

Uticaj pandemije Covid-19 na lečenje karcinoma jajnika: Prilagođavanje novoj stvarnosti

Lizabeth Soto Jacome¹, Sachin Kumar Deshmukh^{2,3}, Padmamalini Thulasiraman ¹, Nicolette Paolaungthong Holliday⁴, Seema Singh^{2,3,5}

1 Department of Biomedical Sciences, College of Allied Health, University of South Alabama, Mobile, AL 36688, USA;

2 Cancer Biology Program, Mitchell Cancer Institute, University of South Alabama, Mobile, AL 36604, USA;

3 Department of Pathology, College of Medicine, University of South Alabama, Mobile, AL 36617, USA;

4 Department of Obstetrics and Gynecology, University of South Alabama, Mobile, AL 36604, USA;

5 Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of South Alabama, Mobile, AL 36688, USA

Cancer Management and Research 2021:13 359–366

Prevod: Prof dr A Mandić, dr Gabriel Stefan Nađ, asist dr Slobodan Maričić, asist dr Bojana Gutić, dr Nemanja Stefanović, dr Tamara Maksimović, dr Dunja Kokanov

Apstrakt

COVID-19, takođe poznat i kao koronavirusna bolest 2019, izazvan je koronavirusom 2 (SARS-CoV-2), i karakteriše se akutnim respiratornim sindromom, koji je Svetska zdravstvena organizacija (SZO) proglasila pandemijom. Kako se svet suočava sa krizom od bolesti koronavirusa 2019, izazovi bez izuzetka utiču i na onkološku zajednicu. Tokom ovog teškog vremena, pacijenti sa karcinomom jajnika (OC) bili su pogođeni na taj način što je odlagana dijagnostika bolesti, hirurške intervencije, hemioterapijska i zračna terapija i aktivno onkološko praćenje koje se sprovodi trenutno putem telemedicine umesto ličnih poseta. Pacijenti sa OC i njihovi onkolozi balansiraju između straha od

COVID-19 i lečenja karcinoma sa posledicama odlaganja nege karcinoma. Kašnjenje u nezi lečenja koju imaju žene sa OC rezultiralo je porastom brige pacijentkinja o svojoj bolesti, ka o porastu anksioznosti i depresije. U ovom članku sažeto preispitujemo uticaj pandemija COVID-19 na dijagnozu, lečenje i tekuća klinička ispitivanja OC. Takođe govorimo o psihološkim efektima COVID-19 na žene sa OC i alternativnim terapijskim strategijama za ograničavanje vremena koje pacijentkinje provode u bolnicama radi smanjenja širenja bolesti i samom uticaju COVID-19 na OC pacijente.

Ključne reči: SARS-CoV-2, COVID-19, lečenje karcinoma jajnika, pandemija, odložena nega karcinoma

Uvod

Koronavirusna bolest 2019 (COVID-19) je bolest koju uzrokuje novi soj koronavirusa SARS-CoV-2. Prvi slučaj COVID-19 je prijavljen u Kineskom gradu Vuhan u decembru 2019. godine i polako se širio globalno (1). Svetska zdravstvena organizacija proglasila ga je pandemijom 11. marta 2020 (2,3). Do danas je više od 65 miliona potvrđenih slučajeva COVID-19 prijavljeno u 213 zemalja sa brojem smrtnih slučajeva od skoro 1,4 miliona (4). Većina slučajeva COVID-19 (preko 14 miliona) prijavljeno je u Sjedinjenim Američkim Državama, zatim u Indiji (preko 9 miliona). Više od šest miliona zabeleženo je u Brazilu koji je svrstan na treće mesto na listi zemalja sa najvećim brojem slučajeva. Najveći broj smrtnih slučajeva (> 273 hiljade) od COVID-19 takođe je prijavljeno u Sjedinjenim Američkim Državama, a taj broj svakodnevno raste (4). Koronavirusi su velika porodica virusa koji mogu izazvati blage do teške simptome respiratornih organa kod ljudi (5–7). Ovi virusi se prenose na ljudi od nekih ne-ljudskih kičmenjaka (mačaka, kamila i slepih miševa) (5,7,8). Prenos SARS-CoV-2 među ljudima se odigrava direktnim, indirektnim ili bliskim kontaktom sa zaraženom osobom to jeste kapljičnim putem (8,9). Tipični simptomi COVID-19 se pojavljuju između 2–14 dana nakon izlaganja virusu i uključuju povišenu temperaturu ili jezu, kašalj, otežano disanje, bolove u mišićima ili telu, gubitak čula ukusa ili mirisa i upala grla (5–7,10). Teške komplikacije COVID-19 uključuju akutnu bubrežnu insuficijenciju, akutni respiratorni distress sindrom, septični šok, akutno oštećenje disajnih puteva i tešku upalu pluća (5–7,10). Veruje se da COVID-19 na različite načine utiče na različite ljude, a šanse za smrt se povećavaju ako zaražena osoba ima i druga pridružena stanja kao što su dijabetes, astma ili bolesti srca (11,12).

