

Indications de réanimation en oncologie thoracique

Cours du GOLF 2015

Anne-Claire TOFFART
CHU de Grenoble

Conflits d'intérêt en lien avec le sujet

- Aucun

Prise en charge d'un patient porteur d'un CBP avec une défaillance d'organe

- En réanimation
 - Sans aucune limite
 - Réanimation d'attente
 - Avec limites
- Maximaliste dans le service
- Soins de confort exclusifs

Quelques définitions

- **Limitation des traitements**

- *non-optimisation* d'un ou de plusieurs traitements
- *prévision d'une non-optimisation ou d'une non-instauration* d'un ou de plusieurs traitement(s) en cas de nouvelle défaillance d'organe

50% des patients vivants à l'issue du séjour en réanimation

- **Arrêt des traitements**

- *interruption* d'un ou de plusieurs traitements

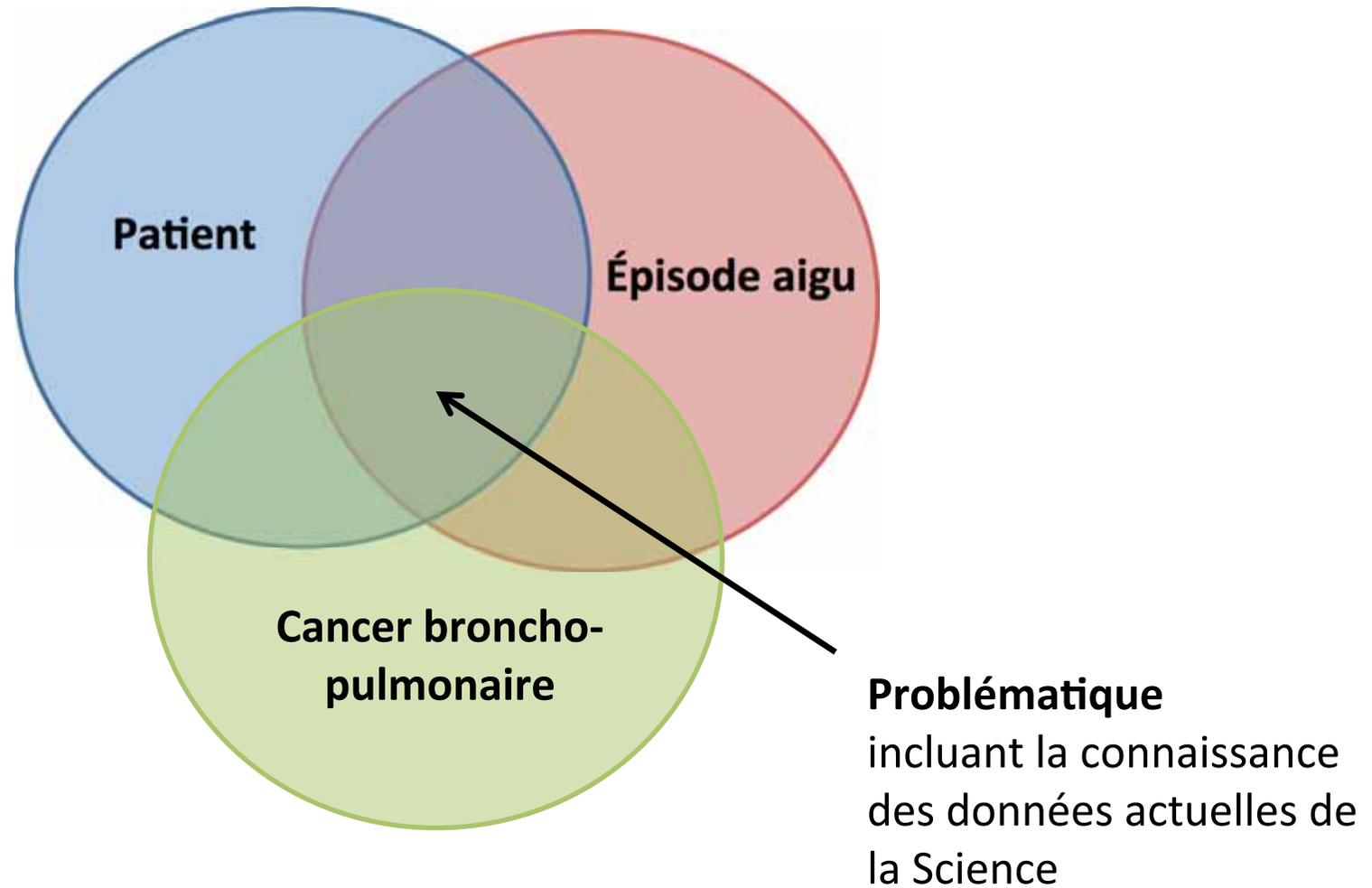
- **La décision de limitation ou d'arrêt des traitements**

- \neq arrêt des soins ou abandon de soins
- réorientation de la stratégie de soins vers une stratégie palliative

Principes de la réflexion

- Devoir de refuser l'obstination déraisonnable
- Respect des 4 principes fondamentaux
 - Bienfaisance
 - Non-malfaisance
 - Autonomie
 - Justice distributive
 - ne pas abuser d'une ressource rare (personnel, budget) alors qu'elle n'aboutirait qu'à prolonger l'agonie d'un patient

Principes de la réflexion



Amélioration de la survie à court terme des CBP admis en réanimation

	Année	Patients (n)	Ventilation mécanique (%)	Mortalité en réanimation (%)	Mortalité hôpital (%)	Mortalité à long terme
Ewer	1986	46	100	85	91	98%
Boussat	2000	57	91	67	75	.
Lin	2003	81	100	73	85	.
Reichner	2006	47	49	43	60	.
Soares	2007	143	70	44	59	6 mois:~100%
Adam	2008	139	49	22	40	.
Roques	2009	105	41	43	54	6 mois: 73%
Toffart	2011	103	40	31	48	3 mois: 63%
Slatore	2012	49373	21	.	24	6 mois: 74%
Soares	2014	449	53	28	39	6 mois: 55%

D'après Soubani, *J Thorac Oncol* 2012

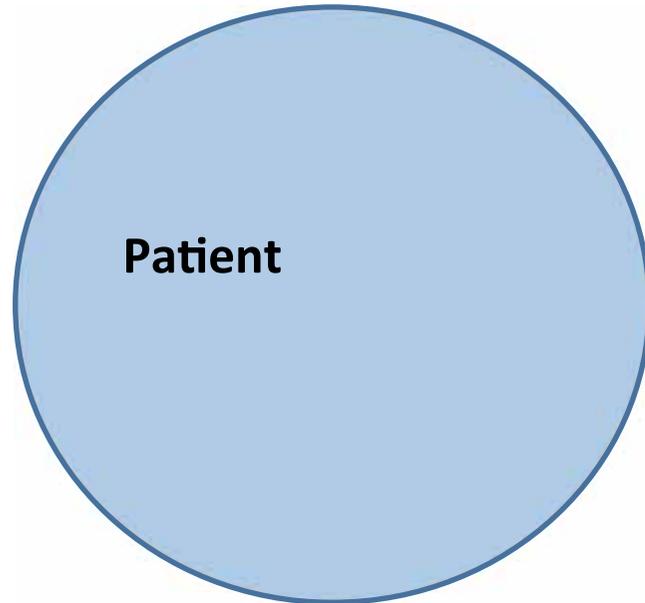
3 axes de discussion

I. Facteurs pronostiques

II. Prise de décision

III. Intérêt d'une réanimation au-delà de la réanimation

I. Facteurs pronostiques



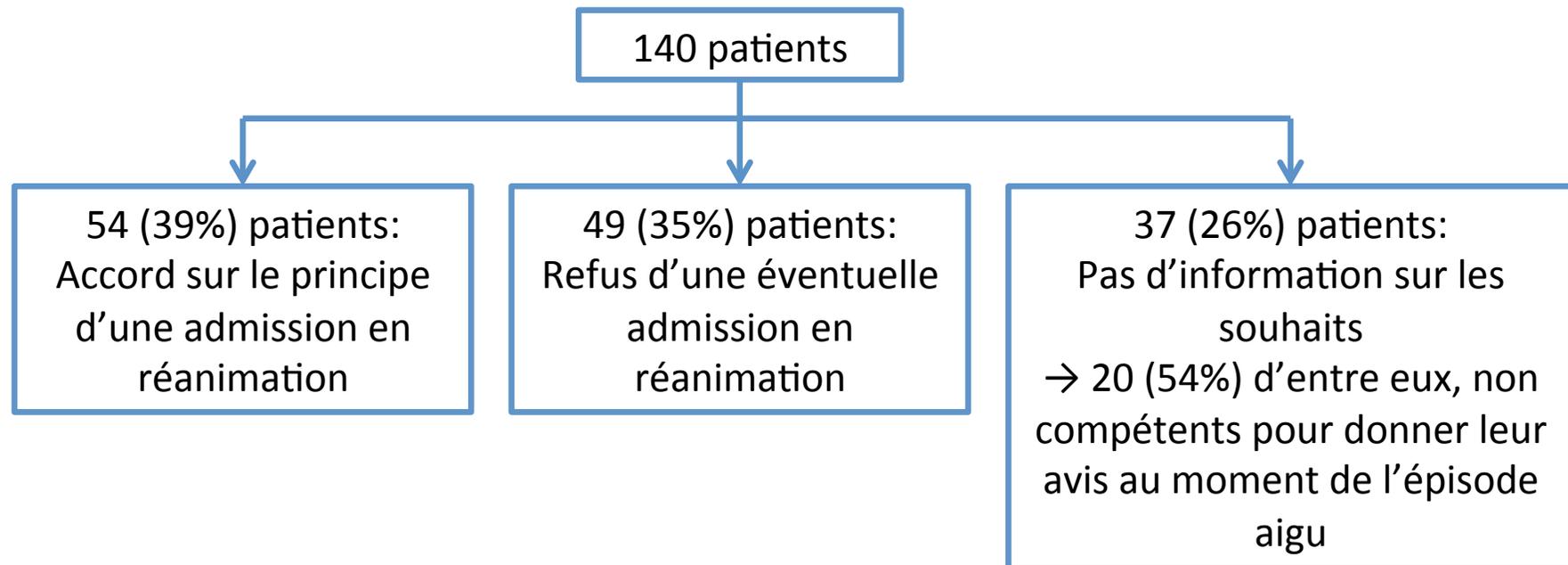
Caractéristiques du patient

- Facteurs de mauvais pronostic:
 - Performance status 3-4
 - Dénutrition: amaigrissement >10%
- Impact des comorbidités non retrouvé
 - Dans une seule étude, BPCO de mauvais pronostic
- Importance de connaître les souhaits du patient

