

Propositions de prise en charge des patients dans le contexte de la pandémie COVID-19

Rédaction : groupe d'experts Groupe d'Oncologie de Langue Française SPLF et IFCT à la date du 30 mars 2020

- Ce document a pour objectif de formaliser des prises en charge en mode dégradé pour les patients atteints de tumeurs thoraciques, dans le contexte de la pandémie COVID-19. Les objectifs de ces mesures sont de diminuer le risque d'infection de ces patients particulièrement fragiles et d'économiser les ressources matérielles (blocs 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, à discuter et à adapter en fonction des contraintes épidémiologiques et sanitaires locales ou régionales liée à l'organisation des soins dans la période de pandémie.
- Ces propositions sont évolutives (30/03/2020) 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. Compte –tenu du caractère inédit de la situation, et de l'absence de littérature spécifique, ces propositions sont essentiellement constituées d'avis d'expert. Ces propositions sont donc non-opposables, peuvent être discutées et adaptées localement, en fonction notamment de l'évolution de la situation sanitaire. Elles doivent faire l'objet d'une décision collégiale et d'une décision partagée avec le patient. 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 à l'hôpital uniquement pour des traitements, après validation par téléconsultation la veille ; ils sont accueillis le jour de leur séance de traitement 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, sanctuarisées vis à vis du COVID. Les durées des hospitalisations seront réduites autant que possible et une hospitalisation de jour sera favorisée. Aucune visite n'est possible en service d'hospitalisation. Aucun accompagnant n'est possible dans le contexte. 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.
- En cas de prise en charge modifiée dans le contexte de la pandémie COVID-19, ceci devra être écrit clairement dans le dossier et le patient en sera informé.
- 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 (corticoïdes, chimiothérapie), avoir des comorbidités respiratoires et cardiaques. 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
 - le temps d'attente en salle d'attente doit être réduit et il convient de convoquer les patients à des intervalles plus long
 - 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.
 - Une attention particulière doit être portée aux autres objets du quotidien potentiellement souillés (téléphones portables et personnels, clavier et souris d'ordinateur, stylos...).
 - Le circuit des patients doit être organisé pour maximiser la distanciation lors de la prise en charge à l'hôpital
- Le statut en termes d'indication de réanimation doit être précisé dans le dossier médical après discussion avec le patient. Une fiche d'information pourrait être élaborée informant le patient sur l'épidémie et les enjeux en termes de réanimation.

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.
- En cas de difficultés ponctuelles d'accès au staging médiastinal invasif, il est possible de déterminer le statut N sur l'examen attentif du scanner thoracique injecté et du TEP scanner, en assumant une performance diagnostique sous optimale avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 90%.

- On propose l'absence de fibroscopie aux patients dont l'indication chirurgicale est reportée. Un enjeu est la réalisation des EFR, difficile en termes d'accès en période de pandémie.
- Dans tous les cas, étant donné le confinement et les difficultés d'accès prévisibles aux SSR, la prise en charge postopératoire (kinésithérapie, infirmière, aide à domicile) devra impérativement être anticipée.
- **STADES I** : Il est de la responsabilité de chaque centre chirurgical de mettre en place un circuit adapté en période de pandémie autorisant une intervention dans les 6 semaines qui suivent la RCP, si les conditions le permettent. Ce délai peut être porté à 3 mois si une faible cinétique de croissance tumorale est anticipée (nodule mixte connu et surveillé, par exemple). Un scanner de réévaluation sera alors réalisé entre la RCP et l'intervention chirurgicale. *En situation de patient opérable mais fragile* : en cas de comorbidité non optimisable (âge>80 ans, PS=2, VEMS<50%, DLCO<50%, FEVG<40%), les chiffres de survie après chirurgie et radiothérapie stéréotaxique sont proches et il paraît donc raisonnable en période d'épidémie et de confinement social de proposer une radiothérapie stéréotaxique. *En situation de patient inopérable* : le standard thérapeutique est la radiothérapie stéréotaxique.
- La radiothérapie stéréotaxique peut être réalisée avec un nombre limité de séances pour limiter les déplacements en période de confinement.
- **STADES II** : *En situation de patient avec atteinte N1* éligibles à une chimiothérapie adjuvante, des difficultés d'accès ponctuelles au bloc opératoire ou à la réanimation peuvent justifier la réalisation d'une chimiothérapie d'induction. Il est ensuite de la responsabilité de chaque centre chirurgical de mettre en place un circuit adapté autorisant une intervention dans les 4 semaines qui suivent la dernière chimiothérapie. *En situation de patient nécessitant un geste élargi* (à la paroi, au médiastin, à une pneumonectomie), il est de la responsabilité de chaque centre chirurgical de mettre en place un circuit adapté autorisant une intervention dans les 6 semaines qui suivent la RCP.
- **STADES III** : Pour les patients N2 qui auraient bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante, des difficultés d'accès ponctuelles au bloc opératoire ou à la réanimation peuvent justifier la réalisation d'une chimiothérapie d'induction, qui est déjà le standard dans de nombreuses RCP. Il est ensuite de la responsabilité de chaque centre chirurgical de mettre en place un circuit adapté en période d'épidémie autorisant une intervention dans les 4 semaines qui suivent la dernière chimiothérapie.