Rak jajnika (OC) je najsmrtonosniji ginekološki maligniteta i peti vodeći uzrok smrtnih slučajeva među ženama obolelim od malignih bolesti u Sjedinjenim Američkim Državama (13). Američko društvo za rak (ACS) prvobitno je procenilo da će približno 21.750 žena biti dijagnostikovano sa OC 2020. godine, a 13.940 će umreti od ove bolesti u Sjedinjenim Američkim Državama (13). Međutim, ove početne predikcije bi mogle biti promenjene, s obzirom na negativni uticaj COVID-19 na funkcionisanje ljudskih života i zdravstvenih centara.

Pored toga, posledice od OC i s njima povezani tretmani mogu pogoršati verovatnoću zaraze i umiranja od COVID-19. Pacijenti sa rakom imaju oštećenu imunološku funkciju zbog same bolesti i kao posledicu terapije protiv raka (14–16). Nadalje, transport u klinike podrazumeva povećane socijalne kontakte koji čine ove pacijente ranjivijim na obolevanje od SARCoV-2 infekcije od opšte populacije. U sledećoj sekciji, raspravljamo o uticaju COVID-19 na dijagnozu, lečenje i tekuća klinička ispitivanja OC. Štaviše, pregledaćemo i psihološke efekte COVID-19 na

žene obolele od OC i nove terapijske strategije koje se primenjuju kako bi se smanjio uticaj COVID-19 kod OC pacijenata.

Uticaj pandemije COVID-19 na faktore koji se tiču pacijenta

Pandemija COVID-19 je izazvala generalizovani strah kod ljudi i organizacija širom sveta, svi očekuju što pre stvaranje kolektivnog imuniteta i/ili vakcinacije. Zdravstveni centri koji pružaju osnovne zdravstvene usluge su takođe pogođeni, što je pacijentima dodatno otežava situaciju. Tokom pandemije, primarni fokus domova zdravlja se pomerio na upravljanje pandemijom COVID-19 (17,18). Na primer, klinika Emilije-Romanje, koja se nalazi u jednom od najviše pogođenih italijanskih regiona zbog COVID-19, morali su odložiti ili otkazati operativne procedure (19). Štaviše, zbog straha od širenja bolesti, većina bolnica otkazala je hitni prijem i posete nehitnih pacijenata do dobro formalizovanog plana za upravljanje bezbednošću pacijenta i smanjenja rizika od infekcije. Nekoliko južnoafričkih bolnica odlaže ili otkazuje operacije karcinoma tokom COVID-19 pandemije (20). Zaključavanje mnogih zemalja radi sprečavanja prenosa zaraze unutar zajednice takođe su ozbiljno uticali na putovanje i uvoz zdravstvenih uređaja, opreme za ličnu zaštitu i nekih osnovnih lekova. Preduzeća nisu mogla da ispune blagovremeno zahteve, zbog velike potražnje ali i zbog ograničenog transporta i smanjene proizvodnje (21–23). Strogo ograničenje putovanja u Indiji je takođe izazvalo mnoge pacijente da posete bolnicu za dijagnozu i lečenje bolesti (21–23). Pored toga, u Indiji je većina medicinskih ustanova u velikim gradovima, a mnogi pacijenti prelaze velike razdaljine da bi primili terapiju i da bi se kontrolisali (22). Kada se uzmu u obzir putovanja, hrana i smeštaj, ovi faktori stvaraju značajne finansijske probleme te samim tim i barijere zbog pandemije COVID-19, koja utiče na hospitalizaciju kao i na posete zbog onkološkog praćenja. (21,24). Kolektivno, finansijska sredstva pacijenata i zabrana putovanja zbog pandemije značajno utiču na odluke o lečenju i povećavaju nivo emocionalnog stresa koji se obično primećuje kod pacijenata podvrgnut terapiji karcinoma (25,26).

Uticaj pandemije COVID-19 na dijagnostiku OC

Bez sumnje, dijagnostika OC u ranoj fazi povezana je sa boljim preživljavanjem (27). Međutim, većina OC slučajeva se dijagnostikuje u poodmakloj fazi bolesti, a ova kasna dijagnoza značajno utiče na klinički ishod (28). Veliki broj OC pacijenata u poodmakloj fazi ima metastatsku bolest u vreme dijagnoze, a rana faza je uglavnom asimptomatska (29). OC dijagnoza se često potvrđuje biopsijom ili operacijom, što zahteva da pacijent poseti zdravstvenu ustanovu koja ima odgovarajuće obučeni kadar i odgovarajuću opremu (30). Prvenstveno pacijent biva procenjen od strane odgovarajućeg specijaliste, te se onda šalje na imidžing dijagnostiku. Nakon ovog

koraka, obično postoji ponovna potreba za konsultaciju i preporuku specijaliste o nalazu imidžinga.

