



Ass. dr sci. med. Ana Cvetanović
Klinika za onkologiju, Klinički centar Niš
Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

LEČENJE ONKOLOŠKIH PACIJENATA U DOBA COVIDA - LOKALNA ISKUSTVA

Pandemija COVID 19, bez presedana, predstavlja najveći izazov sa kojim se zdravstveni sistemi širom sveta susreću. Međutim moramo imati na umu da se smrtnost od drugih bolesti ne smanjuje i da kardiovaskularne i maligne bolesti predstavljaju i dalje vodeći uzrok umiranja kako u svetu tako i kod nas. Dijagnostikovanje i lečenje malignih bolesti zahteva kontinuitet koji se ni po koju cenu ne sme prekidati pa ni u doba COVID pandemije.

U datoj situaciji bila je potrebna brza i efikasna reorganizacija onkološke službe da bi se nastavilo sa pružanjem kvalitetnog lečenja onkoloških pacijenata. U tome su nam značajno pomogle preporuke Evropskog udruženja medikalnih onkologa (ESMO) kao i Američkog udruženja medikalnih onkologa (ASCO) koje smo morali malo i prilagoditi našim uslovima (1,2). Strategija je svakako podrazumevala nikako ne dozvoliti infekciji da udje unutar zdravstvene ustanove i obezbediti lečenje svim pacijentima kojima je to neophodno.

Onkološki pacijenti su grubo podeljeni u dve grupe. Prva grupa su oni kod kojih bolest trenutno nije aktivna, koji su završili sa specifičnim onkološkim lečenjem, osećaju se dobro i nalaze se na redovnom praćenju. To su pacijenti čiji rizik od komplikacija infekcijom COVID 19 nije veći od ostale populacije. Druga problematična grupa jesu pacijenti koji se trenutno nalaze na bilo kojoj vrsti onkološke imunosupresivne terapije i koji će verovatno imati težu kliničku sliku infekcije COVID 19.

Prema dostupnim podacima onkološki pacijenti imaju i do sedam puta veći letalitet od zdrave populacije sličnih godina i istog pola. Iz tog razloga bilo je neophodno sprečiti širenje infekcije COVID19 među onkološkim pacijentima, ali i osobljem, a sa druge strane obezbediti sveobuhvatno multidisciplinarno dijagnostikovanje i lečenje onkoloških pacijenata. Da odlaganje lečenja onkoloških pacijenata ima veliki impakt na ishod lečenja pokazala nam je jedna velika metaanaliza sprovedena na preko 1 200 000 pacijenata sa različitim tipovima karcinoma.



Korelacija između odlaganja lečenja i povećanje smrtnosti je bila signifikantna za 13 od ukupno 17 indikacija. Odlaganje i od 4 nedelje bilo da je u pitanju sistemsko lečenje, hirurgija ili radioterapija je značajno povećalo mortalitet kod većine karcinoma (3). Nedavno objavljena kineska studija, do sada najveća i jedina prospektivna, pokazala je povećanu incidencu i komplikacije od COVID-19 (koje uključuju prijeme u jedinice intenzivne nege, mehaničku ventilaciju i smrt) kod bolesnika s karcinomima (38 % u odnosu na 8 %). Najčešći malignitet bio je rak pluća (4).

Što se tiče organizacije rada onkološke službe za vreme pandemije

Na vratima klinike radila se trijaža pacijenata, merila temperatura i popunjavao epidemiološki upitnik. Zabranjene su sve posete i dolazak pratnje osim u izuzetnim slučajevima gde je to bilo neophodno. U čekionicama bilo je neophodno omogućiti adekvatnu fizičku distancu između pacijenata, obezbediti dezinfekciona sredstva. Osoblje je bilo podeljeno u dva tima da ne bi došlo do mešanja i ispadanja celog onkološkog kolektiva odjednom. Tako da je i rad dnevne bolnice bio podeljen u dve smene.

Odloženi su svi regularni kontrolni pregledi pacijenata koji se osećaju dobro. Telemedicina i digitalno zdravstvo su konačno našli svoju primenu. Prešlo se na online konzilijume sa sekundarnim centrima da bi se smanjio dolazak i gužve u bolnicama. Organizovana je e-mail služba a samim tim jednostavan, jasan i brz kontakt s ordinirajućim lekarima.

Takodje otvorena je posebna telefonska linija na kojoj im je bio dostupan onkolog za sve konsultacije i zbrinjavanje neželjenih efekata terapije tamo gde je to bilo moguće telefonskim putem kao i za sve savete i praćenje pacijenata. Novodijagnostikovani onkološki bolesnici moraju odmah biti primljeni, obrađeni i prezentovani multidisciplinarnom timu bilo da se radi o online konzilijumima bilo uživo.

Pacijenti koji su dolazili u bolnicu radi primene terapije morali su biti testirani na SARS CoV-2 PCR metodom, morali su dolaziti u tačno zakazano vreme, morali su se pridržavati fizičke distance i nositi masku i rukavice. Svim pacijentima sa pozitivnim testom bilo je odloženo onkološko lečenje i bili su upućeni u covid ambulante za dalju terapiju.

Specifične terapije

Kada je u pitanju neoadjuvantna i adjuvantna terapija, odnosno terapija koja je imala za cilj izlečenje jako je bitno bilo održati kontinuitet lečenja. Tamo gde je bilo moguće prešlo se na tronedeljne režime umesto nedeljnih. Prema preporukama ESMO i ASCO bilo je preporučena primarna profilaksa G-CSF-om kod terapija koje nose visoki i srednji rizik od razvoja neutropenije.

