreikis. Nustatyta, jog vien hipotenzija (nevertinant simpatomimetikų) yra susijusi su mirštamumu ligoninėje (49). Simpatomimetikų poreikis turėjo įtakos tiek mirštamumui ligoninėje (40, 41, 54, 55, 93), tiek RITS (54) bei ilgalaikiam išgyvenamumui (40). Yra duomenų, rodančių, jog sepsiniu šoku sergantiems imunosupresijos būklės ligoniams gerokai mažesnės vazopresorių dozės yra susijusios su kur kas didesniu mirštamumu. Tai parodo, jog imunosupresijos būklės ligoniai, kuriems diagnozuotas sepsinis šokas, daug sunkiau reaguoja į gydymą ir turi mažesnę rezervą išgyventi tokio dydžio infekcijas. Nustatyta, jog kritiškai sunkios būklės, febrilią neutropeniją turinčių ligonių, kuriems reikėjo didesnės nei 0,1 mg/kg/min. noradrenalino dozės, mirštamumas siekė 100 % (107).

1.2.3.3 Inkstų nepakankamumas

Daugiau nei trečdaliui ligonių, sergančių ŪML ar didelės rizikos mielodisplaziniu sindromu, išsivysto inkstų nepakankamumas (108), o maždaug dviem trečdaliams kritinių būklių onkohematologinių ligonių būdingas inkstų pažeidimas (109). Hematologinėms ligoms būdingos ir specifinės inkstų nepakankamumo priežastys, dažniausios iš jų yra naviko lizės sindromas (didelio piktybiškumo kraujo vėžio atveju), metotreksato toksiškumas, mielomos sukeliama nefropatija, urogenitalinės sistemos infiltracija ar obstrukcija piktybinėmis ląstelėmis (limfoproliferacinių ligų atveju), diseminuota intravaskulinė koaguliacija (dažniausiai esant ŪML) (110). Onkohematologiniams ligoniams, patekusiems į RITS, pakaitinė inkstų terapija taikoma beveik 4 kartus dažniau, nei kito profilio ligoniams (111). Inkstų nepakankamumas yra susijęs su didesniu mirštamumu (21), ypač tada, kai reikalinga pakaitinė inkstų terapija. Yra duomenų, kad net ir nedidelis kreatinino koncentracijos padidėjimas vėžiu sergantiems ligoniams yra susijęs su didesniu mirštamumu (112) – serumo kreatinino koncentracija > 106 μmol/l buvo nepriklausomai susijusi su didesniu mirštamumu ligoninėje (52), o didesnė nei 176,8 μmol/l susijusi su didesniu mirštamumu RITS (73). Inkstų nepakankamumas turi daug įtakos ir ilgalaikiam išgyvenamumui, kadangi dėl blogos inkstų funkcijos dažnai negalima toliau skirti didelio intensyvumo chemoterapijos. Yra duomenų, kad kraujo vėžio gydymo rezultatai būna labai blogi, jei chemoterapija taikoma esant galutinės stadijos inkstų nepakankamumui (113).

1.2.3.4 Neurologinis pažeidimas

Dažna onkohematologinių pacientų perkėlimo į RITS priežastis yra įvairaus laipsnio neurologinis deficitas, kuris gali svyruoti nuo periferinių nervų pažeidimo ar encefalopatijos iki komos (114). Dažniausiai neurologinį pažeidimą sukelia smegenų infiltracija piktybinėmis ląstelėmis, kraujavimas į smegenis, gydymo toksiskumas bei infekcija (112, 113). CNS infiltracija piktybinėmis ląstelėmis yra gana dažna ir esant ŪML gali siekti net 30 %, tokios formos liga gydoma intratekaline chemoterapija, o pati liga yra susijusi su blogesniu ilgalaikiu išgyvenamumu (117).

1.2.3.5 Dauginis organų funkcijų sutrikimo sindromas

Organų veiklos sutrikimas turi didelę įtaką kritinių būklių onkohematologinių ligonių baigtims. Nustatyta, jog mirštamumas tiek RITS, tiek ligoninėje didėjo priklausomai nuo to, kiek buvo pažeistų organų (49), o dauginis organų pažeidimas buvo susijęs su didesniu mirštamumu intensyviosios terapijos skyriuje (56) bei ligoninėje (41, 72). Didelės imties ilgalaikio stebimojo tyrimo Didžiojoje Britanijoje duomenimis, esant penkių organų sistemų nepakankamumui mirštamumas siekė 98,8 % (49). Neseniai atlikta retrospektyvioji pacientų po alogeninės KČT analizė parodė, kad daugėjant organų funkcijų sutrikimams didėja ir mirštamumas. Tačiau labai svarbu yra ir tai, kad kuo daugiau dienų išlieka organų funkcijų sutrikimas, tuo didesnis mirštamumas. Kitaip tariant mirštamumas buvo mažesnis tada, kai vos išsivysčius organų funkcijų sutrikimui pacientai buvo perkelti į RITS. Mirštamumas buvo didesnis tų ligonių, kurie į RITS buvo perkelti praėjus daugiau kaip 1 dienai nuo organo funkcijos sutrikimo pradžios arba kai buvo pažeisti daugiau kaip du organai. Organų funkcijų sutrikimo skaičiaus ir jo trukmės santykis dar geriau leidžia prognozuoti mirštamumą ligoninėje. Taigi ankstyvas (vos sutrikus organo funkcijai) ligonių po alogeninės KČT perkėlimas į RITS yra susijęs su mažesniu mirštamumu ligoninėje (118).

1.2.4 Skalės

Jau kelis dešimtmečius naudojamos įvairios skalės, kuriomis siekiama įvertinti ligos sunkumą ir nusakyti prognozuojamą mirštamumą ligoninėje. Taip pat yra skalių, kurių tikslas anksti aptikti blogėjančios būklės pacientus, kad būtų galima laiku intensyvinti gydymą ir išvengti mirties. Šiuo metu nėra nė vienos skalės, kuri būtų specifinė onkohematologiniams ligoniams, tačiau

bene visos populiariausios ligos sunkumo ar organų pažeidimo vertinimo skalės plačiai naudojamos ir šioje ligonių populiacijoje.

1.2.4.1 Greitojo reagavimo skalės

NEWS

NEWS (angl. National early warning score) skalę 2012 metais sukūrė Jungtinės Karalystės Karališkasis gydytojų koledžas. Jos tikslas yra greičiau aptikti kliniškai blogėjančios būklės ligonius ir imtis neatidėliotinų veiksmų, kad pagerėtų pacientų saugumas ir gydymo baigtys. 2017 metais skalė buvo atnaujinta ir išleista NEWS 2 (119). Buvo atlikta tyrimų, kurie vertino NEWS skalės įtaką onkohematologinių ligonių baigtims. Deja, šioje ligonių populiacijoje ji nepasižymėjo dideliu tikslumu prognozuojant mirštamumą. Reikia prisiminti, kad ši skalė yra sukurta ne mirštamumui prognozuoti, bet tam, kad būtų galima kuo greičiau atpažinti blogėjančios būklės ligonius. Šia prasme NEWS skalė yra tiksli, paprasta ir dėl to plačiai naudojama visoje Jungtinėje Karalystėje.

1.2.4.2 Gydymo baigčių prognozavimo skalės

APACHE II

APACHE (angl. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II šiuo metu plačiausiai naudojama skalė, kuri pasiteisino dėl geros kalibracijos ir patikimumo daugelio ligų atveju (120). Viena didžiausių studijų, kurioje buvo tiriami su mirštamumu ligoninėje susiję veiksniai hospitalizuojant onkohematologinius ligonius į RITS, nustatė, kad APACHE II skalė buvo tiksliausia prognozuojant mirštamumą ligoninėje (49). Kitos studijos patvirtino, kad neišgyvenusių ligonių APACHE II balas buvo didesnis (54, 120) ir susijęs su prasta baigtimi (73). APACHE II buvo susijęs ne tik su mirštamumu RITS (51) bei ligoninėje (39), bet ir su didesniu mirštamumu praėjus 6 mėnesiams po gydymo RITS (40). Prieštaringi rezultatai gauti vertinant APACHE II kaip nepriklausomą, su mirštamumu susijusį rizikos veiksni (40, 54). Reikėtų prisiminti, kad APACHE II skalės nauda yra didelė vertinant ligonių populiaciją, tačiau kai kalbama apie individualų ligonį, jos nauda prognozuoti mirštamumą yra abejotina. Šia skale vertinama, ar pacientui yra imunosupresija, tačiau nei pati piktybinė kraujo liga, nei jos forma nėra įtrauktos į skalę.

SAPS

SAPS (angl. Simplified Acute Physiology Score) skalė buvo sukurta kaip supaprastinta APACHE alternatyva. Vėliau buvo patobulinta (SAPS 2, SAPS 3). SAPS skalė nuo kitų skiriasi tuo, kad į ją įtraukta informacija apie kraujo ligos bei chemoterapijos faktą. SAPS 2 skalė plačiai naudojama vertinant į RITS hospitalizuotų onkohematologinių ligonių būklės sunkumą. Nustatyta, kad neišgyvenusių onkohematologinių ligonių SAPS 2 balas buvo aukštesnis (50), o mirštamumas buvo susijęs su SAPS 2 balu (56, 92). Kita vertus, SAPS 2 nepatikimai nusakė mirštamumą po kaulų čiulpų transplantacijos (56). Vertinant prognozuojamą ir realų mirštamumą pastebėta, kad SAPS 2 įvertintas mirštamumas buvo mažesnis už realųjį (50, 57). Skalė buvo atnaujinta. Į SAPS 3 papildomai įtraukta informacija apie ligonio charakteristikas, joje detalizuotos ligonio perkėlimo į RITS aplinkybės, išplėsta informacija apie fiziologinių funkcijų disbalansą, todėl onkohematologinių ligonių populiacijai ši skalė teikia vilčių. Tikimės, kad artimiausiu metu padaugės duomenų apie SAPS 3 reikšmę vertinant į RITS patekusių onkohematologinių ligonių mirštamumą.

1.2.4.3 Organų funkcijų sutrikimo vertinimo skalės

SOFA

SOFA (angl. Sequential Organ Failure Assessment) skalė buvo sukurta siekiant apibūdinti organų pažeidimą esant sepsiui, vėliau ji buvo validuota ir organų pažeidimui nustatyti ne tik sepsio metu (120). Svarbu pabrėžti, kad SOFA skale išskirtinai vertinamos tik šešių svarbiausių organų disfunkcijos neatsižvelgiant į ligonio amžių, anamnezės ar gydymo ypatumas. Vertinamas organų pažeidimo sunkumas esant kritinėms būklėms. Ši skalė tapo bene naudingiausia nusakant onkohematologinių ligonių mirštamumo riziką. Nustatyta, kad, hospitalizuojant į RITS, SOFA balas > 10 buvo susijęs su didesniu mirštamumu ligoninėje (39, 53), Nyderlanduose atliktame tyrime visi onkohematologine liga sirgę pacientai, surinkę > 15 SOFA balų mirė (50). Įdomu tai, kad tiek konkreti SOFA vertė, tiek ir jos kitimas buvo susiję su ligonių baigtimis – didesnis SOFA skaičius ir skaičiaus blogėjimas per pirmas 3 dienas buvo nepriklausomai susiję su mirštamumu (92, 121), taip pat gerokai didesnis mirštamumas buvo tų ligonių, kurių SOFA balas padidėjo 2 ar daugiau vienetų, palyginti su ligoniais, kurių balas mažėjo ar nekito (54). Nustatyta, jog išgyvenamumui svarbu ne tik SOFA balas, bet ir jo dinamika gydymo RITS laikotarpiu (123). Kanados mokslininkai nustatė, kad per

pirmas tris gydymo RITS dienas didėjantis organų funkcijų sutrikimo mastas buvo nepriklausomai susijęs su mirštamumu (122).

qSOFA

qSOFA skalė yra labai paprastas įrankis, kuris buvo sukurtas tam, kad be papildomų laboratorinių tyrimų ar sudėtingų diagnostikos metodikų būtų kaip galima greičiau įtarti sepsį ne RITS gydomam ligoniui ir pradėti jo gydymą. Skalė grindžiama trimis kriterijais – arteriniu kraujospūdžiu, kvėpavimo dažniu ir sąmonės būkle. QSOFA skalė buvo įtraukta į naująjį sepsio apibrėžimą (124). Taip pat buvo vertinamas šios skalės gebėjimas prognozuoti mirštamumą. Nustatyta, kad ji leido gana tiksliai prognozuoti mirštamumą ne RITS gydomiems pacientams, tačiau stokojo tikslumo jau perkeltiems į RITS (125). Didelės imties tyrimas, analizavęs vėžiu sergančius pacientus, iš kurių net 23,4 % buvo diagnozuotas kraujo vėžys, nustatė, kad qSOFA ≥ 2 yra susijusi su triskart didesne mirštamumo ligoninėje rizika ir ilgesne gydymosi RITS trukme (126). Tačiau yra duomenų, kad qSOFA skalė rodo jau pažengusius organų sistemų funkcijų sutrikimus, o NEWS skale pakitimai nustatomi anksčiau. Ligoniams po KČT, kurie nebuvo gydyti RITS, mirštamumą tiksliau prognozavo NEWS skalė nei qSOFA skalė, tačiau jų abiejų prognozinis tikslumas siekė tik žemą ar vidutinį lygį (127). Tai buvo patvirtinta ir išanalizavus daugiau nei 30 000 pacientų duomenis: nustatyta, kad ne RITS gydomiems pacientams greitojo reagavimo skalės, pvz. NEWS, tiksliau prognozavo mirštamumą nei qSOFA skalė (128). Svarbu prisiminti, kad NEWS skalė skirta ne sepsiui atpažinti, o paciento klinikinės būklės blogėjimui anksti nustatyti. Turint galvoje paskutinius duomenis, naujosios sepsio gydymo gairės nerekomenduoja remtis vien tik qSOFA skale, kad būtų galima įtarti sepsį (129).

2. TYRIMO METODAI IR TIRIAMIEJI

2.1 Tiriamieji ir tyrimo eiga

Biomedicininiam tyrimui atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininųjų tyrimų etikos komiteto leidimas (Nr. 158200-17-880-399) ir Valstybinės duomenų apsaugos inspekcijos leidimas atlikti asmens duomenų tvarkymo veiksmus (2017-07-05, Nr. 2R-4296).

Tyrimo tipas – perspektyvusis vienacentris stebimasis.

Kandidatai, įtrauktini į tyrimą, buvo pacientai, gydyti VULSK. Tyrimo trukmė – nuo 2017 m. liepos mėn. iki 2020 m. sausio mėn. 1 d.

Įtraukimo kriterijai buvo šie: patvirtinta kraujo liga (pagal TLK-10 koduojama šiais kodais: C80–C96, D45–D47), gydomas RITS, amžius > 18 metų perkėlimo į intensyviosios terapijos skyrių dieną, turintys centrinės venos ir (ar) arterijos kateterius arba numatyta centrinės venos ar arterijos kateterizacija per artimiausias 3 valandas nuo perkėlimo į reanimacijos intensyvios terapijos skyrių, pasirašyta informuoto asmens sutikimo dalyvauti biomedicininiam tyrimo forma. Atmetimo kriterijai: amžius < 18 metų, nepasirašyta informuoto asmens sutikimo dalyvauti biomedicininiam tyrimo forma. Atrankos metu visi pacientai, atitinkantys įtraukimo ir neatitinkantys atmetimo kriterijų, buvo kviečiami dalyvauti tyrimo ir supažindinami su tyrimo tikslais ir eiga. Asmenys, sutinkantys dalyvauti tyrimo, pasirašė informuoto asmens sutikimo formą. Jei pats tiriamasis įtraukimo metu pasirašyti negalėjo, už jį sutikimą dalyvauti tyrimo pasirašė pirmos eilės artimieji.

Kraujo ligos remiantis klinikiniais, genetiniais, laboratoriniais ir radiologiniais stratifikacijos parametrais (130–136) buvo suskirstytos į dvi grupes – standartinės ir didelės rizikos. Atsinaujinusios ar gydymui atsparios ligos formos buvo priskirtos didelės rizikos grupei. Šį vertinimą atliko gydytojai hematologai.

Chemoterapija buvo suskirstyta į žemo intensyvumo (mažų dozių chemoterapija arba mažiau toksiški vaistai nuo vėžio) ir aukšto intensyvumo (didelių dozių chemoterapija, pasižyminti dideliu toksiškumu ir gilia mielosupresija). Kondicionavimo režimai, kurie buvo skiriami prieš atliekant kaulų čiulpų transplantaciją, buvo priskirti didelio intensyvumo chemoterapijai (1 lentelė).

1 lentelė. Chemoterapijos klasifikacija

Žemo intensyvumo	Aukšto intensyvumo
CyDex	IDA-FLAG
CyBorDex	HDArAc
Monoterapija venetoklaksu	R-HDArac/TT
R-CVP	Idarubicinas ir AraC
CTD	7+3
Decitabinas	NOPHO ALL-2008
Talidomidas	DHAP-14
Decitabinas + ibrutinibas	R-HDMTx
Chlorambucilas + obinutuzumabas	R-HDMtx
Brentuksimabas	BEACOPP
Monoterapija ibrutinibu	R-CHOP
Steroidai	Decitabinas + ibrutinibas
Hidroksikarbamidas	CHOEP
VTD	MAE
Arseno trioksidas	GVD
Pomalidomidas / deksametazonas	R-HiCHOP
Ciklofosfamidai	R-DHAP
R-Chlorambucilas	Idarubicinas
R-Bendamustinas	HDArAc
R-HDMP	Blinatumomabas
Enasidenibas	HDArAc
Imatinibas	Venetoklaksas + decitabinas
CTD	HDMtx
Gemcitabinas	TEDDi
R-CD	IntReALL 2010
Azacidinas	Daratumumabas +VTD-PACE
Polatuzumabas-rituksimabas-bendamustinas	Active
Bortezomibas + bendamustinas	

VTD: bortezomibas, talidomidas, deksametazonas; R: rituksimabas; HDMtx: didelė dozė metotreksato; CVP: ciklofosfamidai, vinkristinas, prednizolonas; CTD: ciklofosfamidai, talidomidas, deksametazonas; CyBorDex: ciklofosfamidai, bortezomibas, deksametazonas; HDMP: didelė dozė metotreksato; CD: ciklofosfamidai, deksametazonas; TEDDi: temozolomidai, etopozidai, doksorubicinas, deksametazonas, ibrutinibas; DHAP: deksametazonas, cisplatina, citarabinas; MAE: mitoksantronas, citarabinas, etopozidai; GVD: gemcitabinas, vinorelbinas, doksorubicinas; CHOEP: ciklofosfamidai, doksorubicinas, vinkristinas, etopozidai, prednizolonas; HiCHOP, CHOP: ciklofosfamidai, doksorubicinas,

vinkristinas, prednizolonas; VTD-PACE: bortezomibas, talidomidas, deksametazonas, cisplatina, doksorubicinas, ciklofosfamidai, etopozidas; ACTIVE: aktinomicinas D, venetoklaksas, citarabinas; HDARaC: didelė dozė citarabino; TT: tiotepa; BEACOPP: bleomicinas, etopozidas, doksorubicinas, ciklofosfamidai, vinkristinas, prokarbazinas, prednizolonas; Ida-FLAG: idarubicinas, fludarabinas, citarabinas, 7+3: citarabinas, daunorubicinas

Chemoterapijos pradžia buvo laikyta pirma naujausio chemoterapijos kurso diena, chemoterapijos pabaiga – diena, kada gauta paskutinė chemoterapijos dozė.

2 lentelė. Laboratorinių tyrimų protokolai

Tyrimas	Laikas										
	Atvykus į RITS (Diena 1)	Diena 2	Diena 3	Diena 4	Diena 5	Diena 7	Diena 14	Diena 28	Diena 35	Diena 42	Diena 49
BKT	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CRB	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
PCT	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓
Protrombinas	✓					✓	✓	✓	✓	✓	✓
Fibrinogenas	✓					✓	✓	✓	✓	✓	✓
Albuminas	✓					✓	✓	✓	✓	✓	✓
Trigliceridai	✓					✓	✓	✓	✓	✓	✓
Šlapalas	✓										
Kreatininas	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bilirubinas	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ALAT	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ASAT	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
AKD ar VKD	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Šlapimo tyrimas	✓					✓	✓	✓	✓	✓	✓
Troponinas I	✓					✓	✓	✓	✓	✓	✓
BNP	✓					✓	✓	✓	✓	✓	✓

RITS: reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrius; BKT: bendrasis kraujo tyrimas; CRB: C reaktyvusis baltymas; PCT: prokalcitoninas; ALAT: alanino aminotransferazė, ASAT: aspartato aminotransferazė; AKD: arterinio kraujo dujų pusiausvyros tyrimas; VKD: veninio kraujo dujų pusiausvyros tyrimas; BNP: smegenų natriuretinis peptidas

Kraujo ir šlapimo tyrimai buvo paimti per pirmas tris valandas pacientui atvykus į RITS ir vėliau kartojami ryte pagal protokolą, kuris pateikiamas 2 lentelėje.

Visi laboratoriniai tyrimai buvo paimti ir atlikti vadovaujantis įprasta VULSK tvarka toje pačioje laboratorijoje. Epidemiologiniai išmatų pasėliai buvo paimti iš perianalinės srities į specialią mikrobiologiniams tyrimams skirtą terpę. Tiriamųjų gyvybiniai parametrai (širdies susitraukimų dažnis, kraujospūdis, pulsinė oksimetrija, elektrokardiograma, kvėpavimo dažnis) buvo stebimi įprasta tvarka Dräger Infinity® Delta monitoriais. Stebėsenos rezultatus kas valandą arba smarkiai pasikeitusius nuo prieš tai buvusios vertės slaugytoja užrašydavo ligonio stebėjimo lape. Jei tiriamajam reikėjo simpatomimetikų infuzijos, buvo nustatytas kvėpavimo nepakankamumas, reikėjo invazinės ar neinvazinės dirbtinės plaučių ventilacijos, tuomet būdavo kateterizuojama arterija ir pradama invazinė kraujospūdžio stebėseną pagal įprastą tvarką.

Į tyrimą buvo įtraukti ir analizuojami labiausiai nuo normalios reikšmės tą parą nutolę gyvybinių parametrų rodiklių vertės.

Taip pat į tyrimą įtraukėme kraujo bei šlapimo tyrimus, kurie buvo atlikti prieš 24 ir 48 valandas iki perkeliant į RITS, tačiau dėl mažo šių tyrimo atlikimo dažnio iki RITS jų išanalizuoti negalėjome.

3 lentelė. qSOFA skalės kriterijai

qSOFA balas	0	1
Kvėpavimo dažnis	< 22 k/min.	≥ 22 k/min.
Sąmonės būklė	Nesutrikusi	Sutrikusi
Sistolinis kraujospūdis	> 100 mmHg	≤ 100 mmHg

Adaptuota pagal Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315(8): 762–774. doi:10.1001/jama.2016.0288

Skaičiavome Charlson gretutinių ligų indeksą, qSOFA balą (124) (žr. 3 lentelę). qSOFA skalės balai buvo apskaičiuoti remiantis gyvybiniais parametrais, aprašytais išvykstant į RITS. Jei šių duomenų nebuvo ar jie buvo ne visi, tuomet skalės balas apskaičiuotas remiantis atvykus į RITS nustatytais parametrais. Pirmas penkias gydymosi RITS dienas buvo skaičiuojamas SOFA balas (137); jo sudedamosios dalys pateikiamos 4 lentelėje. SOFA balui apskaičiuoti Glazgo komos skalė buvo vertinama atvykus į RITS, jei tuo metu buvo taikoma sedacija arba tiriamasis buvo neįsąmonėjęs –

pasirinktas sąmonės lygis, buvęs iki nejautos ar sedacijos. SAPS 3 ir APACHE II balai buvo apskaičiuojami per pirmą gydymosi RITS parą. Jei FiO_2 buvo $\geq 50\%$, skaičiavome alveolių-arterijos gradientą remdamiesi vidutiniu geografiniu Vilniaus atmosferos slėgiu, kuris yra 750,025 mmHg (114 m aukštis virš jūros lygio ir 22 °C temperatūra, kadangi būtent tokia temperatūra palaikoma RITS palatose). Jei tiriamasis kelis kartus buvo perkeltas į intensyviosios terapijos skyrių, buvo analizuojami tik pirmosios hospitalizacijos į RITS duomenys.

Neutropenija laikėme absoliutų neutrofilų skaičių $< 0,5 \times 10^9/l$, o gilia neutropenija – neutrofilų skaičių $< 0,2 \times 10^9/l$. Jei laboratorinis tyrimas numatytu metu nebuvo atliktas, į analizę įtraukėme artimiausiu metu numatytam atlikto tyrimo atsakymą. Jei tyrimo artimiausias laikas prieš gydymąsi RITS ir jo metu buvo vienodas, tuomet įtraukėme tyrimo, atlikto iki gydymosi RITS, atsakymą.

4 lentelė. SOFA skalės kriterijai

SOFA balas	1	2	3	4
Kvėpavimas PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	< 400	< 300	< 200*	< 100*
Krešėjimas Trombocitų skaičius $\times 10^3/mm^3$	< 150	< 100	< 50	< 20
Kepenų funkcija Bilirubinas ($\mu mol/l$)	20–32	33–101	102–204	> 204
Kraujautoka Hipotenzija**	VAS < 70 mmHg	Dopaminas ≤ 5 arba dobutaminas (bet kokia dozė)	Dopaminas > 5 arba adrenalinas $\leq 0,1$ arba noradrenalinas $\leq 0,1$	Dopaminas > 15 arba adrenalinas > 0,1 arba noradrenalinas > 0,1
Centrinė nervų sistema Glazgo komos skalė	13–14	10–12	6–9	< 6
Inkstų funkcija	110–170	171–299	300–440 arba < 500 ml/dieną	> 440 arba < 200 ml/dieną

SOFA balas	1	2	3	4
Kreatininas ($\mu\text{mol/l}$) arba diurezė				

* – kai taikoma dirbtinė plaučių ventilacija, ** – simpatomimetikai skiriami bent 1 valandą (dozės pateikiamos mkg/kg/min.)

PaO_2 - parcialinis deguonies slėgis kraujyje; FiO_2 - deguonies frakcija įkvėpiamame ore.

Adaptuota pagal Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 Jul; 22(7): 707–710. doi: 10.1007/BF01709751. PMID: 8844239.

Į duomenų bazę buvo įtrauktas RITS taikytas gydymas simpatomimetikais, dirbtine plaučių ventilacija, pakaitine inkstų terapija, infuzine terapija.

Sepsis ir sepsinis šokas buvo nustatomas pagal SEPSIS-3 siūlomus apibrėžimus (124). Skysčių balansas buvo mililitrais išreikštas aritmetinis skirtumas tarp gautų (infuzinė ir transfuzinė terapija, enteriniai skysčiai) ir netektų skysčių (diurezė, išzondtuotas skrandžio turinys, drenų sekretas). Organų nepakankamumas buvo nustatomas tada, kai to organo sistemos SOFA balas buvo 2 ir daugiau. Ūminis inkstų nepakankamumas papildomai buvo vertinamas ir pagal KDIGO ir RIFLE skales (5 lentelė). Ūminiu inkstų nepakankamumu buvo laikoma tokia būklė, kai balas buvo bent 1 (pažeidimas) ar daugiau, o pagal KDIGO skalę, kai stadija buvo 1 ar didesnė. Bazinis kreatinino lygis buvo nustatomas pagal jo koncentraciją bent 6 mėnesiai iki gydymo RITS pradžios. Jei nebuvo duomenų apie bazinį kreatinino lygį, tuomet baziniu kreatinino lygiu laikyta kreatinino koncentracija 104 $\mu\text{mol/l}$ vyrams ir 90 $\mu\text{mol/l}$ moterims, remiantis VULSK pateikiama viršutine kreatinino koncentracijos normos riba. Hemodializė buvo atliekama stabilios hemodinamikos tiriamiesiems. Nestabilios hemodinamikos ligoniams taikėme nenutrūkstamą pakaitinę inkstų terapiją, kuri buvo atliekama „Prismaflex“ aparatais per ST-150 kolonėlę nenutrūkstamos venoveninės hemodiafiltracijos (CVVHDF) būdu, naudojant regioninę citrato antikoaguliaciją, jei tam nebuvo kontraindikacijų. Pakaitinės inkstų terapijos nustatymus parinkdavo tiriamąjį gydantis RITS gydytojas. Amžius, nuo kurio tiriamuosius priskyrėme vyresniųjų grupei, buvo 65 metai. Ši amžiaus riba naudojama Europos Sąjungos statistikos departamento

duomenų analizėse ir dažniausiai pasirenkama gerontologijoje. Duomenys buvo renkami į iš anksto sukurtą duomenų bazę iš elektroninės ligos istorijos ir ligoonio stebėsenos lapų. Vėlyvoji ligoonio stebėseną buvo atlikta remiantis įrašais elektroninėje ligos istorijoje.

5 lentelė. Inkstų nepakankamumo klasifikacijos

Grupė	KDIGO	RIFLE	SOFA*
0 (rizika)**	< × 1,5 bazinio lygio	× 1,5–1,9 bazinio lygio ar GFG sumažėjimas > 25 %	< 110
1 (pažeidimas)	× 1,5–1,9 bazinio lygio arba padidėjęs ≥ 26,5 μmol/l)	× 2,0–2,9 bazinio lygio ar GFG sumažėjimas > 50 %	110–170
2 (nepakankamumas)	× 2,0–2,9 bazinio lygio	× 3,0 bazinio lygio ar GFG sumažėjimas > 75 %	171–299
3 (nėra veiklos)	≥ × 3,0 bazinio lygio arba kreatinino koncentracija 353,6 μmol/l, arba pradedama pakaitinė inkstų terapija	> 4 savaites išliekantis inkstų funkcijos nebuvimas arba kreatinino koncentracija > 350 μmol/l	300–440
4			> 440

* - Pagal kreatinino koncentraciją μmol/l

** – KDIGO klasifikacijoje 0 stadijos nėra
GFG – glomerulų filtracijos greitis

2.2 Statistinė analizė

Kokybinių kintamųjų aprašomajai statistikai buvo naudojamos dažnių lentelės, kiekybinių kintamųjų aprašomajai statistikai – vidurkiai su standartiniu nuokrypiu (SN). Normalumo prielaidai tikrinti naudoti Šapiro ir Vilko (Shapiro–Wilk) bei Kolmogorovo ir Smirnov (Kolmogorov–Smirnov) testai. Skirtumų tarp dviejų nepriklausomų kiekybinių normaliai pasiskirsčiusių kintamųjų statistiškai reikšmingai tarpusavio priklausomybei tikrinti naudotas Studento t testas, tarp dviejų nepriklausomų kiekybinių nenormaliai pasiskirsčiusių kintamųjų – Mano ir Vitnio (Mann–Whitney) U testas, tarp dviejų kokybinių kintamųjų – chi kvadrato (X^2) testas. Fišerio testas buvo naudojamas skirtumo patikimumui tarp mažos imties nepriklausomų kokybinių kintamųjų įvertinti.

Siekiant nustatyti potencialius RITS mirštamumą lemiančius veiksnius buvo taikomi vienaveiksnės ir daugiaveiksnės logistinės regresijos modeliai. Veiksniai, kurie buvo statistiškai patikimai reikšmingi vienaveiksnės logistinės regresijos modelyje, buvo žingsniais įkeliami į daugiaveiksnę logistinę regresiją. Siekdami nustatyti potencialius veiksnius, stipriausiai lemiančius mirštamumą intensyviosios terapijos skyriuje, paeiliui atlikome veiksnių atranką. Šis kintamųjų atrankos metodas atmeta mažą poveikį turinčius veiksnius ir sumažina atsitiktinę mažą poveikį turinčių veiksnių įtaką statistiniam modeliui. Norėdami sumažinti kintamųjų persiklojimo šansus nusprendėme daugiaveiksnę logistinę regresiją atlikti dviem etapais. Pirmuoju žingsniu veiksnius, kurie buvo statistiškai patikimai reikšmingi vienaveiksnės logistinės regresijos modelyje, sugrupavome į tris grupes: skalių grupę (qSOFA reikšmė ≥ 2 , SOFA balas ≥ 10 , APACHE II, SAPS 3, SOFA balo padidėjimas per pirmas 48 valandas RITS), gydymo grupę (pakaitinė inkstų terapija, nenutrūkstama pakaitinė inkstų terapija, dirbtinė plaučių ventiliacija pirmą gydymosi RITS parą, dirbtinė plaučių ventiliacija bet kuriuo gydymosi RITS metu, simpatomimetikai, skirti bet kuriuo gydymosi RITS metu, noradrenalino infuziją pirmą gydymosi RITS parą, maksimali noradrenalino dozė, įtarta arba patvirtinta *Acinetobacter baumannii* infekcija) ir laboratorinių tyrimų atvykus į RITS grupę (kalio, hemoglobino, laktato koncentracija, pH, bazių ekscesas). Kiekvienoje grupėje atlikome daugiaveiksnę logistinę regresiją ir tik tie veiksniai, kurie išliko statistiškai reikšmingi, buvo įkelti į galutinę logistinę regresiją (antras žingsnis). Pasitelkiant logistinį modelį skaičiuotas galimybių santykis OR (angl. Odd Ratio), kuris parodo, kaip kinta Y galimybė įgyti reikšmę 1 ir jų 95 % pasiklivimo intervalus. Lūžio (angl. cut-off) reikšmėms nustatyti buvo taikoma Judeno (Younden) J statistika su ROC (angl. receiver operating characteristic curve) analize. Išgyvenamumas buvo analizuojamas Kaplano ir Mejerio metodu. Priklausomybė tarp kintamųjų vertinta kaip statistiškai reikšminga, kai kriterijų abipusė p reikšmė buvo mažesnė kaip 0,05, o statistinių testų galia $\beta = 0,95$. Statistinė analizė buvo atlikta naudojant „Statistical analysis software (SAS) package version 9.2“ (© SAS Institute Inc.) ir „R“ (versija 4.0.0 GUI 1.71) (© R Foundation for Statistical Computing, 2016) programinę įrangą.

3. TYRIMO REZULTATAI

3.1 Tyrimo eiga

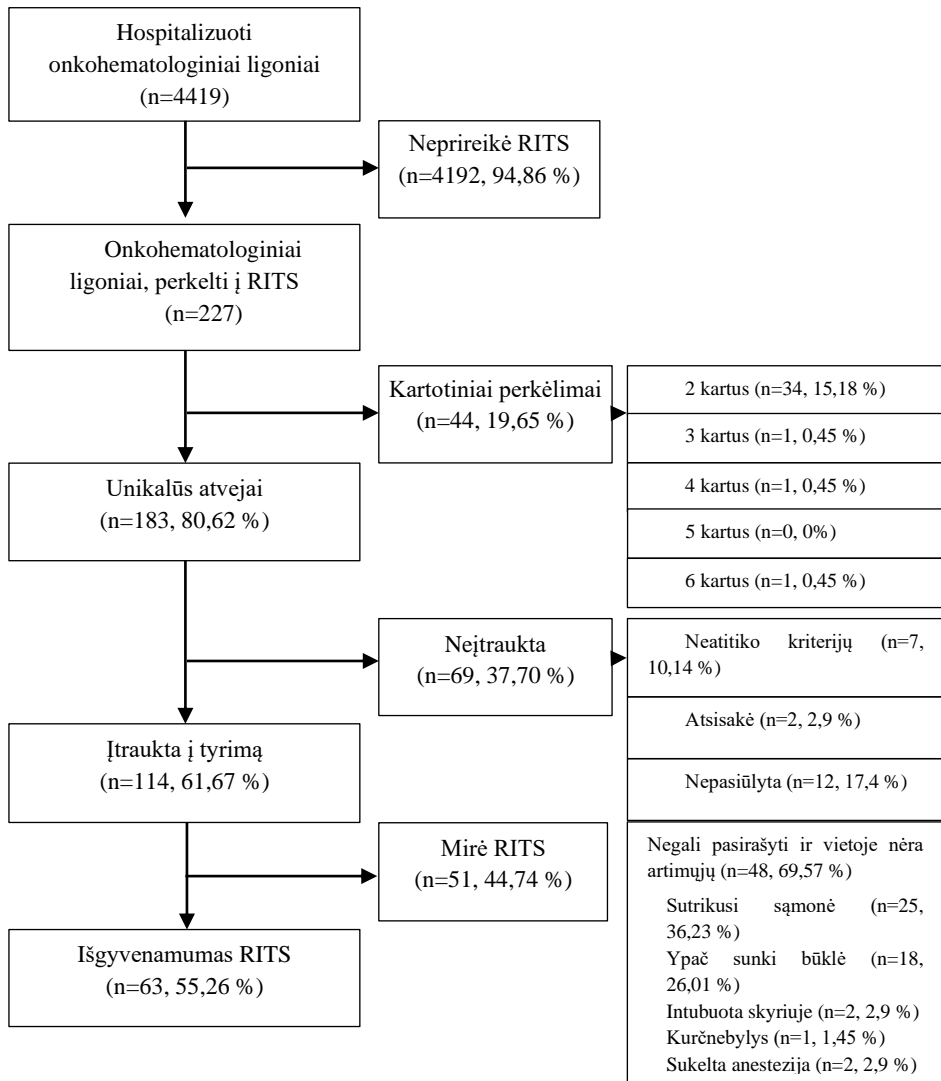
Tiriamųjų duomenys buvo renkami į iš anksto sukurtą duomenų bazę iš elektroninės ligos istorijos ir ligonio stebėsenos lapų. Vėlyvasis ligonio stebėjimas buvo atliktas remiantis įrašais elektroninėje ligos istorijoje. Ilgalaikio tiriamųjų išgyvenamumo statusas buvo vertinamas 2020 m. gegužės 28 dieną. Tyrimo eiga ir neįtraukimo priežastys pateikiamos 1 paveiksle.

