

# Oncologie: naviguer la pandémie de COVID-19 et garder le cap

Dr STEFAN ZIMMERMANN<sup>a</sup>, Prs PIERRE-YVES DIETRICH<sup>b</sup>, OLIVIER MICHIELIN<sup>c</sup>, DANIEL BETTICHER<sup>d</sup> et SOLANGE PETERS<sup>e</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 819-22

## Oncology: navigating the COVID-19 Pandemic and Steer the Course

*Medical oncologists are steering a difficult course during the COVID-19 pandemic between three opposing forces: revisiting optimal standards of cancer care, facing constantly evolving shortages as some resources are being redirected, and acknowledging the paradoxical need to keep patients away from the health care facility. This article compiles recommendations from cancer societies and expert opinions to provide guidance and practical solutions for the oncology clinic. We propose that optimal standards of care be upheld, and short-term safety concerns due to exposure to SARS-CoV-2 be weighed against a long-term compromise in cancer prognosis when deciding on adjustments in cancer care. Proper mitigation strategies in the clinic and use of less resource-heavy but equivalent treatment alternatives often allow optimal cancer care. The magnitude of benefit of cancer treatments needs to be systematically considered.*

## INTRODUCTION – UNE VULNÉRABILITÉ MARQUÉE DES PATIENTS ONCOLOGIQUES AU COVID-19

Moins de 2 semaines après l'émergence d'un cluster de pneumonie atypique à Wuhan, le premier génome du SARS-CoV-2 est publié le 10 janvier 2020, suivi le 15 janvier du premier test diagnostique par RT-PCR. Son pathogène ainsi caractérisé, la maladie COVID-19 connaît dès lors une évolution pandémique, s'étendant à plus de 150 pays à ce jour. Un premier cas est confirmé en Suisse le 24 février 2020, suivi d'un premier décès le 5 mars 2020. Pour les quelques 600 oncologues médicaux en Suisse, il devient rapidement évident que leurs patients font partie des personnes potentiellement les plus à risque de complication.<sup>1-3</sup>

Les données cliniques spécifiques aux patients oncologiques restent actuellement cependant très limitées; deux études rétrospectives effectuées l'une dans 3 hôpitaux de Wuhan (28 patients oncologiques),<sup>4</sup> l'autre nationale chinoise (18 patients oncologiques)<sup>1</sup> suggèrent toutefois un risque fortement accru, par rapport à des patients non oncologiques, de contracter l'infection, ainsi que d'évolution sévère avec admission aux soins intensifs, ventilation mécanique invasive ou non, ou décès, même après correction pour les autres facteurs confondants tels que l'âge, le tabagisme et autres comorbidités. Le risque est encore majoré chez les patients ayant subi une

chimiothérapie ou une chirurgie dans le mois précédant l'infection, et persistait chez les patients en rémission complète. On note que pour presque un tiers des patients, on retenait une transmission nosocomiale ou lors de leur visite ambulatoire au centre d'oncologie.

L'extrapolation des chiffres publiés au système de santé suisse relève toutefois de la conjecture, au vu de la taille limitée des séries, de la pénurie de ressources généralisée au moment des études, et de l'hétérogénéité des patients. À titre de référence, au moment de la rédaction, sur 122 patients oncologiques symptomatiques du CHUV, du HUG et du HFR testés positifs par recherche nasopharyngée de SARS-CoV-2, 47 ont nécessité une hospitalisation, dont 8 un séjour aux soins intensifs et 2 aux soins continus au pic de sévérité, avec le décès de 6 patients, dont certains n'ayant pas souhaité d'approche invasive. L'évolution pour les patients non-hospitalisés est très favorable, même sous une thérapie ciblée ou chimiothérapie.

## RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SPÉCIALISÉES – FAIBLE NIVEAU DE PREUVE

En réponse aux questions et défis posés par la pandémie, les sociétés d'oncologie ont élaboré des recommandations et des supports d'information à l'usage de leurs membres; l'*American Society of Clinical Oncology* a publié des *Frequently Asked Questions* soumises par ses membres,<sup>5</sup> et l'*European Society of Medical Oncology* a publié une série d'entretiens avec des experts de plusieurs continents avec un focus particulier sur les implications pratiques sur la thérapeutique et l'organisation des centres d'oncologie, ainsi que des *guidelines* adaptées à la pandémie pour tous les cancers fréquents.

