

Propositions de prise en charge des patients dans le contexte de la pandémie COVID-19
Rédaction : groupe d'experts Groupe d'Oncologie SPLF et IFCT à la date du 18 mars 2020

-Ce document a pour objectif de formaliser des prises en charge en mode dégradé dans le contexte de la pandémie COVID-19. Les objectifs sont de diminuer le risque d'infection des patients particulièrement fragiles et d'économiser les ressources matérielles (bloc opératoires ; respirateurs ; lits d'hospitalisation) et humaines médicales et paramédicales,

- L'enjeu est de proposer des attitudes concertées et surtout uniformisées aux patients atteints de tumeurs thoraciques.
- Ces propositions sont évolutives (18/03/2020) en fonction des situations rencontrées qui l'enrichiront et sont à adapter à nos organisations institutionnelles et à l'évolution des ressources au cours de l'épidémie COVID-19.
- Ces propositions sont basées sur celles du HCSP, sur les données de la littérature en oncologie thoracique hors COVID-19 et sur l'analyse concertée du rapport bénéfice-risque pour nos patients. Les patients ayant des symptômes et/ou COVID-19+ ne sont pas discutés dans ce document et sont pris en charge dans le cadre des filières spécifiques.

Les patients sont amenés à se déplacer en consultation uniquement pour des traitements, après validation par téléconsultation la veille ; ils sont accueillis le jour de leur consultation pour vérifier l'absence de fièvre et/ou de symptômes récemment apparus depuis la veille avant de pénétrer dans les unités de suivi et de traitement sans leurs accompagnants. En cas de symptômes, ils seront pris en charge dans une filière spécifique COVID. Les patients dans d'autres situations font l'objet d'une téléconsultation. Un circuit d'hospitalisation à domicile s'il est possible est à privilégier.

Les patients atteints d'un cancer pulmonaire métastatique ou localement avancé sont à risque d'infection grave car ils peuvent être immunodéprimés (corticoides, chimiothérapie), avoir un trouble ventilatoire, une cardiopathie ischémique associée. Les soignants ont des contacts sociaux plus importants au sein de l'hôpital : à l'instar des autres patients immunodéprimés, l'accueil des patients avec cancer bronchique au sein des structures de soin ambulatoire (HdJ), lorsqu'il ne peut être évité, nécessite :

- des mesures double-barrière : à l'entrée du service les patients sont munis d'un masque chirurgical qu'ils ne doivent pas quitter durant leur séjour dans le service
- les soignants sont munis d'un masque chirurgical pendant toute leur journée de travail (1 masque / 4 heures)
- la désinfection des mains par solution hydro-alcoolique doit être répétée pour les soignants de même que la désinfection par lingette alcoolisée ou solution hydro-alcoolique de la membrane du stéthoscope et des capteurs d'oxymètres de pouls.

Le statut en termes d'indication de réanimation doit être précisé dans le dossier médical après discussion avec le patient.

Patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules au stade chirurgical

-Ces patients sont pris en charge dans une démarche curative. Leur survie est supérieure à 50% à 5 ans [Goldstraw et al. J Thorac Oncol 2016 ;11 :39].

Chirurgie

- La chirurgie récente est identifiée comme un facteur prédictif des complications respiratoires sévères imposant une prise en charge en réanimation.
- Ainsi une proposition est de discuter des prises en charge et de leur urgence en RCP hebdomadaire et lors de la réunion de planning chirurgical. Les points de discussion porteront sur la taille de la tumeur, de sa localisation, de la composante solide/verre dépoli, la présence d'un envahissement ganglionnaire et l'état général et les comorbidités du patient.
- Une proposition est de sursoir aux résections chirurgicales de tumeurs de stade I, voire de certaines tumeurs de stade II N0, soit en décalant la chirurgie (jusqu'à 6 semaines) soit en proposant une radiothérapie stéréotaxique comme alternative thérapeutique avec un nombre limité de séances (1 à 3) pour limiter le déplacement des patients, en fonction de l'accès limité à cette technique en période de confinement général.
- On propose l'absence de fibroscopie aux patients dont l'indication chirurgicale est ainsi reportée.

Radiothérapie postopératoire

- Les patients en cours de traitement terminent leur programme.
- Compte tenu de l'incertitude sur l'intérêt de la radiothérapie dans ce contexte, aucun nouveau patient n'est initié pour les patients avec atteinte N2.

Chimiothérapie postopératoire

- Les patients en cours de traitement terminent leur programme : on discute de limiter à 3 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine au maximum. Le carboplatine est privilégié par rapport au cisplatine pour sa rapidité d'administration et sa toxicité plus faible, ainsi que pour l'absence de nécessité d'une hospitalisation classique
- Pour les nouveaux patients, la possibilité de sursoir à la chimiothérapie doit être discutée en RCP selon l'âge, le stade tumoral, et l'existence de comorbidités. Des analyses rétrospectives montrent que l'effet sur la survie de la chimiothérapie post-op est encore maintenu quand celle-ci débute à 3 mois de la chirurgie
- Si mise en route d'un traitement adjuvant, proposer pour limiter les risques infectieux les protocoles suivants : cisplatine et navelbine sans J8 avec administration systématique de GCSF, ou carboplatine-taxol toutes les 3 semaines avec discussion de

l'administration de GCSF (à privilégier dans ce contexte coronavirus pour limiter les risques infectieux et les venues du patient).

Patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés traités par chimio-radiothérapie

- Ces patients sont pris en charge dans une démarche curative. Leur survie est supérieure à 50% à 3 voire 5 ans [Antonia et al. NEJM 2018 ;379 :2342].
- Ces patients sont identifiés comme plus à risque de développer des complications respiratoires sévères imposant une prise en charge en réanimation.
- Les patients en cours de traitement terminent leur programme.
- Pour les patients en cours de chimiothérapie, le carboplatine est privilégié par rapport au cisplatine pour sa rapidité d'administration et sa toxicité plus faible.
- Pour les patients en cours de traitement par DURVALUMAB , la proposition discutée est 1/ de doubler la dose à 1500mg toutes les 4 semaines, et 2/ de passer à une fréquence de toutes les 4 semaines.
- L'initiation de nouveaux patients doit être discutée en RCP.
- Le bénéfice de survie du durvalumab de consolidation étant significatif, l'administration du traitement doit être réalisée si les conditions de sécurité sont raisonnables.

Patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques

Altérations oncogéniques

- Ces patients sont pris en charge dans une démarche palliative. Leur survie est supérieure à 50% à 3 voire 5 ou 7 ans [Reck et al. NEJML 2017 ;377 :849].
- Le principe général est la poursuite des traitements par thérapie ciblée en cours, et, en l'absence de signes cliniques évocateurs de progression, la proposition est de réaliser la surveillance par téléconsultation chez les patients répondeurs ou stabilisés. Il semble difficile de se passer de la première évaluation objective lors de l'initiation du traitement : téléconsultation, télétransmission des images, envoi des compte rendus par email
- Pour les nouveaux patients, les propositions sont les suivantes :
 - Mutations de l'EGFR : première ligne par inhibiteur de tyrosine kinase
 - Altérations de ALK : première ligne par ALECTINIB
 - Altérations de ROS1 : première ligne par CRIZOTINIB
 - Mutation de BRAF : première ligne par DABRAFETINIB TRAMETINIB
 - Altération de MET : première ligne par CRIZOTINIB

En cas de réponse après scanner initial à 8 semaines, la prochaine évaluation peut attendre 4 mois.

Pour les patients atteignant 10 mois de traitement sous CRIZOTINIB, DABRAFENIB-TRAMETINIB, ou 18 mois pour OSIMERTINIB ou ALECTINIB, il est raisonnable, au regard de la survie sans progression observée dans les essais de refaire une évaluation scanographique en ville, communiquée au médecin référent suivant les mêmes modalités.

Certains de ces traitements peuvent être cytopénisants. Une attention particulière doit être portée à la surveillance de la NFS et en particulier à la neutropénie.

Absence d'altération oncogénique : première ligne

- Ces patients sont identifiés comme plus à risque de développer des complications respiratoires sévères imposant une prise en charge en réanimation.
- Ces patients sont pris en charge dans une démarche palliative. Leur survie est d'environ 50% à 2 ans [Gandhi et al. NEJM 2018 ;378 :2078].
- Pour les patients en cours de traitement :
 - Chimiothérapie +/- immunothérapie d'induction : Les patients en cours de traitement terminent leur programme jusqu'à 4 cycles
 - Chimiothérapie de maintenance : le bénéfice / risque sera évalué au cas par cas afin de proposer un espacement ou un arrêt de la maintenance
 - Immunothérapie par PEMBROLIZUMAB seul : La proposition est 1/ pour les patients en réponse au-delà de 1 an de traitement, d'interrompre les injections, et 2/ pour les patients dans leur première année de traitement et contrôlés, de doubler la dose de PEMBROLIZUMAB à 400mg toutes les 6 semaines après la première évaluation

La périodicité des traitements d'immunothérapie peut être doublée, à double dose unitaire. Après une première évaluation à 2 mois de traitement confirmant réponse ou contrôle tumoral, les évaluations peuvent n'être faites que tous les 4 mois. Par contre, une téléconsultation et un bilan biologique doivent être effectués tous les mois. Tout signe en faveur d'une toxicité, par exemple colite ou pneumopathie, nécessite appel du patient et hospitalisation.

- L'initiation de nouveaux patients doit être discutée en RCP.

