

MOGUĆNOST PRISTUPA TRETMANA GINEKOLOŠKIH KARCINOMA U TOKU PANDEMIJE

Prof dr Aljoša Mandić^{1,2}, asist dr Bojana Gutić¹, Tamara Đuričić¹

1- Institut za onkologiju Vojvodine

2- Predsednik Udruženja za ginekološku onkologiju Srbije

Uslovi rada u pandemiji i novonastaloj situaciji u svakoj meri nameće nove, trenutne pristupe, u lečenju tumora ginekološke regije stavljajući ih u neophodnost očuvanja osnovnih onkoloških principa dijagnostike, lečenja, ali razmatranja tih pristupa u eri pandemije.

Osnovna ideja Udruženja za ginekološku Onkologiju Srbije (UGOS) bila je da sagleda dostupne informacije trenutnih sagledavanja pristupu ginekološkim onkološkim pacijentkama uvaženih i merodavnih onkoloških udruženja evrope i sveta u trenutnoj situacije ere pandemije. UGOS nije učesnik u kreiranju preporuka sagledani u novom konceptu pandemije, ali želi da podrži napore navednih Udruženja, ESMO, IGCS i ESGOa i da budu dostupni našim kolegama koji se bave ovom problematikom. Svesni smo da u ovoj specifičnoj situaciji moramo da nastojimo da obezbedimo najviši kvalitet zdravstvenih usluga našim ginekološko onkološkim pacijentima, uz maksimalnu bezbednost, i to ne samo pacijentima i njihovim porodicama, nego i medicinskom osoblju i svim timovima koji se brinu o ovim pacijentima kako u bolničkim, tako i u vanbolničkim uslovima.

U ovim okolnostima neophodno je da se razmotriti, primena i najadekvatniji modalitet lečenja, pacijentkinja sa ginekološki verifikovanim malignitetom.

Drugi aspekt je neophodno razmotriti kapacitete, zdravstveni kadar i prilagoditi se scenarijima koji se može menjati iz časa u čas.

Kada razmatramo tretman ovih pacijentkinja, moramo uzeti u obzir da je pristup rutinskim kontrolama, kao i operativni program ili u potpunosti ukinut ili značajno smanjenog obima. Stoga, se razmatraju opcije koje i dalje našim pacijentkinjama nude adekvatan terapijski plan za njihovu bolest, dok sa druge strane limitiramo rizike za izloženost virusu. Imperativ je iznaći opcije za smanjenje broja procedura ili hirurških intervencija koje bi mogle biti povezane sa dužim trajanjem operacije, rizikom za veći gubitak krvi, što bi zahtevalo nadoknadu krvnim derivatima, kao i rizikom za infekciju medicinskog osoblja, ili prijem u jedinicu intenzivne nege.

Trenutne preporuke se ne mogu zasnivati na randomiziranim studijama, niti menjanje trenutnih algoritama lečenja, ali se moraju prilagoditi novim uslovima, opasnostima koji mogu da budu izložene kako pacijenti, ali i osoblje koja pruža usluge lečenja. Dok odrednice variraju u zavisnosti od institucije, dijagnoza karcinoma u većini slučajeva ne predstavlja urgentnu/hitnu indikaciju. Uglavnom, Američki koledž hirurga (ACS) i Centar za medicinske usluge je kategorizovo većinu slučajeva ginekoloških karcinoma kao semiurgentne (npr. neelektivne), u odnosu na traumatske slučajeve i urgentnu hirurgiju i njihov značaj. Postoje limitirani podaci o uticaju odlaganja hiruškog lečenja na preživljavanje. Većina tih istraživanja je zasnovana na observaciji zbog čega se mešaju uzroci odlaganja hirurgije, komorbiditeti, socioekonomski faktori koji limitiraju mogućnosti pristupa lečenja. Svakako razlozi su nenamerni, uzrokovani ili sistemom ili stanjem pacijenta, ali ne i zbog pandemije.

Nastankom epidemije COVID-19, nedostatak krvnih derivata je postao evidentan širom sveta. Iz tog razloga hirurzi i zdravstveni randici moraju uzeti u obzir lokalne zalihe krvnih produkata za svoje hirurške protokole. Velike odluke u pogledu određivanja semiurgentnih i neurgentnih operacija moraju se donostiti lokalno na osnovu državnog zdravstvenog sistema i sistema bolničkih službi. Preporučuje se dokumentacija ovog savetovanja u pristanku na operaciju ili izveštaju o pregledu. Kliničari treba da obaveste pacijente da se odluke u pogledu operacije karcinom baziraju na koncnzusima i odrednicama na snovu 1) lokalnih/projektovanih resursa, 2) CODIV-19 prevalence, 3) pacijenta i karakteristika tumora, 4) očekivanih ishoda u slučaju odloženog lečenja.