Zbog sve veće incidence COVID-19 pozitivnih pacijenata, žene sa simptomima OC su iskusile kašnjenje u ovom procesu. Kod većine pacijenata sa OC simptomi su nejasni, te pacijenti nemaju hitne žalbe koje zahtevaju trenutnu procenu i intervenciju. Pandemija COVID-19 dodatno je usporila ovaj proces obrade zbog smanjenog pristupa nezi. Zabeležen je značaj pad broja hitnih uputnica. Štaviše, zbog ukupnog napretka ove pandemije u roku od nekoliko meseci od njenog nastanka, kliničari i bolnice se brzo prilagođavaju pandemijskoj krizi i razvijanju plana za prevazilaženje prepreka kod dijagnostike.

Efekti pandemije COVID-19 na lečenje pacijenata sa karcinomom jajnika

Standard lečenja karcinoma jajnika uključuje debulking hirurgiju i platina / taksan hemoterapiju (31,32). Pre nego što započnu lečenje pacijenata sa karcinomom jajnika, ginekološki onkolozi dogovaraju zakazivanje pacijenta za ličnu posetu u ordinaciji, radi razgovora o planu lečenja za njihovu negu. Nakon toga se izrađuju hirurški i drugi planovi lečenja, a pacijentu se savetuje da se pridržava plana lečenja radi postizanja optimalnih rezultata. Pre lečenja karcinoma uzima se u obzir strategija procene rizika koja uključuje starost, komorbiditete, gojaznost i pol (33). U nastavku ćemo razmotriti efekat COVID-19 na lične posete pacijenta i planiranje operacije i lečenja.

Efekat COVID-19 na lične posete Klinikama

Nakon potvrđene dijagnoze karcinoma jajnika i lečenja, ginekološki onkolozi ograničili su učestalost ličnih poseta u ordinacijama kako bi ograničili rizik od izloženosti SARS-CoV-2. Lokalnim pacijentima se preporučuje da nastave sa neophodnim imaging i laboratorijskim ispitivanjima. Međutim, umesto lične posete, centri za rak i pacijenti preferiraju virtualne posete putem telefona ili video konferencije kako bi razgovarali o planu lečenja nakon dijagnoze bolesti. Za pacijente koji žive dalje, preporučuje se da završe početni imaging i laboratorijsko testiranje u medicinskoj ustanovi u svom rodnom gradu pre nego što rezultate proslede elektronskim putem ili mail-om svom lekaru.

Nakon toga, lekar će kontaktirati pacijenta kako bi razgovarao o željenom planu lečenja. Istraživanje koje je sproveo Collegio Italianodei Primari Oncologi Medici (CIPOMO), italijansko udruženje lekara na onkološkom Odeljenju, utvrđuje da je Italija primetila nekoliko promena u zdravstvu, uključujući odlaganje poseta koje nisu hitne i upotrebu telemedicine (34). Posete pacijenta lekaru licem u lice odvijaju se putem telemedicine, i nažalost, odlažu se sve međunarodne posete pacijenata do daljeg odobrenja globalnih zdravstvenih vlasti (35). Nakon završetka lečenja, telemedicina se i dalje koristi za follow up ukoliko nije potreban pregled (35).

Efekat na hirurgiju i lečenje raka jajnika

Hirurgija karcinoma jajnika uključuje uklanjanje materice, grlića materice, obostrano jajnika i jajovoda, omentuma (veliki ravan sloj masnog tkiva) i eventualno limfnih čvorova (36). Debulking operacija se koristi za uklanjanje što je više moguće vidljivog tumora. Optimal debulking takođe može zahtevati uklanjanje dela tankog creva, dela jetre, slezine, skidanja dijafragme, uklanjanja peritoneuma, tako da u određenim situacijama neoadjuvantna hemoterapija može biti sigurnija. Debulking hirurgija može biti komplikovana i iziskivati znatnu količinu vremena i sistem podrške(37,38). Nažalost, pandemija COVID-19 primorala je bolnice da odlože nekoliko elektivnih operacija, uključujući mnoge operacije karcinoma, kako bi obezbedile resurse za očekivani porast broja pacijenata sa COVID-19 (21,39,40).

Bolnice takođe pokušavaju da zaštite svoje trenutne pacijente od infekcija njihovih posetilaca. Žene sa karcinomom jajnika suočene su sa ozbiljnim poremećajima u hirurškim postupcima zbog ove pandemije (41). Prema nedavnoj studiji u Ujedinjenom Kraljevstvu (UK), oko 54% žena sa karcinomom jajnika izvestilo je da je njihovo lečenje pogođeno COVID-19 (42). Uobičajen razlog za ovo odlaganje je da se osigura da pacijenti ne osećaju nikakve simptome povezane sa COVID-19 ili da nisu bili u kontaktu sa nekim ko ima potvrđenu dijagnozu COVID-19 ili ima simptome. Pacijenti su takođe obavezni da urade bris nazofarinksa 48 sati pre operacije. U određenoj situaciji, od nekih pacijenata se takođe traži ponovni bris na dan prijema pre operacije. Takođe se preporučuje , ukoliko je operacija neophodna, da celokupno hirurško osoblje ima adekvatnu zaštitu kako bi se smanjilo širenje virusa (43).