Toffart, *Chest* 2011 / Roques, *Intensive Care Med* 2009 / Toffart, *Eur Respir J* 2015

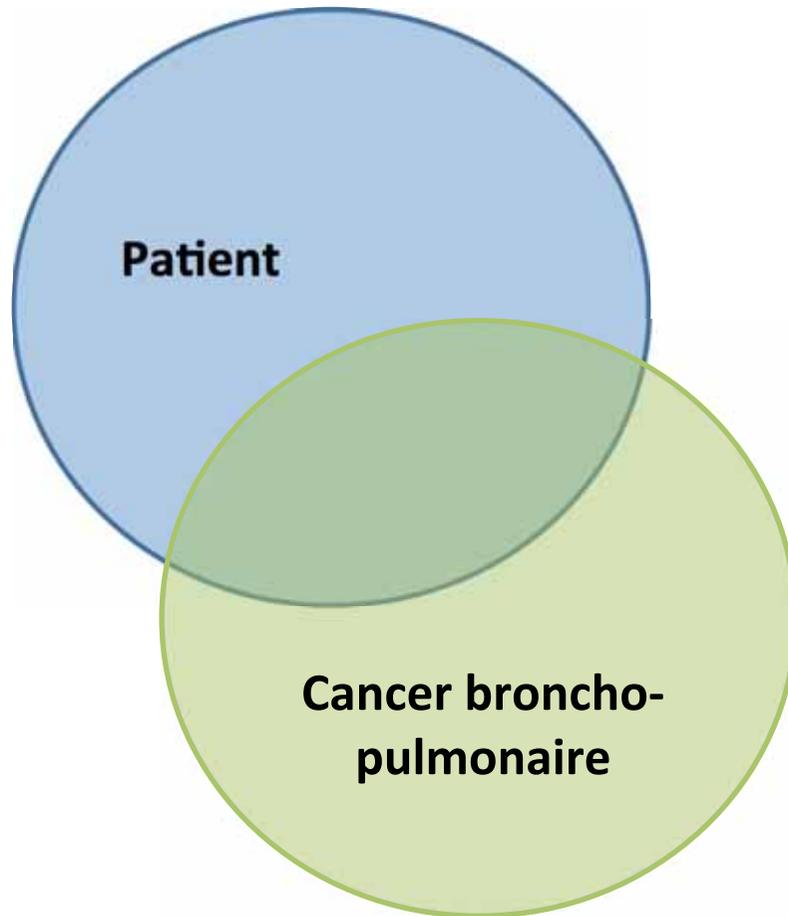
Soares, *Chest* 2009

Volonté du patient et/ou de ses proches



CBPDO, modèle de Cox	Hazard ratio (IC95%)	P value
Refus d'admission en réanimation du patient et/ ou de ses proches		
Non	1.00	
Oui	1.67 (1.14-2.44)	$8 \cdot 10^{-3}$

I. Facteurs pronostiques



- Stade TNM
- Mutation oncogénique activatrice
- Projet thérapeutique
 - Pré-thérapeutique
 - Post-opératoire
 - Selon la réponse au traitement

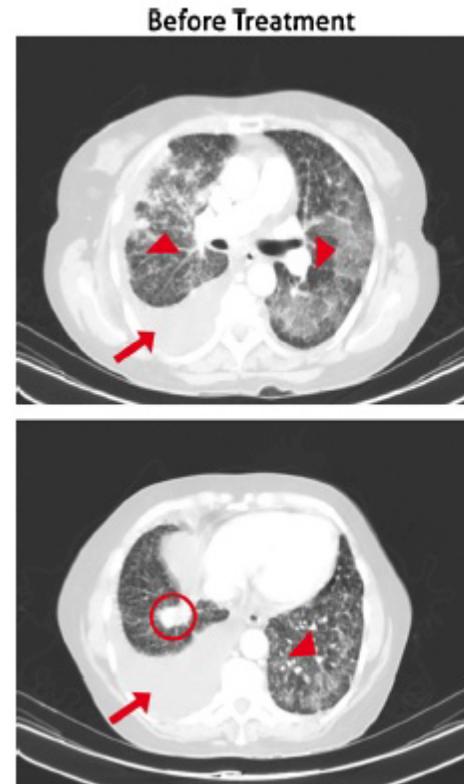
Stade TNM

- Statut métastatique
 - De mauvais pronostic
 - Mais en analyse univariée
 - N'est donc pas discriminant

Soares. Crit Care Med. 2010 / Toffart. Chest. 2011 / Bonomi. Lung Cancer. 2012/ Soares Ann Oncol 2014 / Soares. Chest. 2007 / Christodoulou. Anticancer Res. 2007 / Lilenbaum. J Thorac Oncol. 2008 / Toffart, Eur Respir J 2015

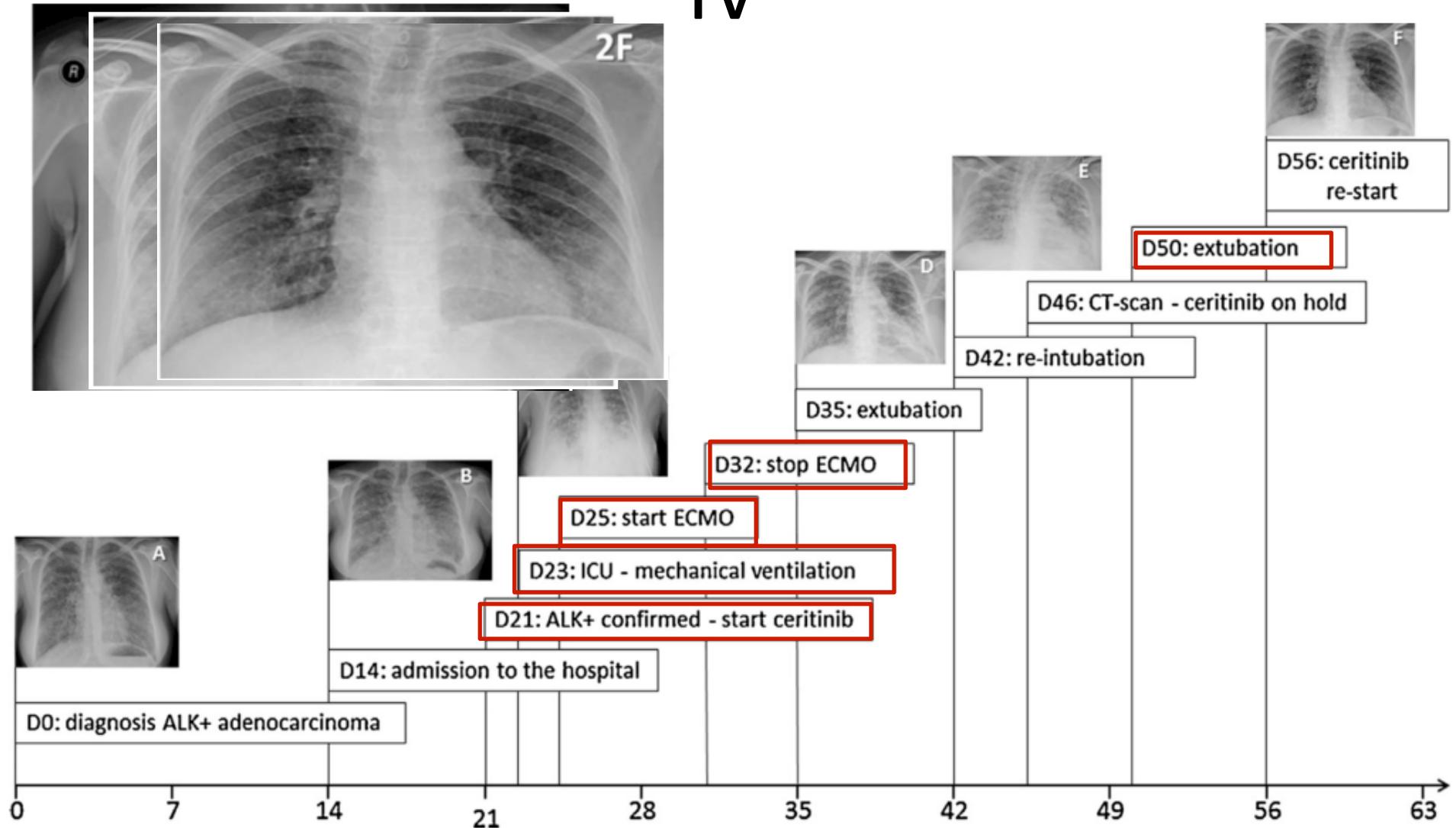
- Importance du statut mutationnel chez les patients métastatiques