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 en résection complète, c'est à dire ayant bénéficié d'une résection anatomique et d'un curage complet (3 stations N1, 3 stations N2) dont le ganglion le plus haut situé est négatif. En situation de patient avec résection R1 ou R2, un report de la radiothérapie peut être envisagé.

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 peut être 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 conventionnelle ou prolongée en hôpital de jour. Le cisplatine reste une option, selon l'âge et le PS du patient ; la VINORELBINE orale peut être proposée au J8.
- 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 postopératoire 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), 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. La filière de traitement en radiothérapie et sa sécurisation vis-à-vis du COVID-19 est adaptée, avec une surveillance des signes cliniques quotidienne.
- Pour les patients en cours de chimiothérapie, le carboplatine peut être privilégié par rapport au cisplatine pour sa rapidité d'administration et sa toxicité plus faible. Le cisplatine reste une option, selon l'âge et le PS du patient.
- Pour les patients en cours de traitement par DURVALUMAB, il est proposé est de doubler la dose à 1500mg toutes les 4 semaines.

- L'initiation de nouveaux patients doit être discutée en RCP. Chez les patients en bon état général, une association concomitante de chimioradiothérapie doit être privilégiée conformément aux standards thérapeutiques. Compte tenu des contraintes logistiques et du contexte actuel, une chimiothérapie d'induction peut être proposée (1 à 2 cycles afin de reporter le début de la radiothérapie qui nécessite classiquement 30-33 séances journalières sur 6 semaines environ). Pour certains patients, un hypofractionnement de type 55 Gy en 20 fractions associée à une chimiothérapie concomitante peut être proposée [Maguire et al. Eur J Cancer 2014;50:2939]
- Chez les patients plus fragiles du fait de leur âge, BPCO, comorbidités, une association séquentielle peut être proposée associant 3-4 cycles de chimiothérapie suivie d'une radiothérapie conformationnelle.
- Comme toujours, pendant la radiothérapie qu'elle soit concomitante (de préférence) ou séquentielle, les patients sont vus en consultation une fois par semaine, la prise de température est conseillée.
- Le bénéfice de survie du DURVALUMAB de consolidation étant significatif, l'administration du traitement doit être réalisée si les conditions de sécurité sont raisonnables. Une surveillance rapprochée de l'hémogramme doit être réalisée.

Patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques

Présence d'une altération oncogénique

- Ces patients sont pris en charge dans une démarche palliative, mais leur survie à long terme peut être prolongée. Leur survie est supérieure à 50% à 3 voire 5 ou 7 ans [Reck et al. NEJM 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 comptes rendus par email
- Pour les nouveaux patients, un traitement oral doit être absolument être privilégié en première ligne dans le contexte actuel et 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
 - Altérations de *NTRK* : première ligne par LAROTRECTINIB
- En cas de réponse après scanner initial à 8 semaines, la prochaine évaluation radiologique peut attendre 4 mois ; une téléconsultation intermédiaire peut être proposée. 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 et la lymphopénie.

