

Onkologické ochorenia a COVID-19

MUDr. Tomáš Šálek, MUDr. Natália Pazderová, MUDr. Zuzana Mináriková, PhD., MUDr. Eva Zomborská, MUDr. Ján Slopovský, MUDr. Benjamín Špánik, MUDr. Štefan Pörsök, PhD.

Klinika klinickej onkológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

COVID-19 (coronavirus disease 2019), infekcia dýchacích ciest spôsobená koronavírusom ťažkého akútneho respiračného syndrómu s názvom SARS-CoV-2, sa pôvodne objavila v Číne koncom roka 2019. S vývojom údajov o tomto ochorení sa čoraz viac ukazuje, že pacienti s onkologickým ochorením sú obzvlášť zraniteľnou skupinou. Účinky rôznych skresľujúcich faktorov, vrátane populácie starších pacientov s častými sprievodnými ochoreniami, vrátane oslabeného imunitného systému a/alebo hyperkoagulačného stavu, sa však dajú ťažko odlíšiť od príznakov jednotlivých onkologických ochorení. Okrem toho, rádiografická dilema rozlíšenia medzi pneumóniou vyvolanou inhibítorom imunitného kontrolného bodu a pneumóniou spôsobenou infekciou SARS-CoV-2 a protichodnými údajmi o účinkoch určitých terapií, ako sú steroidy, na výsledky pacientov, vyvolala v klinikoch značné obavy z toho, ako čo najlepšie pomôcť pacientom s akútnymi alebo zhoršujúcimi sa príznakmi. Predpokladané zvýšenie úmrtnosti na onkologické ochorenia vzhľadom na prebiehajúcu pandémiu nevysvetľuje len zníženie aktivít v oblasti výskumu rakoviny v dôsledku toho, že niektoré centrá onkologického výskumu dočasne zatvorili svoje výskumné laboratóriá a presmerovali svoje aktivity do reálneho manažmentu pacientov. Zredukovali sa i možnosti cestovať za liečbou do špecializovaných onkologických centier, ktorých aktivita je nevyhnutná tak na poskytovanie, ako aj na dosiahnutie vyššej kvality starostlivosti o pacientov. Výskyt a nárast onkologických ochorení bol vždy oblasťou aktívneho výskumu a COVID-19 má tiež dlhodobý vplyv na diagnostiku, liečbu a výskum rakoviny, ktorý vplyva nepriaznivo na skríning, diagnostiku, liečbu a prognózu onkologických ochorení. Počas prenosu a šírenia infekcie sa môžu vyskytovať aj vírusové mutácie, čo vedie ku konštatovaniu, že SARS-CoV-2 zostane dlhšie obdobie hrozbou pre onkologickú komunitu. Mnoho odborných spoločností vrátane ESMO a ASCO kontinuálne poskytuje klinické odporúčania pre liečbu pacientov s rakovinou v tomto náročnom období.

Kľúčové slová: COVID19, rakovina, CRP, biele krvinky, koagulácia, horúčka, odporúčania

Oncologic diseases and COVID-19

COVID-19, (coronavirus disease 2019), a respiratory tract infection caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus named SARS-CoV-2, initially emerged in China in late 2019. As data on these risks have evolved, evidence has increasingly shown that patients with cancer are indeed a particularly vulnerable group. However, the effects of various confounding factors, including an older than average patient population who often have underlying comorbidities including a suppressed immune system and/or a hypercoagulable state, have been difficult to separate from the effects of having cancer. Furthermore, the radiographic dilemma of distinguishing between immune-checkpoint inhibitor-induced pneumonia from that caused by SARS-CoV-2 infection and conflicting data on the effects of certain therapies, such as steroids, on patient outcomes has left clinicians with considerable angst on how best to help patients presenting with acute or worsening symptoms. Predicted increase in cancer mortality does not take into account delays in discovery and progress as a result of cancer centres temporarily closing research laboratories and diverting resources to patient care and the fact that being willing to travel to a medical centre to receive treatment is imperative to both the delivery and improvement of patient care. The occurrence and development of cancer has always been an area of active research, and COVID-19 also has a long-lasting impact on the diagnosis, treatment, and research of cancer. Viral mutations might also occur during transmission and spread, leading to forecasts that SARS-CoV-2 will forever remain a looming threat to the oncology community. Many societies, including ESMO and ASCO, are providing clinical recommendations for the management of patients with cancer during this challenging time.

Key words: COVID19, cancer, CRP, white blood cells, coagulation, fever, recommendation

Onkológia (Bratisl.), 2022;17(3):151-157

Úvod

Koronavírus spôsobujúci ťažký akútny respiračný syndróm (SARS-CoV)-2 je nový typ koronavírusu, ktorý patrí do rovnakého rodu β -koronavírusov ako SARS-CoV – koronavírus s respiračným syndrómom na Blízkom východe (MERS-CoV) (1). Koronavírusová choroba 2019 (COVID-19) spôsobená infekciou SARS-CoV-2 sa prudko rozšírila po celom svete. Podľa prieskumu 2 878 pacientov s COVID-19, ktorý vykonal tím prof. Nanshana Zhonga, bola horúčka (83,0 %

najčastejším príznakom a 63,4 % pacientov malo horúčku ako počiatkový príznak (2). Okrem závažných respiračných symptómov COVID-19 spôsobuje aj viaceré mimoplúcne prejavy, ako sú trombózy, dysfunkcie myokardu a arytmie, akútny koronárny syndróm, akútne poškodenia obličiek, gastrointestinálne symptómy, poškodenie pečeneových buniek, hyperglykémia, ketózu, neurologické ochorenia, očné symptómy a dermatologické komplikácie (3). Vykazuje chrípke podobné symptómy s vysokou mierou nákazlivosti a závažnou

patogenitou. COVID-19 priniesol veľkú záťaž pre systém verejného zdravotníctva, ktorá nielenže vážne spomalila spoločenský vývoj, ale ovplyvnila aj diagnostiku a liečbu iných chorôb. Rakovina je komplexná skupina ochorení, ktorých prognózu významne ovplyvňuje včasná diagnostika a včasná liečba. COVID-19 spôsobil, že sa diagnostika a liečba rakoviny oneskorila a oneskoruje a stav onkologických ochorení sa zhoršuje. Okrem toho sú pacienti s rakovinou v dôsledku imunopresívneho stavu náchyľnejší na infekciu SARS-