- Razmotrite sledeće vodiče za prioritizacija specifičnih procedura (Tabela 1):

Tabela 1. Vodiči za hitne, semiurgentne i neurgentne ginekološko-onkološke operacije (1)

URGENTNO/HITNO Odmah	SEMIURGENTNO NIVO 3A/3B 1-4 nedelje	NEURGENTNO NIVO 2A/2B >4-12 nedelja
<ul style="list-style-type: none"> • Hijatus hernija • Opstrukcija zatvorene vijuge ili opstrukcija kolona • Kila inkarcerirana ginekološkim tumorom • Vaginalno, uterino ili pelvično krvarenje • Vanmaterična trudnoća • Pelvična masa sa torzijom ili uronranom ili crevnom opstrukcijom <p>*CRS=citoreduktivna hirurgija *PEG=perkutana gastrostoma *VAIN=vaginalna intraepitelna neoplazija *VIN=vulvarna intraepitelna neoplazija *CIN=cervikalna intraepitelna neoplazija *CAH/EIN=kompleksna atipična hiperplazija/endometrijalna intraepitelna neoplazija</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ustanovljeno za dijagnozu visokosumnjivu na karcinom (npr. dijagnostička laparoskopija, dilatacija i kiretaža, histeroskopija i sl.) • Gradus 1 endometroidnog karcinoma kada je hormonska terapija kontraindikovana ili nije moguća • Visokorizični uterini karcinomi, svih stadijuma (npr. epitelijalni i sarkomi) • Cervikalni i vulvarni karcinomi-operacija kao pokušaj izlečenja • Cervikalni i vulvarni maligniteti koji zahtevaju primenu zračenja • Cervikalni AIS ili neadekvatna kolposkopija i sumnja na invazivni karcinom • Uznepredovao oarijalni karcinom, naročito povremeni CRS • Abdominalnopelvična masa sumnjiva na malignitet • Simptomatski ginekološki karcinom u trudnoći koji zahteva operaciju • Pacijenti sa rekurentnom 	<ul style="list-style-type: none"> • Operacija smanjena rizika za genetski predisponirane pacijente sa ginekološkim karcinomom • Pojava benigne ovarijalne ciste/mase • Histerektomija za benigne bolesti • VAIN/VIN 2-3 • CIN 2-3 • CAH/EIN; gradus 1 endometrijalnog karcinoma kada hormonska terapija nije kontraindikovana • Završetak operacije za rane stadijume karcinoma jajnika • Rekurentni karcinom koji zahteva palijativnu resekciju

	<p>bolešću bez nehirurške opcije</p> <ul style="list-style-type: none"> • Simptomatski pacijenti sa inoperabilnim primarnim ili rekurentnim karcinomom koji zahtevaju palijativnu intervenciju (npr. izvođenje kolostome, postavljanje PEG stome, ali ne uključuju egzenteraciju • Umerena-teška anemija koja zahteva pponoljene transfuzije • Razmotriti odlaganje totalne pelvične egzenteracije tokom COVID-19 pandemije 	
--	--	--

Karcinom endometrijuma

Najviše podataka za odlaganje operacije kod karcinoma endometrijuma dolazi iz 2016. Shalowitz i sar. su promatrali 182,000 pacijentkinja koja je obuhvatila oko 70% karcinoma u USA². Ona su podeljena na:

Niskorizičnu grupu; G1 i 2 endometroidni tip i Visokorizične; G 3 i ne-endometroidni tip.

Grupe su ispitane na ukupno preživljavanje, podeljenje u odnosu na period od dijagnostike do hirurģije. Zanimljivi rezultati ukazuju da u grupi pacijentkinja operisanih unutar 2 nedelje od dijagnoze su imale lošiji perioperativni mortalitet i dužinu preživljavanja.

Ovo je ukazalo na nedostatak medicinske optimizacije; nespecijalizovani centri su imali manje vremena za čekanje i prezentacija uznapredovale bolesti i simptoma su indikovali urgentnu hirurģiju. Nakon navedene grupe, ostali period se čini stabilnijom za odlaganje do 8 nedelja sa pacijentkinjama sa niskom rizikom i do 18 nedelja za pacijentkinje sa visokorizičnim karcinomom.

Ovo ne znači da je hirurģsko odlaganje bolje za pacijentkinje visokog rizika. Ova grupa je već sa agresivnom formom i mogućnost proširenosti bolesti već postoji i ekspeditivna hirurģija u ovim slučajevima nije neophodna. Shalowitz studija nije prikazala rizik za up-stage zbog odlaganja hirurģije, odnosno da uznapredovali stadijum inicijalno verifikovan, nije povezan sa proširenjem bolesti u ovoj grupi u odnosu na one kojima se hirurģija primeni ranije.

Ova observacija sugerije da preživljavanje visoko-rizične grupe je široko determinisana, a koje ne kontroliše hirurģ, kao što su stadijum bolesti tokom dijagnoze, proširenosti bolesti i smanjenja odgovora tumora na adjuvantnu terapiju. U zaključku interval brzog hirurģskog tretman nema uticaja na prognozu visokorizične grupe karcinoma endometrijuma.

Za niskorizičnu grupu, ukazano je na pogoršanje rezultata kod odlaganja hirurgije više od 8 nedelja, ali ovo ne mora biti uzrokovano progresijom bolesti (nije zabeležena upstadiranje kod odloženih operacija), već da je odlaganje u normalnim vremenima je refleksija odlaganja zbog komorbiditeta i njihove optimizacije da se pripreme za operaciju (bolesti povezanih sa gojaznošću). Preživljavanje koje je mereno nije specifično oboljenje i pacijentkinje sa komorbiditetima imaju uopšte lošiju prognozu.