3.2 Bendrosios tiriamųjų charakteristikos

Per tyrimo vykdymo laiką į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikas buvo hospitalizuota 4419 pacientų, sergančių kraujo ligomis, iš kurių kiek daugiau nei 5 % buvo perkelti į RITS. Beveik 20 % šių pacientų buvo gydyti RITS net kelis kartus. Atmetus pakartotinai RITS gydytus pacientus tyrime potencialiai galėjo dalyvauti 183 tiriamieji. Iš jų į tyrimą buvo neįtraukti 69 pacientai (38,33 %). Didžioji dalis pacientų buvo neįtraukti todėl, kad dėl klinikinės būklės sunkumo jų nebuvo galima tinkamai informuoti apie galimą dalyvavimą biomedicininiam tyrime ar gauti informuoto asmens sutikimo dalyvauti biomedicininiam tyrime ir per tyrimo protokole numatytą laiką nepavyko susisiekti su pacientų artimaisiais ar gauti jų rašytinio sutikimo.

Tyrime dalyvavo ir į galutinę analizę buvo įtraukta 114 tiriamųjų: 49 (42,98 %) vyrai ir 65 (57,12 %) moterys, kurių amžiaus vidurkis (\pm SN) buvo $59,8 \pm 15,38$ metų (amžiaus intervalas – nuo 18 iki 85 metų). Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių vaizduojamas 2 paveiksle. Daugiau nei pusės pacientų bendroji fizinė būklė pagal ECOG skalę buvo įvertinta ≥ 2 balais. Pagrindinės tiriamųjų charakteristikos pateikiamos 6 lentelėje. Daugiausia tiriamųjų buvo perkelta iš bendrosios hematologijos (n=56, 49,12 %) ir kaulų čiulpų transplantacijos (n=21, 18,42 %) skyrių. Beveik 80 % pacientų prieš perkeliant į RITS gydytojas anesteziologas-reanimatologas apžiūrėjo 1 kartą. Dažniausios hematologinės ligos buvo ŪML (n=35, 30,7 %) ir ne Hodžkino limfoma (n=28, 24,6 %). Net 79 tiriamiesiems (69,30 %) kraujo liga buvo priskirta didelei rizikai ir intensyvi chemoterapija taikyta 57 (55,3 %) pacientams, o kondicionavimo chemoterapija – 23 (20,18 %). Kaulų čiulpų transplantacija atlikta trečdaliui tiriamųjų: 25-iems (21,93 %) iš jų alogeninė, o 14 (12,28 %) – autologinė. Po alogeninės kamieninių kraujodaros ląstelių

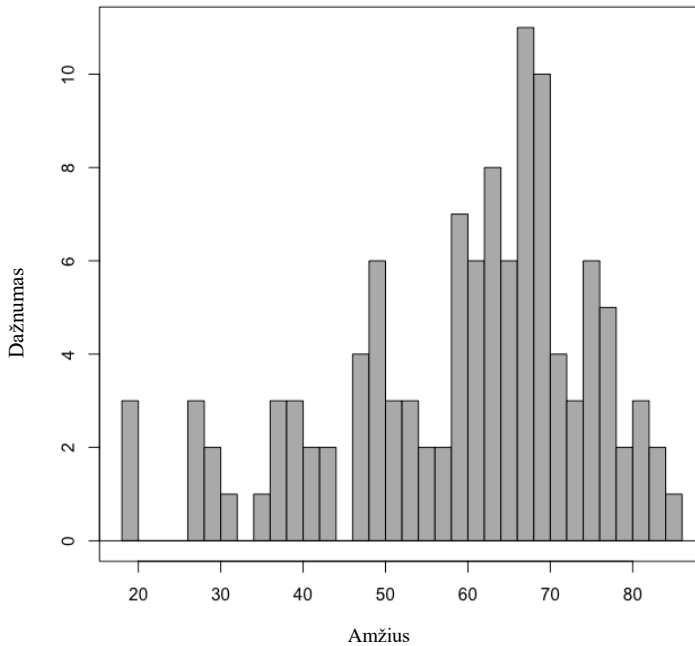
transplantacijos TPŠL nustatyta 16 (14,04 %) tiriamųjų, iš kurių 7 (6,14 %) ji buvo nekontroliuojama,



1 paveikslas. Tyrimo eigos schema

o 2 (1,75 %) – atspari gydymui. Dažniausios perkėlimo į RITS priežastys buvo organų funkcijų sutrikimai – kvėpavimo nepakankamumas (n=48, 42,11 %), šokas (n=23, 20,18 %), ūminis neurologinis deficitas (n=10, 8,77 %), dauginis organų funkcijų sutrikimo sindromas 6 (5,26 %). Apibendrintai galime

pasakyti, kad didžioji dalis tiriamųjų buvo vyresnio amžiaus pacientai, sergantys agresyvios eigos kraujo ligomis, kurių gydymui buvo skirta intensyvi chemoterapija.



2 paveikslas. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių

6 lentelė. Pagrindinės tiriamųjų charakteristikos

Charakteristika	
Amžius (metai)	59,8 ± 15,38
Vyrai	49 (57,0)
ECOG grupė	1,82 ± 1,14
0	12 (10,53)
1	38 (33,33)
2	35 (30,70)
3	17 (14,91)
4	12 (10,53)
Charlson gretutinių ligų indeksas, vidurkis	4,90 ± 2,26
Gydymosi trukmė iki perkėlimo į RITS (dienos)	20,65 ± 34,60
Reanimatologo apžiūrų skaičius	
1	79 (69,30)
2	9 (7,90)

Charakteristika	
3	1 (0,88)
netaikoma	25 (21,93)
Laikas nuo reanimatologo kvietimo iki perkėlimo į RITS (minutės)	69,46 ± 69,45
Perkėlimo į RITS priežastys	
Ūminis kvėpavimo nepakankamumas	48 (42,11)
Šokas	23 (20,18)
Dauginis organų nepakankamumas	6 (5,26)
Encefalopatija / deliras	4 (3,5)
Ūminis neurologinis deficitas	10 (8,77)
Žarnų nepraeinamumas, kolitas	1 (0,88)
Ūminis inkstų nepakankamumas	1 (0,88)
Ūminis kepenų nepakankamumas	1 (0,88)
Kraujavimas iš virškinamojo trakto	1 (0,88)
Kraujavimas iš plaučių	1 (0,88)
Ūminis pilvas	1 (0,88)
Ūminis pankreatitas	1 (0,88)
Po gaivinimo	2 (1,75)
Sepsis	7 (6,14)
Monitoringas	1 (0,88)
Stebėjimas po operacijos	5 (4,39)
Ūminis širdies ritmo sutrikimas	1 (0,88)
Mirštamumas	
RITS	51 (44,74)
Ligoninėje	62 (54,39)
365 dienų	89 (78,07)

Reikšmės nurodytos: vidurkis±SN arba N (%)

ECOG – rytų jungtinės onkologijos grupės paciento bendros būklės vertinimo skalė (angl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status), RITS – reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrius, SN – standartinis nuokrypis.

3.3 Laboratoriniai tyrimai

Visiems tiriamiesiems pasirašius informuoto asmens sutikimo formą buvo atlikti laboratoriniai tyrimai, kurie kartoti pagal numatytą schemą. Tyrimų atvykus į RITS suvestinė pateikiama 7 lentelėje.

7 lentelė. Laboratoriniai tyrimai atvykus į RITS

Tyrimas	Vidurkis	SN	Min	Max
Leukocitų skaičius ($\times 10^9/l$)	27,4	73,12	0,01	432,17
Neutrofilų skaičius ($\times 10^9/l$)	6,8	18,47	0	181,2
Limfocitų skaičius ($\times 10^9/l$)	16,2	63,47	0	392,9
Monocitų skaičius ($\times 10^9/l$)	2,7	11,8	0	113,8
Hemoglobinas (g/l)	92,1	17,19	40	138
Hematokritas	0,3	0,05	0,121	0,417
Trombocitų skaičius ($\times 10^9/l$)	94,3	88,13	1	518
Bendras bilirubinas ($\mu\text{mol/l}$)	39,8	71,04	4,4	516,9
Tiesioginis bilirubinas ($\mu\text{mol/l}$)	47,5	69,68	7,3	404,5
Netiesioginis bilirubinas ($\mu\text{mol/l}$)	23,4	24,88	4	112,4
Kreatininas ($\mu\text{mol/l}$)	131	95,42	37	615
Šlapalas (mmol/l)	13,1	9,65	2,7	60
ALAT (U/l)	67	113,63	6	620
ASAT (U/l)	83,9	163,21	8	1148
CRB (mg/l)	167,3	121,6	1,88	464,1
Prokalcitoninas ($\mu\text{g/l}$)	13,3	31,49	0,01	226,64
Albuminas (g/l)	27,1	5,77	9,8	41,3
Trigliceridai (mmol/l)	2	1,61	0,37	9,87
BNP (ng/l)	917	1909,16	10	17700,4
Troponinas I (ng/l)	188,3	588,44	1,9	5616
Protrombino aktyvumas (%)	60,7	22,64	11	127
Fibrinogenas (g/l)	4,8	2	0,55	11,96
Arterinio kraujo tyrimai				
apH (vienetai)	7,4	0,15	6,821	7,747
pO ₂ (mmHg)	95,8	42,17	34,3	268,1
pCO ₂ (mmHg)	36,2	15	22,3	108
BE (vienetai)	-2,3	7,53	-27,3	15,8
HCO ₃ (mmol/l)	22,9	5,54	6,5	37,9
Laktatas (mmol/l)	3,15	3,44	0,3	24

ALAT: alanino aminotransferazė, ASAT: aspartato aminotransferazė; CRB - C reaktyvusis baltymas; BNP - smegenų natriuretinis peptidas; apH – arterinio kraujo vandenilio jonų koncentracijos neigiamas dešimtainis logaritmas, pO₂ – parcialinis deguonies slėgis kraujyje, pCO₂ - parcialinis anglies dvideginio slėgis kraujyje, BE - bazių ekscesas, HCO₃ – bikarbonato koncentracija kraujyje.

Didžiajai daliai tiriamųjų buvo skirta intensyvaus režimo chemoterapija, todėl tai atspindi ir gana didelis citopenijos dažnis. Neutropenija perkėlimo į RITS metu nustatyta 44 (38,60 %) pacientams. Daugiau duomenų apie citopeniją pateikiama 8 lentelėje.

8 lentelė. Neutropenija ir trombocitopenija atvykus į RITS

Parametras	N (%)
Neutrofilų skaičius $< 0,5 \times 10^9/l$	44 (38,6)
Neutrofilų skaičius $< 0,2 \times 10^9/l$	40 (35,1)
Trombocitų skaičius $< 50 \times 10^9/l$	39 (34,2)
Trombocitų skaičius $< 20 \times 10^9/l$	16 (14,0)
Trombocitų skaičius $< 10 \times 10^9/l$	4 (3,5)

3.4 Skalės

Didesnei daliai tiriamųjų, perkeliamų į RITS, pagrindinių gyvybinių funkcijų rodikliai buvo mažai nutolę nuo normalių reikšmių ir dažniausiai nustatyta qSOFA skalės vertė buvo ≤ 2 . Kiek kitaip atrodė ligonių būklės sunkumo vertinimas APACHE II ir SAPS 3 skalėmis, kurios apima ne tik klinikinius parametrus, bet ir laboratorinius tyrimus (9 lentelė). Vidutiniai APACHE II skalės balai per pirmas 24 gydymosi RITS valandas prognozavo mažesnę nei 50 % mirštamumą, o SAPS 3 skalė rodė, jog tikėtinas mirštamumas gali siekti 65 %.

9 lentelė. Tiriamųjų būklės įvertinimas RITS

Parametras	
Skalės	
qSOFA balas	$1,4 \pm 0,91$
qSOFA balas	
0	16 (14,04)
1	54 (47,37)
2	27 (23,68)
3	17 (14,91)
qSOFA balų grupė	
0–1	70 (61,40)
≥ 2	44 (38,60)
APACHE II	$21,72 \pm 5,68$
SAPS 3	$75,01 \pm 13,27$

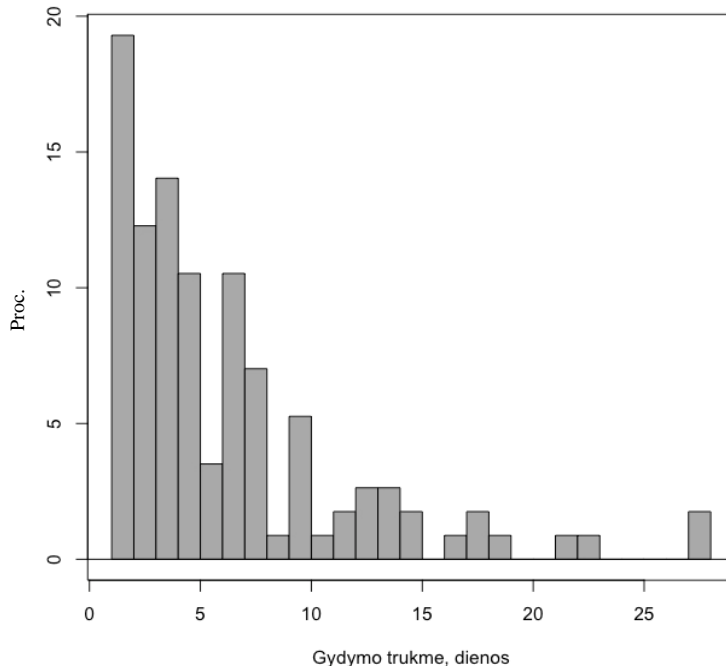
Parametras	
SOFA	6,56 ± 3,20
Gyvybiniai parametrai	
Glazgo komos skalė	13,79 ± 2,21
Kvėpavimo dažnis (k/min.)	24,82 ± 7,97
Širdies susitraukimų dažnis (k/min)	105,05 ± 25,11
FiO ₂ (%)	40,59 ± 14,86

Reikšmės nurodytos: vidurkis±SN arba N (%).

qSOFA - greitoji SOFA skalė (angl. quick SOFA), APACHE II - ūminių fiziologinių ir lėtinių ligų įvertinimo skalė (angl. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II, SAPS 3 - supaprastinta ūminių fiziologinių sutrikimų skalė (angl. Simplified Acute Physiology Score) 3, SOFA- nuosekli organų nefunkcionavimo įvertinimo skalė (angl. Sequential Organ Failure Assessment), FiO₂ – deguonies frakcija įkvėpiamame ore

3.5 Gydymas RITS

Gydymas RITS vidutiniškai truko 1 savaitę (3 pav.).



3 paveikslas. Gydyimo RITS trukmė

Atvykus į RITS ketvirtadaliui pacientų reikėjo skirti simpatomimetikų hemodinamikai palaikyti ir šis poreikis gydymosi metu didėjo. Pirmą gydymo RITS parą kas trečias pacientas buvo intubuotas ir pradėta taikyti invazinė dirbtinė plaučių ventilacija, tačiau vėliau jos prireikė net pusei tiriamųjų. Pakaitinė inkstų terapija buvo taikoma ketvirtadaliui ligonių, kurios didžioji dalis buvo CVVHDF. Gydymo RITS apibendrinimas pateikiamas 10 lentelėje.

10 lentelė. Gydymas RITS

Gydymas RITS	
Gydymosi RITS trukmė, dienos	6,70 ± 5,48
Invazinė dirbtinė plaučių ventilacija pirmą gydymo RITS dieną	37 (32,46)
Invazinė dirbtinė plaučių ventilacija	63 (55,26)
Didelės tėkmės deguonies terapija	6 (5,26)
Simpatomimetikai pirmą gydymo RITS dieną	29 (25,44)
Simpatomimetikai	88 (77,19)
Noradrenalinas	59 (51,75)
Adrenalinas	0
Dobutaminas	0
Noradenalinas + adrenalinas	26 (22,81)
Noradrenalinas + adrenalinas + dobutaminas	3 (2,63)
Simpatomimetikai ir invazinė dirbtinė plaučių ventilacija	58 (50,88)
Nenutrūkstama venoveninė hemodiafiltracija	29 (25,4)
Hemodializė	3 (2,63)

Reikšmės nurodytos: vidurkis±SN arba N (%).

RITS – reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrius, SN – standartinis nuokrypis.

3.6 Tiriamųjų grupės

3.6.1 Jaunesnio ir vyresnio amžiaus pacientai

Pagal amžių perkeliama į RITS pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: jaunesnio amžiaus (< 65 metų) ir vyresnio amžiaus (≥ 65 metų).

Jaunesniųjų pacientų grupėje buvo 61 (53,51 %), o vyresniųjų 53 (46,49 %) tiriamieji. Pacientų charakteristikos pateikiamos 11 lentelėje.

11 lentelė. Skirtingų amžiaus grupių tiriamųjų charakteristikos

Charakteristika	< 65 metų (n=61, 53,51 %)	≥ 65 metų (n=53, 46,49 %)	P reikšmė
Moterys	20 (32,8)	29 (54,7)	0,023
Diagnozė			
Ūminė leukemija	31 (50,8)	23 (43,4)	0,208
Ne Hodžkino limfoma	17 (27,9)	11 (20,8)	
Hodžkino limfoma	2 (3,3)	2 (3,8)	
Mielominė liga	6 (9,8)	7 (13,2)	
Lėtinė leukemija	2 (3,3)	9 (17,0)	
Aplazinė anemija	1 (1,6)	0	
Kita	2 (3,3)	1 (1,9)	
Didelio piktybiškumo liga	45 (73,8)	34 (64,2)	0,312
Chemoterapija neskirta	6 (9,8)	5 (9,4)	1,000
Intensyvaus režimo chemoterapija	35 (57,4)	21 (39,6)	0,050
Kondicionavimo chemoterapija	20 (32,78)	3 (5,66)	0,002
Kaulų čiulpų transplantacija	28 (45,9)	11 (20,8)	0,006
Alogeninė kaulų čiulpų transplantacija	20 (32,8)	5 (9,4)	0,007
Gretutinės ligos (remiantis Charlson skale):			
Širdies	7 (11,5)	18 (34,0)	0,006
Kraujagyslių	13 (21,3)	36 (67,9)	< 0,001
Kvėpavimo	1 (1,6)	0	1,000
Endokrininės	6 (9,8)	12 (22,6)	0,075
Inkstų	3 (4,9)	7 (13,2)	0,184
Judėjimo sistemos	6 (9,8)	4 (7,5)	0,749
ECOG 0–2	53 (86,9)	32 (60,4)	0,002
ECOG ≥ 3	8 (13,1)	21 (39,6)	

Reikšmės nurodytos N (%)

ECOG – rytų jungtinės onkologijos grupės paciento bendros būklės vertinimo skalė (angl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)

Vyresnių pacientų grupėje, palyginti su jaunesniųjų, vyravo moterys (54,7 % ir 32,8 %), dažniau buvo nustatytas širdies nepakankamumas (34,0 % ir 11,5 %), kraujagyslių ligos (67,9 % ir 21,3 %) ir prasta fizinė būklė (39,6 % ir 13,1 %); taip pat jiems buvo apskaičiuotas aukštesnis APACHE II balas (23,34 % ir 20,31 %). Jaunesniems pacientams dažniau buvo skiriama didelio

intensyvumo chemoterapija (57,4 % ir 39,6 %) ir KČT (45,9 % ir 20,8 %). Pacientų dalis, kuriems per pirmas 48-ias gydymo RITS valandas SOFA balų skaičius padidėjo, taip pat qSOFA ir SOFA skalių reikšmės tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė (12 lentelė). Abiejose pacientų grupėse vienodai dažnai buvo taikyta simpatomimetikų infuzija, invazinė dirbtinė plaučių ventilacija ir pakaitinė inkstų terapija. Nustatėme, kad amžius nebuvo susijęs su kritinių būklių onkohematologinių ligonių išgyvenamumu, kadangi tarp grupių nesiskyrė RITS, 30 dienų ir bendras mirštamumas (4 pav.).

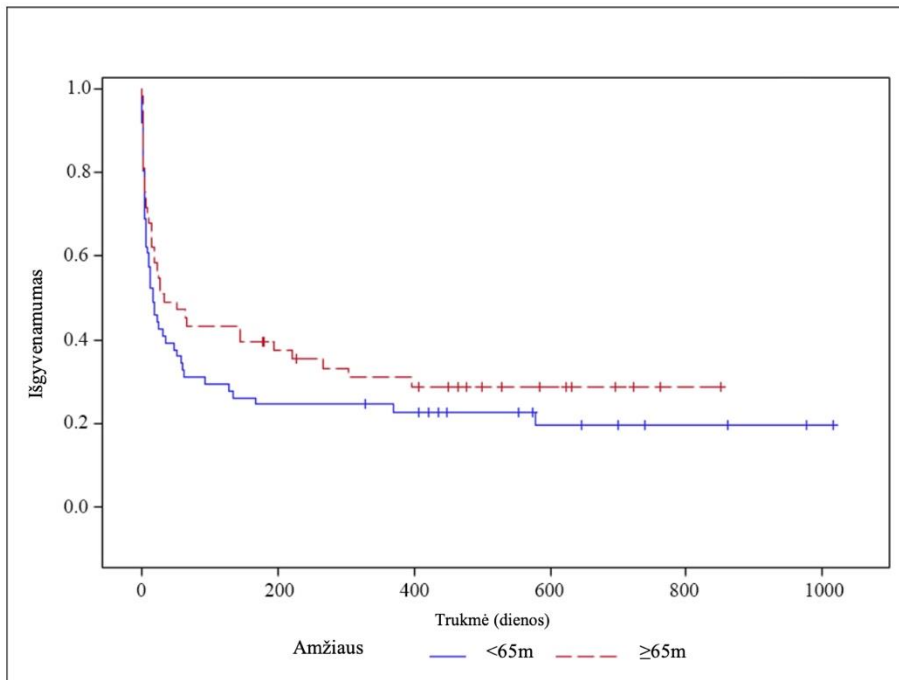
12 lentelė. Skirtingų amžiaus grupių tiriamųjų charakteristikos RITS

Charakteristika	< 65 metų (n=61, 53,51 %)	≥ 65 metų (n=53, 46,49 %)	P reikšmė
Perkėlimo į RITS priežastys			
Ūminis kvėpavimo nepakankamumas	24 (39,34)	24 (45,28)	0,521
Šokas	13 (21,31)	10 (18,87)	0,7457
Neurologinis deficitas	7 (11,48)	7 (13,21)	0,7838
Sepsis	3 (4,92)	4 (7,55)	0,7029
Dauginis organų funkcijų sutrikimo sindromas	3 (4,92)	3 (5,66)	1,000
Stebėjimas po operacijos	3 (4,92)	2 (3,77)	1,000
Kita	8 (13,11)	3 (5,66)	0,2166
Gydymo trukmė iki perkėlimo į RITS (dienos)	24,31± 29,18	16,43 ± 39,81	0,237
Gydymo trukmė RITS (dienos)	6,16 ± 4,78	7,32 ± 6,17	0,271
APACHE II balas	20,31 ± 5,68	23,34 ± 5,29	0,004
SAPS 3 balas	73,25± 12,65	77,04 ± 13,79	0,131
qSOFA balų grupė			
0–1	38 (62,30)	32 (60,38)	0,790
≥ 2	23 (37,70)	21 (39,62)	
SOFA balas 1 dieną RITS	6,56 ± 3,32	6,56 ± 3,21	0,367
SOFA balas 0–4 1 dieną RITS	14 (23,0)	17 (32,1)	
SOFA balas 5–9 1 dieną RITS	37 (60,7)	25 (47,2)	
SOFA balas 10–20 1 dieną RITS	10 (16,4)	11 (20,8)	

SOFA balas didėjo per pirmas 48 val. RITS	34 (55,7)	32 (60,4)	0,796
Absolūtus neutrofilų skaičius $< 0,5 \times 10^9/l$	25 (41,0)	19 (35,8)	0,698
Absolūtus trombocitų skaičius $< 50 \times 10^9/l$	23 (37,7)	16 (30,2)	0,434
Invazinė dirbtinė plaučių ventiliacija	36 (59,0)	27 (50,9)	0,452
Simptomimetikai	47 (77,0)	39 (73,6)	0,828
Pakaitinė inkstų terapija	18 (29,5)	14 (26,4)	0,835
Mirštamumas RITS	31 (50,82)	20 (37,74)	0,191
30 dienų mirštamumas	37 (60,66)	26 (49,06)	
90 dienų mirštamumas	43 (70,49)	31 (58,49)	
180 dienų mirštamumas	46 (75,41)	34 (64,15)	
Bendrasis mirštamumas	48 (78,69)	37 (69,81)	

Reikšmės nurodytos: vidurkis \pm SN arba N (%).

APACHE II – ūminių fiziologinių ir lėtinių ligų įvertinimo skalė (angl. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II, qSOFA - greitoji SOFA skalė (angl. quick SOFA), RITS – reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrius, SOFA - nuosekli organų nefunkcionavimo įvertinimo skalė (angl. Sequential Organ Failure Assessment), SAPS 3 – supaprastinta ūminių fiziologinių sutrikimų skalė (angl. Simplified Acute Physiology Score) 3.



4 paveikslas. Tiriamųjų išgyvenamumas pagal amžiaus grupes

3.6.2 Išgyvenusieji ir mirusieji RITS

3.6.2.1 Bendrosios charakteristikos

Pagal mirštamumą RITS tiriamuosius suskirstėme į dvi grupes – išgyvenusiųjų ir mirusiųjų. Abiejose grupėse nesiskyrė tiriamųjų amžius, lytis, fizinė būklė pagal ECOG, gretutinių ligų indeksas, hematologinė diagnozė, chemoterapijos tipas ir perkėlimo į RITS priežastys. Mirusiųjų grupėje statistiškai patikimai daugiau buvo ligonių, kuriems nustatyta nekontroliuojama TPŠL. Tiriamųjų charakteristikos skirtingose grupėse pateiktos 13 lentelėje.

13 lentelė. Tiriamųjų charakteristikos skirtingose grupėse

Charakteristika	Gyvųjų grupė n (%) 63 (55,26)	Mirusiųjų grupė n (%) 51 (44,74)	P reikšmė
Amžius (metai)	59,79 ± 16,27	59,84 ± 14,35	0,493
Moterys	30 (47,6)	19 (37,3)	0,342

Charakteristika	Gyvųjų grupė n (%) 63 (55,26)	Mirusiųjų grupė n (%) 51 (44,74)	P reikšmė
ECOG grupė			0,829
0–2	46 (73,0)	39 (76,5)	
≥ 3	17 (27,0)	12 (23,5)	
Charlson gretutinių ligų indeksas	4,33 ± 2,08	6,16 ± 2,48	0,2833
Diagnozė			
Ne Hodžkino limfoma	14 (22,2)	14 (27,5)	0,474
Hodžkino limfoma	1 (1,6)	3 (5,9)	
Ūminė leukemija	30 (47,6)	24 (47,1)	
Lėtinė leukemija	5 (7,9)	6 (11,8)	
Mielominė liga	10 (15,9)	3 (5,9)	
Aplazinė anemija	1 (1,6)	0	
Kita	2 (3,2)	1 (2,0)	
Didelio piktybiškumo liga	43 (68,3)	36 (70,6)	0,840
Kaulų čiulpų transplantacija	22 (34,9)	17 (33,3)	1,000
Autologinė	11 (17,5)	14 (27,5)	0,116
Alogeninė	11 (17,5)	3 (5,9)	
Kaulų čiulpų transplantacijų skaičius			0,130
0	41 (65,1)	33 (64,7)	
1	20 (31,7)	11 (21,6)	
2	2 (3,2)	6 (11,8)	
Nėra duomenų	0	1 (2)	
Transplantato prieš šeimininką liga	8 (12,70)	8 (15,69)	0,7875
Kontroliuojama arba stabili	6 (9,52)	1 (2,0)	0,1281
Nekontroliuojama	1 (1,6)	6 (11,76)	0,0438
Atspari gydymui	1 (1,6)	1 (2)	1
Intensyvaus režimo chemoterapija	30 (47,6)	26 (51,0)	0,557
Gydymosi trukmė iki perkeltant į RITS, dienos	23,6 ± 42,23	17 ± 21,66	0,15652
Reanimatologo apžiūrų skaičius			
1	45 (71,43)	34 (66,67)	0,6838
2	4 (6,35)	5 (9,80)	0,5107
3	0	1 (2)	0,4474
netaikoma	14 (22,22)	11 (21,6)	1
Laikas nuo reanimatologo kvietimo iki perkėlimo į RITS (minutės)	67,64 ± 81,81	71,88 ± 74,27	0,407763
Perkėlimo į RITS priežastys			
Ūminis kvėpavimo nepakankamumas	25 (39,68)	23 (43,40)	0,5734

Charakteristika	Gyvųjų grupė n (%) 63 (55,26)	Mirusiųjų grupė n (%) 51 (44,74)	P reikšmė
Šokas	12 (19,05)	11 (21,57)	0,8162
Dauginis organų nepakankamumas	2 (3,17)	4 (7,84)	0,4051
Encefalopatija / delyras	4 (6,35)	3 (5,88)	1
Ūminis neurologinis deficitas	5 (7,94)	5 (9,80)	0,7505
Žarnų nepraeinamumas, kolitas	1 (1,6)	0	1
Ūminis inkstų nepakankamumas	1 (1,6)	0	1
Ūminis kepenų nepakankamumas	1 (1,6)	0	1
Kraujavimas iš virškinamojo trakto	1 (1,6)	0	1
Kraujavimas iš plaučių	1 (1,6)	0	1
Ūminis pilvas	1 (1,6)	0	1
Ūminis pankreatitas	1 (1,6)	0	1
Po gaivinimo	1 (1,6)	1 (2,0)	1
Sepsis	6 (9,52)	1 (2,0)	0,1281
Monitoringas	1 (1,6)	0	1
Stebėjimas po operacijos	2 (3,17)	3 (5,88)	0,6551
Ūminis širdies ritmo sutrikimas	1 (1,6)	0	1

Reikšmės nurodytos: vidurkis±SN arba N (%).

ECOG - rytų jungtinės onkologijos grupės paciento bendros būklės vertinimo skalė (angl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status); RITS – reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrius; SN – standartinis nuokrypis,

3.6.2.2 Laboratorinių tyrimų rezultatai

Laboratorinių tyrimų, atliktų atvykus į RITS, duomenimis (14 lentelė ir 5 pav.), mirusiųjų grupėje buvo didesnė hemoglobino koncentracija, ryškesnė acidozė bei didesnė laktato koncentracija. Skirtumų tarp kitų atliktų tyrimų atvykus į RITS nebuvo. Nors neutropenija, galima sakyti, lengviausiai objektyviai matoma imunosupresijos morfologinė išraiška, tačiau nei ženklios neutropenijos ar trombocitopenijos dažnis tarp grupių nesiskyrė. Daugiau nei trečdaliui tiriamųjų buvo ženkli neutropenija. Tolesnėmis RITS gydymo dienomis analizavome tik tuos tyrimus, kurie įeina į SOFA skalę.

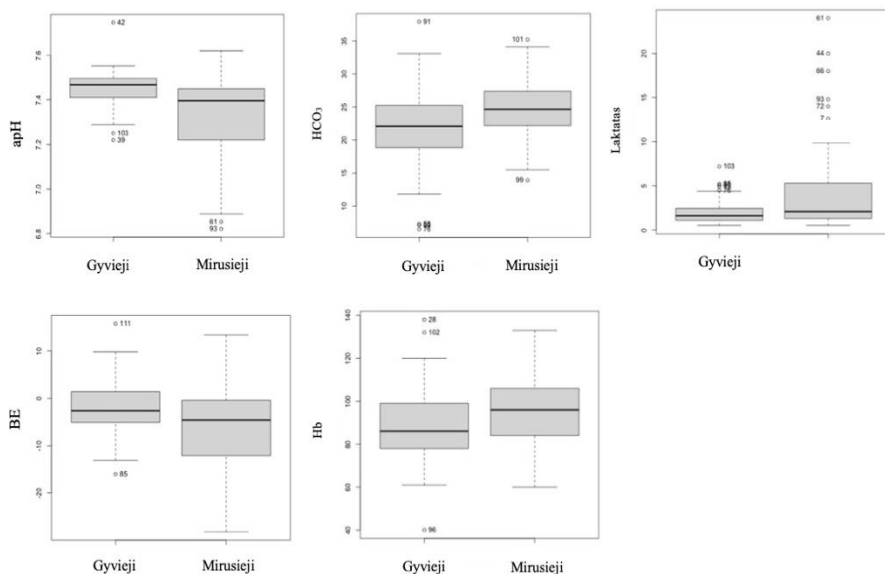
14 lentelė. Laboratorinių tyrimų skirtumai tarp mirusiųjų ir išgyvenusiųjų

Tyrimas	Gyvųjų grupė n (%) 63 (55,26)	Mirusiųjų grupė n (%) 51 (44,74)	P reikšmė
Leukocitų skaičius ($\times 10^9/l$)	27,62 \pm 70,26	27,18 \pm 77,15	0,975
Neutrofilų skaičius ($\times 10^9/l$)	8,28 \pm 23,80	5,02 \pm 8,48	0,3218
Trombocitų skaičius ($\times 10^9/l$)	95,65 \pm 91,92	92,63 \pm 84,09	0,8553
Neutrofilų skaičius $< 0,5 \times 10^9/l$	24 (38,1)	20 (39,2)	1,000
Neutrofilų skaičius $< 0,2 \times 10^9/l$	22 (34,9)	18 (35,3)	1,000
Trombocitų skaičius $< 50 \times 10^9/l$	19 (30,2)	20 (39,2)	0,328
Trombocitų skaičius $< 20 \times 10^9/l$	9 (14,3)	7 (13,7)	1,000
Trombocitų skaičius $< 10 \times 10^9/l$	3 (4,8)	1 (2,0)	0,627
Hemoglobinas (g/l)	88,86 \pm 17,43	96,02 \pm 16,19	0,02528
apH (vienetai)	7,45 \pm 0,08	7,34 \pm 0,19	$< 0,00001$
pO ₂ (mmHg)	94,11 \pm 39,50	97,77 \pm 45,37	0,32974
pCO ₂ (mmHg)	34,60 \pm 10,11	37,98 \pm 19,08	0,12576
BE (vienetai)	-1,98 \pm 6,01	-6,88 \pm 9,44	0,000518
HCO ₃ (mmol/l)	21,72 \pm 5,94	24,41 \pm 4,68	0,009097
Laktatas (mmol/l)	2,04 \pm 1,37	4,54 \pm 5,34	0,001994
Bendras bilirubinas (μ mol/l)	38,57 \pm 62,30	41,39 \pm 81,02	0,8392
Kreatininas (μ mol/l)	139,85 \pm 93,58	120,31 \pm 97,46	0,2827
Šlapalas (mmol/l)	13,86 \pm 10,36	12,09 \pm 8,72	0,3254
ALAT (U/l)	73,21 \pm 136,00	53,57 \pm 72,16	0,328
ASAT (U/l)	97,82 \pm 198,35	66,68 \pm 104,00	0,2884
CRB (mg/l)	158,76 \pm 111,70	177,69 \pm 133,03	0,4205
Prokalcitoninas (μ g/l)	13,49 \pm 23,53	13,13 \pm 23,38	0,9542
Albuminas (g/l)	27,28 \pm 6,24	26,93 \pm 5,18	0,7496
Trigliceridai (mmol/l)	1,97 \pm 1,66	2,14 \pm 1,54	0,5679
BNP (ng/l)	998,22 \pm 2323,25	817,99 \pm 1247,02	0,6035
Troponinas I (ng/l)	170,37 \pm 306,17	210,55 \pm 816,56	0,7427

Tyrimas	Gyvųjų grupė n (%) 63 (55,26)	Mirusiųjų grupė n (%) 51 (44,74)	P reikšmė
Protrombino aktyvumas (%)	59,02± 22,08	62,78±23,39	0,3896
Fibrinogenas (g/l)	4,63±1,95	4,92±2,08	0,454

Reikšmės nurodytos: vidurkis±SN arba N (%).

ALAT: alanino aminotransferazė, ASAT: aspartato aminotransferazė; CRB - C reaktyvusis baltymas; BNP - smegenų natriuretinis peptidas; apH – arterinio kraujo vandenilio jonų koncentracijos neigiamas dešimtainis logaritmas, pO₂ – parcialinis deguonies slėgis kraujyje, pCO₂ - parcialinis anglies dvideginio slėgis kraujyje, BE - bazių ekscesas, HCO₃ – bikarbonato koncentracija kraujyje.

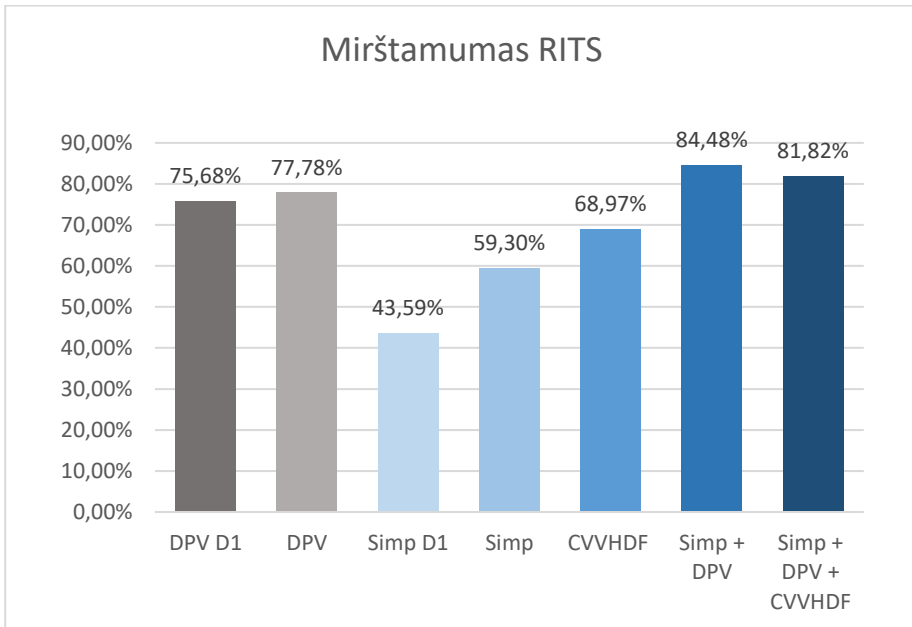


5 paveikslas. Išgyvenusių ir mirusių grupės pacientų tyrimų skirtumai atvykus į RITS: apH (išgyvenusiųjų 7,45±0,08, mirusiųjų 7,336 ± 0,186, p<0,0001), laktatas (išgyvenusiųjų 2,042857 ± 1,3682, mirusiųjų 4,535294 ± 5,344, p<0,01), BE (išgyvenusiųjų -1,98 ± 6,013, mirusiųjų -6,88 ± 9,44, p<0,001), HCO₃ (išgyvenusiųjų 21,72 ± 5,9368, mirusiųjų 24,41 ± 4,679, p<0,01), hemoglobinas (išgyvenusiųjų 88,861 ± 17,4250, mirusiųjų 96,02 ± 16,189, p<0,05).

