

Delovanje onkološke dejavnosti v času pandemije COVID-19

Irena Oblak

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

Tudi med pandemijo COVID-19 je bistvenega pomena, da onkološka dejavnost poteka nemoteno. Oskrba bolnikov z rakom je v teh okoliščinah precej zahtevna glede na njihovo ranljivost, saj gre pogosto za starejše bolnike, imunsko oslabele, s številnimi sočasnimi boleznimi. Vse naštetu negativno vpliva na izid sočasne okužbe s SARS-CoV-2, saj se poveča tveganje za intenzivno zdravljenje in umetno predihavanje ter za smrt bolnikov. V težkih okoliščinah pandemije so omejeni tudi viri v zdravstvu, tako prostor, kot ustrezna oprema in osebje.

Ključne besede: pandemija, COVID-19, onkologija

Prvič so zaznali izbruh nove koronavirusne bolezni leta 2019 v Wuhanu na Kitajskem kot pljučnico neznanega vzroka (1). Znano je, da koronavirusi lahko okužijo živali ali ljudi. Pri človeku lahko povzročijo okužbe zgornjih dihal pri posameznikih z oslabljenim imunskim sistemom, medtem ko beta podskupine koronavirusov, kot so SARS-CoV, SARS-CoV-2 (COVID-19) in MERS-CoV, lahko povzročijo epidemije s povečano smrtnostjo (2).

Po odkritju na Kitajskem se je SARS-CoV-2 hitro razširil po vsem svetu in povzročil eno največjih globalnih zdravstvenih groženj širom sveta. Že v aprilu 2020 so poročali o več kot 1,7 mil. okuženih in več kot 100.000 izgubljenih življenj, v začetku oktobra 2020 pa 35 mil. okuženih in več kot 1 mil. izgubljenih življenj (3).

Tveganje za resno obliko bolezni in večjo smrtnost narašča s starostjo in prisotnostjo sočasnih bolezni okuženega. Bolezen lahko poteka brez simptomov, bolniki imajo lahko manjše težave, podobne prehladu, pljučnice, lahko pa se razvije sindrom akutne dihalne stiske (ARDS), ki zahteva agresivne ukrepe in lahko povzroči smrt okuženega (4).

V svetu potekajo številne raziskave, s katerimi proučujejo infektivnost in prenosljivost bolezni ter iščejo zdravilo ali cepivo za SARS-CoV-2 okužbo. Trenutno je simptomatsko zdravljenje edina možnost za zbolele za COVID-19. Obetajoče rezultate je sicer pokazal in vitro (5) in pri sočutni uporabi Remdesivir, kot nukleotidni analog, ki zavira virusne RNK polimeraze. Pri težji obliki bolezni so namreč ugotovili klinično izboljšanje kar pri 68 % bolnikov, zdravljenih z remdesivirjem (6). Zaradi pomanjkanja kontrolne skupine so zastavili randomizirano raziskavo, ki še poteka. Tudi hidroksiklorokin sulfat in klorokin fosfat (zdravili

proti malariji) obetata kot potencialni zdravili proti COVID-19 (7-8), vendar so dokazi o učinkovitosti in varnosti še omejeni. Še vedno ostajajo tudi nejasnosti glede učinkovitosti glukokortikoidov pri zdravljenju pljučnice, povezane s COVID-19. Raziskava, izvedena v Wuhanu na Kitajskem, ki je vključila 201 bolnika, je pokazala, da je metilprednizolon zmanjšal tveganje za smrt zaradi ARDS, povezano s COVID-19 (9).

Nedavne izkušnje in podatki s Kitajske so pokazali, da je plazma bolnikov, ki so preboleli okužbo s COVID-19, potencialna terapevtska možnost, ki omogoča blažjo in krajšo obliko bolezni (10). Manjšo smrtnost zaradi COVID-19 so dokazali tudi pri zdravljenju težje oblike bolezni z nizko molekularnim heparinom. Heparinizirani bolniki so imeli znatno nižje vrednosti interlevkina-6, višje vrednosti limfocitov in manj koagulopatij (11). Podatki so sicer obetavni, vendar so pred njegovo rutinsko uporabo v klinični praksi potrebne dodatne prospektivne raziskave.

