



La réanimation des patients cancéreux à l'heure de l'immunothérapie et des thérapies ciblées

Anne-Claire Toffart



Problématique de la réanimation pour un patient atteint d'un cancer

- Permettre au patient de
 - retrouver un état clinique permettant une sortie de réanimation
 - avec une qualité de vie acceptable
 - et, idéalement, la poursuite des traitements anti-tumoraux
- Identifier les patients pour lesquels une admission en réanimation pourrait être **bénéfique**
- De ceux pour lesquels elle serait probablement **futile**, voire **délétère**

CBP en réanimation

**Evolution récente de
la prise en charge**

**Prise en charge
structurée**

**Facteurs
pronostiques**

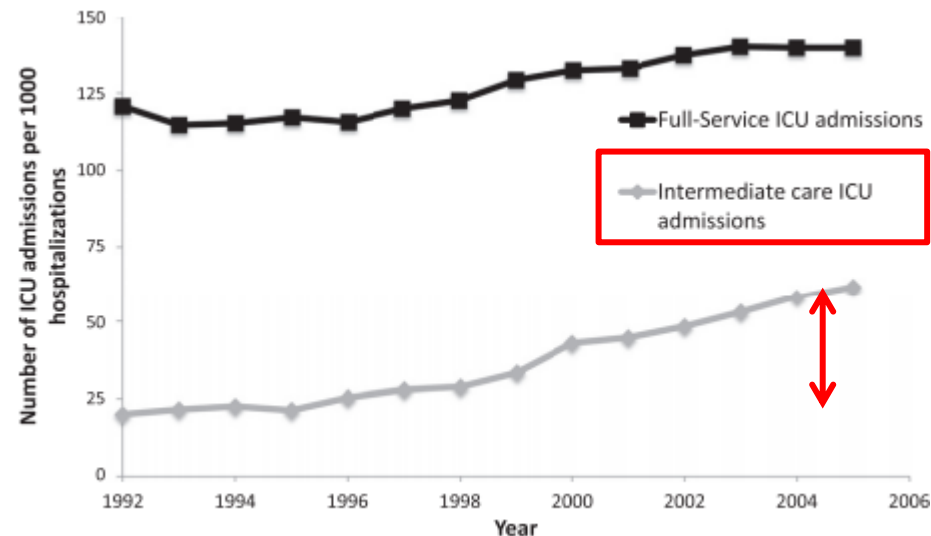
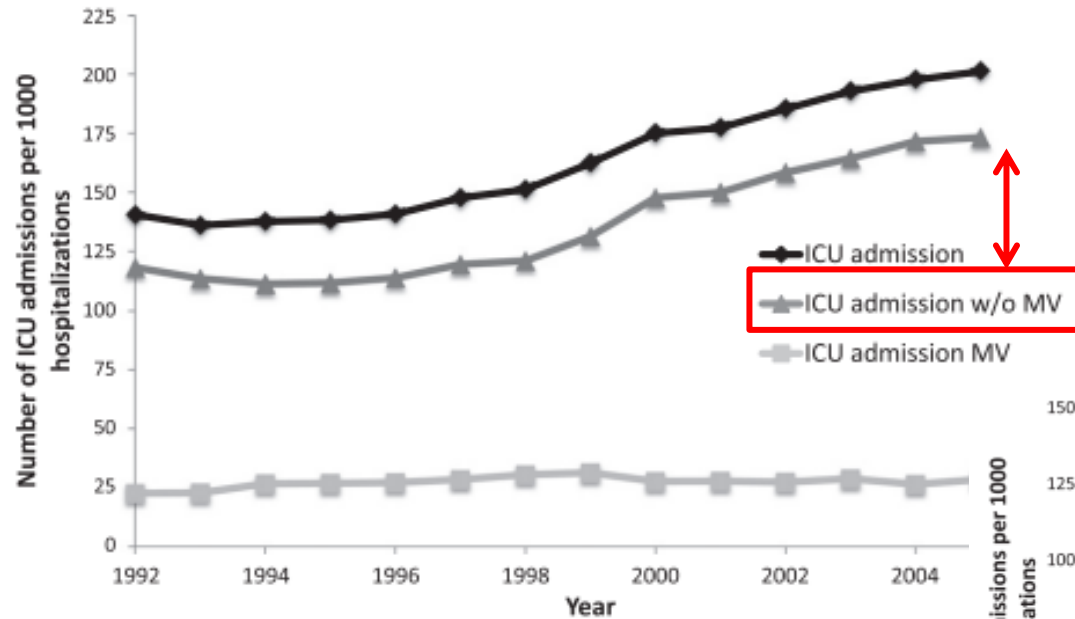
**Impact de
l'immunothérapie**

**Impact des thérapies
ciblées**

CBP en réanimation

**Evolution récente de
la prise en charge**

CBP: Augmentation du nombre d'admission en réanimation



CBP en réanimation

**Evolution récente de
la prise en charge**

**Facteurs
pronostiques**

Facteurs pronostiques

- Certains connus avant l'admission en réanimation
 - Caractéristiques du patient
 - Caractéristiques de la pathologie tumorale
- Établissement d'un projet de soins anticipé en cas d'épisode aigu
- Certains ne sont connus qu'au moment de l'épisode aigu
 - Point de vue du réanimateur

Caractéristiques connues

État général du patient

- ↓ Performance status 3-4
- ↓ Dénutrition

Caractéristiques du cancer

- ↓ En progression vraie
 - vs progression lente ou pseudo-progression
- ↓ Métastatique
- ↑ Anomalie moléculaire avec thérapie ciblée envisageable
- **Projet thérapeutique?**

Caractéristiques en aigu

Cause de la défaillance

- ↓ Admission non programmée
- ↓ Défaillance neurologique ou respiratoire
- ? En lien avec la progression tumorale
- Réversibilité?

