

Piotr J. Wysocki¹, Łukasz Kwinta¹, Paweł Potocki¹, Marek Z. Wojtukiewicz², Barbara Radecka³, Piotr Tomczak⁴, Michał Jarzab⁵, Andrzej Kawecki⁵, Maciej Krzakowski⁵

¹Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

²Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białostockie Centrum Onkologii

³Opolskie Centrum Onkologii w Opolu

⁴Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁵Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy im. M. Skłodowskiej-Curie w Gliwicach

Leczenie systemowe pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej w kontekście pandemii SARS-CoV-2 — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

Wstęp

Pandemia SARS-CoV-2 stała się faktem i z dnia na dzień odnotowuje się w Europie rosnącą liczbę osób zarażonych i zmarłych z powodu COVID-19. Gwałtownie narastające obciążenie systemów opieki zdrowotnej może się w niedługim czasie okazać niemożliwym do udźwignięcia nawet dla tych najlepiej zorganizowanych i finansowanych. Nie ulega wątpliwości, że w Polsce — podobnie jak we wszystkich krajach — istnieje wiele niewiadomych dotyczących zarówno czasu trwania pandemii, dynamiki przyrostu liczby chorych wymagających hospitalizacji lub intensywnej terapii, jak i możliwości organizacyjnego zabezpieczenia gwałtownie rosnących potrzeb opieki zdrowotnej. W ostatnich dniach wiele szpitali w naszym kraju zostało zamienionych w tak zwane jednoimienne szpitale zakaźne, co spowodowało *de facto* ich zamknięcie dla chorych z innymi chorobami niż COVID-19. W licznych szpitalach odwołano planowe przyjęcia i zawieszono funkcjonowanie poradni z powodu ograniczonej liczby personelu. W przypadku wielu chorób opóźnienie diagnostyki lub leczenia nie ma istotnego wpływu na rokowanie chorych, jednak nie dotyczy to chorych onkologicznych, którzy wymagają przeciwnowotworowego leczenia systemowego. W ostatnich dniach pojawiły się doniesienia medialne o zamykaniu oddziałów onkologii klinicznej w przekształcanych szpitalach lub przerywaniu leczenia systemowego z powodu

panującej pandemii. Dla wielu chorych takie postępowanie może być równoznaczne z odebraniem szans na wyleczenie czy z gwałtownym pogorszeniem rokowania. W związku z powyższym oraz w odpowiedzi na wiele pojawiających się pytań dotyczących zasad postępowania z chorymi poddawanych przeciwnowotworowemu leczeniu systemowemu w aktualnej sytuacji zagrożenia epidemicznego, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) przygotowało niniejsze stanowisko. Pragniemy jednocześnie zaznaczyć, że nie dotyczy ono pacjentów onkohematologicznych oraz pediatrycznych.

COVID-19 u dorosłych chorych na łite nowotwory złośliwe

Do powszechnej wiedzy należy już fakt, że populacją najbardziej narażoną na powikłania i śmierć w wyniku zarażenia SARS-CoV-2 są osoby w podeszłym wieku z chorobami współistniejącymi [1]. Ponieważ większość (> 60%) przypadków nowotworów rozpoznaje się po 65. roku życia, a w Polsce obecnie żyje około miliona osób z rozpoznaniem choroby nowotworowej (w tym duża grupa jest w trakcie aktywnego leczenia), nie ulega wątpliwości, że jest to populacja szczególnego ryzyka. Dostępne informacje dotyczące przebiegu COVID-19 u chorych na nowotwory są bardzo ograniczone i dotyczą jedynie 18 przypadków [2]. Liang i wsp. [2] przeanaliz-

