

COVID-19 a onkologické ochorenie

COVID-19 and oncological disease

Šálek T., Slopovský J., Pörsök Š., Pazderová N., Mináriková Z., Zomborská E., Špánik B.

Klinika klinickej onkológie, NOÚ, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Koronavírusová choroba 2019 (COVID-19), infekcia dýchacích ciest s ťažkým akútnym respiračným syndrómom spôsobená koronavírusom s názvom SARS-CoV-2, sa pôvodne objavila v Číne na konci roku 2019. Rýchle globálne rozšírenie tohto nového vírusu viedlo Svetovú zdravotnícku organizáciu k vyhláseniu pandémie s > 30 000 000 potvrdenými prípadmi, 946 000 úmrtiami a > 21 000 000 uzdraveniami hlásenými k 18. septembru 2020 (podľa informačného centra pre koronavírusy Johns Hopkins University). Počiatočné správy z Ázie naznačili, že starší pacienti s viacpočetnými komorbiditami, konkrétne napr. s diabetom, hypertenziou, obezitou ako aj ďalšími ochoreniami mali po infekcii SARS-CoV-2 zvýšené riziko vzniku závažného priebehu COVID-19. S vývojom údajov o týchto rizikách 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, kam patrí aj oslabený imunitný systém a/alebo hyperkoagulačný stav, sa však dajú ťažko odlíšiť od príznakov jednotlivých onkologických ochorení. Pre klinikov sú rovnako mátače bežné príznaky SARS-CoV-2 vrátane dyspnoe, kašľa, horúčky, únavy, dysgeúzie a menej často hnačky alebo syndrómu systémovej zápalovej odpovede, čo sú všetko aj možné príznaky rakoviny a toxických účinkov protinádorovej terapie. Rádiologická dilema rozlišovania medzi pneumóniou vyvolanou inhibítorom imunitného kontrolného bodu alebo iným inovatívnym preparátom a pneumóniou spôsobenou infekciou SARS-CoV-2 a protichodné údaje o účinkoch určitých druhov terapií na výsledky pacientov s COVID-19 spôsobili, že klinici boli a stále sú značne neistí v snahe ako optimálne riešiť pacientov s akútnymi alebo zhoršujúcimi sa symptómami. Predpokladané zvýšenie úmrtnosti na onkologické ochorenia vzhľadom na prebiehajúcu pandémiu nezohľadňuje len zníženie aktivít v oblasti výskumu rakoviny v dôsledku toho, že niektoré centrá onkologického výskumu dočasne zatvorili svoje výskumné laboratória a presmerovali svoje aktivity do reálneho manažmentu pacientov, ale dočasne sa pozastavili aj registrácie do prebiehajúcich klinických štúdií, či už výskumnými spoločnosťami alebo lokálnymi autoritami. Zredukovali sa i možnosti cestovať za liečbou do špecializovaných onkologických centier, ktorých aktivita je nevyhnutná tak pre poskytovanie ako aj pre dosiahnutie vyššej kvality starostlivosti o pacientov. Počas prenosu a šírenia sa môžu vyskytovať aj vírusové mutácie, čo vedie ku konštatovaniu, že SARS-CoV-2 zostane dlhšie obdobie hrozbou pre onkologickú komunitu. Je potrebné nezabúdať na to, že samotná rakovina je pandémia s celosvetovo ročne diagnostikovanými > 18 000 000 ľudí. Mnoho spoločností, vrátane Európskej spoločnosti pre medicínsku onkológiu a Americkej spoločnosti klinickej onkológie, poskytuje klinické odporúčania pre liečbu pacientov s rakovinou v tomto náročnom období, pretože si uvedomujú, že pokračovanie v precíznej terapii našich pacientov je pre zdravotníkov to najdôležitejšie. **Cieľ:** Cieľom prezentácie je poukázať na styčné resp. prelínajúce sa oblasti oboch uvedených chorobných entít za účelom možného zjednodušenia diagnostického a terapeutického manažmentu onkologického pacienta s podozrením na infekciu COVID-19 alebo už s dokázaným covidovým ochorením.

Kľúčové slová

COVID-19 – rakovina – CRP – biele krvinky – koagulácia – horúčka – odporúčanie

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Tomáš Šálek
Klinika klinickej onkológie
Národný onkologický ústav
Klenová 1
833 10 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: Tomas.Salek@nou.sk

Obdržané/Submitted: 9. 2. 2021

Prijaté/Accepted: 8. 3. 2021

doi: 10.48095/ccko2021211

Summary

Background: Coronavirus disease 2019 (COVID-19), a respiratory tract infection caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus named SARS-CoV-2, initially emerged in China in late 2019. The rapid global spread of this novel virus led the World Health Organization declare a pandemic with > 30,000,000 confirmed cases, 946,000 deaths and > 21,000,000 recoveries reported as of 18 September 2020, according to the Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Initial reports from Asia suggested that elderly patients with multiple comorbidities, specifically diabetes, hypertension, and obesity were at an increased risk of developing severe COVID-19 following a SARS-CoV-2 infection. 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. Common presenting symptoms of SARS-CoV-2 including dyspnoea, cough, fever, fatigue, dysgeusia and, less commonly, diarrhoea and/or a hyperinflammatory syndrome are equally confusing to clinicians as they all are common symptoms of both cancer and toxicity from anti-cancer therapy. Furthermore, the radiographic dilemma of distinguishing between immune-checkpoint inhibitor-induced pneumonitis from that caused by SARS-CoV-2 infection and conflicting data on the effects of certain therapies on patient outcomes has left clinicians with considerable angst on how to help patients with acute or worsening symptoms in an optimal way. Predicted increase in mortality follows not only from the delay in discovery and progress resulting from temporary closing of research laboratories at cancer centers but also from diversion of resources to patient care and temporary suspension of clinical trial enrolment both by companies and local institutions. The possibilities of travelling to specialized medical centers whose activities are essential for the delivery and improvement of patient care were reduced, too. Viral mutations might also occur during transmission and spread; this leads to a statement that SARS-CoV-2 will forever remain a looming threat to the oncological community. What is crucial to remember is that cancer itself is a pandemic with > 18,000,000 people diagnosed worldwide every year. Many societies, including the European Society for Medical Oncology and the American Society of Clinical Oncology, are providing clinical recommendations for the management of patients with cancer during this challenging time, recognizing that continuation in the precise treatment of our patients is critical for our role of physicians. **Purpose:** The aim of the presentation is to point out the contact or overlapping areas of both mentioned disease entities for the purpose of possible simplification of diagnostic and therapeutic management of a cancer patient with suspected or already proven COVID-19 disease.