Gravité de la situation aiguë

- ↓ SOFA ou nombre de défaillance d'organe élevé
- ↓ Recours à la ventilation mécanique invasive
- ↓ Recours aux amines

CBP en réanimation

Evolution récente de
la prise en charge

Facteurs
pronostiques

Impact de
l'immunothérapie

Gestion des
toxicités

Pseudo-progression?

Défaillance
respiratoire

CBP en réanimation

Evolution récente de
la prise en charge

Facteurs
pronostiques

Impact de
l'immunothérapie

Gestion des
toxicités

LETTER


Open Access



Immunotherapy improves the prognosis of lung cancer: do we have to change intensive care unit admission and triage guidelines?

Kroschinsky et al. *Critical Care* (2017) 21:89
DOI 10.1186/s13054-017-1678-1

Critical Care

Antoine Guillon^{1,2,3*} , Karen L. Reckamp⁴ and Nathalie Heuzé-Vourch^{2,3}

REVIEW

Open Access



New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management

Frank Kroschinsky^{1*}, Friedrich Stölzel¹, Simone von Bonin¹, Gernot Beutel², Matthias Kochanek³, Michael Kiehl⁴, Peter Schellongowski⁵ and on behalf of the Intensive Care in Hematological and Oncological Patients (iCHOP) Collaborative Group

Lemiale et al. *Ann. Intensive Care* (2019) 9:25
<https://doi.org/10.1186/s13613-019-0487-x>

REVIEW

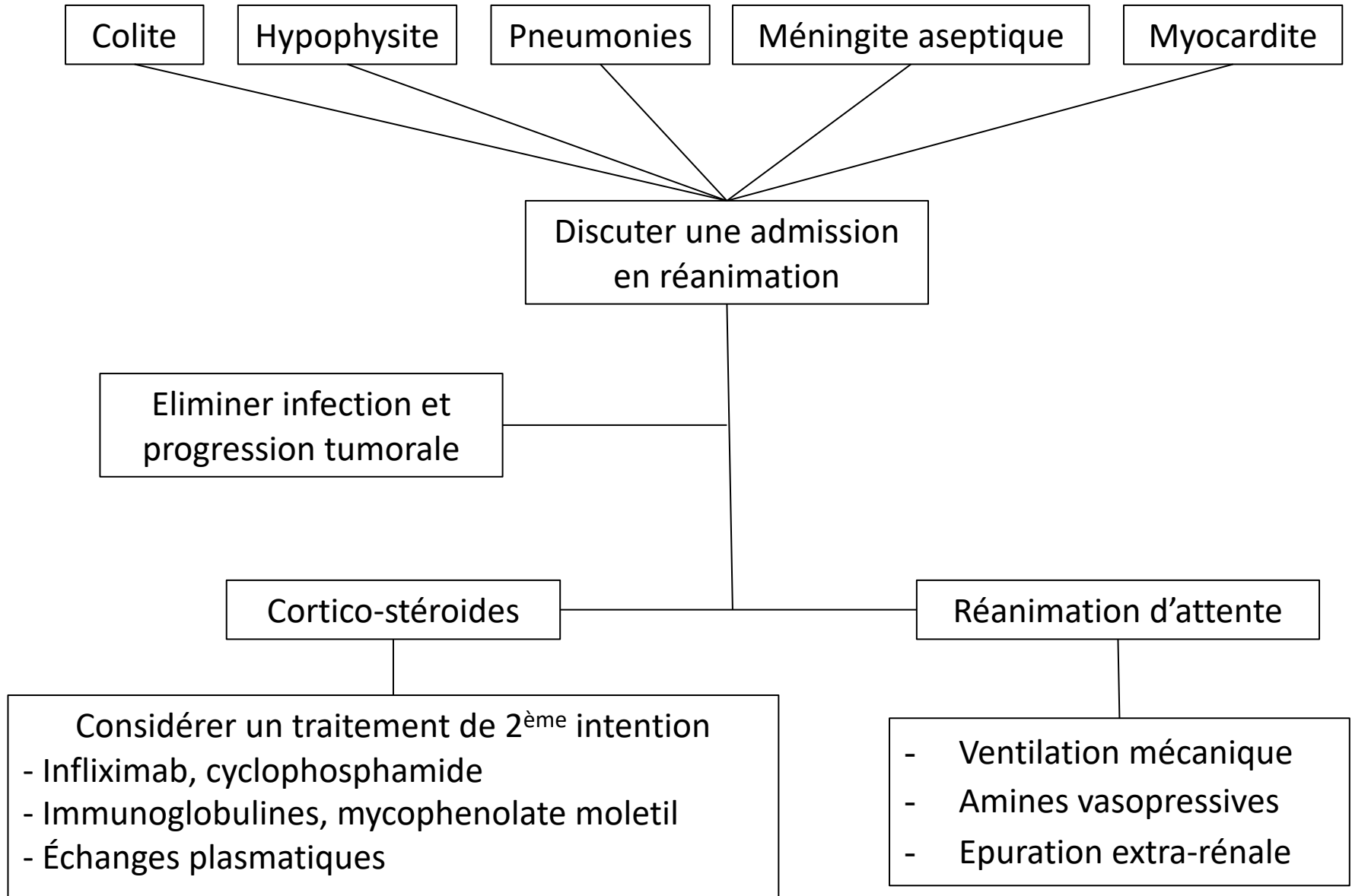
Open Access



Severe toxicity from checkpoint protein inhibitors: What intensive care physicians need to know?