Na osnovu navedenog sistemskog pregleda radova vezanih za karcinom endometrijuma postoji opravdanje mogućeg odlaganja operacije do 8 nedelja dok je interval između operacije i adjuvantne hirurgije trebao biti limitiran maksimalno do 9 nedelja.³

ESMO je izneo svoje preporuke tokom COVID-19 pandemije za onkološke pacijente koji je osmišljen kroz tri nivoa prioriteta:⁴

Nivo 1 (visokoprioritetne intervencije), 2 (srednji prioritet) i 3 (nizak prioritet) – definisani su na osnovu kriterijuma Zdravstvenog centra za karcinom Ontario, Instituta za karcinom Huntsman i MCBS, svrstavajući podatke o vrednovanim prioritetima i kliničkom prepoznavanju intervencije koje se definišu kako kod karcinoma endometrijuma tako i karcinomajajnika i grlića materice.³

- Visok prioritet: stanje pacijenta je životno ugrožavajuće, klinički nestabilno i/ili veličina benefita označava intervenciju kao visokoprioritetnu (pr. značajno sveukupno preživljavanje (SP), i/ili značajno poboljšanje kvaliteta života (PKŽ));
- Srednji prioritet: stanje pacijenta nije kritično, ali odlaganje preko 6-8 nedelja bi potencijalno moglo da utiče na ukupni ishod i/ili veličina benefita ispunjava uslove za intermedijarni prioritet;
- Nizak prioritet: stanje pacijenta je dovoljno stabilno da lečenje može biti odloženo za vreme trajanja COVID-19 pandemije i/ili intervencije nije prioritetna bazirano na veličini benefita (pr. nema povećanja preživjavanja, bez promene ili smanjenja kvaliteta života).

Odluke donosi određeni multidisciplinarni tim za tumore (MDT), uzimajući u obzir stanje pacijenta (rizične pacijente)* i dostupne resurse (jedinica intenzivne nege (ICU) i hiruška podrška). Pacijenti i porodica bi trebalo da budu adekvatno obavešteni o odnosu kost/benefit svake intervencije od strane kliničara uzimajući u obzir nacionalne vodiče za lečenje i intervencije ili nacionalne preporuke specijalista i vezi sa COVID-19.

*rizični pacijenti: >65 godina, prethodno kardiovaskularno oboljenje, prethodno respiratorno oboljenje

Prioriteti za ambulantne pacijente

Visok prioritet

- Potencijalno nestabilni (akutni abdominalni simptomi, komplikacije tokom postoperativnog oporavka, komplikacije tokom/nakon zračne terapije karlice)
- Simptomatično perzistentno ozbiljno krvarenje primarnog/rekurentnog tumora
- Anurija, simptomi duboke venske tromboze/plućna tromboembolija kod pacijenata sa potvrđenom dijagnozom karcinoma endometrijskog

Srednji prioritet

- Ispitivanje postmenopauzalnog krvarenja (UZ, histeroskopija)
- Operisani pacijenti bez komplikacija tokom adjuvantnog lečenja
- Pacijenti sa novoustanovljenim problemima ili simptomima tokom lečenja (prebacite što više moguće kontrola na telefonski oblik)
- Kontrole u pogledu kliničkih istraživanja

Nizak rizik

- Terapija očuvanja plodnosti kod premalignih stanja (AH) or EIN
- Kontrola visokorizičnih pacijenata nakon primarnog lečenja (klinički i pregled male karlice) (odložiti maksimalno 6 meseci u slučaju da nema simptoma)
- Kontrola pacijenata sa intermedijarnim – niskim rizikom: prebaciti na telefonske konsultacije
- Spororastuća vaginalna/centralna progresija

Prioriteti za karcinom endometrijskog: imidžing (CT pregled/UZ)

Visok prioritet

- Perforacija creva, peritonitis
- Postoperativne komplikacije (pr. perforacija, dehiscencija anastomoze, plućna embolija apsces, hemoragija)
- Kompresija uretera/dislokacija sa dilatacijom/hidronefrozom
- Neurološke komplikacije koje ukazuju na koren živca/kičmenu moždinu
- Završetak stadiranja (pr. CT snimak)

Srednji prioritet

- Evaluacija tumora u slučaju sumnje na progresiju nakon zračenja
- Kontrola (sa kliničkim i pregledom male karlice) posle palijativnog lečenja uznapredovale/rekurentne bolesti (odložiti za do 2 meseca)
- Kontrole u okviru kliničke studije
- Kontrole u okviru lečenja očuvanja plodnosti kod niskorizičnih endometrijskih karcinoma

Nizak rizik

- Kontrole van ustanove (krvne analize i imidžing blizu mesta stanovanja, prebaciti na telefonske konsultacije ako je moguće)

Za pacijente uključene u klinička istraživanja, potražite informacije o promenama u rukovođenju iz pojedinačnih studija koje su iz sličnih istraživanja-učestalost lečenja, krvne analize i imidžing

Piroiteti za karcinom endometrijuma: hiruška onkologija

Visok prioritet

- Uterino/pelvično krvarenje
- Radiološki potvrđen peritonitis
- Komplikacije tokom/nakon zračne terapije za pelvičnu rekurentnu bolest (fistulizacija/preforacija creva)
- Akutne postoperativne komplikacije (perforacija/disekcija uretera, krvarenje)

Srednji prioritet

- Histerektomija (+/- obostrana adneksotomija) + SNL/limfadenektomija kod novodijagnostikovanih karcinoma endometrijuma, oočigledno potvrđenog u uterusu

Nizak rizik

- Risk-reduktivna operacija kod genetski predisponiranih karcinoma endometrijuma
- AH/EIN koje nisu iskontrolisane hormonskom terapijom
- Reparacija asimptomatične fistule
- Resekcija spororastuće centralne rekurence

Piroiteti za karcinom endometrijuma: interna onkologija

Visok prioritet

- Hemioterapij (ChT) kod prethodno nelečenih simptomatskih metastatskih/rekurentnih bolesti rezistentnih na hemioterapiju
- Nastavak medicinskog lečenja u kontekstu kliničkih istraživanja
- ChT +/- zračna terapija postoperativno kod visokorizičnih pacijenata

Srednji prioritet

- Metastatska/rekurentna bolest koja sporo raste potencijalno hormon senzitivna (HT) (gr 1-2 hormonski receptori-pozitivni)