Le niveau de preuve restant faible, et le défi à affronter étant d'ampleur, nous auteurs avons pris le parti de compiler et d'élaborer pour les lecteurs de la Revue Médicale Suisse des recommandations consensuelles se basant avant tout sur des opinions d'experts oncologues médicaux et spécialistes en maladies infectieuses, et plus rarement sur des preuves récoltées par des recherches de la littérature médicale via PubMed, et une compilation de sites web.

### Les principes fondamentaux suivants, parfois en contradiction, auront guidé nos choix:

- La qualité des soins oncologiques doit être maintenue.
- Le patient doit être protégé du risque additionnel d'infection COVID-19.
- En cas de pénurie, les ressources doivent être distribuées avec équité.

<sup>a</sup>Service d'immuno-oncologie, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>b</sup>Service d'oncologie médicale, HUG, 1205 Genève, <sup>c</sup>Service d'oncologie médicale, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>d</sup>Service d'oncologie médicale, HFR, 1700 Fribourg  
Stefan.Zimmermann@chuv.ch | Pierre-Yves.Dietrich@hcuge.ch  
Olivier.Michielin@chuv.ch | betticherd@h-fr.ch | Solange.Peters@chuv.ch

## CONSIDÉRATIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Quels patients oncologiques sont particulièrement à risque d'infection et de décours compliqué?

Par analogie à d'autres infections des voies respiratoires, le risque d'infection est accru chez les patients immunosupprimés, dont font partie les patients leucopéniques ou lymphopéniques, les patients avec un taux d'immunoglobulines abaissé, les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie intensive, ou encore les patients sous immunosuppression médicamenteuses pour des complications auto-immunes de traitements oncologiques.

Les co-infections bactériennes ou fongiques surajoutées peuvent limiter l'utilisation d'immunosuppresseurs utilisés dans les cas graves de COVID-19, tels que le tocilizumab et le sarilumab.

On ne dispose pas de données solides concernant un risque majoré associé à certains types tumoraux, une thérapie particulière (immunothérapie, chimiothérapie, thérapies ciblées), ou certaines sous-populations en particulier.

## RECOMMANDATIONS POUR L'ORGANISATION PRATIQUE DU CENTRE D'ONCOLOGIE

Comment réorganiser les rendez-vous des patients?

Les visites pouvant être reportées sans risque pour le patient devraient être reportées ou réalisées avec des outils de visioconférence; cela inclut généralement les consultations de suivi tous les 3, 6 ou 12 mois chez des patients asymptomatiques à risque relativement bas de rechute. Dans les situations dans lesquelles les recommandations evidence-based en vigueur sont absentes ou offrent une fourchette d'intervalles, par exemple 3 à 6 mois, il est raisonnable de reporter les visites en maximisant l'intervalle.

Les visites non indispensables entre les cures médicamenteuses devraient être évitées et remplacées par des prestations virtuelles.

Instaurer autant que possible des prises de sang de contrôle dans un laboratoire proche du domicile du patient, ou prélevés à domicile.

## RECOMMANDATIONS POUR LA THÉRAPIE ONCOLOGIQUE

Quelles sont les recommandations générales pour la prise en charge de patients souffrant d'un cancer?

La prise en charge oncologique doit se poursuivre en essayant de maintenir une qualité maximale et un suivi rigoureux des standards établis, tout en tenant compte des ressources en personnel, locaux, matériel et médicaments à disposition et en protégeant les patients les plus vulnérables d'une infection COVID-19.

Toute décision de reporter, interrompre, ou modifier une thérapie anticancéreuse indiquée doit prendre en considération les objectifs du traitement (curatif vs palliatif), le risque de

progression tumorale en cas d'interruption ou report du traitement, la tolérance au traitement et l'état général du patient et son risque individuel face au COVID-19. Toute décision nécessite une évaluation individualisée des risques et bénéfices.