Virginie Lemiale^{1*}, Anne-Pascale Meert², François Vincent³, Michael Darmon^{1,4}, Philippe R. Bauer⁵, Andry Van de Louw⁶, Elie Azoulay^{1,4} and Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (Grrr-OH)

Prise en charge des toxicités



CBP en réanimation

Evolution récente de
la prise en charge

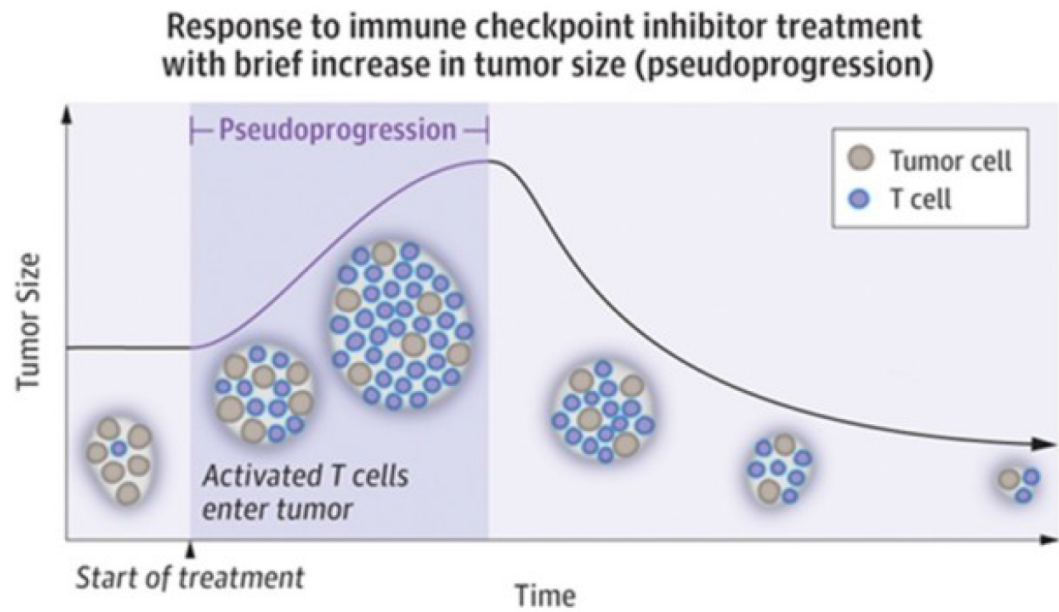
Facteurs
pronostiques

Impact de
l'immunothérapie

Gestion des
toxicités

Pseudo-progression?

Pseudo- progression



baseline

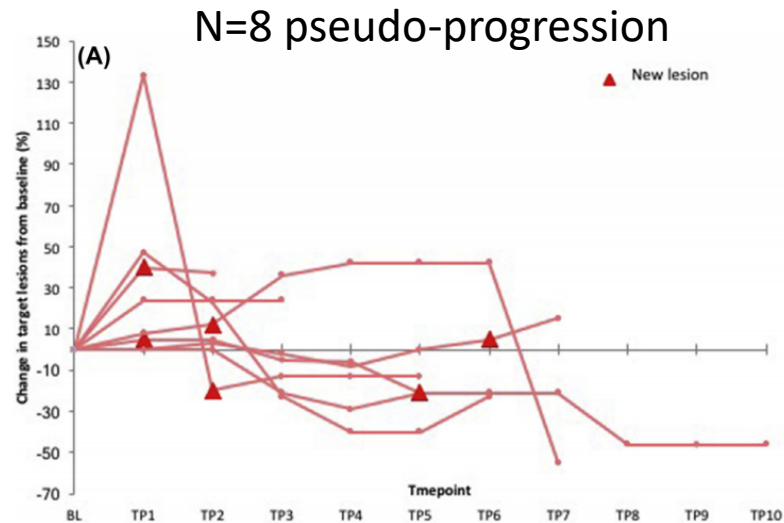


À 2 mois d'immunothérapie

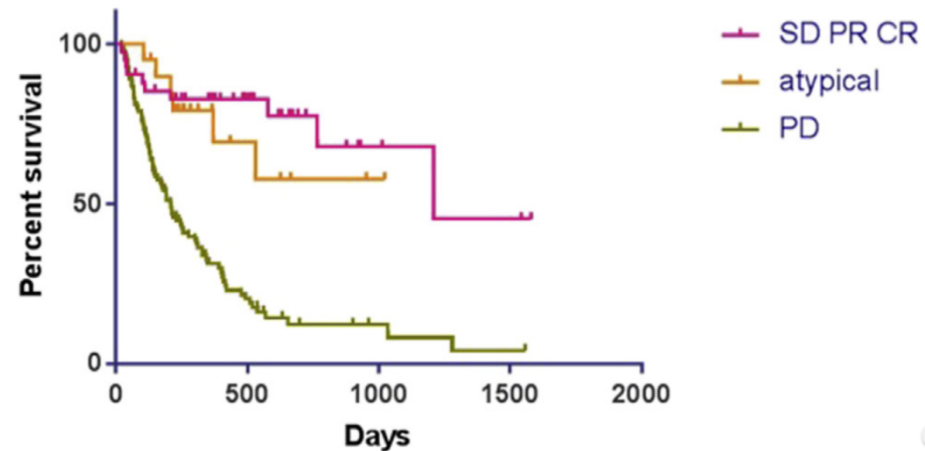
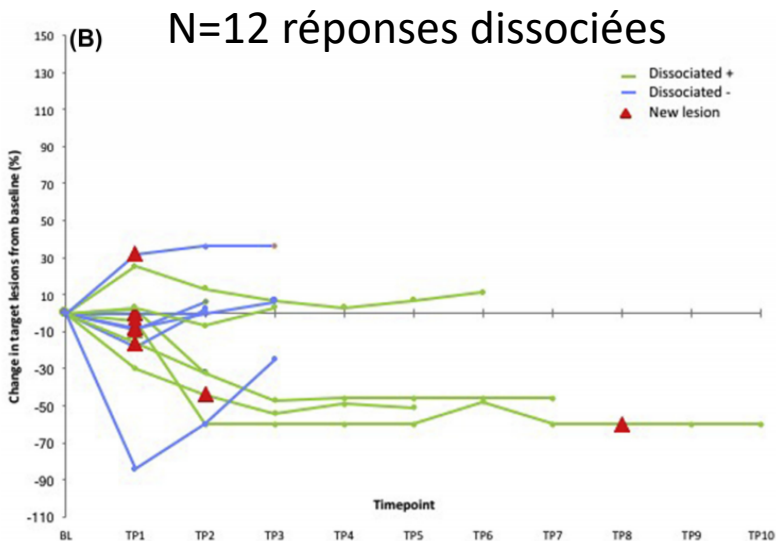