Key words

COVID-19 – cancer – CRP – white blood cells – coagulation – fever – recommendation

Úvod

Koronavírusy sú veľká skupina vírusov, ktoré sú bežné u ľudí a u mnohých rôznych druhov zvierat. SARS-CoV-2 je nový koronavírus, ktorý aktuálne spôsobuje pandémiu respiračných chorôb s názvom koronavírusová choroba 2019 (COVID-19). Vzhľadom na intenzitu pandémie COVID-19 a permanentne pokračujúcu pandémiu onkologických ochorení sa teda vynárajú viaceré otázky: má pacient s onkologickým ochorením vyššie riziko, že ochorie na COVID-19? Zvyšuje onkologické ochorenie riziko ťažšieho priebehu ochorenia COVID-19?...a mnohé ďalšie, na ktoré sa intenzívne hľadajú odpovede. Pretože SARS-CoV-2 je nový vírus, ktokoľvek, kto je mu vystavený, je vystavený aj riziku infekcie a vývoja ochorenia COVID-19. Ukazuje sa, že rakovina môže zvýšiť riziko vážnejšieho ochorenia vyvolaného vírusom COVID-19. Riziko závažného ochorenia vyvolaného COVID-19 zvyšujú aj ďalšie faktory, vrátane vyššieho veku a iných zdravotných problémov, ako sú napr. chronické ochorenie obličiek, chronická obštrukčná choroba pľúc, kardiologické problémy – chronické srdcové zlyháva-

nie, ochorenie koronárnych artérií, kardiomyopatia – alebo oslabený imunitný systém po transplantácii orgánu, obezita, diabetes mellitus 2. typu a takisto aj tehotenstvo, fajčenie a iné. V súčasnosti nie je úplne jasné, či prekonané onkologické ochorenie zvyšuje riziko závažnejšieho priebehu ochorenia COVID-19.

V dennej klinickej praxi onkológa nastáva na ambulancii resp. na lôžkovom oddelení problém pri manažmente onkologických pacientov, ktorí môžu byť, alebo zároveň sú infikovaní vírusom COVID-19, nakoľko 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). Tu uvádzame nasledovné symptómy a laboratórne vyšetrenia v paralelnom porovnaní.

CRP a COVID-19

C-reaktívny proteín (CRP) je nešpecifický 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 [1]. Niekoľko retrospektívnych analýz uvádza klinické charakteristiky a výsledky liečby pacientov s COVID-19. Za prediktory klinickej závažnosti a komplikácií boli identifikované odchýlky v laboratórnych markeroch zápalovej odpovede vrátane CRP [2–4]. Zvýšené hladiny CRP boli už predtým publikované pri ťažkom akútnom respiračnom syndróme, blízko-východnom respiračnom syndróme, chrípke H1N1 a iných vírusových ochoreniach [5]. 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 [4,6]. CRP je teda potenciálnym prognostickým biomarkerom infekcie COVID-19. Definovaním trendov a prognosticky relevantných prahových hodnôt CRP u kriticky chorých dospelých osôb s COVID-19 sa môže uľahčiť definovanie stratifikácie rizika a usmerniť jeho klinický manažment. Ukazuje sa, že nový koronavírus (SARS-CoV2) významne zvyšuje hladiny CRP a to vďaka zápalovej odpovedi organizmu a s ňou súvisiacou deštrukciou tkanív (čo bolo tiež poz-

rované pri epidémii SARS v roku 2002). Aký je teda vzťah CRP a COVID-19? Koncentrácie CRP sa pohybujú v rozmedzí 30–50 mg/l [7–9]. Vyššie koncentrácie ukazujú na závažnejšie ochorenie vedúce k poškodeniu pľúc a horšej prognóze [9–11]. Koncentrácie CRP zodpovedajú priebehu choroby. Aké je teda praktické využitie CRP v súvislosti s COVID-19? Medzinárodná federácia klinickej chémie a laboratórnej medicíny odporúča CRP ako jeden z markerov na hodnotenie závažnosti infekcie, prognózy a sledovanie efektu liečby. Čínske usmernenie je podobné: CRP test spolu s ďalšími klinickými parametrami je určený na počítačové vyhodnotenie a sledovanie priebehu infekcie koronavírusom. Jedným z vysvetlení príčin zvyšovania CRP pri ochorení COVID-19 je nadprodukcia zápalových cytokínov. Cytokíny pôsobia proti patogénom, avšak pokiaľ je systém hyperaktívny, môže dôjsť k poškodeniu zvyčajne pľúcneho tkaniva [12–14].

Dáta pacientov z databázy COVID v systéme Emory Healthcare, ktorí mali minimálne dve hodnoty vyšetrení CRP počas prvých 7 dní od prijatia do nemocničného zariadenia sú nasledovné: medián CRP počas hospitalizácie pre celú kohortu je 130 mg/l (medzikvartilové rozpätie (interquartile range – IQR) strednej šírky je 82–191 mg/l) a medián CRP pri prijatí na jednotku intenzívnej starostlivosti (JIS) je 169 (IQR 111–234). Medián CRP v rámci celej hospitalizácie bol signifikantne vyšší medzi pacientmi, ktorí zomreli v porovnaní s pacientmi, ktorí prežili (206 mg/l (157–288 mg/l vs. 114 mg/l (72–160 mg/l); $p < 0,001$). Hladiny CRP sa lineárne zvyšovali počas 1. týždňa hospitalizácie a dosiahli vrchol 5. deň. V porovnaní s pacientmi, ktorí zomreli, mali tí, čo prežili, nižšie najvyššie hladiny CRP a ich skoršie poklesy. Zistené poznatky podporujú užitočnosť sledovania denných hodnôt CRP u hospitalizovaných pacientov s COVID-19 a poskytujú počas hospitalizácie včasné informácie, ktoré môžu uľahčiť stratifikáciu rizika a prognózu pacienta.