3.6.2.3 Organų funkcijų sutrikimai ir jų pavadavimas RITS

Gydymo RITS trukmė tarp tiriamųjų grupių nesiskyrė. Mirštamumas skyrėsi priklausomai nuo to, kiek ir kokių gydymo būdų reikėjo organų funkcijų sutrikimams koreguoti, tačiau jis buvo stebėtinai didelis.

Mirštamumas buvo mažiausias, kai iš intensyvaus gydymo priemonių reikėjo tik simpatomimetikų pirmą dieną atvykus į RITS. Mirštamumas viršijo 80 %, jei prirėikė invazinė dirbtinė plaučių ventilacijos kartu su simpatomimetikais (6 pav.).



6 paveikslas. Gydymo metodai ir mirštamumas

DPV D1 – dirbtinė plaučių ventilacija pirmą dieną RITS, DPV – dirbtinė plaučių ventilacija gydymosi RITS metu, Simp D1 – simpatomimetikai pirmą dieną RITS, Simp – simpatomimetikai gydantis RITS, CVVHDF – nenutrūkstama venoveninė hemodiafiltracija.

Mirštamumas, kai simpatomimetikai buvo taikyti vos atvykus į RITS, buvo mažesnis lyginant su vėlesniu laiku.

Toliau palyginome gydymo metodų taikymo dažnius tarp išgyvenusių ir mirusiųjų (15 lentelė). RITS mirusių pacientų grupėje buvo statistiškai patikimai dažniau taikoma invazinė DPV, simpatomimetikų infuzija, CVVHDF ar šių gydymo metodų derinys. Toliau detalčiau apžvelgiame svarbiausias terapines priemones, kurios buvo taikytos sutrikusioms organų funkcijoms pavaduoti.

15 lentelė. Gydomo RITS skirtumai tarp išgyvenusių ir mirusiųjų

Gydymas RITS	Gyvųjų grupė n (%) 63 (55,26)	Mirusiųjų grupė n (%) 51 (44,74)	P reikšmė
Gydymosi trukmė RITS, dienos ± SN	6,92 ± 4,598	6,43 ± 6,438	0,3187
Invazinė dirbtinė plaučių ventiliacija pirmą gydymo RITS dieną	9 (14,3)	28 (54,9)	< 0,001
Invazinė dirbtinė plaučių ventiliacija	14 (22,2)	49 (96,1)	< 0,001
Didelės tėkmės deguonies terapija	6 (9,5)	2 (3,9)	0,294
Simpatomimetikai pirmą gydymo RITS dieną	12 (19,0)	17 (33,3)	0,089
Simpatomimetikai	35 (55,6)	51 (100,0)	< 0,001
Simpatomimetikai ir invazinė dirbtinė plaučių ventiliacija	9 (14,29)	49 (96,08)	< 0,00001
Simpatomimetikai + invazinė dirbtinė plaučių ventiliacija ir pakaitinė inkstų terapija	2 (3,17)	9 (17,65)	0,0115
Nenutrūkstama venoveninė hemodiafiltracija	9 (14,3)	20 (39,22)	0,0044
Hemodializė	3 (4,76)	0 (0)	0,2517

Reikšmės nurodytos: vidurkis±SN arba N (%).

RITS – reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrius; SN – standartinis nuokrypis;

3.6.2.3.1 Kvėpavimo nepakankamumas ir dirbtinė plaučių ventiliacija

Nei kvėpavimo dažnis, nei deguonies poreikis bei deguonies ir anglies dioksido parcialinis slėgis išgyvenusių ir neišgyvenusių tiriamųjų nesiskyrė (16 lentelė). Invazinė dirbtinė plaučių ventiliacija statistškai patikimai dažniau buvo taikoma pacientams, kurie mirė RITS.

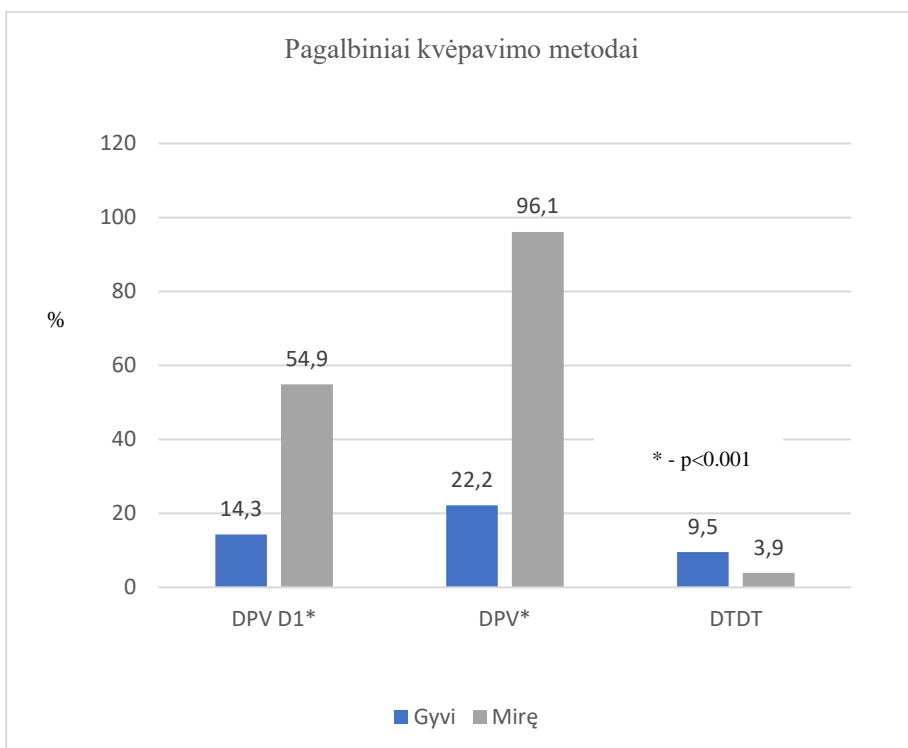
16 lentelė. Kvėpavimo rodikliai

Gydymas RITS	Gyvųjų grupė n (%) 63 (55,26)	Mirusiųjų grupė n (%) 51 (44,74)	P reikšmė
Kvėpavimo dažnis (kartai)	12,26 ± 13,55	12,59 ± 13,827	0,429
FiO ₂ (%)	18,84 ± 21,14	22,05 ± 24,839	0,166
pO ₂ (mmHg)	94,11 ± 39,504	97,77 ± 45,37	0,329
pCO ₂ (mmHg)	34,60 ± 10,11	37,98 ± 19,08	0,126

Reikšmės nurodytos: vidurkis±SN.

FiO₂ – deguonies frakcija įkvėpiame ore, pO₂ - parcialis deguonies slėgis kraujyje, pCO₂ – parcialinis anglies dvideginio kiekis kraujyje;

Kai plaučių pažeidimas progresuoja tiek, kad prireikia dirbtinės plaučių ventilacijos, išgyvena mažiau nei 20 % ligonių (7 pav.).

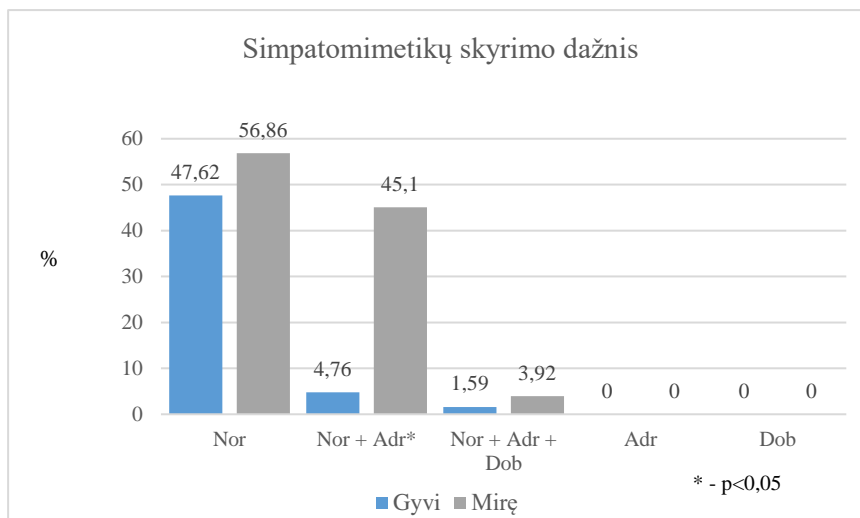


7 paveikslas. Pagalbiniai kvėpavimo metodai

DPV – dirbtinė plaučių ventilacija, DPV D1 – dirbtinė plaučių ventilacija pirmą gydymo RITS dieną, DTDT – didelės tėkmės deguonies terapija.

3.6.2.3.2 Kraujotakos nepakankamumas ir simpatomimetikai

Statistiškai patikimai simpatomimetikai 2 kartus dažniau buvo taikomi mirusiųjų grupėje. Pacientams, kurie mirė RITS, taip pat dažniau buvo skiriama noradrenalino kartu su adrenalinu infuzija (8 pav.).

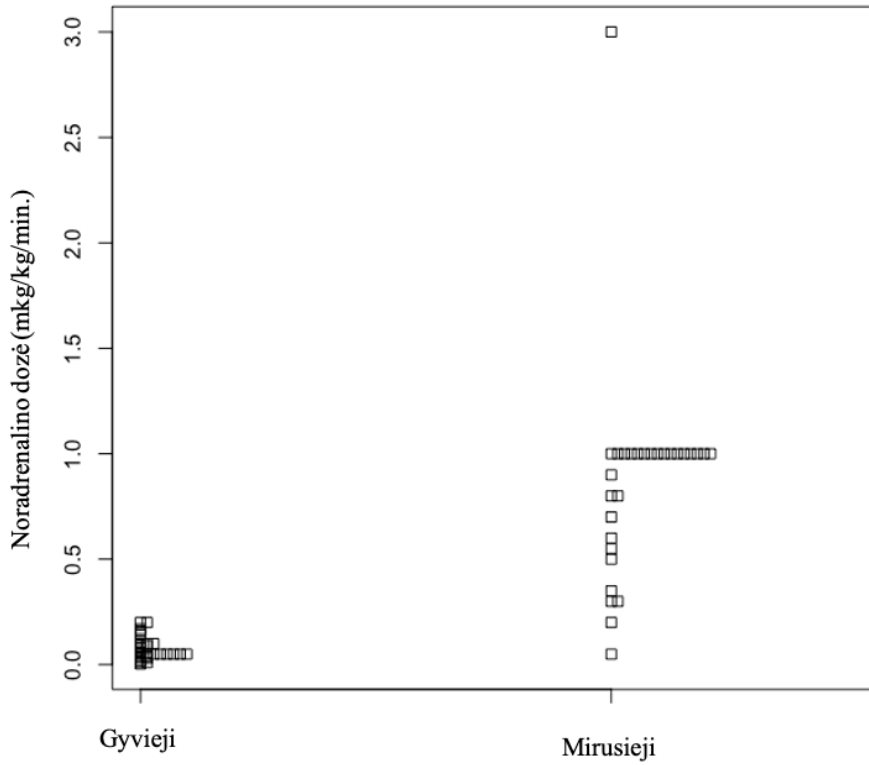


8 paveikslas. Simpatomimetikų skyrimo dažnis.

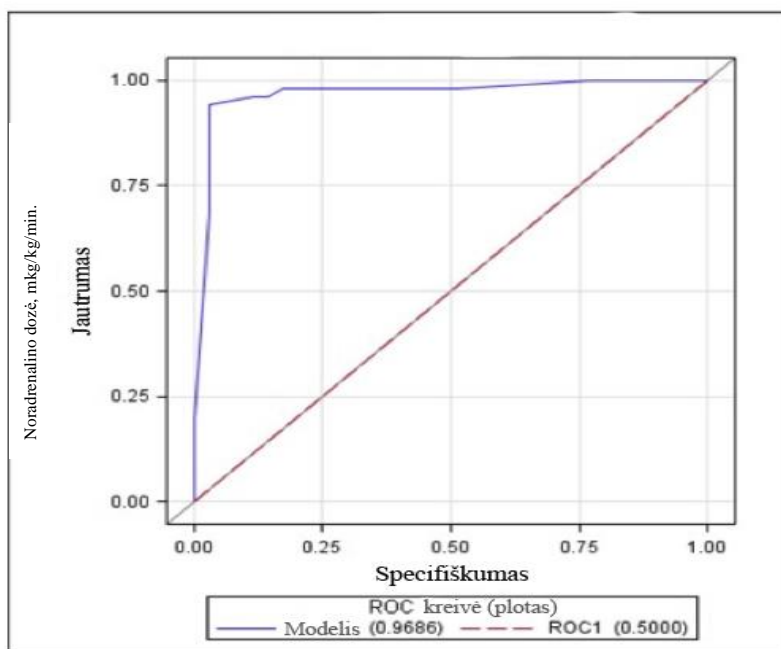
Nor – noradrenalinas, Adr – adrenalinas, Dob – dobutaminas

Toliau analizavome tiriamuosius, kurių hemodinamai palaikyti reikėjo simpatomimetikų (N=88, 77,19 %). Pirmo pasirinkimo vaistas buvo noradrenalinas. Statistiškai patikimai noradrenalino dozės vidurkiai skyrėsi tarp RITS išgyvenusių ir mirusių tiriamųjų – atitinkamai $0,076 \pm 0,051$ ir $0,864 \pm 0,507$ ($p < 0,001$). Noradrenalino dozės modos išgyvenusiųjų ir mirusiųjų grupėse buvo atitinkamai 0,05 mkg/kg/min. ir 1,0 mkg/kg/min. Noradrenalino skirtingų dozių infuzijos dažniai vaizduojami 9 paveiksle. Norėdami atmesti kumuliacinį kitų simpatomimetikų poveikį, toliau analizavo tuos tiriamuosius, kuriems buvo taikoma tik noradrenalino infuzija (N=59, 51,75 %). Atlikome ROC analizę siekdami įvertinti noradrenalino dozės dydžio galimybę prognozuoti mirštamumą RITS bei rasti noradrenalino lūžio dozę. Gavome, jog noradrenalino dozės lūžio dydis yra 0,212 mkg/kg/min. (Judeno indeksas = 91). AUROC 0,9686 (95 % PI 0,9291–1,0000, p reikšmė $< 0,0001$), jautrumas 94,1 %, specifiškumas 97,1 % (10 pav.). Visi tiriamieji, kuriems buvo skiriama $> 0,212$ mkg/kg/min. noradrenalino dozė, mirė RITS.

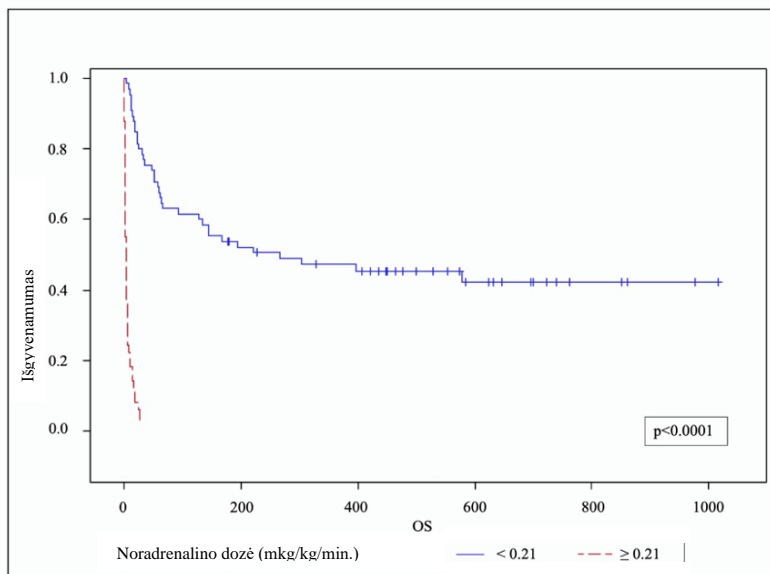
Tačiau tiriamųjų, kuriems RITS prirėikė mažesnės noradrenalino dozės infuzijos, liginės, 30 dienių, 90 dienių, 365 dienių ir bendrasis mirštamumas atitinkamai buvo 2 (6,25 %), 5 (15,63 %), 5 (15,63 %), 12 (37,5 %), 19 (59,38 %), 20 (62,50 %) (11 pav.).



9 paveikslas. Noradrenalino infuzijos dozių pasiskirstymas



10 paveikslas. Su mirštamumu RITS susijusios noradrenalino lūžio dozės ROC kreivės analizė



11 paveikslas. Pacientų, kuriems skirta noradrenalino dozė $< 0,21$ mkg/kg/min. arba $\geq 0,21$ mkg/kg/min., Kaplano ir Mejerio išgyvenamumo kreivės

3.6.2.3.3 Inkstų nepakankamumas ir pakaitinė inkstų terapija

Kreatinino koncentracija perkėlimo į RITS metu viršijo normą tiek RITS išgyvenusiujų, tiek mirusiųjų grupėse, tačiau tarpusavyje statistiškai nesiskyrė. Ūminis inkstų nepakankamumas perkeltant į RITS pagal KDIGO skalę buvo nustatytas 50 % (n=57), pagal RIFLE skalę – 25,34 % (n=29), o pagal SOFA skalę – 22,81 % (n=26) tiriamųjų (17 lentelė). Pakaitinė inkstų terapija buvo taikoma 33 pacientams (28,95 %), iš jų daugumai (n=29) – nenutrūkstama venoveninė hemodiafiltracija. Statistiškai patikimai rečiau RITS išgyvenusiems pacientams buvo taikoma bet kurios rūšies pakaitinė inkstų terapija. Kitaip tariant, buvo svarbus ne tiek pats inkstų nepakankamumo faktas, kiek organo funkcijos sutrikimo laipsnis, kadangi mirštamumas skyrėsi tik tada, kai inkstų nepakankamumas buvo tokio masto, kad reikėjo taikyti pakaitinę inkstų terapiją.

17 lentelė. Inkstų nepakankamumas RITS

Charakteristika	Gyvieji n (%) 63 (55,26)	Mirusieji n (%) 51 (44,74)	P reikšmė
Kreatininas (μmol/l)	139,85 ± 93,58	120,31 ± 97,46	0,2827
Šlapalas (mmol/l)	13,86 ± 10,36	12,09 ± 8,72	0,3254
KDIGO			
0	28 (44,44)	29 (56,86)	0,3305
1	16 (25,40)	12 (23,53)	
2	7 (11,11)	6 (11,76)	
3	12 (19,05)	4 (7,84)	
RIFLE			
0	44 (69,84)	41(80,39)	0,4331
1	7 (11,11)	6 (11,76)	
2	9 (14,29)	3 (5,88)	
3	3 (4,76)	1 (1,96)	
SOFA inkstų ≥ 2	13 (20,6)	13 (25,5)	0,655
PIT	11 (17,5)	21 (41,2)	0,007
CVVHDF	9 (14,3)	20 (39,2)	0,004

Reikšmės nurodytos: vidurkis±SN arba N (%).

CVVHDF - nenutrūkstama venoveninė hemodiafiltracija (angl. continuous veno-venous hemodiafiltration); KDIGO – tarptautinės inkstų ligų ekspertų grupės inkstų nepakankamumo vertinimo skalė (angl. Kidney Disease Improving Global Outcomes), PIT – pakaitinė inkstų terapija, RIFLE - standartizuoti inkstų pažeidimo kriterijai (R – rizika (angl. risk); I – pažeidimas (angl. injury); F – nepakankamumas (angl. failure);L – netekimas (angl. loss), E –

galutinė stadija (angl. end stage), SOFA - nuosekli organų nefunkcionavimo įvertinimo skalė (angl. Sequential Organ Failure Assessment).

3.7 Skalės

3.7.1 Gydomo baigčių prognozavimo skalės

3.7.1.1 SAPS 3 IR APACHE II skalės

Pacientų būklė, įvertinta skalėmis, buvo sunkesnė mirusiųjų grupėje (12 pav.).

18 lentelė. APACHE II ir SAPS 3 skalių skirtumai tarp grupių

Parametras	Gyvieji n (%) 63 (55,26)	Mirusieji n (%) 51 (44,74)	P reikšmė
APACHE II	20,51±5,067	23,22±6,087	0,005404
SAPS 3	72,05±12,773	78,67±13,079	0,003766

Reikšmės nurodytos: vidurkis±SN.

APACHE II – ūminių fiziologinių ir lėtinių ligų įvertinimo skalė (angl. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II; SAPS 3 – supaprastinta ūminių fiziologinių sutrikimų skalė (angl. Simplified Acute Physiology Score) 3

Mūsų tirtų pacientų duomenimis, statistiškai patikimai APACHE II ir SAPS 3 balai buvo mažesni RITS išgyvenusiujų (18 lentelė). APACHE II balas skyrėsi beveik 3, o SAPS 3 balas daugiau nei 6 vienetais tarp grupių.

Plačiau išanalizavome šių skalių potencialias galimybes prognozuoti mirštamumą mūsų tiriamoje populiacijoje. Remdamiesi tiek APACHE II, tiek SAPS 3 skalių originaliais skaičiavimo algoritmais kiekvienam tiriamajam pagal gautus šių skalių įverčius nustatėme prognozuojamą mirštamumą (procentais). Vėliau jį palyginome su koreguota mirštamumo prognoze remdamiesi mūsų tyrimo duomenimis. Koreguota mirštamumo prognozė buvo nustatyta pagal mūsų tyrime nustatytą vienaveiksnių logistinės regresijos modelio SAPS 3 ir APACHE II balų įtaką RITS mirštamumui. Gautus duomenis palyginome su skalių kūrėjų pateiktomis tikimybėmis numirti. Gavome, kad skalėmis prognozuojamas mirštamumas statistiškai patikimai skyrėsi nuo mirštamumo, adaptuoto pagal mūsų duomenis (19 lentelė). APACHE II skale buvo prognozuotas per mažas mirštamumas, o SAPS 3 skale – per didelis. Šie duomenys parodė, jog mūsų tiriamiesiems abiem skalėmis mirštamumas prognozuotas netiksliai.

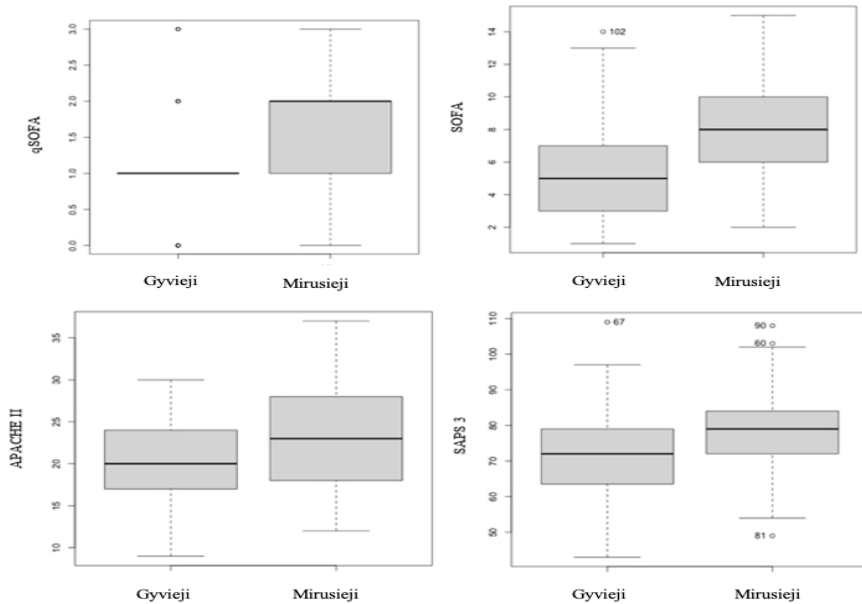
19 lentelė. Prognozuojamas ir koreguotas mirštamumas

Parametras	Prognozuojamas mirštamumas (%)	Koreguotas mirštamumas (%)	P reikšmė
APACHE II	42,418	50,025	< 0,0001
SAPS 3	62,102	50,001	< 0,0001

APACHE II – ūminių fiziologinių ir lėtinių ligų įvertinimo skalė (angl. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II; SAPS 3 – supaprastinta ūminių fiziologinių sutrikimų skalė (angl. Simplified Acute Physiology Score) 3

3.7.2 Organų funkcijų sutrikimo vertinimo skalės

Mirusiųjų grupės ligoniams atvykus į RITS statistiškai patikimai labiau buvo pažengęs organų funkcijos sutrikimas, vertinamos pagal SOFA skalės balus. Apibendrintai galime sakyti, kad skirtumai tarp mirusiųjų ir išgyvenusiųjų buvo matomi vertinant pagal visas analizuotas ligonio būklės sunkumo ar organų funkcijų sutrikimo vertinimo skales – nuo paprasčiausios iki sudėtingesnių.



12 paveikslas. Išgyvenusiųjų ir mirusiųjų RITS pacientų skalių skirtumai (Reikšmės nurodytos: vidurkis±SN): qSOFA (išgyvenusiųjų 1,13±0,81, mirusiųjų 1,73±0,91, p<0,001), SOFA (išgyvenusiųjų 5,48±2,88, mirusiųjų 7,9±3,09, p<0,0001), SAPS 3 (išgyvenusiųjų 72,05±12,77, mirusiųjų 78,67±13,08, p<0,0001), APACHE II (išgyvenusiųjų 20,51±5,07, mirusiųjų 23,22±6,09, p=0,005).

3.7.2.1 qSOFA

Lyginant qSOFA balo vidurkį tarp pacientų, kurie RITS mirė ir kurie išgyveno, statistiškai patikimai jis buvo didesnis mirusiųjų grupėje. Taip pat RITS mirusių pacientų grupėje statistiškai patikimai dažniau pasitaikė didesnis qSOFA balas. Suskirsčius qSOFA balo įverčius į grupes 0–1 ir ≥ 2 , statistiškai patikimas skirtumas tarp grupių išliko – RITS mirė net 65,91 % tiriamųjų, kurių qSOFA balo įvertis buvo ≥ 2 . Detalūs qSOFA skalės įverčiai pateikiami 20 lentelėje.

20 lentelė. qSOFA skalės įverčiai

Charakteristika	Gyvieji n (%) 63 (55,26)	Mirusieji n (%) 51 (44,74)	P reikšmė
Skalės			
qSOFA balas	1,13 ± 0,813	1,73 ± 0,918	0,00017
0	12 (19,0)	4 (7,8)	0,004
1	36 (57,1)	18 (35,3)	
2	10 (15,9)	17 (33,3)	
3	5 (7,9)	12 (23,5)	
qSOFA balų grupė			
0–1	48 (76,2)	22 (43,1)	< 0,001
≥ 2	15 (23,8)	29 (56,9)	

Reikšmės nurodytos: vidurkis±SN arba N (%).

qSOFA – greitoji SOFA skalė (angl. quick SOFA)

3.7.2.2 SOFA skalė

Išgyvenusių ir mirusių tiriamųjų organų funkcijų sutrikimai, įvertinti SOFA skale, skyrėsi. SOFA balo vidurkis atvykus į RITS buvo statistiškai patikimai didesnis mirusiųjų grupėje (7,9 ir 5,48, $p < 0,001$). Taip pat šios grupės tiriamiesiems jis statistiškai patikimai didėjo per pirmas 48 val. gydymo RITS, palyginti su RITS išgyvenusiais tiriamaisiais ($n=36$, 70,6 ir $n=30$, 47,6, $p=0,002$). Kadangi SOFA balų imtys buvo gana mažos, statistiniam reikšmingumui padidinti skalės balus sugrupavome į keturias grupes: I – nuo 0 iki 4, II – nuo 5 iki 9, III – nuo 10 iki 14, IV – nuo 15 iki 20 (19 lentelė). SOFA balus vertinome kasdien pirmas penkias gydymosi RITS dienas. Visu šiuo laikotarpiu išgyvenusiųjų grupėje vyravo SOFA balas 0–4 ir 5–9, o mirusiųjų grupėje – 5–9 ir 10–14 (13 pav.). Tarp išgyvenusiųjų nebuvo nė vieno paciento, kurio SOFA balo vertė gydymosi RITS laikotarpiu

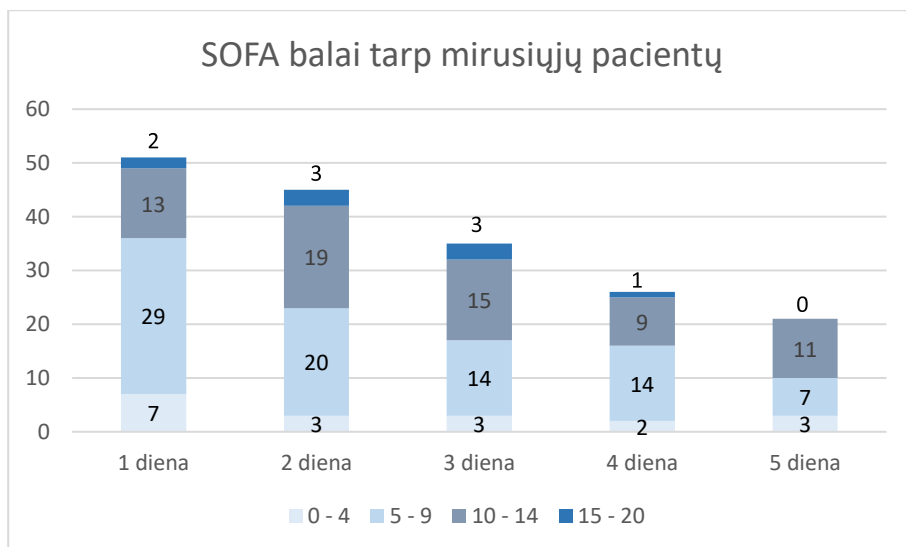
perkoptų 14. Visi pacientai, kurių SOFA balas siekė 15 – kitaip tariant, kuriems buvo sunkus organų funkcijos sutrikimo derinys, mirė RITS (14 pav.). Tiriamųjų išgyvenamumas pagal SOFA balo grupes pateikiamas 15 paveiksle.

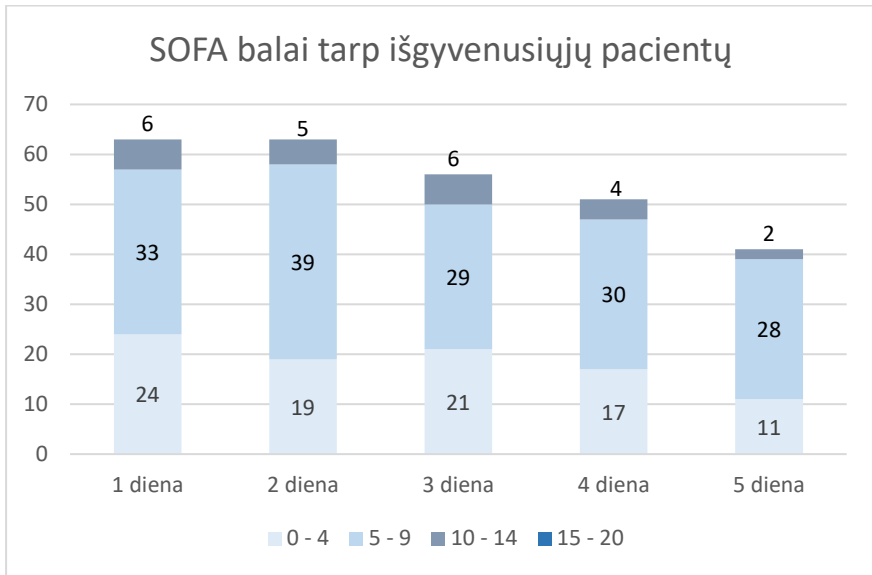
21 lentelė. SOFA skalės balai

Charakteristika	Gyvieji n (%) 63 (55,26)	Mirusieji n (%) 51 (44,74)	P reikšmė
SOFA balas atvykus į RITS	5,48 ± 2,884	7,9 ± 3,093	< 0,001
0–4	24 (38,1)	7 (13,7)	0,003
5–9	33 (52,4)	29 (56,9)	
10–14	6 (9,5)	13 (25,5)	
15–20	0 (0)	2 (3,9)	
SOFA balas per 48 val. RITS			
Sumažėjo	19 (30,2)	4 (7,8)	0,002
Nepakito	14 (22,2)	5 (9,8)	
Padidėjo	30 (47,6)	36 (70,6)	
Nėra duomenų	0 (0)	6 (11,76)	

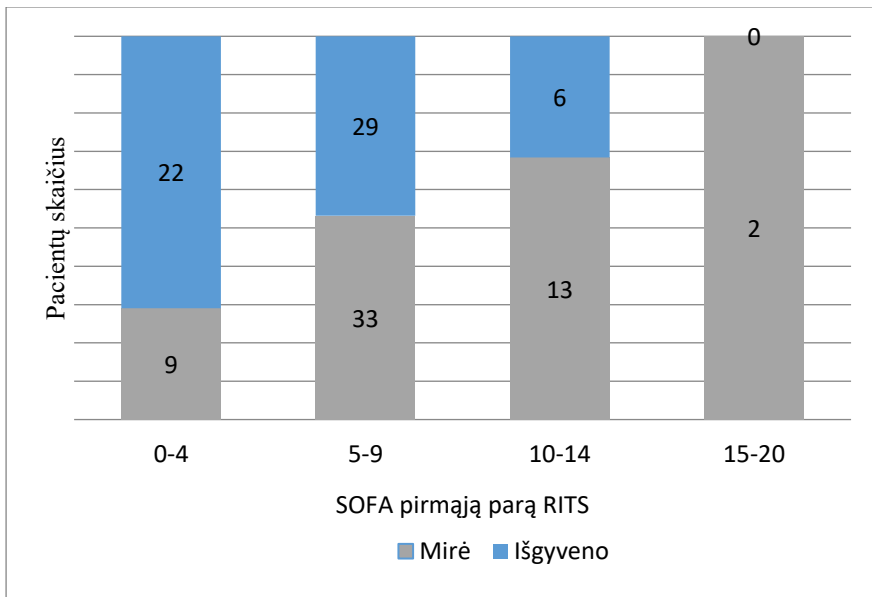
Reikšmės nurodytos: vidurkis±SN arba N (%).

SOFA – nuosekli organų nefunkcionavimo įvertinimo skalė (angl. Sequential Organ Failure Assessment); RITS - reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrius.

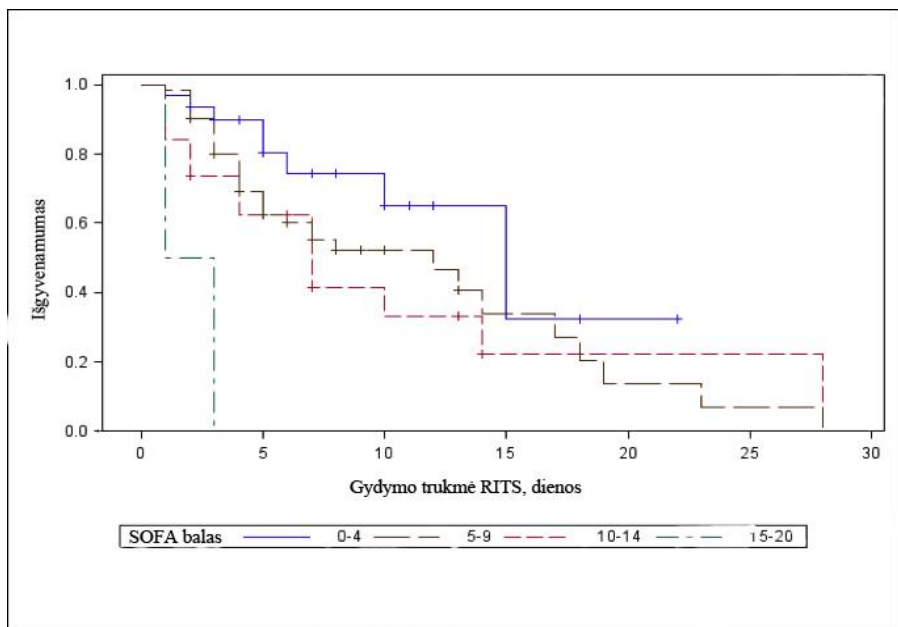




13 paveikslas. SOFA balai pirmas 5 gydymosi RITS dienas



14 paveikslas. SOFA grupės ir išgyvenamumas



15 paveikslas. Išgyvenamumas priklausomai nuo SOFA grupės

3.7.2.3 SOFA balo dinamika

Kitas svarbus aspektas, kurį norėjome įvertinti, ar RITS gydomų ligonių organų funkcijų sutrikimo dinamika skyrėsi tarp mirusiųjų ir išgyvenusiųjų. Vertinome, ar gydymo RITS laikotarpiu SOFA balo vertė išliko tokia pati, didėjo ar mažėjo bent vienu balu. Šis pokytis buvo analizuojamas tarp 1 ir 2 paros (pirmos 48 valandos), tarp 1 ir 3 bei tarp 2 ir 3 gydymo RITS paros (22 lentelė).