Nizak rizik

- Druga linija hemoterapije kod pacijenata koji nisu kandidati za HT

Piroiteti za karcinom endometrijuma: radijaciona onkologija

Visok prioritet

- EBRT +/-u hemoterapija postoperativno kod pacijenata sa visokim rizikom
- Zračna terapija za simptomatske neresektibilne tumore koji nisu kandidati za operaciju

Srednji prioritet

- Brahiterapija kod pacijenata sa intermedijarnim/visokim rizikom
- Zračna terapija sa pokušajem izlečenja izolovanog vaginalnog recidiva nakon operacije

Nizak rizik

- Zračna terapija za asimptomatski vaginalni/pelvični recidiv

Skraćenice pojmova: AH – atipična hiperplazija; EIN – endometrijalna intraepitelijalna neoplazija, Cht – hemoterapija, HT – hormonska terapija, SLN – sentinel limfni čvor

Karcinom jajnika

Podaci vezani sa karcinomom jajnika su dosta limitirani. Ova grupa pacijentkinja je, uglavnom srednja životna dob 50-60 godina, sa učestalijim komorbiditetima i 60-70% uznapređovalom bolešću u inicijalnoj dijagnostici. Većina literature razmatra odlaganje između hirurgije i adjuvantne hemioterapije, ali podaci su limitirani o uticaju odlaganja primarne „debulky“ hirurgije. Kod karcinoma jajnika ređe se operacija odlaže zbog simptoma već više zbog proširenosti bolesti kao glavni limitirajući faktor.

Hospitalizacija ovih pacijentkinja je nešto duža i ova grupa pacijentkinja sa mogućim multiorganskim resekcijama su pod višim rizikom za duži boravak u ICU i za primenu transfuzije, a kapaciteti ICU u ovim uslovima je neophodno da moraju biti spremni za mogući prijem pacijenata obolelih od COVIDa-19. Dosta podataka ukazuje na primenu neoadjuvantne hemioterapije (NACT) u određenoj grupi pacijentkinja u kojoj se primenjuje 3 ili više ciklusa a potom hiruški tretman. U brojnim studijama NACT se nije pokazao inferioran pristup u odnosu na primarnu hirurgiju^{5,6}.

Shodno ovim rezultatima u novonastaloj situaciji možda se može razmotriti primena NACTa većem broju pacijentkinja ili svima. Ne sme se izgubiti iz vida da iako ovaj pristup sa primenom hemioterapije smanjuje hospitalizaciju i obezbeđuje socijalno distanciranje, ova vrsta terapije sada pacijentkinju stavlja u grupu imunokompromitovanih, ali nema se jasnih preporuka da li ovu grupu pacijentkinja treba primenjivati faktore stimulacije rasta u cilju

prevencije. Ipak treba naglasiti da i pacijentkinje sa hirurškim tretmanom veoma brzo prelaze u imunokompromitovanu grupu zbog adjuvantne terapije.

ESMO je u sklopu svoji preporuka unutar novonastale situacije dao svoje preporuke prema definiciji prioriteta tokom COVID-19 krize (Huntsman Institut za karcinome)⁷:

Prioriteti za karcinom jajnika-fokus na ambulantne pacijente

Visok prioritet

- Potencijalno nestabilni (akutni abdominalni bol, crevni zastoj, komplikacije tokom postoperativnog oporavka)
- Simptomatični novi pacijent (ascites, crevni zastoj)

Srednji prioritet

- Novodijagnostikovan asimptomatski pacijent, hirurgija nije prioritet
- Postoperativni pacijenti bez komplikacija
- Pacijenti sa novoutvrđenim problemima ili simptomima tokom lečenja – prebaciti sto više moguće na telemedicinske konsultacije

Nizak prioritet

- Kontrola za terapiju održavanja PARPi* van ustanove; ako je moguće zakazati vađenje krvi i imidžing blizu mesta stanovanja i prebaciti na telemedicinu
- Procena preživljavanja van ustanove

*PARPi, poli (ADP-riboza) polimeraza inhibitor.

Prioriteti za karcinom jajnika-fokus na imidžing (CT snimak)

Visok prioritet

- Simptomatski pacijent (crevni zastoj, abdominalna perforacija)

Srednji prioritet

- Dijagnostički imidžing za klinički suspekte pacijente na karcinom jajnika (klinički, UZ)

Nizak prioritet

- Kontrola van ustanove
- Kontrola za terapiju održavanja PARPi van ustanove

CT, kompjuterizovana tomografija; PARPi, poli (ADP-riboza) polimeraza inhibitor; UZ, ultrazvuk

Prioriteti za karcinom jajnika-fokus na onkološkoj hirurgiji

Visok prioritet

- Radiološki potvrđena intestinalna okluzija kod novodijagnostikovanih pacijenata
- Crevna perforacija, peritonitis

- Postoperativne komplikacije (perforacija, popuštanje anastomoze)
- Pelvična masa sa torzijom ili uzrokuje urinarnu ili crevnu opstrukciju

Srednji prioritet

- Ustanoviti dijagnozu karcinoma kad postoji visoka sumnja (npr. Dijagnostička laparoskopija sa svim merama zaštite ukoliko je moguće)
- Primarna citoreduktivna hirurgija
- Moguća debalking hirurgija kada sprovedene hemoterapije nije najbolja opcija
- Pacijenti sa rekurentnom bolešću bez nehirurške opcije lečenja
- Simptomatski pacijenti primarno inoperabilni ili rekurentni karcinom koji zahteva palijativno zbrinjavanje (npr. izvođenje kolostome, uvođenje PEG stome)

Nizak prioritet

- Reduktivna hirurgija za ginekološke pacijente sa genetskom predispozicijom
 - Pojava benigne ovarijalne ciste/mase
 - Rekurentni karcinom koji zahteva palijativnu resekciju, sporo raste
- PEG, perkutana endoskopska gastrostoma.