zowali dane 1590 chorych na COVID-19 — w ocenianej grupie 18 (1%) miało wywiad choroby nowotworowej i odsetek ten był ponad 3-krotnie wyższy niż wskaźnik w ogólnej populacji chińskiej (0,29%). Większość chorych objętych analizą stanowiły osoby poddane obserwacji po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym, natomiast 6 chorych było poddawanych aktywnemu leczeniu systemowemu (2 — leczeniu celowanemu w raku płuca, 2 — chemioterapii w raku płuca, 1 — immunoterapii w raku jasnokomórkowym nerki, 1 — uzupełniającemu leczeniu systemowemu w raku piersi bez sprecyzowania rodzaju). Poważne powikłania związane z COVID-19 obserwowano zdecydowanie częściej w grupie chorych na nowotwory niż w ogólnej populacji (39% vs. 8%), jednak chorzy na nowotwory byli starsi (średnia wieku — 63,1 vs. 48,7 lat) i częściej byli palaczami (22% vs. 7%). W przypadku chorych na raka płuca, których w ciągu miesiąca przed rozpoznaniem COVID-19 poddano chemioterapii lub leczeniu chirurgicznemu, poważne powikłania występowały częściej niż u osób pozostających w wieloletniej obserwacji (odpowiednio — 75% vs. 43%). W modelu regresji logistycznej wykazano, że ryzyko wystąpienia poważnych powikłań COVID-19 było większe dla osób z wywiadem onkologicznym [iloraz szans (OR, *odds ratio*) = 5,39] niż z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (OR = 3,39), cukrzycą (OR = 2,2) i nadciśnieniem tętniczym (OR = 1,87). Z punktu widzenia onkologii klinicznej ważną obserwacją jest brak poważnych powikłań u większości analizowanych chorych z rozpoznaniem COVID-19 w trakcie prowadzenia przeciwnowotworowego leczenia systemowego — nie obserwowano ich ani u jedynej chorej (52 lata) leczonej z powodu raka piersi, ani u 3 chorych leczonych z powodu raka płuca (chorzy w wieku 55 i 58 lat poddawani leczeniu celowanemu; 47-letni chory poddawany chemioterapii). Poważne powikłania obserwowano u 63-letniego chorego otrzymującego paliatywną chemioterapię z powodu raka płuca i, co może być zaskakujące, u 58-letniego chorego poddawanego immunoterapii z powodu raka jasnokomórkowego nerki [2].

Niewielka liczebność analizowanej populacji nie pozwala wyciągnąć definitywnych wniosków dotyczących zasad postępowania u chorych z rozpoznaniem choroby nowotworowej w kontekście ryzyka zarażenia SARS-CoV-2. Nie ulega jednak wątpliwości, że wiek chorych, choroby współistniejące oraz leczenie przeciwnowotworowe mogą zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań i śmierci w przebiegu COVID-19.

W związku z powyższym, w zależności od stanu ogólnego chorego, charakteru planowanego lub prowadzonego już leczenia przeciwnowotworowego oraz stanu zaawansowania choroby, należy różnicować zasady postępowania w okresie pandemii SARS-CoV-2.

Zalecenia dotyczące systemowego leczenia onkologicznego

Leczenie systemowe chorych z rozpoznaniem choroby nowotworowej może mieć charakter radykalny (leczenie przedoperacyjne lub pooperacyjne, samodzielna chemioterapia w przypadku nowotworów chemiowyleczalnych, chemioterapia w skojarzeniu z napromienianiem) lub paliatywny. Autorzy uważają, że należy bezwzględnie dążyć do utrzymania rekomendowanej intensywności leczenia o założeniu radykalnym. Każdorazowo, w przypadku braku możliwości kontynuacji stosowanego już leczenia systemowego o założeniu radykalnym, chory musi być w trybie pilnym przekazany do innego, funkcjonującego ośrodka onkologii klinicznej w danym województwie w celu kontynuacji leczenia. Spisami takich ośrodków dysponują wojewódzcy konsultanci do spraw onkologii klinicznej.

Leczenie przedoperacyjne

Decyzja o rozpoczęciu leczenia przedoperacyjnego, podejmowana w ramach konsylium wielodyscyplinarnego, uwzględnia każdorazowo planowany termin przeprowadzenia zabiegu operacyjnego. W przypadku chorych na raka piersi, gdy celem leczenia przedoperacyjnego ma być przeprowadzenie zabiegu oszczędzającego (szczególnie u chorych po menopauzie [3]), można rozważyć kilkutygodniowe odroczenie rozpoczęcia chemioterapii przedoperacyjnej. U chorych pierwotnie operacyjnych, u których chemioterapia przedoperacyjna nie ma udowodnionego wpływu na poprawę rokowania, należy w pierwszej kolejności przeprowadzić zabieg operacyjny, a następnie zastosować systemowe leczenie uzupełniające. Z kolei u wszystkich chorych ze znacznym miejscowym zaawansowaniem choroby, gdy celem leczenia neoadjuwantowego jest osiągnięcie możliwości przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, postępowanie powinno być rozpoczęte bez zbędnej zwłoki. U chorych w trakcie chemioterapii przedoperacyjnej, w przypadku spodziewanego znacznego (wielotygodniowego) opóźnienia momentu przeprowadzenia zabiegu operacyjnego, należy rozważyć podanie 1–2 dodatkowych cykli chemioterapii według ostatnio stosowanego schematu. Należy przy tym upewnić się, że nie występują bezwzględne przeciwwskazania do kontynuowania chemioterapii (dotychczasowa tolerancja, kumulacyjna toksyczność). W przypadku wątpliwości związanych z ewentualnym „przedłużeniem” leczenia przedoperacyjnego istnieje możliwość konsultacji z zespołem konsultantów Kliniki Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego — *Collegium Medicum* w Krakowie (chemioterapia@su.krakow.pl).