CoV-2 a recipročne SARS-CoV-2 zhoršuje prognózu pacientov s rakovinou (4). Pandémia COVID-19 v súčasnosti predstavuje globálnu zdravotnú hrozbu najmä pre oslabených ľudí, ako sú aj pacienti s onkologickými ochoreniami. Ukázalo sa, že pacienti s rakovinou majú zvýšené riziko vzniku závažnejšej symptomatológie pri infekcii koronavírusom-2 (SARS-CoV-2), ktorá často vedie k hospitalizácii a potrebe intenzívnej starostlivosti. Dôsledky tejto pandémie na onkológiu sú skutočne ťažké, pretože celý zdravotnícky systém sa musel globálne reorganizovať. Onkológovia aj onkologickí pacienti zažívali a zažívajú preplánovania vyšetrení a zákrokov, diagnostických či terapeutických, so súčasným nárastom anxiety a stresu. Do 1. marca 2021 bolo na celom svete zaregistrovaných viac ako 113 miliónov potvrdených prípadov COVID-19 a viac ako 2,5 milióna úmrtí (5). Nepriaznivý výsledok infekcie SARS-CoV-2 je spojený so známymi rizikovými faktormi, ako sú vysoký vek a komorbidity vrátane onkologických ochorení (6–8). Niektoré správy naznačujú, že u pacientov s rakovinou, predovšetkým hematologických malignít u mužov, zvyšujú riziko nákazy infekciou SARS-CoV-2 (9–10). U starších pacientov s rakovinou a pacientov s chronickými ochoreniami a oslabeným imunitným systémom sa uvádza, že majú najvyššiu potrebu hospitalizácií, liečenia na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) a najvyššiu mortalitu v dôsledku COVID-19 (11–13). Preliminárne správy o riziku smrti u pacientov s ochorením COVID-19 ukázali, že choroby ako hypertenzia, cukrovka, srdcovocievne ochorenia, ochorenia dýchacích ciest a rakovina sú spojené so zvýšeným rizikom mortality (14). Štúdie uvádzajú, že medzi onkologickými pacientmi s COVID-19 zomrelo 21 % v porovnaní so 7,8 % v nerakovinových skupinách (15, 16). Na druhej strane britská štúdia, ktorá zahŕňala 16 749 hospitalizovaných pacientov, uvádzala len mierne, ale významne zvýšené riziko úmrtia u pacientov s rakovinou s pomerom rizika 1,13 (95 % IS 1,02 – 1,24) (17). Britská skupina 17 miliónov dospelých ukázala, že medzi pacientmi s COVID-19 sú pacienti s hematologickými malignitami vystavení vyššiemu riziku úmrtia bez ohľadu na čas od diagnózy, zatiaľ čo pacienti so solídnymi nádormi majú vyššie riziko úmrtia, ak sú diagnostikovaní za posledných

5 rokov (13). Britský projekt monitorovania koronavírusu skúmal 1 044 pacientov s rakovinou a COVID-19 a zistil, že pacienti s leukémiou majú výrazne vyššie riziko úmrtia súvisiace s COVID-19. To je v kontraste k údajom zo správy USA o skupinou pacientov s rakovinou, kde neuvádzajú zvýšené riziko úmrtia na pacientov s leukémiou (19). Tvrdí sa, že dlhšie intervaly medzi diagnostikou rakoviny a infekciou SARS-CoV-2 (1 – 5 rokov alebo > 5 rokov) môžu znížiť riziko závažnosti a úmrtia na COVID-19 v porovnaní s pacientmi s nedávno stanovenou diagnózou rakoviny (< 1 rok) a že nedávna alebo súčasná chemoterapia u pacientov s hematologickými malignitami zvyšuje riziko úmrtnosti (18, 20). Štúdie na pacientoch so solídnymi nádormi nepreukázali významné zvýšené riziko úmrtnosti na nedávnu chemoterapiu (18, 19). Analýza švédskych pacientov s pozitívnym ochorením COVID-19 ukázala, že pacienti s rakovinou, ktorí podstúpili chemoterapiu za posledných 90 dní, mali trojnásobne zvýšené riziko úmrtia na COVID-19. Okrem toho u pacientov s diagnostikovanou rakovinou v rokoch 2019 alebo 2020 bolo zvýšené riziko smrti, najmä u pacientov s rakovinou pľúc a hematologickými malignitami (21). Internacionálna multicentrická štúdia z USA, Kanady a Španielska s 1 035 pacientmi s rakovinou s ochorením COVID-19 zistila, že u pacientov s rakovinou je zvýšené riziko prijatia do nemocnice, prijatia na JIS a potreby mechanickej ventilácie bez ohľadu na typ rakoviny alebo protirakovinové ochorenie (19). Horší výsledok mali pacienti s aktívnym onkologickým ochorením. ElGohary et al. (15) vo svojej metaanalýze uviedli, že riziko závažného priebehu bolo 45,4 % u pacientov s rakovinou, riziko prijatia na JIS bolo 14,5 % a riziko potreby mechanickej ventilácie predstavovalo 11,7 %. Väčšina štúdií s onkologickými pacientmi s COVID-19 bola však štúdiami jedného centra a ich výsledky sú preto rôznorodé. Slabina je, že niekoľko z týchto štúdií boli „prípadové štúdie“ a je ťažké dospieť k záverom, ako sú zistenia uplatniteľné na všeobecnú populáciu. Ďalej je tu problém porovnávania medzi populáciami s rôznymi inklúznymi kritériami. Preto sú vysokokvalitné údaje porovnávajúce pacientov s rakovinou a bez rakoviny limitované. Pacienti s rakovinou predstavujú heterogénnu skupinu a sú po-