À 3 mois d'immunothérapie

Progression ou pseudo-progression?



- 160 patients évaluable traités par immunothérapie
- Réponse atypique, n=20 (13%)



CBP en réanimation

Evolution récente de
la prise en charge

Facteurs
pronostiques

Impact de
l'immunothérapie

Gestion des
toxicités

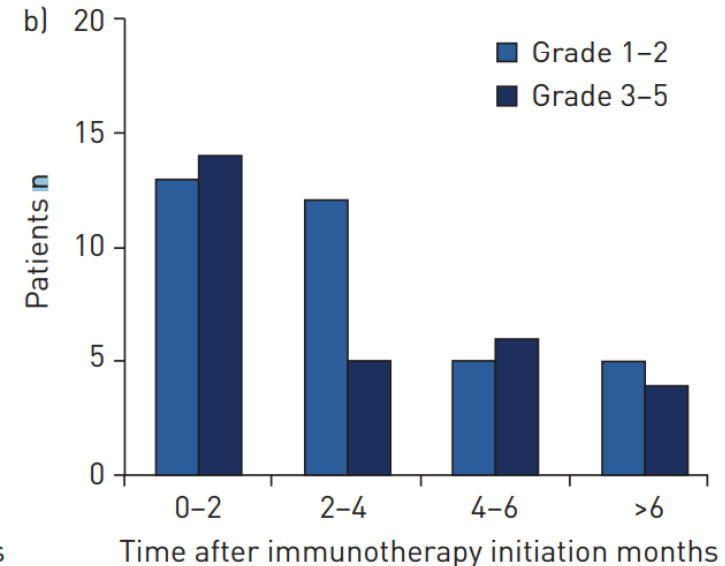
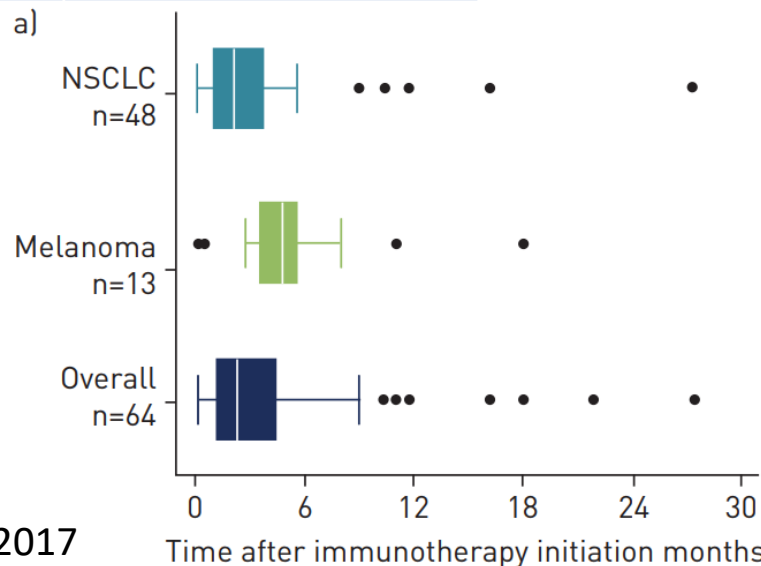
Pseudo-progression?

Défaillance
respiratoire

PID sous immunothérapie

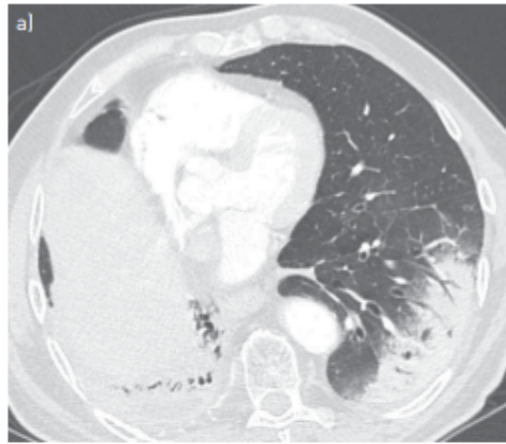
	All grade pneumonitis (95% CI)	Grade 3-4 pneumonitis (95% CI)
All PD-1 inhibitors	3.6% (2.4%-4.9%)	1.1% (0.6%-1.7%)
All PD-L1 inhibitors	1.3% (0.8%-1.9%)	0.4% (0%-0.8%)
P value PD-1 vs PD-L1 inhibitor	p=0.001	p=0.02
All treatment naïve patients	4.3% (2.4%-6.3%)	0.5% (0%-1.1%)
All previously treated patients	2.8% (1.7%- 4%)	1% (0.5%-1.5%)
P value Treatment naïve vs previously treated	P = 0.03	P = 0.1