Leczenie pooperacyjne

Rozpoczęcie systemowego leczenia uzupełniającego może być w większości przypadków odroczone i podjęte w okresie do 3 miesięcy od zabiegu. Wyjątkiem są tutaj choroby należące do grupy bardzo wysokiego ryzyka nawrotu (np. znaczne miejscowe zaawansowanie, potrójnie ujemny rak piersi). W uzasadnionych sytuacjach klinicznych leczenie uzupełniające może być zastąpione ścisłą obserwacją. W przypadku chorych na hormono zależnego raka piersi [szczególnie z niskim stopniem złośliwości (G1) i/lub niskim indeksem proliferacyjnym (Ki67 < 30%)], u których potencjalna korzyść z chemioterapii może być niewielka, należy rozważyć samodzielną hormonoterapię uzupełniającą. W przypadku wątpliwości odnośnie możliwości/zasadności rezygnacji z uzupełniającej chemioterapii istnieje możliwość konsultacji chorych z zespołem konsultującym Kliniki Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego — *Collegium Medicum* w Krakowie (chemioterapia@su.krakow.pl).

Leczenie o założeniu paliatywnym

W odróżnieniu od leczenia o założeniu radykalnym, paliatywne leczenie systemowe, szczególnie na etapie późniejszych linii, jest — w wielu przypadkach — postępowaniem o mniejszej sile dowodów naukowych uzyskanych w ramach dużych badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz. Jest to postępowanie oparte przede wszystkim na dostępnych i aktywnych w danym wskazaniu lekach cytotoksycznych stosowanych samodzielnie lub w schematach skojarzonych. W większości przypadków sposób prowadzenia długotrwałego, wieloetapowego leczenia paliatywnego jest konsekwencją dostępnych danych literaturowych o relatywnie niskiej wiarygodności naukowej oraz doświadczeń własnych poszczególnych ośrodków onkologicznych. Z uwagi na nieokreślony czas i zasięg pandemii SARS-CoV-2 nie ma obecnie żadnych możliwości przewidywania, jak długo konieczne będzie wdrażanie wyjątkowych zasad postępowania w przypadku chorych onkologicznych. W tym kontekście najwięcej pytań dotyczących optymalnego postępowania pojawia się w przypadku chorych wymagających przewlekłego leczenia przeciwnowotworowego. Nie ulega wątpliwości, że długotrwałe wstrzymanie systemowego leczenia zwiększa ryzyko progresji choroby, której konsekwencją może być znaczące pogorszenie stanu sprawności i wydolności narządowej chorych. Należy zatem mieć świadomość, że długotrwałe pogorszenie opieki onkologicznej nad chorymi w czasie pandemii może znacząco, w stopniu niedającym się w obecnej chwili przewidzieć, pogorszyć ich rokowanie.

W związku z powyższym, stanowisko PTOK dotyczące modyfikacji leczenia paliatywnego, w sytuacji całkowitej niepewności co do skali i czasu trwania zagrożenia

epidemicznego, stanowi próbę znalezienia optymalnych rozwiązań, pozwalających w wielomiesięcznej perspektywie zapewnić maksymalne, możliwe do uzyskania bezpieczeństwo chorego i kontrolę choroby.

Proponujemy poniższe rozwiązania:

- chorzy bezobjawowi, z dobrą kontrolą choroby oraz bez zagrożenia „kryzą” narządową — należy rozważyć możliwość przerwania („wakacje terapeutyczne”), zredukowania intensywności terapii (wydłużenie odstępów pomiędzy kursami o 50–100%) lub wdrożenia leczenia systemowego z wykorzystaniem dostępnych leków doustnych (w tym stosowanych metronomicznie);
- chorzy z głęboką remisją choroby w trakcie leczenia podtrzymującego — należy rozważyć okresowe przerwanie leczenia;
- chorzy wymagający utrzymania ciągłego leczenia systemowego (zagrożenie „kryzą” narządową, objawy, niedawno rozpoczęte leczenie)
 - otrzymujący chemioterapię opartą na schematach stosowanych w odstępach 3-tygodniowych — należy kontynuować leczenie wybranym schematem,
 - otrzymujący schematy cotygodniowe — rekomenduje się modyfikację schematu do schematów 2- lub 3-tygodniowych (zwiększenie dawki leku) lub modyfikację do schematu 2-lekowego stosowanego co 2–3 tygodnie. Przykłady modyfikacji schematów cotygodniowych zostały przedstawione w tabeli 1.