Prioriteti za karcinom jajnika-fokus na internoj onkologiji: uznapredovala bolest

Visok prioritet

- Neoadjuvantna hemioterapija (NACT) kod simptomatskih pacijenata
- Nastavak lečenja u svrhu kliničkih istraživanja

Srednji prioritet

- Prva linija terapije kod high grade seroznog/endometroidnog
- NACT kod pacijenata koji nisu kandidati za primarnu hirurgiju
- Hemoterapija kod high grade seroznog/endometroidnog simptomatskog platinum senzitivnog rekurentnog pacijenta
- Hemoterapija kod high grade seroznog/endometroidnog platinum rezistentnog simptomatskog rekurentnog pacijenta

Nizak prioritet

- Simptomatska spororastuća rekurentna bolest

Prioriteti za karcinom jajnika-fokus na internoj onkologiji: rana bolest

Visok prioritet

- Nastavak lečenje u svrhu kliničkog istraživanja

Srednji prioritet

- Adjuvantna hemioterapija za stadijume IC-IIA low grade serozni/endometroidni/clear cell/infiltrativni mucinozni

Nizak prioritet

- Hemioterapija ili kontrole za IC-IIA „low grade“ serozni/endometroidni/clear cell/invazivni mucinozni
- Hemoterapija moguća opcija o kojoj se može razmotriti sa pacijentom, uzimajući u obzir odnos kost/benefit.

Hemoterapija kod uznapredovale bolesti:

- Carboplatina (AUC 5)/paklitaksel (175mg/sqm) svake 3-4 nedelje (da se smanje posete lekaru i rizik od mijelotoksičnosti)
- GCS podrška kod prethodnih leukopenija
- Ograničiti deksametazon da se smanji imunosupresija
- Oprez sa bevacizumabom zbog povezanosti sa hipertenzijom koja može da pogorša COVID-19 ishod
- Održavanje sa PARP (poli (ADP-riboza) polimeraza) inhibitorima kod high grade seroznog/endometroidnog platinum senzitivnog rekurentnog pacijenta koji je odgovorio na platinu i prva linija BRCA-mutiranih pacijenata

Hemoterapija kod rane bolesti:

- 3-4 ciklusa karboplatina/paklitaksel (6 ciklusa kod high grade seroznog/endometroidnog-clear cell)
- Carboplatina 6 ciklusa

Prilagođavanje doze ili mono karboplatina (AUC 5 svake 4 nedelje) kod rizičnih pacijenata.

Karcinom grlića materice, vulve

Kod pacijentkinja sa dijagnostikovanim karcinomom grlića materice i vulve može se razmotriti odlaganje hirurgije unutar 4 nedelje ili duže. Kanadska retrospektivna studija prikazala je uticaj odlaganja hirurgije u odnosu na progresiju bolesti u grupi pacijentkinja sa karcinomom vulve, vagine, grlića, koristeći granicu 28 dana za odlaganje hirurgije.⁸ Studija nije dokazala statističku značajnost u odnosu na progresiju bolesti i odlaganje hiruškog tretmana više od 28 dana. Studija nije određivala preživljavanje već samo progresiju do bolesti. Promatrajući odlaganje radikalne histerektomije stadijuma I karcinoma grlića materice u trudnoći u retrospektivnoj kohortnoj studiji nije bilo statističke značajne razlike u preživljavanju kod 28 pacijentkinja sa ranim karcinomo grlića materice dijagnostikovanim u trudnoći (odlaganje oko 20 nedelja od dijagnoze do tretmana) u odnosu na 52 ne-trudne kontrolne pacijentkinje (prosečno čekanje oko 8 nedelja). Komparacija preživljavanja 89% vs. 94% ($P = .08$).⁹

ESMO je u sklopu svoji preporuka unutar novonastale situacije dao svoje preporuke prema definiciji prioriteta tokom COVID-19 krize (Huntsman Institut za karcinome)¹⁰

Prioriteti za ambulantne pacijente

Visok prioritet

- Potencijalno nestabilni (akutni abdominalni simptomi, komplikacije tokom posstoperativnog oporavka, komplikacije tokom/nakon zračne terapije karlice, bubrežna opstrukcija)
- Simptomatično perzistentno ozbiljno krvarenje iz male karlice/vagine/ulcerisanog tumora
- Anurija, simptomi duboke venske tromboze kod pacijenata sa potvrđenom dijagnozom cervikalnog karcinoma
- Histološki novopotvrđeni pacijenti, bez prethodne operacije, za stadiranje (krvne analize i imidžing blizu mesta stanovanja ako je moguće).