trebné ďalšie údaje o tom, ktorí pacienti a ktoré faktory súvisiace s nádorom a liečbou predstavujú zvýšené riziko infekcie a nepriaznivých následkov, aby sa exaktne zistilo, či zvýšené riziko ochorenia COVID-19 môže mať vplyv na liečbu rakoviny (22). Pretože SARS-CoV-2 je nový vírus, ktokoľvek, kto je mu vystavený, je vystavený aj riziku infekcie a vývoju ochorenia COVID-19. Riziko závažného ochorenia vyvolaného COVID-19 okrem rakoviny zvyšujú aj ďalšie faktory vrátane vyššieho veku a iných zdravotných problémov, ako sú napríklad chronické ochorenie obličiek, chronická obštrukčná choroba pľúc, kardiologické problémy – chronické srdcové zlyhávanie, ochorenie koronárnych artérií, kardiomyopatia alebo oslabený imunitný systém po transplantácii orgánu, obezita, diabetes mellitus 2. typu a takisto aj tehotenstvo, fajčenie a iné. V dennej klinickej praxi onkológa nastáva na ambulancii, resp. na lôžkovom oddelení problém pri manažmente onkologických pacientov, ktorí môžu byť alebo sú zároveň infikovaní vírusom COVID-19, pretože viaceré symptómy oboch ochorení sa môžu prekrývať, resp. môžu byť veľmi podobné a takisto aj pri jednotlivých laboratórnych parametroch, ktoré používame v diferenciálnej diagnostike a pri liečbe oboch ochorení (rakovina a COVID-19). Nedostatok a vyťaženosť zdravotníckeho personálu v dôsledku manažmentu veľkého počtu pacientov s COVID-19 znížili interakcie medzi pacientmi a onkológmi v Spojených štátoch o 20 %, čo v praxi znamená viac ako 22 miliónov odložených skríningových testov na zhubné nádory (23, 24). Medzi výzvy, ktorým v súčasnosti čelia napr. onkologické sestry, patrí nedostatok pracovnej sily, nedostatok špecializovaných školení, problémy bezpečnosti práce (vrátane vplyvu COVID-19) a syndróm vyhorenia. Európska onkologická spoločnosť (ESMO) skúmala vplyv pandémie COVID-19 na syndróm vyhorenia, pracovný výkon a zdravotný stav globálnych onkologických pracovníkov. V prvom prieskume uskutočnenom od 16. apríla do 3. mája 2020 sa zúčastnilo 1 520 účastníkov zo 101 krajín. 38 % respondentov uviedlo pocit vyhorenia, zatiaľ čo 78 % respondentov sa od vypuknutia pandémie čoraz viac obávalo o svoju osobnú bezpečnosť. Čo je vážnejšie, v druhom prieskume uskutočnenom od 16. júla do 6. augusta

2020 sa podiel respondentov, ktorí uviedli syndróm vyhoria, zvýšil na 49 % (25). Bakouny et al. (26) ďalej ukázali, že počas pandémie COVID-19 sa počet pacientov podstupujúcich skríning rakoviny a počet tých, ktorým následne diagnostikovali rakovinu alebo prekancerózne lézie výrazne znížili (údaje-región severovýchodu Spojených štátov). Rutinné fyzikálne vyšetrenie hrá dôležitú úlohu vo včasnej diagnostike rôznych druhov onkologických ochorení (27). Dňa 16. marca 2020 Spojené kráľovstvo prerušilo rutinný skríning rakoviny v reakcii na pandémiu COVID-19. Podľa odhadu Maringe et al. (28) o vplyve odkladu na diagnostiku rakoviny v porovnaní s údajmi pred pandémiou počet úmrtí spôsobených rakovinou prsníka, hrubého čreva, pľúc a pažeráka vzrastie o 7,9 – 9,6 %, 15,3 – 16,6 %, 4,8 – 5,3 %, resp. 5,8 – 6,0 % za najbližších päť rokov. V mnohých nemocniciach sa prijali opatrenia na obmedzenie počtu ambulantných a hospitalizovaných pacientov. U pacientov s rakovinou so stabilným ochorením bolo možné včas vykonať iba urgentný chirurgický zákrok, ale adjuvantnú chemoterapiu alebo elektívny chirurgický zákrok bolo možno odložiť, aby sa znížilo riziko infekcie (29). Povinné náhle odloženie alebo prerušenie konvenčnej liečby zvýšilo riziko zhoršenia zdravotného stavu pacientov s rakovinou a potenciálne znížilo mieru ich prežívania (30). Sud et al. (31) uviedli, že šesťmesačné oneskorenie pri operácii malígneho nádoru spôsobí pokles získaných rokov života z 18,1 na 15,9. Riemann et al. (32) počas 16 týždňov zistili, že v dôsledku vplyvu pandémie COVID-19 sa diagnostické postupy pri podozrení na rakovinu v oblasti ORL znížili o 41 % a kritické chirurgické zákroky sa znížili o 43 %; zároveň sa v dôsledku zrušenia elektívnych chirurgických zákrokov zvýšil podiel urgentných operácií o 90 %. Okrem toho niektoré protinádorové preparáty, ktoré si vyžadujú infúziu aplikáciu, museli byť počas pandémie COVID-19 zamenené na perorálne podávanie, čo ovplyvnilo aj ich terapeutický efekt. Zhang et al. (33) vykonali retrospektívnu skupinovú štúdiu pacientov s COVID-19 laboratorne potvrdeným onkologickým ochorením v troch určených nemocniciach vo Wuchane v Číne a zistili, že do 14 dní podaná protirakovinová liečba významne súvisela s výskytom závažných klinických príhod

pri COVID-19 infekcii (V tejto štúdii bola závažná udalosť definovaná ako prijatie na JIS, stav vyžadujúci si mechanickú ventiláciu alebo smrť). Niektorí onkológovia a odborné spoločnosti preto odporúčajú, aby predtým, ako symptómy COVID-19 úplne vymiznú a test na vírus sa znegativizuje, sa vo všeobecnosti nemala začať liečba chemoterapiou (34, 35). Po druhé, zavedenie imunosupresívnej chemoterapie u uzdravených pacientov s COVID-19 môže viesť k recidíve ochorenia. Lancman et al. (36) opísali prípad 55-ročnej ženy, ktorá podstúpila liečbu akútnej lymfoblastickej leukémie CD20+ B-buniek. Po vyliečení zo zápalu pľúc COVID-19 pokračovala v chemoterapii, no čoskoro stratila protilátky na COVID-19 a jej PCR sa zmenila na pozitívnu, pričom následne trpela ťažkým zápalom pľúc COVID-19. Vzhľadom na krátky čas od liečby leukémie po PCR pozitivitu sa zdá opätovná infekcia nepravdepodobná a reaktivácia SARS-CoV-2 je možným vysvetlením. Informácie o výsledkoch chemoterapie u pacientov s rakovinou, ktorí boli predtým infikovaní COVID-19, sú však obmedzené. Vo všeobecnosti výskumníci konštatujú, že sú potrebné prospektívne sledovania v dlhodobom horizonte.

Dnes vieme, že onkologické ochorenia a COVID-19 majú v určitých klinických symptómoch a laboratórnych parametroch odlišnosti či podobnosti.

CRP a COVID-19

C-reaktívny proteín (CRP) je nespecifický marker akútnej fázy zápalu alebo infekcie a bolo zistené, že vo veľkej miere koreluje so závažnosťou ochorenia a reakciou na liečbu pri rôznych infekčných a neinfekčných stavoch (37). Niekoľko retrospektívnych analýz uvádza klinické charakteristiky a výsledky liečby pacientov s COVID-19. Klinické pozorovania a štúdie poukazujú na to, že hladiny CRP sú signifikantne zvýšené aj u pacientov s COVID-19 a môžu korelovať so závažnosťou priebehu ochorenia (38, 39). CRP je teda potenciálnym prognostickým biomarkerom covidovej infekcie. Koncentrácie CRP sa pohybujú v priemere 30 – 50 mg/l (40, 41). Vyššie koncentrácie ukazujú na závažnejšie ochorenie vedúce k poškodeniu pľúc a horšej prognóze (42, 43). Jedným z vysvetlení príčin zvyšovania CRP pri ochorení COVID-19 je nadproduk-

cia zápalových cytokínov. Cytokíny pôsobia proti patogénom, avšak ak je systém hyperaktívny, môže dôjsť k poškodeniu zvyčajne pľúcneho tkaniva (44 – 46).