CRP a rakovina

Problematikou CRP pri onkologickom ochorení sa zaoberali viaceré klinické práce. Do klinickej štúdie, ktorej cieľom

bolo zistiť mieru zvýšenia CRP u pacientov s onkologickým ochorením a vyhodnotiť jeho koreláciu s inými proteínmi akútnej fázy bolo zahrnutých celkovo 104 pacientov s rôznymi typmi nádorov. Merali sa sérové hladiny CRP, laktátdehydrogenázy, feritínu, haptoglobínu, hladiny fibrinogénu v plazme a rýchlosť sedimentácie erytrocytov. Zistilo sa, 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 CRP 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 meranie laktátdehydrogenázy sa ukázalo ako menej špecifické [15].

V kodanskej všeobecnej populačnej štúdií s približne 63 500 jedincami bolo rozdelenie cirkulujúcich hladín CRP výrazne posunutá doprava, pričom 97 % účastníkov malo hladiny CRP < 10 mg/l. Stredná plazmatická koncentrácia CRP bola 1,53 mg/l (IQR 1,14–2,51) a 34 % účastníkov malo cirkulujúce hladiny CRP ≥ 2 mg/l. Epidemiologické štúdie teda naznačujú, že u pacientov s viacerými typmi zhubných nádorov sú zvýšené cirkulujúce hladiny CRP spojené so zlou prognózou, zatiaľ čo u zjavne zdravých jedincov z bežnej populácie sú zvýšené hladiny CRP spojené s možným zvýšeným budúcim rizikom vzniku rakoviny akéhokoľvek typu. U jedincov s diagnostikovanou rakovinou počas obdobia štúdie mali jedinci s vyšším východiskovým CRP (> 3 mg/l) o 80 % väčšie riziko predčasného úmrtia v porovnaní s jedincami s nízkymi hladinami CRP (< 1 mg/l). V súlade s tým mali pacientky s invazívnym karcinómom prsníka a hladinami CRP > 3 mg/l pri diagnostikovaní 1,7-násobne vyššie riziko úmrtia na rakovinu prsníka v porovnaní s pacientkami s hladinami CRP < 1 mg/l pri diagnostikovaní ochorenia [16].

Leukocyty a COVID-19

Ďalšími parametrami, ktoré sa prezentujú v patologických rozmedziach pri

oboch ochoreniach, sú leukocyty. Výsledky mendeliánskej randomizácie v rámci klinickej štúdie zameranej na vzťah leukocytov a COVID-19 ukázali, že počet bielych krviniek, počet myeloidných bielych krviniek a počet granulocytov mali konzistentne negatívny vzťah ku riziku závažného ochorenia COVID-19. Celkové výsledky štúdie sú nasledovné: pomer pravdepodobnosti počtu bielych krviniek a závažného priebehu COVID-19 bol 0,84 (95% interval spoľahlivosti (confidence interval – CI) 0,72–0,98; $p = 0,031$), pomer pravdepodobnosti počtu myeloidných bielych krviniek a závažného priebehu COVID-19 bol 0,81 (95% CI 0,70–0,94; $p = 0,0070$), pomer pravdepodobnosti počtu granulocytov a závažného priebehu COVID-19 bol 0,84 (95% CI 0,71–0,99; $p = 0,040$) a pomer pravdepodobnosti počtu bazofilov a závažného priebehu COVID-19 bol 0,75 (95% CI 0,58–0,96; $p = 0,023$). Zvyšovanie percenta eozinofilov v bielych krvinkách bolo spojené s väčším rizikom závažného priebehu COVID-19. Pomer pravdepodobnosti bol 1,22 (95% CI 1,03–1,45). Autori na základe výsledkov klinickej štúdie dospeli k záveru, že existuje potenciál na použitie počtu bielych krviniek ako markeru 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 a zvýšeného rizika závažného priebehu COVID-19 [17].

Leukocyty a rakovina

Leukocytóza (počet leukocytov $\geq 10\,000/\text{mm}^3$) je pomerne frekventný príznak onkologických ochorení a bola zistená v rámci klinických pozorovaní a štúdií onkologicky chorých. V štúdií Shoenfelda et al sa pozorovala u 77 z 252 pacientov (30 %) s desiatimi rôznymi typmi nehematologických malignít v čase stanovenia diagnózy. V rámci štúdie sa uskutočnila úplná diferenciálna diagnostika vrátane sérologického a bakteriologického skríningu, aby sa vylúčili iné možné príčiny leukocytózy. Spomedzi rôznych nádorov boli s leukocytózou najbežnejšie spojené karcinómy pľúc a kolorekta. Absolútna

monocytóza bola zistená u 25 % pacientov a absolútna eozinofília iba u 4,8 %. Leukocytóza sa pripisovala hlavne zvýšeniu zreých polymorfonukleárov, čo naznačuje mechanizmus uvoľňovania bielych krviniek z akumulovaných zásob podľa faktorov vylučovaných alebo indukovaných nádorom. Vek ani pohlavie pacientov neovplyvnili výskyt alebo rozsah leukocytózy. Prítomnosť metastáz však bola spojená s významne vyšším výskytom leukocytózy (hodnota $p \leq 0,05$). Pridružená leukocytóza sa môže považovať za zlý prognostický znak a bola spojená s významne kratšou dobou prežitia ($p \leq 0,007$). 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 [18].

Koagulácia a COVID-19

Úvodom si treba zodpovedať otázku čo je to koagulopatia spojená s COVID-19. Líši sa od diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie (disseminated intravascular coagulation – DIC)? Najbežnejší model koagulopatie pozorovaný u pacientov hospitalizovaných s COVID-19 je charakterizovaný zvýšením hladín fibrinogénu a D-diméru a miernym predĺžením tromboplastínového (protrombínového) času (prothrombin time – PT) / aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT). Toto koreluje s paralelným nárastom markerov zápalu (napr. CRP). Na rozdiel od klasického DIC pri bakteriálnej sepe 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. U pacientov s ťažkou infekciou COVID-19 a multiorgánovým zlyhaním zriedka dôjde k koagulopatii, ktorá spĺňa kritériá pre zjavnú DIC podľa kritérií Medzinárodnej spoločnosti pre trombózu a hemostázu (International Society on Thrombosis and Hemostasis – ISTH). Tá sa prejavuje strednou až ťažkou trombocytopeniou (počet krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$), predĺžením PT a aPTT, extrémnym zvýšením D-diméru a znížením fibrinogénu ($< 1,0 g/l$).