Absence d'altération oncogénique : seconde ligne et lignes ultérieures

- Ces patients sont identifiés comme plus à risque de développer des complications respiratoires sévères imposant une prise en charge en réanimation.
- Ces patients sont pris en charge dans une démarche palliative. Leur survie médiane est d'environ 1 an [Rittmeyer et al. Lancet Oncol 2017;389:255].
- Pour les patients en cours de traitement :
 - Chimiothérapie: discussion de l'opportunité de poursuivre le traitement
 - Immunothérapie: la proposition est 1/ pour les patients en réponse au-delà de 1 an de traitement, d'interrompre les injections, et 2/pour les patients dans leur première année de traitement et stabilisés, de doubler les doses : NIVOLUMAB à 480mg toutes les 4 semaines, PEMBROLIZUMAB à 400mg toutes les 6 semaines après la première évaluation. L'ATEZOLIZUMAB est maintenu à 1200mg toutes les 3 semaines.
- L'initiation d'une ligne avancée doit être discutée en RCP.

Populations particulières : PS2, patients âgés

- Ces patients sont identifiés comme les plus à risque de développer des complications respiratoires sévères imposant une prise en charge en réanimation.
- Ces patients sont pris en charge dans une démarche palliative. Leur survie médiane est d'environ 10 mois [Quoix et al. Lancet Oncol 2011;378:1079].
- Pour les patients en cours de traitement :
 - Chimiothérapie : poursuivre le traitement avec uniquement le J1 carboplatine (AUC6) et paclitaxel (90) sans les injections J8 et J15
 - L'initiation de traitements chez de nouveaux patients doit être discutée en RCP et essayer de privilégier l'optimisation de l'état général et des comorbidités chez ce groupe très à risque de complications.

Patients atteints de cancers bronchiques à petites cellules

- Ces patients sont identifiés comme plus à risque de développer des complications respiratoires sévères imposant une prise en charge en réanimation.
- Ces patients sont pris en charge dans une démarche palliative. Leur survie médiane est d'environ 1 an [Paz-Ares et al. Lancet 2019; 394:10212].
- Les traitements de première ligne et en cours doivent être poursuivis. L'initiation de traitements chez de nouveaux patients doit être discutée en RCP. Les traitements de seconde ligne et en cours doivent être poursuivis. L'initiation d'une ligne avancée doit être discutée en RCP.
- Le traitement par atezolizumab doit être proposé selon les recommandations du programme post-ATU en cours, en particulier sur les critères de PS
- Le carboplatine est privilégié par rapport au cisplatine pour sa rapidité d'administration et sa toxicité plus faible.
- Des facteurs de croissance GCSF sont systématiquement administrés.

Mesothéliomes

- Ces patients sont identifiés comme plus à risque de développer des complications respiratoires sévères imposant une prise en charge en réanimation.
- Ces patients sont pris en charge dans une démarche palliative. Leur survie médiane est comprise entre 15 et 18 mois [Zalcman et al. Lancet 2016; 387:1405].
- Les traitements de première ligne et en cours doivent être poursuivis. L'initiation de traitements chez de nouveaux patients doit être discutée en RCP. Les traitements de seconde ligne en cours doivent être poursuivis. L'initiation d'une ligne avancée doit être discutée en RCP. Immunothérapie : la proposition est 1/ pour les patients en réponse au-delà d'1 an de traitement, d'interrompre les injections, et 2/pour les patients dans leur première année de traitement, de doubler les doses après la première évaluation (NIVOLUMAB à 480mg toutes les 4 semaines).
- Les traitements de maintenance par bevacizumab peuvent être interrompus.

Tumeurs thymiques

- Ces patients sont identifiés comme plus à risque de développer des complications respiratoires sévères, particulièrement en cas de myasthénie associée, imposant une prise en charge en réanimation.
- Discussions complexes avec le référent RYTHMIC. Ainsi une proposition est de discuter des prises en charge et de leur urgence en RCP. Les points de discussion porteront sur la taille de la tumeur, le type histologique et l'état général du patient. Une proposition est de sursoir aux résections chirurgicales de tumeurs de stade I et II. Les traitements de première ligne en cours

doivent être poursuivis. L'initiation de traitements chez de nouveaux patients doit être discutée en RCP. Les traitements de seconde ligne en cours doivent être poursuivis. L'initiation d'une ligne avancée doit être discutée en RCP.

Essais cliniques

Situation à étudier au cas par cas en fonction des études et de la typologie des patients. Un bénéfice net et une situation rare et sans alternative thérapeutique doivent être privilégiés. Une attention particulière doit être portée aux essais en situation néo-adjuvante ou de chimio-radiothérapie pour lesquels la possibilité d'accès à la chirurgie ou à la radiothérapie à une date précise n'est pas certaine.

Clarisse Audigier-Valette
Jaafar Bennouna
Benjamin Besse
Jacques Cadranel
Alexis Cortot
Sébastien Couraud
Michael Duruisseaux
Nicolas Girard
Etienne Giroux-Leprieur
Laurent Greillier
Julien Mazières
Denis Moro-Sibilot
Anne-Claire Toffart
Virginie Westeel
Marie Wislez
Gérard Zalcmann