



Intensive Care Med (2023) 49:345–348
<https://doi.org/10.1007/s00134-023-06988-y>

WHAT'S NEW IN INTENSIVE CARE

Five new realities in critical care for patients with cancer



Guillaume Dumas¹, Stephen M. Pastores² and Laveena Munshi^{3*} 

Пять новых реалий в интенсивной терапии пациентов с онкологией

Перевод Ветровой А. В.



Пять новых реалий в интенсивной терапии пациентов с онкологией

Guillaume Dumas, Stephen M. Pastores, Laveena Munsh

Опасные для жизни осложнения возникают у 5-10% онкологических пациентов, требующих госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Несколько факторов, таких как осложнения, связанные с болезнью или вызванные приемом лекарств, делают эту категорию уникальной. В эпоху стремительных перемен в онкологии наше понимание таких пациентов имеет критически важное значение для определения нашего клинического подхода. В этой статье мы выделяем пять новых реалий в интенсивной терапии пациентов с онкологией для реаниматологов.

Серьезное заболевание в виде прогрессирующего рака больше не означает конец жизни

Исторически сложилось, что поступление в ОРИТ пациентов с запущенным раком (метастатический солидный рак, гематологические злокачественные новообразования высокой степени злокачественности) было связано с плохими исходами [1, 2]. Это было вызвано (1) плохим функциональным состоянием, (2) неблагоприятным долгосрочным прогнозом или (3) критическим состоянием из-за прогрессирования неизлечимого рака. Однако сейчас причины стали более комплексными. С онкологической точки зрения был достигнут значительный прогресс в диагностике, классификации и лечении рака. Это позволило удвоить продолжительность жизни многих онкологических больных. Ранее неизлечимые виды рака теперь имеют эффективные методы лечения, продлевающие жизнь, ведущие к длительному контролю над такими видами рака, как меланома или рефрактерная лимфома. Реаниматологи должны учитывать эти новые реалии, чтобы адаптировать политику приема в отделение. Для осмотра пациента при приеме в отделение интенсивной терапии существует несколько факторов, уникальных для пациентов с раком. Прогноз интенсивной терапии в основном определяется диагнозом пациента в реанимации и количеством отказавших органов, а не характеристиками рака. Если причина критического состояния быстро обратима (например, желудочно-кишечное кровотечение и сепсис, связанный с катетеризацией) и нет обычных неблагоприятных прогностических признаков (например, значительная слабость), следует рассмотреть возможность госпитализации в отделение интенсивной терапии. Это решение должно учитывать ценности, предпочтения и ожидания пациента от госпитализации, чтобы гарантировать, что мы оказываем лечение, соответствующее поставленной цели. И наоборот, существуют специфические состояния, связанные с раком, которые имеют очень плохой прогноз (например, легочно-лимфангитозный карциноматоз).