U niektorých pacientov s COVID-19 boli zistené lupusové antikoagulanty (LA) ako dôvod predĺženia aPTT. Klinický význam LA v COVID-19 nie je zatiaľ známy a obmedzené dôkazy naznačujú, že ide o prechodnú laboratórnu abnormalitu. Údaje z klinickej praxe potvrdzujú, že pacienti so závažnou infekciou majú väčšiu pravdepodobnosť koagulopatie spojenej s COVID-19 ako pacienti s miernou infekciou. 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 (3–4-násobne) v priebehu času súvisia s vysokou úmrtnosťou, ktorá pravdepodobne odráža aktiváciu koagulácie z infekcie/sepsy, cytokínovej búrky a hroziaceho zlyhania orgánov. U hospitalizovaných pacientov s koagulopatiou/DIC spojenou s COVID-19 sa odporúča monitorovať počet krvných doštičiek, PT a/alebo aPTT, D-dimér a fibrinogén. Zhoršenie týchto parametrov, konkrétne D-diméru, naznačuje progresiu závažnosti infekcie COVID-19 a predikuje alternatívu potreby intenzívnej starostlivosti. Zlepšenie týchto parametrov spolu so stabilným alebo zlepšujúcim sa klinickým stavom signalizuje možnosť zmiernenia intenzity liečby. D-dimér, ktorý je produktom zosieťovaného fibrínu, je citlivým biomarkerom na vylúčenie venózneho tromboembolizmu (VTE). Avšak zatiaľ čo normálna hladina D-diméru vylučuje VTE (u pacientov s nízkym rizikom), zvýšený D-dimér nemusí nutne znamenať, že pacient má VTE. U pacienta s koagulopatiou/DIC spojenou s COVID-19, rovnako ako pri všetkých koagulopatiách, je najdôležitejšia liečba základného ochorenia. 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. Liečba krvnými zložkami by nemala byť zahájená iba na základe laboratórnych výsledkov, ale mala by byť vyhradená pre tých, ktorí krvácajú, vyžadujú invazívny zákrok alebo sú inak vystavení vysokému riziku krvácaných komplikácií. U pacientov, ktorí nekrvá-

cajú, nie sú dôkazy o tom, že by korekcia laboratórnych parametrov pomocou krvných produktov zlepšila výsledky. Otázkou či podávať antikoagulačnú terapiu pacientovi s koagulopatiou/DIC spojenou s COVID-19 mali zodpovedať tri multiplatformné štúdie (REMAP-CAP, AT-TACC a ACTIV-4A). Boli však pozastavené (k 21. decembru 2020) z dôvodu predbežnej súhrnnej analýzy preukazujúcej neefektívitu antikoagulácie terapeutickú intenzitu v znížení potreby pulmonálnej podpory počas prvých 21 dní v porovnaní s profylaxiou štandardnej intenzity. Úroveň starostlivosti na JIS a podpora orgánov boli definované v zmysle zabezpečenia vysokého prítoku nosového kyslíka, invazívnej alebo neinvazívnej mechanickej ventilácie, vazopresorickej liečby alebo podpory mimotelovej membránovej oxygenácie krvi. V dôsledku doteraz získaných poznatkov sa neodporúča empirické použitie plnej antikoagulačnej terapie heparínom alebo heparínom s nízkou molekulovou hmotnosťou (low molecular weight heparin – LMWH) u pacientov s COVID-19 bez inej indikácie terapeutickú antikoagulácie, resp. mimo klinického skúšania. U kriticky chorých pacientov s COVID-19 sa ukazujú diskrepancie medzi mierou hĺbkovej žilovej trombózy a následného pľúcneho embolizmu, pričom mnohým pľúcny embóliam nepredchádza hĺbková žilová trombóza. Tento „covidový fenotyp“ vzniká pravdepodobne v dôsledku vzniku trombov a nie embolov v pľúcach, ktoré vznikajú v dôsledku zvýšenej miery imunotrombózy pri COVID-19. Podporuje to aj nález trombov u pacientov už na liečbe LMWH. Z tohoto dôvodu prebehla diskusia, či neindikovať vyššie dávky LMWH v antikoagulačnom rozmedzí, na ktorú dala odpoveď retrospektívna štúdia autorov Fraissé et al, realizovaná na súbore 92 pacientov s COVID-19 s kritickým priebehom, kde časť pacientov dostávala profylaktickú dávku LMWH a zvyšok dostával plnú antikoagulačnú dávku. V štúdiu sa udáva 34% incidencia VTE, avšak aj 21% incidencia závažného krvácania, pričom 84% závažných krvácaní nastalo u pacientov na plnej antikoagulačnej dávke, avšak iba 50 % pacientov malo dokázanú trombózu. Preto plné