Obravnava bolnikov z rakom je med pandemijo precej zahtevna glede na njihov ranljiv status in agresivno naravo njihove osnovne bolezni. Dosedanji podatki s Kitajske so pokazali, da imajo s SARS-CoV-2 okuženi bolniki z rakom 3,5-krat večje tveganje za mehansko predihavanje ali potrebo po intenzivnem zdravljenju v primerjavi s splošno populacijo (12). Stopnja smrtnosti okuženih bolnikov z rakom na Kitajskem je bila 28,6 % (13), v primerjavi s 2,3 % stopnjo smrtnosti vseh bolnikov s COVID-19 (14). Pri bolnikih z rakom na aktivnem zdravljenju ali celo med sledenjem pogosto zaznavamo limfopenijo. Le-ta je neodvisni negativni napovedni dejavnik pri bolnikih s COVID-19, posledično je imunski odziv bolnikov z rakom slabši (15-16). Tudi ko bo dostopno cepivo, bo

pri bolnikih z rakom težko predvideti njihov imunski odziv na cepivo (17). Po do sedaj znanih podatkih je pri bolnikih z rakom učinkovitost cepiva na splošno manjša, še manjša pa pri tistih s hematološkimi malignimi boleznimi (18).

V težkih okoliščinah pandemije so omejeni tudi viri v zdravstvu, tako prostor, kot ustrezna opremljenost in kadrovske zmogljivosti. Onkologi se dobro zavedamo, da je za uspešnost zdravljenja rakave bolezni potrebna čim hitrejša diagnostika in zdravljenje, kar ne sme biti izjema tudi v času pandemije s COVID-19. Kot pomoč v teh izjemnih časih so številna svetovna onkološka združenja oblikovala smernice za obravnavo bolnikov z rakom za ublažitev negativnih učinkov pandemije COVID-19 (19-21). Vse razvrščajo bolnike v skupine z visoko, srednjo ali nizko stopnjo prednosti za obravnavo.

Visoko stopnjo prioritete imajo bolniki s hitro napredujočimi tumorji, urgentna stanja v onkologiji in radikalna zdravljenja, saj opustitev obravnave v teh primerih pomembno vpliva na preživetje bolnikov ali njihovo kakovost življenja. Srednjo stopnjo prioritete imajo bolniki, pri katerih lahko zamuda obravnave po 6–8 tednih potencialno vpliva na njihovo preživetje. V to skupino spadajo pred-, po-operativna in paliativna zdravljenja, ki imajo vpliv na preživetje ter obvladovanje neželenih učinkov onkološkega zdravljenja. Nizko stopnjo prioritete imajo bolniki, katerih stanje je dovolj stabilno, da se lahko storitve med pandemijo COVID-19 odložijo, saj nimajo vpliva na preživetje ali kakovost življenja bolnikov. V to skupino spadajo paliativni ukrepi, ki ne vplivajo na preživetje, presejalni programi in genetsko svetovanje. Poleg omenjenih usmeritev so onkološki centri praviloma oblikovali tudi svoje notranje smernice in priporočila, vse z namenom zmanjšati izpostavljenost onkoloških bolnikov okužbi s COVID-19 (23). Zmanjšali so število ambulantnih obiskov, vključno s številom paranteralnih aplikacij citostatikov, ki so jih, če je bilo le možno z enakim onkološkim izidom, zamenjali s peroralnimi citostatiki (npr. zamenjava aplikacije 5-fluorouracila s tabletami kapecitabina) (24). Smiselno je tudi odloženo zdravljenje pri stabilni onkološki bolezni. Zhang s sod. je ugotovil, da imajo s COVID-19 okuženi bolniki z rakom na aktivni terapiji 4-krat večjo verjetnost resnih zapletov (13). Ob teh odločitvah je nujna ocena tveganja, saj kot omenja Wang s sod., je glavni dejavnik tveganja za bolnike z rakom med pandemijo COVID-19 dostopnost do potrebne zdravniške oskrbe (25).