- F 60 ans, tabac<10pa
- AEG depuis 2 mois, scanner
- Détresse respiratoire
- Réanimation: VM
- J3: BTB adénocarcinome
- Erlotinib empirique par SNG
- J8: devant amélioration, extubation
- J13: mutation E19 EGFR
- M6: PS à 0



JF 36 ans, adénocarcinome stade

IV



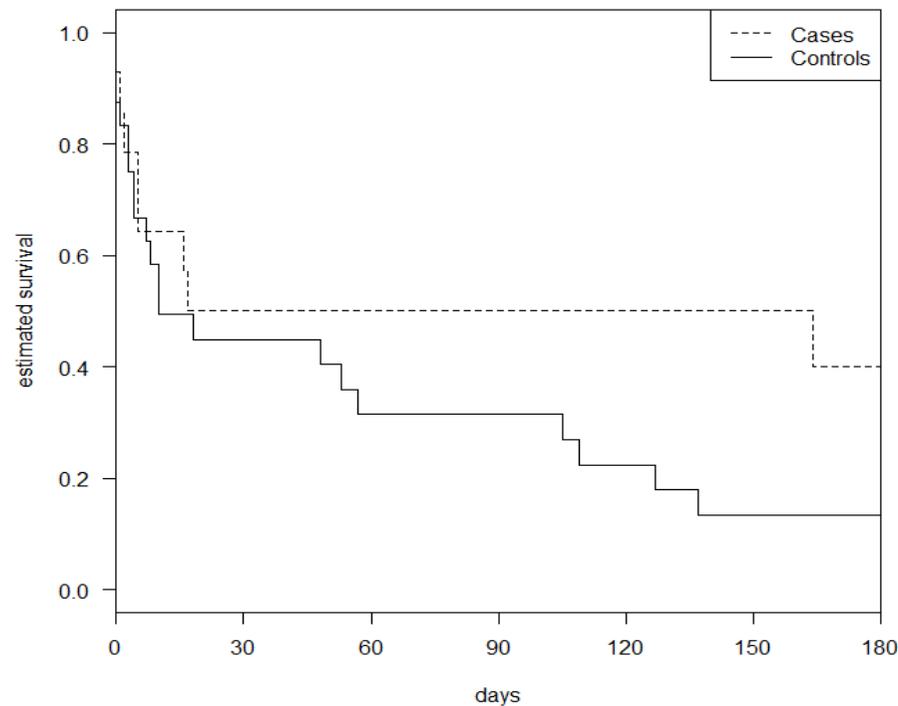
Série française

- 14 patients, dans 8 services de réanimation
- Porteurs d'une anomalie moléculaire éligible à une thérapie ciblée
- Anomalies moléculaires:
 - 8 réarrangements EML4-ALK
 - 5 mutations de l'EGFR
 - 1 réarrangement de ROS1
- 13 stade IV multi-métastatique, 1 stade IIIB

Sexe, Age	ECOG-PS	Motif d'admission	SAPSII	VM	Amines
F 19	3	IRA: Obstruction tumorale, Fistule TE	69	Invasive	Non
F 59	1	IRA: Pneumonie	61	Invasive	Oui
M 72	3	IRA: Obstruction tumorale	47	Non invasive	Non
M 86	2	IRA: OAP	56	Invasive	Non
M 60	2	IRA: Pneumonie	48	Invasive	Oui
F 61	1	IRA après fibroscopie: Obstruction tumorale	94	Invasive	Oui
M 55	3	Tamponnade	22	Non	Non
M 65	3	IRA: Lymphangite carcinomateuse	77	Invasive	Oui
F 35	2	IRA: Pneumonie	35	Invasive	Oui
F 67	3	IRA: Embolie pulmonaire	56	Invasive	Oui
M 58	2	IRA: Lymphangite carcinomateuse Péricardite	27	Non invasive	Non
M 73	2	IRA: Pleurésie	110	Invasive	Oui
F 44	3	Tamponnade	35	Non invasive	Non
M 59	3	Sepsis sévère	50	Non invasive	Non

Étude cas-témoin

- Survie estimée (Kaplan Meier), à partir du jour d'admission en réanimation



- Modèle de Cox marginal sur la survie au-delà de J30:
Cas: HR=0.12 (0.03-0.47), $P=2.10^{-3}$

CBNPC avec une altération moléculaire ciblable

- Si vivants à la sortie de la réanimation, vivants à 6 mois
- Patients avec présentation initiale grave: tous les facteurs de mauvais pronostic
- Faisabilité de la thérapie ciblée en réanimation avec une efficacité possible dès 7 à 10 jours
- Proportion importante de patients ALK+: atteinte des séreuses, pathologie souvent agressive d'emblée

Projet thérapeutique: en pré-thérapeutique

- Pour 20% des CBP admis en réanimation, diagnostic fait en réanimation (Toffart, *Chest* 2011)
- Sur 100 patients dont diagnostic dans le mois précédent l'admission en réanimation (Barth, *SRLF* 2015):
 - 70% métastatiques
 - 2/3 décédés à 3 mois
- Admission déraisonnable:
 - PS 3-4, fumeurs
- Chimiothérapie en réanimation, faisable

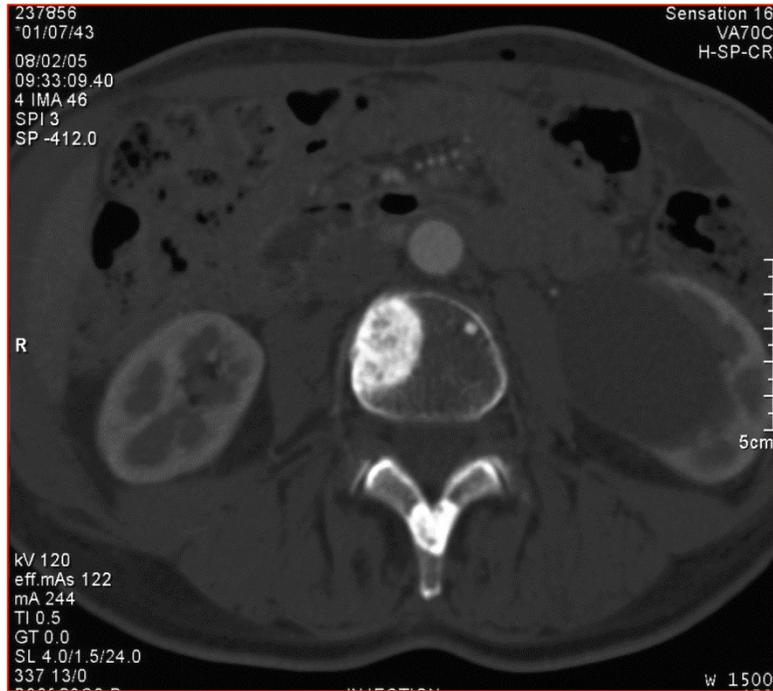
Projet thérapeutique: post-opératoire

- Post-opératoire immédiat
 - Meilleure survie
 - Recommandations
 - Cas favorables: unité de chirurgie dédiée ou unité de haute dépendance
 - En réanimation si chirurgie complexe, risque de complications post-opératoires modéré à élevé, complication aiguë
- Défaillance d'organes dans les jours suivants la chirurgie
 - Pas encore abordé dans la littérature

Projet thérapeutique: selon réponse au traitement anti-tumoral

- Rémission complète: admission selon mêmes critères qu'en l'absence de cancer
- Progression tumorale: facteur de mauvais pronostic
- Mais comment définir la progression tumorale avec les nouveaux traitements?

Progression sous ITK de l'EGFR?