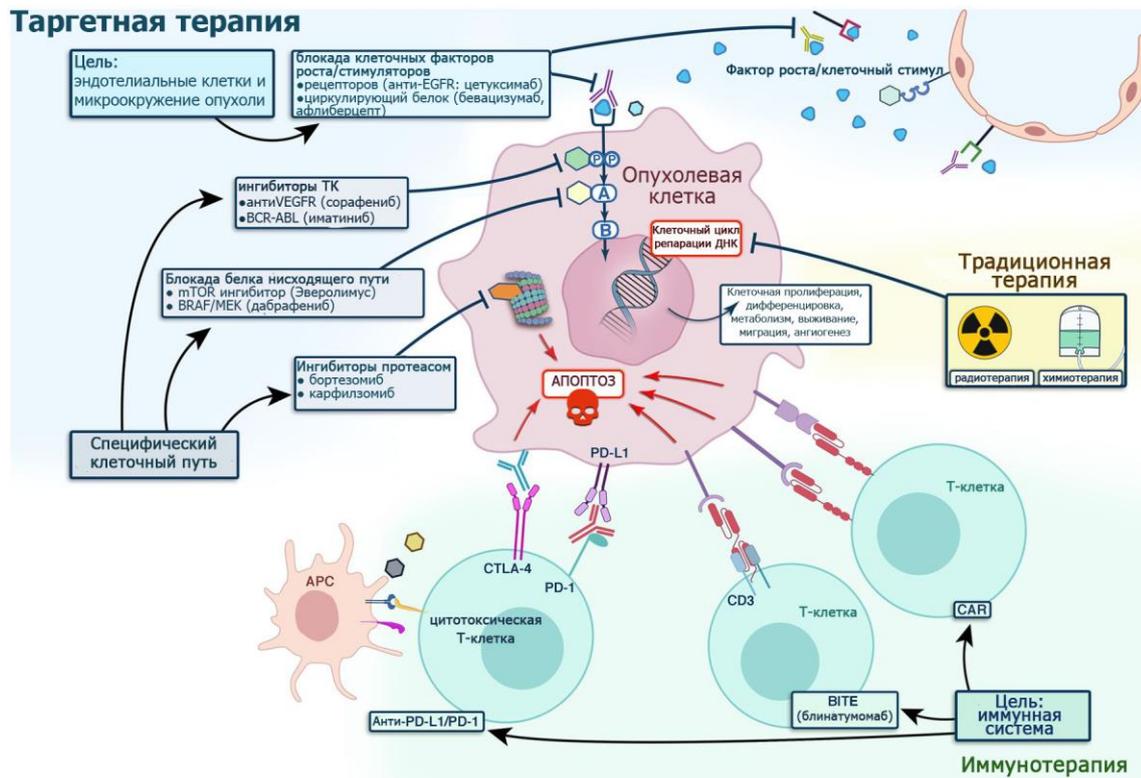
Аналогично состоянию слабости при наличии этих состояний независимо от причины критического состояния выживаемость постреанимационных пациентов может быть сомнительной, и поэтому следует рассмотреть паллиативный подход. Наконец, при критическом заболевании, требующем более интенсивной поддержки органов (например, инвазивной вентиляцией легких) в условиях запущенного рака, крайне важно понимать прогноз пациента, существование иных методов лечения рака, сохраняющие жизнь, и влияние, которое критическое заболевание может оказать на дальнейший исход. Ограниченное по времени лечение в отделении интенсивной терапии может быть рассмотрено в случаях, когда существует возможность выживания в ОРИТ и возвращения к лечению рака после нахождения в отделении реанимации.

Новые методы лечения рака влияют на исход пациентов, провоцируя новые заболевания

Таргетная терапия произвела революцию в онкологии и все чаще используется в качестве терапии первой линии при некоторых видах рака. Специалисты по интенсивной терапии должны быть осведомлены об их механизмах и токсичности (рис. 1). В зависимости от класса препарата нередко наблюдаются тяжелые токсические явления, включая пневмонит и нейротоксичность [1]. При некоторых методах лечения можно ожидать развития критических состояний как части курса лечения, таких как синдром тяжелого высвобождения цитокинов после инфузии химерных рецепторов антигена-Т-клеток (chimeric antigen receptor-T-cell - CAR-T) (15-23%). Большинство из этих токсических эффектов может быть сглажено приемом кортикостероидов/иммунодепрессантов [1]. Важно отметить, что такие осложнения не обязательно являются противопоказанием к повторному назначению препарата или альтернативным вариантам. В отличие от традиционной химиотерапии, некоторые новые методы лечения могут быть предложены при дисфункциях органов, и некоторые из них показали быструю реакцию опухоли даже у тяжелобольных пациентов. Более того, нацеливаясь на определенный путь, участвующий в патофизиологии рака, новые методы лечения продемонстрировали большую переносимость по сравнению с химиотерапией. Врачи-реаниматологи должны быть осведомлены об атипичных моделях реагирования, таких как псевдопрогрессия рака (определяемая как первоначальное увеличение объема ракового очага в ответ на лечение), которые могут привести к преходящим локализованным осложнениям и не должны ошибочно приниматься за неудачу лечения [3]. Наконец, в то время как количество новых методов лечения растет, а тактики ведения пациентов становятся более сложными (комбинация методов лечения одновременно/в течение времени), вполне вероятно, что новые заболевания, связанные с лекарственными препаратами, проявятся как критические



состояния, и отделения интенсивной терапии могут использоваться для диагностики или играть определенную роль в коррекции стратегии лечения.