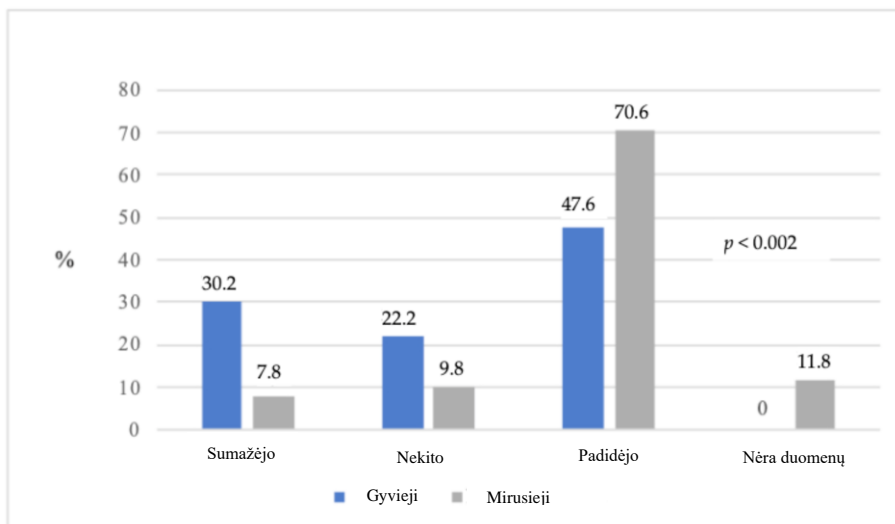
22 lentelė. SOFA balo dinamika RITS

SOFA balų pokyčiai RITS, N (%)			
SOFA balas	Tarp 1 ir 2 dienos	Tarp 1 ir 3 dienos	Tarp 2 ir 3 dienos
Sumažėjo	23 (21,3)	26 (28,6)	37 (40,7)
Padidėjo	66 (61,1)	47 (51,6)	27 (29,7)
Nepakito	19 (17,6)	18 (19,8)	27 (29,7)

SOFA – nuosekli organų nefunkcionavimo įvertinimo skalė (angl. Sequential Organ Failure Assessment); RITS - reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrius.

Mirusių pacientų grupėje buvo statistiškai patikimai daugiau tų, kuriems SOFA balas per pirmas 48 gydymosi RITS valandas didėjo ar nekito, o išgyvenusiųjų grupėje buvo daugiau tų, kuriems per tą laiką SOFA balas

mažėjo (16 pav.). Reikšmės turėjo net ir minimalus organų funkcijos sutrikimo progresavimas. Tačiau lyginant SOFA balo kitimą tarp 1 ir 3 bei tarp 2 ir 3 dienų statistiškai patikimo skirtumo tarp išgyvenusiųjų ir mirusiųjų nebuvo.



16 paveikslas. SOFA balo dinamika tarp išgyvenusiųjų ir mirusiųjų

3.8 Mirštamumo rizikos veiksniai

Siekdami išsiaiškinti mirštamumo RITS rizikos veiksnius bei įvertinti, kokio stiprumo įtaką RITS mirštamumui turi organų funkcijų sutrikimas bei poreikis jas pavaduoti, atlikome vienaveiksnę ir daugiaveiksnę logistines regresijas. Vienaveiksnės logistinės regresijos rezultatai pateikiami 23 lentelėje.

23 lentelė. RITS mirštamumo vienaveiksnė analizė

Kintamasis	OR (95 % PI)	P reikšmė	P modelis
Amžius	1,000 (0,976–1,025)	0,986	0,986
Lytis (moteris)	1,531 (0,721–3,250)	0,267	0,267
Gydymosi trukmė iki perkėlimo į RITS	0,994 (0,981–1,006)	0,327	0,327
ECOG klasė	1,011 (0,730–1,399)	0,948	0,948
Charlson gretutinių ligų indeksas	1,050 (0,891–1,237)	0,563	0,563
Didelės rizikos kraujo liga	1,116 (0,500–2,491)	0,788	0,788
Chemoterapijos intensyvumas	1,277 (0,583–2,798)	0,541	0,541

Kintamasis	OR (95 % PI)	P reikšmė	P modelis
Chemoterapijos trukmė	0,998 (0,995–1,002)	0,325	0,325
Kaulų čiulpų transplantacija	0,932 (0,428–2,031)	0,859	0,859
Autologinė kaulų čiulpų transplantacija	0,329 (0,085–1,275)	0,108	0,132
Alogeninė kaulų čiulpų transplantacija	1,535 (0,617–3,817)	0,357	
qSOFA balas ≥ 2	4,217 (1,891–9,405)	< 0,001	< 0,001
SOFA balas 5–9 pirmą gydymo RITS dieną	3,013 (1,132–8,017)	0,027	0,004
SOFA balas 10–20 pirmą gydymo RITS dieną	8,571 (2,414–30,429)	< 0,001	
Stabilus SOFA balas pirmas 48 gydymo RITS valandas	1,696 (0,384–7,489)	0,485	0,004
Didėjantis SOFA balas pirmas 48 gydymo RITS valandas	5,700 (1,748–18,587)	0,004	
APACHE II balas	1,092 (1,019–1,171)	0,013	0,013
SAPS 3 balas	1,041 (1,010–1,074)	0,010	0,010
Laktato koncentracija 48 valandos iki gydymo RITS	0,935 (0,579–1,510)	0,783	0,783
Laktato koncentracija 24 valandos iki gydymo RITS	1,172 (0,599–2,293)	0,642	0,642
Neutrofilų skaičius $< 500/\text{mm}^3$ atvykus į RITS	0,995 (0,464–2,130)	0,989	0,989
Trombocitų skaičius $< 50 \times 10^9/\text{l}$ atvykus į RITS	1,494 (0,686–3,253)	0,312	0,312
Hemoglobino koncentracija atvykus į RITS	1,026 (1,002–1,050)	0,030	0,030
Natrio koncentracija atvykus į RITS	0,982 (0,916–1,053)	0,611	0,611
Kalio koncentracija	2,244 (1,428–3,527)	< 0,001	< 0,001
Arterinio kraujo pH atvykus į RITS	< 0,001 (<0,001–0,031)	< 0,001	< 0,001
Laktato koncentracija atvykus į RITS	1,314 (1,084–1,592)	0,005	0,005
BE atvykus į RITS	0,918 (0,869–0,970)	0,002	0,002
Bikarbonato koncentracija atvykus į RITS	1,102 (1,020–1,190)	0,014	0,014
C reaktyviojo baltymo koncentracija atvykus į RITS	1,001 (0,998–1,004)	0,409	0,409

Kintamasis	OR (95 % PI)	P reikšmė	P modelis
Prokalcitonino koncentracija atvykus į RITS	1,000 (0,988–1,012)	0,951	0,951
Albumino koncentracija atvykus į RITS	0,990 (0,927–1,056)	0,752	0,752
BNP koncentracija atvykus į RITS	1,000 (1,000–1,000)	0,627	0,627
Troponino I koncentracija atvykus į RITS	1,000 (0,999–1,001)	0,721	0,721
Bilirubino koncentracija atvykus į RITS	1,001 (0,995–1,006)	0,833	0,833
Kreatinino koncentracija atvykus į RITS	0,998 (0,994–1,002)	0,284	0,284
Šlapalo koncentracija atvykus į RITS	0,980 (0,941–1,021)	0,335	0,335
Įtariama ar nustatyta Acinetobacter baumannii infekcija prieš perkeltiant į RITS	2,530 (0,223–28,729)	0,454	0,454
Įtariama ar nustatyta Acinetobacter baumannii infekcija RITS	3,531 (1,245–10,014)	0,018	0,018
Dirbtinė plaučių ventiliacija pirmą gydymo RITS dieną	7,304 (2,983–17,888)	< 0,001	< 0,001
Dirbtinė plaučių ventiliacija RITS	85,749 (18,501–397,43)	< 0,001	< 0,001
FiO ₂	1,032 (1,001–1,064)	0,042	0,042
Simpatomimetikai RITS	2,213 (1,511–3,243)	< 0,001	< 0,001
Nenutrūkstama venoveninė hemodiafiltracija	3,870 (1,570–9,540)	0,003	0,003

APACHE II – ūminių fiziologinių ir lėtinių ligų įvertinimo skalė (angl. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II, BE – bazių ekscesas; BNP - smegenų natriuretinis peptidas, ECOG - rytų jungtinės onkologijos grupės paciento bendros būklės vertinimo skalė (angl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status), FiO₂ – deguonies kiekis įkvepiamame ore, qSOFA - greitoji SOFA skalė (angl. quick SOFA), RITS – reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrius, SAPS 3 - supaprastinta ūminių fiziologinių sutrikimų skalė (angl. Simplified Acute Physiology Score) 3, SOFA - nuosekli organų nefunkcionavimo įvertinimo skalė (angl. Sequential Organ Failure Assessment);

Siekdami išsiaiškinti nepriklausomus mirštamumo RITS rizikos veiksnius atlikome daugiaveiksnių logistinės regresijos analizę. Kadangi vienaveiksnių logistinės regresijos analizės būdu nustatėme gana daug statistiškai patikimų

rizikos veiksnių, todėl, norėdami išsiaiškinti mirštamumą RITS labiausiai lemiančius veiksnius ir išvengti jų sutapimo bei siekdami sumažinti atsitiktinę silpno poveikio veiksnių įtaką, daugiaveiksnės logistinės regresijos analizę atlikome dviem etapais. Pirmajame etape kiekvienoje grupėje atlikome daugiaveiksnę logistinę regresiją, ir tik tie veiksniai, kurie išliko statistiškai reikšmingi, buvo įkelti į galutinę logistinę regresiją – tai buvo antrasis logistinės regresijos etapas. Daugiaveiksnės logistinės regresijos žingsniai pateikiami 24 lentelėje. Galutinės daugiaveiksnės logistinės regresijos rezultatai pateikiami 25 lentelėje.

24 lentelė. Daugiaveiksnės logistinės regresijos žingsniai

Parametras	Lyginamoji kategorija	OR (95 % PI)	P (kategorijos)
Grupė I – skalės			
qSOFA balų grupė 0–1	≥ 2	4,04 (1,64–9,96)	0,0024
SOFA balų grupė 0–9	10–20		> 0,05
SOFA balo sumažėjimas per 48 val. gydymo RITS	Padidėjo	6,83 (1,95–23,92)	0,0026
	Nepakito	2,38 (0,50–11,43)	0,2781
APACHE II balas			> 0,05
SAPS 3 balas			> 0,05
Grupė II – gydymas RITS			
CVVHDF netaikyta	Taikyta	3,20 (1,10–9,30)	0,0325
Pakaitinė inkstų terapija netaikyta	Taikyta		> 0,05
DPV pirmą parą RITS netaikyta	Taikyta	12,59 (4,53–34,98)	< 0,0001
DPV RITS netaikyta	Taikyta		Neįtrauktas
Noradrenalino infuzija pirmą parą RITS netaikyta	Taikyta		> 0,05
Noradrenalino infuzija RITS netaikyta	Taikyta		> 0,05
Vazopresorių infuzija RITS taikyta	Taikyta		> 0,05
Neįtariama ar nenustatyta Acinetobacter baumannii infekcija	Įtarta arba nustatyta	5,27 (1,57–17,68)	0,0072
Grupė III – laboratoriniai tyrimai			
Kalio koncentracija (mmol/l)		1,88 (1,16–3,04)	0,0109
Hemoglobino koncentracija atvykus į RITS (g/l)		1,03 (1,00–1,05)	0,0428

Parametras	Lyginamoji kategorija	OR (95 % PI)	P (kategorijos)
apH atvykus į RITS (vienetai)		0,471 (0,30–0,75)	0,0013
BE atvykus į RITS (vienetai)			> 0,05
Laktato koncentracija atvykus į RITS (mmol/l)			> 0,05

APACHE II – ūminių fiziologinių ir lėtinių ligų įvertinimo skalė (angl. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II, apH – arterinio kraujo vandenilio jonų koncentracijos neigiamas dešimtainis logaritmas, BE – bazių ekscesas; qSOFA - greitoji SOFA skalė (angl. quick SOFA), RITS – reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrius, SAPS 3 - supaprastinta ūminių fiziologinių sutrikimų skalė (angl. Simplified Acute Physiology Score) 3, SOFA - nuosekli organų nefunkcionavimo įvertinimo skalė (angl. Sequential Organ Failure Assessment);

25 lentelė. Galutinės daugiaveiksnės logistinės regresijos rezultatai

Parametras	OR (95 % CI)	P (kategorijos)	P (modelio)
qSOFA balas ≥ 2	4,403 (1,376–14,081)	0,0125	0,0125
Didėjantis SOFA balas pirmas 48 gydymosi RITS valandas	11,171 (2,072–60,226)	0,0050	0,0156
Stabilus SOFA balas pirmas 48 gydymosi RITS valandas	4,903 (0,643–37,397)	0,1251	
Taikyta CVVHDF		> 0,05	0,0028
Dirbtinė plaučių ventiliacija pirmą gydymo RITS dieną	6,157 (1,867–20,308)	0,0028	0,0009
Įtariama ar nustatyta Acinetobacter baumannii infekcija	11,037 (2,673–45,572)	0,0009	0,0058
Kalio koncentracija (mmol/l)		> 0,05	
Hemoglobino koncentracija atvykus į RITS (g/l)		> 0,05	
Arterinio kraujo pH atvykus į RITS	0,392 (0,201–0,7620)	0,0058	

qSOFA - greitoji SOFA skalė (angl. quick SOFA), CVVHDF - nenutrūkstama venoveninė hemodiafiltracija (angl. continuous veno-venous hemodiafiltration); pH - vandenilio jonų koncentracijos neigiamas dešimtainis logaritmas, RITS – reanimacijos ir intensyviosios

terapijos skyrius; SOFA - nuosekli organų nefunkcionavimo įvertinimo skalė (angl. Sequential Organ Failure Assessment).

4. REZULTATŲ APTARIMAS

Mūsų atlikta analizė visų pirma svarbi tuo, jog iki šiol Baltijos šalyse nebuvo nė vieno tyrimo, kuris analizuotų labai specifinę populiaciją – RITS gydomus onkohematologinius ligonius.

4.1 Pacientų charakteristikos

4.1.1 Vyresnio amžiaus pacientai

Mūsų atliktame tyrime taip pat palyginome skirtingų amžiaus grupių pacientų gydymo RITS ypatumus. Nustatėme, kad amžius nebuvo susijęs nei su trumpalaikiu, nei su ilgalaikiu išgyvenamumu.

Literatūros duomenimis, didelė dalis kraujo vėžiu sergančių pacientų yra vyresnio amžiaus. ŪML sergančių vyresnių nei 60 metų pacientų mirštamumas yra didesnis nei jaunesnių ligonių (47). Vyresniems ŪML sergantiems pacientams kaip alternatyva standartinei chemoterapijai vis atsiranda naujų vaistų (138) ir gydymo schemų (139–141), tačiau geriatrinėje onkologijoje dažnai pasitaiko nepakankamo gydymo atvejų (142). Didelės apimties tyrimo duomenimis, vyresnio amžiaus kiaušidžių vėžiu sergančioms moterims po chirurginio gydymo buvo daugiau liekamosios ligos, jos taip pat gavo mažiau chemoterapijos ciklą (143).

Mūsų tyrimas parodė, kad jaunesniems pacientams dažniau buvo skiriama intensyvi chemoterapija ir KČT, palyginti su vyresniais pacientais, kurie turėjo daugiau gretutinių ligų ir buvo prastesnės fizinės būklės, kas ir kliudė skirti intensyvaus režimo chemoterapiją. Amerikos hematologų draugija vyresnio amžiaus pacientams, kuriems naujai nustatyta ŪML, rekomenduoja siūlyti gydymą nuo leukemijos vietoje paties geriausio palaikomojo gydymo (144).

Mūsų atliktame tyrime vyriausiam pacientui buvo 85 metai, o 16,67 % tiriamųjų buvo vyresni nei 75 metų. Vyresnio ir jaunesnio amžiaus pacientų proporcija buvo tokia pati.

Vyresnių pacientų grupėje lėtinės širdies ir kraujagyslių ligos buvo dažnesnės. Beveik 40 % vyresnio amžiaus pacientų fizinė būklė buvo įvertinta ECOG \geq 3. Taip pat vyresnių pacientų grupėje buvo didesnis APACHE II balų skaičius ir skirtumas tarp grupių buvo 3 balai. Tai galime paaiškinti tuo, kad į APACHE II skalę yra įtrauktas amžius, o būtent jo skirtumas tarp grupių ir lemia skirtingus APACHE II balo įverčius. Tačiau nei SOFA skalės balas, nei

jo padidėjimas per pirmas 48 gydymosi valandas RITS tarp amžiaus grupių nesiskyrė. Tai rodo, jog organų funkcijų sutrikimas abiejose grupėse buvo vienodas, greičiausiai todėl nesiskyrė ir mirštamumas.

Literatūroje yra labai mažai informacijos apie vyresniems pacientams taikomo gydymo intensyvumą RITS. Mums nepavyko rasti gydymo intensyvumo skirtumų tarp grupių: simpatomimetikai, invazinė dirbtinė plaučių ventiliacija ir pakaitinė inkstų terapija buvo taikoma atitinkamai 73,6 %, 50,9 %, ir 26,4 % vyresnių pacientų. Kiti neseniai atlikti tyrimai rodo, kad simpatomimetikų skyrimo dažnis svyravo nuo 12,9 % iki 56,4 %, o invazinės dirbtinės plaučių ventiliacijos – nuo 33,4 % iki 71,9 % (145,146).

Literatūros duomenimis, vyresnio amžiaus kritinių būklių pacientų mirštamumas svyruoja nuo 41,5 % iki 78,2 % (151, 152). Prancūzijoje atlikta didelės imties studija, kurios 10 % tiriamųjų sirgo aktyviu vėžiu, nustatė, kad didėjant amžiui didėjo ir mirštamumas, ypač didelis augimas buvo > 80 metų amžiaus grupėje. Tačiau palyginus su bendrosios populiacijos rezultatais, suvienodintais pagal amžių, lytį, buvo pastebėta, kad ilgalaikis mirštamumas kaip tik buvo didesnis jaunesnių pacientų grupėje. Vyresnio amžiaus pacientų, kurie buvo išrašyti iš ligoninės, gyvenimo trukmė buvo panaši į tokio paties amžiaus bendrosios populiacijos amžiaus trukmę (148). Labai sunku lyginti vyresnio amžiaus kritinių būklių onkohematologinių ligonių išgyvenamumą tarp skirtingų šalių, kadangi skiriasi ne tik perkėlimo į RITS kriterijai, bet ir ten taikomo gydymo mastai. Taip pat skiriasi amžiaus grupių apibrėžimai bei tyrimų metodologija. Mums nepavyko rasti nė vieno literatūros šaltinio, kuris analizuotų išskirtinai vyresnio amžiaus RITS gydytus onkohematologinius ligonius. Atmetus ir tai, yra tik pavieniai tyrimai, kurie nagrinėjo vyresnio amžiaus ligonius, sergančius bet kuria onkologine liga. Šių tyrimų duomenys skiriasi net ir toje pačioje šalyje. Viename brazilų tyrime, kuris analizavo vyresnius vėžiu sergančius kritinių būklių ligonius, mirštamumas RITS buvo 53,8 % (60), o kitoje brazilų studijoje, į kurią buvo įtraukti net 94-uose RITS skyriuose gydytų vyresnių nei 80 metų kritinių būklių pacientų, sergančių aktyviu vėžiu, duomenys, mirštamumas RITS buvo 39,2 % (149). Prancūzijoje atliktame tyrime, kuris analizavo per 10 metų į RITS perkeltų vyresnių vėžiu sergančių pacientų duomenis, mirštamumas RITS buvo 22,2 %, o vienu metų mirštamumas – 41,3 % (146). Mūsų atliktame tyrime amžius neturėjo įtakos mirštamumui RITS. Įdomu, kad vyresnio amžiaus pacientų grupėje pastebėta ilgesnio išgyvenamumo tendencija. Detaliau išanalizavę jaunesnių pacientų duomenis nustatėme, kad kondicionavimo chemoterapija, kuri naudojama alogeninės KČT metu, jaunesnių pacientų grupėje sudarė 57,14 %, o vyresnių pacientų grupėje – tik 14,29 % intensyvios

chemoterapijos. Būtent tokia gydymo schema ne tik lemia gilia imunosupresiją, tačiau jai būdingas didelis toksiškumas ir su tuo susijusios komplikacijos. Kita iš galimų priežasčių yra TPŠL. Vyresnio amžiaus pacientų grupėje buvo tik 2 tiriamieji (3,77 %), kuriems nustatyta TPŠL, ir abiem atvejais ji buvo kontroliuojama. Abu šie pacientai išgyveno ir buvo iškelti iš RITS. Jaunesnių pacientų grupėje TPŠL buvo nustatyta 23 % pacientų ir net devyniems (14,8 %) ji buvo nekontroliuojamas arba atspari gydymui, kas labai pablogina šių ligonių prognozę. Net septyni iš devynių pacientų mirė RITS.

4.1.2 Kaulų čiulpų transplantacija

Ligonių po alogeninės KČT mirštamumas yra didesnis. Tai susiję ne tik su pagrindine liga (KČT dažniausiai taikoma tik agresyviausių kraujo ligų atveju), ypač gilia imunosupresija, bet ir su ūminėmis gyvybei pavojingomis potransplantacinio laikotarpio komplikacijomis. Mūsų tyrime buvo 39 (34,21 %) tiriamieji, kuriems atlikta KČT, iš jų 25 (21,93 %) – alogeninė. Literatūros duomenimis, alogeninė KČT susijusi su didesniu mirštamumu (92, 155, 156). Mūsų atlikta analizė nenustatė, jog tiek pats KČT faktas ar jos tipas (autologinė ar alogeninė) turėtų įtakos mirštamumui RITS. Rezultatai nuo literatūros duomenų gali skirtis todėl, kad tiriamųjų imtis buvo maža, o ir patys tiriamieji, kuriems atlikta KČT, buvo gana skirtingi. TPŠL yra itin grėsminga alogeninės KČT komplikacija, kuri yra labai atspari gydymui, pablogina ligonių išgyvenamumo prognozę, o nevaldoma susijusi su milžinišku mirštamumu. Tai nėra vienalypė liga. Neseniai buvo atliktas tyrimas, kuriame nagrinėjami net 10 metų rinkti pacientų po alogeninės KČT duomenys. TPŠL buvo diagnozuota beveik 70 % pacientų po alogeninės KČT. Pacientai buvo suskirstyti į keturias grupes: be TPŠL, kontroliuojamos ūminės TPŠL, nekontroliuojamos ūminės TPŠL (aktyvios, stabilios ar blogėjančios) ir naujai diagnozuotos ir dar negydytos TPŠL. Tyrimas parodė, kad ligonių, kuriems buvo naujai nustatyta TPŠL ar kontroliuojama TPŠL, ir tų, kuriems jos apskritai nebuvo, išgyvenamumas buvo panašus. Statistiškai patikimai didesnis mirštamumas buvo nekontroliuojamos TPŠL grupėje (152). Neseniai atliktame tyrime, kuriame buvo analizuojamas daugiau nei 7000 ligonių po alogeninės KČT mirštamumas, vidutinė gydymo ligoninėje trukmė buvo gerokai didesnė tų ligonių, kuriems nustatyta ūminė TPŠL, palyginti su ligoniais, kuries TPŠL nebuvo (153). Į mūsų atliktą tyrimą pateko 16 (14,04 %) tiriamųjų, kuriems nustatyta TPŠL, iš jų 9 pacientams ji buvo nekontroliuojama arba atspari gydymui. Visi pastarieji ligoniai mirė nepaėjęs

nė 30 dienų nuo perkėlimo į RITS. Mūsų duomenys sutampa su kolegų iš Paryžiaus Saint-Louis ligoninės neseniai atliktos didelės studijos duomenimis (154): ligonių, kuriems buvo nekontroliuojama TPŠL, 90 dienų išgyvenamumas tebuvo 25,8 %. Nepaisant to, jog mūsų tyrime KČT nebuvo susijusi su didesniu mirštamumu, tačiau rekomenduojame ypatingą dėmesį atkreipti į ligonius po alogeninės KČT, kadangi jie yra pačios didžiausios rizikos.

4.2 Gydymas RITS ir organų funkcijų sutrikimai

4.2.1 Perkėlimo į RITS laikas

Mūsų atliktame tyrime nei reanimatologų apžiūrų skaičius, nei laikas nuo kvietimo konsultacijai iki perkėlimo į RITS nesiskyrė tarp mirusių ir išgyvenusių pacientų grupių ir atitinkamai buvo $67,64 \pm 81,81$ (4–468) ir $71,88 \pm 74,27$ (8–255) minučių. Dažniausiai reanimatologas buvo kviečiamas 1 kartą, o atvejų, kai reikėjo kviešti 2 kartus, išgyvenusiųjų grupėje buvo 4 (6,35 %), o mirusiųjų – 5 (9,8 %). Triskart reanimatologas buvo kviečiamas tik vieną kartą, šis pacientas vėliau mirė RITS.

Labai sunkus uždavinys yra nuspręsti, kuriems pacientams perkėlimas į RITS bus naudingas. Buvo atlikta studija, kuri vertino pasiūlytų perkelti į RITS pacientų baigtis. Maždaug tik kas antras siūlomas pacientas buvo perkeltas į RITS. Nustatyta, kad net vienas iš keturių pacientų, kuriuos reanimatologai įvertino kaip „per sunkiai sergančius, kad išgyventų“, vis dėlto išgyveno. Tačiau net 21 % pacientų, kurie, reanimatologo vertinimu, buvo „per geros būklės“, kad būtų gydomi RITS, mirė. Tai rodo, kad mūsų galimybės subjektyviai vertinti ligonio šansus išgyventi yra labai ribotos ir netikslios (155).

Panašus tyrimas, tik didesnės apimties, buvo atliktas Nyderlandų mokslininkų. Jame net trečdalis tiriamųjų buvo sergančių kraujo vėžiu. Tik kas antras pasiūlytas guldyti į RITS pacientas buvo perkeltas į šį skyrių. 22 % ligonių, kurių būklė, reanimatologų nuomone, esą buvo „per gera, kad būtų perkelti į RITS“, po antros pakartotinės reanimatologo apžiūros visgi buvo perkelti į RITS. Įdomu tai, kad net 60 % sprendimų dėl ligonių perkėlimo į RITS buvo priimta po įprastų darbo valandų. Buvo nustatyta, kad ne dieną priimti sprendimai dėl perkėlimo į RITS ir vėlyvas perkėlimas į šį skyrių buvo nepriklausomi 30 dienų mirštamumo rizikos veiksniai (156).

Yra ligoninių, kur sukurtos greito reagavimo komandos anksti identifikuoti pacientams, kurių būklė pasunkėja. Šios komandos per dieną gaudavo apie 60

skambučių. Buvo pastebėta, kad tiek trumpalaikis, tiek ilgalaikis mirštamumas buvo statistiškai patikimai mažesnis, jei nuo kvietimo iki perkėlimo į RITS praeidavo mažiau nei 1,5 val. (157). Beveik pusė pacientų sirgo kraujo vėžiu. Svarbu, jog būtent tam sukurta sistema ir skirtas laikas pakeitė išgyvenamumą. Nereikėjo nei brangių aparatų ar modernaus sunkiai prieinamo gydymo. Manoma, jog mirštamumas sumažėjo todėl, kad buvo geresnė sepsio židinio kontrolė – greičiau buvo pastebėta ir koreguota laiko atžvilgiu ypač jautri problema, o ūminio kvėpavimo nepakankamumo atveju anksti ir tiksliai diagnozuota kvėpavimo nepakankamumo priežastis. Taip pat buvo nustatyta, jog pakartotinis greito reagavimo sistemos aktyvavimas dėl pablogėjusios kraujo vėžiu sergančio ligonio būklės buvo susijęs su didesniu mirštamumu (158).

4.2.2 Kraujotakos nepakankamumas ir simpatomimetikai

Daugelyje tyrimų simpatomimetikų poreikis buvo nustatytas kaip nepriklausomas onkohematologinių ligonių mirštamumo rizikos veiksnys (71, 155, 164, 165). Net 88 (77,19 %) mūsų analizuotiems tiriamiesiems buvo skiriami simpatomimetikai. Didesnis mirštamumas buvo tada, kai simpatomimetikų reikėjo vėliau nei pirmą gydymo RITS dieną. Viena svarbiausių priežasčių gali būti ta, kad daliai pacientų simpatomimetikų infuzija reikalinga tik pačioje gydymo RITS pradžioje, kol pavyksta stabilizuoti būklę. Dažniausiai šiems pacientams hipotenzijos priežastis būna hipovolemija, kurią koregavus ligonio būklę neretai pavyksta stabilizuoti.

Vienalypės logistinės regresijos analizės būdu nustatėme, jog simpatomimetikų infuzijos poreikis buvo susijęs su RITS mirštamumu, tačiau jis neišliko statistiškai reikšmingas atlikus daugialypę logistinės regresijos analizę. Ilgalaikio išgyvenamumo vertinimo momentu buvo likę 14 (12,28 %) gyvų tiriamųjų, kuriems RITS buvo taikyta simpatomimetikų infuzija. Vidutinė noradrenalino dozė šiems pacientams buvo 0,09 mkg/kg/min. \pm 0,059 (diapazonas nuo 0,02 iki 0,2 mkg/kg/min.). Pirmojo pasirinkimo simpatomimetikas buvo noradrenalinas, todėl norėdami atmesti skirtingų preparatų kumuliacinį poveikį į ROC analizę įtraukėme tuos tiriamuosius, kuriems buvo skiriama tik noradrenalino infuzija (n=59, 51,74 %).

Nustatėme, jog maksimalios noradrenalino dozės lūžio vertė yra 0,212 mkg/kg/min. AUROC 0,9686 (95 % PI 0,9291–1,0000, p vertė < 0,0001), jautrumas 94,1, specifiškumas 97,1. Mūsų turimomis žiniomis, tai yra vienintelė publikuota noradrenalino lūžio dozės analizė RITS gydytiems onkohematologiniams ligoniams. Šie duomenys svarbūs tuo, jog mūsų

nustatyta noradrenalino lūžio dozė, kuri buvo susijusi su mirštamumu RITS, yra sąlyginai nedidelė, turint galvoje simpatomimetikų dozes, kurios skiriamos kasdienėje praktikoje RITS ligoniams. Šie duomenys dar sykį verčia į kritinių būklių onkohematologinius ligonius pažvelgti kitomis akimis, kadangi net ir gana maža noradrenalino dozė buvo susijusi su 100 % mirštamumu. Tai reiškia, kad šios grupės pacientų klinikinė būklė yra daug sunkesnė, nei ji atrodo, kadangi mūsų suvokimas apie kritinių būklių ligonius ir jų būklės sunkumą yra grįstas žiniomis ir patirtimi dirbant su ligoniais be imunosupresijos.

Yra tyrimų, nagrinėjusių noradrenalino dozės poveikį mirštamumui, tačiau juose aprašytos dozės buvo didesnės. Svarbu pabrėžti, kad šių tyrimų dalyviai nebuvo vien tik piktybinėmis kraujo ligomis sergantys ligoniai. Neseniai buvo atlikta tarptautinė retrospektyvioji didelės imties studija, į kurią buvo įtraukta 730 pacientų, kuriems nustatytas sepsinis šokas. Noradrenalino lūžio dozė, kurią autoriai pasirinko norėdami suskirstyti tiriamuosius į gavusius didelę ir mažą dozę, buvo 0,3 mkg/kg/min. Mirštamumas buvo statistškai patikimai didesnis tų ligonių, kuriems reikėjo didesnės noradrenalino dozės, palyginti su mažesne (53,4 % ir 30,6 %; $p < 0,001$). Taip pat nustatyta, jog didesnė noradrenalino dozė gana tiksliai prognozavo RITS mirštamumą, jos AUC buvo 0,745. Deja, autoriai nepateikė duomenų, ar tarp tiriamųjų buvo imunosupresijos būklės ar sergančių kraujo ligomis pacientų (161). Kitas tyrimas taip pat analizavo sepsiniu šoku sergančius pacientus, ir jame šokas buvo laikomas sunkiu, jei noradrenalino infuzijos greitis pasiekė 0,3 mkg/kg/min. Priklausomai nuo tiriamųjų grupės, 28 dienų mirštamumas svyravo nuo 48,5 % iki 72,2 %. Net 17 % šių pacientų buvo diagnozuota kraujo liga, o 8 % aktyviai gydoma kita onkologinė liga (162).

Mokslinėje literatūroje nėra tikslaus maksimalios simpatomimetikų dozės apibrėžimo. Plačiai priimtina, jog ilgalaikė didelės noradrenalino dozės infuzija yra laikoma nevaldomo kraujotakos nepakankamumo požymiu (163), bei nustatyta linijinė priklausomybė tarp adrenalino dozės ir atsako į gydymą (164). Mokslinėje literatūroje randama gana nedaug studijų, kuriose būtų nagrinėjama terapija didelėmis noradrenalino dozėmis. Vienas iš tokių tyrimų analizavo 106 pacientus, kuriems bent 1 valandą buvo taikoma bent 1 mkg/kg/min. noradrenalino dozė, ir nustatė, jog su mirštamumu siejama noradrenalino lūžio dozė buvo 0,75 mkg/kg/min. (jautrumas 73 %, specifiškumas 74 %). Kai dozė viršijo šią ribą ir SOFA balas buvo daugiau nei 10, mirštamumas siekė 86,4 %. Įdomu tai, kad net 35 % šiame tyrime dalyvavusių pacientų buvo imunosupresijos būklės, tačiau autoriai nepateikia duomenų, ar tarp jų buvo onkohematologinių ligonių (165). Kiti tyrimai

aprašė sepsiniu šoku sergančius ligonius, kuriems reikėjo skirti didesnę nei 1 mkg/kg/min. noradrenalino dozę. Šių ligonių mirštamumas siekė 90 % (169, 171). Duomenų, ar šiuose tyrimuose buvo onkohematologinių ligonių, taip pat nepateikiama.

Nustatyta, jog noradrenalinas veikia ne tik širdies ir kraujagyslių, bet ir imuninę sistemą ir ją slopina (167). Didelės išorinės kilmės noradrenalino dozės gali sukelti tokius šalutinius reiškinius, kaip miokardo ląstelių pažeidimas, oksidacinis stresas, trikdyti su sepsiu susijusią imunomoduliaciją. In vitro ir su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, jog didelė noradrenalino dozė pasižymi uždegimą slopinančiu poveikiu (168).

4.2.3 Ūminis kvėpavimo nepakankamumas ir dirbtinė plaučių ventiliacija

Invazinė dirbtinė plaučių ventiliacija, ko gero, plačiausiai aprašytas nepriklausomas mirštamumo rizikos veiksnys kritinių būklių onkohematologiniams ligoniams (39, 40, 71, 92, 155, 164, 165, 174, 175). Imunosupresijos būklės ligonių, kuriems reikėjo invazinės dirbtinės plaučių ventiliacijos, mirštamumas svyruoja nuo 35 % iki 70 % (171). Studija, į kurią buvo įtraukta daugiau nei 1000 piktybinėmis ligomis sergančių ligonių (86 % kraujo vėžys), kuriems nustatytas ŪRDS, parodė, kad pastaraisiais dešimtmečiais labai sumažėjo mirštamumas net ir šioje labai sunkios būklės ligonių grupėje (nuo 89 % 1990–1995 m. iki 52 % 2006–2011 m.) (172). Mūsų atliktame tyrime gydymo RITS laikotarpiu invazinė dirbtinė plaučių ventiliacija buvo taikoma daugiau nei pusei pacientų ir jų mirštamumas buvo 77,78 %. Šie duomenys atitinka kitų tyrimų rezultatus, tačiau yra šalių, kuriose nustatytas didesnis mirštamumas – Kroatijoje (159) ir Lenkijoje (173). Tai dar sykį parodo, jog onkohematologinių ligonių rezervas susidoroti su didelio masto organų pažeidimu, šiuo atveju plaučių, yra labai ribotas, vadinasi, kaip ir hemodinamikos atžvilgiu, onkohematologinių pacientų būklė yra sunkesnė, nei ji atrodo lyginant su įprastais ligoniais. Mūsų atliktos tiek vienalypės, tiek ir daugialypės logistinės regresijos analizės duomenimis, net pirmą atvykimo į RITS dieną taikyta invazinė dirbtinė plaučių ventiliacija buvo nepriklausomai susijusi su mirštamumu RITS. Vadinasi, ankstyvas, tačiau ženklus kvėpavimo funkcijos pablogėjimas, kuriam esant reikalinga invazinė dirbtinė plaučių ventiliacija, yra svarbus mirštamumo rizikos veiksnys.

Nagrinėjome ir kitus deguonies terapijos metodus, tačiau dėl mažos imties negalėjome atlikti patikimos statistinės analizės. Didelės deguonies tėkmės nosinės kaniulės buvo naudojamos 6 pacientams. Nė vienam iš jų neprireikė

invazinės dirbtinės plaučių ventilacijos ir visi jie buvo iškelti iš RITS, tačiau tik vienas pacientas išgyveno daugiau nei 90 dienų. Buvo tikimasi, kad neinvazinė dirbtinė plaučių ventilacija bus veiksminga kritinių būklių onkohematologiniams ligoniams. Deja, ji nebuvo pranašesnė, palyginti su įprasta deguonies terapija (174), tačiau didelės tėkmės deguonies terapija buvo susijusi su mažesne intubacijos ir invazinės dirbtinės plaučių ventilacijos rizika (175). Metaanalizė, kurioje apžvelgta invazinė ir neinvazinė dirbtinė plaučių ventilacija imunosupresijos būklės pacientams, parodė, kad ji buvo susijusi su geresniu lengvesnės būklės bei onkohematologinių pacientų išgyvenamumu (176). Tačiau kiti autoriai pabrėžia, kad svarbu ne kiek pats metodas, o aplinkybės, kuriomis jis naudojamas, bei tinkamas naudojimas (177). Taip pat buvo nustatyta, kad jei neinvazinė dirbtinė plaučių ventilacija yra nesėkminga ir prireikia ligonį intubuoti, tai mirštamumas yra didesnis, nei kad invazinė dirbtinė plaučių ventilacija būtų pradėta taikyti iš karto (178).