Pri kirurškem zdravljenju je smiselno prestaviti elektivne posege, saj so dokazali, da je bilo pri bolnikih, ki so bili operirani in so sočasno zboleli za COVID-19, veliko večje tveganje za hude klinične zaplete kot pri

neoperiranih (12). Navkljub temu je nujna ocena tveganja, ter ocena razpoložljivosti virov, saj operativno zdravljenje pogosto zahteva pooperativno oskrbo na oddelku za intenzivno terapijo. Poročajo, da pri bolnicah z zgodnjim rakom dojke, 60-dnevne zamude kirurškega posega ne poslabšajo uspešnosti zdravljenja (26).

Za razliko od sistemskega in kirurškega zdravljenja ima radioterapija (RT) med pandemijo edinstvene izzive. Glede na naravo zdravljenja morajo biti bolniki vsak dan obsevani, saj prekinitev terapije lahko pomembno poslabša izid zdravljenja (24). Ameriško združenje za radioterapijo in onkologijo (ASTRO) je nedavno objavilo kratke smernice za radioterapevtsko zdravljenje med pandemijo COVID-19. Priporočajo uporabo različnih hipofrakcioniranih shem (manjše število frakcij z višjo dozo na frakcijo) zdravljenja (27). Pri zdravljenju z obsevanjem imajo prednost bolniki s hitro napredujočo boleznijo ali s potencialno ozdravljivimi tumorji, paliativno RT za nadzor težav, ki jih povzroča tumor ali oddaljeni zasevki, pa lahko odložimo na kasnejši, bolj ugodni čas pandemije (24, 27).

Klinične raziskave so izjemno pomembne za razvoj medicine in uvajanja novih zdravljenj, vendar so večinoma zastale v času pandemije s COVID-19. Pri izvajanju kliničnih raziskav je bistvenega pomena zagotoviti varnost udeležencev in potek prilagoditi epidemiološki situaciji.

Podobno, kot v drugih onkoloških centrih, smo se na pandemijo s COVID-19 prilagodili tudi na Onkološkem inštitutu (OI) v Ljubljani. Že v času razglašene epidemije v Sloveniji smo uvedli stroge epidemiološke ukrepe, ki jih izvajamo še naprej. Ob že splošno znanih, kot so uporaba mask, razkuževanje rok in površin, smo v juniju izvedli reorganizacijo ambulantnih pregledov in dela v dnevni bolnišnici, vse z namenom zagotavljanja fizične distance in čim krajšemu zadrževanju bolnikov v bolnišnici. Znotraj posameznih zdravstvenih dejavnosti OI smo dodatno prilagodili diagnostiko in zdravljenja ali druge obravnave glede na smernice za čas COVID-19 pandemije in različne epidemiološke ukrepe. Del pregledov bolnikov, predvsem pri izbranih bolnikih na sledenju ali vodenje hormonskega zdravljenja, smo nadomestili s telemedicino. Ob tem smo izvedli tudi raziskavo, kjer nas je zanimalo splošno mnenje in odnos bolnikov z rakom in onkologov do telemedicine. Ugotovili smo, da kar 27 % anketiranim bolnikom organiziranje prevoza do zdravnika onkologa predstavlja redno ali občasno težavo. Marsikateremu bolniku bi tako občasna uporaba telemedicine olajšala pot do zdravniškega nasveta. Vsaj 50 % zdravnikov OI in vsaj 30 % bolnikov

bi v bodoče (pogosteje kot pred pandemijo COVID-19) uporabljali storitve telemedicine (28).

Za vzdrževanje COVID negativne bolnišnice smo bili primorani vzpostaviti številna nova delovišča, kot so klicni center, nadzorna triažna točka za bolnike, siva cona za potencialno okužene bolnike in center za anketiranje, ki bolnika telefonsko dan do dva dni pred obravnavo na OI pokliče in preveri njegovo zdravstveno stanje. Vsi ti naporji zahtevajo dodatne prostorske in kadrovske kapacitete, ki pa nam jih sicer že v normalnih razmerah primanjkuje.