Таргетная терапия	Иммунотерапия	Традиционная терапия
<p>Механизм: таргетный аберрантный путь (специфическая цитостатическая активность)</p> <p>Неблагоприятные исходы:</p> <ul style="list-style-type: none"> Классовые: аллергическая реакция (-mAb), гриппоподобная реакция (-ib) Специфические: таргетные неопухолевые эффекты <ul style="list-style-type: none"> EGFR: кожные реакции, диарея, пневмонит VEGF: гипертензия, ЛЖ дисфункция, геморагия, перфорация кишки (бевацизумаб), гипотирозидизм BCR-ABL: цитопения, ЛЖ дисфункция, удлинение QT, легочная гипертензия, выпот, тромбозы (понатиниб), гипотирозидизм JAK: цитопения, диарея HER2: ЛЖ дисфункция ALK: гепатит, пневмонит mTor: цитопения, гипертензия, пневмонит Протеасомы: периферическая нейропатия, цитопения, диарея <p>Хорошая общая переносимость Меньшее влияние на функцию органов</p>	<p>Механизмы:</p> <ul style="list-style-type: none"> Способствует активации иммунной системы: Блокада иммунных контрольных точек (PD-1/PD-L1/CTLA4) и BITE Адоптивная клеточная терапия: CAR-T/NK клетки Иммуномодуляция (IL-2/IL-12) Вакцины против рака <p>Неблагоприятные исходы:</p> <ul style="list-style-type: none"> Аутоиммунные реакции (гепатит, пневмонит, миозит, эндокринная недостаточность): ICB Цитокиновый релиз синдром: CAR/BITE Неврологические события: CAR 	<p>Механизмы: Поверхность быстродействующих клеток (неизбранная цитотоксическая активность)</p> <p>Неблагоприятные исходы:</p> <ul style="list-style-type: none"> Повреждение здоровых быстродействующих клеток: Цитопения (нейтропения, анемия, тромбоцитопения) Мукозит, диарея Алопеция Тошнота, рвота Нейротоксичность (алкалоид барвинка, на основе платины, таксаны) Кардиотоксичность (5-фторурацил, антрациклины) Гепатобилиарная система (циклофосфамид, метотрексат) Легкие (блеомицин, цитарабин, митомицин-С, метотрексат) <p>Плохая общая переносимость Влияние на почечные, печеночные и сердечные функции</p>

Название лекарства = **Префикс - Таргет - Источник - Суффикс**

-ib small molecule (inhibitor) малая молекула
 -mab monoclonal antibody моноклональное антитело

Моноклональное антитело:		Малые молекулы:	
Таргет	Источник	Таргет	
-t(u)- опухоль	-ximab- мышино-человеческие химеры	-tinib- ингибитор тирозинкиназы	
-li(m)- иммунная система	-zumab- гуманизированная мышь	-zomib- игибитор протеасомы	
-ci(r)- система кровообращения	-mumab- полностью человеческий рекомбинант	-ciclib- ингибитор циклинзависимой киназы	
		-parib- ингибитор поли-АДФ-рибозополимеразы	

Рис.1 Обзор новых и традиционных методов лечения рака и номенклатура новых доступных противораковых препаратов (CRS – цитокин-релиз синдром, GI - gastrointestinal tract – ЖКТ; BRAF/MEK - гомолог вирусного онкогена мышинной саркомы Braf-MEK v-raf B1 (часть пути MAP-киназы), BITE - биспецифический активатор Т-клеток, BCR-ABL - химерный ген BCR и ABL (Филадельфийская хромосома), CAR – химерный антигенный рецептор, CTLA4 -



цитотоксический белок, ассоциированный с Т-лимфоцитами 4, EGFR - рецептор эпидермального фактора роста, ICВ - ингибитор иммунной контрольной точки, IL - интерлейкин, mTog - механистическая мишень рапамицина, NK - естественные киллеры, PD-1/PD-L1 - запрограммированная смерть-1 (лиганд), VEGF - эндотелиальный сосудистый фактор роста)