4.2.4 Inkstų nepakankamumas ir pakaitinė inkstų terapija

Inkstų nepakankamumas yra dar vienas organų funkcijos sutrikimas, kuris gana dažnai nustatoma kritinių būklių onkohematologiniams ligoniams. Literatūroje pateikiama duomenų jog inkstų nepakankamumas, kai prireikia pakaitinės inkstų terapijos, dažniau pasitaiko tiems RITS ligoniams, kurie serga vėžiu. Taip pat vėžiu sergančių pacientų, kuriems nustatytas inkstų nepakankamumas, mirštamumas tiek RITS, tiek ligoninėje yra didelis, o ypač tada, kai reikalinga pakaitinė inkstų terapija (179). Šių ligonių tiek trumpalaikis, tiek ilgalaikis mirštamumas yra didesnis nei ligonių, kurie neserga vėžiu (180) (40). Net vienam iš trijų vėžiu sergančių pacientų išsivysto ūminis inkstų nepakankamumas ir jis dažniau pasitaiko sergantiems kraujo vėžiu nei solidiniais navikai (181). Ypač didelė inkstų nepakankamumo rizika yra ligoniams po alogeninės KČT ir gali viršyti 60 % (182). Jo kilmė dažniausiai yra mišri ir kaip dažniausios priežastys įvardijamas chemoterapijos sukeltas toksiškumas ir naviko lizės sindromas (183). Remdamiesi KDIGO skale 28,95 % (n=33) vos atvykusių į RITS tiriamųjų nustatėme inkstų nepakankamumą. Pakaitinė inkstų terapija iš viso buvo skiriama 32 (28,07 %) pacientams, iš kurių 29 (25,4 %) buvo taikoma CVVHDF. Mirštamumas buvo didesnis tų ligonių, kuriems prireikė pakaitinės inkstų terapijos, palyginti su tais, kuriems jos nereikėjo (65,63 % ir 34,38 %, p=0,007).

Vienalypės logistinės regresijos analizės būdu nustatėme, jog tiek vienas, tiek kitas pakaitinės inkstų terapijos tipas buvo susiję su mirštamumu, tačiau atlikus daugialypę linijinę regresiją abu prarado statistinį reikšmingumą. Kritinių būklių onkohematologinių ligonių, kuriems yra inkstų nepakankamumas, mirštamumo dažnis buvo panašus į mūsų nustatytą. Neseniai atliktame tyrime, kuriame dalyvavo daugiau nei 1000 kraujo vėžiu sergančių pacientų, mirštamumas buvo statistiškai patikimai didesnis ligonių, kuriems dar buvo nustatytas ir inkstų nepakankamumas – 44,3 % ir 25,4 % (184), ir jis buvo mažesnis, palyginti su mūsų tyrimo rezultatais. Ligoniu, kuriems reikalinga pakaitinė inkstų terapija, mirštamumas ligininėje buvo panašus į bendrąjį RITS populiacijos mirštamumą (187–189).

4.2.5 Acinetobacter baumannii infekcija

Infekcinės komplikacijos imunosupresijos būklės pacientams yra labai dažnos. Įtariama ar patvirtinta Acinetobacter baumannii (Ab) infekcija pasitaikė 16,67 % mūsų tiriamųjų ir ji buvo nustatyta kaip nepriklausomas mirštamumo RITS veiksnys.

Daugeliui antibiotikų atsparios Ab sukelta infekcija yra labai grėsminga ir susijusi su blogomis pacientų gydymo baigtimis (188), o karbapenemams atspari Ab (KAAB), JAV ligų kontrolės ir prevencijos centro duomenimis, yra viena iš didžiausių pavojų keliančių ir skubių sprendimo priemonių reikalaujančių mikroorganizmų rūšių (189). Ab bakteriemija nėra dažna, ji priklauso nuo gydymo įstaigos mikrobiotos. Nustatyta, jog didžiausia bakteriemijos rizika buvo pacientams, kuriems yra neutropenija ir ūminė leukemija (190). Kraujo ligomis sergantiems ligoniams iš visų bakteriemijos atvejų, sukeltų gramneigiamų organizmų, didžiausias mirštamumas buvo pastebėtas Ab grupėje (191,192): jis svyruoja nuo 32,5 % iki 83 % (95,193), tačiau dažniausiai nurodomas apie 70 % (191,194,195). Pacientams, kuriems nustatytas Ab sukeltas sepsinis šokas, mirštamumas buvo net didesnis nei sukeltas kito pavojingo mikroorganizmo – karbapenemazes produkuojančios Klebsiela pneumoniae, ir siekė beveik 90 % (196). Tiek gydymo trukmė RITS, tiek mirštamumas buvo didesnis pacientų, kuriems nustatyta bet kokios lokalizacijos Ab infekcija (195). Mokslininkų duomenimis, nepriklausomi mirštamumo veiksniai, jei yra Ab infekcija, – tai infekcijos lokalizacija, KAAB, hipalbuminemija, Charlson gretutinių ligų indeksas ir invazinė dirbtinė plaučių ventiliacija. Kinijos mokslininkai remdamiesi šiais duomenimis sukūrė mirštamumo predikcijos esant Ab infekcijai modelį, kurio tikslumas yra gana didelis (192). Reikia pasakyti, kad autoriai nepateikia

duomenų, ar į tyrimą buvo įtraukti kraujo ligomis sergantys pacientai. Dėmesį turėtume atkreipti ne tik į infekcijos sukėlėjus, bet ir į gydymo įstaigoje vyraujančių mikroorganizmų jautrumą antibiotikams. Buvo nustatyta, kad konkreti mikrobu grupė, sukėlus bakteriemiją, nebuvo svarbi, tačiau su mirštamumu buvo susijusi netinkama antimikrobinė terapija (197).

4.2.6 Mirštamumas RITS

Literatūroje pateikiamas kritinių būklių onkohematologinių ligonių mirštamumas varijuoja ne tik priklausomai nuo šalies, bet ir tarp skirtingų centrų. Reikia pabrėžti, jog jis yra didesnis nei bendrojoje populiacijoje. Remiantis apžvalginiu straipsniu, kuris apibendrina net 76 tyrimų rezultatus, onkohematologinių ligonių mirštamumas RITS buvo 45,5 %, ligoninėje – 57,2 %, po 6 mėnesių – 78,1 %, o ligoniams po kaulų čiulpų transplantacijos jis dar didesnis ir sudarė atitinkamai 56,7 %, 71,4 %, 85,1 % (34). Vienas didžiausių tyrimų šioje srityje, kuris buvo atliktas Didžiojoje Britanijoje išanalizavus net 7000 hospitalizacijos į RITS atvejų, parodė, kad mirštamumas RITS buvo 43,1 %, o mirštamumas ligoninėje – 59,2 % (49).

Mūsų atlikto tyrimo duomenimis, mirštamumas RITS, ligoninėje ir po 365 dienų buvo atitinkamai 44,74 %, 54,39 %, 78,07 %. Jis yra panašus kaip ir prieš tai minėtuose tyrimuose, tačiau mažesnis nei nustatytas Lenkijoje (mirštamumas RITS 67 %, mirštamumas ligoninėje 78,8 %) (173) ir Kroatijoje (mirštamumas RITS 53,5 %) (159). Kitaip tariant, mūsų nustatytas mirštamumas RITS nesiskyrė nuo Vakarų Europos valstybių vidurkio, tačiau buvo mažesnis nei keliuose Rytų Europos centruose. Šiuos duomenis reikia vertinti atsargiai, nes minėtos studijos pateikia ne visos šalies rodiklius, o tik kelių centrų. Geresni rezultatai gauti atlikus jungtinį perspektyvų tyrimą net 17-oje Prancūzijos ir Belgijos centrų ir jame išanalizuota daugiau nei 1000 tiriamųjų. Šioje studijoje nustatytas mirštamumas ligoninėje buvo 39,3 %, 90 dienų ir 365 dienų mirštamumo rodikliai – atitinkamai 47,5 % ir 56,7 % (38). Labai sunku lyginti išgyvenamumo rodiklius tarp skirtingų gydymo įstaigų ar šalių, kadangi dėl skirtingų sveikatos sistemų, sveikatos politikos, skirtingo gydymo prieinamumo, skirtingų gydymo galimybių gali skirtis ne tik ligonių charakteristikos, bet ir gydymo RITS indikacijos, perkėlimo kriterijai, situacijos, kuriomis atsisakoma ligonį perkelti į RITS, taip pat gydymo pasirinkimo galimybės, įskaitant aktyvaus gydymo nutraukimą. Atkreipsime dėmesį, kad į mūsų tyrimą buvo įtraukti vyresnio amžiaus ir prastos sveikatos būklės ligoniai, taip pat ir tie, kurie sirgo atsparia ar nekontroliuojama TPŠL, kas galėtų apriboti tokių ligonių galimybes patekti į intensyviosios terapijos

skyrių kitose šalyse. Tai svarbu ir todėl, kad galime analizuoti ir pačios nepalankiausios prognozės pacientų ligos eigą ir taip gauti informacijos apie jų gydymo RITS baigtis bei prognozę.

4.3 Skalės

4.3.1 Gydymo baigčių prognozavimo skalės

APACHE II ir SAPS 3

Tyrimė taip pat vertinome pacientų prognozuojamą mirštamumą pasinaudodami SAPS 3 ir APACHE II skalėmis. SAPS 3 skalė ypatinga tuo, kad joje yra labiau detalizuojama imunosupresijos būklė, o piktybinės kraujotakos ligos išskiriamos kaip atskiras skirsnis.

APACHE II iki šiol išlieka plačiausiai pasaulyje naudojama ligos sunkumo vertinimo skalė. Nuo SOFA skalės ji skiriasi tuo, jog šalia organų funkcijų sutrikimų į ją įtraukti ir demografiniai rodikliai, gyvybiniai ir homeostazės parametrai. Ji apima paciento amžių, imunosupresijos statusą, kūno temperatūrą, vidurinę arterinę kraujospūdį ir simpatomimetikų poreikį jam palaikyti, širdies susitraukimų dažnį, kvėpavimo dažnį, oksigenaciją, arterinio kraujo pH, serumo natrio koncentraciją, serumo kreatinimą, hematokritą, leukocitų skaičių, sąmonės būklę pagal Glazgo komos skalę. Ji apskaičiuojama per pirmas 24 gydymo RITS valandas įvedant labiausiai nuo normos nukrypusias rodiklių vertes, maksimalus balas yra 71. Kuo didesnis balas, tuo prognozuojamas didesnis mirštamumas. Surinkus 25 balus, prognozuojamas mirštamumas yra 50 %, o 35 balus – 80 % (198). Apskaičiavome, kad tiek APACHE II, tiek ir SAPS 3 skalėmis nustatytas prognozuojamas mirštamumas statistiškai patikimai skyrėsi nuo mirštamumo, nustatyto mūsų atlikto tyrimo analizėje. Skalių paklaida išsiskyrė – APACHE II prognozavo per mažą mirštamumą, o SAPS 3 skalė – per didelį. Vadinasi, mūsų tirtai populiacijai abi skalės mirštamumą prognozavo netiksliai.

4.3.2 Organų funkcijų sutrikimo vertinimo skalės

qSOFA

Nustatėme, jog qSOFA balas ≥ 2 buvo nepriklausomai susijęs su mirštamumu mūsų nagrinėtoje populiacijoje. RITS mirštamumas tiriamųjų grupėje, kurioje qSOFA balas ≥ 2 , buvo 63,64 %, tačiau jei balas < 2 – mirštamumas RITS buvo net dvigubai mažesnis ir sudarė 31,43 %. Mūsų gauti

rezultatai sutampa su skelbiamais literatūroje. ŪML ligonių, turinčių febrilią neutropeniją, tyrimo duomenimis, qSOFA balas ≥ 2 buvo susijęs su mirštamumu nuo infekcinių komplikacijų, o prie jo pridėjus ir CRB buvo galima dar tiksliau prognozuoti mirštamumą (199). Neseniai atlikti tyrimai taip pat parodė, kad imunosupresijos būklės ligonių, kurių qSOFA balas buvo ≥ 2 , mirštamumas buvo statistiškai patikimai didesnis (13,200,201). Norime atkreipti dėmesį, kad qSOFA balas ≥ 2 yra nepriklausomas mirštamumo RITS rizikos veiksnys, jis gali padėti atpažinti didelės rizikos onkohematologinius ligonius, todėl pacientų, kuriems nustatomas toks balas, būklė turi būti detalai įvertinama ir aptariama su gydytoju anesteziologu-reanimatologu. Nepaisant geros qSOFA skalės sąsajos su mirštamumu RITS, imunosupresijos būklės ligonių mirštamumą tiksliau už qSOFA skalę prognozavo SOFA skalė (201,202).

SOFA

Mūsų tyrime didesnis mirštamumas buvo tų pacientų, kuriems buvo nustatytas didesnis SOFA balas, taip pat daugialypė logistinės regresijos analizė parodė, kad SOFA balo didėjimas per pirmas gydymo RITS 48 val. buvo nepriklausomai susijęs su mirštamumu RITS. Šie rezultatai atitinka literatūros duomenis. Tyrime, kuriame dalyvavo daugiau nei 1000 onkohematologinių ligonių, SOFA balo reikšmė vos tik perkėlus į RITS buvo susijusi su mirštamumu (38). SOFA balas turėjo didelę predikcinę reikšmę ne tik RITS mirštamumui, bet ir ilgalaikiam išgyvenamumui. Visi ligoniai, kurių SOFA balas buvo ≥ 15 , mirė (50). Taip pat buvo nustatyta, kad tiek didesnis SOFA balas perkeliant į RITS, tiek organų funkcijų sutrikimo progresavimas per pirmas tris gydymo RITS paras (122) ar nekintantis SOFA balas (54,203) buvo nepriklausomai susiję su mirštamumu. Primename, kad į SOFA skalę įeina ir trombocitų skaičius, kuriam mažėjant didėja SOFA balas. Iš mūsų tiriamųjų net trečdaliui pacientų (34,2 %) trombocitų skaičius buvo $< 50 \times 10^9/l$. Dėl šių pokyčių SOFA balo kraujodaros sistemos dalyje yra skiriami 3 balai. Remdamiesi pastarųjų tyrimų duomenimis galime teigti, kad SOFA skalė yra tinkama siekiant objektyviai nustatyti organų funkcijų sutrikimus, ypač jų derinį, ir vertinti jų progresavimą, taip pat šia skale tiksliai prognozuojamas mirštamumas. Manome, jog tai yra gera priemonė, kuri gali padėti įvertinti ligonio būklės sunkumą, taip pat nustatyti galimą gydymo RITS kryptį, todėl kritinių būklių onkohematologiniams ligoniams siūlome bent pirmas dvi gydymo RITS paras kartoti laboratorinius tyrimus, kurie įeina

į SOFA skalę – arterinių kraujo dujų, bendrąjį kraujo, bilirubino ir kreatinino koncentracijų tyrimus.

TYRIMO TRŪKUMAI

Mūsų tyrimo trūkumas yra tas, jog tai yra vieno centro patirtis. Mūsų ligoninė – didžiausias centras visoje Lietuvoje, tačiau į tyrimą nebuvo įtraukti kituose centruose gydomi kritinių būklių onkohematologiniai ligoniai. Įtraukimas į tyrimą siekė 61,67 % unikalių atvejų. Priežastis yra ta, kad tyrimas buvo perspektyvusis ir dėl klinikinės būklės sunkumo ne visada pavykdavo gauti informuoto asmens sutikimą, kadangi tuo metu šalia paciento dažnai nebūdavo jo artimųjų. To būtų galima išvengti ateityje koregavus tyrimo protokolą. Pabrėžtina, kad nors kraujo ligų diagnozės sutampa, tačiau ligonių genetika, kaulų čiulpų atsigavimas (tiek morfolginis, tiek funkcinis), kolonizacija dauginio atsparumo mikroorganizmais, infekcinės komplikacijos labai skiriasi, todėl lyginti šiuos ligonius, jų gydymo eigą ir baigtis yra labai sunku.

REIKŠMĖ TOLIMESNIEMS MOKSLINIAMS TYRIMAMS

Šis tyrimas suteikė daugiau žinių apie RITS gydomus onkohematologinius ligonius. Išsiaiškinome organų funkcijų sutrikimo paplitimą, gydymo RITS ypatumus, ligonių baigtis bei nustatėme mirštamumo RITS rizikos veiksnius, kurių dalį galima paprastai įvertinti ir lengvai naudoti klinikinėje praktikoje. Manome, kad šis darbas gali būti reikšmingas tolesniems moksliniams tyrimams:

1. Būtų labai naudinga kaupti ir analizuoti piktybinėmis kraujų ligomis sergančių ligonių duomenis ne tik skirtingose gydymo įstaigose, bet ir nacionaliniu lygmeniu – įkurti registrą. Tai būtų reikšminga, kadangi duomenų apie šiuos ligonius stinga, o daugumoje aplinkinių šalių jų apskirtai nėra.

2. Greitosios skalės (qSOFA) balas buvo reikšmingai susijęs su mirštamumu RITS, todėl siūlome įvertinti, kuri iš kitų ankstyvųjų ligonio būklės sunkumo vertinimo skalių galėtų būti geriausiai adaptuota ir naudingiausia mūsų krašte.

3. Invazinės dirbtinės ventiliacijos poreikis buvo nustatytas nepriklausomu mirštamumo RITS rizikos veiksniu. Didesnio dėmesio galėtų susilaukti kvėpavimo sistemos vertinimas bei detalesnė kvėpavimo nepakankamumo etiologinių veiksnių analizė, įskaitant tiek infekcinės, tiek neinfekcinės kilmės priežastis. Dėl mažos tiriamųjų imties negalėjome patikimai analizuoti didelės tėkmės deguonies terapijos ypatumų šioje populiacijoje.

5. Mūsų tyrime buvo gana daug pakartotinai į RITS perkeliamų pacientų, o ilgiausias stebėjimo laikas viršijo 1000 dienų. Manome, kad labai svarbu įvertinti ne tik trumpalaikį išgyvenamumą. Kur kas svarbesnis yra ilgalaikis išgyvenamumas bei vėlyvieji gydymo rezultatai, iš kurių labiausiai domintų išgyvenusių RITS pacientų funkcinis pajėgumas bei gyvenimo kokybė. Šiam tikslui galėtų būti įkurta klinika, kurios specializacija apimtų RITS gydytų pacientų ilgalaikę stebėseną bei įvairių medicinos specialistų paslaugas siekiant pagerinti funkcinį išgyvenamumą.

6. Remdamiesi tiek mūsų tyrimo, tiek literatūros šaltiniais teigiame, kad kraujų ligomis sergantys RITS gydomi pacientai yra labai specifiniai, jie kelia daug klinikinį problemų, nors srautas gydymo įstaigose visame pasaulyje nėra didelis. Norint surinkti daugiau duomenų ir atlikti geros kokybės išsamų tyrimą, būtų labai naudinga suvienyti jėgas su šios srities entuziastais ir bendram darbui paskatinti daugiau centrų ne tik Lietuvoje, bet ir už jos ribų.

IŠVADOS

1. Onkohematologiniai ligoniai į RITS dažniausiai buvo perkelti dėl kvėpavimo (42,11 %) ir kraujotakos (20,18 %) nepakankamumo. Atvykus į RITS vyravo mažo laipsnio organų funkcijų sutrikimas (SOFA balo vidurkis 6,56), kuris 57,89 % atvejų progresavo pirmas 48 gydymosi RITS valandas.
2. Daugumai ligonių prireikė organus pavaduojančio gydymo – simpatomimetikų infuzijos (77,19 %), invazinės dirbtinės plaučių ventiliacijos (55,26 %), rečiau pakaitinės inkstų terapijos (28,07 %). Mažiausias mirštamumas buvo, jei prireikė tik simpatomimetikų infuzijos pirmą gydymo RITS dieną (43,59 %), didžiausias – jei reikėjo invazinės dirbtinės plaučių ventiliacijos kartu su simpatomimetikų infuzija (84,48 %). Visi tiriamieji, kuriems reikėjo skirti didesnę nei 0,21 mkg/kg/min. noradrenalino dozę, mirė RITS.
3. Ligonų, kuriems atvykus į RITS nustatytas didesnio laipsnio organų funkcijų sutrikimas remiantis SOFA skale (≥ 10 balų), bei tų, kuriems SOFA balas didėjo per pirmas 48 gydymosi RITS valandas, mirštamumas RITS buvo didesnis.
4. Nepriklausomi mirštamumo RITS rizikos veiksniai yra qSOFA balas ≥ 2 , didėjantis SOFA balas pirmas 48 gydymosi RITS valandas, invazinės dirbtinės plaučių ventiliacijos poreikis pirmą gydymo RITS dieną, įtariama arba patvirtinta *Acinetobacter baumannii* infekcija RITS, mažesnis arterinio kraujo pH atvykus į RITS.

PRAKTINĖ REIKŠMĖ IR REKOMENDACIJOS

Remdamiesi atlikto darbo rezultatais, jų interpretavimu ir palyginimu su kitų autorių duomenimis, pateikiame šias rekomendacijas:

1. Onkohematologiniai ligoniai yra ypač didelės rizikos, todėl net ir menkas būklės pablogėjimas turi būti vertinamas kaip grėsmingas gyvybei.
2. Rekomenduojame visiems hospitalizuotiems onkohematologiniams pacientams rutiniškai naudoti ankstyvo būklės blogėjimo vertinimo skales.
3. Siūlytume keisti perkėlimo į RITS taktiką šių ligonių populiacijoje – siekti ankstyvo perkėlimo. Ligoniai turi būti perkeliami į RITS vos pablogėjus būklei, o ne tik sulaukus didelių fiziologinių pokyčių.
4. Nustačius qSOFA skalės balą ≥ 2 , ligonį turėtų konsultuoti ir būklę įvertinti gydytojas anesteziologas-reanimatologas.
5. Sunkios būklės ligoniams identifikuoti iš dažniausiai atliekamų laboratorinių tyrimų tinkamiausias yra arterinių kraujo dujų tyrimas.
6. Onkohematologiniams ligoniams, gydomiems RITS, bent pirmas dvi paras rekomenduojame skaičiuoti SOFA skalės balus.
7. Rekomenduojame ypatingą dėmesį skirti ligoniams, kolonizuotiems *Acinetobacter baumannii* ir kitais dauginio atsparumo antibiotikams mikroorganizmais. Siūlome visus onkohematologinius ligonius gydyti RITS izoliacinėse palatose bei reguliariai stebėti kolonizaciją dauginio atsparumo bakterijomis.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Lietuvos sveikatos statistika. Higienos institutas. Lietuvos sveikatos statistika 2019. Pasiekama: https://www.hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Statistikos/LT_sveik_stat_health/la_2019.pdf
2. Nacionalinis vėžio registras. Naujai Lietuvoje diagnozuoti augliai 2015. Vyrai ir moterys. Pasiekama: <https://www.nvi.lt/naujausi-duomenys/> (cituotas 2021 10 23). Pasiekama: <https://www.nvi.lt/naujausi-duomenys/>
3. Soares M, Bozza FA, Azevedo LCP, Silva UVA, Corrêa TD, Colombari F, et al. Effects of Organizational Characteristics on Outcomes and Resource Use in Patients With Cancer Admitted to Intensive Care Units. *JCO* [Internet]. 2016 Sep 20 [cited 2021 Jan 29];34(27):3315–24. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.66.9549>
4. Schellongowski P, Staudinger T, Kundi M, Laczika K, Locker GJ, Bojic A, et al. Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience. *Haematologica* 2011 Feb 1 [cited 2021 Oct 19];96(2):231–7. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2010.031583>
5. Bos MEM, Verburg IWM, Dumaij I, Stouthard J, Nortier JWR, Richel D, et al. Intensive care admission of cancer patients: a comparative analysis. *Cancer Med* [Internet]. 2015 Jul [cited 2022 Jan 17];4(7):966–76. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.430>
6. Puxty K, McLoone P, Quasim T, Sloan B, Kinsella J, Morrison DS. Risk of Critical Illness Among Patients With Solid Cancers: A Population-Based Observational Study. *JAMA Oncol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2022 Jan 17];1(8):1078. Available from: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2015.2855>
7. Ameneh Jafari, Mostafa Rezaei-Tavirani, Maryam Salimi, Reza Tavakkol & Zahra Jafari (2020) Oncological Emergencies from Pathophysiology and Diagnosis to Treatment: A Narrative Review, *Social Work in Public Health*, 35:8, 689-709, DOI: 10.1080/19371918.2020.1824844

8. Klemencic S, Perkins J. Diagnosis and Management of Oncologic Emergencies. *WestJEM* [Internet]. 2019 Feb 28 [cited 2022 Jan 17];20(2):316–22. Available from: <https://escholarship.org/uc/item/3x84z2bq>
9. Higdon ML, Atkinson CJ, Lawrence KV. Oncologic Emergencies: Recognition and Initial Management. *Am Fam Physician*. 2018 Jun 1;97(11):741-748. PMID: 30215936.
10. Lemiale V, Meert A-P, Vincent F, Darmon M, Bauer PR, et al. Severe toxicity from checkpoint protein inhibitors: What intensive care physicians need to know? *Ann Intensive Care* [Internet]. 2019 Dec [cited 2022 Jan 17];9(1):25. Available from: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-019-0487-x>
11. Azoulay, E., Darmon, M. & Valade, S. Acute life-threatening toxicity from CAR T-cell therapy. *Intensive Care Med* 46, 1723–1726 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06193-1>
12. Messmer AS, Que Y-A, Schankin C, Banz Y, Bacher U, Novak U, et al. CAR T-cell therapy and critical care: A survival guide for medical emergency teams. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2021 Dec [cited 2022 Jan 17];133(23–24):1318–25. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00508-021-01948-2>
13. Cetintepe T, Cetintepe L, Solmaz S, Calık S, Ugur MC, Gediz F, et al. Determination of the relationship between mortality and SOFA, qSOFA, MASCC scores in febrile neutropenic patients monitored in the intensive care unit. *Support Care Cancer* [Internet]. 2021 Jan 6 [cited 2021 Jan 21]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-020-05924-w>
14. Hill QA. Intensify, resuscitate or palliate: Decision making in the critically ill patient with haematological malignancy. *Blood Reviews* [Internet]. 2010 Jan [cited 2020 Jul 7];24(1):17–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X09000642>
15. Oeyen SG, Benoit DD, Annemans L, Depuydt PO, Van Belle SJ, Troisi RI, et al. Long-term outcomes and quality of life in critically ill patients with hematological or solid malignancies: a single center study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2013 May [cited 2020 Jul 7];39(5):889–98. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-012-2791-x>
16. Pulte D, Jansen L, Brenner H. Changes in long term survival after diagnosis with common hematologic malignancies in the early 21st

century. *Blood Cancer J.* 2020;10(5):56. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-0323-4>

17. Pulte D, Jansen L, Castro FA, Emrich K, Katalinic A, Holleczer B, et al. Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century. *Br J Haematol* 2015;171(2):189–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13537> f.
18. Hanna J. Khoury, Tao Wang, Michael T. Hemmer, Daniel Couriel, Amin Alousi, Corey Cutler, et al. Improved survival after acute graft-versus-host disease diagnosis in the modern era. *haematol* 2017May1 [cited 2022Jan.20];102(5):958-66. Available from: <https://haematologica.org/article/view/8076>.
19. Pulte D, Jansen L, Castro FA, Brenner H. Changes in the survival of older patients with hematologic malignancies in the early 21st century. *Cancer*. 2016 Jul 1;122(13):2031-40. doi: 10.1002/cncr.30003. Epub 2016 May 10. PMID: 27163715.
20. Darmon, M., Bourmaud, A., Georges, Q. et al. Changes in critically ill cancer patients' short-term outcome over the last decades: results of systematic review with meta-analysis on individual data. *Intensive Care Med* 45, 977–987 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05653-7>.
21. Canet E, Zafrani L, Lambert J, Thieblemont C, Galicier L, Schnell D, et al. Acute Kidney Injury in Patients with Newly Diagnosed High-Grade Hematological Malignancies: Impact on Remission and Survival. *Glod JW*, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 Feb 14 [cited 2022 Jan 17];8(2):e55870. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0055870>
22. Elizabeth Maccariello, Carla Valente, Lina Nogueira, Helio Bonomo, Jr., Marcia Ismael, Jose Eduardo Machado et al. Outcomes of cancer and non-cancer patients with acute kidney injury and need of renal replacement therapy admitted to general intensive care units, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 26, Issue 2, February 2011, Pages 537–543
23. Vries VA, Müller MCA, Arbous MS, Biemond BJ, Blijlevens NMA, Kusadasi N, et al. Long-Term Outcome of Patients With a Hematologic Malignancy and Multiple Organ Failure Admitted at the Intensive Care: *Critical Care Medicine* [Internet]. 2019 Feb [cited 2022 Jan 17];47(2):e120–8. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-201902000-00035>

24. Kalicińska E, Kuszczak B, Dębski J, Szukalski Ł, Wątek M, Strzała J, et al. Hematological malignancies in Polish population: what are the predictors of outcome in patients admitted to Intensive Care Unit? *Support Care Cancer*. 2021;29(1):323–30. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05480-3>
25. Grgić Medić M, Gornik I, Gašparović V. Hematologic malignancies in the medical intensive care unit--Outcomes and prognostic factors. *Hematology*. 2015;20(5):247–53. DOI: [10.1179/1607845414Y.0000000206](https://doi.org/10.1179/1607845414Y.0000000206)
26. Mounier M, Bossard N, Remontet L, Belot A, Minicozzi P, De Angelis R, et al. Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (EUROCARE-5). *Lancet Haematol* 2015;2(11):e481-91. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00155-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00155-6)
27. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, Corbacioglu S, et al. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. *Bone Marrow Transplant* 2020 Aug [cited 2021 Oct 19];55(8):1604–13. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41409-020-0826-4>
28. Markham MJ, Wachter K, Agarwal N, Bertagnolli MM, Chang SM, Dale W, et al. Clinical cancer advances 2020: Annual report on progress against cancer from the American society of clinical oncology. *J Clin Oncol* 2020;38(10):1081. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.03141>
29. Mukherjee D, Imam S, Harikrishnan SN, Sinha AR. Precision Medicine and Personalized Medicine in Oncology-A Brief Review [Internet]. *Open Science Framework*; 2021 Jan [cited 2022 Jan 17]. Available from: <https://osf.io/7xudk>
30. Cutler DM. Early returns from the era of precision medicine. *JAMA* 2020;323(2):109–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.20659>.
31. Christopher Mwaniki Wanjiku, Beatrice Melly, Carole Kilach, Teresa Cherop Lotodo, Kristin Binz, Bari Elizabeth Rosenberg, Lindsay Dow, Thomas W. LeBlanc,. Acute Myeloid Leukemia in Western Kenya: A Snapshot, *Blood*, Volume 138, Supplement 1, 2021, Page 1223, ISSN 0006-4971.

32. Schuster DP. Everything that should be done--not everything that can be done. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Mar;145(3):508-9. doi: 10.1164/ajrccm/145.3.508. PMID: 1546827.
33. Rubenfeld GD, Crawford SW. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. *Ann Intern Med* 1996;125(8):625–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-125-8-199610150-00001>
34. McDowall KL, Hart AJ, Cadamy AJ. The Outcomes of Adult Patients with Haematological Malignancy Requiring Admission to the Intensive Care Unit. *Journal of the Intensive Care Society* [Internet]. 2011 Apr [cited 2020 Jul 7];12(2):112–25. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/175114371101200207>
35. McGrath S, Chatterjee F, Whiteley C, Ostermann M. ICU and 6-month outcome of oncology patients in the intensive care unit. *QJM* 2010;103(6):397–403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcq032>
36. Azoulay É, Soares M, Lengliné É. Preempting critical care services for patients with hematological malignancies. *Intensive Care Med* [Internet]. 2021 Oct [cited 2022 Jan 17];47(10):1140–3. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00134-021-06521-z>
37. Shimabukuro-Vornhagen A, Böll B, Kochanek M, Azoulay É, von Bergwelt-Baildon MS. Critical care of patients with cancer. *CA Cancer J Clin* 2016;66(6):496–517. Available from: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21351>
38. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of Critically Ill Patients With Hematologic Malignancies: Prospective Multicenter Data From France and Belgium—A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. *JCO* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2020 Jul 7];31(22):2810–8. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.47.2365>
39. Bird GT, Farquhar-Smith P, Wigmore T, Potter M, Gruber PC. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2012 Mar [cited 2020 Jul 7];108(3):452–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217323103>

40. Benoit DD, Hoste EA, Depuydt PO, Offner FC, Lameire NH, Vandewoude KH, et al. Outcome in critically ill medical patients treated with renal replacement therapy for acute renal failure: comparison between patients with and those without haematological malignancies. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2020 Jul 7];20(3):552–8. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfh637>
41. Mokart D, Lambert J, Schnell D, Fouché L, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Delayed intensive care unit admission is associated with increased mortality in patients with cancer with acute respiratory failure. *Leuk Lymphoma* 2013;54(8):1724–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2012.753446>
42. Peyrony O, Chevret S, Meert A-P, Perez P, Kouatchet A, Pène F, et al. Direct admission to the intensive care unit from the emergency department and mortality in critically ill hematology patients. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2019 Dec [cited 2022 Jan 15];9(1):110. Available from: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-019-0587-7>
43. Hourmant Y, Mailloux A, Valade S, Lemiale V, Azoulay E, Darmon M. Impact of early ICU admission on outcome of critically ill and critically ill cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2021;61:82–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.10.008>
44. Azoulay E, Pène F, Darmon M, Lengliné E, Benoit D, Soares M, et al. Managing critically Ill hematology patients: Time to think differently. *Blood Reviews* [Internet]. 2015 Nov [cited 2021 Jan 21];29(6):359–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X15000302>
45. Shrimel MG, Ferket BS, Scott DJ, Lee J, Barragan-Bradford D, Pollard T, et al. Time-Limited Trials of Intensive Care for Critically Ill Patients With Cancer: How Long Is Long Enough? *JAMA Oncol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Jan 13];2(1):76. Available from: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2015.3336>
46. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*

2011;105(11):1684–92. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2011.450>

47. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 2012;119(1):34–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-04-347872>
48. Magid T, Haase N, Andersen JS, Nielsen OJ, Bonde J. Intensive care of haematological patients. *Dan Med J.* 2012;59(3):A4395.
49. Hampshire PA, Welch CA, McCrossan LA, Francis K, Harrison DA. Admission factors associated with hospital mortality in patients with haematological malignancy admitted to UK adult, general critical care units: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care [Internet]*. 2009 [cited 2020 Jul 7];13(4):R137. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc8016>
50. Cornet AD, Issa AI, Loosdrecht AA, Ossenkoppele GJ, van Schijndel RJM, Johan Groeneveld AB. Sequential organ failure predicts mortality of patients with a haematological malignancy needing intensive care. *Eur J Haematol [Internet]*. 2005 Jun [cited 2020 Jul 7];74(6):511–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0609.2005.00418.x>
51. Cherif H, Martling C-R, Hansen J, Kalin M, Björkholm M. Predictors of short and long-term outcome in patients with hematological disorders admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. *Support Care Cancer [Internet]*. 2007 Dec [cited 2020 Jul 7];15(12):1393–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-007-0268-1>
52. Ñamendys-Silva SA, González-Herrera MO, García-Guillén FJ, Texcocano-Becerra J, Herrera-Gómez A. Outcome of critically ill patients with hematological malignancies. *Ann Hematol [Internet]*. 2013 May [cited 2021 Oct 19];92(5):699–705. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-013-1675-7>
53. Yeo CD, Kim JW, Kim SC, Kim YK, Kim KH, Kim HJ, et al. Prognostic factors in critically ill patients with hematologic malignancies admitted to the intensive care unit. *Journal of Critical Care [Internet]*. 2012 Dec [cited 2020 Jul 7];27(6):739.e1-739.e6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088394411200233X>

54. Geerse DA, Span LFR, Pinto-Sietsma S, van Mook WNKA. Prognosis of patients with haematological malignancies admitted to the intensive care unit: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) trend is a powerful predictor of mortality. *European Journal of Internal Medicine* [Internet]. 2011 Feb [cited 2020 Jul 7];22(1):57–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0953620510002232>
55. Park MR, Jeon K, Song J-U, Lim SY, Park SY, Lee JE, et al. Outcomes in critically ill patients with hematologic malignancies who received renal replacement therapy for acute kidney injury in an intensive care unit. *Journal of Critical Care* [Internet]. 2011 Feb [cited 2020 Jul 7];26(1):107.e1-107.e6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944110001838>
56. Benz R, Schanz U, Maggiorini M, Seebach JD, Stussi G. Risk factors for ICU admission and ICU survival after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2014 Jan [cited 2020 Jul 7];49(1):62–5. Available from: <http://www.nature.com/articles/bmt2013141>
57. Pulte D, Jansen L, Castro FA, Brenner H. Changes in the survival of older patients with hematologic malignancies in the early 21st century: Hematologic Cancer Survival in Older Adults. *Cancer* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 Jan 16];122(13):2031–40. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.30003>
58. Boumendil A, Angus DC, Guitonneau A-L, Menn A-M, Ginsburg C, Takun K, et al. Variability of intensive care admission decisions for the very elderly. *PLoS One* 2012;7(4):e34387. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0034387>
59. Kiehl MG, Beutel G, Böll B, Buchheidt D, Forkert R, et al. Consensus statement for cancer patients requiring intensive care support. *Ann Hematol* 2018 Jul [cited 2021 Jul 13];97(7):1271–82. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-018-3312-y>
60. Benekli M. Challenging decision: ICU admission of critically ill elderly solid tumor patients. *J Thorac Dis* 2017;9(10):3564–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2017.09.25>
61. Molga A, Wall M, Chhetri R, Wee LY, Singhal D, Edwards S, et al. Comprehensive geriatric assessment predicts azacitidine treatment duration and survival in older patients with myelodysplastic syndromes. *J Geriatr Oncol*. 2020;11(1):114–20. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2019.02.002>