Italijansko društvo za ginekologiju i akušerstvo uspostavilo je nacionalno online ispitivanje, a multicentrično italijansko ispitivanje za karcinom jajnika i ginekološke maligne bolesti procenjivalo je uticaj COVID-19 na kliničku aktivnost ginekologa onkologa i procenilo promene koje su sprovedene radi smanjenja rizika od infekcije COVID-19 (44).

Ova studija sugeriše da je od 604 učesnika, 38% ginekoloških hirurga izrazilo zabrinutost zbog uticaja COVID-19 na lečenje. Takođe, 21% od ukupnog broja učesnika ukazalo je na smanjenje upotrebe laparoskopije. Pored toga, 20-25% ukupnih učesnika potvrdilo je pad upotrebe radikalnih hirurških zahvata.⁴⁴ Predlaže se da se nastave samo oni postupci koji su manje zahtevni. Dok opsežnije postupe treba nastaviti samo u apsolutno neophodnom slučaju.⁴⁴

Neoadjuvantna hemoterapija se izvodi u slučaju neoperabilnosti OC radi smanjenja oštećenja tumora. Štaviše, citoreduktivna hirurgija je korisna kod pacijenata koji imaju ograničene metastaze. Pacijenti koji se leče hemoterapijom takođe imaju značajna kašnjenja.⁴⁵ Prema onlajn istraživanju sprovedenom u SAD, oko 33% žena sa OC iskusilo je kašnjenje u lečenju

karcinoma zbog izbijanja COVID-19.⁴² Ovo kašnjenje operacija prinudilo je žene da primaju dodatne cikluse hemoterapeutskih lekova dok čekaju operaciju.⁴¹ Dalje, uzimajući u obzir efekat COVID-19 na imunološki sistem domaćina, predlaže se lečenje imunoterapije karcinoma sa oprezom, jer neželjeni događaji povezani sa imunološkim sistemom mogu dovesti do abnormalnog imunološkog odgovora u slučaju infekcije SARS-CoV-2.⁴⁶ Takođe, postoji strah da bi operacija i druge lokalne i sistemske terapije takođe mogle biti izuzetno štetne za pacijente koji imaju simptomatsku infekciju COVID-19.⁴⁷ Retrospektivne analize kliničkih podataka pacijenata sa COVID-19 koji su bili podvrgnuti elektivnim operacijama od 1. januara do 5. februara 2020. izvestile su da je 44,1% pacijenata zatevalo prijem na JIN postoperativno zbog teških simptoma povezanih i sa COVID-19.⁴⁷ Dakle, identifikacija COVID-19 infekcija pre operacije je presudna za smanjenje mogućih komplikacija. Osim komplikacija nakon operacije kod pacijenata, uvek postoji rizik od potencijalne kontaminacije medicinskog osoblja koje radi u hirurškoj Sali tokom procedura. Zajedno sa otvorenom hirurgijom, laparoskopski postupci takođe mogu učestvovati u mogućoj kontaminaciji.⁴³ Prethodne studije na DNK virusima ukazuju da bi se virusne komponente mogle identifikovati u hirurškom dimu i proširiti na obližnje osobe.^{48,49} tokom trenutne pandemije, zajednica za istraživanje karcinoma shvatila je potrebu za centrom ili mestima bez COVID-19 za lečenje pacijenata sa karcinomom.^{50,51} U tim mestima onkolozi se snabdevaju potrebnim zalihama kako bi pružili adekvatnu negu koja je potrebna onkološkom pacijentu. Da bi se smanjio rizik od virusa i smanjio broj odloženih postupaka, predlaže se da mesta za karcinome bez COVID-19 igraju presudnu ulogu u zbrinjavanju onkoloških bolesnika.