Нам нужно по-новому взглянуть на острую дыхательную недостаточность

С 1990-х годов смертность от острой дыхательной недостаточности (ОДН) резко снизилась. Однако инвазивная вентиляция легких по-прежнему ассоциируется с высокой смертностью (50-60%) с сохраняющимся разрывом между раковыми и нераковыми заболеваниями [4, 5]. Существует несколько направлений для дальнейших исследований: (1) более глубокое понимание механизмов ОДН при раке имеет важное значение для разработки терапевтических мишеней, (2) нераспознанная ОДН остается на высоком уровне, и необходимы стратегии для улучшения диагностических возможностей (инфекционных по сравнению с неинфекционными), (3) идентификация субфенотипов необходима для разработки продвинутой поддерживающей терапии и основы для целенаправленной терапии ОДН. В рамках ОДН были выявлены субфенотипы (например, гипо/гипервоспалительные фенотипы). Эти субфенотипы, вероятно, по-разному реагируют на лечение. В то время как сообщество продвигает исследование ОДН дальше, важно, чтобы в этот анализ были включены пациенты с ослабленным иммунитетом/онкологическими заболеваниями. Исторически исследования ОДН грубо разделяли анализы на "с ослабленным иммунитетом" и "без ослабления иммунитета"; однако идентификация субфенотипа, вероятно, пресекают это историческое разделение. Идентификация субфенотипа может стать важным следующим шагом для определения терапевтических целей при ОДН.

Цели лечения и ограниченное по времени испытание

Эффективная коммуникация между отделениями интенсивной терапии и онкологическими бригадами имеет важное значение для обеспечения надлежащего расширенного взаимодействия и предлагаемых ограничений. Вероятно, существуют большие различия в клинической практике в зависимости от географических районов, убеждений врачей и подтипов рака. Учитывая отсутствие надежных показателей тяжести заболевания для прогнозирования исходов у онкологических пациентов, решение о госпитализации в отделение интенсивной терапии должно приниматься на индивидуальной основе. Это решение должно учитывать ценности/предпочтения пациентов, прогноз состояния, в котором они находятся, и ожидаемые отдаленные результаты лечения рака (с учетом права на продолжающееся лечение рака и без него). Решение о госпитализации в отделение интенсивной терапии часто является простым для пациента, получающего медикаментозное лечение. Однако в литературе отсутствует



ясность в отношении политики приема в ОРИТ в эпоху новых противораковых препаратов для пациентов с запущенным раком. Новые методы лечения, такие как инфузия CAR-T, предполагают высокий риск развития критического состояния, и госпитализация в отделение интенсивной терапии может рассматриваться как часть процесса оказания медицинской помощи. С другой стороны, у пациентов, получающих другие методы таргетной терапии, существует неопределенность в отношении ведения пациентов и того, как поступление в отделение интенсивной терапии может повлиять на их право на лечение в будущем. Учитывая это, в начале 2000-х годов было предложено “ограниченное по времени исследование в отделении интенсивной терапии” [6] для учета таких неопределенностей при принятии решений. Эту политику приема можно определить как соглашение между всеми заинтересованными сторонами (т.е. пациентом, семьей, онкологом и реаниматологом) о типах расширенной органной поддержки на ограниченный период для оценки вероятности выздоровления. Для того, чтобы оно было успешным, необходимо тщательное сотрудничество между отделениями интенсивной терапии и онкологией, чтобы наилучшим образом обосновать полезность исследований в отделении интенсивной терапии. В настоящее время оптимальное количество дней проведения ограниченного по времени исследования плохо определено (в основном составляет от 5 до 7 дней для солидных опухолей, но, возможно, до 14 дней для гематологических злокачественных новообразований) [7]. Количество отказавших органов может изменить продолжительность лечения. Следует также продолжать внедрение высококачественных паллиативных средств в отделении интенсивной терапии. Необходимы дальнейшие исследования для определения ограниченного по времени исследования при различных подтипах рака и причинах госпитализации в отделение интенсивной терапии.