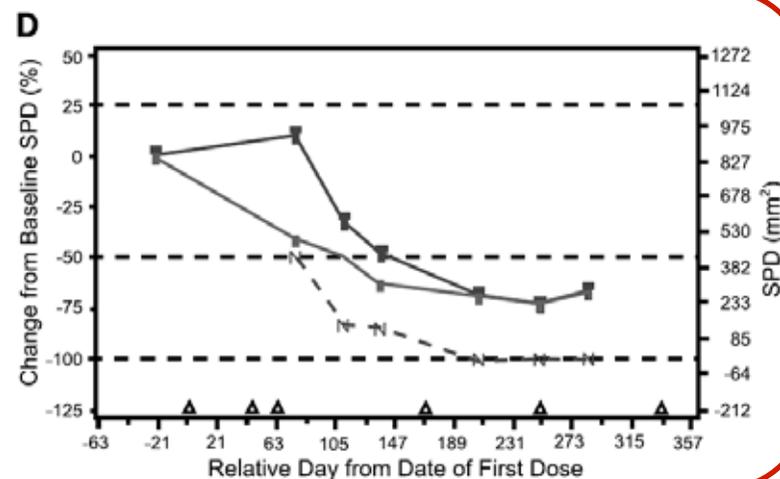
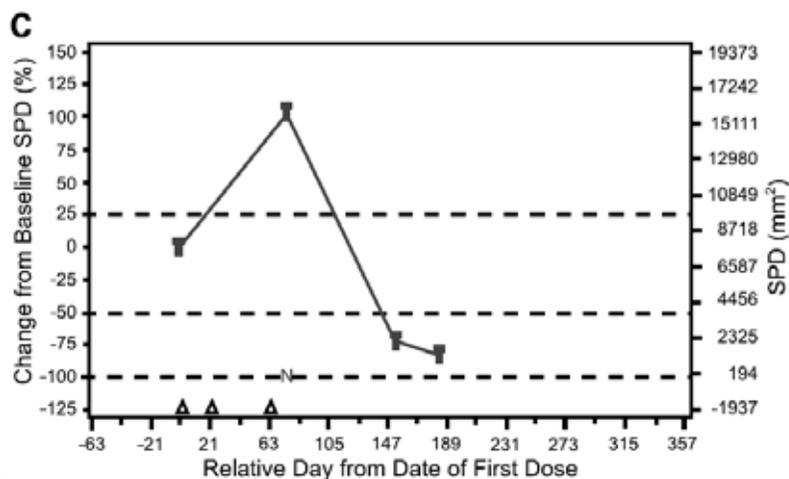
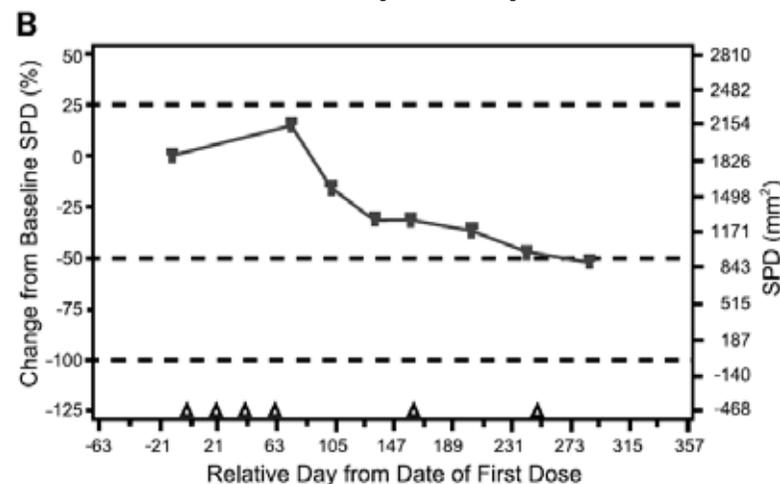
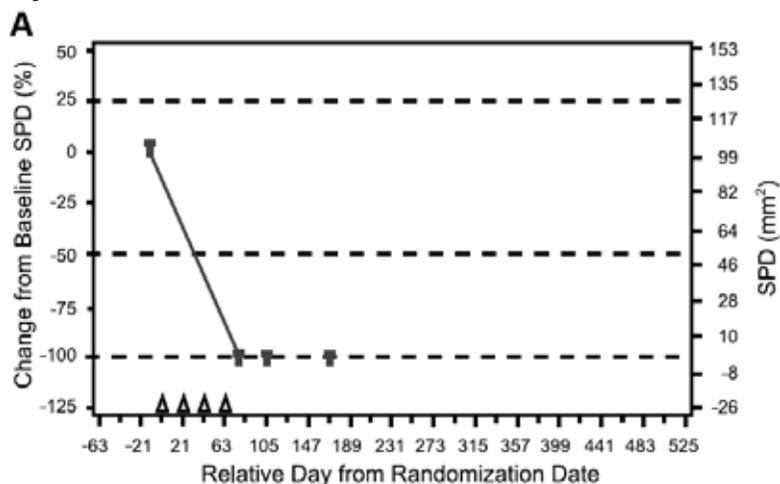


Modèle de Cox, analyse multivariée

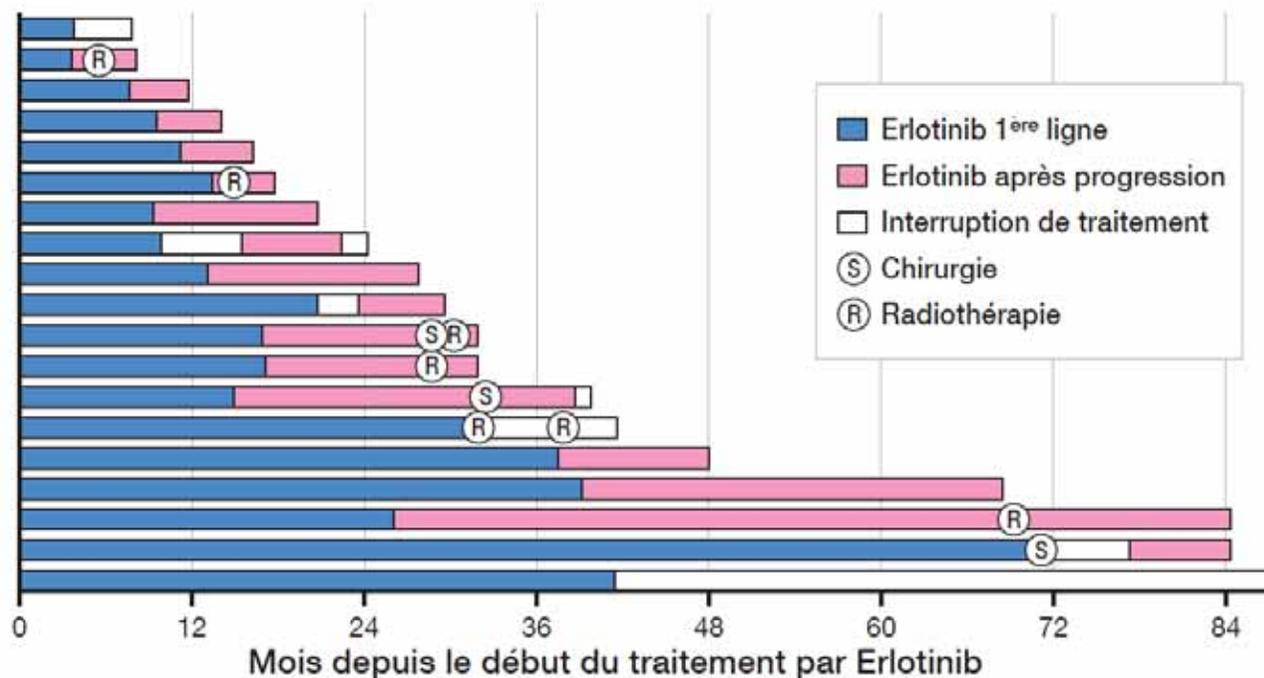
Parameter	HRs (95% CI; <i>p</i> Values)
Never or former smoker	0.13 (0.02–0.71; 0.01)
Adenocarcinoma histology	1.5 (0.32–6.8; 0.6)
Female	0.47 (0.2–1.2; 0.12)
Osteoblastic reaction increased	0.29 (0.09–0.89; 0.03)
Stable osteoblastic reaction	0.13 (0.03–0.47; 0.002)

Critères de réponse aux immunothérapies

- 4 types de réponse observés chez des patients porteurs d'un mélanome avancé traités par ipilimumab



Progression sous thérapies ciblées



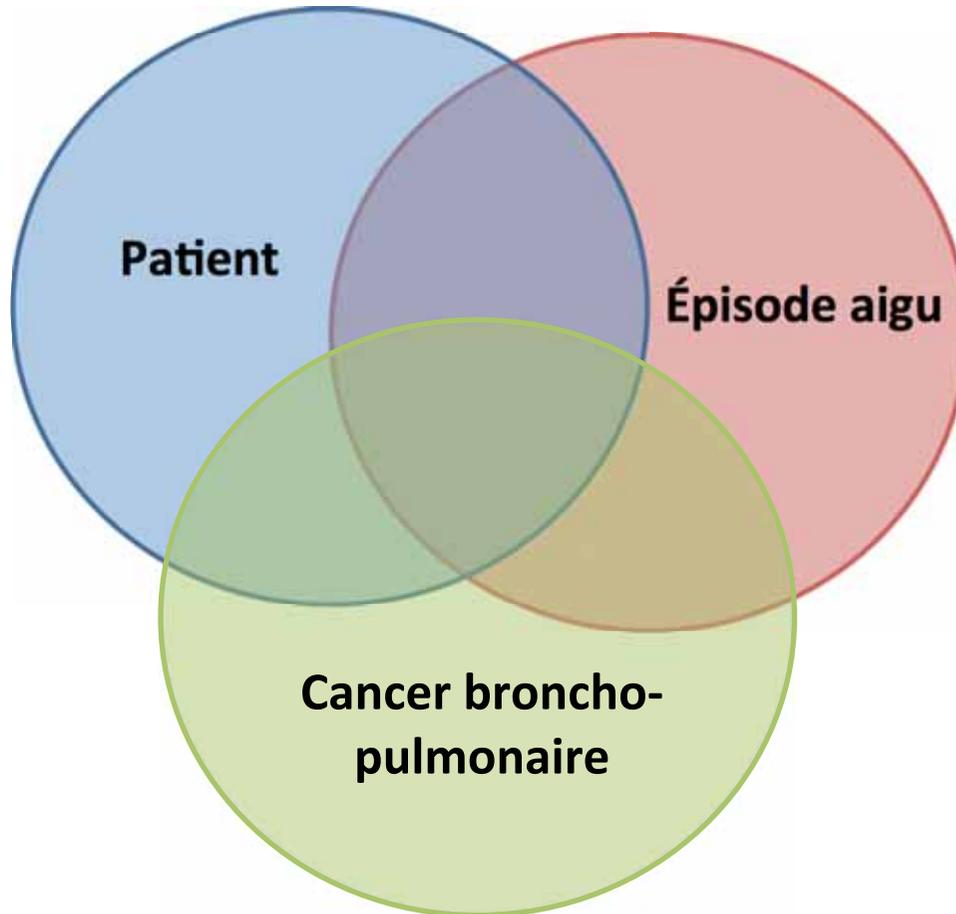
- Étude de 42 patients en progression sous Erlotinib
 - 45% des patients : instauration nouveau TTT retardée de > 3 mois
 - 21% des patients : instauration nouveau TTT retardée de > 12 mois

Oxnard, ASCO 2012, abst #7547

- Étude de 192 patients en progression sous Crizotinib
 - 62% des patients: poursuite crizotinib après progression