Absence d'altération oncogénique : première ligne

- 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]. Ces patients sont identifiés comme plus à risque de développer des complications respiratoires sévères imposant une prise en charge en réanimation.
- Pour les patients en cours de traitement :
 - Chimiothérapie +/- immunothérapie d'induction : Les patients en cours de traitement terminent leur programme jusqu'à 4 cycles. Des facteurs de croissance GCSF sont systématiquement administrés.
 - 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 (induction et maintenance) : 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 ; une autre possibilité pour les patients fragiles, est d'annuler une injection en cas de tumeur contrôlée.
- 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 pris en charge dans une démarche palliative. Leur survie médiane est d'environ 1 an [Rittmeyer et al. Lancet Oncol 2017;389:255]. Ces patients sont identifiés comme plus à risque de développer des complications respiratoires sévères imposant une prise en charge en réanimation.
- 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 ou 4 semaines.
- L'initiation d'une ligne avancée doit être discutée en RCP et retardée si le rapport bénéfice risque est jugé défavorable

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. Des facteurs de croissance GCSF sont systématiquement administrés.
- 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.

Radiothérapie symptomatique

- La radiothérapie à visée symptomatique est proposée en situation d'urgence : en cas de métastases cérébrales symptomatiques, on propose une dose totale de 20 Gy en 4 ou 5 fractions ; en cas de métastases osseuses très algiques réfractaires aux antalgiques, une dose de 8 Gy en 1 seule fraction avec réévaluation à 10 jours. Les traitements antalgiques médicamenteux doivent être privilégiés en l'absence d'urgence.
- En situation oligo-métastatique faisant discuter une radiothérapie stéréotaxique, une évaluation au cas par cas en utilisant le schéma le moins contraignant et le plus court est proposée.

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.

Tumeurs localement avancées

- Ces patients sont pris en charge dans une démarche curative. Leur survie à 5 ans est de 25% [Levy et al. Lung Cancer 2019 ; 136:145].
- Les patients en cours de traitement par chimiothérapie et radiothérapie 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.
- L'initiation de nouveaux patients doit être discutée en RCP. Compte tenu des contraintes logistiques, une chimiothérapie d'induction peut être proposée par carboplatine et etoposide. La proposition est de traiter les patients avec une radiothérapie monofractionnée journalière. La filière de traitement en radiothérapie et sa sécurisation vis-à-vis du COVID-19 est adaptée, avec une surveillance des signes cliniques quotidienne.
- L'irradiation encéphalique prophylactique peut être reportée ou rediscutée si elle avait été envisagée ; de même elle ne doit pas être réalisée au-delà de 3 mois après la fin de la chimio-radiothérapie.

Tumeurs métastatiques

- 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 ou durvalumab 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.

Mésothéliomes

- 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]. Ces patients sont identifiés comme plus à risque de développer des complications respiratoires sévères imposant une prise en charge en réanimation.
- 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 bévacizumab peuvent être interrompus.

Tumeurs thymiques

- Ces patients sont identifiés comme plus à risque de développer des complications respiratoires sévères, particulièrement en cas de myasthénie ou de syndrome de Good associés, 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

- La 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 néoadjuvante 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.

Auteurs

N. Girard, G. Zalcman, J. Cadranet, D. Moro-Sibilot, J. Mazières, C. Audigier-Valette, J. Bennouna, B. Besse, A. Cortot, S. Couraud, M. Duruisseaux, P. Giraud, E. Giroux-Leprieur, L. Greillier, C. Le Péchoux, C. Mascaux, P. Mordant, A.-C. Toffart, M. Wislez, V. Westeel, on behalf of the French Language Pulmonology Society (SPLF) oncology working group and French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT)

Corresponding author: N. Girard