Khunger, *Chest* 2017

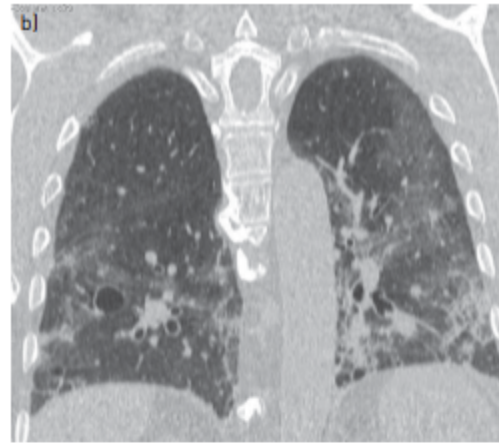


Delaunay, *Eur Respir J* 2017

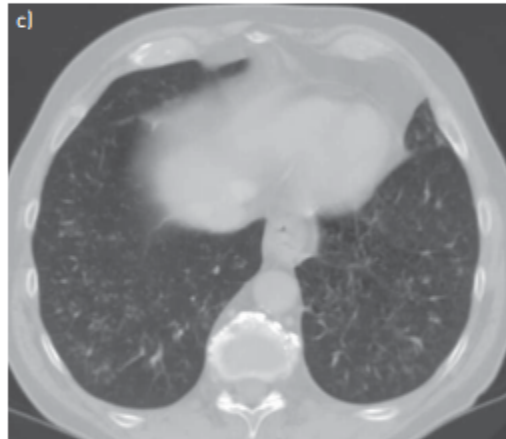
Pneumonie
organisée



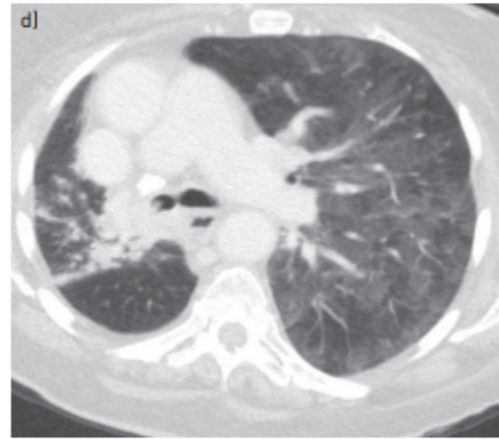
PID non
spécifique



Bronchiolite



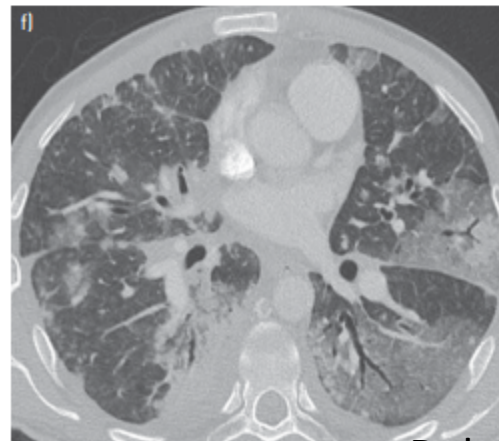
Pneumonie
d'HS



Crazy Paving



Atypique



Patient at risk for pneumonitis..

- lymphoproliferative disease
- long-term corticoid therapy
- treatment with PI3K or checkpoint inhibitor
- recipient of allogeneic stem cell transplantation
- CD4 lymphopenia <200/ μ L

..presenting with:

- dysnea *and/or*
- dry cough *and/or*
- fever *and/or*
- hypoxaemia
- elevation of LDH

.. in patients on checkpoint inhibitors:

- further symptoms of IRAE (skin, GI tract, liver, endocrine dysfunction)

Pulmonary Imaging

- *Chest radiograph:*
perihilar interstitial/alveolar infiltrates
- *High-resolution CT scan:*
ground-glass pattern \pm infiltrates

Risk stratification

	Mild	Moderate-to-severe
dyspnoea	occasional on exertion	on minimal exertion or at rest
PaO ₂	>11 kPa >82.5 mmHg	\leq 11 kPa \leq 82.5 mmHg
SaO ₂	>96%	\leq 96%
X-ray/CT findings	minor	diffuse

Bronchoalveolar lavage

- for detection of causative microbes (pneumocystis/viruses)
- microscopy
 - Immunofluorescence
 - PCR

Specific pharmacotherapy

- infectious etiology
PCP: cotrimoxazole (or pentamidine)
CMV: ganciclovir or foscarnet
 \pm corticosteroids
- drug-induced event
corticosteroids

consider

normal care

Intensive care

« Caractéristiques et prise en charge des patients atteints d'une tumeur solide traités par immunothérapie admis en réanimation »

IMMUNO-REA



- Coordinateur: AC Toffart, AP Meert

- Étude prospective

- Inclusion:

- Tumeur réanimée
- A part

Au 01/10/2019

70 patients inclus / 100 prévus

mois) en

- Objectif principal: Evaluer la fréquence de l'imputabilité de l'immunothérapie dans le motif d'admission en réanimation des patients souffrant d'une tumeur solide traités par immunothérapie.
- Secondaires:
 - Description des traitements immunosuppresseurs mis en place lors du séjour en réanimation pour la prise en charge du patient (notamment la corticothérapie).
 - Description de la survie en réanimation et à l'hôpital.