Srednji prioritet

- Operisani pacijenti bez komplikacija
- Pacijenti sa novoustanovljenim problemima ili simptomima tokom lečenja – prebacite što više moguće kontrola na telefonski oblik
- Kontrole (klinički i pregled male karlice) nakon palijativnog lečenja uznapredovale/rekurentne bolesti (odložiti do 2 meseca)

Nizak rizik

- Kontrole (klinički i pregled male karlice) nakon zračne terapije ranih stadijuma bolesti (odložiti do 6 meseci)
- Procena preživljavanja van ustanove

Prioriteti za cervikalni karcinom: imidžing (CT pregled/UZ)

Visok prioritet

- Perforacija creva, peritonitis
- Postoperacione komplikacije (perforacija, dehiscencija anastomoze)
- Kompresija uretera ili hidronefroza
- Neurološke komplikacije koje ukazuju na koren živca/kičmenu moždinu
- Stadiranje (ako nije urađeno)

Srednji prioritet

- Evaluacija tumora u slučaju sumnje na progresiju nakon zračenja kod ranih stadijuma bolesti
- Kontrola (sa kliničkim i pregledom male karlice) posle palijativnog lečenja uznapredovale/rekurentne bolesti (odložiti za do 2 meseca)
- Kontrole u okviru kliničke studije

Nizak rizik

- Kontrole van ustanove (krvne analize i imidžing blizu mesta stanovanja, prebaciti na telefonske konsultacije ako je moguće)

Piroiteti za cervikalni karcinom: hiruška onkologija

Visok prioritet

- Radiološka potvrda perforacije creva, peritonitis
- Komplikacije tokom/nakon zračne terapije za pelvičnu rekurentnu bolest (fistulizacija/preforacija creva)
- Akutne postoperativne komplikacije (perforacija/disekcija uretera)

Srednji prioritet

- Radikalna histerektomija +/- obostrana adneksektomija i limfadenektomija stadijumi IA2, IB1-IIA
- Trahelektomija/histerektomija +/- uzorak SNL stadijum IA (odložiti do 2 meseca)

Nizak rizik

- Reparacija asimptomatične fistule
- CIN3 konizacija (ako je adekvano)
- Resekcija spororastuće centralne rekurencije
- Razmotrite odlaganje totalne pelvične egzenteracije nakon COVID-19 pandemije

Piroiteti za cervikalni karcinom: interna onkologija

Visok prioritet

- Nastavak medicinskog lečenja u kontrekstu kliničkog istraživanja
- Stadijumi IB3*, IIB-IVA hemoterapija u kombinaciji sa radioterapijom (CRT)
- Stadijum IVB prva linija, prvi lokalni recidiv nakon >12 meseci od primarne CRT*: Cisplatin/Paklitaksel+Bevacizumab (ako nije kontraindikovano). Kada je ciplatin kontraindikovan razmotrite karboplatinu/paklitaksel ili topotekan/paklitaksel sa bevacizumabom.

*Navedena sistemska terapija nije trenutno pokrivena prema Fondu RFZO, osim primene platina agensa

Srednji prioritet

- Nastaviti standardnu hemoterapiju u slučaju da je potvrđen značajan benefit

Nizak rizik

- Druga linija hemotreapije naspram kliničke potrebe, pacijentovih potreba i dostupnih resursa

*2018 FIGO klasifikacija

Piroiteti za cervikalni karcinom: radijaciona onkologija

Visok prioritet

- Pelvična EBRT u kombinaciji sa hemoterapijom (CRT) stadijumi IB3*, IIB-IIA
- Kompresija kičmene moždine, moždane metastaze, druge kritične metastaze

Srednji prioritet

- Zračna terapija za simptomatske lokalizovane recidive (centralni, retroperitonealni limfni čvorovi)

Nizak rizik

- Palijativna zračna terapija za asimptomatske progresije koje nisu za operaciju
Imunološka terapija samo u okviru kliničkih istraživanja

Skraćenice pojmova: CRT – hemoradioterapija, SLN – sentinel limfni čvor

Poseban osvrt i preporuke dao je Uredništvo internacionalnog ginekološko onkološkog časopisa (eng. Editorial Team of the International Journal of Gynecological Cancer).¹¹

Tim je sačinio smernice zasnovane na dokazima, kao predlog strategije za optimiziranje tretmana pacijentkinja, u isto vreme smanjujući teret zdravstvenog sistema kada resursi potencijalno mogu biti neophodni za brigu pacijenata zaraženih koronavirusom (COVID-19). Navedene sugestije koje su predstavljene od strane zajedničkog Uređivačkog tima i Međunarodnih časopisa ginekoloških karcinoma i nisu zamišljeni kao autoritativni ili kao novi standard nege. Cilj je bio razmeniti moguće opcije, prikupljene od strane tima, na polju menadžmenta i preživljavanja pacijentkinja sa dijagnozom ginekološkog maligniteta u trenutku globalne krize.

Ambulantni pregledi

- a.** Restrikcija pregleda za nove pacijente ili konsultacije koje su zaista neophodne sa aspekta akutnih onkoloških problema, ili za pacijente kod kojih je u toku aktivno lečenje.
- b.** Limitiran broj lekara i drugog medicinskog osoblja uključenih u rad ambulante, sa ciljem smanjenja ekspozicije.
- c.** Razmotriti smanjenje broja prisutnog osoblja na one koji su apsolutno neophodni za brigu o pacijentu. Takođe, razmotriti raspuštanje iz ambulante specijalizanata i studenata.
- d.** Ograničiti pratnju pacijenta na maksimalno jednog člana porodice, onda kada je to neophodno, kao npr. u slučajevima kada pacijent ima fizička ili psihička ograničenja. Takođe je važno da i kod osobe u pratnji ne postoji sumnja na infekciju koronavirusom, kao i da nije bila u kontaktu sa bilo kim kod koga postoji rizik za izloženost.
- e.** Odložiti sve redovne kontrole, ili ih sprovesti u vidu telemedicine/web konsultacija, ukoliko postoje uslovi, sve dok se kriza ne stabilizuje i dok ne bude bezbedno vratiti se na redovan režim rada. Pacijenti treba telefonom ili elektronski da obaveste zdravstveni tim o bilo kom novom ili zabrinjavajućem problemu.

f. Razmotriti telefonske konsultacije o problematičnim pitanjima, u cilju omogućavanja adekvatne, bezbednije i brže trijaže.

g. Razmotriti odlaganje svih intervencija koje nisu apsolutno neophodne, kao npr. rutinska snimanja ili određivanje serumskih markera, kod pacijenata koji su asimptomatski, a na poslednjoj kontroli nemaju znakove bolesti.