Пришло время заглянуть за пределы ОРИТ

Смертность в отделении интенсивной терапии снизилась с 80-90% в исторических отчетах до 30-50% [5, 8]. Однако этот обнадеживающий прогресс обычно уравнивается более разочаровывающими сообщениями о показателях долгосрочной выживаемости (> 3 месяцев), варьирующихся от 25 до 55%, с частым и стойким снижением качества жизни после выписки из отделения интенсивной терапии [1, 3, 9, 10]. На сегодняшний день лишь несколько исследований были сосредоточены на долгосрочной выживаемости после выписки из ОРИТ у онкологических больных [2, 8, 11-13]. Мы должны переключить наше внимание на определение влияния критических состояний на лечение рака и долгосрочный прогноз течения онкологии после отделения интенсивной терапии в дополнение к результатам, ориентированным на пациента, таким как функциональная, когнитивная нагрузка и тяжесть симптомов после отделения интенсивной терапии. Этот сдвиг согласуется с усилиями сообщества реаниматологов охарактеризовать тяжесть болезней



после отделения интенсивной терапии. Существует сложная взаимосвязь между интенсивной терапией и онкологией, которая не может быть экстраполирована на пациентов, не страдающих раком. Дополнительные соображения включают право на поддержание жизни или излечивающее лечение рака после выздоровления от критического заболевания. Крайне важно, чтобы мы понимали (до отделения интенсивной терапии) (1) доступные методы лечения рака, (2) были ли они назначены и (3) как выздоровление от критического состояния влияет на пациента для продолжения лечения. Нам необходимо оценить факторы, определяющие возвращение к лечению после отделения интенсивной терапии (функциональный статус, прогрессирование заболевания, стойкая органная дисфункция и предпочтения пациента), чтобы руководствоваться решениями врача и пациента. Это необходимо для информирования будущих исследований о потенциальных методах лечения, позволяющих оптимизировать эти факторы в будущем.

Дополнительная информация

Онлайн-версия содержит доступные дополнительные материалы:
<https://doi.org/10.1007/s00134-023-06988-y>

Конфликт интересов

Нет

Источники

1. Joseph A, Simonaggio A, Stoclin A et al (2020) Immune-related adverse events: a retrospective look into the future of oncology in the intensive care unit. *Ann Intensive Care* 10:143. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00761-w>
2. Ehooman F, Biard L, Lemiale V et al (2019) Long-term health-related quality of life of critically ill patients with haematological malignancies: a prospective observational multicenter study. *Ann Intensive Care* 9:2. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0478-3>
3. Chiou VL, Burotto M (2015) Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol* 33:3541–3543. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6870>
4. Cortegiani A, Madotto F, Gregoretti C et al (2018) Immunocompromised patients with acute respiratory distress syndrome: secondary analysis of the LUNG SAFE database. *Crit Care* 22:157
5. Azoulay E, Pickkers P, Soares M et al (2017) Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients: the Efraim multinational prospective cohort study. *Intensive Care Med* 43:1808–1819. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4947-1>
6. Vink EE, Azoulay E, Caplan A et al (2018) Time-limited trial of intensive care treatment: an overview of current literature. *Intensive Care Med* 44:1369–1377. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5339-x>
7. Shrimel MG, Ferket BS, Scott DJ et al (2016) Time-limited trials of intensive care for critically ill patients with cancer: how long is long enough? *JAMA Oncol* 2:76–83. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.3336>
8. Borcoman E, Dupont A, Mariotte E et al (2020) One-year survival in patients with solid tumours discharged alive from the intensive care unit after unplanned admission: a retrospective study. *J Crit Care* 57:36–41.



<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.01.027>

9. Ferreyro BL, Scales DC, Wunsch H et al (2021) Critical illness in patients with hematologic malignancy: a population-based cohort study. *Intensive Care Med* 47:1104–1114. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06502-2>

10. Darmon M, Bourmaud A, Georges Q et al (2019) 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.

<https://doi.org/10.1007/s00134-019-05653-7>

11. Bernal T, Pardavila EV, Bonastre J et al (2013) Survival of hematological patients after discharge from the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care*. <https://doi.org/10.1186/cc13172>

12. Vigneron C, Charpentier J, Wislez M et al (2021) Short-term and long-term outcomes of patients with lung cancer and life-threatening complications. *Chest* 160:1560–1564. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.056>

13. Soares M, Salluh JIF, Ferreira CG et al (2005) Impact of two different comorbidity measures on the 6-month mortality of critically ill cancer patients. *Intensive Care Med* 31:408–415. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2554-z>