Efekat COVID-19 pandemije na tekuća klinička istraživanja

Klinička ispitivanja se sprovode kako bi se procenila efikasnost novih terapijskih sredstava ili novih pristupa lečenju kako bi se u SAD-u odobrilo od strane Agencije za hranu i lekove (FDA) za kliničku upotrebu. Klinička ispitivanja zahtevaju nekoliko poseta nakon upisa učesnika u ispitivanju i uključuju višestruke interakcije između pacijenata, lekara i koordinatora istraživanja. Ove interakcije povećavaju rizik od izloženosti SARS-CoV-2, pa je zbog ovog straha došlo do poremećaja svih vrsta kliničkih studija uključujući ispitivanja u vezi sa karcinomima.⁵² Samo u SAD-u, upis novih pacijenata u fazu 2 i fazu 3 kliničkih istraživanja smanjeno je za 46% do 48% u poslednje dve nedelje marta 2020.⁵² Uticalo je i na tekuće kliničko ispitivanje OC faze 1 (NCT03564340) u kompaniji DANA-Farber koja procenjuje bezbednost i farmakokinetiku REGN4018 kao monoterapije ili u kombinaciji sa cemiplimabom.⁵² REGN4018 je biospecifično antitelo koje vezuje Mucin 16 (MUC16), glikoprotein koji je prekomerno izražen na OC ćelijama i CD3+T ćelijama.⁵³ Pandemija COVID-19 zahtevala je da upisani pacijenti sa OC odgovore na set pitanja pre svakog vađenja krvi, svake interakcije sa lekarom i dok su primali infuziju.⁵² Uključeni pacijenti u ispitivanja su takođe morali da poštuju bolničku politiku bez posete. Pored toga,

bolnica je više preferirala da posete pacijenata skрати sa smanjenim vremenom čekanja kako bi se izbeglo nepotrebno izlaganje.⁵²

Uvedeno je nekoliko novih ograničenja u kliničkih ispitivanjima kako bi se smanjio prenos virusa zbog poseta ambulantnih pacijenata. Preporučuje se da ako studija zahteva lekove, oni se dostavljaju poštom kako bi se izbeglo da ih pacijenti lično pakuju. Ako tokom studije ispitivani pacijent se testira pozitivno na COVID-19, tada pacijenta treba ukloniti iz studije i mora slediti preporuke institucije. U značajnom periodu postavljena su i ograničenja i svo istraživačko osoblje, uključujući koordinate istraživanja, da rade od kuće, osim ako to nije potrebno za ispitivanje vitalnih znakova i preglede.⁵⁴⁻⁵⁶ Ova ograničenja polako se ukidaju dok se bolnice prilagođavaju novim implementiranim strategijama za suzbijanje širenja virusa.

Alternativne strategije lečenja koje mogu da ograniče posete lekaru

Pacijenti koji dobijaju hemioterapiju često pate od virusnih ili bakterijskih infekcija koje su posledica terapijom indukovane imune supresije (57, 58). Ove infekcije obično nemaju uticaja na tok lečenja, ali u slučaju COVID-19 infekcije nedostatak podataka predstavlja izazov u odlučivanju o daljem terapijskom toku. U nekim slučajevima razmatra se upotreba oralnih preparata kao alternativa infuzionoj aplikaciji da bi se smanjile posete bolnici (55). Iako ovo smanjuje šansu za prenošenje virusa, pacijenti su na gubitku usled manjeg kontakta sa lekarom. Za lečenje OC, više klasa lekova kao što su PARP inhibitori, hormonska terapija i ciljana terapija mogu da se koriste kao alternativa infuzionim terapijama. Randomizirane placebo kontrolisane studije o PARP inhibitorima su pokazale poboljšani PFS kada se koriste kao terapija održavanja u prvoj liniji ali i u kontekstu platina senzitivne bolesti (59). Jedna studija faze 3 koja ocenjuje PARP inhibitore protiv hemoterapije kod BRCA1 ili BRCA2 pozitivnih i platina senzitivnih uznapredovalih OC sa relapsom zaključila je da su oni moguća alternativa za hemioterapiju (60). Imajući ovo u vidu, pacijentkinje koje ne reaguju na hemioterapiju na bazi platine mogu primati oralne PARP inhibitore u cilju održavanja bolesti u ovim pandemijskim vremenima.

Psihološke posledice pandemije na pacijentkinje sa karcinomom ovarijuma

Pandemija je imala značajne posledice po kvalitet života pacijentkinja i postoji strah da ovo ima efekta na ishode lečenja (42). Online anketa koja koristi *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)* and the *Cancer Worry Scale (CWS)* za merenje kvaliteta života žena sa dijagnozom OC je otkrila da 89% žena ima izraženu brigu o svom karcinomu u toku pandemije (42). Različiti faktori koji doprinose visokom nivou brige o karcinomu u starost manja od 65 godina, zakazivanje lečenja u toku pandemije, imunokompromitovano stanje, odlaganje nege i upotreba

telemedicine, ovo istraživanje je otkrilo da 285 od 555 žena pati od granične ili abnormalne anksioznosti, uz ovo 147 od 555 žena je imalo graničnu ili abnormalnu depresiju.