Tretman bolesti

Karcinom grlića materice

a. Preinvazivna bolest: prema preporukama *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)*, kod pacijentkinja sa niskim rizikom za karcinom grlića prema skriningu, dijagnostiku možemo odložiti za 6-12 meseci. Kod pacijentkinja sa visokim rizikom dijagnostiku treba sprovesti unutar tri meseca.

b. Rani stadijum karcinoma grlića: u okolnostima gde je onkološka hirurgija i dalje dozvoljena, preporučuje se postupiti po standardima. Međutim, kada je pristup hirurgiji ograničen, mogu se razmotriti sledeći koraci. Uveriti se da je bolest lokalizovana, primenom CT, PET/CT (ako su dostupni), i u tom slučaju, razmotriti odlaganje procedure koja nosi visok rizik za duže trajanje operacije, ili potencijalno intra- i postoperativne komplikacije, kao što je to kod radikalne trahelektomije, radikalne histerektomije, za period od 6-8 nedelja, ili dok ne prođe kriza. U slučaju mikroskopske bolesti ili kada se radi o bolesti niskog rizika (<2 cm), razmotriti konizaciju ili *simple* trahelektomiju ± sentinel limfni čvor, ukoliko je ovo dostupno i izvodljivo. U slučaju velikog, vidljivog tumora, razmotriti primenu neoadjuvantne hemioterapije.

c. Lokalno uznapredovala bolest: Razmotriti hipofracionisanje (povećana dnevna doza, uz smanjeni broj frakcija) u cilju smanjenja broja dolazaka pacijenta u bolnicu. Prema *American Brachytherapy Society*, brahiterapiju za karcinom grlića materice ne bi trebalo odlagati kod pacijentkinja bez simptoma za COVID-19. Kod pacijentkinja na zračenju, razmotriti da se svakodnevne vizite zamene nedeljnim konsultacijama u vidu telemedicine, osim ako nije neophodan pregled.

Karcinom endometrijuma

a. Niskorizični pacijenti: pacijenti sa stadijumom I, mogu biti razmotreni za konzervativni tretman bez hirurškog lečenja, uključuje sistemsku hormonsku terapiju ili spiralu.

b. Visokorizični pacijenti: pacijenti sa visokorizičnom bolešću (stadijum 1 ili 2 ili visokorizična histologija) bi trebali da se razmatraju za jednostavnu histerektomiju i bilateralnu adneksotomiju ± limfni čvor čuvara (eng. SLN), ako je dostupno i izvodljivo, i/ili postoperativno lečenje bazirano na faktorima rizika. Rizik laparoskopske hirurgije koji podrazumeva pneumoperitoneum u okruženju COVID-19 mora se porediti sa rizikom laparotomije.

c. Uznapredovala bolest: pacijenti sa uznapredovalom bolešću bi trebali da se razmotre za biopsiju tkiva da bi se potvrdila dijagnoza i započela sistemsku terapija.

Karcinom jajnika

a. kod sumnje na rani stadijum bolesti, razmotriti više faktora, kao što su godine i porodična anamneza karcinoma dojke/jajnika, fizikalni pregled i radiološka procena ultrazvukom male karlice sa color Doplerom, magnetna rezonanca, i/ili serum markere kao što su Ca 125 i HE4, da bi se procenio rizik za malignitet adneksalne mase.

b. za pacijente sa uznapredovalim stadijumom bolesti, razmotriti mogućnost biopsije tkiva da bi se potvrdila dijagnoza bolesti i započelo sa neoadjuvantnom hemoterapijom dok se ne završi kriza i potom se može razmotriti hirurško lečenje.

c. ako je pacijent već započeo neoadjuvantnu hemioterapiju, razmotriti produžetak lečenja na šest ciklusa, pre nego tri, pre razmatranja vremena za citoreduktivnu hirurgiju. Uglavnom, odluka o ovome ovisi o raspoloživosti resursa i pristupa operacionoj sali za odgovarajuću instituciju, uz saznanje da produžetak hemioterapije može da iscrpi rezerve koštane srži i dovede do njene veće osetljivosti na infekcije.

d. pacijenti koji su kompletirali prethodnu adjuvantnu hemoterapiju baziranu na preparatima platine, razmatra se obustava daljeg lečenja. Terapija održavanja može zahtevati ponavljane posete radi procene toksičnosti, što može predstavljati dodatno opterećenje za pacijenta, porodice i zdravstvene radnike sa rizikom od dodatne izloženosti infekciji.

e. za pacijente koji dolaze iz udaljenih mesta radi lečenja, razmatra se dogovor sa lokalnim onkolozima, da oni daju terapiju, kako bi se izbeglo putovanje, naročito vazдушnim putem, i smanjio rizi od izaganja i infekcije. Ponuditi evaluaciju toksičnosti na daljinu putem telekomunikacije.

f. za pacijente kod kojih je došlo do progresije tokom tretmana rekurentne bolesti, odluka o dodatnom hemioterapeutiku u lečenju bi trebala biti bazirana na kliničkoj proceni i potencijalnoj koristi zasnovano na očekivanom odgovoru dostupnog hemioterapeutika.