Ou, Ann Oncol 2014

I. Facteurs pronostiques



- Motif d'admission
- Gravité de l'épisode aigu
- Suppléances d'organe
- Évolution des défaillances d'organes

Pathologie aiguë: motif d'admission

CBPDO, modèle de Cox (Toffart, <i>ERJ</i> 2015)	Hazard ratio (IC95%)	P value
Défaillance d'organe		
Neurologique	1.67 (1.12-2.48)	0.01
Respiratoire	2.35 (1.60-3.46)	<10 ⁻⁴

LUCCA, modèle de fragilité avec censure à 6 mois (Soares, <i>Ann Oncol</i> 2014)	Hazard ratio (IC95%)	P value
Admission en réanimation pour complications du cancer		
Obstruction tumorale des voies aériennes	1.541 (1.150 – 2.066)	0.004
Thrombose veineuse	1.873 (1.244 – 2.822)	0.003

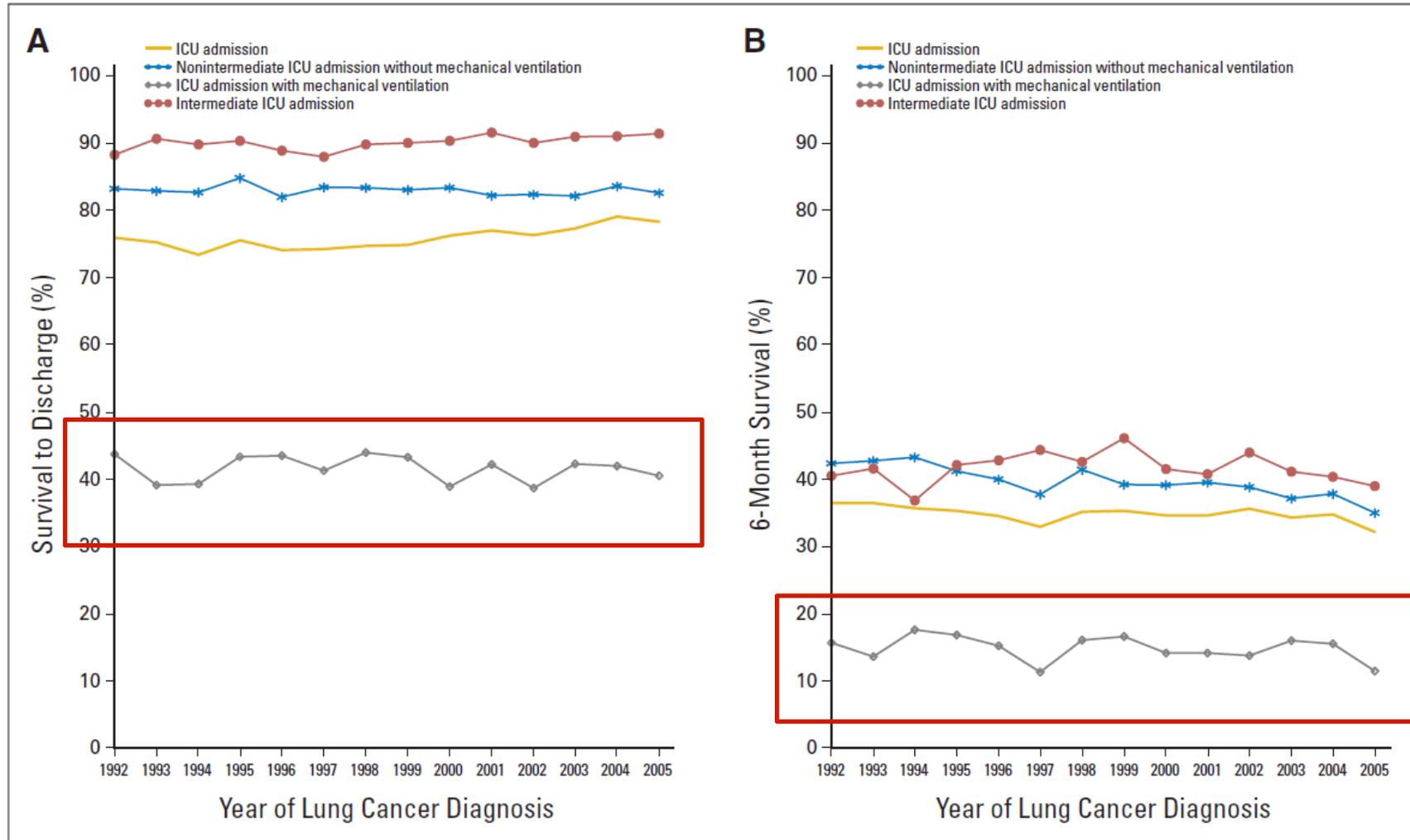
Pathologie aiguë: sévérité de l'épisode aigu

- Score de gravité ou nombre de défaillance d'organe élevé associés à une moins bonne survie

Toffart. Chest. 2011 / Adam. Eur Respir J. 2008 / Andrejac. BMC Cancer. 2011 / Roques. Intensive Care Med. 2009 / Thiéry. J Clin Oncol. 2005 / Azoulay. Crit Care Med. 2005 / Soares. Ann Oncol 2014/ Toffart, Eur Respir J 2015

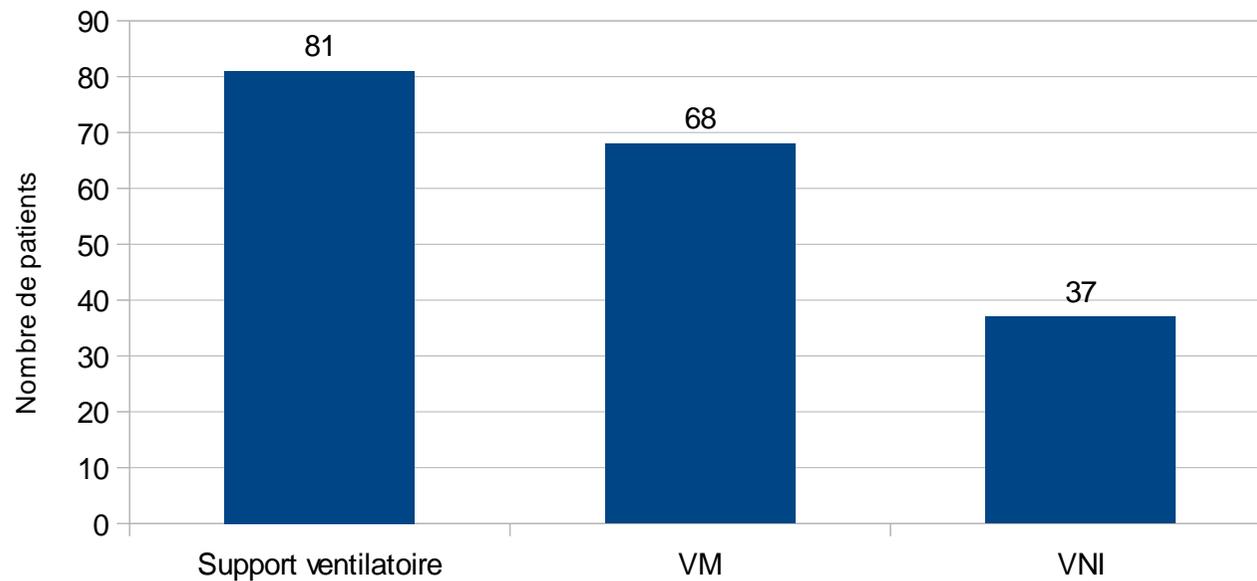
- Mais avant admission en réanimation
 - Scores de réanimation non disponibles
 - Raisonner sur le nombre des défaillances d'organes