COVID-19 je takođe imao efekta na raspoloživu medicinsku podršku pacijenata sa OC. Jedna anketa organizovana od strane *Target Ovarian Cancer*, britanskog humanitarnog fonda, otkrila je da 27% žena ima značajne izazove u lečenju u toku pandemije. Preporučene su im restrikcije koje imaju efekta na njihove porodične aktivnosti (61). Ove restrikcije su dovele do povećane socijalne izolacije i usameljenosti te ostavile negativne psihičke posledice po blagostanje pacijenata. Odlaganja u zakazanom lečenju su takođe imale efekat na povećanje stresa kod ovih pacijenata. U ovim izazovnim vremenima je takođe došlo do otežanog pristupa psiholozima što je dodatno povećalo postojeću anksioznost i depresiju.

Zaključak i perspektiva

Onkološki pacijenti, njihove porodice i zdravstveni radnici su svedoci neverovatne promene usled COVID-19 pandemije. Ova pandemija je imala efekat na lečenje pacijenata sa ovarijalnim karcinomom, posebno na ambulante posete lekaru, laboratorijske nalaze, imidžing, medikamentozno i hirurško lečenje. Kliničke studije o inovativnim terapijama su takođe odlagane. Pacijentkinje koje boluju od ove opake bolesti su doživele odlaganje lečenja usled državnih propisa i karantina, ali i usled drugih okolnosti. Ova odlaganja su dovela do povećane brige, anksioznosti i depresije kod žena koje boluju od karcinoma ovarijuma, ali takođe mogu i da dovedu do lošijih ishoda lečenja. Ova pandemija je dovela do promena u načinu lečenja koje su imale za cilj zaštitu kako pacijenata tako i medicinskog osoblja. Ove promene su na primer - nošenje maski, merenje temperature, popunjavanje formulara o potencijalnom izlaganju virusu. Da bi se osigurala onkološka nega u toku pandemije zarazne bolesti, ustanovljenje su "COVID-19 free" zone ili tzv. zelene zone da bi se zaštitili pacijenti. Ove zone služe da bi se omogućilo onkološko lečenje uz smanjen rizik od infekcije. Za ulazak u ove zone potreban je negativan SARS-CoV-2 test. Uspostavljanje ovakvih zona omoćava minimanla odlaganja u lečenju pacijenata koji boluju od ove opake bolesti. Iako povremeno deluje da se stabilizuje broj novid COVID-19 slučajeva i hospitalizacija, zdravstveni sistemi moraju ostati spremi za novi talas i skok broja obolelih. Mnogi negativni efekti po lečenje nezaraznih bolesti se očekuju kao posledica ove pandemije. Gore navedene strategije mogu pomoći u usporavanju zaražavanja SARS-CoV-2 kod onkoloških pacijenata. Ključno je analizirati prednosti i mane terapije kod svakog pacijenta individualno, uzeti u obzir i druge faktore kao npr. socioekonomski status i na osnovu toga doneti preporuke o daljem toku lečenja. Postoji urgnetna potreba za razvijanjem mreže psihološke podrške za ove pacijente. Implementirajući ove, kao i druge mere, možemo i u toku pandemije da održimo aktivno onkološko lečenje.

Finansiranje

Ovaj rad je podržao NIH/NCI (National Institutes of Health/National Cancer Institute) i Mičel Institut Univerziteta Južne Alabame

Reference

1. Spiteri G, Fielding J, Diercke M, et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(9). doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000178.
2. Nicola M, O'Neill N, Sohrabi C, Khan M, Agha M, Agha R. Evidence based management guideline for the COVID-19 pandemic - Review article. *Int J Surg.* 2020;77:206–216. doi:10.1016/j.ijssu.2020.04.001
3. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, et al. World Health Organization declares global emergency: a review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020;76:71–76. doi:10.1016/j.ijssu.2020.02.034
4. Coronavirus Cases; 2020. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Accessed March 12, 2020.
5. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
6. Fagbule OF. 2019 Novel Coronavirus. *Ann Ib Postgrad Med.* 2019;17 (2):108–110.
7. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis.* 2020;94:44–48. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.004
8. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10): 1686–1697. doi:10.7150/ijbs.45472
9. Karia R, Gupta I, Khandait H, Yadav A, Yadav A. COVID-19 and its Modes of Transmission. *SN Compr Clin Med.* 2020;1–4.
10. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): a systematic review and meta-

analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234765. doi:10.1371/journal.pone.0234765

11. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):e35.

12. Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY)*. 2020;12 (10):9959–9981. doi:10.18632/aging.103344

13. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7–30. doi:10.3322/caac.21590

14. Deshmukh SK, Tyagi N, Khan MA, et al. Gemcitabine treatment promotes immunosuppressive microenvironment in pancreatic tumors by supporting the infiltration, growth, and polarization of macrophages. *Sci Rep*. 2018;8(1):12000. doi:10.1038/s41598-018-30437-2

15. Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev*. 2018;32(19–20):1267–1284. doi:10.1101/gad.314617.118

16. Kalathil SG, Thanavala Y. High immunosuppressive burden in cancer patients: a major hurdle for cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2016;65(7):813–819. doi:10.1007/s00262-016-1810-0

17. Ballard M, Bancroft E, Nesbit J, et al. Prioritising the role of community health workers in the COVID-19 response. *BMJ Glob Health*. 2020;5(6):e002550. doi:10.1136/bmjgh-2020-002550

18. Barach P, Fisher SD, Adams MJ, et al. Disruption of healthcare: will the COVID pandemic worsen non-COVID outcomes and disease outbreaks? *Prog Pediatr Cardiol*. 2020;59:101254. doi:10.1016/j.ppedcard.2020.101254

19. Perrone AM, De Palma A, De Iaco P. COVID-19 global pandemic: options for management of gynecologic cancers. The experience in surgical management of ovarian cancer in the second highest affected Italian region. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(6):902. doi:10.1136/ijgc-2020-001489

20. Chu KM, Smith M, Steyn E, Goldberg P, Bougard H, Buccimazza I. Changes in surgical practice in 85 South African hospitals during COVID-19 hard lockdown. *S Afr Med J*. 2020;110(9):916–919.
21. Kumar D, Dey T. Treatment delays in oncology patients during COVID-19 pandemic: a perspective. *J Glob Health*. 2020;10 (1):010367. doi:10.7189/jogh.10.010367
22. Sharma DC. Lockdown poses new challenges for cancer care in India. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):884. doi:10.1016/S1470-2045(20) 30312-0
23. Tisdell CA. Economic, social and political issues raised by the COVID-19 pandemic. *Econ Anal Policy*. 2020;68:17–28. doi:10. 1016/j.eap.2020.08.002
24. Chudasama YV, Gillies CL, Zaccardi F, et al. Impact of COVID-19 on routine care for chronic diseases: a global survey of views from healthcare professionals. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):965–967. doi:10.1016/j.dsx.2020.06.042
25. Gopalan HS, Misra A. COVID-19 pandemic and challenges for socio-economic issues, healthcare and National Health Programs in India. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):757–759. doi:10.1016/j. dsx.2020.05.041
26. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): a review. *Int J Surg*. 2020;78:185–193. doi:10.1016/j.ijssu.2020.04.018
27. Das PM, Bast Jr RC. Early detection of ovarian cancer. *Biomark Med*. 2008;2(3):291–303. doi:10.2217/17520363.2.3.291
28. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(4):284–296. doi:10.3322/caac. 21456
29. Doubeni CA, Doubeni AR, Myers AE. Diagnosis and management of ovarian cancer. *Am Fam Physician*. 2016;93(11):937–944.
30. Chien J, Poole EM. Ovarian cancer prevention, screening, and early detection: report from the 11th biennial ovarian cancer research symposium. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(Suppl 9):S20–S22. doi:10.1097/IGC.0000000000001118

31. Chandra A, Pius C, Nabeel M, et al. Ovarian cancer: current status and strategies for improving therapeutic outcomes. *Cancer Med*. 2019;8(16):7018–7031. doi:10.1002/cam4.2560
32. Cortez AJ, Tudrej P, Kujawa KA, Lisowska KM. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;81(1): 17–38. doi:10.1007/s00280-017-3501-8
33. Indini A, Rijavec E, Ghidini M, Cattaneo M, Grossi F. Developing a risk assessment score for patients with cancer during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Eur J Cancer*. 2020;135:47–50. doi:10.1016/j.ejca.2020.05.017
34. Indini A, Aschele C, Cavanna L, et al. Reorganisation of medical oncology departments during the novel coronavirus disease-19 pandemic: a nationwide Italian survey. *Eur J Cancer*. 2020;132:17–23. doi:10.1016/j.ejca.2020.03.024
35. Ramirez PT, Chiva L, Eriksson AGZ, et al. COVID-19 global pandemic: options for management of gynecologic cancers. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(5):561–563. doi:10.1136/ijgc-2020-001419
36. Greer BE, Swensen RE, Gray HJ. Surgery for ovarian cancer: rationale and guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2004;2(6):561–568. doi:10.6004/jnccn.2004.0047
37. Smith CG, Davenport DL, Gorski J, et al. Clinical factors associated with longer hospital stay following ovarian cancer surgery. *Healthcare (Basel)*. 2019;7(3). doi:10.3390/healthcare7030085.
38. Stewart JM, Tone AA, Jiang H, et al. The optimal time for surgery in women with serous ovarian cancer. *Can J Surg*. 2016;59(4):223–232. doi:10.1503/cjs.014315