62. Merli F, Cavallo F, Salvi F, Tucci A, Musuraca G, Nassi L, et al. Obinutuzumab and miniCHOP for unfit patients with diffuse large B-cell lymphoma. A phase II study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Geriatr Oncol* 2020;11(1):37–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2019.06.020>
63. DuMontier C, Liu MA, Murillo A, Hshieh T, Javedan H, Soiffer R, et al. Function, survival, and care utilization among older adults with hematologic malignancies: IADLs AND BLOOD CANCERS. *J Am Geriatr Soc* 2019;67(5):889–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.15835>
64. Dzis I, Tomashevska O, Dzis Y, Korytko Z. Prediction of survival in non-Hodgkin lymphoma based on markers of systemic inflammation, anemia, hypercoagulability, dyslipidemia, and Eastern Cooperative Oncology Group performance status. *Acta Haematol Pol* 2020;51(1):34–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.2478/ahp-2020-0008>
65. Simmons C, McMillan DC, Tuck S, Graham C, McKeown A, Bennett M, et al. “How Long Have I Got?”—A Prospective Cohort Study Comparing Validated Prognostic Factors for Use in Patients with Advanced Cancer. *The Oncologist* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Jan 15];24(9):e960–7. Available from: <https://academic.oup.com/oncolo/article/24/9/e960/6439276>
66. Mokart D, Darmon M, Resche-Rigon M, Lemiale V, Pène F, Mayaux J, et al. Prognosis of neutropenic patients admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* [Internet]. 2015 Feb [cited 2022 Jan 15];41(2):296–303. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-014-3615-y>
67. Zampieri FG, Bozza FA, Moralez GM, Mazza DDS, Scotti AV, Santino MS, et al. The effects of performance status one week before hospital admission on the outcomes of critically ill patients. *Intensive Care Med* 2017;43(1):39–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-016-4563-5>
68. Charlson M. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation [Internet]. *J Chronic Dis* . 1987;40(5):373-83.; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3558716/>
69. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2020 Jul

7];40(Supplement_4):S240–5. Available from:
http://academic.oup.com/cid/article/40/Supplement_4/S240/437116/Infections-in-Patients-with-Febrile-Neutropenia

70. Kobayashi Y, Miura K, Hojo A, Hatta Y, Tanaka T, Kurita D, et al. Charlson Comorbidity Index is an independent prognostic factor among elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2020 Jul 7];137(7):1079–84. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00432-010-0973-x>
71. Massion PB, Dive AM, Doyen C, Bulpa P, Jamart J, Bosly A, et al. Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality: *Critical Care Medicine* [Internet]. 2002 Oct [cited 2020 Jul 7];30(10):2260–70. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200210000-00014>
72. Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, Wadzyk A, Wujtewicz M. Patients with haematological malignancies requiring invasive mechanical ventilation: differences between survivors and non-survivors in intensive care unit. *Support Care Cancer* [Internet]. 2005 May [cited 2020 Jul 7];13(5):332–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-004-0750-y>
73. Ferrà C, Marcos P, Misis M, Morgades M, Bordejé M-L, Oriol A, et al. Outcome and Prognostic Factors in Patients with Hematologic Malignancies Admitted to the Intensive Care Unit: A Single-Center Experience. *International Journal of Hematology* [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2020 Jul 7];85(3):195–202. Available from: <http://link.springer.com/10.1532/IJH97.E0625>
74. Lengliné E, Raffoux E, Lemiale V, Darmon M, Canet E, Boissel N, et al. Intensive care unit management of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with no organ failure. *Leukemia & Lymphoma* [Internet]. 2012 Jul [cited 2022 Jan 19];53(7):1352–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2011.649752>
75. Saillard C, Zafrani L, Darmon M, Bisbal M, Chow-Chine L, Sannini A, et al. The prognostic impact of abdominal surgery in cancer patients with neutropenic enterocolitis: a systematic review and meta-analysis, on behalf the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient d’Onco-Hématologie (GRRR-OH). *Ann Intensive Care* 2018;8(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-018-0394-6>
76. Yanada M, Takami A, Mizuno S, Mori J, Chou T, Usuki K, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for acute myeloid

leukemia in adults: 25 years of experience in Japan. *Int J Hematol* [Internet]. 2020 Jan [cited 2022 Jan 17];111(1):93–102. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12185-019-02759-y>

77. Kerhuel L, Amorim S, Azoulay E, Thiéblemont C, Canet E. Clinical features of life-threatening complications following autologous stem cell transplantation in patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015;56(11):3090–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2015.1034700>
78. Munshi PN, Vesole D, Jurczyszyn A, Zaucha JM, St. Martin A, Davila O, et al. Age no bar: A CIBMTR analysis of elderly patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer* [Internet]. 2020 Dec [cited 2022 Jan 17];126(23):5077–87. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.33171>
79. Darmon M, Bourmaud A, Georges Q, Soares M, Jeon K, Oeyen S, et al. Changes in critically ill cancer patients' short-term outcome over the last decades: results of systematic review with meta-analysis on individual data. *Intensive Care Med* [Internet]. 2019 Jul [cited 2021 Nov 23];45(7):977–87. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-019-05653-7>
80. Townsend WM, Holroyd A, Pearce R, Mackinnon S, Naik P, Goldstone AH, et al. Improved intensive care unit survival for critically ill allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients following reduced intensity conditioning. *Br J Haematol* 2013;161(4):578–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12294>
81. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* [Internet]. 2011 Apr 21 [cited 2020 Jul 7];117(16):4190–207. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/117/16/4190/20799/The-American-Society-of-Hematology-2011>
82. Bouteloup M, Perinel S, Bourmaud A, Azoulay E, Mokart D, Darmon M. Outcomes in adult critically ill cancer patients with and without neutropenia: a systematic review and meta-analysis of the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (GRRR-OH). *Oncotarget* [Internet]. 2017 Jan 3 [cited 2021 Nov 23];8(1):1860–70. Available from: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.12165>

83. Schnell D, Azoulay E, Benoit D, Clouzeau B, Demaret P, Ducassou S, et al. Management of neutropenic patients in the intensive care unit (NEWBORNS EXCLUDED) recommendations from an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP), the French Society of Anesthesia and Intensive Care (SFAR), the French Society of Hematology (SFH), the French Society for Hospital Hygiene (SF2H), and the French Infectious Diseases Society (SPILF). *Ann Intensive Care* [Internet]. 2016 Dec [cited 2022 Jan 15];6(1):90. Available from: <http://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-016-0189-6>

84. Escrihuela-Vidal F, Laporte J, Albasanz-Puig A, Gudiol C. Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32 Suppl 2:55–8.81.

85. Goodin C, Ratliff P, Cottingham L, Shely R. Assessing febrile neutropenia outcomes in patients receiving primary versus secondary prophylactic G-CSF treatment therapy with intermediate neutropenic risk chemotherapy regimens. *J Oncol Pharm Pract* 2021:10781552211035740.
<https://doi.org/10.1177/10781552211035739>.

86. Aydın Kaynar L, Özkurt ZN, Can F, Yeğın ZA, Güzel Tunçcan Ö, Yağcı M. Standart Prophylactic Granulocyte Colony Stimulating Factor Usage As A Part Of Autologous Stem Cell Transplantation Procedure. *Acta Oncologica Turcica*.2022;55(1):0-.

87. Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* [Internet]. 2011 Dec [cited 2022 Jan 15];11(1):404. Available from: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-11-404>

88. Pérez Velasco R. Review of granulocyte colony-stimulating factors in the treatment of established febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Pract* 2011;17(3):225–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1078155210374129>

89. Balsat M, Xhaard A, Lengline E, Tavernier E, Cornillon J, Guyotat D, et al. Worsening of respiratory status during neutropenia recovery in noncritically ill hematological patients: results of a prospective multicenter study. *Respiration* 2015;90(3):229–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000433556>

90. Karlin L, Darmon M, Thiéry G, Ciroldi M, de Miranda S, Lefebvre A, et al. Respiratory status deterioration during G-CSF-induced neutropenia recovery. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2005 Aug [cited 2022 Jan 15];36(3):245–50. Available from: <http://www.nature.com/articles/1705037>
91. Azoulay É, Darmon M. Acute respiratory distress syndrome during neutropenia recovery. *Crit Care* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jan 15];14(1):114. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc8198>
92. Moore JX, Akinyemiju T, Bartolucci A, Wang HE, Waterbor J, Griffin R. A prospective study of cancer survivors and risk of sepsis within the REGARDS cohort. *Cancer Epidemiology* [Internet]. 2018 Aug [cited 2022 Jan 17];55:30–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877782118301590>
93. Torres VB, Azevedo LC, Silva UV, Caruso P, Torelly AP, Silva E, et al. Sepsis-Associated Outcomes in Critically Ill Patients with Malignancies. *Annals ATS* [Internet]. 2015 Jun 18 [cited 2022 Jan 17];150618124156002. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201501-046OC>
94. Thursky K, Lingaratnam S, Jayarajan J, Haeusler GM, Teh B, Tew M, et al. Implementation of a whole of hospital sepsis clinical pathway in a cancer hospital: impact on sepsis management, outcomes and costs. *BMJ Open Qual* [Internet]. 2018 Jul [cited 2022 Jan 17];7(3):e000355. Available from: <https://qir.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2018-000355>
95. Barlas T, İnci K, Aygencel G, Türkoğlu M, Tunçcan ÖG, Can F, et al. Infections in hematopoietic stem cell transplant patients admitted to Hematology intensive care unit: a single-center study. *Hematology* 2021;26(1):328–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/16078454.2021.1905355>
96. Lamia B, Hellot M-F, Girault C, Tamion F, Dachraoui F, Lenain P, et al. Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological malignancy patients admitted to the ICU. *Intensive Care Med* [Internet]. 2006 Sep 29 [cited 2020 Jul 7];32(10):1560–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-006-0286-3>
97. Hampshire PA, Welch CA, McCrossan LA, Francis K, Harrison DA. Admission factors associated with hospital mortality in patients with haematological malignancy admitted to UK adult, general critical care

units: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2009 [cited 2020 Jul 7];13(4):R137. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc8016>

98. Massion PB, Dive AM, Doyen C, Bulpa P, Jamart J, Bosly A, et al. Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality: *Critical Care Medicine* 2002 Oct [cited 2020 Jul 7];30(10):2260–70. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200210000-00014>
99. Azoulay E, Mokart D, Kouatchet A, Demoule A, Lemiale V. Acute respiratory failure in immunocompromised adults. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. 2019 Feb [cited 2021 Jan 30];7(2):173–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221326001830345X>
100. Azoulay E, Mokart D, Lambert J, Lemiale V, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure: randomized controlled trial: *Randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(8):1038–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201001-0018OC>
101. Le T, Minna JD, Gerber DE. Checkpoint Inhibitor Pneumonitis: Too Clinically Serious For Benefit? *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2019 Mar [cited 2022 Jan 17];14(3):332–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086419300024>
102. Azoulay E, Mokart D, Kouatchet A, Demoule A, Lemiale V. Acute respiratory failure in immunocompromised adults. *Lancet Respir Med* 2019;7(2):173–86. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30345-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30345-X)
103. Mignard X, Biard L, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and respiratory status of critically ill neutropenic patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma* 2019;60(5):1156–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2018.1516874>
104. Moreau A-S, Lengline E, Seguin A, Lemiale V, Canet E, Raffoux E, et al. Respiratory events at the earliest phase of acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2014;55(11):2556–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2014.887709>
105. Blood oxygenation and spurious hypoxemia Acutecaretesting.org. [cited 2022 Jan 20]. Available from:

<https://acutecaretesting.org/en/articles/blood-oxygenation-and-spurious-hypoxemia>

106. Dalal BI, Brigden ML. Factitious biochemical measurements resulting from hematologic conditions. *Am J Clin Pathol* 2009;131(2):195–204. Available from: <http://dx.doi.org/10.1309/AJCPY9RP5QYTYFWC>
107. Cetintepe T, Cetintepe L, Solmaz S, Calık S, Ugur MC, Gediz F, et al. Determination of the relationship between mortality and SOFA, qSOFA, MASCC scores in febrile neutropenic patients monitored in the intensive care unit. *Support Care Cancer* 2021; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-020-05924-w>
108. Lahoti A, Kantarjian H, Salahudeen AK, Ravandi F, Cortes JE, Faderl S, et al. Predictors and outcome of acute kidney injury in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2021 Nov 12];116(17):4063–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.25306>
109. Canet E, Vincent F, Darmon M, Soares M. Acute kidney injury in hematological patients: Current Opinion in Critical Care [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 Jul 7];21(6):549–58. Available from: <http://journals.lww.com/00075198-201512000-00014>
110. Azoulay E, Schellongowski P, Darmon M, Bauer PR, Benoit D, Depuydt P, et al. The Intensive Care Medicine research agenda on critically ill oncology and hematology patients. *Intensive Care Med* 2017;43(9):1366–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-017-4884-z>
111. Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication*: *Critical Care Medicine* [Internet]. 2003 Jan [cited 2021 Nov 12];31(1):104–12. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200301000-00017>
112. Samuels J, Ng CS, Nates J, Price K, Finkel K, Salahudeen A, et al. Small increases in serum creatinine are associated with prolonged ICU stay and increased hospital mortality in critically ill patients with cancer. *Support Care Cancer* 2011;19(10):1527–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-010-0978-7>
113. Funakoshi T, Horimatsu T, Nakamura M, Shiroshita K, Suyama K, Mukoyama M, et al. Chemotherapy in cancer patients undergoing haemodialysis: a nationwide study in Japan. *ESMO Open* [Internet]. 2018

[cited 2022 Jan 17];3(2):e000301. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2059702920323395>

114. Briani C, Visentin A, Campagnolo M, Salvalaggio A, Ferrari S, Cavallaro T, et al. Peripheral nervous system involvement in lymphomas. *J Peripher Nerv Syst* 2019;24(1):5–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jns.12295>
115. Sheikh MA, Toledano M, Ahmed S, Gul Z, Hashmi SK. Noninfectious neurologic complications of hematopoietic cell transplantation: A systematic review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2021;14(2):87–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hemonc.2020.05.006>
116. Zukas AM, Schiff D. Neurological complications of new chemotherapy agents. *Neuro-Oncology* [Internet]. 2018 Jan 10 [cited 2022 Jan 17];20(1):24–36. Available from: <http://academic.oup.com/neuro-oncology/article/20/1/24/3871177>
117. Del Principe MI, Buccisano F, Soddu S, Maurillo L, Cefalo M, Piciocchi A, et al. Involvement of central nervous system in adult patients with acute myeloid leukemia: Incidence and impact on outcome. *Semin Hematol* 2018;55(4):209–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2018.02.006>
118. Orvain C, Beloncle F, Hamel J-F, Del Galy AS, Thépot S, Mercier M, et al. Allogeneic stem cell transplantation recipients requiring intensive care: time is of the essence. *Ann Hematol* 2018;97(9):1601–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-018-3320-y>
119. National Early Warning Score (NEWS) 2 RCP London. 2017 [cited 2022 Jan 20]. Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2116>. Cooksley ir kt. - 2012 - Effectiveness of Modified Early Warning Score in p.pdf.
120. Bouch DC, Thompson JP. Severity scoring systems in the critically ill. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* [Internet]. 2008 Sep [cited 2020 Jul 7];8(5):181–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1743181617304663>
121. McCaughey C, Blackwood B, Glackin M, Brady M, McMullin MF. Characteristics and outcomes of haematology patients admitted to the intensive care unit: Characteristics and outcomes of haematology patients. *Nurs Crit Care* [Internet]. 2013 Jul [cited 2020 Jul 7];18(4):193–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/nicc.12005>

122. Vandijck DM, Depuydt PO, Offner FC, Nollet J, Peleman RA, Steel E, et al. Impact of organ dysfunction on mortality in ICU patients with hematologic malignancies. *Intensive Care Med* [Internet]. 2010 Oct [cited 2020 Jul 7];36(10):1744–50. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-010-1903-8>
123. Roze des Ordon AL, Chan K, Mirza I, Townsend DR, Bagshaw SM. Clinical characteristics and outcomes of patients with acute myelogenous leukemia admitted to intensive care: a case-control study. *BMC Cancer* [Internet]. 2010 Dec [cited 2022 Jan 17];10(1):516. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-10-516>
124. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 2016 Feb 23 [cited 2020 Jul 9];315(8):801. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0287>
125. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 2016 Feb 23 [cited 2022 Jan 23];315(8):762. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0288>
126. Koh TL, Canet E, Amjad S, Bellomo R, Taylor D, Gan HK, et al. Prognostic performance of qSOFA in oncology patients admitted to the emergency department with suspected infection. *Asia-Pac J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Oct 20 [cited 2021 Jan 21];ajco.13422. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajco.13422>
127. Lind ML, Phipps AI, Mooney S, Liu C, Fohner A, Patel K, et al. Predictive Value of 3 Clinical Criteria for Sepsis (Quick Sequential Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and National Early Warning Score) With Respect to Short-term Mortality in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients With Suspected Infections. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Mar 4 [cited 2021 Jan 21];ciaa214. Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa214/5781125>
128. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, Edelson DP. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive

Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Apr 1;195(7):906-911. doi: 10.1164/rccm.201604-0854OC. PMID: 27649072; PMCID: PMC5387705.

129. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34599691; PMCID: PMC8486643.
130. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* [Internet]. 2017 Jan 26 [cited 2020 Jul 9];129(4):424–47. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/129/4/424/36196/Diagnosis-and-management-of-AML-in-adults-2017-ELN>
131. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1–45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* [Internet]. 2018 Mar [cited 2022 Jan 20];32(3):606–15. Available from: <http://www.nature.com/articles/leu2017265>
132. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *J Clin Oncol* 2015;33(26):2863–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267>
133. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica*. 2001;86(3):266–73.
134. Greenberg JA, David MZ, Churpek MM, Pitrak DL, Hall JB, Kress JP. Sequential Organ Failure Assessment score modified for recent infection in patients with hematologic malignant tumors and severe sepsis. *Am J Crit Care* 2016;25(5):409–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.4037/ajcc2016281>
135. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011;118(3):686–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-12-319038>

136. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2016 Jun [cited 2022 Jan 20];17(6):779–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204516300298>
137. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 Jul;22(7):707-10. doi: 10.1007/BF01709751. PMID: 8844239.
138. Griffiths EA, Carraway HE, Chandhok NS, Prebet T. Advances in non-intensive chemotherapy treatment options for adults diagnosed with acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2020;91(106339):106339. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2020.106339>. Keiffer ir Palmisiano - 2019 - Acute Myeloid Leukemia Update on Upfront Therapy .pdf.
139. Keiffer G, Palmisiano N. Acute myeloid leukemia: Update on upfront therapy in elderly patients. *Curr Oncol Rep* 2019;21:71. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0823-1>.
140. Richard-Carpentier G, DiNardo CD. Venetoclax for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in patients who are ineligible for intensive chemotherapy. *Ther Adv Hematol* 2019;10:2040620719882822. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/2040620719882822>
141. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2019;133(1):7–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-08-868752>
142. Swaminathan D, Swaminathan V. Geriatric oncology: problems with under-treatment within this population. *Cancer Biol Med* 2015;12(4):275–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0081>
143. Joueidi Y, Dion L, Bendifallah S, Mimoun C, Bricou A, Nyangoh Timoh K, et al. Management and survival of elderly and very elderly patients with ovarian cancer: An age-stratified study of 1123 women from the

FRANCOGYN group. *J Clin Med* 2020;9(5):1451. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9051451>

144. Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, Alibhai S, Altman JK, Buckstein R, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Blood Adv* 2020;4(15):3528–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001920>
145. Ball IM, Bagshaw SM, Burns KEA, Cook DJ, Day AG, Dodek PM, et al. Outcomes of elderly critically ill medical and surgical patients: a multicentre cohort study. *Can J Anaesth* 2017;64(3):260–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12630-016-0798-4>
146. Borcoman E, Dupont A, Mariotte E, Doucet L, Joseph A, Chermak A, et al. One-year survival in patients with solid tumours discharged alive from the intensive care unit after unplanned admission: A retrospective study. *J Crit Care* 2020;57:36–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.01.027>
147. Kır S, Bahçeci BK, Ayrancı E, Balkoca M, Çolak ÖY, Ayrancı E, et al. Age is not a risk factor in survival of severely ill patients with comorbidities in a medical intensive care unit. *Ir J Med Sci* 2021;190(1):317–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11845-020-02298-0>
148. Atramont A, Lindecker-Cournil V, Rudant J, Tajahmady A, Drewniak N, Fouard A, et al. Association of age with short-term and long-term mortality among patients discharged from intensive care units in France. *JAMA Netw Open* 2019;2(5):e193215. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.3215>
149. Nassar Junior AP, Trevisani M da S, Bettim BB, Zampieri FG, Carvalho JA Jr, Silva A Jr, et al. Elderly patients with cancer admitted to intensive care unit: A multicenter study in a middle-income country. *PLoS One* 2020;15(8):e0238124. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0238124>
150. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of Critically Ill Patients With Hematologic Malignancies: Prospective Multicenter Data From France and Belgium—A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. *JCO* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2021 Jan 25];31(22):2810–8. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.47.2365>

151. Huynh TN, Weigt SS, Belperio JA, Territo M, Keane MP. Outcome and Prognostic Indicators of Patients with Hematopoietic Stem Cell Transplants Admitted to the Intensive Care Unit. *Journal of Transplantation* [Internet]. 2009 [cited 2021 Jan 30];2009:1–8. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jtrans/2009/917294/>
152. Pichereau C, Lengliné E, Valade S, Michonneau D, Ghrenassia E, Lemiale V, et al. Trajectories of acute graft-versus-host disease and mortality in critically ill allogeneic-hematopoietic stem cell recipients: the Allo-GRRR-OH score. *Bone Marrow Transplant* 2020 Oct [cited 2021 Jan 23];55(10):1966–74. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41409-020-0857-x>
153. Yu J, Parasuraman S, Shah A, Weisdorf D. Mortality, length of stay and costs associated with acute graft-versus-host disease during hospitalization for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Current Medical Research and Opinion* [Internet]. 2019 Jun 3 [cited 2021 Jan 23];35(6):983–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2018.1551193>
154. Pichereau C, Lengliné E, Valade S, Michonneau D, Ghrenassia E, Lemiale V, et al. Trajectories of acute graft-versus-host disease and mortality in critically ill allogeneic-hematopoietic stem cell recipients: the Allo-GRRR-OH score. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2020 Oct [cited 2021 Jan 23];55(10):1966–74. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41409-020-0857-x>
155. Thiéry G, Azoulay É, Darmon M, Ciroldi M, De Miranda S, Lévy V, et al. Outcome of Cancer Patients Considered for Intensive Care Unit Admission: A Hospital-Wide Prospective Study. *JCO* [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2022 Jan 13];23(19):4406–13. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.01.487>
156. Van der Zee EN, Benoit DD, Hazenbroek M, Bakker J, Kompanje EJO, Kusadasi N, et al. Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission in two university hospitals in the Netherlands: the danger of delayed ICU admissions and off-hour triage decisions. *Ann Intensive Care* 2021;11(1):125. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-021-00898-2>
157. Song J-U, Suh GY, Park HY, Lim SY, Han SG, Kang YR, et al. Early intervention on the outcomes in critically ill cancer patients admitted to intensive care units. *Intensive Care Med* 2012;38(9):1505–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2594-0>

158. Gershkovich B, Fernando SM, Herritt B, Castellucci LA, Rochweg B, Munshi L, et al. Outcomes of hospitalized hematologic oncology patients receiving rapid response system activation for acute deterioration. *Crit Care* 2019;23(1):286. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-019-2568-5>
159. Grgić Medić M, Gornik I, Gašparović V. Hematologic malignancies in the medical intensive care unit – Outcomes and prognostic factors. *Hematology* [Internet]. 2015 Jun [cited 2021 Jan 21];20(5):247–53. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/1607845414Y.0000000206>
160. Ñamendys-Silva SA, González-Herrera MO, García-Guillén FJ, Texcocano-Becerra J, Herrera-Gómez A. Outcome of critically ill patients with hematological malignancies. *Ann Hematol* [Internet]. 2013 May [cited 2020 Jul 7];92(5):699–705. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-013-1675-7>
161. Domizi R, Calcinaro S, Harris S, Beilstein C, Boerma C, Chiche J-D, et al. Relationship between norepinephrine dose, tachycardia and outcome in septic shock: A multicentre evaluation. *Journal of Critical Care*. 2020;6.
162. Castro R, Regueira T, Aguirre ML, Llanos OP, Bruhn A, Bugedo G, et al. An evidence-based resuscitation algorithm applied from the emergency room to the ICU improves survival of severe septic shock. *MINERVA ANESTESIOLOGICA*. 2008;74:9.
163. Hamzaoui O, Scheeren TWL, Teboul J-L. Norepinephrine in septic shock: when and how much? *Cardiovascular system*. 2017;23(4):6.
164. Abboud I, Lerolle N, Urien S, Tadié J-M, Leviel F, Fagon Y, et al. Pharmacokinetics of epinephrine in patients with septic shock: modelization and interaction with endogenous neurohormonal status. *13(4):8*.
165. Auchet T, Regnier M-A, Girerd N, Levy B. Outcome of patients with septic shock and high-dose vasopressor therapy. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):43. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0261-x>
166. Brown SM, Lanspa MJ, Jones JP, Kuttler KG, Li Y, Carlson R, et al. Survival After Shock Requiring High-Dose Vasopressor Therapy. :8. Brown SM, Lanspa MJ, Jones JP, Kuttler KG, Li Y, Carlson R, et al. Survival after shock requiring high-dose vasopressor therapy. *Chest*

2013;143(3):664–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-1106>

167. Hernández G, Teboul J-L, Bakker J. Norepinephrine in septic shock. *Intensive Care Med* [Internet]. 2019 May [cited 2021 Jan 19];45(5):687–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-018-5499-8>
168. Stolk RF, van der Poll T, Angus DC, van der Hoeven JG, Pickkers P, Kox M. Potentially inadvertent immunomodulation: Norepinephrine use in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(5):550–8. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0862CP>
169. Al-Zubaidi N, Shehada E, Alshabani K, ZazaDitYafawi J, Kingah P, Soubani AO. Predictors of outcome in patients with hematologic malignancies admitted to the intensive care unit. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy* [Internet]. 2018 Dec [cited 2021 Jan 16];11(4):206–18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1658387618300281>
170. Maqsood S, Badar F, Hameed A. Characteristics and Outcomes of Patients with Hematological Malignancies Admitted for Intensive Care - a Single Centre Experience. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2017 Jul [cited 2021 Jan 21];18(7). Available from: <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.7.1833>
171. Saillard C, Mokart D, Lemiale V, Azoulay E. Mechanical ventilation in cancer patients. *MINERVA ANESTESIOLOGICA*. 2014;80(6):14.
172. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, Perez P, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med* 2014;40(8):1106–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3354-0>
173. Kalicińska E, Kuszczak B, Dębski J, Szukalski Ł, Wątek M, Strzała J, et al. Hematological malignancies in Polish population: what are the predictors of outcome in patients admitted to Intensive Care Unit? *Support Care Cancer* [Internet]. 2021 Jan [cited 2021 Jan 17];29(1):323–30. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-020-05480-3>
174. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, Pène F, Mayaux J, Faucher E, et al. Effect of noninvasive ventilation vs oxygen therapy on mortality among immunocompromised patients with acute respiratory failure: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314(16):1711. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.12402>

175. Azoulay E, Pickkers P, Soares M, Perner A, Rello J, et al. Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients: the Efrain multinational prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2017 Dec [cited 2021 Jan 30];43(12):1808–19. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-017-4947-1>
176. Wang T, Zhang L, Luo K, He J, Ma Y, Li Z, et al. Noninvasive versus invasive mechanical ventilation for immunocompromised patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2016;16(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-016-0289-y>
177. Azoulay E, Lemiale V. Non-invasive mechanical ventilation in hematology patients with hypoxemic acute respiratory failure: a false belief? *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2012 Apr [cited 2022 Jan 17];47(4):469–72. Available from: <http://www.nature.com/articles/bmt2011232>
178. Azoulay É, Thiéry G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A, et al. The Prognosis of Acute Respiratory Failure in Critically Ill Cancer Patients. *Medicine* [Internet]. 2004 Nov [cited 2022 Jan 17];83(6):360–70. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-200411000-00005>
179. Lameire N, Vanholder R, Van Biesen W, Benoit D. Acute kidney injury in critically ill cancer patients: an update. *Crit Care* [Internet]. 2016 Dec [cited 2021 Jan 25];20(1):209. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1382-6>
180. Maccariello E, Valente C, Nogueira L, Bonomo H, Ismael M, Machado JE, et al. Outcomes of cancer and non-cancer patients with acute kidney injury and need of renal replacement therapy admitted to general intensive care units. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 2011 Feb [cited 2021 Jan 27];26(2):537–43. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfq441>
181. Cheng Y, Nie S, Li L, Li Y, Liu D, Xiong M, et al. Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in hospitalized cancer patients in China: Epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Int J Cancer* 2019;144(11):2644–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.31993>
182. Madsen K, Cote G, Pelletier K, Kitchlu A, Chen S, Mattsson J, et al. Incidence, Outcomes and Predictors of Acute Kidney Injury Post Allogeneic Stem Cell Transplant. *Blood* [Internet]. 2020 Nov 5 [cited

2022 Jan 17];136(Supplement 1):16–7. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/16/472104/Incidence-Outcomes-and-Predictors-of-Acute-Kidney>

183. Wang L-Y, Wang J-N, Diao Z-L, Guan Y-M, Liu W-H. Acute kidney injury in oncology patients. *J Cancer* 2020;11(16):4700–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.7150/jca.45382>
184. Darmon M, Vincent F, Canet E, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with haematological malignancies: results of a multicentre cohort study from the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 Jul 7];30(12):2006–13. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfv372>
185. Vaara ST, Pettilä V, Reinikainen M, Kaukonen K-M, the Finnish Intensive Care Consortium. Population-based incidence, mortality and quality of life in critically ill patients treated with renal replacement therapy: a nationwide retrospective cohort study in finnish intensive care units. *Crit Care* [Internet]. 2012 [cited 2021 Jan 27];16(1):R13. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc11158>
186. Schifffl H, Lang SM, Fischer R. Long-term outcomes of survivors of ICU acute kidney injury requiring renal replacement therapy: a 10-year prospective cohort study. *Clinical Kidney Journal* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2021 Jan 27];5(4):297–302. Available from: <https://academic.oup.com/ckj/article-lookup/doi/10.1093/ckj/sfs070>
187. Clec'h C, Gonzalez F, Lautrette A, Nguile-Makao M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, et al. Multiple-center evaluation of mortality associated with acute kidney injury in critically ill patients: a competing risks analysis. *Crit Care* [Internet]. 2011 [cited 2021 Jan 27];15(3):R128. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc10241>
188. Al-Anazi KA, Al-Jasser AM. Infections caused by *Acinetobacter baumannii* in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Front Oncol* 2014;4:186. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2014.00186>
189. 2019 AR Threats Report [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Healthcare Quality Promotion (DHQP). Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>

190. Wang X, Zhang L, Sun A, Yang X, Sang W, Jiang Y, et al. *Acinetobacter baumannii* bacteraemia in patients with haematological malignancy: a multicentre retrospective study from the Infection Working Party of Jiangsu Society of Hematology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2017 Jul [cited 2022 Jan 11];36(7):1073–81. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-016-2895-2>
191. Tang Y, Xu C, Xiao H, Wang L, Cheng Q, Li X. Gram-negative bacteria bloodstream infections in patients with hematological malignancies - the impact of pathogen type and patterns of antibiotic resistance: A retrospective cohort study. *Infect Drug Resist* 2021;14:3115–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/IDR.S322812>
192. Zhang H, Zhao Y, Zheng Y, Kong Q, Lv N, Liu Y, et al. Development and validation of a model for predicting the risk of death in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: A retrospective study. *Infect Drug Resist* 2020;13:2761–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/IDR.S253143>
193. Wang X, Zhang L, Sun A, Yang X, Sang W, Jiang Y, et al. *Acinetobacter baumannii* bacteraemia in patients with haematological malignancy: a multicentre retrospective study from the Infection Working Party of Jiangsu Society of Hematology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36(7):1073–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-016-2895-2>
194. Shargian-Alon L, Gafter-Gvili A, Ben-Zvi H, Wolach O, Yeshurun M, Raanani P, et al. Risk factors for mortality due to *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients with hematological malignancies - a retrospective study. *Leuk Lymphoma* 2019;60(11):2787–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2019.1599113>
195. Nazer LH, Kharabsheh A, Rimawi D, Mubarak S, Hawari F. Characteristics and outcomes of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients with cancer: A matched case-control study. *Microb Drug Resist* 2015;21(5):556–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/mdr.2015.0032>
196. Russo A, Giuliano S, Ceccarelli G, Alessandri F, Giordano A, Brunetti G, et al. Comparison of Septic Shock Due to Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* or *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* in Intensive Care Unit Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02562-17>

197. Adrie C, Garrouste-Orgeas M, Ibn Essaïed W, Schwebel C, Darmon M, Mourvillier B, et al. Attributable mortality of ICU-acquired bloodstream infections: Impact of the source, causative micro-organism, resistance profile and antimicrobial therapy. *J Infect* 2017;74(2):131–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.11.001>
198. Bouch DC, Thompson JP. Severity scoring systems in the critically ill. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2008 Sep [cited 2020 Jul 7];8(5):181–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1743181617304663>
199. Lappalainen M, Hämäläinen S, Romppanen T, Pulkki K, Pyörälä M, Koivula I, et al. Febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia: Outcome in relation to qSOFA score, C-reactive protein, and blood culture findings. *Eur J Haematol* [Internet]. 2020 Dec [cited 2021 Jan 21];105(6):731–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13500>
200. Kondakci M, Reinbach MC, Germing U, Kobbe G, Fenk R, Schroeder T, et al. Interaction of increasing ICU survival and admittance policies in patients with hematologic neoplasms: A single center experience with 304 patients. *Eur J Haematol* [Internet]. 2019 Mar [cited 2021 Jan 21];102(3):265–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ejh.13206>
201. Chae B-R. Prognostic accuracy of the sequential organ failure assessment (SOFA) and quick SOFA for mortality in cancer patients with sepsis defined by systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Support Care Cancer*. 2020;7.
202. Probst L, Schalk E, Liebrechts T, Zeremski V, Tzalavras A, et al. Prognostic accuracy of SOFA, qSOFA and SIRS criteria in hematological cancer patients: a retrospective multicenter study. *J Intensive Care* [Internet]. 2019 Dec [cited 2020 Jul 7];7(1):41. Available from: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-019-0396-y>
203. Demandt AMP, Geerse DA, Janssen BJP, Winkens B, Schouten HC, van Mook WNKA. The prognostic value of a trend in modified SOFA score for patients with hematological malignancies in the intensive care unit. *Eur J Haematol* [Internet]. 2017 Oct [cited 2021 Jan 25];99(4):315–22. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ejh.12919>

SANTRAUKA

Organ dysfunction in critically ill oncohaemathological patients: prevalence, risk factors, impact on mortality

ABBREVIATIONS

Ab - Acinetobacter baumannii
APTT – activated partial thromboplastine time
ALAT - alanin aminotransaminase
APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ASAT - aspartat aminotransaminase
FBC- full blood count
BNP – brain natriuretic peptide
CRP - c reactive protein
CVVHDF – continuous veno-venous hemodiafiltration
ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ABG – arterial blood gas
BMT – bone marrow transplant
BMI – body mass index
max – maximum value
min – minimum value
PCT – procalcitonine
qSOFA – quick SOFA score
ICU – intensive care unit
SAPS 3 - Simplified Acute Physiology Score 3
SD – standard deviation
SOFA – Sequential Organ Failure Assessment
GVHD – graft versus host disease
AML – acute myeloblastic leukemia
ARDS – acute respiratory distress syndrome
VULSK - Vilniaus university hospital Santaros klinikos
ROC – receiver operating characteristic;

INTRODUCTION

The incidence of malignancies in Lithuania is increasing (1), and more than 1000 people are diagnosed with blood cancers every year (2). Despite that number, data show that survival of patients with hematological malignancies has increased dramatically over the last several decades (3–5), including those patients who are admitted to the intensive care unit (ICU) for cancer-related problems (6). These improvements can be seen among all age groups although to a lesser degree in the elderly population (7). The resulting increase in survival, combined with toxic treatment complications and a general increase of cases due to the aging population, indicates that these patients will be more often referred to intensivists; even now, the proportion of patients with cancer constitute around 17% of all ICU patients (8).

Together with better survival rates, it should be considered that as modern treatment is used more widely, it can cause specific life-threatening complications, such as cytokine release syndrome, anaphylaxis, and treatment-related organ toxicities, which may necessitate treatment in an ICU (9–11). It is known that from 5% to 10% of cancer patients develop life-threatening complications, which require transfer to the ICU (12–14). Among patients with haematological malignancies, those who are diagnosed with acute myeloid leukemia and aggressive non-Hodgkin's lymphomas have the highest likelihood of ICU admission, which occurs in one of five of these patients. Interestingly, the highest chances of ICU admission are during the first month after the initial diagnosis (37). Patients with haematological malignancies are usually admitted to the ICU because of emergencies or rapid deterioration, while patients with solid tumours are usually admitted to the ICU after surgery. This group of patients are also different from the general population because of the specific reasons associated with oncology, such as leukostasis, tumour lysis syndrome, hypercalcaemia, organ infiltration with cancer cells, compression of vena cava, or paraneoplastic autoimmune reactions (15–17).