CRP a rakovina

Podľa dát z klinickej štúdie autorov Bolayirli et al. (47) sa zistilo, že sérové hladiny CRP boli zvýšené u 74 % pacientov s rakovinou (u 81,3 % v skupine s metastázami a 64,4 % v skupine bez metastáz). Uvedená štúdia ukázala, že c-reaktívny proteín a fibrinogén preukázali lepšie vlastnosti ako iné proteíny akútnej fázy v diferenciálnej diagnostike pacientov s rakovinou a zdravými jedincami. CRP, feritín, fibrinogén, rýchlosť sedimentácie erytrocytov a haptoglobín vykazovali podobné vlastnosti pri rozlíšení pacientov s metastatickým a nemetastatickým karcinómom, zatiaľ čo LDH sa ukázalo ako menej špecifické.

Leukocyty a COVID-19

Ďalšími parametrami, ktoré sa prezentujú v patologických rozmedziach pri oboch ochoreniach, sú leukocyty. Na základe výsledkov klinickej štúdie (Sun et al, 48) autori dospeli k záveru, že existuje potenciál na použitie počtu bielych krviniek ako markera pre ťažký priebeh COVID-19 s konštatovaním potenciálne kauzálneho vzťahu nižšieho počtu bielych krviniek, nižšieho počtu myeloidných bielych krviniek, nižšieho počtu granulocytov a vyššieho podielu eozinofilov v leukocytoch, ktoré sa javia ako negatívny prediktívny faktor pre zvýšené riziko závažného COVID-19.

Leukocyty a rakovina

Leukocytóza je pomerne frekventný príznak onkologických ochorení. Leukocytóza (počet leukocytov 10 000/mm³ a viac) bola zistená v rámci klinických pozorovaní a štúdií onkologicky chorých. Leukocytóza sa pripisuje hlavne zvýšeniu zreých polymorfonukleárov, čo naznačuje mechanizmus uvoľňovania bielych krviniek z akumulčných zásob podľa faktorov vylučovaných alebo indukovaných nádorom. Pridružená leukocytóza sa môže považovať za zlý prognostický znak a býva spojená s významne ($p < 0,007$) kratším časom prežitia. Naproti tomu absolútna lymfocytóza

môže mať pozitívny vplyv na čas prežitia ($p = 0,01$). Leukocytóza spojená s nádorom môže byť ďalším markerom, ktorý je užitočný pri hodnotení a monitorovaní pacientov so solídnymi tumormi (49).

Koagulácia a COVID-19

Najbežnejší model koagulopatie pozorovaný u pacientov hospitalizovaných s COVID-19 je charakterizovaný zvýšením hladín fibrinogénu a D-diméru a miernym predĺžením PT (tromboplastínový čas, Quickov test)/aPTT (aktivovaným parciálnym tromboplastínovým časom). Toto koreluje s paralelným nárastom markerov zápalu (napr. CRP). Na rozdiel od klasického DIC pri bakteriálnej sepsse alebo traume je predĺženie aPTT a/alebo PT minimálne, trombocytopenia je mierna (počet krvných doštičiek $\sim 100 \times 10^9/l$) a laboratórne výsledky podporujúce mikroangiopatiu sú zriedkavé. Údaje z klinickej praxe potvrdzujú, že pacienti so závažnou infekciou majú väčšiu pravdepodobnosť koagulopatie spojenej s COVID-19 ako pacienti s mierou infekciou a tí, ktorí na COVID-19 zomrú, s najväčšou pravdepodobnosťou splnili kritériá ISTH pre DIC v porovnaní s pacientmi, ktorí prežili. Zvýšený D-dimér pri prijatí a výrazne rastúce hladiny D-diméru (3- až 4-násobne) v priebehu času súvisia s vysokou úmrtnosťou, ktorá pravdepodobne odráža aktiváciu koagulácie z infekcie/sepsy, cytokínovej búrky a hroziaceho zlyhania orgánov. Doterajšie skúsenosti naznačujú, že infekcia COVID-19 zriedka vedie ku krvácaniu, aj napriek abnormálnym koagulačným parametrom. Je teda potrebné individualizovať podpornú starostlivosť vrátane použitia krvných produktov. V dôsledku doteraz získaných poznatkov sa pri COVID-19 neodporúča empirické použitie plnej antikoagulačnej terapie heparínom alebo heparínom s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH) bez inej indikácie terapeutickú antikoaguláciu, resp. mimo klinického skúšania. U kriticky chorých pacientov s COVID-19 sa ukazujú diskrepancie medzi mierou hlbokoj žilovej trombozy a následného pľúcneho embolizmu, pričom mnohým pľúcny embóliám nepredchádza hlboková žilová tromboza. Tento „covidový fenotyp“ vzniká pravdepodobne v dôsledku

vzniku trombov a nie embolov v pľúcach, ktoré vznikajú v dôsledku zvýšenej miery imunotrombozy pri COVID-19. Je veľmi dôležité poznamenať, že antikoagulácia plnými dávkami nezabránila niektorým pacientom vo vývoji tromboembolických komplikácií (50). Trombopropylaxia s heparínom s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH) sa odporúča prakticky u všetkých hospitalizovaných pacientov s COVID-19 bez kontraindikácií. Abnormálny PT alebo aPTT nie je kontraindikáciou pre farmakologickú trombopropylaxiu. Špecifiká antitrombotickej terapie s akcentom na jednotlivé skupiny COVID-19 pacientov sú uvedené na stránke ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) <https://www.isth.org/page/COVID19>.

Koagulácia a rakovina

Malignita ovplyvňuje hemostatický systém a hemostatický systém ovplyvňuje malignitu. U pacientov s rakovinou existuje množstvo abnormalít koagulácie, ktoré vytvárajú podmienky pre zvýšenú tendenciu týchto pacientov k tromboze a krvácaniu. Príčiny tohto poškodenia zrážania závisia od všeobecných rizikových faktorov, ktoré sú spoločné aj pre iné kategórie pacientov a od ďalších faktorov, ktoré sú špecifické pre dané onkologické ochorenie, ako sú typ nádoru a štádium ochorenia. Údaje zo základného výskumu navyše naznačujú, že hemostatické zložky a biológia rakoviny sú navzájom prepojené rôznymi spôsobmi. Je pozoruhodné, že zatiaľ čo rakovinové bunky sú schopné aktivovať koagulačný systém, hemostatické faktory zohrávajú úlohu v progresii nádoru. Niekoľko veľkých klinických štúdií ďalej preukázalo priaznivý účinok antikoagulačnej alebo antitrombocytárnej liečby na prirodzený priebeh onkologického ochorenia a poskytuje presvedčivú podporu pre prebiehajúce klinické štúdie látok, ktoré interferujú s koaguláciou (51).