antikoagulačné dávky LMWH môžu predstavovať vysoké riziko komplikácií. Je pozoruhodné, že zaznamenaný 21% podiel významnej hemorágie sa väčšinou vyskytol u pacientov s plnou antikoagulačnou terapiou. Keďže polovica z týchto pacientov bola liečená preventívnou plnou antikoaguláciou bez potvrdenej tromboembólie, autori odporúčajú opatrnosť pri stratégii trombopropylaxie s denným prehodnocovaním jej indikácie. Je veľmi dôležité poznamenať, že antikoagulácia plnými dávkami nezabránila niektorým pacientom vo vývoji tromboembolických komplikácií [19]. U pacientov, ktorí už majú antikoagulačnú liečbu pre VTE alebo fibriláciu predsiení, majú terapeutické dávky pokračovať, ale môže byť potrebné ich upravovať alebo zastaviť, ak je počet krvných doštičiek $< 30\text{--}50 \times 10^9/l$ alebo ak je fibrinogén $< 1,0\text{ g/l}$. Na vyváženie rizika trombózy a krvácania je potrebné individuálne posúdenie pacienta. Trombopropylaxia s LMWH sa odporúča prakticky u všetkých hospitalizovaných pacientov s COVID-19 bez kontraindikácií. Abnormálny PT alebo aPTT nie je kontraindikáciou pre farmakologickú trombopropylaxiu. Ak je farmakologická trombopropylaxia kontraindikovaná, má sa použiť mechanická trombopropylaxia [20]. Viaceré klinické pozorovania potvrdzujú, že liečba LMWH je všeobecne spojená s lepšou prognózou u pacientov so „sepsis-induced coagulopathy score“ ≥ 4 body [21]. Protrombotická tendencia COVID-19 sa totižto ukazuje silnejšia ako v prípade iných infekčných ochorení. Dočasné usmernenie ISTH navrhuje použitie antikoagulačnej liečby len pre určité skupiny pacientov, pričom sa odporúča profylaktické podávanie LMWH hospitalizovaným pacientom s COVID-19, najmä s výrazne zvýšenými hladinami D-diméru alebo vysokými hladinami fibrinogénu [22]. Podľa literárnych údajov väčšina hospitalizovaných pacientov spĺňa tieto kritériá. Rozhodnutie hospitalizovať pacientov s COVID-19 však nemôže byť založené výlučne na hladine D-diméru, pretože je potrebné multiparametrické globálne zhodnotenie stavu, najmä u starších pacientov [23]. Antiagregačné látky sa zvyčajne podávajú pacientom s ateroskle-

rotickým mozgovým infarktom alebo infarktom myokardu, hoci antikoagulačnými môžu predstavovať preferovanú voľbu oproti antiagregačným látkam pre pacientov s COVID-19. Ak je všeobecný stav pacienta priaznivý, potom môžu byť na výber perorálne antikoagulačnými, ktoré nie sú antagonistami vitamínu K (non-vitamin K antagonist oral anti-coagulants – NOAC). NOAC môžu spôsobiť vedľajšie účinky vyvolané rozsiahlymi interakciami s liekmi, ktoré sa používajú na liečbu pacientov s COVID-19, zatiaľ čo nízkomolekulárne heparíny nevykazujú tak významné interakcie; sú teda v súčasnosti liekom prvej voľby na prevenciu tromboembolických javov u týchto pacientov [24]. Špecifiká antitrombotickej terapie s akcentom na jednotlivé skupiny COVID-19 pacientov sú uvedené na stránke ISTH [25].

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 trombóze 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 je 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. To otvára cestu k rozvoju bifunkčných terapeutických prístupov, ktoré sú schopné napadnúť maligný proces a riešiť poruchu zrážania. Na druhej strane, liečba trombózy a krvácania u pacientov s rakovinou môže byť odlišná. Aktívne sa skúma aj otázka identifikácie nových biomarkerov na klasifikáciu osôb s vyšším rizikom, čím by sa zlepšila prevencia trombohemoragických príhod u pacientov s nádorovým ochorením. Liečba pacientov s rakovinou vyžaduje uvedomenie si zvýšeného rizika tromboembolických príhod vrá-

tane klasického syndrómu migračnej tromboflebitídy, ktorý pred 130 rokmi popísal Armand Trousseau. Toto klinické pozorovanie je potvrdené nálezom rôznych koagulačných abnormalít prítomných u pacientov s rakovinou, vrátane zvýšených hladín plazmatických markerov pre aktiváciu koagulácie, ako je fibrinopeptid A a zvýšených hladín aktivity tkanivových faktorov v nádorových bunkách a v monocytoch periférnej krvi pacientov s onkologickým ochorením [26]. Nezvyčajné zloženie aminokyselín proteínov akútnej fázy môže byť dôležité pre pochopenie mechanizmu úbytku tkaniva pri onkologických a chronických zápalových ochoreniach. V obdobiach, keď dopyt po aminokyselinách prevyšuje ponuku v potrave, môže byť mobilizovaný proteín kostrového svalstva. Nerovnováha v aminokyselinovom zložení týchto proteínov môže byť teda škodlivá pre dusíkovú bilanciu tela. Výskumný tím pod vedením dr. Prestona zistil, že frakčná rýchlosť syntézy fibrinogénu je významne zvýšená v skupine s rakovinou v porovnaní so zdravými kontrolami: medián (rozsah) bol 39,3 (20,0–49,9) a 21,9 (13,2–37,7) %/deň; $p < 0,05$. Zvýšená je tiež absolútna rýchlosť syntézy fibrinogénu: medián (rozsah) bol 84 (33–143) a 26 (15–43) mg/kg za deň; $p < 0,01$. Ďalšie zistenie bolo, že u pacientov s rakovinou s anorexiou-kachexiou (tj. dokumentovanou prebiehajúcou stratou hmotnosti bez zjavnej príčiny, ako je obštrukcia alebo malabsorpcia), prebieha prísun aromatických aminokyselín (hlavne tryptofánu) zo zásob kostrového svalstva. Dopyt po neesenciálnych aminokyselinách serínu a glycínu je tiež zvýšený. Za predpokladu, že tryptofán je limitovaný, môže sa na syntézu 1 g fibrinogénu minúť až 2,6 g svalového proteínu (12 g tkaniva kostrového svalstva) [27]. Ukazuje sa, že komponenty systému zrážania sú dôležité pre rast, inváziu a metastázovanie viacerých experimentálnych druhov rakoviny. 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 [28].

