



Propositions alternatives de prise en charge des cancers digestifs en fonction de la situation épidémique au COVID 19, selon les données de la littérature et de l'expérience chinoise.

F Di Fiore<sup>1</sup>, D Sefrioui<sup>1</sup>, A Gangloff<sup>1</sup>, L Schwarz<sup>2</sup>, JJ Tuech<sup>2</sup>, JM Phelip<sup>3</sup>, C Lepage<sup>3</sup>, T Aparicio<sup>3</sup>, S Manfredi<sup>3</sup>, A Lievre<sup>3</sup>, L Dahan<sup>3</sup>, C Girault<sup>3</sup>, O Bouche<sup>4</sup>, P Michel<sup>1,3</sup>

(1) Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245, IRON Group, Rouen University Hospital, Department of Hepato-Gastroenterology, Digestive Oncology Unit, F 76000, Rouen, France.

(2) Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245, IRON Group, Rouen University Hospital, Department of Digestive Surgery, F-76000, Rouen, France

(3) bureau de la FFCD, (4) responsable TNCD

L'épidémie actuelle d'infection par le virus COVID 19 est une situation exceptionnelle qui nécessite une réflexion sur la pratique de l'oncologie digestive. Faut-il modifier les pratiques pour les prochaines semaines ? Quels conseils pratiques recommander selon les données de la littérature et l'expérience des équipes chinoises.



L'infection à COVID 19 est-elle différente des autres infections virales à tropisme pulmonaire ?

La réponse scientifique à cette question n'est pas encore parfaitement connue. Cependant, une étude publiée en 2019, avant l'apparition du COVID 19, a évalué rétrospectivement 1503 cas de pneumopathie virale admis au département de médecine d'urgence d'un hôpital coréen entre 2010 et 2015. Parmi les agents viraux dans 9,4% des cas il s'agissait de coronavirus. Les patients avec une pathologie cancéreuse n'avaient pas plus souvent d'infection à coronavirus que les autres patients. La répartition des différents types de virus n'était pas influencée par la présence ou non d'un cancer. En revanche, chez les patients infectés par un coronavirus le taux de mortalité à 30 jours était significativement supérieure en cas de cancer (24,4% *versus* 3,0%,  $p < 0,001$ ) (1). Dans cette étude les facteurs de risque de mortalité à 30 jours en analyse multiparamétriques étaient, l'âge supérieur à 65 ans (OR 1,661 IC 95% 1,062-2,598,  $p = 0,026$ ), la co-infection virale et bactérienne (OR 1,609 IC05% 1,045-2,478,  $p = 0,031$ ), la présence d'un cancer (OR 2,257 IC95% 1,499-3,400,  $p = 0,001$ ) et un état de choc initial (OR 2,121 IC95% 1,028-4,373,  $p = 0,042$ ).

L'infection pulmonaire à coronavirus est un évènement grave chez le patient atteint de cancer avec en cas de forme sévère un risque de décès à 30 jours de l'ordre de 25%.

Les données sur le COVID 19 sont trop fragmentaires pour permettre des conclusions robustes. Dans deux grandes séries publiées de 99 et 201 cas de pneumopathies avec preuve biologique d'infection au COVID 19, il n'y avait que 2 patients avec cancer (2,3). Dans la base prospective chinoise de 2007 cas d'infection prouvée au COVID 19, provenant de 31 provinces, 417 ont été exclus pour données cliniques insuffisantes des antécédents médicaux. Parmi les 1590 cas analysables, 1 % soit 18 patients avaient une histoire personnelle de cancer. Ce chiffre est supérieur au nombre attendu dans la population chinoise (0,29%) suggérant que l'infection est plus fréquente chez les sujets avec une histoire personnelle de cancer. Les patients avec antécédent de cancer avaient une forme grave plus fréquemment que les patients sans cancer (7/18 soit 39% *versus* 124/1572 soit 8%,  $p = 0,0003$ ). Les patients avec une chirurgie ou une chimiothérapie dans le mois précédent l'infection avaient une forme grave dans 3 cas sur 4 (75%), représentant un risque relatif en analyse multiparamétrique de 5,34 (IC95% 1,80-16,18,  $p = 0,0026$ ) (4). La critique principale de ce travail est la taille de l'effectif et sa composition, sur les 18 patients classés dans le groupe cancer la moitié des patients avait un antécédent de cancer datant de plus de 4 ans.

