

SYNOPSIS

TITRE	COHORTE GCO-002 CACOVID-19 Cohorte non interventionnelle ambispective nationale multicentrique de patients suivis pour cancer et infectés par le SARS-COV-2
PROMOTEUR	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
COORDONNATEUR NATIONAL	Pr Astrid Lièvre CHU Pontchaillou, Rennes
CO-COORDONNATEURS	Pr Bruno Chauffert (ANOCEF-IGCNO) Pr Isabelle Ray-Coquard (ARCAGY-GINECO) Dr Anthony Turpin (GERCOR) Pr Juliette Thariat (GORTEC) Pr Gérard Zalzman (IFCT)
COMITE DE REDACTION	Thomas Aparicio, Olivier Bouché, Olayidé Boussari, Jacques Cadranel, Bruno Chauffert, Didier Debieuvre, Claire Dubois, Marie-Line Garcia-Larnicol, Nicolas Girard, Cécile Girault, Anne-Claire Hardy, Karine Le Malicot, Astrid Lièvre, Sylvain Manfredi, Marie Moreau, Isabelle Ray-Coquard, Juliette Thariat, Anthony Turpin, Gérard Zalzman
SCHEMA	Cohorte observationnelle ambispective nationale française multicentrique n'impliquant pas la personne humaine.
RATIONNEL	<p>Depuis décembre 2019, la Chine puis le reste du Monde sont touchés par le développement rapide d'un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2 (<i>severe acute respiratory syndrome corona virus 2</i>). La maladie causée par ce coronavirus (COVID-19), dont la transmission se fait par voie aérienne via des gouttelettes, est potentiellement responsable d'un syndrome respiratoire sévère mais également d'une défaillance multiviscérale pouvant conduire au décès.</p> <p>En 4 mois, l'épidémie de COVID-19 a déjà touché près de 751 000 personnes et été responsable de plus de 36 400 décès à travers le monde (Source OMS, au 31/03/2020). Les patients atteints de cancer sont généralement plus sensibles aux infections que les personnes sans cancer en raison d'une immunodépression causée par leur maladie tumorale et/ou les traitements anti-cancéreux utilisés tels que chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie. Ces patients pourraient donc être particulièrement à risque de COVID-19.</p> <p>C'est ce que suggère la toute première analyse sur le sujet qui rapporte les données de la base prospective chinoise regroupant 2007 patients avec infection prouvée COVID-19 dans 575 hôpitaux de 31 provinces chinoises (Liang, Lancet Oncol 2020). Après exclusion de 417 cas pour lesquels les données cliniques étaient insuffisantes, 1590 cas de patients infectés avec COVID-19 ont été analysés, parmi lesquels 18 (soit 1%) avaient un antécédent personnel de cancer. Cette proportion était supérieure au taux d'incidence du cancer dans la population générale chinoise depuis le début de l'épidémie (0,29%). Les cancers du poumon (n=5, 28%) et colorectaux (n=5, 28%) étaient les 2 cancers les plus fréquents. Quatre (25%) des 16 patients pour lesquels le traitement était connu avaient, en fait, reçu une chimiothérapie ou eu une chirurgie dans le mois précédant le diagnostic de COVID-19, tandis que la majorité (n=12, 75%) étaient des patients en rémission ou guéris de leur cancer après chirurgie du primitif. Comparés aux patients sans cancer, les patients avec cancer étaient plus âgés (63 ans vs 48 ans) et avaient plus fréquemment un antécédent de tabagisme (22% vs 7%). Surtout, les patients avec cancer avaient des formes de COVID-19 plus graves que les patients sans cancer (7/18 soit 39% vs 124/1572 soit 8%, p=0,0003). Les patients ayant eu une chimiothérapie ou une chirurgie dans le mois précédant le diagnostic de COVID-19 avaient un risque de forme grave significativement augmenté (3/4 soit 75% vs 6/14 soit 43%), ce qui était confirmé en analyse multivariée après ajustement sur d'autres facteurs de risques tels que l'âge, le tabagisme et d'autres comorbidités, avec un risque relatif de 5,34 (IC95% : 1,80-16,18; p=0,0026). Enfin, les patients avec cancer se détérioraient plus</p>

rapidement que les patients sans cancer (13 jours vs 43 jours, $p < 0,0001$). Les auteurs de cette publication concluent par 3 mesures à proposer aux patients suivis pour cancer : 1/ considérer le report d'une chimiothérapie adjuvante ou d'une chirurgie dans le cas d'un cancer localisé et stable, 2/ renforcer les mesures de protection de ces patients et 3/ surveiller très étroitement et traiter de façon plus intensive ces patients lorsqu'ils ont un COVID-19.