En ce qui concerne la prise en charge spécifique de patientes avec cancer du sein, l'*American Society of Breast Surgeons* a publié des recommandations concises concernant la priorisation des visites et interventions (imagerie, chirurgie) pour des patientes avec cancer du sein.<sup>6</sup> L'ESMO vient de mettre en ligne ses propositions pour les cancers principaux.

Une chirurgie oncologique peut-elle ou devrait-elle être annulée ou reportée? Si une résection est retardée, les patients devraient-ils débuter un traitement néoadjuvant si des possibilités existent?

Face à une pénurie potentielle en ressources critiques telles que lits d'hôpital et de soins intensifs, respirateurs, produits sanguins et matériel de protection, la plupart des hôpitaux ont restreint les activités de chirurgie élective. Dans la plupart des cas, les chirurgies oncologiques ne peuvent toutefois pas être considérées comme électives, leur omission ou report pouvant préteriter le pronostic vital. L'*American College of Surgeons* a publié des recommandations pour la priorisation des interventions oncologiques en fonction de la gravité de la pénurie de ressources.<sup>7</sup> Par ailleurs, la *Society of Surgical Oncology* a publié des recommandations succinctes concernant la chirurgie oncologique du cancer du sein, du cancer colorectal, du mélanome, du sarcome et d'autres types tumoraux.<sup>8</sup>

Les points pratiques suivants méritent d'être considérés:

- Les options non chirurgicales telles que radiothérapie stéréotaxique ou techniques ablatives peuvent être considérées comme alternatives si elles sont appropriées et équivalentes.
- Dans certaines situations dans lesquelles une thérapie néoadjuvante est disponible, il peut être raisonnable d'initier une thérapie néoadjuvante à la place d'une intervention chirurgicale immédiate ou reportée; les risques d'une thérapie néoadjuvante, tels qu'immunosuppression ou visites fréquentes en clinique, doivent être pris en considération.

Une radiothérapie peut-elle être retardée? Peut-elle être interrompue ou reportée si elle a déjà été débutée?

Il n'y a actuellement pas d'évidence en faveur d'une modification ou d'une suspension d'une radiothérapie chez des patients oncologiques. Le report est le plus souvent indiqué en cas d'infection à SARS-CoV-2, sauf en cas de symptomatologie urgente ou de traitement à but curatif. L'*American Society of Therapeutic Radiation Oncology* a publié des recommandations détaillées.<sup>9</sup>

Les points pratiques suivants méritent d'être considérés:

- Utilisation de schémas de radiothérapie hypofractionnée autant que possible
- Personnalisation du plan de traitement modifié chez les patients qui ont subi une interruption de leur traitement de radiothérapie.

Une thérapie anticancéreuse palliative potentiellement immunosuppressive devrait-elle être suspendue, définitivement stoppée ou reportée?

Suspendre, modifier ou différer une chimiothérapie anticancéreuse ou une immunothérapie indiquée n'est pas une

recommandation systématique, puisque ces traitements ont montré un bénéfice de survie oncologique et/ou d'amélioration de la qualité de vie. Chez la plupart des patients présentant un diagnostic aigu de cancer, le bénéfice d'une thérapie antitumorale raisonnable et planifiée dépasse le risque d'une infection COVID-19.

Les points pratiques suivants méritent d'être considérés:

- Interrompre une chimiothérapie/un traitement ciblé peut être une option pour les patients en rémission profonde qui sont au bénéfice d'un traitement de maintenance.
- Un traitement oral peut se substituer au traitement intraveineux, réduisant potentiellement la fréquence des visites en clinique.
- Dans le cas de maladies caractérisées par une mutation activatrice sous traitement ciblé, la pause thérapeutique n'est pas souhaitable du fait de risque de progression rapide.
- Certains régimes de traitement nécessitant des visites moins fréquentes en clinique peuvent être privilégiés.
- Il n'y actuellement pas de données disponibles sur l'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (IPCI) et d'infection COVID-19 concomitante. Des intervalles d'administration prolongés ont montré pour plusieurs anti-PD(L)1 une équivalence pharmacologique et en termes de sécurité. Une interruption transitoire peut être imaginée en cas de contrôle au long cours de la maladie sous ce traitement ou au décours d'une toxicité auto-immune.
- L'indication à des immunothérapies combinées avec des risques d'effets secondaires auto-immuns sévères nécessitant une immunosuppression doit être discutée de cas en cas.
- L'un des facteurs associés à un risque de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et de mortalité étant la prise de stéroïdes avant l'infection,<sup>2</sup> la prescription de stéroïdes devrait être évaluée avec soin, par exemple comme antiémétiques. Les stéroïdes peuvent être remplacés par des antagonistes sérotoninergiques, des inhibiteurs de la neurokinine et des neuroleptiques (olanzapine).

Une thérapie anticancéreuse adjuvante potentiellement immunosuppressive devrait-elle être suspendue ou reportée?

Il n'y a actuellement pas d'évidence en faveur d'une modification ou d'une suspension d'une chimiothérapie adjuvante. Cependant, les patients recevant une chimiothérapie adjuvante sont à considérer comme étant à risque de développer des complications sévères du COVID-19. Les décisions cliniques doivent être individualisées et prendre en considération des facteurs tels que risque de récurrence si le traitement est reporté, modifié ou interrompu, le nombre de cycles déjà administrés, la tolérance au traitement, ainsi que le bénéfice absolu et relatif escomptés.

Les points pratiques suivants méritent d'être considérés:

- Dans les cas où le bénéfice absolu de la chimiothérapie adjuvante est faible, et où des options non-immunosuppressives sont disponibles (par exemple une thérapie antihormonale dans un cas de cancer du sein exprimant les récepteurs hormonaux), le risque de COVID-19 peut être utilisé comme un des facteurs décisionnels supplémentaire pour le choix de traitement.
- L'utilisation prophylactique de facteurs de croissance tels que G-CSF parallèlement aux régimes de chimiothérapie à haut risque peut potentiellement réduire la vulnérabilité

face au COVID-19. Le seuil de risque de neutropénie fébrile pour l'utilisation de G-CSF peut être abaissé.

## RECOMMANDATIONS POUR LE DÉPISTAGE DU CANCER

Les activités de dépistage oncologique devraient-elles se poursuivre?

Afin de préserver les ressources et réduire la présence de patients dans les établissements de santé, les dépistages tels que mammographies de dépistage ou colonoscopie devraient être reportés, à l'instar d'autres activités électives. La découverte fortuite de nodule pulmonaire devrait faire l'objet de schémas conservateurs, selon les recommandations dictées par l'étude NELSON. En cas de suspicion importante de malignité et d'indication à la résection, un traitement par radiothérapie stéréotaxique peut être envisagé si les capacités chirurgicales sont limitées.

## RECOMMANDATIONS POUR LA RECHERCHE CLINIQUE

L'activité de recherche clinique devrait-elle se poursuivre?

La majorité des promoteurs d'essais cliniques ont émis des recommandations spécifiques. Le plus souvent, les essais cliniques qui ont débuté le recrutement de participants se poursuivent, avec une suspension de nouvelles inclusions motivée par les difficultés rencontrées dans les activités de monitoring qui incombent au promoteur, par les difficultés à respecter les procédures spécifiées par le protocole de recherche, et par les questions éthiques d'exposition des participants à un risque d'infection non justifié en l'absence de bénéfice thérapeutique démontré. On peut craindre des limitations dans la mobilité des participants, des ruptures d'approvisionnement des produits médicaux expérimentaux, ou une supervision médicale insuffisante en cas de pénurie sévère de ressources. Les promoteurs prennent des mesures appropriées pour sauvegarder l'intégrité scientifique malgré les éventuelles interruptions de traitement ou les données manquantes. Swissmedic et Swissethics ont émis des recommandations communes,<sup>10</sup> qui insistent sur le fait que la sécurité du participant reste la priorité absolue; en cas de conflit avec les priorités du promoteur telle que la validité des données, la sécurité des participants prime.