39. Al-Jabir A, Kerwan A, Nicola M, et al. Impact of the Coronavirus (COVID-19) pandemic on surgical practice - Part 2 (surgical prioritisation). *Int J Surg*. 2020;79:233–248. doi:10.1016/j.ijso.2020.05.002
40. Al-Jabir A, Kerwan A, Nicola M, et al. Impact of the Coronavirus (COVID-19) pandemic on surgical practice - Part 1. *Int J Surg*. 2020;79:168–179. doi:10.1016/j.ijso.2020.05.022
41. Voices of women with ovarian cancer: the coronavirus pandemic and its impact; 2020. Available from: <https://targetovariancancer.org.uk/sites/default/files/2020-07/Voices%20of%20women%20with%20ovarian%20cancer%20-%20the%20coronavirus%20pandemic%20and%20its%20impact.pdf>. Accessed 2020.
42. Frey MK, Ellis AE, Zeligs K, et al. Impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on the quality of life for women with ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223:725.e1–725.e9. doi:10.1016/j.ajog.2020.06.049
43. Bogani G, Raspagliesi F. Minimally invasive surgery at the time of COVID-19: the OR staff needs protection. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(5):1221. doi:10.1016/j.jmig.2020.04.010
44. Bogani G, Apolone G, Ditto A, et al. Impact of COVID-19 in gynecologic oncology: a Nationwide Italian Survey of the SIGO and MITO groups. *J Gynecol Oncol*. 2020;31(6):e92. doi:10.3802/jgo.2020.31.e92
45. Nakayama J, El-Nashar SA, Waggoner S, Traughber B, Kesterson J. Adjusting to the new reality: evaluation of early practice pattern adaptations to the COVID-19 pandemic. *Gynecol Oncol*. 2020;158 (2):256–261. doi:10.1016/j.ygyno.2020.05.028
46. Indini A, Rijavec E, Ghidini M, et al. Coronavirus infection and immune system: an insight of COVID-19 in cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;153:103059. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103059

47. Lei S, Jiang F, Su W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine*. 2020;21:100331. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100331
48. Liu Y, Song Y, Hu X, Yan L, Zhu X. Awareness of surgical smoke hazards and enhancement of surgical smoke prevention among the gynecologists. *J Cancer*. 2019;10(12):2788–2799. doi:10.7150/jca.31464
49. Mowbray NG, Ansell J, Horwood J, et al. Safe management of surgical smoke in the age of COVID-19. *Br J Surg*. 2020. doi:10.1002/bjs.11679
50. Bogani G, Casarin J, Pinelli C, et al. Management of patients with ovarian cancer in the COVID-19 era. *J Surg Oncol*. 2020;122(2):122–123. doi:10.1002/jso.26057
51. Bogani G, Signorelli M, Ditto A, Raspagliesi F. Surgical oncology at the time of COVID-19 outbreak. *J Surg Oncol*. 2020;122(2):115–116. doi:10.1002/jso.25975
52. Cooney E We have a job to do': cancer patients and their doctors carry on with clinical trials during Covid-19; 2020. Available from: <https://www.statnews.com/2020/06/16/cancer-patients-doctors-carry-on-clinical-trials-during-covid-19/>. Accessed 2020.
53. Crawford A, Haber L, Kelly MP, et al. A Mucin 16 bispecific T cell-engaging antibody for the treatment of ovarian cancer. *Sci Transl Med*. 2019;11:497. doi:10.1126/scitranslmed.aau7534
54. Kent DG, Knapp D, Kannan N. Survey says: "COVID-19 lockdown hits young faculty and clinical trials. *Stem Cell Rep*. 2020;15(1):1–5. doi:10.1016/j.stemcr.2020.06.010
55. Monk BJ, Coleman RL, Moore KN, et al. COVID-19 and ovarian cancer: exploring alternatives to intravenous (IV) therapies. *Gynecol Oncol*. 2020;158(1):34–36. doi:10.1016/j.ygyno.2020.04.703

56. Nassisi M, Audo I, Zeitz C, et al. Impact of the COVID-19 lockdown on basic science research in ophthalmology: the experience of a highly specialized research facility in France. *Eye (Lond)*. 2020;34(7):1187–1188. doi:10.1038/s41433-020-0944-7

57. Rolston KV. Infections in cancer patients with solid tumors: a review. *Infect Dis Ther*. 2017;6(1):69–83. doi:10.1007/s40121-017-0146-1

58. Rusu RA, Sirbu D, Curseu D, et al. Chemotherapy-related infectious complications in patients with Hematologic malignancies. *J Res Med Sci*. 2018;23:68. doi:10.4103/jrms.JRMS_960_17

59. Walsh CS. Latest clinical evidence of maintenance therapy in ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2020;32(1):15–21. doi:10.1097/GCO.0000000000000592

60. Penson RT, Valencia RV, Cibula D, et al. Olaparib versus nonplatinum chemotherapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a germline BRCA1/2 mutation (SOLO3): a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(11):1164–1174. doi:10.1200/JCO.19.02745

61. Transforming futures for women with ovarian cancer. Available from: <https://targetovariancancer.org.uk/sites/default/files/2020-07/Pathfinder%202016%20-%20Wales%20report%20%28English%29.pdf>. pdf. 2020. Accessed 2020.