Horúčka a COVID-19

Horúčka je jednou z najzachovalejších evolučných reakcií na infekcie u bezstavovcov, obojživelníkov, plazov, rýb a cicavcov za > 600 miliónov rokov [29]. Jedná sa o komplexnú fyziologickú reakciu sprostredkovanú cytokínmi, ktorá stimuluje vrodené aj adaptívne formy imunity zahŕňajúce dráhy adrenergnej stimulácie [30]. Guan et al zaznamenali horúčku u 42,8 % v čase prijatia a u 88,7 % pacientov s COVID-19 v čase hospitalizácie [31]. To naznačuje, že hoci horúčka je najbežnejším príznakom u pacientov s COVID-19, absencia horúčky v čase počiatočného skriningu nevyklučuje COVID-19. Chen et al hlásili stredné trvanie horúčky u pacientov s COVID-19 – 10 dní (95% CI 8–11 dní). Ústup horúčky sa zhodoval s negativitou vzorky z horných dýchacích ciest vyšetrenou pomocou polymerázovej reťazovej reakcie – 11 dní (95% CI 10–12 dní), rádiologickým a klinickým zotavením. U tých, ktorí absolvovali intenzívnu starostlivosť na JIS bolo pravdepodobnejšie, že horúčka bude trvať dlhšie vs. u pacientov s COVID-19, ktorí nevyžadovali starostlivosť na JIS (31 vs. 9 dní po objavení sa symptómov; $p < 0,0001$) [32]. Medián trvania horúčky u pacientov so SARS-CoV-1 bol porovnateľný s trvaním horúčky v štúdiu s COVID-19 ($11,4 \pm 6,8$ dní) [33], dvojfázový profil horúčky charakterizovaný recidívou horúčky v 2. týždni bol zaznamenaný iba pri pneumónii SARS-CoV-1, na rozdiel od COVID-19 [32,34]. Trvanie horúčky zaznamenané u blízkovýchodného respiračného syndrómu (Middle-East respiratory syndrome – MERS) a iných koronavírusov bolo kratšie, pri MERS bola stredná doba trvania 8 dní (rozpätie 0–54 dní) [35,36].

Je známe, že netopiere majú veľkú nálož koronavírusov a aj pôvod COVID-19 je pravdepodobný v tejto skupine cicavcov [37]. Počas letu netopiere zvyšujú 15–16-násobne rýchlosť metabolizmu, čo sprevádza vysoké zvýšenie telesnej teploty. Denné vysoké teploty v prostredí metabolických procesov dosiahnutých počas letu aktivujú imunitu a sú pravdepodobným mechanizmom, prostredníctvom ktorého môžu netopiere prenášať patogénne vírusy [38]. Účinok horúčky alebo teploty okolia bol dote-

raz študovaný aj na iných vírusoch. Na experimentálnych cicavčích modeloch sa ukázalo, že vyššia teplota okolia zvyšuje odolnosť proti vírusu herpes simplex [39], poliovírusu [40], vírusu coxsackie B [41], vírusu besnoty [42] a vírusu chrípky [43]. Závěry populačnej štúdie odhalili, že použitie antipyretických liekov na potlačenie horúčky zvyšuje počet prípadov úmrtí na chrípku [44]. V randomizovanej kontrolovanej štúdiu na 56 dobrovoľníkoch infikovaných rinovírusom bolo užívanie aspirínu a acetaminofénu spojené so zvýšením nazálnych symptómov a znížením odpovede neutralizujúcich protilátok [45]. V ďalšom randomizovanom klinickom skúšaní na 72 deťoch bolo užívanie acetaminofénu spojené s dlhším trvaním krúst pri infekcii ovčimi kiahňami [46]. Úloha horúčky pri COVID-19 sa vo veľkých štúdiách zatiaľ nezistovala. V prehľade literatúry iba dve štúdie súviseli s teplotou okolia alebo horúčkou a výsledkami pacientov s COVID-19. V neregistrovanej observačnej štúdiu korelovala vysoká teplota okolia so zníženou úmrtnosťou u pacientov s COVID-19 v provinciách Wuhan a Hubei (Čína), v štúdiu však neboli k dispozícii žiadne údaje o teplote pacientov, čo obmedzuje vyvodenie akýchkoľvek záverov [47]. Pravidelná vysoká horúčka v COVID-19 sa považuje za indikátor závažnej infekcie. V štúdiu s 201 pacientmi vo Wu-chane bola vysoká horúčka (> 39 °C) spojená s vyššou pravdepodobnosťou syndrómu akútnej respiračnej tiesne (pomer rizík (hazard ratio – 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 COVID-19 horúčkou. Štúdia nebola zameraná na identifikáciu dopadu horúčky alebo antipyretík u pacientov s COVID-19, poskytuje však pohľad na možný dopad horúčky na prognózu COVID-19 [48].

Horúčka a rakovina

Je všeobecne známe, že onkologické ochorenie, diagnostikované alebo nedialgnotikované, môže spôsobovať horúčky. Febrilita spôsobená malignitou predstavuje v niektorých sériách až 25 %

prípadov febrilit neznámeho pôvodu. Napríklad lymfómy sú najbežnejšou onkologickou etiológiou horúčky 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. faktor nekrózy nádoru a interleukín-1), nekrózu nádorového tkaniva alebo upchatie vývodov vedúce k proximálnej infekcii (cholangiokarcinóm spôsobujúci obštrukciu žlčových ciest a následnú hnisavú cholangitídu) [49]. 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 trombózou (Trousseauov syndróm) [50]. Existujú špecifické druhy onkologických ochorení, ktoré vyvolávajú horúčku. Neoplastická horúčka je klasicky spojená s Hodgkinovým lymfómom, ale môže sa vyskytnúť aj na pozadí non-Hodgkinovho lymfómu, leukémie a mnohých solídnych nádorov. Solídne nádory, ktoré vedú k nádorovej horúčke, zahŕňajú napr. karcinóm z obličkových buniek (tvorbou interleukínu-6), hepatocelulárny karcinóm, karcinóm pankreasu, bronchogénny karcinóm a nádory mozgu. Unikátnym benígnym nádorom, ktorý sa môže prejaviť horúčkou, je predsieňový myxóm, nádor známy pre uvoľňovanie cytokínov, ktoré spôsobujú klinické príznaky. Preto sa odporúča vylúčiť onkologické ochorenie každého typu u pacienta s dlhotrvajúcou horúčkou bez známok infekčného ochorenia. U väčšiny pacientov sa neobjaví žiadna zvláštna horúčka, ktorá je patognomická pre onkologické ochorenie. Výrazné nočné potenie je tiež často prejavom malignity a ak je pretrvávajúce, malo by viesť ku supponovaniu neoplastického ochorenia. Náhla horúčka so stuhnutím a zimnicou sa týka bakterémie, spôsobenej zástavou odtoku telesných tekutín alebo febrilnej neutropénie. Horúčka bez súčasného zvýšenia pulzu (disociácia teploty a pulzu alebo