CBP en réanimation

Evolution récente de
la prise en charge

Facteurs
pronostiques

Impact de
l'immunothérapie

Impact des thérapies
ciblées

Gestion des toxicités

Évaluation de la
réponse

Thérapie ciblée en
réanimation

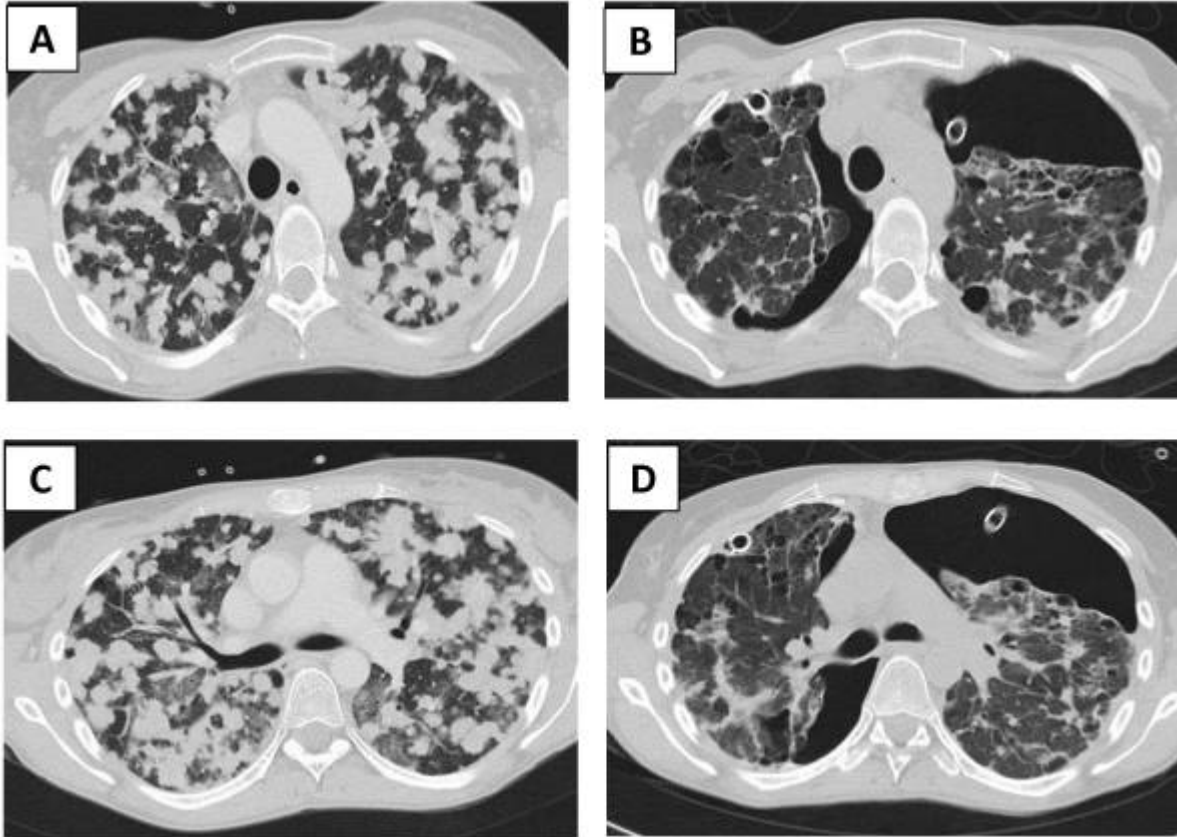
Mme C, 35 ans, ADK métastatique, EGFRm

- Métastases pulmonaires multiples, hépatiques, osseuse (C2), cérébrales
- Après 4 semaines de traitement par Erlotinib, détresse respiratoire aiguë fébrile
- Admission en réanimation: Infectieux? Progression? Toxique?
- Retenu: infection pulmonaire
- Sortie de réanimation 1 mois plus tard
- TDM à 2 mois, évolution favorable



Mme C, 35 ans, ADK métastatique, EGFRm

- Après 3 mois de traitement par erlotinib, nouvelle détresse respiratoire



- A 6 mois de la prise en charge initiale, skiait

CBP en réanimation

Evolution récente de
la prise en charge

Facteurs
pronostiques

Impact de
l'immunothérapie

Impact des thérapies
ciblées

Gestion des toxicités

Effets cardiovasculaires graves des chimiothérapies, thérapies ciblées et des traitements immunosuppresseurs

Cardiovascular Toxicity Due to Chemotherapy, Targeted Therapies, and Immunosuppressive Drugs: a Narrative Review

Kroschinsky et al. *Critical Care* (2017) 21:89
DOI 10.1186/s13054-017-1678-1

Critical Care

G. Dumas · E. Canet

Reçu le 28 septembre 2015 ; accepté le 16 décembre 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

REVIEW

Open Access

New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management




Frank Kroschinsky^{1*}, Friedrich Stölzel¹, Simone von Bonin¹, Gernot Beutel², Matthias Kochanek³, Michael Kiehl⁴,
ncological Patients (iCHOP)

Analytic Review

Management of Acute Complications of Targeted Therapy in Patients With Cancer: A Review of Cases Managed in ICU

Journal of Intensive Care Medicine
2019, Vol. 34(6) 435-448
© The Author(s) 2018
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0885066618787788
journals.sagepub.com/home/jic



Aureliano Pistone, PhD¹, Valérie Durieux, PhD^{2,3} , Bogdan Grigoriu, MD, PhD¹,
and Anne-Pascale Meert, MD, PhD¹