Med razglašeno epidemijo in še po njej natančno sledimo, kaj se dogaja z našimi onkološkimi bolniki v času pandemije. Ugotovili smo, da je bilo v aprilu 2020 kar 30 % manj napotitev na prve preglede k onkologu in kar 30 % manj potrjenih rakov. Že v sredini maja smo opazili trend rasti napotitev in potrditev raka (29). Natančnega razloga za opaženo ne poznamo. Možno je, da je bilo bolnike strah okužbe ali niso želeli dodatno obremeniti zdravstvenega sistema ali pa je vzrok slabša dostopnost do osebnega zdravnika ali diagnostike.

V zaključku bi rada poudarila, da smo veseli, da je bila onkologija poleg porodništva v Sloveniji tudi med razglašeno epidemijo prepoznana kot dejavnost, ki mora potekati nemoteno. V nasprotnem primeru bi se lahko soočali s hujšimi posledicami nezdravljenih bolnikov z rakom kot bi lahko bile posledice morebitne okužbe s COVID-19.

LITERATURA

- Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020;92(4):401-2.
- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Avigust 2020.
- COVID-19 Coronavirus pandemic. [cited 2020 Apr 11 and 2020 Oct 3]; available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, 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.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–71.
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(24):2327-36.
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72–3.
- Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 56(1):105949.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, 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*. 2020; 80(7):934-43.
- Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020; 323(16):1582-9.
- Chen S, Cong W, Hanxiang W, Chao Y, Fei C, Fang Z, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. *BMJ Yale*. 2020; available from: 10.1101/2020.03.28.20046144.
- Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020; 21(3):335-7.
- Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020; 31(7):894-901.
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323(18):1775-6.
- Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):33.
- Ménétrier-Caux C, Ray-Coquard I, Blay J-Y, Caux C. Lymphopenia in Cancer patients and its effects on response to immunotherapy: an opportunity for combination with cytokines? *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):85.
- Promptchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(1):1–9.
- Blanchette PS, Chung H, Pritchard KI, Earle CC, Campitelli MA, Buchan SA, et al. Influenza vaccine effectiveness among patients with cancer: a population-based study using health administrative and laboratory testing data from Ontario, Canada. *J Clin Oncol*. 2019;37(30):2795–804.
- NCCN. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) resources for the cancer care community. [cited 2020 Apr 9]; available from: <https://www.nccn.org/covid-19/>.
- ASCO. ASCO coronavirus resources. [cited 2020 Apr 9]; available from: <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information>.

21. ESMO. ESMO COVID-19 and cancer. [cited 2020 Apr 9]; available from: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer>.
22. Ontario Health Cancer Care Ontario. Pandemic planning clinical guideline for patients with cancer. [cited 2020 Apr 9]; available from: https://www.accc-cancer.org/docs/documents/cancer-program-fundamentals/oh-cco-pandemic-planning-clinical-guideline_final_2020-03-10.pdf?sfvrsn=d2f04347_2.
23. Gosain R, Abdou Y, Singh A, Rana N, Puzanov I, Ernstoff MS. COVID-19 and Cancer: a Comprehensive Review. *Curr Oncol Rep* 2020. 22(5): 53.
24. Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhurairi A, Coomes EA, Chemaly RF, Alimuhanna M, et al. A practical approach to the management of cancer patients during the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: an international collaborative group. *Oncologist*. 2020; 25(6):e936-e945.
25. Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2020;21:e181.
26. Mansfield SA, Abdel-Rasoul M, Terando AM, Agnese DM. Timing of breast cancer surgery—how much does it matter? *Breast J*. 2017; 23(4):444-51.
27. American Society for Radiation Oncology (ASTRO). COVID-19 recommendations to radiation oncology practices. [cited 2020 Apr 10]; available from: <https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information>.
28. Orazem M, Oblak I, Spanic T, Ratosa I. Telemedicine in radiation oncology post-COVID-19 pandemic. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2020;108, (2): 411-5.
29. Zadnik V, Mihor A, Tomsic S, Zagar T, Bric N, Lokar K, Oblak I. Impact of COVID-19 on cancer diagnosis and management in Slovenia : preliminary results. *Radiology and oncology*. [Print ed.]. 2020.