Horúčka a COVID-19

Guan et al. (52) zaznamenali horúčku u 42,8 % v čase prijatia a celkovo u 88,7 % pacientov s COVID-19 v čase hospitalizácie. To naznačuje, že hoci horúčka je najbežnejším príznakom u pacientov s COVID-19, absencia horúčky

v čase počiatočného skríningu nevyklučuje COVID-19. Chen et al. (53) hlásili stredné trvanie horúčky u pacientov s COVID-19; 10 dní (95 % CI-interval spoľahlivosti: 8 – 11 dní). Ústup horúčky sa zhodoval s PCR negatívnosťou vzorky z horných dýchacích ciest; 11 dní (95 % CI: 10 – 12 dní), rádiologickým a klinickým zotavením. Závery populačnej štúdie odhalili, že použitie antipyretických liekov na potlačenie horúčky zvyšuje počet prípadov úmrtí na virózu. Pravidelná vysoká horúčka v COVID-19 sa považuje za indikátor závažnosti infekcie. V štúdiu s 201 pacientmi vo Wuchane bola vysoká horúčka ($> 39 \text{ }^\circ\text{C}$) spojená s vyššou pravdepodobnosťou syndrómu akútnej respiračnej tiesne (HR 1,77; 95 % CI 1,11 – 2,84), ale nižším rizikom úmrtia (HR 0,41; 95 % CI, 0,21 – 0,82). Predbežné výsledky môžu poukazovať na asociáciu zlepšenej prognózy z hľadiska úmrtnosti u ťažkých pacientov s horúčkou COVID-19. Štúdia nebola zameraná na identifikáciu vplyvu horúčky alebo antipyretik u pacientov s COVID-19, poskytujú však pohľad na možný vplyv horúčky na prognózu COVID-19 (54).

Horúčka a rakovina

Febrilita spôsobená malignitou predstavuje v niektorých sériách až 25 % prípadov febrilit neznámeho pôvodu. Patofyziológia horúčky vyvolanej nádorom môže byť spôsobená viacerými mechanizmami. horúčka môže sprevádzať aj maligne ochorenia, pri ktorých dochádza k uvoľňovaniu cytokínov z nádorových buniek alebo infiltrujúcich mononukleárných buniek (napr. TNF-faktor nekrozy nádoru a interleukín-1), nekrozu nádorového tkaniva alebo upchatie vývodov vedúce k proximálnej infekcii (cholangiokarcinóm spôsobujúci obštrukciu žlčových ciest a následnú hnisavú cholangitídu) (55). Medzi ďalšie príčiny horúčky u pacientov s rakovinou patrí horúčka spôsobená liekmi, ako sú antibiotiká, protinádorové chemoterapeutiká, trombotickou trombocytopenickou purpurou, ktorá môže byť následkom chemoterapie alebo samotného nádoru a hlbokou venóznou trombozou (Trousseauov syndróm). Preto sa odporúča vylúčiť onkologické ochorenie každého typu u pacienta s dlhotrvajúcou horúčkou bez známok infekčného ochorenia. Neutropenická horúčka je

pomerne častou komplikáciou pacientov liečených myelosupresívnymi preparátmi. Pacient s onkologickým ochorením môže byť vystavený aj nozokomiálnym baktériám, ktoré môžu spôsobiť infekciu a horúčku. Transfúzia krvných produktov môže vyvolať horúčku prostredníctvom imunitných mechanizmov, antigénov alebo dokonca bakteriálnej kontaminácie (najmä pri trombocytárnych transfúziách). Pozoruhodnou situáciou u onkologického pacienta je trombotická mikroangiopatia, ktorá môže komplikovať podávanie mitomycínu-C alebo gemcitabínu (56).

COVID-19 a rakovina

CCC19 (COVID19 and Cancer Consortium) realizovalo skupinovú štúdiu – „Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer“ – generovanú pandemiou SARS-CoV-2. Prostredníctvom sociálnych médií a iných komunikačných sietí sa zmobilizovalo viac ako 100 inštitúcií s cieľom zberu a vyhodnocovania údajov týkajúcich sa výsledkov COVID-19 u pacientov s rakovinou. V prvej analýze databázy sa CCC19 zameriavalo na dôležité prognostické faktory COVID-19 a informácie o rozsahu, klinickom manažmente a výsledkoch pacientov s rakovinou s diagnózou COVID-19. Z počiatočnej analýzy vyplynulo niekoľko dôležitých hypotéz.

Po prvé, zdá sa, že pacienti s rakovinou sú vystavení zvýšenému riziku úmrtnosti a závažného priebehu ochorenia spôsobeného infekciou SARS-CoV-2 bez ohľadu na to, či majú aktívne onkologické ochorenie alebo sú liečení antineoplastickou terapiou. Väčšina pacientov skúmaného súboru mala vysokú celkovú mieru komplikácií. Okrem známych rizikových faktorov veku a pohlavia vo všeobecnej populácii COVID-19 sa ukazuje, že výkonnostný stav ECOG 2 alebo vyšší a aktívne onkologické ochorenie súvisia so zvýšeným rizikom horších výsledkov z COVID-19 u pacientov s rakovinou (57–59). Aj keď je známe, že stredný alebo zlý výkonnostný stav ECOG má vplyv na celkové výsledky, výkonnostný stav ECOG 2 sa nie vždy považuje za kontraindikáciu intenzívnej terapie aktívneho onkologického ochorenia. Z analýzy štúdie vyplýva, že aktívna rakovina môže byť rizikovým faktorom spojeným s horšími výsledkami