Zbog ograničenja od strane našeg Fonda za zdravstveno osiguranje to nije uvek bilo moguće a sa druge strane postoji sumnja da G-CSF potstiče granulocitni odgovor te može smanjiti



broj limfocita koji su potrebni u odgovoru na COVID-19, tim više što je poznato da je vrednost G-CSF-a viša u bolesnika s teškom kliničkom slikom kojima je bila potrebna intenzivna nega (5). Gde god je bilo moguće trebalo je primeniti oralnu terapiju umesto venskih.

Kad je u pitanju lečenje metastatske bolesti takodje nije radjena prioritizacija pacijenata i svi su pacijenti nesmetano dobijali svoju terapiju. Gde god je bilo moguće ordinirana je oralna terapija i Da bi se smanjio pritisak na bolnice nekada su pacijenti dobijali terapiju za dva ciklusa sa tim da su imali obavezu da između urade kontrolnu laboratoriju i pošalju je mailom ili jave telefonom. Ukoliko nisu mogli da urade dijagnostiku koja je bila potrebna za procenu efekta terapije, ista je nastavljena u slučaju da nije bilo klinički evidentnog pogoršanja.

Kada je u pitanju inovativna terapija kao što je imunoterapija, terapija tirozin kinaznim inhibitorima, anti HER2 terapije, BRAF inhibitorima, MEK inhibitorima koji imaju značajan benefit kod raznih tipova karcinoma nije bilo odlaganja terapije ukoliko pacijenti nisu bili COVID 19 pozitivni.

Što se tiče imunoterapije "checkpoint" inhibitorima, odnosno inhibitora PD-1 i PD-L1, neki evropski centri izdali su preporuke za odstupanje od standardnih protokola. Naime, kod pacijenata sa dugotrajnim povoljnim odgovorom na terapiju dolazila je u obzir i pauza u lečenju obzirom na dugotrajni efekat koji imunoterapija ima nakon prekida terapije. Primećeno je da se kod bolesnika s COVID-19 kao deo imunološkog odgovora javlja limfopenija i aktivacija imunološkog odgovora putem ćelija mijeloidne loze. U tom smislu, takav odgovor može biti kompromitovan prekidanjem PD-1 signalnog puta. Virusne infekcije mogu dovesti do pojačane ekspresije PD-L1 (liganda za PD-1 receptor) na citotoksičnim T limfocitima i drugim zaraženim tkivima što može dovesti do dodatnog i značajnog oštećenja u kombinaciji s imunoterapijom (6). U našoj praksi nije bilo prekidanja i odlaganja primene imunoterapije samo su jako često praćeni pacijenti kao i njihovo stanje za vreme primene terapije.

Obzirom na veliku angažovanost anesteziologa u lečenju covid pacijenata u jednom trenutku došlo je do zastoja u hirurškim intervencijama. Da bi se rasteretila hirurgija i premostio taj period čekanja na intervenciju svuda gde je bilo moguće primenjeni su neoadjuvantni režim bilo da se radi o agresivnijoj terapiji ili samo hormoterapiji kao na primer kod indolentnih karcinoma dojke.

Radioterapijsko lečenje mora se nastaviti ordinirati kao i do sada, ali uz sve mere za sprečavanje prenosa zaraze s bolesnika na bolesnika ili među bolesnicima i zdravstvenim radnicima. Što se tiče radioterapije prešlo se na hipofrakcionisane režime ili kraće sesije. Ako se palijativna radioterapija može dati jednokratno a ne višekratno, treba odabrati jednokratnu opciju.

Šta dalje?

Dok prvenstveno zdravstvene radnike brine da li će doći do novog talasa, rizik od progresije bolesti i od epidemije uznapredovalih malignih bolesti povećava se sa trajanjem pandemije i to bi moglo da ima štetne posledice na onkološke pacijente (7-10). Ne postoje univerzalne smernice, jako je bitna saradnja i razmena iskustva između centara kao i implementacija novih saznanja. Bitno je i zaštita medicinskog osoblja jer i to dodatno uliva veru onkološkim pacijentima. Neminovno je da su tokom ove pandemije digitalno zdravstvo i telemedicina našle svoje mesto u raznim poljima medicine i da će se verovatno u budućnosti koristiti neki hibridni model kombinacije telemedicine i konvencionalne medicine. Jedno je sigurno, i mi kao struka stojimo iza toga, da ova kriza ne sme ugroziti zdravlje naše nacije kada je rak u p



REFERENCE

1. Curigliano G, Banerjee S, Cervantes A, et al. Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus. *Ann of Oncol* 2020;31(10):1320-1335.
2. Jazieh AR, MD, Chan S, Curigliano G, et al. Delivering Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Recommendations and Lessons Learned From ASCO Global Webinars. *JCO Global Oncology* 2020;6:1461-1471.
3. Hanna TP, King WD, Stephane T, et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;371:m4087.
4. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21:335–7.
5. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* 2020; nwaa041. DOI: 10.1093/nsr/nwaa041.
6. Van de Haar J, Hoes LR, Coles CE, et al. Caring for patients with cancer in the COVID-19 era. *Nat Med* 2020;26:665–71.
7. Burki TK. Cancer care in the time of COVID-19. *Lancet Oncol* 2020;21:628.
8. Extance A. Covid-19 and long term conditions: what if you have cancer, diabetes, or chronic kidney disease? *BMJ* 2020;368:m1174.
9. Kutikov A, Weinberg DS, Edelman MJ, et al. A War on Two Fronts: Cancer Care in the Time of COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;172:756–8.
10. Cortiula F, Pettke A, Bartoletti M, et al. Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect. *Ann Oncol* 2020;31:553–5.