Cependant, l'augmentation du risque d'infection à SARS-CoV-2 et de forme grave de COVID-19 chez les patients atteints de cancer suggérée par cette première étude reste à démontrer compte tenu de ses limites, d'ores et déjà soulignées par d'autres auteurs (Wang Lancet Oncol 2020, Xia Lancet Oncol 2020). En effet, l'effectif est faible et la population de patients atteints de cancer très hétérogène, avec notamment 12 patients sur 16 en surveillance et à distance du traitement initial de leur cancer (donc sans immunodépression), dont la moitié avait un antécédent de cancer datant de plus de 4 ans.

Néanmoins, une deuxième étude chinoise a tout récemment été publiée, rapportant les données de COVID-19 chez les 1524 patients atteints de cancer et admis entre le 30 décembre 2019 et le 17 février 2020 dans le département de radiothérapie et d'oncologie médicale de l'hôpital universitaire de Wuhan, ville source de l'épidémie COVID-19 (Yu JAMA Oncol 2020). Le taux d'infection à SARS-CoV-2 était de 0,79% ($n=12$), c'est-à-dire bien supérieur au taux d'infection COVID-19 diagnostiquée au sein de la ville de Wuhan durant cette même période (0,37%, 41 152/11 081 000). Là encore, les cancers du poumon étaient la localisation tumorale principale observée chez 7 patients (58%), parmi lesquels 5 (42%) étaient en cours de traitement par chimiothérapie +/- immunothérapie. Trois décès (25%) ont été rapportés. Les patients âgés de plus de 60 ans et atteints de cancer du poumon avaient une incidence plus élevée d'infection COVID-19 (4,3% vs 1,8%). Il semble donc que le risque COVID-19 soit réellement augmenté chez les patients atteints de cancer, même si, là encore, moins de la moitié des patients infectés avaient un traitement anti-cancéreux en cours. Quoi qu'il en soit, des collègues chinois ont publié plusieurs articles suggérant de modifier certaines pratiques chez les patients atteints de cancer digestifs durant l'épidémie COVID-19 avec deux principaux objectifs : limiter les situations à risque très élevés telles que la chirurgie ou la chimiothérapie et limiter les contacts, en particulier avec les lieux de soins (Zhang Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2020, Luo Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi 2020, Chen Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi 2020). Des recommandations similaires ont d'ores et déjà été publiées en France (<http://www.tncd.org>; TNCd chapitre 21 Prise en charge des cancers digestifs en fonction de la situation épidémique COVID-19), où l'épidémie est actuellement en train de se développer de manière exponentielle, conduisant à des mesures de confinement drastique.

Beaucoup d'interrogations demeurent donc à ce jour sur le niveau de risque et la gravité de COVID-19 chez les patients ayant un cancer évolutif, notamment ceux en cours de traitement de leur maladie tumorale et chez les patients récemment opérés d'un cancer localisé +/- sous traitement adjuvant.

Récemment, les propriétés antivirales des inhibiteurs de PD-1/PD-L1 ont pu être mises en évidence notamment dans les modèles de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC ou d'hépatite B. Les immunothérapies stimulant l'activation lymphocytaire, principalement au niveau du lymphocyte T effecteur cytotoxique, pourraient favoriser la clairance des virus. Plusieurs essais sont en cours évaluant des immunothérapies ciblant PD-1/PD-L1 pour le traitement du VIH (NCT03787095, NCT03367754, NCT03239899), des hépatites B et C (NCT04046107, NCT00703469) et de la LEMP (NCT04091932). Des données récentes montrent de fait une lymphopénie T dans les formes sévères de COVID-19. Chez 5 patients analysés, les lymphocytes T CD8+ CD107+ granzyme+ (cytotoxiques) anti-viraux et les NK expriment un marqueur « d'épuisement », la molécule NKG2A. Chez ces patients la lymphopénie se corrige avec la guérison clinique chez la majorité des patients analysés, cependant que le taux de NK NKG2A+ diminue aussi en parallèle (Zheng M et al. 2020). Ainsi, serait-il important de vérifier si le taux d'attaque du SARS-COV-2 pourrait être inférieur à celui de la population générale, chez les patients avec cancer ayant reçu dans les 3 derniers mois un inhibiteur de point de contrôle immunitaire. A contrario, il serait aussi intéressant de savoir si, chez ces patients, il n'y aurait pas un taux plus important de pneumopathie "type COVID-19" (la différence avec une pneumopathie immuno-