Pathologie aiguë: Ventilation mécanique



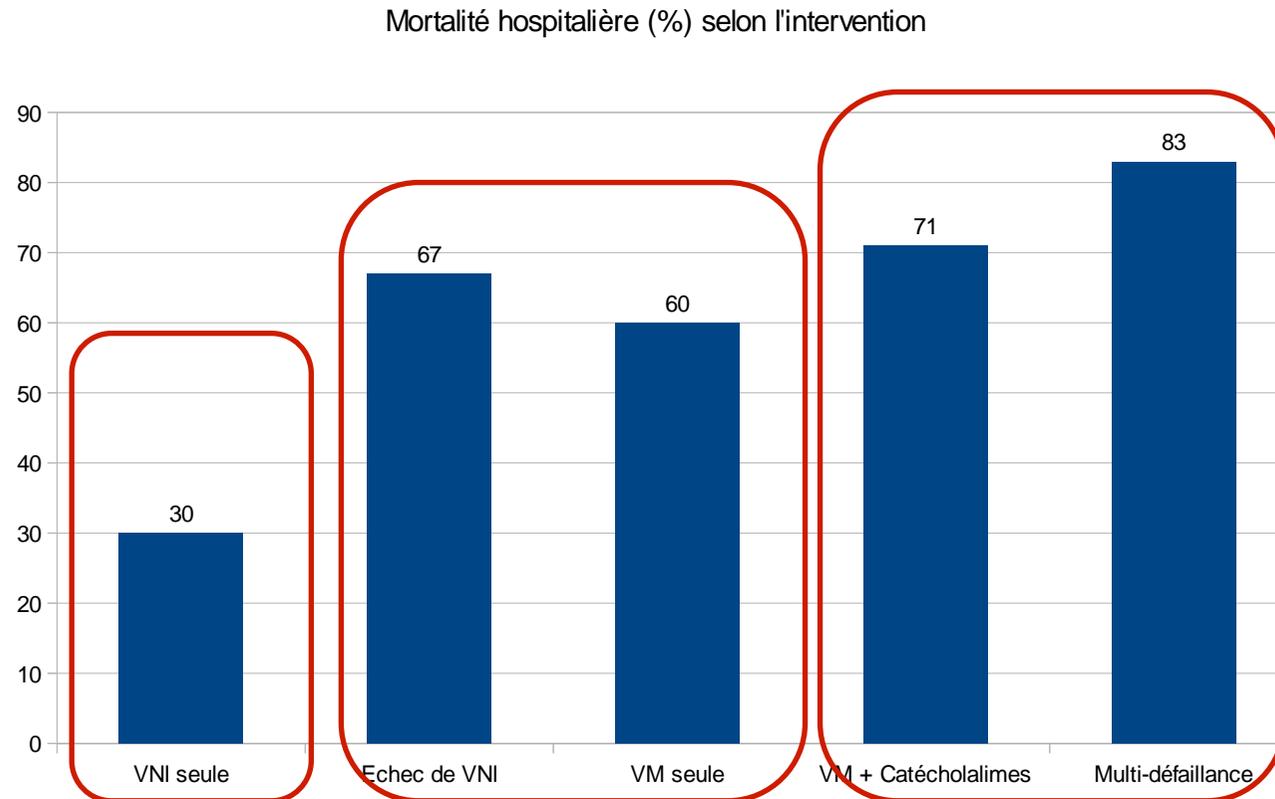
Place de la VNI

- 100 patients en réanimation avec CBP inaugural



Place de la VNI

- 100 patients en réanimation avec CBP inaugural

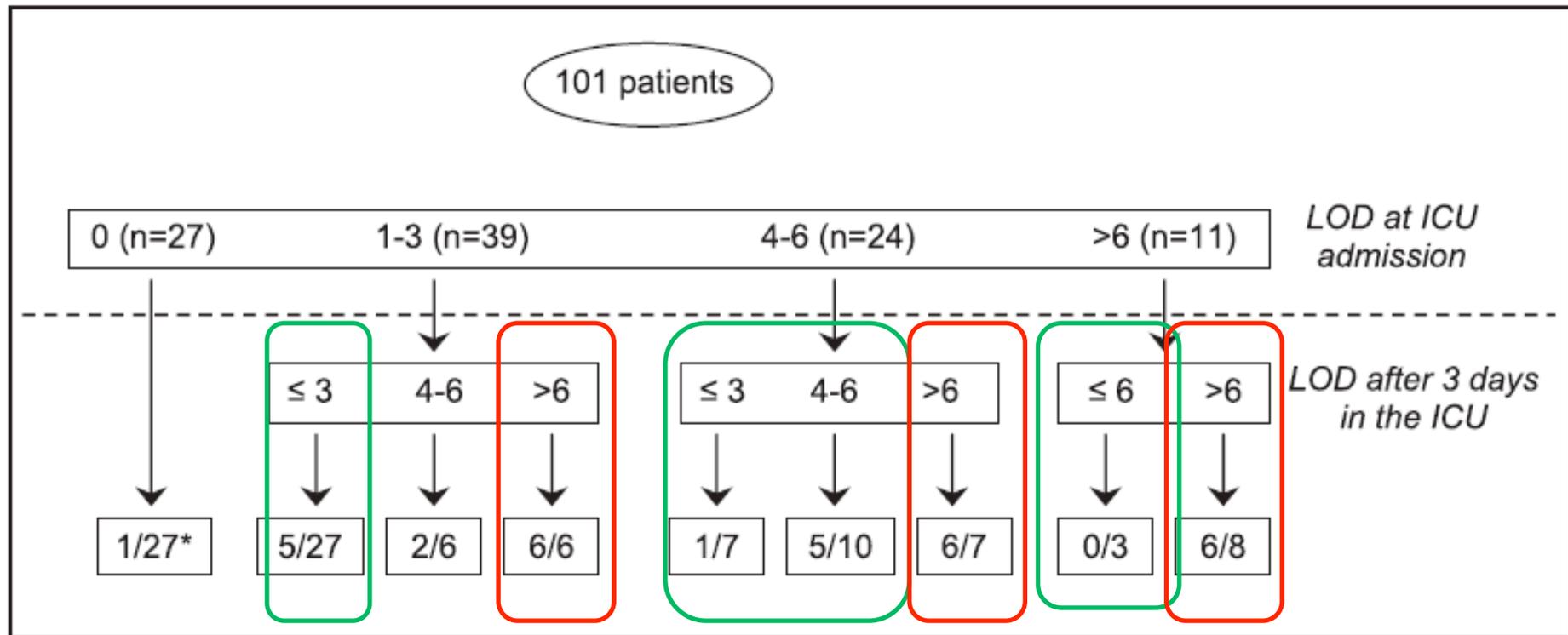


Intérêt des soins continus

- Recours à la VNI
- Recours aux amines
- Non associés au pronostic en analyse multivariée

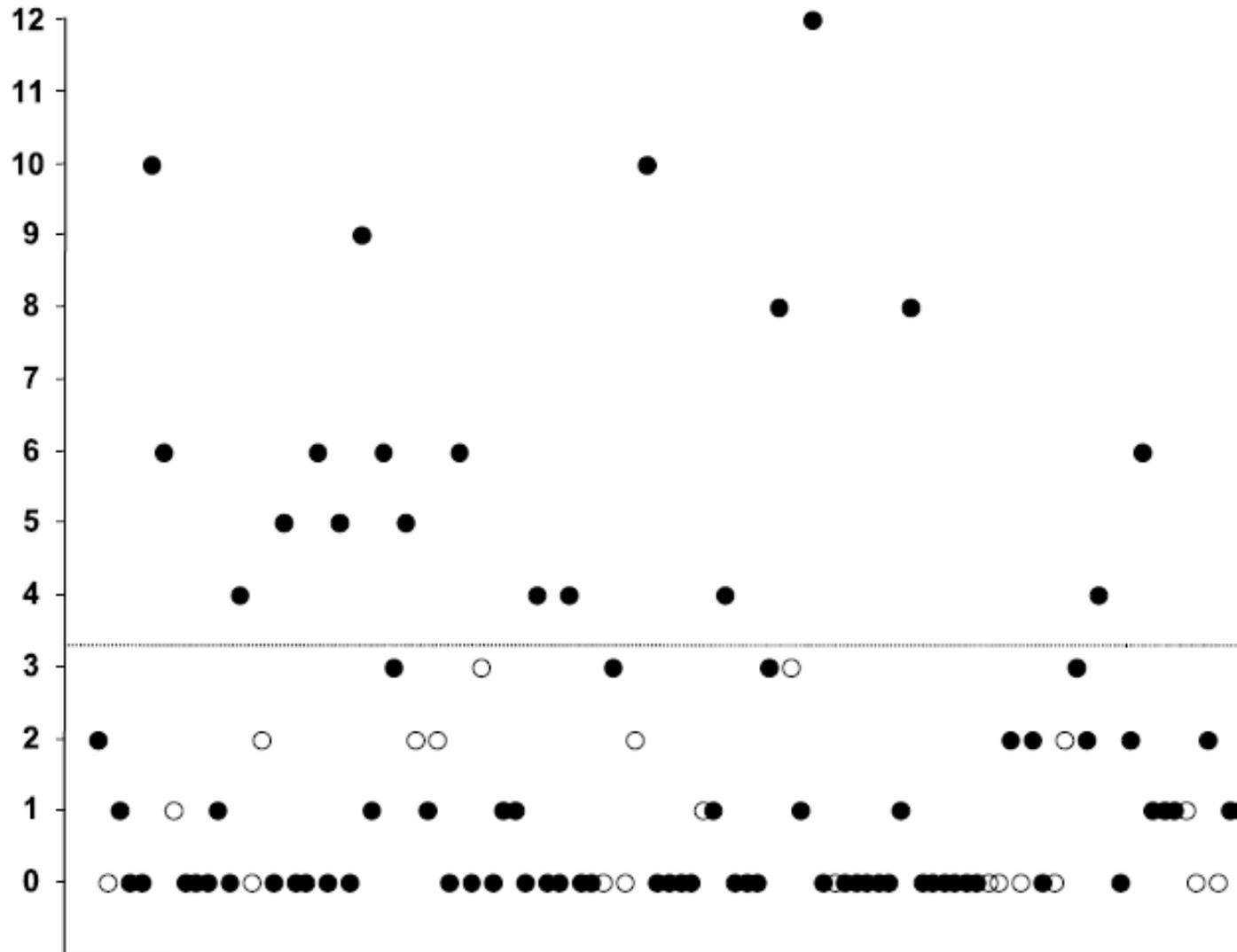
- Échec VNI
- Nécessité VM d'emblée
- Nécessité VM + amines
- Défaillance multi-viscérale
- Facteurs de très mauvais pronostic

Pathologie aiguë: évolution des défaillances d'organes



*nombre de patients décédés /nombre total de patients

Instauration ventilation mécanique > J3



Time (days) from ICU admission to Conventional Mechanical Ventilation

II. Prise de décision

- Réflexion anticipée
- Discussion pluridisciplinaire
- Différentes politiques d'admission