Ces données de la littérature suggèrent que l'infection à Coronavirus est grave chez les sujets atteints de cancer avec un risque de forme grave 5 fois plus élevé que celui de la population sans cancer et un risque de décès multiplié par 8. De plus, le risque d'infection serait 3 fois plus important en cas de cancer. Ces chiffres estimés représentent probablement la borne haute des estimations.

Comment limiter le risque d'infection pour les patients avec cancer sans prendre de risque majeur dans le contrôle de la maladie cancéreuse pour un délai de 2 à 3 mois ? Les collègues chinois ont publié plusieurs articles suggérant de modifier les pratiques avec les deux objectifs suivants (5-7).

- Limiter les situations à risque très élevé : chirurgie et chimiothérapie
- Limiter les contacts et en particulier avec les lieux de soins

Les propositions présentées dans le tableau ci-dessous sont déclinées organe par organe et sont guidées par ces deux objectifs en anticipant les limitations d'accès aux plateaux techniques.

Limiter les contacts avec les lieux de soins c'est également pour les traitements par voie orale privilégier la télé consultation plutôt qu'une consultation classique, en insistant sur le suivi téléphonique ou par application spécifique. Cette méthode permet le renouvellement du traitement oral à distance sans perdre de qualité du suivi.

C'est également alléger la surveillance avec deux situations distinctes la surveillance pendant le traitement et la surveillance post thérapeutique.

Pour les patients en cours de traitement, la cinétique des marqueurs a montré son intérêt clinique (8,9). Cette cinétique des marqueurs combinée au suivi clinique à distance permet dans cette situation exceptionnelle de reporter les examens d'imagerie prévus pendant la période épidémique. Le cas particulier des patients avec métastases potentiellement résécables justifie le maintien des examens d'imagerie. Pour la surveillance post thérapeutique il est conseillé de différer les examens de suivi après la période épidémique.

Tableau 1 : proposition par organe. Ces propositions doivent être interprétées en fonction de l'intensité de l'épidémie et de son retentissement sur l'organisation des structures de soins. Les ajustements thérapeutiques doivent être validés en réunion de concertation pluridisciplinaire

<b>Organes</b>	<b>Situations oncologiques</b>	<b>Propositions</b>
Rectum localisé	Radiochimiothérapie terminée ou en cours	Report de la prise en charge chirurgicale (GRECCAR 6 montre que le délai 11 ou 7 semaines n'est pas différent, (10)) Au-delà de 12 semaines, rediscuter selon les possibilités hospitalières (place bloc et réa)
	Radiochimiothérapie préopératoire à débiter	Privilégier le schéma court 5x5 sans chimiothérapie et chirurgie à 12 semaines selon l'épidémie et les possibilités hospitalières (11)
	Cas particuliers <ul style="list-style-type: none"> <li>- T4</li> <li>- Réponse majeure à la RTCT (critères GECCAR2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Privilégier le CAP50 et chirurgie à 12 semaines selon l'épidémie et les possibilités hospitalières</li> <li>- Discuter tumorectomie de clôture ou Watch and Wait (12,13)</li> </ul>
Colon localisé	Cancer localisé < T4 (symptomatique et non symptomatique)	Chirurgie dans les délais habituels si possible et pas de chimiothérapie d'attente)
	Cas particuliers <ul style="list-style-type: none"> <li>- T4</li> <li>- Occlusion</li> <li>- Sujet fragile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chimiothérapie première en privilégiant la voie orale (CapOx) et chirurgie après l'épidémie (14, 15)</li> <li>- Chirurgie (stomie d'amont puis chirurgie différée de 4 à 6 semaines)</li> <li>- Le report de la chirurgie de 4 à 6 semaines se discute en fonction de la balance bénéfice risque</li> </ul>
	Indication chimiothérapie adjuvante Stade III et stade II (T4b)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Privilégier le CapOx au FOLFOX (3 ou 6 mois)</li> <li>- Pour les faibles risques discuter selon la situation locale, de la suppression de l'oxaliplatine au profit de la capecitabine monothérapie (16)</li> <li>- Patient fragile discuter l'absence de chimiothérapie</li> </ul>