COVID-19, najmä u pacientov s progresujúcim ochorením. Podobne ako u pacientov so stredne zhoršeným alebo zlým výkonnostným stavom ECOG je potrebná intenzívna komunikácia s pacientom o rizikách a výhodách pokračovania v agresívnej protinádorovej liečbe. SARS-CoV-2 je podobný iným koronavírusom vrátane vírusu ťažkého akútneho respiračného syndrómu (SARS) CoV, ktorý viedol k prepuknutiu SARS v roku 2003 (60). Zdá sa, že vstup obidvoch týchto vírusov do buniek závisí od väzby proteínov na receptory ACE v hostiteľských bunkách, čo si vyžaduje ďalší proteolytický krok, ktorý umožňuje fúziu vírusových a bunkových membrán. Tento proteolytický krok závisí od transmembránovej serínovej proteázy 2 (TMPRSS2). Intenzívne diskutovaná otázka sa týka použitia inovatívnej triedy protirakovinových molekúl, inhibitorov imunitného kontrolného bodu (ICI) vzhľadom na ich modulačné účinky na imunitný systém. Z tohto dôvodu predstavuje podávanie ICI onkologickým pacientom počas tejto pandémie otáznik, pretože jeho korelácia s rizikami spojenými s COVID-19 je stále predmetom skúmania. Čo sa týka závažnosti priebehu ochorenia COVID-19 u onkologických pacientov, bola nájdená asociácia medzi ťažším priebehom a typom nádoru, ako aj štádiom nádorového ochorenia. Najvyššie riziko ťažkého priebehu bolo pozorované u pacientov s hematologickými malignitami, zhubnými nádormi pľúc a prsníka. Títo pacienti sú viac ohrození oproti pacientom s inými malignitami. Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu (ESMO) kategorizuje pacientov ako rizikových takto: 1. pacienti dostávajúci protinádorovú liečbu alebo ak im bola podaná v posledných troch mesiacoch; 2. pacienti liečení extenzívnou rádioterapiou; 3. pacienti po transplantácii kostnej drene alebo kmeňových buniek posledných 6 mesiacov, na imunosupresívnej liečbe; 4. pacienti s hematologickými malignitami, ktoré poškadzujú imunitný systém, aj napriek tomu, že im nebola podaná liečba. Medzi špecifické skupiny so zvýšeným rizikom patria onkologickí pacienti s: 1. leukocytopeniou/neutropéniou; 2. nízkymi hladinami imunoglobulínov; 3. pacientmi na dlhodobej imunosupresívnej liečbe. Odkaz - <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer>.

Je však potrebné venovať sa aj otázke, aký je vplyv protívirusovej terapie na onkologické ochorenia. Vírusy si zachovávajú svoje prežitie tým, že zasahujú do regulačných mechanizmov bunkového cyklu, preprogramujú hostiteľský epigenóm a podporujú metabolické a epigenetické dráhy, zatiaľ čo rakovinové bunky si tiež vyberajú rovnaké dráhy na proliferáciu alebo inváziu do iných tkanív (61). Preto niektoré vírus-supresívne lieky môžu byť tiež potenciálne protirakovinové látky. V súčasnosti, podľa čínskeho plánu diagnostiky a liečby COVID-19 (8. verzia), metódy liečby používané u pacientov s COVID-19 zahŕňajú: 1) antivírusovú terapiu (ako sú alfa-interferón, ribavirín, chlorochín fosfát a arbidol hydrochlorid), 2) imunoterapiu (ako sú rekonvalescentná plazma, intravenózna injekcia ľudského imunoglobulínu COVID-19 a tocilizumab), 3) liečba glukokortikoidmi, 4) niektoré čínske patentované lieky, ako je odvar Qingfei Paidu, kapsuly Lianhua Qingwen (granule) a viaceré iné (62). Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie je dexametazón stále považovaný za vysokoúčinný liek na ťažký COVID-19 (63). Dexametazón môže inhibovať produkciu interleukínu-6 (IL-6) (64). V štúdiu UK RECOVERY sa zistilo, že hladina IL-6 u pacientov, ktorí dostávali liečbu dexametazónom, okamžite klesla a že riziko úmrtnosti pacientov, ktorí dostávali oxygenoterapiu s invazívnou mechanickou ventiláciou a bez nej, sa po liečbe dexametazónom znížilo o 35 % a 20 % (65). Zároveň sa zistilo, že IL-6 je hnacím faktorom tumorigenézy a antiapoptotických signálov, ako aj kľúčový biomarker pre diagnostiku a hodnotenie prognózy malígneho nádoru (66). Preto bude mať veľký význam skúmanie ochranného účinku inhibítorov IL-6 nielen proti zápalu spôsobenému COVID-19, ale aj pre priaznivé účinky na liečbu rakoviny (67). Ham et al. (68) študovali bunkové línie rakoviny žalúdka MKN-1 a MKN-45 a zistili, že monoklonálna protilátka tocilizumab proti receptoru IL-6 môže eliminovať rakovinou indukovanú inhibíciu apoptózy sprostredkovanú fibroblastmi (CAF). V porovnaní s liečbou samotným 5-fluorouracilom kombinovaná liečba tocilizumabom a 5-fluorouracilom významne znížila hmotnosť nádorov

u myši so zmiešaným xenoštepom CAF. V súčasnosti je zaznamenaná relatívne mierna miera interakcie medzi preparátmi proti rakovine a liekmi proti COVID-19 (69). Terapeutický účinok liekov proti COVID-19 na pacientov s onkologickým ochorením je potrebné preskúmať experimentálne a podľa klinických štúdií a údajov. Challenor et al. (70) uviedli zmiernenie lymfadenopatie u pacienta s klasickým Hodgkinovým lymfómom pozitívnym na vírus Epsteinovej-Barrovej (EBV) po jeho infekcii SARS-CoV-2. Neboli aplikované žiadne kortikosteroidy ani imunochemoterapia a základný mechanizmus bol pravdepodobne pripísaný protinádorovej imunitnej odpovedi vyvolanej infekciou SARS-CoV-2. To naznačuje potenciálnu súvislosť medzi antivírusovou a protinádorovou liečbou. S cieľom zlepšiť výskum rakoviny a klinickú onkologickú prax počas pandémie COVID-19 sa niektoré veľké výskumné centrá rakoviny rozhodli selektívne pokračovať v klinických štúdiách. Napríklad výskumníci z University of Arizona - Cancer Center obmedzili svoje štúdie na tie, ktorých cieľom je potenciálne predĺženie života. V Perlmutter Cancer Center v New Yorku výskumníci stratifikovali štúdie, pričom za prioritu určili 2. alebo 3. fázu klinických skúšok a zastavili tie, ktoré sa ešte len rozbiehali. Americká spoločnosť klinickej onkológie (ASCO) vydávala a naďalej vydáva odporúčania týkajúce sa onkologickej starostlivosti počas pandémie COVID-19, ako napr. zabezpečenie spravodlivého prístupu pacientov ku kvalitnej onkologickej starostlivosti a riešenie zdravotných problémov onkologických pacientov (71). Počas obdobia COVID-19 by mali byť zdravotnícke zdroje usporiadané primerane medzi „pohotovostnou“ liečbou COVID-19 a pravidelnou starostlivosťou o onkologických pacientov. S cieľom znížiť záťaž spôsobenú COVID-19 sa odporúča prijať akékoľvek opatrenia, ktoré umožňujú domácu terapiu pacientov s rakovinou (72). Keďže pacienti s rakovinou sú citliví na COVID-19, treba zväžiť aj pomer rizika a prínosu paliatívnej a adjuvantnej liečby. Butler et al. (73) navrhli niekoľko nových metód na liečbu rakoviny v pandémii COVID-19, ako je napríklad mediálna propagácia s cieľom zlepšiť akceptáciu