W przypadku wątpliwości w kwestii możliwości modyfikacji dawkowania możliwy jest kontakt z zespołem konsultującym Kliniki Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego — *Collegium Medicum* w Krakowie (chemioterapia@su.krakow.pl).

Gorączka neutropeniczna w przebiegu leczenia przeciwnowotworowego

Z uwagi na fakt, że objawowa infekcja SARS-CoV-2 przebiega z wysoką gorączką, bez wykonania badań diagnostycznych trudno odróżnić pierwsze objawy COVID-19 od gorączki neutropenicznej. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami, chorzy z podejrzeniem COVID-19 (co najmniej jeden z objawów: **gorączka**, kaszel, duszność) powinni być izolowani w odpowiednio wyposażonych pomieszczeniach (śluzka, środki ochrony osobistej, pulsoksymetr, termometr, dostęp do gazów medycznych, zestaw do resuscytacji), a następnie poddani dalszej diagnostyce [7]. Nie ulega wątpliwości, że każdy pacjent z objawami sugerującymi COVID-19 (również chory wyłącznie z „klasyczną” gorączką neutropeniczną) może w obecnej sytuacji poważnie zaburzyć funkcjonowanie całej jednostki leczniczej i zdeorganizować pracę personelu medycznego. W związku z powyższym

Tabela 1. Przykładowe modyfikacje schematów chemioterapii w leczeniu paliatywnym

Schemat	Proponowana modyfikacja
Paklitaksel 80 mg/m ² co tydzień	Paklitaksel 120 mg/m ² co 2 tygodnie [4]
Gemcytabina 1000 mg/m ² d. 1., 8. co 21 dni Gemcytabina 1000 mg/m ² d. 1., 8., 15. co 28 dni	Gemcytabina 1250 mg/m ² co 2 tygodnie <i>Przy problemie we wcześniejszym utrzymaniu dawkowania z powodu toksyczności — gemcytabina 1000 mg/m² co 2 tygodnie</i>
Cisplatyna 25–30 mg/m ² co tydzień	Cisplatyna 50 mg/m ² co 2 tygodnie Cisplatyna 75 mg/m ² co 3 tygodnie
Cisplatyna 25 mg/m ² + gemcytabina 1000 mg/m ² d. 1., 8. co 21 dni	Cisplatyna 50 mg/m ² + gemcytabina 1250 mg/m ² co 2 tygodnie
Winorelbina 25 mg/m ² <i>i.v.</i> lub 60–80 mg/m ² <i>p.o.</i> co tydzień	50 mg <i>p.o.</i> (poniedziałek, środa, piątek) [5] lub 30 mg <i>p.o.</i> co 2. dzień (u chorych w podeszłym wieku) — cykle co 2–3 tygodnie [6]
Karboplatyna 2 AUC <i>i.v.</i> co tydzień	Karboplatyna 6 AUC <i>i.v.</i> co 3 tygodnie
Kapecytabina — dawkowanie d. 1.–14. co 21 dni	Kapecytabina — tryb ciągły (66% standardowej dawki dobowej dla cyklu 14/21), wizyty co 6 tygodni

Tabela 2. Zalecenia PTOK w kontekście pandemii SARS-CoV-2 — podsumowanie

1. Zalecenia postępowania w zakresie przeciwnowotworowego leczenia systemowego w okresie pandemii SARS-CoV-2 nie są oparte na wynikach prospektywnych badań i w największym stopniu uwzględniają obserwacje dotyczące postępowania w innych zakażeniach oraz opinie ekspertów.
2. Najważniejszym elementem postępowania jest przeciwdziałanie szerezeniu się zakażenia według typowych zasad zalecanych w sytuacjach zagrożenia epidemicznego.
3. Systemowe leczenie przeciwnowotworowe powinno być prowadzone według ogólnie przyjętych zasad.
4. Prowadzenie leczenia systemowego według ogólnie przyjętych zasad powinno również obejmować postępowanie w przypadku występowania powikłań.
5. Prowadzenie leczenia systemowego według ogólnie przyjętych zasad powinno być szczególnie przestrzegane w przypadku postępowania o założeniu radykalnym.
6. Przerwanie lub zaniechanie kontynuowania systemowego leczenia o założeniu radykalnym w sytuacji pandemii SARS-CoV-2 nie ma naukowego uzasadnienia.
7. Rozpoczynanie systemowego leczenia uzupełniającego może być w ściśle uzasadnionych sytuacjach klinicznych zastąpione ściśle obserwacją. Należy rozważyć stosowanie jednej spośród możliwych do wykorzystania metod lub skrócenie długości całego leczenia.
8. Postępowanie w ramach systemowego leczenia przeciwnowotworowego o założeniu paliatywnym powinno być kontynuowane, przy czym możliwe jest modyfikowanie schematów i dawek w zależności od indywidualnych sytuacji.
9. Modyfikowanie systemowego leczenia przeciwnowotworowego stosowanego z założeniem paliatywnym może obejmować szersze korzystanie z leków w postaciach doustnych lub wykorzystanie leczenia metronomicznego.
10. Stosowanie profilaktyczne leków przeciwwirusowych nie ma uzasadnienia naukowego.
11. Stosowanie profilaktyki granulopoetykami w czasie stanu zagrożenia epidemicznego powinno dotyczyć chorych z grupy pośredniego ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej.
12. Każdy chory z podejrzeniem COVID-19 przed przyjęciem w ośrodku onkologicznym powinien mieć wykluczoną infekcję SARS-CoV-2 zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami Głównego Inspektoratu Sanitarnego i Ministerstwa Zdrowia.