CBP en réanimation

Evolution récente de
la prise en charge

Facteurs
pronostiques

Impact de
l'immunothérapie

Impact des thérapies
ciblées

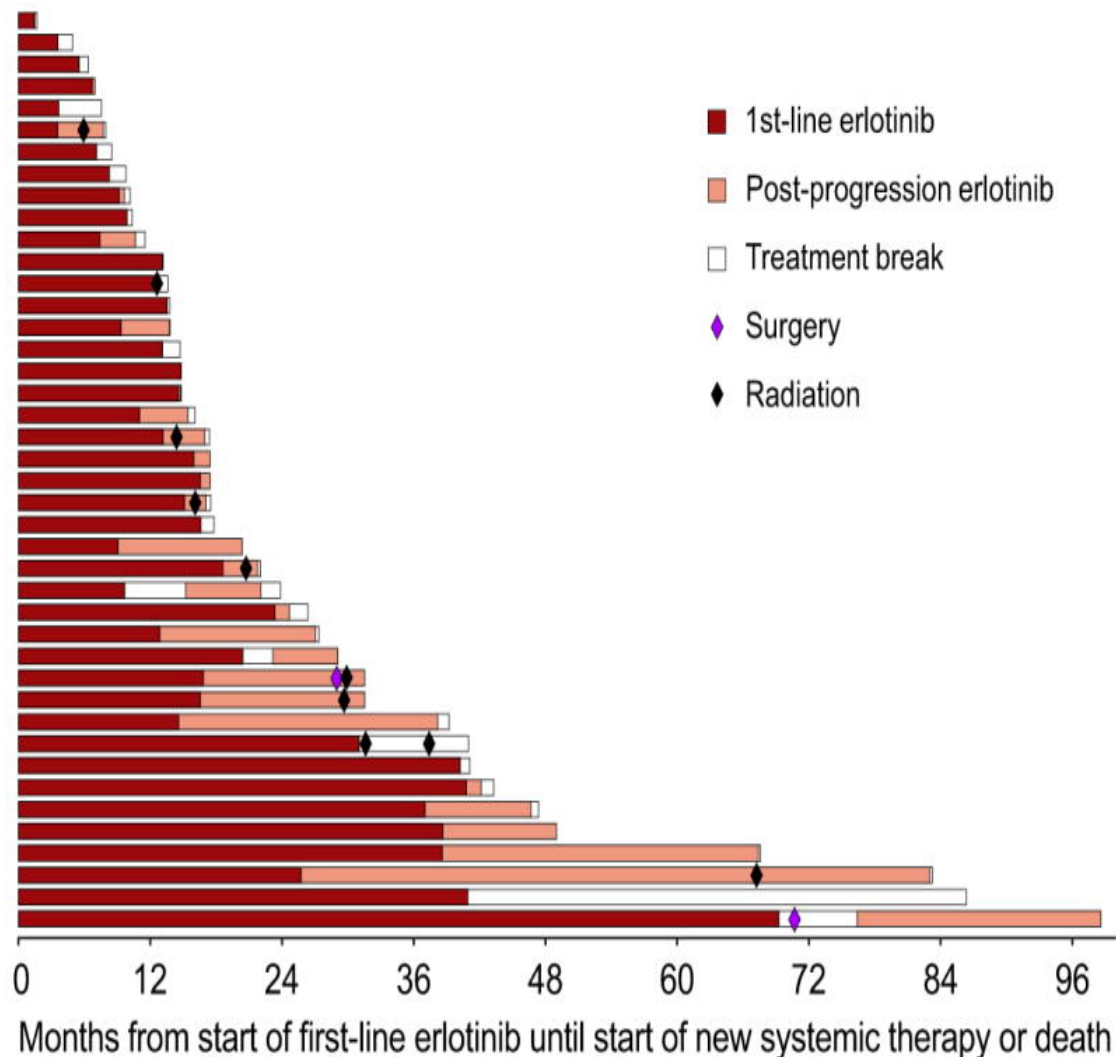
Gestion des toxicités

Évaluation de la
réponse

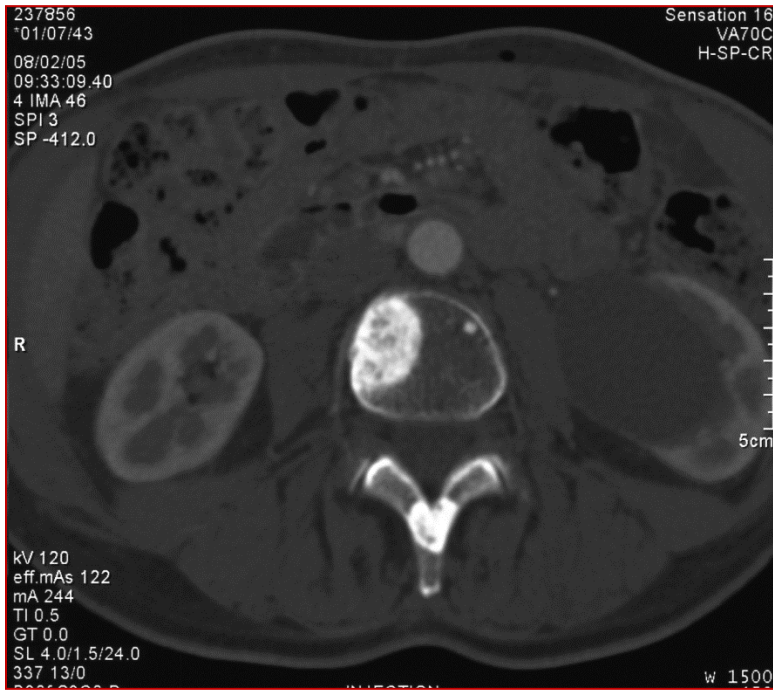
Progression sous thérapies ciblées

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



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)

CBP en réanimation

Evolution récente de
la prise en charge

Facteurs
pronostiques

Impact de
l'immunothérapie

Impact des thérapies
ciblées

Gestion des toxicités

Évaluation de la
réponse

Thérapie ciblée en
réanimation

Poursuite de la thérapie ciblée en réanimation autant que possible

- Risque effet « flare » à l'arrêt

FIGURE 1. A, Chest CT scan showing lung disease in remission after treatment by crizotinib. B, Abdominal CT scan at the finish of crizotinib treatment without any liver lesion (a normal CT scan—January 12, 2011). CT, computed tomography.