Plan lečenja

a. lokalni pacijenti: razmatranje predviđenih snimanja, potrebnih laboratorijskih analiza i pristanak na pregled lekara, kontaktiranje telefonom radi razgovora o sprovođenju lečenja.

b. udaljeni pacijenti: razmatranje predviđenih snimanja i potrebnih laboratorijskih analiza lokalno, u njihovim gradovima i slanje snimaka elektronski ili putem pošte i razmotriti mogućnost sprovođenja lečenja.

c. inostrani pacijenti: razmatranje odlaganja posete za inostrane pacijente do sledećeg obaveštenje od strane svetskih zdravstvenih uprava.

Upravljanje palijativnom i suportivnom negom

a. važno je da se tokom ove krize kod žena kojima je postavljena dijagnoza ginekološkog karcinoma objasni da su prioriteti tima zdravstvenih radnika kvalitet života, preživljavanje pacijenata, plan uznapredovale nege, zbrinjavanje bola i simptoma i podrška negovateljima.

b. multidisciplinarna saradnja bi trebalo da se sprovede u cilju postizanja „brzog odgovora“ da bi se obezbedila adekvatna nega i palijativno zbrinjavanje što brže moguće, bilo u ustanovi ili kod kuće, u cilju obezbeđivanja pacijentu najopsežnije nege i u isto vreme ublažio kapacitet bolnica da bi se oslobodili kreveti za pacijente koji iziskuju akutno medicinsko zbrinjavanje, bilo ono u vezi ili ne sa koronavirusom.

c. razmatranje video-konsultacija za sve ambulantne pacijente i što više bolničkih pacijenata sa ciljem da se minimalizuje dvosmerno izlaganje koronavirusu pacijenata i zdravstvenih radnika.

d. angažman porodice je najvažniji za pacijente koji zahtevaju potpurnu negu i hospis. Centri se podstiču da usvoje strategije za obučavanje članova porodice da pruže većinu ili sve usluge u cilju zbrinjavanja simptoma i fizičkih potreba pacijenata dok su kod kuće.

Pored osnovnih preporuka specifičnih za ginekološku onkologiju neophodni su stalni napori u promociji socijalne distance, adekvatne higijene i apsolutne komplijanse sa preporukama od strane organizacija kao što su Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (www.cdc.gov) i Svetska zdravstvena organizacija (www.who.int).

References

1. Sean Dowdy, MD and Amanda Nickles Fader, M. Surgical Considerations for Gynecologic Oncologists During the COVID-19 Pandemic 1Surgical Considerations for Gynecologic Oncologists During the COVID-19 Pandemic.<https://www.sgo.org/clinical-practice/management/covid-19-resources-for-health-care-practitioners/surgical-considerations-for-gynecologic-oncologists-during-the-covid-19-pandemic/>
2. Shalowitz DI, Epstein AJ, Buckingham L, et al. Survival implications of time to surgical treatment of endometrial cancers. Am J Obstet Gynecol 2017;216:268.e1-18.
3. Pergialiotis V1, Haidopoulos D2, Tzortzis AS3, Antonopoulos I3, Thomakos N2, Rodolakis A2.The impact of waiting intervals on survival outcomes of patients with endometrial cancer: A systematic review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020 Mar;246:1-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.01.004.
4. ESMO MANAGEMENT AND TREATMENT ADAPTED RECOMMENDATIONS IN THE COVID-19 ERA: ENDOMETRIAL CANCER. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/endometrial-cancer-adapted-recommendations-for-the-covid-19-era>

5. Ignace Vergote, M.D., Ph.D., Claes G. Tropé, M.D., Ph.D., Frédéric Amant, M.D., Ph.D., Gunnar B. Kristensen, M.D., Ph.D., Tom Ehlen, M.D., Nick Johnson, M.D., René H.M. Verheijen, M.D., Ph.D., Maria E.L. van der Burg, M.D., Ph.D., Angel J. Lacave, M.D., Pierluigi Benedetti Panici, M.D., Ph.D., Gemma G. Kenter, M.D., Ph.D., Antonio Casado, M.D., et al., for the European Organization for Research and Treatment of Cancer–Gynaecological Cancer Group and the NCIC Clinical Trials Group — a Gynecologic Cancer Intergroup Collaboration*Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIc or IV Ovarian Cancer *N Engl J Med* 2010; 363:943-953 DOI: 10.1056/NEJMoa0908806
6. Kehoe S1, Hook J2, Nankivell M3, Jayson GC4, Kitchener H5, Lopes T6, Luesley D7, Perren T8, Bannoo S2, Mascarenhas M2, Dobbs S9, Essapen S10, Twigg J11, Herod J12, McCluggage G13, Parmar M2, Swart AM14. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Jul 18;386(9990):249-57. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6.
7. ESMO MANAGEMENT AND TREATMENT ADAPTED RECOMMENDATIONS IN THE COVID-19 ERA: EPITHELIAL OVARIAN CANCER. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/epithelial-ovarian-cancer-covid-19-era-adapted-recommendations>
8. Brett Vair, MD,¹ Alon D. Altman, MD, FRCSC,² Gregg Nelson, MD, PhD, FRCSC³ Time to Surgery and the Risk of Cancer Progression in Patients With Gynaecologic Cancers of the Lower Genital Tract *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(4):338–344
9. Bigelow CA, Horowitz NS, Goodman A, et al. Management and outcome of cervical cancer diagnosed in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:276.e1-6.
10. ESMO MANAGEMENT AND TREATMENT ADAPTED RECOMMENDATIONS IN THE COVID-19 ERA: CERVICAL CANCER. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/cervical-cancer-covid-19-era-adapted-recommendations>.
11. Ramirez PT, Chiva L, Eriksson AGZ, et al. COVID-19 Global Pandemic: Options for Management of Gynecologic Cancers *Int J Gynecol Cancer* Published Online First: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/ijgc-2020-001419