Cancer Colorectal Métastatique (1 <sup>er</sup> et 2 <sup>ème</sup> ligne)	Résécable	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Report chirurgie jusqu'à fin de la période épidémique (+/- chimiothérapie d'attente en fonction des caractéristiques néoplasiques (privilégier le schéma par Capecitabine ou CapOx) avis d'experts</li> <li>- La chirurgie peu morbide ou la destruction peut se discuter dans les délais habituels (situations locales)</li> </ul>
	Potentiellement résécable	chimiothérapie d'attente par mono (privilégier capecitabine) ou biCT (CapOx ou CapIri) +/- thérapies ciblées, éviter les trichimiothérapies
	Non résécable	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chimiothérapie par mono (privilégier capecitabine) ou biCT (xelox ou xeliri) +/- thérapies ciblées, éviter les trichimiothérapies</li> <li>- Si traitement d'entretien privilégier la capecitabine seule +/- bevacizumab</li> </ul>
Cancer Colorectal métastatique en cours de traitement	Maladie non résécable	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Privilégier les traitements oraux en cas de maladie stable ou lentement progressive (Capecitabine) afin de limiter les séjours hospitaliers (17), sous réserve d'un suivi téléphonique codifié</li> <li>- Discuter en cas de maladie stable une pause de 2 mois</li> </ul>
Cancer colorectal métastatique en cours de traitement au-delà de la 2 <sup>em</sup> ligne	Maladie non résécable	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Regorafenib schéma Redose 80 mg /j (18)</li> <li>- Discuter de la pause en cas de stabilité</li> <li>- Utilisation prudente du Trifluridine-Tipiracil en raison du risque de leuco-neutropénie</li> </ul>
	Adénocarcinome du pancréas localisée avec preuve histologique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Report de la chirurgie après l'épidémie (Carence de lit de réanimation, morbi-mortalité accrue) selon les possibilités locales et l'évolution de l'épidémie.</li> <li>- Discuter une chimiothérapie d'attente, FOLFOX à privilégier versus FOLFIRINOX au regard de risque de complications sévères lié à l'immunodépression chimio-induite (à rediscuter après l'épidémie), GCSF si FOLFIRINOX</li> </ul>
	postopératoire	FOLFIRINOX en raison de l'ampleur du bénéfice de survie, avec GCSF (19)

	Adénocarcinome du pancréas localement avancé	Chimiothérapie à discuter (Gemcitabine ou bi chimiothérapie à base 5FU ou capecitabine)
	Adénocarcinome du pancréas métastatique	- Chimiothérapie selon l'état général (monothérapie par Gemcitabine, bi chimiothérapie ou tri chimiothérapie selon la situation clinique) - Discuter pause ou entretien en cas de stabilité en privilégiant la Capécitabine
Cholangiocarcinome intra-hépatique	Résécable	chirurgie dans les délais si possible, car pas de chimiothérapie d'attente validée
	Postopératoire	Capécitabine
	Cholangiocarcinome intra-hépatique non résécable ou métastatique	Chimiothérapie selon la situation clinique (Gemcitabine platine ou Gemox)
Cancers oesogastriques	Maladie localisée (JOG et estomac) Chimiothérapie périopératoire	Chimiothérapie adaptée à la situation clinique - FLOT si possible en raison de l'ampleur du bénéfice de survie, en ajoutant un GCSF (20) - à défaut par bithérapie à base de platine (CapOx) - Si chirurgie, privilégier l'intervention sans abord thoracique
	Maladie localisée (œsophage) Radiochimiothérapie pré opératoire	Taxol Carboplatine + radiothérapie à privilégier En cas de réponse complète surveillance ou chirurgie décalée (21)
	Maladie métastatique	Chimiothérapie En première intention CapOx +/- Trastuzumab (si HER2 positif)
Carcinome Hépatocellulaire	Maladie opérable	- Report de la chirurgie après l'épidémie - Pas de traitement d'attente en l'état actuel de l'épidémie, - Certaines situations d'évolutivité rapide ou avec rapports vasculaires menaçants peuvent justifier un traitement dans les délais habituels (chirurgie, radiothérapie stéréotaxique, radiofréquence, CEL)
	Maladie non opérable ou métastatique	- Traitement per os (Sorafenib / Regorafenib / Cabozantinib) - Rediscuter des traitements loco-régionaux au cas par cas après l'épidémie
Canal anal	Maladie localisée indication de radiochimiothérapie	Privilégier le schéma Capecitabine-Mitomycine C (22)