skríningu rakoviny, nabádanie pacientov, aby vyhľadali lekársku pomoc, keď sa objavia potenciálne symptómy rakoviny, investície do technológie a infraštruktúru na uľahčenie virtuálnych konzultácií, organizovanie stretnutí multidisciplinárnych tímov a iných inovácií a porovnanie medzinárodných a regionálnych výsledkov terapie rakoviny v kontexte COVID-19. Vakcinácia sa všeobecne odporúča všetkým pacientom so solídnymi nádormi. Extrapoláciou dát z očkovania proti chrípke a herpes zoster u onkologických pacientov na chemoterapii je očkovanie účinné aj u tejto populácie (74). Očkovanie by malo znížiť morbiditu a mortalitu týchto pacientov s COVID-19 a tiež umožniť neprerušenu onkologickú liečbu. Neexistujú žiadne kontraindikácie týkajúce sa prebiehajúcej onkologickej liečby – chemoterapie, rádioterapie, hormonálnej liečby, biologickej a cielenej liečby, steroidov a chirurgickej liečby. Títo pacienti by mali dostať očkovaciu látku podľa vekovej stratifikácie. V súčasnosti neexistujú ďalšie dáta na stratifikáciu týchto pacientov podľa štádia alebo typu nádoru. Pacienti na imunoterapii (t. j. PD-1/PD-L1 inhibítory) majú byť tiež zaočkovaní, bez nutnosti prerušenia liečby. Dokonca títo pacienti preukázali zvýšenú odpoveď na chrípkovú vakcínu. Keďže nežiaduce účinky vakcinácie sa môžu prejaviť počas 2 – 3 dní (hlavne po 2. dávke), odporúča sa očkovať viac dní pred/po podaní imunoterapie alebo chemoterapie, aby sa možné nežiaduce účinky podaných látok nekumulovali (75). Je vhodné vyhnúť sa obdobiu maximálneho poklesu bielych krviniek. Pred záverom – už len opakované konštatovanie – na základe súčasných poznatkov a celosvetovo akceptovaných odporúčaní sa očkovanie onkologických pacientov vo všeobecnosti jednoznačne odporúča.

Záver

V súčasnosti sa ešte epidémia neskónčila a svet je stále napadnutý COVID-19. Hoci klinické príznaky COVID-19 boli podrobne opísané, molekulárne a bunkové mechanizmy jeho patogenézy sú stále nejasné. Vedci objavili rizikové faktory a markery závažnejšieho priebehu COVID-19 u pacientov s rakovinou a vykonali sa podrobné a hĺbkové

vyhodnotenie biomarkerov, ktoré súvisia so závažným priebehom ochorenia COVID-19. V budúcnosti nám to umožní identifikovať ľudí, ktorí potrebujú agresívnejšiu liečbu alebo intenzívnejšie preventívne opatrenia. Širokoplošnou vakcináciou sa výrazne znižuje výskyt COVID-19. Ako infekčné ochorenie však COVID-19 bude pravdepodobne naďalej existovať a bude mať tiež nepretržitý vplyv na diagnostiku, liečbu a prognózu nádorov. Klinika musí venovať pozornosť aj vzájomnému ovplyvňovaniu oboch chorobných jednotiek. Mali by sa vážne zväžiť intenzívnejšie protipatrenia proti vplyvu pandémie COVID-19 na rakovinu, aby sa znížila zvýšená úmrtnosť na onkologické ochorenia spôsobená pandemiou COVID-19 a zlepšila sa kvalita života pacientov s rakovinou (76).

Autor vyhlasuje, že nemá žiadny potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288(2):192-206.
2. Fang Z, Fang Y, Kang W, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): an updated systematic review. medRxiv. 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.07.20032573v2>. Accessed September 8, 2021.
3. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017-1032.
4. Disis ML. Oncology and COVID-19. *JAMA.* 2020;324(12):1141-1142.
5. World Health Organization. HEP. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. Geneva: WHO (2021). Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---1-march-2021>.
6. Vivarelli S, Falzone L, Grillo CM, et al. Cancer Management during COVID-19 Pandemic: Is Immune Checkpoint Inhibitors-Based Immunotherapy Harmful or Beneficial? *Cancers (Basel)* 2020;12(8):1-18.
7. Liu C, Zhao Y, Okwan-Duodu D, et al. COVID-19 in cancer patients: risk, clinical features, and management. *Cancer Biol Med.* 2020;17(3):519-27.
8. Renu K, Prasanna PL, Valsala Gopalakrishnan A. Coronavirus pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage - A review. *Life Sci.* 2020;255:117839.
9. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1309-16.
10. Fillmore NR, La J, Szalat RE, Tuck DP, Nguyen V, Yildirim C, et al. Prevalence and outcome of COVID-19 infection in cancer patients: a national Veterans Affairs study. *J Natl Cancer Inst.* 2020;8:djaa159.
11. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1574-81.

12. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2020;180(10):1345-55.
13. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430-6.
14. Deng G, Yin M, Chen X, Zeng F. Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):179.
15. ElGohary GM, Hashmi S, Styczynski J, et al. The risk and prognosis of COVID-19 infection in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2020;30:S1658-3876.
16. Salunke AA, Nandy K, Pathak SK, et al. Impact of COVID-19 in cancer patients on severity of disease and fatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):1431-7.
17. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1985.
18. Lee LY, Cazier JB, Angelis V, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10241):1919-26.
19. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet.* 2020;395(10241):1907-18.
20. Tian J, Yuan X, Xiao J, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):893-903.
21. Larfors G, Pahnke S, State M, et al. Covid-19 intensive care admissions and mortality among Swedish patients with cancer. *Acta Oncol.* 2021;60(1):32-4.
22. Brunetti O, Derakhshani A, Baradaran B, et al. COVID-19 Infection in Cancer Patients: How Can Oncologists Deal With These Patients? *Front Oncol.* 2020;10:734.
23. Tagliamento M, Lambertini M, Genova C, et al. Call for ensuring cancer care continuity during COVID-19 pandemic. *ESMO Open.* 2020;5(3):e000783.
24. Islam JY, Camacho-Rivera M, Vidot DC. Examining COVID-19 preventive behaviors among cancer survivors in the United States: an analysis of the COVID-19 impact survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020;29(12):2583-2590.
25. Challinor JM, Alqudimat MR, Teixeira TOA, Oldenmenger WH. Oncology nursing workforce: challenges, solutions, and future strategies. *Lancet Oncol.* 2020;21(12):e564-e574.
26. Burki TK. Burnout among cancer professionals during COVID-19. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1402.
27. Bakouny Z, Paciotti M, Schmidt AL, et al. Cancer screening tests and cancer diagnoses during the COVID-19 pandemic. *JAMA Oncol.* 2021;7(3):458.
28. Maringe C, Spicer J, Morris M, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol.* 2020;21(8):1023-1034.
29. 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.
30. Johnson BA, Waddimma AC, Ogola GO, et al. A systematic review and meta-analysis of surgery delays and survival in breast, lung and colon cancers: implication for surgical triage during the COVID-19 pandemic. *Am J Surg.* 2020(2021):331-318.
31. Sud A, Jones ME, Broggio J, et al. Collateral damage: the impact on outcomes from cancer surgery of the COVID-19 pandemic. *Ann Oncol.* 2020;31(8):1065-1074.10.
32. Riemann S, Speck I, Gerstacker K, et al. Collateral damage of the COVID-19 pandemic: an alarming decline in critical procedures in otorhinolaryngology in a German university hospital. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;278(9):3417-3423.
33. 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;31(7):894-901.
34. Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhuraiji A, 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.
35. National Comprehensive Cancer Network. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) resources for the cancer care community. (2020 Version 1). Available from: www.nccn.org/covid-19/default.aspx. Accessed August 25, 2021.
36. Lancman G, Mascarenhas J, Bar-Natan M. Severe COVID-19 virus reactivation following treatment for B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):131.
37. Huang KJ, Su IJ, Theron M, et al. An interferon-g-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol.* 2005;75(2):185-194.
38. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340(6):448-454.
39. 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(10229):1054-1062.
40. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. *JAMA.* 2020;323(13):1239.
41. Roxby AC, Greninger AL, Hatfield KM, et al. Outbreak investigation of COVID-19 among residents and staff of an independent and assisted living community for older adults in Seattle, Washington. *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1101-1105.
42. Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, et al. ICU and ventilator mortality among critically ill adults with coronavirus disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(9):e799-e804.
43. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-847.
44. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6):1324-1329.
45. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers. *Int J Infect Dis.* 2020;95:304-307.
46. Chen W, Zheng KI, Liu S, et al. Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19(1):18.
47. Bolayirli M, Turna H, Orhanoğlu T, et al. C-reactive protein as an acute phase protein in cancer patients. *Med Oncol.* 2007;24(3):338-344.
48. Yitang S, Jingqi Z, Kaixiong Y. White blood cells and severe COVID-19: a Mendelian randomization study. *J Pers Med.* 2021;11(3):195.
49. Shoenfeld Y, Tal A, Berliner S, et al. Leukocytosis in non hematological malignancies—a possible tumor-associated marker? *J Cancer Res Clin Oncol.* 1986;111(1):54-58.
50. Fraisse M, Logre E, Pajot O, et al. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care.* 2020;24(1):275.
51. Sporn JR, Rickles FR. Coagulation abnormalities in cancer patients: clinical relevance. *Chest.* 1994;105(6):1639.
52. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
53. Earn DJ, Andrews PW, Bolker BM. Population-level effects of suppressing fever. *Proc Biol Sci.* 2014;281(1778):20132570.
54. Doran TF, Angelis CD, Baumgardner RA et al. Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? *J Pediatr.* 1989;114(6):1045-1048.
55. Johnson M. Neoplastic fever. *Palliat Med.* 1996;10(3):217-224.
56. Marinella MA. Fever in patients with cancer, infectious disease and antimicrobial agents. [online]. Available from: <http://www.antimicrobe.org/e13.asp>.
57. COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12–March 16, 2020. [online]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e2.htm>.
58. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069.
59. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-2059.
60. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1953-1966.
61. Pathania AS, Prathipati P, Abdul BA, et al. COVID-19 and cancer comorbidity: therapeutic opportunities and challenges. *The-ranostics.* 2021;11(2):731-753.
62. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and Treatment Plan of COVID-19 (8th Trial Version); August 19, 2020.
63. Garassino MC, Whisenant JG, Huang LC. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):914–922.
64. Galluzzi L, Buque A, Kepp O, et al. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents. *Cancer Cell.* 2015;28(6):690-714.
65. Dexamethasone for COVID-19. preliminary findings. *Drug Ther Bull.* 2020;58(9):133.
66. Vargas AJ, Harris CC. Biomarker development in the precision medicine era: lung cancer as a case study. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(8):525-537.
67. Turnquist C, Ryan BM, Horikawa I, et al. Cytokine storms in cancer and COVID-19. *Cancer Cell.* 2020;38(5):598-601.
68. Ham IH, Oh HJ, Jin H, et al. Targeting interleukin-6 as a strategy to overcome stroma-induced resistance to chemotherapy in gastric cancer. *Mol Cancer.* 2019;18(1):68.
69. Di Lorenzo G, Di Troilo R, Kozlakidis Z, et al. COVID 19 therapies and anti-cancer drugs: a systematic review of recent literature. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;152:102991.
70. Challenor S, Tucker D. SARS-CoV-2-induced remission of Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2021;192(3):415.
71. Pennell NA, Dillmon M, Levit LA, et al. American society of clinical oncology road to recovery report: learning from the COVID-19 experience to improve clinical research and cancer care. *J Clin Oncol.* 2021;39(2):155-169.
72. Tzeng CD, Teshome M, Katz MHG, et al. Cancer surgery scheduling during and after the COVID-19 first wave: the MD Anderson cancer center experience. *Ann Surg.* 2020;272(2):e106-e111.
73. Butler J, Finley C, Norell CH, et al. New approaches to cancer care in a COVID-19 world. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):e339-e340.
74. Winston DJ, Mullane KM, Cornely OA, et al. Inactivated varicella zoster vaccine in autologous haemopoietic stem-cell transplant recipients: an international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2018;391(10135):2116-27.
75. SARS-CoV-2 Vaccination: Special Considerations in Patients with Cancer [Internet]. 2021[cited 2021 Feb 19]. Available from: <https://www.esmo.org/meetings/esmo-webinar-series/sars-cov-2-vaccination-special-considerations-in-patients-with-cancer>
76. Gyawali B, Poudyal BS, Eisenhauer EA. Covid-19 pandemic - an opportunity to reduce and eliminate low-value practices in oncology? *JAMA Oncol.* 2020;6(11):1693.

MUDr. Tomáš Šálek

Klinika klinickej onkológie, NOÚ
Klenová 1, 833 10 Bratislava
tomas.salek@nou.sk