The mortality rate of oncohaematological patients who need treatment in the ICU is high and may reach up to 80% (18). This rate is worse compared to that of non-oncological patients (19) and to patients with solid tumours, who also have a worse quality of life after treatment (20).

Multiple organ failure has been recognised as the main risk factor of mortality in critically ill oncohaematological patients (21–23), which is why early recognition of organ dysfunction and prompt treatment is crucial for improving survival. In a large international study that analysed more than

1000 oncohaematological patients, it was found that early ICU admission (especially if the patient is admitted on the first day of hospitalization) is associated with better survival rates (24). In another study, it was found that mortality was higher if transfer to ICU happened later than two days from the onset of symptoms of respiratory failure (25).

The Centre of Hematology Oncology and Transfusion Medicine at Vilnius University Hospital Santaros klinikos is the largest in the Baltic countries and one of the largest in Europe according to the number of bone marrow transplants performed every year (26), but no data are available from this centre or from another centres in Lithuania about critically ill oncohaematological patients. This study is the first that analyses a very specific patient population in the Baltic states.

AIM OF THE STUDY

To investigate the course of treatment in ICU of oncohaematological patients and to analyse the risk factors of mortality.

TASKS OF THE STUDY

1. To identify the prevalence of organ dysfunction in oncohaematological patients admitted to ICU;
2. To identify the incidence of organ support and outcomes in oncohaematological patients admitted to ICU;
3. To identify the impact of organ dysfunction on mortality in oncohaematological patients admitted to ICU;
4. To identify the risk factors of mortality in mortality in oncohaematological patients admitted to ICU.

MATERIALS AND METHODS

The study was approved by Vilnius Regional Biomedical Research Ethics Committee (Nr. 158200-17-880-399) and State Data Protection Inspectorate (Nr. 2R-4296).

This prospective single centre observational study was done at Vilnius University Hospital Santaros Klinikos from July 2017 to December 2019. The decision to admit a patient to the ICU was made by the intensive care doctor in charge. The ongoing study did not influence the acceptance of a patient to the ICU. Inclusion criteria included several parameters: (1) confirmed haematological malignancy (codes C80–C96 and D45–D47 of the

International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision WHO Version for 2016), (2) transfer to the ICU, (3) age >18 years on the day of admission to the ICU, (4) inserted central or arterial line or plans to insert a line within 3 h after transfer to the ICU, and (5) signed informed consent form. Patients were excluded based on several criteria: (1) age <18 years and (2) did not sign informed consent. Patients who agreed to participate in this study signed the informed consent form. If patients were unable to sign the consent form because of clinical reasons, such as impaired level of consciousness, their next-of-kin were approached regarding participation in this study.

Haematological malignancies were classified as high or standard risk according to clinical, genetic, laboratory or radiological parameters of stratification. Relapsed or refractory to treatment malignancies were classified as high risk (27–33). Chemotherapy regimens were classified as intensive (high doses of chemotherapy with highly possible toxicities and myelosuppression) or non-intensive (lower doses of chemotherapy or less toxic anticancer agents). Conditioning regimens before bone marrow transplantation (BMT) were considered to be intensive therapies. Classification of malignancies and chemotherapy regimens was made by the haematologist.

Blood and urine samples were taken during the first 3 h after the patient was transferred to the ICU and repeated according to a predefined plan (table 1). All laboratory samples were collected and analysed according to the usual practice of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos. Vital signs were monitored according to usual practice with Dräger Infinity[®] Delta monitors. Results of observations every hour or conditions markedly changed were recorded by the nurse in charge.

Charlson's comorbidity index was calculated on arrival in the ICU. Quick Sepsis Organ Failure Assessment (qSOFA) score was calculated along with recording vital signs just before the transfer of the patient to ICU. If some of these data were missing, vital signs that had been recorded upon admission to the ICU were used for this calculation. The SOFA score was calculated each day for the first five days starting from admission to the ICU. The Simplified Acute Physiology Score and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (SAPS 3 and APACHE II, respectively) scores were calculated over the first 24 h in the ICU.

If a patient had multiple ICU admissions, only data from the first admission were analysed. Neutropenia was defined as an absolute neutrophil count below $0.5 \times 10^9/L$. Sepsis and septic shock were defined according to the

SEPSIS-3 definition (34). Organ failure was diagnosed if the SOFA score for that organ was 2 or more. Acute kidney injury was also diagnosed separately according to the Kidney Disease Improving Global Outcomes and Risk, Injury, and Failure (KDIGO and RIFLE, respectively) scoring system. Haemodialysis was used for haemodynamically stable patients, while continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF) was used for haemodynamically unstable patients. All of the continuous renal replacement therapies were performed using the Prismaflex system (Baxter Co. Deerfield, Illinois, USA) with citrate anticoagulation and CVVHDF mode. The effluent dose was prescribed by the attending ICU doctor. We recorded the highest dose of vasopressors which was given for at least 1 h anytime in the ICU. Data were collected into an electronic predefined database from the electronic records and observation charts. Follow-up information was obtained from the patient's electronic records. Figure 1 shows the flow diagram of the study.

Table 1. Plan for laboratory tests

Analyte	Time										
	On arrival at the ICU (Day 1)	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 7	Day 14	Day 28	Day 35	Day 42	Day 49
FBC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CRP	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
PCT	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓
APTT	✓										
Prothrombin	✓					✓	✓	✓	✓	✓	✓
Fibrinogen	✓					✓	✓	✓	✓	✓	✓
Albumin	✓					✓	✓	✓	✓	✓	✓
Triglycerides	✓					✓	✓	✓	✓	✓	✓
Urea	✓										
Creatinine	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bilirubin	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ALAT	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ASAT	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
AGB	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Urine	✓					✓	✓	✓	✓	✓	✓
Troponin I	✓					✓	✓	✓	✓	✓	✓
BNP	✓					✓	✓	✓	✓	✓	✓

ICU: intensive care unit; FBC: full blood count; CRP: C-reactive protein; PCT: procalcitonin; APTT: activated partial thromboplastin time; ALAT: alanine aminotransaminase; ASAT: aspartate aminotransferase; AGB: arterial blood gas; BNP: brain natriuretic peptide;

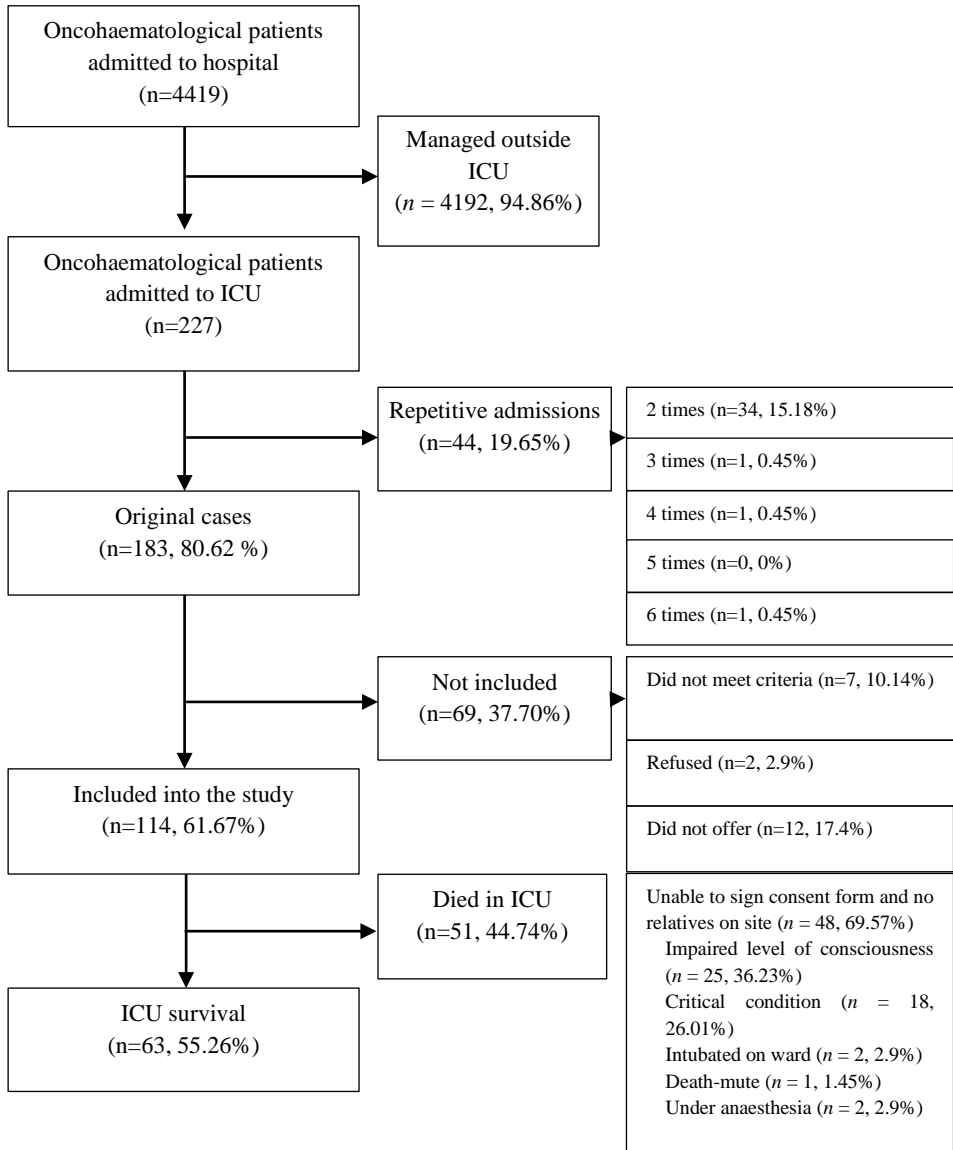


Figure 1. flow diagram of the study

STATISTICS

Frequencies were used to describe categorical variable. Mean together with standard deviation (SD) were used for descriptive statistics of metric variable.

We used Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk tests to assess normality of the distribution. A Student’s t-test was used to evaluate the differences between the two independent normally distributed variables, while the Mann–Whitney U test was used for non-normally distributed variables. The chi-square test was used to evaluate the differences between two independent qualitative data groups. Fisher’s exact test was used to evaluate the differences between the small size independent categorical data groups.

Univariate and multivariate logistic regression models were used to evaluate the potential risk factors for ICU mortality. Factors that were found to be statistically significant in the univariate logistic regression analysis were subsequently entered into a multivariate logistic regression model using a stepwise and backward model selection process. A stepwise selection method was used to find factors with the strongest impact on ICU mortality. This process of variable selection excluded factors with weak impact and minimized random weak factor impact in the model. To reduce the chances of overfitting, the multivariate logistic regression analysis was split into two steps. In the first step, grouped factors that were found to be statistically significant in univariate logistic regression were divided into three groups: (1) scoring systems (qSOFA score ≥ 2 , SOFA score ≥ 10 , APACHE II score, SAPS 3 score, increase in SOFA score over 48 hours in ICU); (2) therapeutic (renal replacement therapy, continuous renal replacement therapy, mechanical ventilation on the first day in ICU, mechanical ventilation anytime in the ICU, vasopressors anytime in the ICU, noradrenaline on the first day in the ICU, maximum dose of noradrenaline, colistin therapy in the ICU); and (3) laboratory parameters (potassium concentration on arrival in the ICU, hemoglobin concentration upon arrival in the ICU, pH on arrival at the ICU, base excess upon arrival in the ICU, lactate upon arrival in the ICU). Multivariate logistic regression was performed in each group, and only factors which remained to be statistically significant were selected and entered into the final (step 2) multivariate logistic regression.

We calculated the odds ratios (OR) and the associated 95% confidence intervals (CI). Youden’s J statistic with receiver operating characteristic (ROC) analysis was used for cut-off values. Survival was analysed using the Kaplan–Meier method. A two-tailed p-value < 0.05 was considered to be statistically significant. Statistical analysis was performed using the Statistical Analysis System (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) package version 9.2 and R package version 4.0.0 GUI 1.71 (R Foundation for Statistical Computing) software.

RESULTS

General characteristics

The main patient characteristics are presented in Table 2. The most common reasons for ICU admission were acute respiratory failure (n = 48, 42.11%) and shock (n = 23, 20.18%). The main haematological malignancies were acute myeloid leukaemia (n = 35, 30.7%) and non-Hodgkin's lymphomas (n = 28, 24.6%). BMT was performed for 39 patients (34.21%). Neutropenia upon admission to ICU was observed in 44 patients (38.60%).

Table 2. Patient characteristics

Characteristics	Value
Age, years (mean \pm SD)	59.8 \pm 15.38
Male sex (n (%))	49 (57.0)
Source of admission (n (%))	
Ward	92 (80.7)
Operating theatre	6 (5.26)
Emergency department	16 (14.04)
qSOFA score (mean \pm SD)	1.4 \pm 0.91
APACHE II score (mean \pm SD)	21,72 \pm 5,68
SAPS 3 score (mean \pm SD)	75,01 \pm 13,27
SOFA score on admission to ICU (mean \pm SD)	6,56 \pm 3,20
Charlson's comorbidity index (mean \pm SD)	4.90 \pm 2.26
ECOG \leq 2 (n (%))	85 (74.56)
Hematological diagnosis (n (%))	
Acute Myeloid Leukaemia	35 (30.7)
Non-Hodgkin's Lymphoma	28 (24.6)
Multiple Myeloma	12 (10.53)
Chronic Lymphocytic Leukaemia	10 (8.8)
Acute Lymphoblastic Leukaemia	8 (7.0)
Hodgkin's Lymphoma	4 (3.5)
Other	2 (1.75)
Graft versus host disease	16 (14.04)
Controlled or stable	7 (6.14)
Uncontrolled	7 (6.14)
Refractory	2 (6.14)
Chemotherapy intensive regimen (n (%))	103 (90.35)
Bone marrow transplantation (n (%))	39 (34.21)

Characteristics	Value
Autologous	14 (12.28)
Allogenic	25 (21.93)
Reason for ICU admission (n (%))	
Acute respiratory failure	48 (42.11)
Shock	23 (20.18)
Neurological impairment	14 (12.28)
Sepsis	7 (6.14)
Multiple organ failure	6 (5.26)
Observation after surgery	5 (4.39)
Post cardiac arrest	2 (1.75)
Other	9 (7.89)
Length of stay before ICU admission, days (n (%))	20.65 ± 34.60
Management during ICU stay (n (%))	
Invasive mechanical ventilation 1 st day	37 (32.46)
Invasive mechanical ventilation	63 (55.26)
Vasoactive drugs	88 (77.19)
CVVHDF	29 (25.4)
Length of stay in ICU, days (mean ± SD)	6.70 ± 5.48
Median follow-up (IQR), days	539.5 (367)

SD: standard deviation; n/a: not applicable; ICU: intensive care unit; qSOFA: quick sepsis related organ failure assessment; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GVHD: graft versus host disease; CVVHDF: continuous veno-venous hemodiafiltration; IQR – interquartile range.

Age groups

We divided patients into two groups: (1) younger (< 65 years) and (2) old (>65 years) depending on their age on admission to ICU. Sixty-one (53.51%) were included in the younger patient group and 53 (46.49%) patients were in the older patient group. Patient characteristics are provided in Table 3. The older patient group had a higher proportion of women (54.7% versus 32.8%), more patients with chronic heart failure (34.0% versus 11.5%), vascular disease (67.9% versus 13 21.3%), and poor physical performance status (39.6% versus 13.1%); they also had higher APACHE II scores (23.34 versus 20.31). Younger patients received intensive chemotherapy more often than older ones (57.4% versus 39.6%) and BMT (45.9 versus 20.8%). Most patients were transferred from the haematological wards to the ICU. No difference in qSOFA scores, SOFA scores, and dynamics of SOFA scores during the first 48 h in ICU between the groups was noted (Table 4). Both groups received

the same amount of organ support therapies, such as vasopressors, invasive mechanical ventilation, and renal replacement therapy. Age did not influence survival of critically ill oncohaematological patients as no difference in ICU, 30 day, and overall mortality between the groups was found (Figure 2).

Table 3. Demographic characteristics among age groups

Characteristics	<65 years (n=61, 53.51%)	≥ 65 years (n=53, 46.49%)	P value
Female	20 (32.8)	29 (54.7)	0.023
Disease:			
AL	31 (50.8)	23 (43.4)	0.208
NHL	17 (27.9)	11 (20.8)	
MM	6 (9.8)	7 (13.2)	
CL	2 (3.3)	9 (17.0)	
HL	2 (3.3)	2 (3.8)	
AA	1 (1.6)	0	
Other	2 (3.3)	1 (1.9)	
High risk malignancy	45 (73.8)	34 (64.2)	0.312
Treatment naïve	6 (9.8)	5 (9.4)	1.000
Intensive chemotherapy	35 (57.4)	21 (39.6)	0.050
Conditioning chemotherapy	20 (32.78)	3 (5.66)	0.002
BMT	28 (45.9)	11 (20.8)	0.006
Allo-BMT	20 (32.8)	5 (9.4)	0.007
Chronic health (according to Charlsons):			
Heart	7 (11.5)	18 (34.0)	0.006
Vascular	13 (21.3)	36 (67.9)	<0.001
Respiratory	1 (1.6)	0	1.000
Endocrine	6 (9.8)	12 (22.6)	0.075
Renal	3 (4.9)	7 (13.2)	0.184
Movement	6 (9.8)	4 (7.5)	0.749
ECOG 0-2	53 (86.9)	32 (60.4)	0.002
ECOG ≥3	8 (13.1)	21 (39.6)	

AA – aplastic anaemia, AL – acute leukemia, Allo-BMT – allogeneic bone marrow transplant, BMT – bone marrow transplant, CCI - Charlson Comorbidity Index Groups, CL – chronic leukemias, ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HL – Hodgkin’s lymphoma, MM – multiple myeloma, NHL – Non-Hodgkin’s lymphoma.

Table 4. Characteristics in ICU among age groups

Characteristics	< 65 years (n=61, 53,51%)	≥ 65 years (n=53, 46,49%)	P value
Reason for ICU admission			
Acute respiratory failure	24 (39.34)	24 (45.28)	0.521
Shock	13 (21.31)	10 (18.87)	0.7457
Neurological dysfunction	7 (11.48)	7 (13.21)	0.7838
Sepsis	3 (4.92)	4 (7.55)	0.7029
Multiple organ failure	3 (4.92)	3 (5.66)	1.000
Observation after surgery	3 (4.92)	2 (3.77)	1.000
Other	8 (13.11)	3 (5.66)	0.2166
Length of stay before ICU	24.31 ± 29.18	16.43 ± 39.81	0.237
Length of stay in ICU	6.16 ± 4,78	7.32 ± 6.17	0.271
APACHE II (mean ± SD)	20.31 ± 5.68	23.34 ± 5.29	0.004
SAPS 3 (mean ± SD)	73.25 ± 12.65	77.04 ± 13.79	0.131
qSOFA score 0	10 (16.4)	6 (11.3)	0.790
qSOFA score 1	28 (45.9)	26 (49.1)	
qSOFA score 2	13 (21.3)	14 (26.4)	
qSOFA score 3	10 (16.4)	7 (13.2)	
SOFA score day 1 (mean)	6.56	6.56	
SOFA score day 1 in ICU 0 - 4	14 (23.0)	17 (32.1)	0.367
SOFA score day 1 in ICU 5 - 9	37 (60.7)	25 (47.2)	
SOFA score day 1 in ICU 10 - 20	10 (16.4)	11 (20.8)	
SOFA score increased over first 48 hours in ICU	34 (55.7)	32 (60.4)	0.796
Absolute neutrophil count < $0.5 \times 10^9/l$	25 (41.0)	19 (35.8)	0.698
Absolute platelet count < $50 \times 10^9/l$	23 (37.7)	16 (30.2)	0.434
Invasive mechanical ventilation	36 (59.0)	27 (50.9)	0.452
Vasopressors	47 (77.0)	39 (73.6)	0.828
Renal replacement therapy	18 (29.5)	14 (26.4)	0.835
ICU mortality	31 (50.82)	20 (37.74)	0.191
30-day mortality	37 (60.66)	26 (49.06)	
90-day mortality	43 (70.49)	31 (58.49)	
180-day mortality	46 (75.41)	34 (64.15)	
Overall mortality	48 (78.69)	37 (69.81)	

APACHE II - The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation severity score 2nd edition, ICU – intensive care unit, SAPS 3 - The Simplified Acute Physiology Score 3rd edition, SOFA - Sequential Organ Failure Assessment score, qSOFA - quick Sepsis Related Organ Failure Assessment.

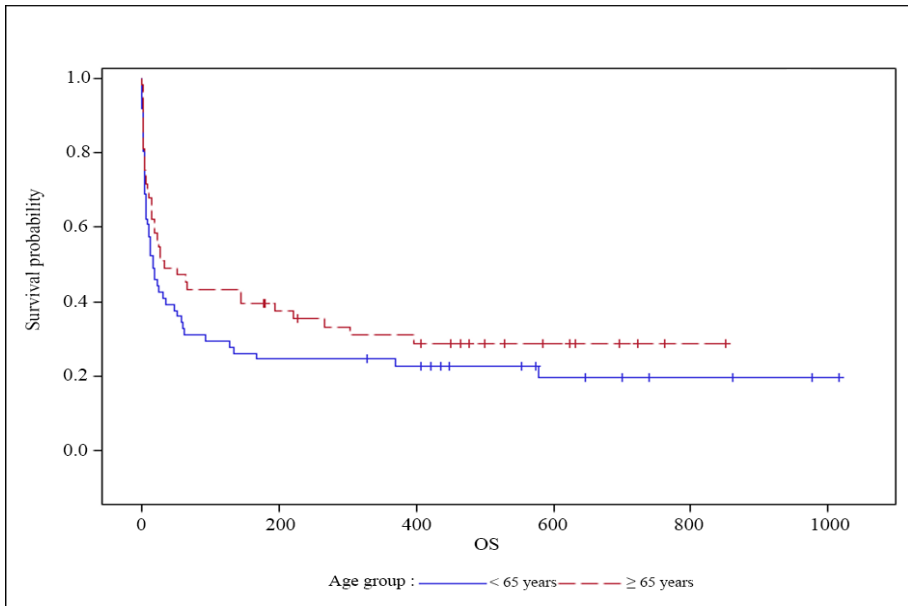


Figure 2. mortality among age groups; OS – overall survival.

Organ dysfunction and organ support in ICU

SOFA scores in the ICU and their changes are reported in Tables 5 and 6. Invasive mechanical ventilation in the ICU was used for more than half of the patients (n = 63, 55.26%), and for one-third of the patients, it was started on the first day in the ICU (n = 37, 32.46%). Vasoactive drugs were used in 88 patients (77.19%). Acute renal injury upon admission to ICU was diagnosed in 28.95% patients (n = 33). Continuous renal replacement therapy was used in 29 patients (25.4%).

Table 5. SOFA scores in ICU

SOFA scores in ICU n (%)					
SOFA	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
0-4	31	22	24	19	14
5-9	62	59	43	44	35
10-14	19	24	21	13	13
15-20	2 (1.8)	3 (2.8)	3 (3.3)	1 (1.3)	0 (0)

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; ICU: intensive care unit;

Table 6. Changes of SOFA score in ICU

Changes of SOFA score in ICU n (%)			
SOFA score	Between day 1	Between day	Between day 2
Decreased	23 (21.3)	26 (28.6)	37 (40.7)
Increased	66 (61.1)	47 (51.6)	27 (29.7)
Equal	19 (17.6)	18 (19.8)	27 (29.7)

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; ICU: intensive care unit;

SOFA SCORE

Organ dysfunction expressed as SOFA score were different between survivors and non-survivors. Mean SOFA score was statistically significantly higher in the non-survivor group (7.9 versus 5.48; $p < 0.001$). Also, the score showed a statistically significant increase over the first 48 h during the ICU stay in this group ($n = 36, 70.6$ and $n = 30, 47.6$; $p = 0.002$). As long as the sample size used for calculating the SOFA scores was small to increase the chances of statistical significance, we grouped SOFA scores into four groups: (1) I, from 0 to 4; (2) II, from 5 to 9; (3) III from 10 to 14; and (4) IV from 15 to 20 (Figure 3). Higher SOFA scores (5–9 and 10–14) were found in the group of non-survivors. In the group of survivors, none of the patients reached SOFA score higher than 14 during their ICU stays. All patients who had remarkably high organ dysfunction, which translated into SOFA score higher than 15, died in the ICU. Survival rates according to SOFA score groups are shown in Figure 4.

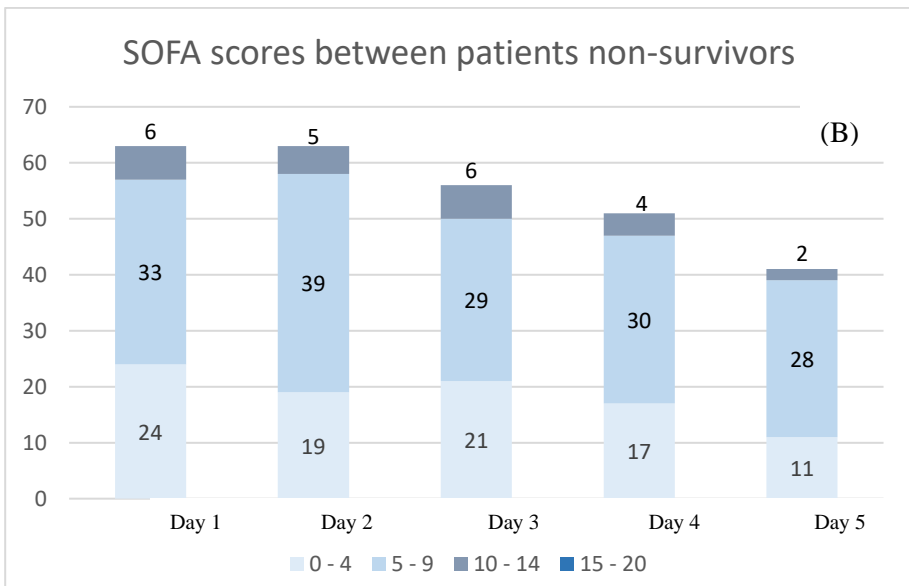
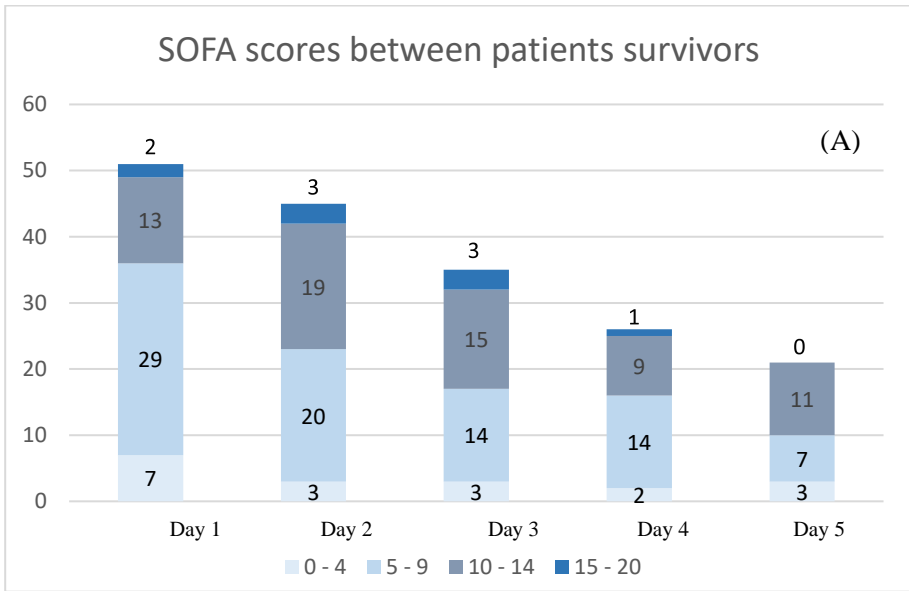


Figure 3. SOFA scores during icu stay: (A) among survivors; (B) among non-survivors

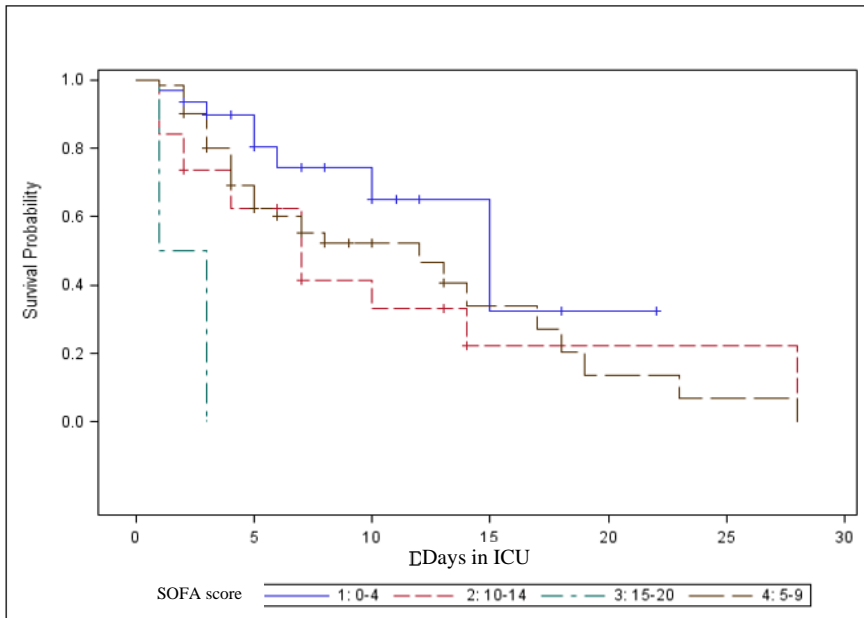


Figure 4. Survival according to SOFA score groups

Survival in ICU

Table 7 summarises the characteristics of patients who survived or did not in the ICU.

Table 7. Patient characteristics according to ICU mortality

Characteristics	Survivors n (%) 63 (55.26)	Non- survivors n (%) 51 (44.74)	P- value
Sex, female	30 (47.6)	19 (37.3)	0.342
Hematological diagnosis			0.474
Acute leukaemia	30 (47.6)	24 (47.1)	
Non-Hodgkin's Lymphoma	14 (22.2)	14 (27.5)	
Multiple Myeloma	10 (15.9)	3 (5.9)	
Chronic leukaemia	5 (7.9)	6 (11.8)	
Hodgkin's Lymphoma	1 (1.6)	3 (5.9)	
Other	3 (4.76)	1 (2.0)	
High-risk malignancy	43 (68.3)	36 (70.6)	0.840
Intensive chemotherapy	30 (47.6)	26 (51.0)	0.557

Bone marrow transplant	22 (34.9)	17 (33.3)	1.000
Allogenic	11 (17.5)	14 (27.5)	0.116
Autologous	11 (17.5)	3 (5.9)	
ECOG group			0.829
0–2	46 (73.0)	39 (76.5)	
≥3	17 (27.0)	12 (23.5)	
qSOFA score			0.004
0	12 (19.0)	4 (7.8)	
1	36 (57.1)	18 (35.3)	
2	10 (15.9)	17 (33.3)	
3	5 (7.9)	12 (23.5)	
Mechanical ventilation day 1 in ICU	9 (14.3)	28 (54.9)	<0.001
Mechanical ventilation anytime in ICU	14 (22.2)	49 (96.1)	<0.001
Vasoactive drugs anytime in ICU	35 (55.6)	51 (100.0)	<0.001
Renal replacement therapy	11 (17.5)	21 (41.2)	0.007
CVVHDF	9 (14.3)	20 (39.2)	0.004
suspected or confirmed infection caused by <i>Acinetobacter baumannii</i> in ICU	6 (9.5)	14 (27.5)	0.024
Neutrophil count <500/mm ³	24 (38.1)	20 (39.2)	1.000
Source of admission to ICU			0.783
Emergency department	8 (12.7)	8 (15.7)	
Ward	44 (69.8)	33 (64.7)	
n.a.	11 (17.46)	10 (19.61)	

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; qSOFA: quick sepsis related organ failure assessment; ICU: intensive care unit; CVVHDF: continuous veno-venous hemodiafiltration; n.a.: not applicable;

The length of stay in the ICU did not differ between survivors and non-survivors. Non-survivors had higher SOFA scores upon admission to the ICU, and their scores increased more often over the first 48 hours in ICU (Figure 5) compared with survivors.

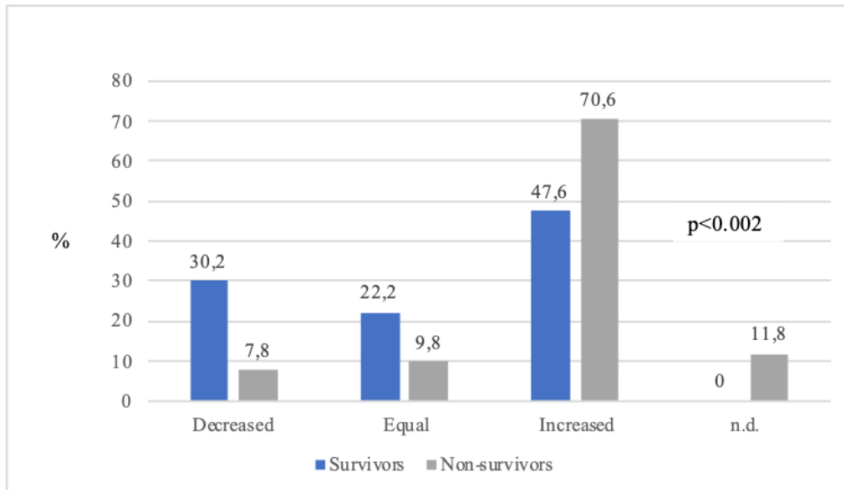


Figure 5. Dynamics of the SOFA score during the first 48 hours in the ICU

ICU, 30-day, 365-day mortality rates were 44.74%, 54.39% and 74.56% respectively, as of 28 May 2020. Mortality predicted using the APACHE II and SAPS 3 scores was lower compared with the observed mortality (44.75% vs. 54.39%, $p < 0.0001$ and 44.68% versus 54.39%; $p < 0.0001$, respectively). Mortality was different depending on the amount of organ support needed for organ dysfunctions and it was surprisingly high. The lowest mortality was observed when patients were only in need of vasopressors on the first day in the ICU. Mortality was higher than 80% when the need for invasive mechanical ventilation together with vasopressors existed (figure 6).

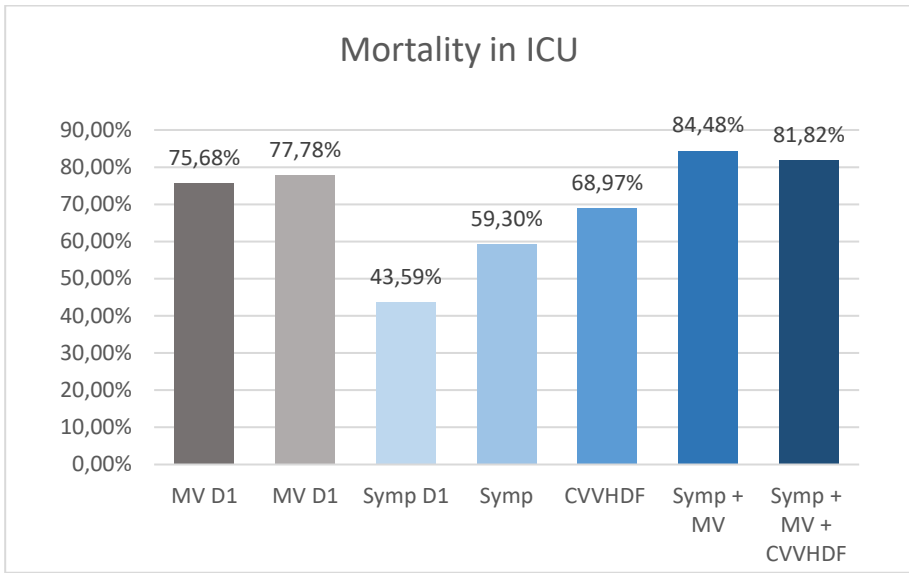


Figure 6 Organ support and mortality in icu; MV – invasive mechanical ventilation, D1 – day 1 in ICU, Symp – sympathomimetics, CVVHDF – continuous veno-venous hemodiafiltration.

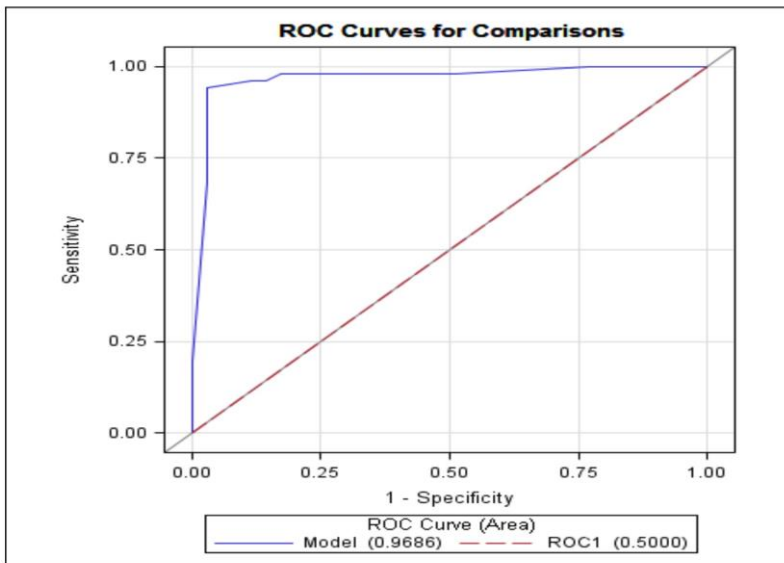


Figure 7. Noradrenaline dose and mortality. ROC curve for the cut-off value of the noradrenaline dose associated with ICU mortality. AUROC 0.9686 (95% CI 0.9291–1.0000, $p < 0.0001$), sensitivity 94.1%, specificity 97.1%

Patients receiving vasoactive medications were further analysed. To avoid the cumulative effect of vasoactive medications, patients who only received noradrenaline (n=59, 51.75%) were analysed, and the area under the ROC curve (AUROC) was calculated to analyse the discriminative capability of noradrenaline to predict ICU mortality and to select a cut-off value for noradrenaline. The cut-off value for the noradrenaline dose was 0.212 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. The AUROC was 0.9686 (95% CI 0.9291–1.0000; $p < 0.0001$), sensitivity was 94.1%, and specificity was 97.1% (Figure 7). All patients who received the maximum noradrenaline dose of $> 0.212 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ died in the ICU (Figure 8).