NB : Dans la mesure du possible, le patient doit être informé du risque accru de complications sévères sous chimiothérapie  
La chimiothérapie, a fortiori les poly chimiothérapies doivent être prescrites en tenant compte du rapport bénéfice/risque

## Références

1. Kim YJ, Lee ES, Lee YS. High mortality from viral pneumonia in patients with cancer. *Infect Dis* 2019;51:502-9.
2. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13
3. Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* doi 10.1001/jamainternmed.2020.0994
4. Liang W, Guan W, Chen R et al. Cancer patients in SARS-CoV -2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
5. Zhang Y, Xu JM. Medical diagnosis and treatment strategies for malignant tumors of the digestive system during the outbreak of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2020 Feb 29;42(0):E005.
6. Luo Y, Zhong M. Standardized diagnosis and treatment of colorectal cancer during the outbreak of novel coronavirus pneumonia in Renji hospital. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2020 Feb 22;23(3):E003. doi: 10.3760/cma.j.cn441530-20200217-00057
7. Chen YH, Peng JS. Treatment strategy for gastrointestinal tumor under the outbreak of novel coronavirus pneumonia in China. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2020 Feb 25;23(2):I-IV. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.02.001
8. Iwanicki-Caron I, Di Fiore F, Roque I et al. Usefulness of the Serum Carcinoembryonic Antigen Kinetic for Chemotherapy Monitoring in Patients With Unresectable Metastasis of Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3681-6
9. Laurent L, Sefrioui D, Bignon AL et al. CA19.9 decrease >15% is a predictor of favourable outcome in patients treated for advanced pancreatic carcinoma: analysis of two independent cohorts. *HPB* 2019;21:582-8
10. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34:3773-80
11. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:336-346
12. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol* 2016;17: 174-83
13. E Rullier, P Rouanet, JJ Tuech et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2):a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390:469-79
14. Karoui M, Rullier A, Piessen G et al. Perioperative FOLFOX 4 Versus FOLFOX 4 Plus Cetuximab Versus Immediate Surgery for High-Risk Stage II and III Colon Cancers: A Phase II Multicenter Randomized Controlled Trial (PRODIGE 22). *Ann Surg* 2019 doi: 10.1097/SLA.0000000000003454
15. Foxtrot collaborative group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*; 2012; 13:1152-60
16. Andre T, de Gramont A, Vernerey D et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol* 2015;33:4176-87

17. Simkens LHJ, van Tinteren H, May A et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2105;385:1843-52
18. Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH et al. Regorafenib dose-optimization in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicenter, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019 ; 20 :1070-82
19. Conroy T, Hammel P, Hebbar M et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *New Engl J Med* 2018 ;379 :2395-2406
20. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393:1948-1957
21. Mariette C, Dahan L, Mornex F et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 2014;32:2416-22
22. Meulendijks D, Dewit L, Tomaso NB, van TH, Beijnen JH, Schellens JH, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *Br J Cancer* 2014;111:1726-33