	<p>médiée pouvant être faite sur la base du statut RT-PCR, l'évolution clinique et la relecture centralisée de l'imagerie), dont le pronostic serait plus grave, du fait d'une stimulation de la réponse cytokinique à l'infection virale, par l'inhibiteur de checkpoint.</p> <p>Les pratiques de radiothérapie, dans toutes les localisations tumorales, sont considérablement impactées par cette épidémie, induisant la modification des schémas de fractionnement. La région ORL exposant à un risque particulier, la prise en charge chirurgicale et clinique est également très impactée.</p> <p>L'objectif de cette cohorte ambispective française est de recueillir des données à propos des patients atteints de cancer et COVID-19 afin d'améliorer les connaissances sur les caractéristiques et la gravité de l'infection chez les patients atteints de cancer et ses facteurs de risque, mais également sur l'impact de COVID-19 sur la prise en charge du cancer.</p> <p>Références :</p> <p>1- Liang Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 Mar;21(3):335-337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.</p> <p>2-Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 Mar 3. pii: S1470-2045(20)30149-2.</p> <p>3-Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for cancer patients. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 Mar 3. pii: S1470-2045(20)30150-9.</p> <p>4- Yu J, Ouyang W, Chua ML. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. <i>JAMA Oncol</i> Published online March 25, 2020. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0980</p> <p>5. Zhang Y, Xu JM. Medical diagnosis and treatment strategies for malignant tumors of the digestive system during the outbreak of novel coronavirus pneumonia. <i>Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.</i> 2020 Feb 29;42(0):E005.</p> <p>6. Luo Y, Zhong M. Standardized diagnosis and treatment of colorectal cancer during the outbreak of novel coronavirus pneumonia in Renji hospital. <i>Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.</i> 2020 Feb 22;23(3):E003. doi:10.3760/cma.j.cn441530-20200217-00057</p> <p>7. Chen YH, Peng JS. Treatment strategy for gastrointestinal tumor under the outbreak of novel coronavirus pneumonia in China. <i>Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.</i> 2020 Feb 25;23(2):I-IV. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.02.001</p> <p>8- Di Fiore F, Bouché O, Lepage C, Sefrioui D, Gangloff A, Schwarz L, Tuech JJ, Aparicio T, Lecomte T, Boulagnon-Rombi C, Lièvre A, Manfredi S, Phelip JM, Michel P on behalf of the Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Propositions of alternatives in digestive cancers management during the COVID-19 epidemic period: A French Intergroup clinical point of view (TNCD). <i>Dig Liver Dis</i> 2020 sous presse.</p> <p>9-Zheng M et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients <i>Cell Mol Immunol</i> 2020 online 19 March 2020</p>
<p>OBJECTIFS</p>	<p>Objectif principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Décrire le nombre de cas, dont ceux de forme grave avec SDRA et passage en réanimation, et le taux de mortalité directement lié à l'infection à SARS-COV-2 chez les patients suivis pour un des cancers suivants : digestif, thoracique, ORL, gynécologique, cérébral. <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Décrire le nombre de cas d'infection à SARS-COV-2 selon : <ul style="list-style-type: none"> - la localisation tumorale - le statut métastatique ou localisé - le statut traité ou en surveillance - le type de traitement anti-cancéreux : traitement médical dans les 3 mois précédant la survenue d'un COVID-19 (chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie), radiothérapie, radiologie interventionnelle, chirurgie