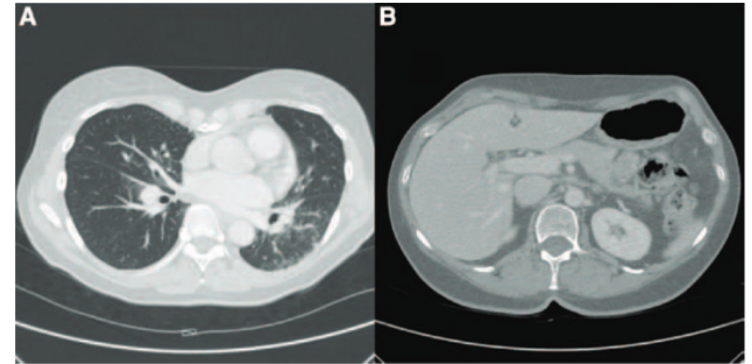
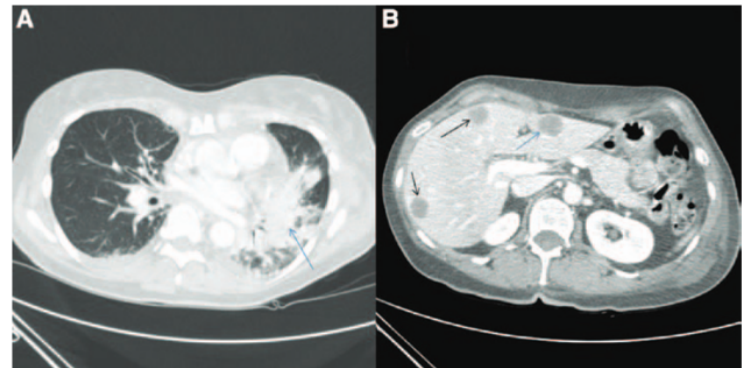


FIGURE 2. A, Chest CT scan performed 15 days after stopping crizotinib treatment showing flare-up disease with dramatic progression of left lung tumor (arrow); (B), Abdominal CT scan showing flare-up disease with the appearance of three liver metastasis (arrows). CT scan performed on June 14, 2011, 15 days after stopping crizotinib treatment. CT, computed tomography.



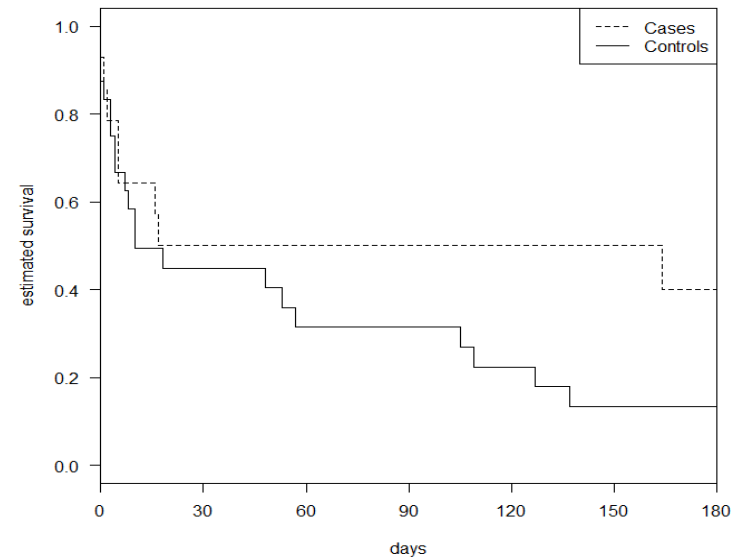
Pop O, *J Thorac Oncol* 2012

- Administration possible par sonde nasogastrique d'après les « résumés des caractéristiques des produits »:
 - afatinib, gefitinib, osimertinib

Survie des patients avec addictions oncogénique en réanimation

- 14 patients avec un CBP, dans 8 services de réanimation
- Porteurs d'une anomalie moléculaire éligible à une thérapie ciblée
- Anomalies moléculaires:
 - 8 réarrangements de ALK
 - 5 mutations de l'EGFR
 - 1 réarrangement de ROS1

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



- Mortalité au-delà de J30, pour les cas: HR=0.12 (0.03-0.47), P=2.10⁻³

CBP en réanimation

Evolution récente de
la prise en charge

Prise en charge
structurée

Facteurs
pronostiques

Impact de
l'immunothérapie

Impact des thérapies
ciblées

Importance d'une prise en charge structurée du patient avec un cancer

Table 4. Multilevel Multivariable Analysis of Characteristics Associated With Hospital Mortality

Variable	OR (95% CI)	P
Center level		
Type of hospital		
General	1.000	
Referral cancer center	1.210 (0.893 to 1.638)	.217
Training programs in critical care in ICU		
No	1.000	
Yes	1.376 (1.048 to 1.808)	.021
Presence of clinical pharmacist in ICU		
No	1.000	
Yes	0.666 (0.492 to 0.900)	.008
Daily meetings between oncologists and intensivists for care planning in all patients		
No	1.000	
Yes	0.688 (0.520 to 0.910)	.009
Implemented clinical protocol†	0.923 (0.865 to 0.984)	.015

Take home message

- Informez votre équipe de réanimation des actualités en oncologie thoracique
- Travaillez en binôme au quotidien avec le réanimateur
- Mais...
- Une admission en réanimation n'est pas forcément légitime pour tout patient sous immunothérapie ou thérapie ciblée
 - Réfléchissez au projet thérapeutique de votre patient dans sa globalité
 - Expliquez-le au patient