Discussion anticipée sur les conditions de fin de vie

- Étude prospective sur 1231 patients porteurs d'un CBP ou CCR métastatique

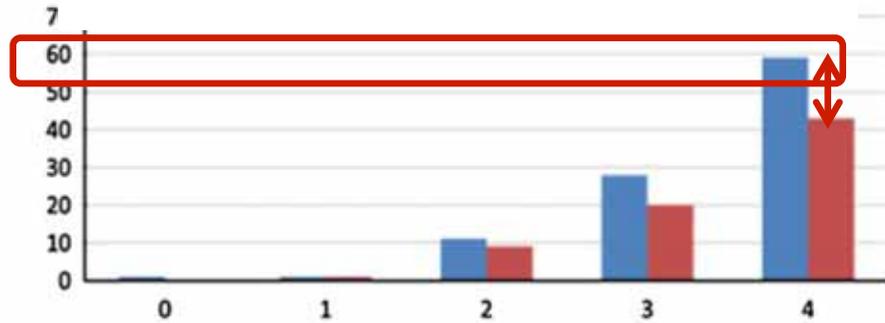
Care	No.	%
Aggressive EOL care		
Chemotherapy in last 14 days of life	197	16
Acute care in last 30 days of life	496	40
ICU care in last 30 days of life	71	6
Aggressive care		
None	649	53
Any	582	47
Hospice care		
None	513	42
Any*	718	58
Within 3 days of death	59	8
Within 7 days of death	107	15

Discussion anticipée sur les conditions de fin de vie

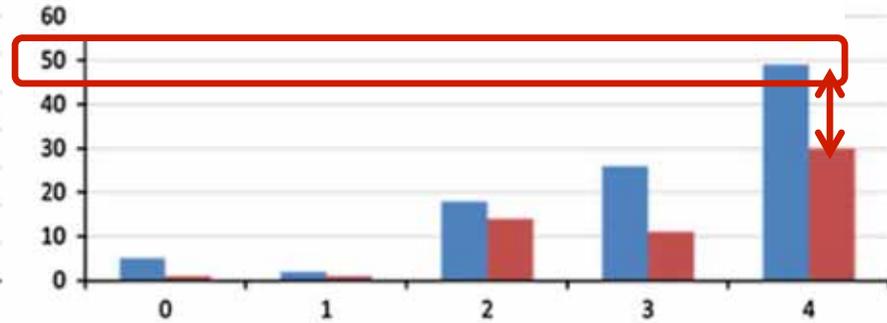
Characteristic	ICU Care in Last 30 Days of Life†		
	OR	95% CI	P
EOL discussion			
No discussion	Reference		
MR only	2.02	0.78 to 5.23	.15
Patient/surrogate reported (survey only or MR plus survey)	0.77	0.33 to 1.80	.55
Days between first EOL discussion and death			.16
≤ 30	Reference		
31-60	0.65	0.31 to 1.35	
61-90	0.69	0.28 to 1.69	
> 90	0.37	0.14 to 0.95	
Medical oncologist present at first discussion	0.44	0.22 to 0.85	.01
Inpatient at first discussion	2.77	1.56 to 4.91	< .001

Décision médicale: consensus?

Indication de ventilation non invasive



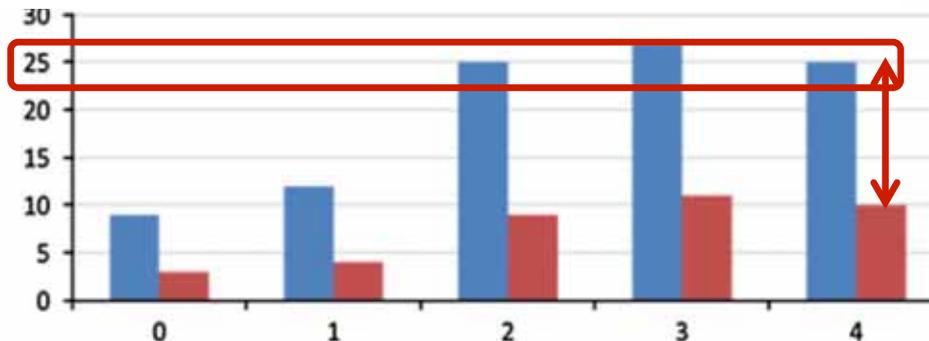
Indication de ventilation invasive



■ Nb de patients pour lesquels 0, 1, 2, 3 ou 4 médecins sont d'accord

■ Souhaits des patients

Indication d'épuration extra-rénale après VI



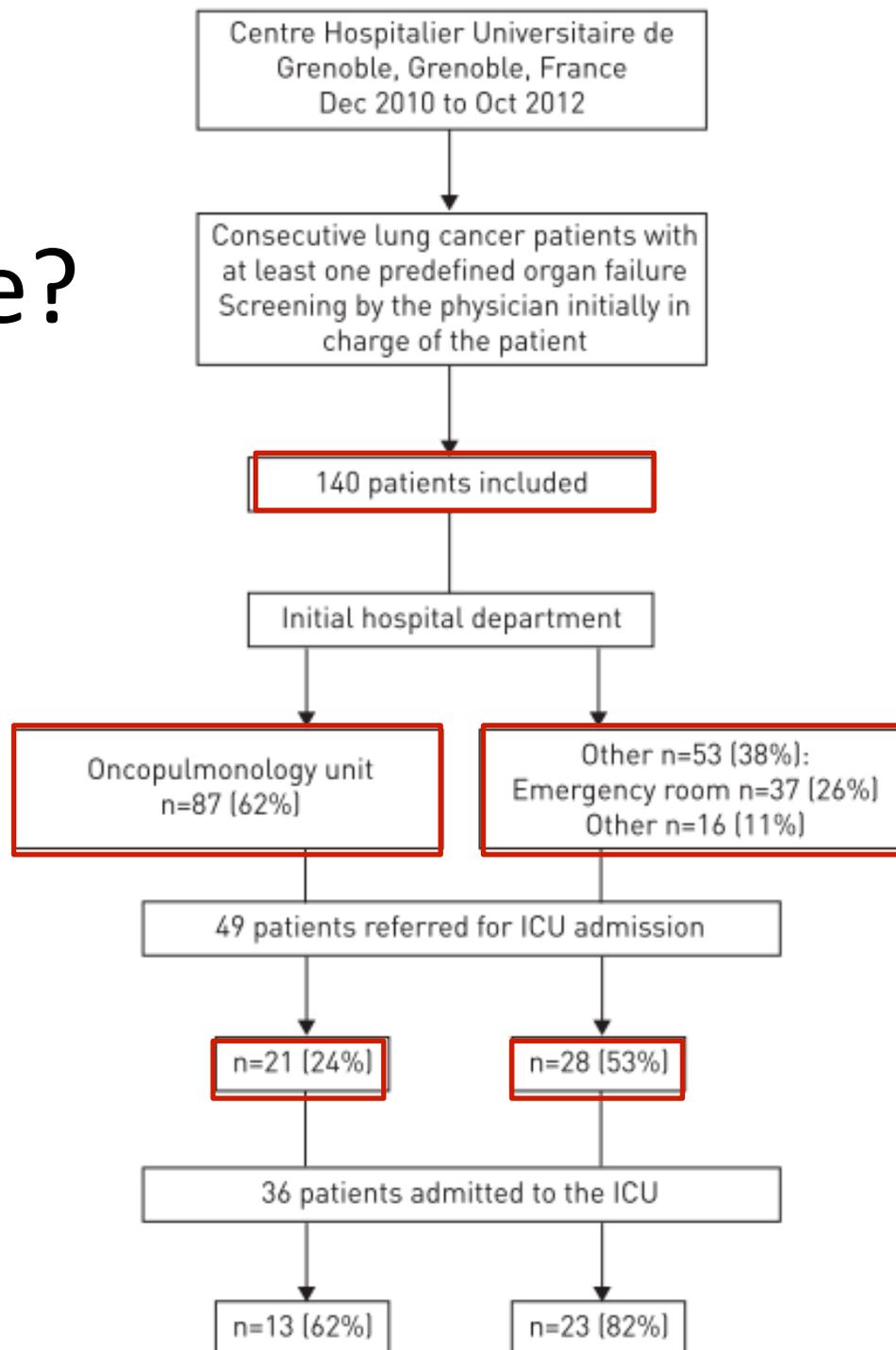
Satisfaction des patients

Variables	Intervention group (n=133)	Control group (n=139)	P value
Overall level of satisfaction with hospital stay:			
Very satisfied	125 (93)	91 (65)	<0.001
Satisfied	6 (5)	40 (29)	
Not satisfied	2 (2)	8 (6)	
Satisfaction with information provided in hospital:			
Very satisfied	115 (86)	58 (42)	<0.001
Satisfied	14 (10)	56 (40)	
Not satisfied	4 (4)	25 (18)	
Satisfaction with being listened to in hospital:			
Very satisfied	127 (94)	72 (52)	<0.001
Satisfied	4 (4)	47 (34)	
Not satisfied	2 (2)	20 (14)	
Satisfaction with level of involvement in decisions made in hospital:			
Very satisfied	123 (92)	53 (38)	<0.001
Satisfied	8 (6)	64 (46)	
Not satisfied	2 (2)	22 (16)	
Satisfaction with level of family involvement in decisions made in hospital:			
Very satisfied	123 (92)	64 (46)	<0.001
Satisfied	7 (6)	58 (42)	
Not satisfied	3 (2)	17 (12)	