Fagetov príznak) môže znamenať horúčku pri užívaní betablokátorov alebo pri infekcii intracelulárnymi organizmami. Popoludňajšia horúčka môže byť spojená s intraabdominálnym abscesom. Horúčka typu Pel-Epstein je prototyp horúčky spojenej s Hodgkinovým lymfómom a pozostáva z niekoľkodňovej horúčky s afebrilnými epizódami podobného trvania, zvyčajne 7–14 dní [51]. Nie každá horúčka u pacienta s rakovinou (alebo s iným ochorením) je spôsobená základným ochorením alebo infekčným procesom. Chemoterapeutiká a biologické lieky, ktoré sa môžu podieľať na spôsobení horúčky, zahŕňajú azatioprín, hydroxyureu, interleukín-2, rituximab, interferón a ďalšie. Horúčka sa pripisuje mnohým chemoterapeutickým liekom ako neobvyklý alebo zriedkavý vedľajší nežiaduci efekt. Neutropenická horúčka je pomerne častou komplikáciou pacientov liečených myelosupresívnymi preparátmi. Pacient s onkologickým ochorením môže byť tiež vystavený nozokomiálnym baktériám, ktoré môžu spôsobiť infekciu a horúčku. Transfúzia krvných produktov môže vyvolať horúčku prostredníctvom imunitných mechanizmov, antigénov alebo dokonca bakteriálnej kontaminácie (najmä pri transfúziách krvných doštičiek). Pozoruhodnou situáciou u onkologického pacienta je trombotická mikroangiopatia, ktorá môže komplikovať podávanie mitomycínu-C alebo gemcitabínu [52].

COVID-19 a rakovina

COVID19 and Cancer Consortium (CCC19) realizovalo kohortovú štúdiu „Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer“ generovanú pandémiou SARS-CoV-2. Prostredníctvom sociálnych médií a iných komunikačných sietí sa zmobilizovalo > 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. Údaje o skupine podobnej veľkosti z Číny u neselektovanej populácie pacientov uvádzali mortalitu 1,4 % (oproti súboru CCC19, kde bola 13 %) [53]. Dve publikácie z jednotlivých inštitúcií z regiónu New York City referujú konkrétne o výsledkoch u pacientov s rakovinou [54]. Analýza súboru 334 pacientov s rakovinou z Mount Sinai Health System uvádza 11% mieru úmrtia a 11% mieru potreby intubácie [55]. Sériu 218 pacientov s rakovinou zo siete Montefiore Health mala úmrtnosť 28 %. Podľa autorov štúdie sa zdá, že určité podskupiny pacientov s onkologickým ochorením majú zvýšené riziko nepriaznivého priebehu ochorenia. Okrem známych rizikových faktorov veku a pohlavia vo všeobecnej populácii COVID-19 sa ukazuje, že výkonnostný stav podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 a aktívne onkologické ochorenie súvisia so zvýšeným rizikom horších výsledkov z COVID-19 u pacientov s rakovinou [56–58]. 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 [59,60]. Výstupy zo štúdie zdôrazňujú aditívny negatívny účinok COVID-19 v tejto rizikovej populácii. Z analýzy štúdie vyplýva, že aktívna rakovina môže byť rizikovým faktorom spojeným s horšími výsledkami COVID-19, najmä u pacientov s progredujúcim ochorením. V kohorte CCC19 zomierali pacienti s progredujúcim onkologickým ochorením numericky vyššou mierou bez prijatia na JIS ako tí, ktorí boli prijatí na JIS a u pacientov v remisii bol pozorovaný opačný priebeh. Podobne ako u pacientov so stredne zhoršeným alebo zlým výkonnostným stavom ECOG je potrebná intenzívna komunikácia s pacientom a jeho najbližšími o rizikách a výhodách pokračovania v agresívnej protinádorovej liečbe. Naopak, absencia spojenia medzi 30-dennou úmrtnosťou na všetky

príčiny a nedávnym chirurgickým zákrokom, nedávnou necytotoxickou liečbou alebo nedávnou štandardnou cytotoxickou systémovou liečbou naznačuje, že chirurgická terapia, adjuvantná chemoterapia a udržiavacia chemoterapia môžu počas liečby SARS-CoV-2 pokračovať, ale s mimoriadnou opatrnosťou, aj keď toto zistenie by sa nemalo interpretovať ako odporúčanie, konštatujú autori kohortovej štúdie. Bývalé fajčenie bolo tiež spojené so zvýšenou úmrtnosťou v základnej analýze, z dôvodu malého počtu udalostí v študijnej populácii však nemožno vyvodit' nijaké závery o súčasnom fajčení. Ľudské a zvieracie modely naznačujú, že alveolárne epitelálne bunky v pľúcach fajčiarov môžu mať zvýšenú expresiu angiotenzín konvertujúceho enzýmu 2 (angiotensin-converting enzyme 2 – ACE2), čo by mohlo zvyšovať vylučovanie hlienu [61]. Aj keď potenciálna systémová dysregulácia ACE2 ešte nie je úplne objasnená, down-regulácia spôsobená vírusovou väzbou SARS-CoV-2 na tento receptor by mohla viesť k zvýšeniu angiotenzínu II, čo môže spôsobiť akútne poškodenie pľúc a ďalšie systémové účinky [62]. SARS-CoV-2 je podobný iným koronavírusom vrátane vírusu ťažkého akútneho respiračného syndrómu (severe acute respiratory syndrome) – SARS-CoV, ktorý viedol k prepuknutiu SARS v roku 2003 [63]. Zdá sa, že vstup oboch týchto vírusov do buniek závisí od väzby proteínov na receptory ACE2 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) [64]. Expresia TMPRSS2 je regulovaná androgénnym receptorom v prostate [65,66]. Existuje teda hypotéza, že androgény tiež regulujú expresiu TMPRSS2 v pľúcnom tkanive, čo potenciálne môže vysvetľovať zvýšenú úmrtnosť u mužov [67]. Záverom autori konštatujú, že štúdia pacientov s rakovinou a COVID-19 zdôrazňuje urgentnú potrebu ďalších údajov na lepšie pochopenie účinku SARS-CoV-2 na liečebné výsledky pacientov s rakovinou a upozorňuje na potrebu dlhodobšieho sledovania väčších súborov pacientov.