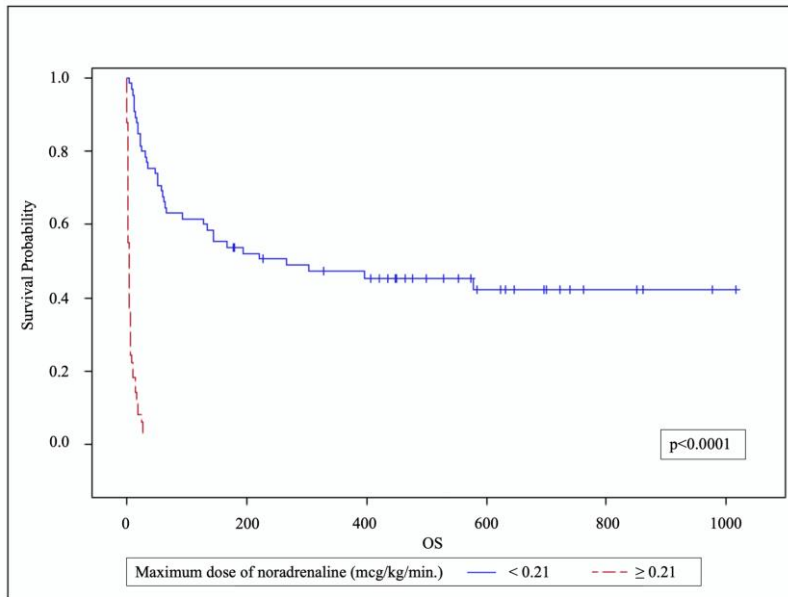


Figure 8. Kaplan–Meier curves for overall survival of patients with a noradrenaline dose $< 0.21 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ or $\geq 0.21 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Risk factors for ICU mortality

Factors that were statistically significantly associated with higher risk of ICU mortality in the univariate analysis are presented in Table 8. After multivariate adjustment, the independent factors that were associated with ICU mortality were $q\text{SOFA} \geq 2$, increasing SOFA score over the first 48 h in the ICU, invasive mechanical ventilation on day 1 in the ICU, suspected or confirmed *Acinetobacter baumannii* infection in the ICU, and lower arterial pH upon arrival in the ICU (Table 9).

Table 8. Univariate analysis of mortality in ICU

Variable	OR (95% CI)	P value
Age, years	1.000 (0.976–1.025)	0.986
Female sex	1.531 (0.721–3.250)	0.267
Days in hospital before admission to ICU	0.994 (0.981–1.006)	0.327
ECOG	1.011 (0.730–1.399)	0.948
Charlson's comorbidity index	1.050 (0.891–1.237)	0.563
High risk haematological malignancy	1.116 (0.500–2.491)	0.788
Intensive chemotherapy	1.277 (0.583–2.798)	0.541
Bone marrow transplantation	0.932 (0.428–2.031)	0.859
Autologous bone marrow transplantation	0.329 (0.085–1.275)	0.132
Allogenic bone marrow transplantation	1.535 (0.617–3.817)	
qSOFA ≥ 2	4.217 (1.891–9.405)	<0.001
SOFA score 5–9 on day 1 in ICU	3.013 (1.132–8.017)	0.004
SOFA score 10–20 on day 1 in ICU	8.571 (2.414–30.429)	
Equal SOFA score in the first 48 hours in ICU	1.696 (0.384–7.489)	0.004
Increased SOFA score in the first 48 hours in	5.700 (1.748–18.587)	
APACHE II score	1.092 (1.019–1.171)	0.013
SAPS 3 score	1.041 (1.010–1.074)	0.010
Neutrophil count $<500/\text{mm}^3$ on arrival at the	0.995 (0.464–2.130)	0.989
Haemoglobin on arrival at the ICU, g/l	1.026 (1.002–1.050)	0.030
Potassium on arrival at the ICU, mmol/l	2.244 (1.428–3.527)	<0.001
apH on arrival at the ICU, units	<0.001 (<0.001–0.031)	<0.001
Lactate on arrival at the ICU, mmol/l	1.314 (1.084–1.592)	0.005
Base excess on arrival at the ICU, units	0.918 (0.869–0.970)	0.002
Bicarbonate on arrival at the ICU, units	1.102 (1.020–1.190)	0.014
Suspected or confirmed infection caused by Acinetobacter baumannii in the ICU	3.531 (1.245–10.014)	0.018
Mechanical ventilation day 1 in the ICU	7.304 (2.983–17.888)	<0.001
Mechanical ventilation anytime in the ICU	85.749 (18.501–	<0.001
FiO ₂ , %	1.032 (1.001–1.064)	0.042
Vasoactive drugs in ICU	2.213 (1.511–3.243)	<0.001
CVVHDF	3.870 (1.570–9.540)	0.003

ICU: intensive care unit; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; qSOFA: quick sepsis related organ failure assessment; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SAPS: The Simplified Acute Physiology Score; apH: arterial blood gas power of hydrogen; FiO₂: fraction of inspired oxygen; CVVHDF: continuous veno-venous hemodiafiltration;

Table 9. Multivariate analysis of mortality in the ICU

Variable	OR (95% CI)	P value
qSOFA ≥ 2	4.403 (1.376–14.081)	0.0125
Equal SOFA score first 48 hours in the ICU	4.903 (0.643–37.397)	0.0156
Increased SOFA score first 48 hours in the ICU	11.171 (2.072–60.226)	
Invasive mechanical ventilation day 1 in the ICU	6.157 (1.867–20.308)	0.0028
Suspected or confirmed <i>Acinetobacter baumannii</i> infection in the ICU	11.037 (2.673–45.572)	0.0009
Arterial pH on arrival to the ICU, units	0.392 (0.201–0.7620)	0.0058

QSOFA: quick sepsis related organ failure assessment; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; ICU: intensive care unit; apH: arterial blood gas power of hydrogen;

DISCUSSION

Our observed ICU, 30-day, and 1-year mortalities were 44.74%, 54.39%, and 74.56%, respectively. These results are similar to previous studies; however, mortality was lower than found in Poland (ICU mortality, 67%; hospital mortality, 78.8%) and Croatia (ICU mortality, 53.5%), but the reported data are limited to only a few centres (35,36). Better results were found in a prospective study from 17 centres in France and Belgium; hospital mortality was 39.3%, and 90-day and 1-year mortality rates were 47.5% and 56.7%, respectively (35). In order to correctly compare survival rates between countries, patients, acceptance criteria, treatment options, and their choices, including treatment limitation or withdrawal of treatment should be matched. Our study also included patients with poor performance status and uncontrolled or refractory graft versus host disease (GVHD), which might have compromised the acceptance of these patients to the ICU in another countries.

Many discussions regarding critically ill older patients with cancer and the benefit of their treatment in ICU have been published. The eligibility for ICU treatment for older patients even without cancer varies from 5.6% to 38.8%, depending on the ICU team that reviews the patient. It was also found that older, critically ill oncological patients had similar mortality rates in the ICU compared to those without cancer (36). In our study, the oldest patient was 85 years old, and 16.67% of patients were older than 75 years. The proportion of older and younger patients was the same.

We observed more patients with chronic heart and vascular diseases in the older patient group. This is natural, as chronic health conditions accumulate with age. Almost 40% of patients in the older patient group were ECOG ≥ 3 . The APACHE II score was found to be higher in the older patient group in our study. This is explained by the fact that age is one of the components in the APACHE II scoring system. The difference in APACHE II scores between the groups was three points, reflecting the difference in scores given for the age groups. No difference between the groups with respect to SOFA scores and increase in SOFA scores over the first 48 h in the ICU was found. This finding shows that patients in both groups had the same level of organ dysfunction, which resulted in no differences in survival. Minimal data in the literature regarding the extent of treatment intensity in ICU for older patients can be found. No difference in treatment intensity between the groups were found; vasopressors, invasive mechanical ventilation, and renal replacement therapy were used for 73.6%, 50.9%, and 26.4% of older patients, respectively. In two recent studies, the use of vasopressors ranged from 12.9% to 56.4%, and the use of invasive mechanical ventilation ranged from 33.4% to 71.9% (37,38).

Survival of critically ill older patients varies widely from 21.8% to 58.5% (37,39). A large French study in which 10% of all participants had active cancer indicated that mortality rates increased progressively with age and more sharply in those 80 years and older. However, compared with the general population matched by age and sex, excess long-term mortality was high in young surviving patients but not in older patients. Older patients who survived to hospital discharge had a life expectancy much closer to that of the age-matched general population (40). The French study, which analysed older patients with solid tumors admitted to ICU over the 10-year period, observed lower ICU mortality rates of 22.2% and 1-year mortality rates of 41.3% (38). Our study found that age did not influence short-term outcomes (ICU survival) or overall survival. ICU survival was 49.18% in the younger and 62.26% in the older patient groups. Survival decreased dramatically after three months post-ICU; only 29.51% of younger and 41.51% of older patients were alive at this marker after which the decline in survival was slower.

Patients who underwent a BMT had a high mortality rate, which was associated with malignancy and severe life-threatening post-transplant complications. Neither BMT nor its type (namely, allogenic or autologous BMT) or intensity of chemotherapy affected ICU mortality rates in our study. Our study included 16 (14.04%) patients with GVHD, which was uncontrolled or refractory in nine patients. All of them died within 30 days after admission

to the ICU. Our findings are consistent with a recent study (41) in which the 90-day survival of patients with uncontrolled acute GVHD was only 25.8%.

We found that a qSOFA score ≥ 2 was independently associated with ICU mortality. The qSOFA score is a simple tool that was created to screen for suspected sepsis in non-ICU patients. In a study that analysed acute myeloid leukemia (AML) patients with febrile neutropenia, a qSOFA score ≥ 2 was also associated with infectious mortality and was a good predictor of mortality when combined with C-reactive protein levels (42). A study of cancer patients that included 23.4% of patients with haematological malignancies found that a qSOFA score ≥ 2 was associated with higher risk of hospital mortality and a prolonged ICU stay (43). However, the SOFA score outperformed the qSOFA score in predicting mortality for immunocompromised patients (44,45).

In a multivariate analysis, an increase in the SOFA score during the first 48 h in the ICU was independently associated with ICU mortality. Our findings are consistent with those in the literature. The SOFA score upon ICU admission was associated with mortality (35), and all patients with a SOFA score of 15 or higher died in the ICU (46). Additionally, a higher SOFA score on admission and worsening organ dysfunction over the first three days were both independently associated with mortality (47) together with no change in the SOFA score (48).

The use of vasoactive drugs is accepted as an independent risk factor for mortality in oncohematological patients (49,50). An association with ICU mortality in a univariate analysis and cut-off value for the maximum noradrenaline dose was 0.212 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ were found in our study. This dose is low compared to the usual doses that intensivists administer in their daily practices, and most importantly the dose shows that critically ill oncohaematological patients are extremely fragile; the fatality rate of patients who required this dose was 100%. To the best of our knowledge, this study is the first prospective one that analysed the cut-off value of the noradrenaline dose in critically ill oncohematological patients. Studies that analysed the effect of higher noradrenaline dose have been published (23–25). For patients with septic shock and noradrenaline dose $\geq 0.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 28-day mortality varied from 48.5% to 72.2%, and only 17% of patients had haematological comorbidities (51). In another study, patients received a vasopressor dose of at least 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for more than 1 h, and the cut-off value associated with mortality was 0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Additionally, 35% of patients were immunocompromised, but the authors did not provide data regarding

haematological malignancies (52). It was found that all critically ill patients with febrile neutropenia who received a noradrenaline dose higher than 0.1 µg/kg/min died in the ICU (1). The data from immunocompromised patients in septic shock show that high mortality is associated with much lower doses of vasopressors. High exogenous noradrenaline doses may also have deleterious consequences, such as myocardial cell injury, oxidative stress, alteration of sepsis-associated immunomodulation, and immunoparalysis (53). In vitro and animal studies demonstrated that administration of high noradrenaline doses were anti-inflammatory and directly promoted bacterial growth. Neutrophils incubated with noradrenaline displayed an immunosuppressive phenotype (54).

The use of invasive mechanical ventilation in oncohaematological patients is an independent predictor of mortality (35,49,50,55,56). In the univariate and multivariate analyses, invasive mechanical ventilation on the first day in the ICU was independently associated with mortality. In our study, invasive mechanical ventilation was used for 63 patients (55.26%) during their stay in the ICU, and mortality was 77.78%. These findings are comparable to other studies in which mortality ranged from 35% to 70% (57) with an average of 60.5% (35,58).

The limitation of our study is the single-centre experience. Our centre is the largest in the region, but patients from other hospitals with haematological facilities in Lithuania, one of which is also performing BMT, were not included. Despite the haematological diagnosis, patients were different in terms of genetics, bone marrow recovery, colonisation of multi-drug resistant microorganisms, and infective complications, which makes comparison between patients difficult.

CONCLUSIONS

1. The leading reasons for admission to ICU of oncohaematological patients were respiratory (42.11 %) and circulatory (20.18 %) failure. Organ dysfunctions on admission to ICU were mild (mean SOFA score 6,56) and progressed to 57,89 % of patients over the first 48 hours in ICU.
2. The largest part of patients required organ support, such as infusion of sympathomimetics (77.19 %), invasive mechanical ventilation (55.26 %), and less frequently, that of renal replacement therapy (28,07 %). The lowest mortality was observed if only infusion of sympathomimetics was needed on the first day in the ICU (43.59 %),

and the highest in cases in which invasive mechanical ventilation was used together with infusion of sympathomimetics (84.48 %). All patients who needed a noradrenaline dose higher than 0.21 mcg/kg/min died in the ICU.

3. The mortality was higher in patients who had advanced organ dysfunctions based on SOFA score (≥ 10 points) on ICU admission also for those patients when SOFA score increased over the first 48 hours in ICU.
4. Independent risk factors for mortality in the ICU are qSOFA ≥ 2 , increasing SOFA score over the first 48 h in intensive care unit, need for invasive mechanical ventilation on the first day in the ICU, suspected or confirmed *A. baumannii* infection in intensive care unit, lower arterial pH on admission to intensive care unit.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

Based on the results of our research, their interpretation and comparison with the results of other authors, these practical recommendations are provided:

1. Critically ill oncohaematological patients are extremely high-risk patients for the reason that even unmarkable deterioration should be accepted as a life threatening
2. We advocate for early admission of these patients to ICU. Patients should be transferred to ICU when their condition starts to get worse rather when we already observe severe physiological changes.
3. Routine use of early warning scores is recommended.
4. The patient with a qSOFA score ≥ 2 should be assessed by a critical care doctor
5. Arterial blood gas assay is the most suitable laboratory test to identify severely sick patients
6. For all oncohaematological patients in intensive care unit calculation of the SOFA score for at least the first 48 h is recommended.
7. Paying careful attention to patients who are colonized with multi-drug resistant microorganisms, particularly *A. baumannii*, is strongly recommended. Isolators are recommended and should be used for all critically ill oncohaematological patients and their colonization with multidrug resistant microorganisms should be assessed regularly.

REFERENCES

1. Health Statistics of Lithuania [Internet]. Health Statistics of Lithuania 2019. Available from:

https://www.hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Statistikos/LT_sveik_stat_health/la_2019.pdf

2. Diagnozuotų onkologinių susirgimų skaičius ir sergamumo rodikliai Lietuvoje 2015 metais. Vyrų ir moterų [Internet]. National cancer registry. Available from: <https://www.nvi.lt/naujausi-duomenys/>
3. Pulte D, Jansen L, Brenner H. Changes in long term survival after diagnosis with common hematologic malignancies in the early 21st century. *Blood Cancer J* [Internet]. 2020 May [cited 2021 Jan 16];10(5):56. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41408-020-0323-4>
4. Pulte D, Jansen L, Castro FA, Emrich K, Katalinic A, Holleczeck B, et al. Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century. *Br J Haematol* [Internet]. 2015 Oct [cited 2021 Jan 16];171(2):189–96. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.13537>
5. Khoury HJ, Wang T, Hemmer MT, Couriel D, Alousi A, Cutler C, et al. Improved survival after acute graft- versus -host disease diagnosis in the modern era. *Haematologica* [Internet]. 2017 May [cited 2021 Jan 16];102(5):958–66. Available from: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2016.156356>
6. Darmon M, Bourmaud A, Georges Q, Soares M, Jeon K, Oeyen S, et al. Changes in critically ill cancer patients' short-term outcome over the last decades: results of systematic review with meta-analysis on individual data. *Intensive Care Med* [Internet]. 2019 Jul [cited 2021 Jan 27];45(7):977–87. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-019-05653-7>
7. Pulte D, Jansen L, Castro FA, Brenner H. Changes in the survival of older patients with hematologic malignancies in the early 21st century: Hematologic Cancer Survival in Older Adults. *Cancer* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 Jan 16];122(13):2031–40. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.30003>
8. Soares M, Bozza FA, Azevedo LCP, Silva UVA, Corrêa TD, Colombari F, et al. Effects of Organizational Characteristics on Outcomes and Resource Use in Patients With Cancer Admitted to Intensive Care Units. *JCO* [Internet]. 2016 Sep 20 [cited 2021 Jan 29];34(27):3315–24. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.66.9549>

9. Azoulay, E., Darmon, M. & Valade, S. Acute life-threatening toxicity from CAR T-cell therapy. *Intensive Care Med* 46, 1723–1726 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06193-110>. Messmer ir kt. - 2021 - CAR T-cell therapy and critical care A survival g.pdf.
11. Cetintepe T, Cetintepe L, Solmaz S, Calik S, Ugur MC, Gediz F, et al. Determination of the relationship between mortality and SOFA, qSOFA, MASCC scores in febrile neutropenic patients monitored in the intensive care unit. *Support Care Cancer* [Internet]. 2021 Jan 6 [cited 2021 Jan 21]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-020-05924-w>
12. Schellongowski P, Staudinger T, Kundi M, Laczika K, Locker GJ, Bojic A, et al. Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience. *Haematologica* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2022 Jan 17];96(2):231–7. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2010.031583>
13. Bos MEM, Verburg IWM, Dumaij I, Stouthard J, Nortier JWR, Richel D, et al. Intensive care admission of cancer patients: a comparative analysis. *Cancer Med* [Internet]. 2015 Jul [cited 2022 Jan 17];4(7):966–76. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.430>
14. Puxty K, McLoone P, Quasim T, Sloan B, Kinsella J, Morrison DS. Risk of Critical Illness Among Patients With Solid Cancers: A Population-Based Observational Study. *JAMA Oncol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2022 Jan 17];1(8):1078. Available from: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2015.2855>
15. Klemencic S, Perkins J. Diagnosis and Management of Oncologic Emergencies. *WestJEM* [Internet]. 2019 Feb 28 [cited 2022 Jan 17];20(2):316–22. Available from: <https://escholarship.org/uc/item/3x84z2bq>
16. Higdon ML, Atkinson CJ, Lawrence KV. Oncologic Emergencies: Recognition and Initial Management. *Am Fam Physician*. 2018 Jun 1;97(11):741-748. PMID: 30215936.
17. Lemiale V, Meert A-P, Vincent F, Darmon M, Bauer PR, et al. Severe toxicity from checkpoint protein inhibitors: What intensive care physicians need to know? *Ann Intensive Care* [Internet]. 2019 Dec [cited 2022 Jan 17];9(1):25. Available from:

<https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-019-0487-x>

18. Cetintepe T, Cetintepe L, Solmaz S, Calık S, Ugur MC, Gediz F, et al. Determination of the relationship between mortality and SOFA, qSOFA, MASCC scores in febrile neutropenic patients monitored in the intensive care unit. *Support Care Cancer* [Internet]. 2021 Jan 6 [cited 2021 Jan 21]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-020-05924-w>
19. Hill QA. Intensify, resuscitate or palliate: Decision making in the critically ill patient with haematological malignancy. *Blood Reviews*. 2010 Jan;24(1):17–25.
20. Oeyen SG, Benoit DD, Annemans L, Depuydt PO, Van Belle SJ, Troisi RI, et al. Long-term outcomes and quality of life in critically ill patients with hematological or solid malignancies: a single center study. *Intensive Care Med*. 2013 May;39(5):889–98.
21. Elizabeth Maccariello, Carla Valente, Lina Nogueira, Helio Bonomo, Jr., Marcia Ismael, Jose Eduardo Machado et al. Outcomes of cancer and non-cancer patients with acute kidney injury and need of renal replacement therapy admitted to general intensive care units, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 26, Issue 2, February 2011, Pages 537–543
22. Vries VA, Müller MCA, Arbous MS, Biemond BJ, Blijlevens NMA, Kusadasi N, et al. Long-Term Outcome of Patients With a Hematologic Malignancy and Multiple Organ Failure Admitted at the Intensive Care: *Critical Care Medicine* [Internet]. 2019 Feb [cited 2022 Jan 17];47(2):e120–8. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-201902000-00035>
23. Kalicińska E, Kuszczak B, Dębski J, Szukalski Ł, Wątek M, Strzała J, et al. Hematological malignancies in Polish population: what are the predictors of outcome in patients admitted to Intensive Care Unit? *Support Care Cancer*. 2021;29(1):323–30. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05480-3>
24. Bird GT, Farquhar-Smith P, Wigmore T, Potter M, Gruber PC. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2012 Mar [cited 2020 Jul 7];108(3):452–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217323103>

25. Peyrony O, Chevret S, Meert A-P, Perez P, Kouatchet A, Pène F, et al. Direct admission to the intensive care unit from the emergency department and mortality in critically ill hematology patients. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2019 Dec [cited 2022 Jan 15];9(1):110. Available from: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-019-0587-7>

26. Markham MJ, Wachter K, Agarwal N, Bertagnolli MM, Chang SM, Dale W, et al. Clinical cancer advances 2020: Annual report on progress against cancer from the American society of clinical oncology. *J Clin Oncol* 2020;38(10):1081. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.03141>

27. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* [Internet]. 2017 Jan 26 [cited 2020 Jul 9];129(4):424–47. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/129/4/424/36196/Diagnosis-and-management-of-AML-in-adults-2017-ELN>

28. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1–45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* [Internet]. 2018 Mar [cited 2022 Jan 20];32(3):606–15. Available from: <http://www.nature.com/articles/leu2017265>

29. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *J Clin Oncol* 2015;33(26):2863–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267>

30. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica*. 2001;86(3):266–73.

31. Greenberg JA, David MZ, Churpek MM, Pitrak DL, Hall JB, Kress JP. Sequential Organ Failure Assessment score modified for recent infection in patients with hematologic malignant tumors and severe sepsis. *Am J Crit Care* 2016;25(5):409–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.4037/ajcc2016281>

32. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011;118(3):686–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-12-319038>

33. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2016 Jun [cited 2022 Jan 20];17(6):779–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204516300298>

34. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 2016 Feb 23 [cited 2020 Jul 9];315(8):801. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0287>

35. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of Critically Ill Patients With Hematologic Malignancies: Prospective Multicenter Data From France and Belgium—A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. *JCO* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2020 Jul 7];31(22):2810–8. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.47.2365>

36. Benekli M. Challenging decision: ICU admission of critically ill elderly solid tumor patients. *J Thorac Dis* [Internet]. 2017 Oct [cited 2021 Jul 13];9(10):3564–7. Available from: <http://jtd.amegroups.com/article/view/15728/13372>

37. Ball IM, Bagshaw SM, Burns KEA, Cook DJ, Day AG, Dodek PM, et al. Outcomes of elderly critically ill medical and surgical patients: a multicentre cohort study. *Can J Anesth/J Can Anesth* [Internet]. 2017 Mar [cited 2021 Jul 20];64(3):260–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12630-016-0798-4>

38. Borcoman E, Dupont A, Mariotte E, Doucet L, Joseph A, Chermak A, et al. One-year survival in patients with solid tumours discharged alive from the intensive care unit after unplanned admission: A retrospective study. *Journal of Critical Care* [Internet]. 2020 Jun [cited 2021 Jul 13];57:36–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944119316818>

39. Kır S, Bahçeci BK, Ayrancı E, Balkoca M, Çolak ÖY, Ayrancı E, et al. Age is not a risk factor in survival of severely ill patients with co-

morbidities in a medical intensive care unit. *Ir J Med Sci* [Internet]. 2021 Feb [cited 2021 Jul 20];190(1):317–24. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11845-020-02298-0>

40. Atramont A, Lindecker-Cournil V, Rudant J, Tajahmady A, Drewniak N, Fouard A, et al. Association of Age With Short-term and Long-term Mortality Among Patients Discharged From Intensive Care Units in France. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019 May 10 [cited 2021 Jul 13];2(5):e193215. Available from: <http://jamanetworkopen.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamanetworkopen.2019.3215>
41. Pichereau C, Lengliné E, Valade S, Michonneau D, Ghrenassia E, Lemiale V, et al. Trajectories of acute graft-versus-host disease and mortality in critically ill allogeneic-hematopoietic stem cell recipients: the Allo-GRRR-OH score. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2020 Oct [cited 2021 Jan 23];55(10):1966–74. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41409-020-0857-x>
42. Lappalainen M, Hämäläinen S, Romppanen T, Pulkki K, Pyörälä M, Koivula I, et al. Febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia: Outcome in relation to qSOFA score, C-reactive protein, and blood culture findings. *Eur J Haematol* [Internet]. 2020 Dec [cited 2021 Jan 21];105(6):731–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13500>
43. Koh TL, Canet E, Amjad S, Bellomo R, Taylor D, Gan HK, et al. Prognostic performance of qSOFA in oncology patients admitted to the emergency department with suspected infection. *Asia-Pac J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Oct 20 [cited 2021 Jan 21];ajco.13422. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajco.13422>
44. Chae B-R. Prognostic accuracy of the sequential organ failure assessment (SOFA) and quick SOFA for mortality in cancer patients with sepsis defined by systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Support Care Cancer*. 2020;7.
45. for the Working Party on Intensive Care Medicine in Hematologic and Oncologic Patients (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO), Probst L, Schalk E, Liebrechts T, Zeremski V, Tzalavras A, et al. Prognostic accuracy of SOFA, qSOFA and SIRS criteria in hematological cancer patients: a retrospective multicenter study. *J Intensive Care* [Internet]. 2019 Dec [cited 2020 Jul 7];7(1):41. Available from:

<https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-019-0396-y>

46. Cornet AD, Issa AI, Loosdrecht AA, Ossenkoppele GJ, van Schijndel RJM, Johan Groeneveld AB. Sequential organ failure predicts mortality of patients with a haematological malignancy needing intensive care. *Eur J Haematol* [Internet]. 2005 Jun [cited 2020 Jul 7];74(6):511–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0609.2005.00418.x>
47. Vandijck DM, Depuydt PO, Offner FC, Nollet J, Peleman RA, Steel E, et al. Impact of organ dysfunction on mortality in ICU patients with hematologic malignancies. *Intensive Care Med* [Internet]. 2010 Oct [cited 2020 Jul 7];36(10):1744–50. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-010-1903-8>
48. Demandt AMP, Geerse DA, Janssen BJP, Winkens B, Schouten HC, van Mook WNKA. The prognostic value of a trend in modified SOFA score for patients with hematological malignancies in the intensive care unit. *Eur J Haematol* [Internet]. 2017 Oct [cited 2021 Jan 25];99(4):315–22. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ejh.12919>
49. Grgić Medić M, Gornik I, Gašparović V. Hematologic malignancies in the medical intensive care unit – Outcomes and prognostic factors. *Hematology* [Internet]. 2015 Jun [cited 2021 Jan 21];20(5):247–53. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/1607845414Y.0000000206>
50. Ñamendys-Silva SA, González-Herrera MO, García-Guillén FJ, Texcocano-Becerra J, Herrera-Gómez A. Outcome of critically ill patients with hematological malignancies. *Ann Hematol* [Internet]. 2013 May [cited 2020 Jul 7];92(5):699–705. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-013-1675-7>
51. Castro R, Regueira T, Aguirre ML, Llanos OP, Bruhn A, Buggedo G, et al. An evidence-based resuscitation algorithm applied from the emergency room to the ICU improves survival of severe septic shock. *MINERVA ANESTESIOLOGICA*. 2008;74:9.
52. Auchet T. Outcome of patients with septic shock and high-dose vasopressor therapy. 2017;9.
53. Hernández G, Teboul J-L, Bakker J. Norepinephrine in septic shock. *Intensive Care Med* [Internet]. 2019 May [cited 2021 Jan 19];45(5):687–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-018-5499-8>

54. Stolk RF. Potentially Inadvertent Immunomodulation: Norepinephrine Use in Sepsis. 2016;194(5):9.
55. Al-Zubaidi N, Shehada E, Alshabani K, ZazaDitYafawi J, Kingah P, Soubani AO. Predictors of outcome in patients with hematologic malignancies admitted to the intensive care unit. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy* [Internet]. 2018 Dec [cited 2021 Jan 16];11(4):206–18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1658387618300281>
56. Maqsood S, Badar F, Hameed A. Characteristics and Outcomes of Patients with Hematological Malignancies Admitted for Intensive Care - a Single Centre Experience. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2017 Jul [cited 2021 Jan 21];18(7). Available from: <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.7.1833>
57. Saillard C, Mokart D, Lemiale V, Azoulay E. Mechanical ventilation in cancer patients. *MINERVA ANESTESIOLOGICA*. 2014;80(6):14.
58. McDowall KL, Hart AJ, Cadamy AJ. The Outcomes of Adult Patients with Haematological Malignancy Requiring Admission to the Intensive Care Unit. *Journal of the Intensive Care Society* [Internet]. 2011 Apr [cited 2020 Jul 7];12(2):112–25. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/175114371101200207>

GYVENIMO, KŪRYBINĖS IR MOKSLINĖS VEIKLOS
APRAŠYMAS

Asmeninė informacija		
Vardas ir pavardė:	Šarūnas Judickas	
Gimimo data:	1982 11 10	
Gyvenamoji vieta:	Vilnius, Lithuania	
Išsilavinimas:		
2010 – 2014	Anesteziologijos-reanimatologijos rezidentūra, gydytojo anesteziologo-reanimatologo kvalifikacija, Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas	
2001 - 2008	Medicina, medicinos gydytojo kvalifikacija, Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas	
Užsienio kalbos:		
Lietuvių	Gimtoji	
Anglų	Labai gerai	
Rusų	Gerai	
Darbo patirtis:		
Data	Pareigos	Darbovietė
Nuo 2014 m. – iki dabar	Gydytojas anesteziologas-reanimatologas	Anesteziologijos, intensyviosios terapijos ir skausmo gydymo centras, Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos
Nuo 2014 m. – iki dabar	Jaunesnysis asistentas	Anesteziologijos ir reanimatologijos klinika, Klinikinės medicinos institutas, Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas
2013 04 – 2014 04	Jaunesnysis gydytojas anesteziologas-reanimatologas	Barking Havering ir Redbridge universiteto ligoninė, Queen's ligoninė, Romfordas, Londonas, Jungtinė Karalystė

2011 04 – 2013 04	Gydytojas transplantacijos koordinadorius	Nacionalinis transplantacijos biuras prie Sveikatos apsaugos ministerijos
2008 10 – 2010 08	Donorų koordinadorius	Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikų Kraujo centras
Stażuotės/mokymosi programos:		
Praktikiniai mokymai „Blood diseases in the ICU“ („Kraujo ligos reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje“). 2020 01 06 – 10 d. Paryžius, Prancūzija		
Dalyvavau EUDONORGAN projekte (Mokytojų mokymai). Rugsėjo 18-22, 2017, Barselona, Ispanija		
Vykdau pradinio gaivinimo mokymus visuomenei su asociacija „Pozityvios idėjos“		
Draugijos:		
Lietuvos anesteziologų-reanimatologų draugijos narys		
Europos intensyviosios terapijos draugijos narys		
Svarbiausios publikacijos:		
<p>Šarūnas Judickas, Dalia Gineitytė, Greta Kezytė, Ernestas Gaižauskas, Mindaugas Šerpytis, Jūratė Šipylaitė. Is Trendelenburg position the only way to better visualise internal jugular veins? Acta medica Lituanica. 2018. Vol. 25. No. 3. P. 125–131</p> <p>Robertas Badaras, Tomas Jovaisa, Sarunas Judickas, Juozas Ivaskevicius. Changes in Potassium Concentration During Opioid Antagonist Induction. J Addict Med. 2016 Jul-Aug;10(4):244-7.</p>		
Mokomoji knygelė:		
Saulius Vosylius, Asta Kubilienė, Šarūnas Judickas. Organų donorystė (Organ Donation). 2015, Vilnius		

DISERTACIJOS TEMA PASKELBTI STRAIPSNIAI IR KONFERENCIJŲ PRANEŠIMAI

Disertacijos tema paskelbti straipsniai

1. Judickas Š., Stasiūnaitis R., Žučenka A., Žvirblis T., Šerpytis M., Šipylaitė J. Outcomes and Risk Factors of Critically Ill Patients with Hematological Malignancy. Prospective Single-Centre Observational Study. *Medicina* 2021; 57: 1317. [https:// doi.org/10.3390/medicina57121317](https://doi.org/10.3390/medicina57121317)

2. Judickas Š., Stasiūnaitis R., Žučenka A., Žvirblis T., Šerpytis M., Šipylaitė J. Survival of critically ill older patients with haematological malignancies. *International Journal of Gerontology* 2022 (16): 128-132. [https://doi.org/10.6890/IJGE.202204_16\(2\).0010](https://doi.org/10.6890/IJGE.202204_16(2).0010)

Disertacijos tema pristatyti pranešimai tarptautinėse konferencijose

S. Judickas, R. Pelanis, J. Sipylaite „High dose vitamin C therapy for oncohaemathological patients with septic shock“, Europos intensyviosios terapijos 33-iasis kasmetinis kongresas (33rd Annual Congress ESICM Lives 2020)

S. Judickas, R. Pelanis, J. Sipylaite „Acute kidney injury in critically ill oncohaematological patients: single centre experience“, Europos intensyviosios terapijos 33-iasis kasmetinis kongresas (33rd Annual Congress ESICM Lives 2020)

Š. Judickas, R. Stasiūnaitis, A. Žučenka, T. Žvirblis, M. Šerpytis, J. Šipylaitė. „Survival of patients with acute myeloid leukaemia admitted to intensive care unit: single centre experience“, Europos intensyviosios terapijos 34-asis kasmetinis kongresas (34rd Annual Congress ESICM Lives 2021)

PADĖKOS

Esu labai dėkingas disertacijos vadovei prof. Jūratei Šipylaitei už kelias į šią disertacijos temą, mokslines idėjas, vertingus patarimus, pastabas, diskusijas, visokiariopą pagalbą, palaikymą ir neišsenkančią kantrybę rengiant šią disertaciją.

Nuoširdžiai dėkoju doc. Mindaugui Šerpyčiui už sudominimą mokslu, padrašinimą bei palaikymą šioje srityje.

Jaučiu didžiausią dėkingumą visiems tiriamiesiems ir jų šeimos nariams. Ačiū, kad pasitikite. Ačiū, kad Jūsų dėka mokslas yra įmanomas, kad kartu galime rasti svarbius atsakymus ir dirbti siekdami bendro tikslo.

Širdingai dėkoju visiems VULSK III RITS gydytojams, slaugytojoms ir slaugytojų padėjėjoms. Ačiū už Jūsų šiltas akis, supratingumą, pagalbą, bet kuriuo paros metu, domėjimąsi darbo eiga, rezultatais.

Labai ačiū nuostabiems VULSK Hematologijos, onkologijos ir transfuziologijos centro darbuotojams. Džiaugiuosi, kad esame komanda, kuri žiūri ta pačia kryptimi ir visada randa sprendimą. Ypatingai dėkoju nenuilstančiam gydytojui ir doktorantui Andriui Žučenkai už atsakymus į klausimus apie hematologiją, komentarus, klasifikacijas, pagalbą ir palaikymą.

Mano nuoširdi padėka Taduvi Žvirbliui už reikšmingą pagalbą statistikoje, įveiktas logistines regresijas, ilgas diskusijas ir šimtus kitų atsakytų klausimų.

Labai dėkoju Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Medicinos programos studentui Raimundui Stasiūnaičiui už valandas paskirtas šiam darbui.

Labai ačiū Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Anesteziologijos ir reanimatologijos klinikos darbuotojams už palaikymą, išklausymą, pastabas, pasiūlymus ir mintis. Ypatingai esu dėkingas doc. Andriui Klimašauskui už vienas iš pirmųjų pastabų, kuriuos buvo be galo svarbios bei Birutei Kanevičienei už šilumą ir padrašinimą.

Mano ypatinga padėka šios disertacijos recenzentams: prof. Sauliui Ročkai, doc. Jūratei Dementavičienei ir doc. Arūnui Želviui. Labai ačiū už Jūsų skirtą brangų laiką, pastabas, pasiūlymus, klausimus, diskusijas, kurias ženkliai prisidėjo prie galutinės šio darbo versijos.

Galiausiai šio darbo nebūtų be mano tėvų. Ačiū, kad esu. Jis taip pat nebūtų įmanomas be didžiulės pagalbos, paramos ir nuolatinio įkvėpimo, kurį gavau iš savo šeimos - žmonos Birutės ir dukros Elzės. Esu dėkingas už Jūsų meilę ir kantrybę. Ačiū už laiko paskolą, kurią tikiuosi gražinti.

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
bookshop.vu.lt, journals.vu.lt
Tiražas 30 egz.