w celu maksymalnego ograniczenia ryzyka występowania gorączek neutropenicznych u chorych poddawanych chemioterapii zaleca się, na czas trwania pandemii SARS-CoV-2, profilaktyczne stosowanie czynników wzrostu G-CSF u:

— wszystkich chorych otrzymujących chemioterapię z grupy pośredniego (10–20%) ryzyka występowania gorączki neutropenicznej;

— wszystkich chorych otrzymujących chemioterapię, u których obserwowano w trakcie aktualnie stosowanego schematu epizod neutropenii G3 według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (< 1000/mm³).

Podsumowanie

Stanowisko PTOK i skrócone zalecenia (tab. 2), wobec braku adekwatnych, silnych dowodów naukowych dla postępowania w obliczu pandemii SARS-CoV-2, stanowi odzwierciedlenie opinii autorów niniejszego opracowania. Stanowisko PTOK oraz pomoc oferowana przez zespół konsultacyjny Kliniki Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego — *Collegium Medicum* w Krakowie mają na celu wsparcie decyzyjne onkologów klinicznych w tej ekstremalnie skomplikowanej sytuacji, w której się znaleźli.

Jako lekarze musimy pamiętać, że bezpieczeństwo nasze i naszych współpracowników jest krytycznym czynnikiem warunkującym możliwość zapewnienia ciągłej opieki naszym chorym. Jako onkolodzy kliniczni, pełniący w wielu przypadkach funkcję koordynującą i spajającą leczenie onkologiczne, możemy być zmuszeni w tej nadzwyczajnej sytuacji do nadzwyczajnych decyzji, nadzwyczajnego zaangażowania, nadzwyczajnego wysiłku. Musimy przy tym pamiętać, że w naszych rękach są zarówno losy chorych, u których nie możemy

zaprzepaścić szans na całkowite wyleczenie, jak i chorych z chorobą zaawansowaną, u których nie powinniśmy naszymi decyzjami pogarszać rokowania.

Piśmiennictwo

1. Guan Wj, Ni Zy, Hu Yu, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020, doi: [10.1056/nejmoa2002032](https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032).
2. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020; 21(3): 335–337, doi: [10.1016/s1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30096-6).
3. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008; 26(5): 778–785, doi: [10.1200/JCO.2007.15.0235](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0235), indexed in Pubmed: [18258986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18258986/).
4. Toyama T, Yamashita H, Hara Y, et al. Biweekly paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Int J Clin Oncol*. 2003; 8(6): 357–361, doi: [10.1007/s10147-003-0353-5](https://doi.org/10.1007/s10147-003-0353-5), indexed in Pubmed: [14663637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14663637/).
5. Camerini A, Banna GL, Cinieri S, et al. Metronomic oral vinorelbine for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a multicenter international retrospective analysis. *Clin Transl Oncol*. 2019; 21(6): 790–795, doi: [10.1007/s12094-018-1989-y](https://doi.org/10.1007/s12094-018-1989-y), indexed in Pubmed: [30448956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30448956/).
6. De Iullis F, Salerno G, Taglieri L, et al. On and off metronomic oral vinorelbine in elderly women with advanced breast cancer. *Tumori*. 2015; 101(1): 30–35, doi: [10.5301/tj.5000207](https://doi.org/10.5301/tj.5000207), indexed in Pubmed: [25702645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25702645/).
7. Rymer W, Wroczyńska A, Matkowska-Koojan A. COVID-19 — aktualny stan wiedzy. *Med Prakt*. 2020; 3: 102–121.