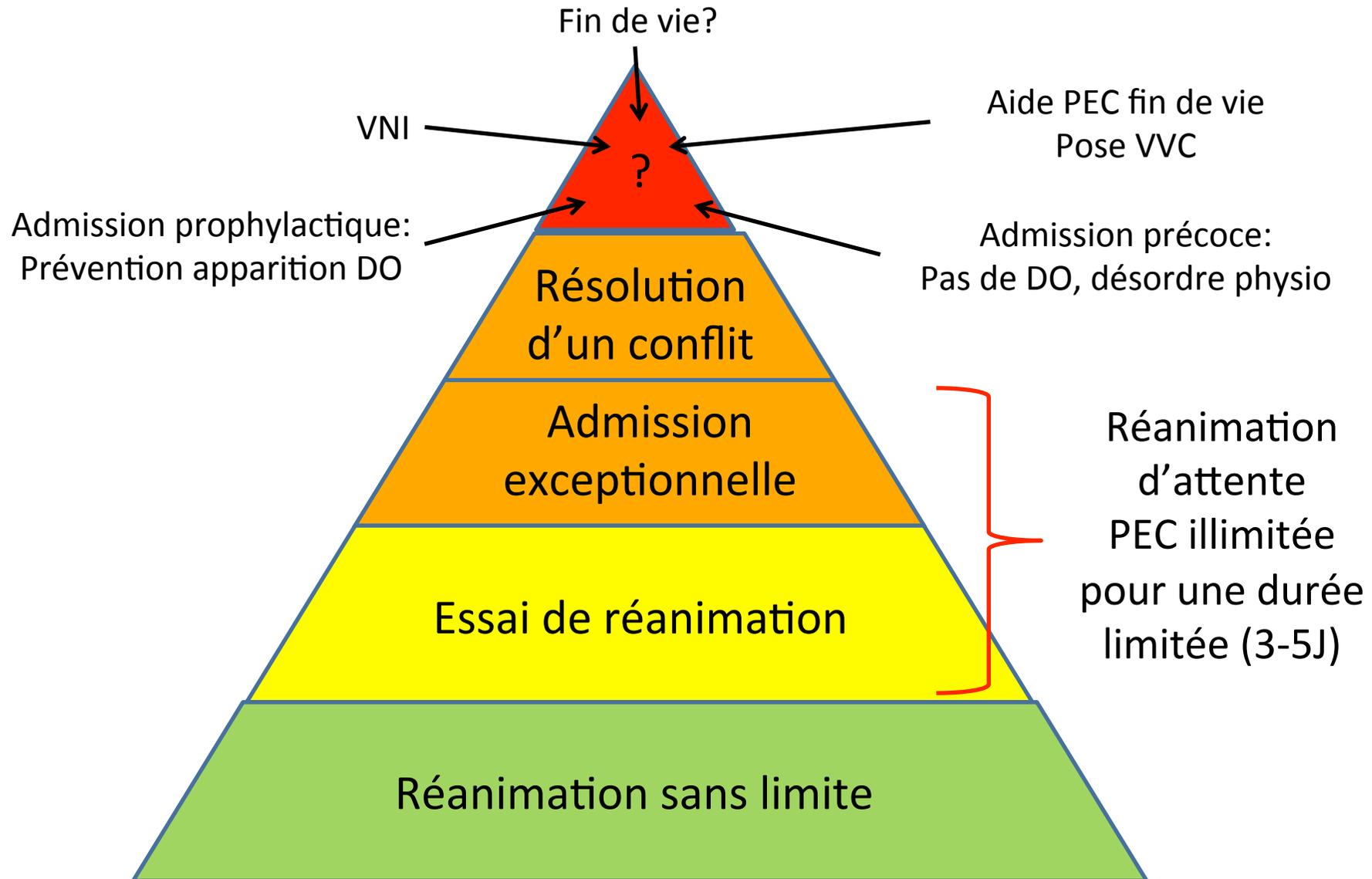
Discussion anticipée sur les conditions de fin de vie

- Importance chez les patients porteurs d'un cancer de prendre le temps en amont pour une telle discussion entre médecin et patient
- Prise en charge plus appropriée lors de la fin de vie
- Quand l'avis du patient et de ses proches a été recueilli, la discussion est souvent plus facile!

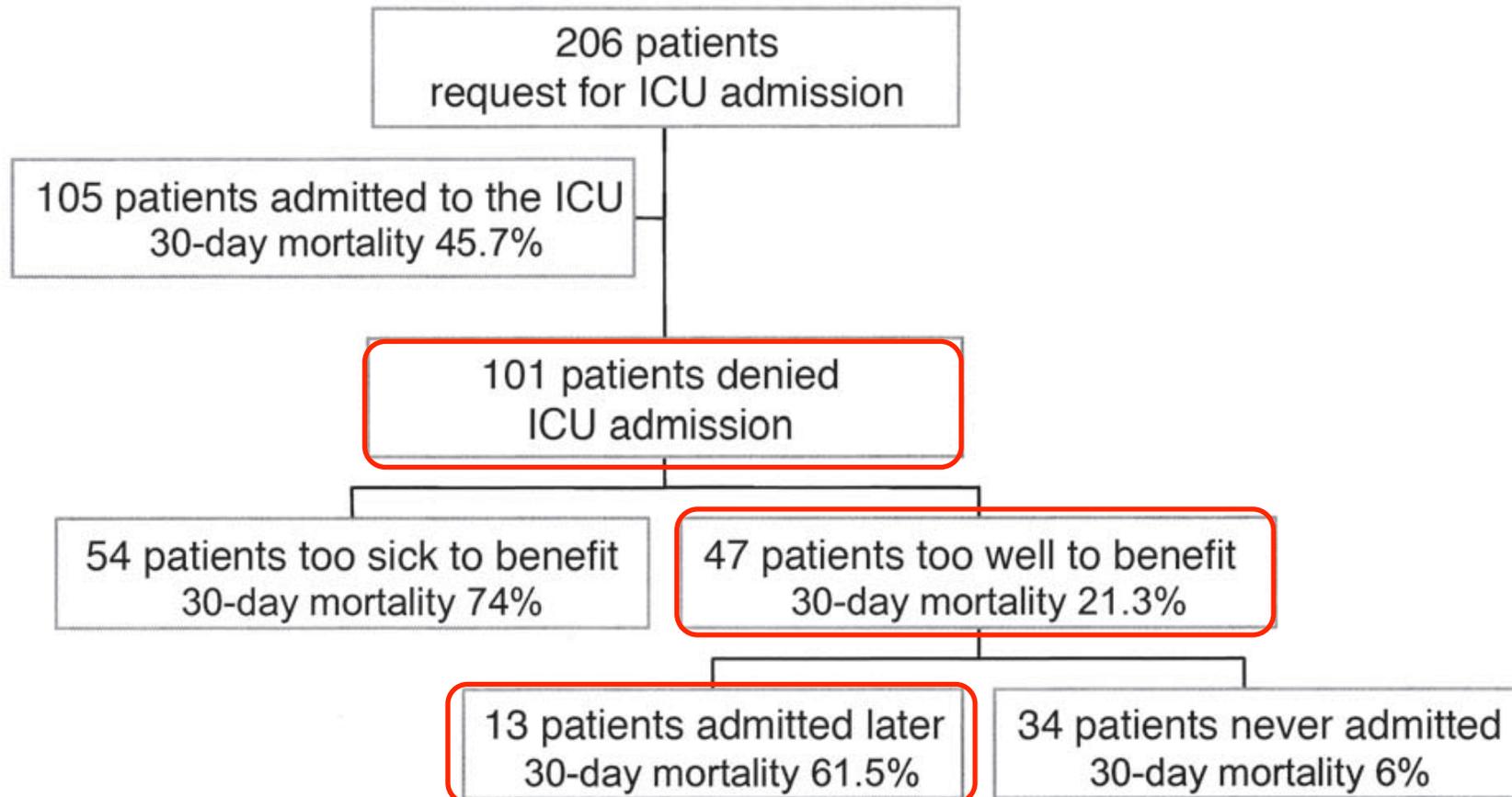
Discussion pluridisciplinaire?



Différentes politiques d'admission



Pourquoi une réanimation précoce?



III. Intérêt d'une admission en réanimation au-delà de la réanimation

- Étude de Roques¹
 - 68% patients sortis vivants de réanimation: traitement anti-tumoral dans les suites
- Étude de Toffart²
 - 61%: >75% du temps à domicile (suivi médian 177J (IQ 57-384))
 - 28% d'entre eux, jamais réhospitalisés
- Étude de Bonomi³
 - 42%: retour au domicile
 - 19%: traitement anti-tumoral dans les suites

¹Roques, *Intensive Care Med* 2009; ²Toffart, *Chest* 2011; ³Bonomi, *Lung Cancer* 2012

Une étude prospective internationale

- Multicentrique en Europe et Amérique Latine
- 449 CBP admis en réanimation > 24h
- 275 patients sortis de l'hôpital

- Traitement anticancéreux: n=102 (37%)

- Survie à 6 mois: n=200 (73%)
 - 142 (71%) à domicile
 - 181 (91%) PS 0-2

Discussion au sein de l'équipe d'oncologie:

- de l'objectif et des limites de la prise en charge oncologique tenant compte des souhaits du patient
- de l'intensité des soins à mettre en œuvre en cas d'épisode aigu



Si épisode aigu, réflexion collégiale sur l'indication d'une admission en réanimation

En l'absence de l'oncologue thoracique :

- Prise en charge en réanimation pour tout patient non contre-indiqué par l'équipe d'oncologie
- En l'absence de consignes, admettre tout patient sauf cancer réfractaire, Performance status 3-4, refus du patient



En réanimation,

- Expliquer d'emblée au patient et à sa famille l'objectif de cette admission et prévoir une réunion de réévaluation de la situation
- Traitement standard: ventilation non invasive, invasive, amines, épuration extra-rénale



À J3-J5: réévaluation multidisciplinaire entre oncologue, réanimateur, patient et/ou famille, soins palliatifs

Limitation, arrêt des thérapeutiques actives
Prise en charge palliative

Poursuite des soins

Les vérités du patient porteur d'un CBP nécessitant une admission en réanimation

- Importance du PS+++ et du contrôle de la maladie tumorale
- Facteurs prédictifs classiques de mortalité non valables: meilleure survie des patients EGFR ou ALK mutés, nouveaux critères de progression tumorale
- Admission précoce
- Réévaluation à 3 jours (réanimation d'attente)
- Collaboration étroite entre médecins réanimateurs/ oncologues
- Avis du patient+++

Shanghai, 14/11/2015