	<ul style="list-style-type: none"> - l'âge - le tabagisme (statut actif, sevré ou jamais fumeur, nombre de paquet-année) - les comorbidités, en particulier diabète, HTA, coronaropathie / insuffisance cardiaque, BPCO / insuffisance respiratoire, surpoids - les traitements habituels associés, en particulier AINS, corticoïdes, immunosuppresseurs, IEC/ARA2 <ul style="list-style-type: none"> • Déterminer la prévalence de l'infection à SARS-COV-2 chez les patients suivis pour un des cancers sus-cités concernés par la cohorte • Décrire l'impact du COVID-19 sur la prise en charge du cancer en termes de changement d'indication (type de traitement), retard d'administration, annulation de traitement ou changement de molécule ou de périodicité d'administration ou changement de schéma de radiothérapie. • Décrire les facteurs d'inégalités sociales (inégalités d'accès au soin): Catégorie socio-professionnelle et lieu de résidence (rue et ville d'habitation) et étudier leur impact sur la survenue d'une infection à SARS-COV-2 et sa gravité
CRITERES D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 18 ans - Patient en cours de traitement ou de surveillance pour un des cancers suivants : cancer digestif (œsophage, estomac, colorectal, grêle, pancréas, voies biliaires, ampoule de Vater, foie (CHC), GIST, tumeur neuroendocrine, canal anal, péritoine primitif, appendice), thoracique (cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), cancer bronchique à petites cellules (CBPC), mésothéliome), ORL (cavité buccale, oropharynx, larynx, hypopharynx, nasopharynx, glandes salivaires, sinus), gynécologique (ovaire, utérus, vulve), système nerveux central (glioblastome, astrocytome, oligodendrogliome, gliome) - Patient ayant contracté une infection à SARS-COV-2 prouvée par RT-PCR et/ou sérologie rétrospective et/ou un syndrome COVID-19 avec scanner thoracique évocateur durant la période du 1er mars 2020 au 30 juin 2020 - Patient informé de la recherche et, par dérogation, patient pris en charge en situation d'urgence
CRITERES DE NON INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Patient dont le cancer concerné par la cohorte a été traité à visée curative il y a plus de 5 ans, sans argument pour une récurrence - Patient exprimant son opposition à participer à la cohorte - Patient faisant l'objet d'une mesure de protection (patient sous tutelle ou curatelle)
PHASE DE LA COHORTE	<ul style="list-style-type: none"> • Première phase d'enregistrement simple de quelques items clés * afin d'avoir un enregistrement exhaustif des patients le plus rapidement possible • Deuxième phase de recueil plus détaillé des données (voir données recueillies)
DONNEES DE BASE POUR L'ENREGISTREMENT DU PATIENT DANS LA COHORTE	<ul style="list-style-type: none"> • nom et prénom du patient* • date de naissance* • sexe* • oncologue référent et son établissement (CHU, CHG, CRLCC, privé) * • établissement de prise en charge du COVID-19 si différent de celui de l'oncologue* • localisation de la tumeur primitive* • stade localisé / stade métastatique au moment du diagnostic de COVID-19* • traitement locorégional (radiothérapie, chirurgie, destruction percutanée) pour le cancer dans les 3 mois précédant le diagnostic de COVID-19: oui/non * • traitement médical systémique (chimiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée) pour le cancer dans les 3 mois précédant le diagnostic de COVID-19: oui/non * • date du diagnostic de COVID-19* • mode de Diagnostic de COVID-19* : - symptômes cliniques typiques du COVID-19 (toux, fièvre, asthénie ou anosmie/agueusie d'apparition soudaine en l'absence de rhinite ou obstruction nasale) : oui/non <ul style="list-style-type: none"> - PCR oui/non - TDM thorax oui/non