## CONCLUSION

Les oncologues médicaux, comme beaucoup de leurs collègues, s'adonnent actuellement à un exercice d'équilibriste afin de concilier qualité de la prise en charge, disponibilité variable des ressources, et nécessité paradoxale d'éloigner les patients des établissements de santé. Il incombe aujourd'hui au système de santé de s'adapter en urgence à une pandémie qui définit des catégories à risque d'infection et de complications. Des efforts de construction de registres oncologiques-COVID-19 sont en cours, notamment SAKK 80/20, afin d'établir la granularité des risques individuels de nos patients oncologiques. Ces données permettront d'asseoir de vraies lignes directrices de traitement au-delà de nos réponses empiriques

actuelles, sujettes principalement à la restriction de nos capacités de soins et la réduction souhaitée de l'exposition de nos patients au SARS-CoV-2. En attendant ces données, dans un système sanitaire suisse qui reste remarquablement fonctionnel, un accent tout particulier doit être mis sur la poursuite de soins oncologiques selon les standards optimaux, afin de ne pas ajouter une mortalité oncologique spécifique à la mortalité au SARS-CoV-2.

Pour conclure sur une perspective d'avenir, on relèvera que les premiers essais humains de vaccins contre le SARS-CoV-2 ont débuté.<sup>11,12</sup> moins de trois mois après la publication des séquences génomiques. Les infections à coronavirus humains ne conduisant pas à universellement à une immunité protectrice de longue durée, comme l'ont montré les épidémies de SARS et MERS,<sup>13</sup> une potentielle évolution endémique du COVID-19 représenterait une menace durable pour la population oncologique. Malheureusement, cette même population tend à présenter des réponses vaccinales inférieures en raison d'une immunosénescence ou d'une immunosuppression, peut se voir écartée de certaines plateformes telles que vaccins vivants atténués, et peut nécessiter des formulations spécifiques en termes d'antigènes ou d'adjuvant. Là encore, des efforts de recherche concertés, incluant la population oncologique, seront décisifs afin de mitiger un risque susceptible de se pérenniser.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

#### Faire:

- Maintenir des normes de soins optimales, en l'absence de pénurie de ressources
- Utiliser les technologies de télémédecine pour effectuer les visites programmées chaque fois que cela est possible; retarder les visites cliniques non essentielles dans la mesure où cela est acceptable selon les normes de soins optimales
- Envisager des schémas thérapeutiques, des modalités ou des intervalles de dosage alternatifs qui réduisent l'exposition du patient au COVID-19, si cela est acceptable sans compromettre le pronostic oncologique. Reconsidérer les thérapies hautement immunosuppressives, si des alternatives appropriées sont disponibles
- Discuter du pronostic, des attentes du patient et des directives anticipées en cas de COVID-19 grave

#### Ne pas faire:

- Retarder ou interrompre des interventions curatives, ou des interventions dont il est prouvé qu'elles augmentent la survie ou préservent la qualité de vie

1 Liang W, Guan W, Chen R et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21: 335-337.

2 Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020.

3 Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult

inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-1062.

4 Zhang L, Zhu F, Xie L et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020.

5 <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19>. In. 2020.

6 [https://www.breastsurgeons.org/docs/news/The\\_COVID-19\\_Pandemic\\_Breast\\_](https://www.breastsurgeons.org/docs/news/The_COVID-19_Pandemic_Breast_)

[Cancer\\_Consortium\\_Recommendations\\_EXECUTIVE\\_SUMMARY.pdf](#). In. American Society of Breast Surgeons.

7 <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case>. In. American College of Surgeons 2020.

8 <https://www.surgonc.org/resources/covid-19-resources/>. In. The Society of Surgical Oncologists 2020.

9 <https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information/COVID-19-FAQs#q8>. In. American Society of Therapeutic Radiation Oncology 2020.

10 <https://swissethics.ch/en/covid-19/guidance-docs>. In. 2020.

11 Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity* 2020; In Press.

12 Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med* 2020.

13 Choe PG, Perera R, Park WB et al. MERS-CoV Antibody Responses 1 Year after Symptom Onset, South Korea, 2015. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 1079-1084.