	<ul style="list-style-type: none"> - sérologie: oui/non • Etat du patient au moment de l'enregistrement si celui-ci est rétrospectif (cas diagnostiqué après le 01 mars 2020) *: <ul style="list-style-type: none"> - vivant/décédé
<p>DONNEES EXHAUSTIVES RECUEILLIES</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Données patient : - lieu de résidence (rue et code postal de résidence) - catégorie socio-professionnelle - poids, taille au moment du diagnostic de COVID-19 ou, le cas échéant, dans les 3 mois précédant le diagnostic de COVID-19 - antécédents : BPCO, insuffisance respiratoire, coronaropathie, HTA, insuffisance cardiaque, diabète, transplantation d'organe, insuffisance rénale chronique, cirrhose, surpoids - traitement habituel en cours au moment de l'infection COVID-19 : corticothérapie au long cours oui/non, corticothérapie transitoire interrompue dans les 4 semaines précédentes oui/non, AINS oui/non, immunodépresseur oui/non, autres traitements à préciser dont IEC/ARA2 - statut fumeur: actif oui/non, ancien: oui/non, actif sévré (> 1 an), jamais fumeur, nombre de paquet-année - Données tumorales : - date de diagnostic du primitif tumoral - type histologique de la tumeur - stade localisé / métastatique * au moment de l'inclusion dans la cohorte - si stade métastatique: localisation pulmonaire oui/non, hépatique oui/non, péritonéale oui/non, ganglionnaire oui/non, osseuse oui/non, cérébrale oui/non, autre - soins de support exclusifs: oui/non - traitement locorégional pour le cancer dans les 3 mois précédant le diagnostic de COVID-19: oui/non * - type de traitement locorégional réalisé dans les 3 mois précédant le diagnostic de COVID-19: radiothérapie / chirurgie / destruction percutanée (radiofréquence, thermo-ablation, ...) / autres (radioembolisation, etc) - si traitement locorégional réalisé plus de 3 mois avant le diagnostic de COVID-19: type (radiothérapie / chirurgie / destruction percutanée / autres) et date du dernier traitement locorégional réalisé - traitement médical systémique (chimiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée) pour le cancer dans les 3 mois précédant le diagnostic de COVID-19: oui/non *si traitement systémique dans les 3 mois précédant le COVID-19: DCI ou nom commercial de toutes les molécules - si traitement systémique réalisé plus de 3 mois avant le diagnostic de COVID-19: nom des molécules et date de fin du traitement systémique - Radiothérapie thoracique : en cours oui/non ou dans le passé oui/non - Dans le cadre de l'épidémie nationale à COVID-19, une modification du traitement anti-cancéreux en cours avait-elle été effectuée de façon préventive afin de réduire le risque d'infection chez le patient ? oui/non. Si oui, modification de molécule(s) : oui/non, allègement : oui/non, arrêt (pause) : oui/non - Biologie au moment du diagnostic de l'infection à COVID-19 : NFS-plaquettes (leucocytes, polynucléaires neutrophiles, lymphocytes), ionogramme sanguin, créatininémie, ASAT, ALAT, GGT, PAL, LDH, albuminémie, CRP, D-Dimères - Données sur l'infection COVID-19 : - date du début des symptômes - confirmation diagnostique : PCR oui/non, TDM thorax oui/non, sérologie oui/non - l'infection COVID-19 a-t-elle été traitée dans le cadre d'un essai thérapeutique ? oui/non et préciser traitement anti-viral / immunomodulateur / autre (texte libre) - l'infection COVID-19 a-t-elle été responsable : <ul style="list-style-type: none"> ○ d'une hospitalisation en secteur traditionnel : oui/non et durée de

	<p>séjour</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ d'une pneumopathie évocatrice au scanner : oui/non avec score d'étendue (en % de parenchyme atteint) ○ d'un séjour en réanimation : oui/non et durée du séjour ○ d'un recours à une intubation : oui/non ○ du décès du patient : oui/non et date de décès <p>- Impact de l'infection COVID-19 sur la prise en charge du cancer : L'infection à COVID-19 a-t-elle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - entraîné l'arrêt du traitement anti-cancéreux médical : oui/non, durée de l'arrêt < 2 mois ou ≥ 2 mois, arrêt définitif oui/non - modifié le protocole de traitement anti-cancéreux médical au moment de la reprise de ce dernier : oui/non et préciser : <ul style="list-style-type: none"> ○ modification d'au moins une molécule : oui/non ○ allègement du protocole en cours : oui/non ○ modification de la périodicité : oui/non - entraîné une modification d'une chimiothérapie adjuvante : annulation de l'indication: oui/non ou arrêt définitif : oui/non - modifié une radiothérapie : modification du schéma d'irradiation oui/non, report de radiothérapie oui/non et préciser le délai (< ou ≥ 2 mois) - modifié une chirurgie oncologique : report oui/non et préciser le délai (< ou ≥ 2 mois) ou annulation d'indication oui/non - modifié une radiologie interventionnelle (thermoablation, CIA) <p>Suivi à 3 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patient vivant ou décédé, si décédé date du décès ; si vivant, hospitalisé en secteur traditionnel/réanimation/intubé - TDM thorax oui/non et si oui, date du dernier scanner et pneumopathie interstitielle oui/non
ANALYSE STATISTIQUE	<p>Première date de point : 1er juin 2020 La durée de suivi des patients sera de 3 mois maximum. Les analyses seront purement descriptives. Les variables quantitatives seront décrites selon la médiane, l'intervalle interquartile, la moyenne, l'écart type, le minimum et le maximum. Les variables qualitatives seront décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Un plan d'analyse statistique sera écrit avant toute analyse.</p>
CALENDRIER	<p>Nombre de centres : une centaine de centres actifs Période d'inclusion : cas diagnostiqués entre le 1er mars 2020 et le 30 juin 2020 Suivi : 3 mois après la dernière inclusion au cours des consultations de suivi habituelles</p>
FINANCEMENT	<p>Fonds propres FFCD et des GCO</p>