Odkaz našim kolegom

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 proti pacientom s inými malignitami. Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu kategorizuje pacientov ako rizikových nasledovne: 1. pacienti dostávajúci protinádorovú liečbu alebo ak im bola podaná v posledných 3 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 poškodzujú 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. pacienti na dlhodobej imunosupresívnej liečbe [68].

Marina Garassino, šéfkárka Medical Thoracic Oncology Unit, Istituto Nazionale dei Tumori v Milane, v rozhovore pre Medscape odporúča na základe talianskych skúseností z klinickej praxe americkým onkológom (a nielen americkým klinickým onkológom – pozn. autorov) nasledovné: „Ak nie ste pripravení hospitalizovať 15 % prípadov na JIS, môžete mať veľké problémy. Existuje niekoľko rôznych typov priebehu COVID-19. Väčšina prípadov je bez príznakov. Potom sú pacienti s miernymi príznakmi podobnými chrípke – nízka horúčka, kašeľ, rinitída, konjunktivitída. A potom je ďalšia kategória asi 15 % prípadov, ktoré si vyžadujú intenzívnu starostlivosť. Tu, v prípade nedostatku intenzivistických lôžok, niekedy musíte čeliť rozhodnutiu, ktorí pacienti môžu ísť na jednotku intenzívnej starostlivosti a ktorí nie. Najčastejšie je intenzívna starostlivosť potrebná u pacientov, ktorí majú ťažkú pneumonitídu. Medzi ďalšie symptómy patrí hnačka, vysoké horúčky, konjunktivitída a v niektorých prípadoch sa vyskytuje aj ageúzia, dysgeúzia alebo anosmia. Môže byť

prítomný aj zápal stredného ucha. Pacienti môžu mať paralelne aj viac príznakov. Títo pacienti môžu začať s miernymi príznakmi, ale už v krátkom čase môžu potrebovať intenzívnu starostlivosť. Nevyhnutný je teda dostatok lôžok pre intenzívnu starostlivosť. Pri protinádorovej terapii je potrebné zohľadniť riziko infekcie COVID-19 v rovnováhe od očakávaných prínosov a rizík liečby, ktorá môže mať diskutabilný alebo len okrajový prínos (za štandardných podmienok je bežne poskytovaná). Najmä u starších pacientov môže byť potenciálne poškodenie protinádorovou terapiou spôsobujúce imunosupresiu väčšie ako jej predpokladaný prínos. Z prvých údajov v Taliansku vieme, že 20 % pacientov, ktorí zomreli, boli pacienti s onkologickým ochorením“ [69]. Naproti tomu Brar et al na základe analýzy 585 pacientov z oblasti New Yorku (z toho 117 s onkologickým ochorením) však konštatujú, že pacienti s COVID-19 a rakovinou majú podobné výsledky v porovnaní so zhodnými pacientmi bez onkologického ochorenia. Podľa autorov zistenie naznačuje, že samotná diagnóza aktívnej rakoviny a nedávna protinádorová liečba nepredpovedajú horšie výsledky COVID-19 a preto je potrebné starostlivo zvážiť niektoré odporúčania na obmedzenie liečby zameranej na rakovinu [70].

Odporúčanie našim pacientom

Tento rok má vakcinácia proti chrípke ešte väčší význam ako kedykoľvek pred tým a to kvôli prebiehajúcej pandémie COVID-19. Očkovanie je obzvlášť dôležité pre ľudí s onkologickým ochorením, pretože títo môžu byť vystavení vyššiemu riziku závažnejších foriem chrípky a COVID-19 preto by jednoznačne očkovanie našich pacientov mali odporúčať našim pacientom.

Do doby, kým nebudú vakcíny proti COVID-19 široko dostupné, najefektívnejším spôsobom, ako sa zabrániť infikovaniu je vyhnúť sa expozícií vírusu, ktorý ho spôsobuje. A to čo najviac obmedziť interakcie s inými ľuďmi. Najmä našim onkologickým pacientom by sme mali odporúčať nasledujúce kroky, ktoré majú pomôcť populácii s vysokým rizikom rozvoja ťažšej formy COVID-19 zostať zdraví:

Nedotýkajte sa očí, nosa a úst. Umývajte si často ruky mydlom a vodou najmenej 20 sekúnd, najmä po odchode na toaletu a z nej; pred jedlom, po smrkanií, kašľaní alebo kýchaní a pred a po kontakte s ostatnými. Zostaňte čo najviac doma. Čistite a dezinfikujte často dotknuté povrchy vrátane kľučiek dverí, spínačov svetiel, klávesníc, pracovných dosiek, telefónov, kľučiek, batérií, umývadiel a toaliet. Ak musíte osobne komunikovať, zostaňte najmenej 2 m od ostatných ľudí. Vyhybajte sa preplneným miestam. Noste masku, pri jej skladaní dávajte pozor, aby ste sa nedotkli očí, nosa alebo úst a umyte si ruky čo najskôr po dotyku masky alebo po jej odstránení.

Literatúra

- Huang KJ, Su LJ, Theron M et al. An interferon- γ -related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol* 2005; 75(2): 185–194. doi: 10.1002/jmv.20255
- Wang Z, Yang B, Li Q et al. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019, Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 769–777. doi: 10.1093/cid/ciaa272.
- Deng Y, Liu W, Fang YY et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019, Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J* 2020; 133(11): 1261–1267. doi: 10.1097/CM9.0000000000000824.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340(6): 448–454. doi: 10.1056/NEJM199902113400607.
- 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. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111(12): 1805–1812. doi: 10.1172/JCI18921.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. *JAMA* 2020; 323(13): 1239. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- 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. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2233.
- 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. doi: 10.1097/CCM.0000000000004457.
- 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. doi: 10.1111/jth.14768.
- 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. doi: 10.1111/jth.14859.
- Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers. *Int J Infect Dis* 2020; 95: 304–307. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.061.
- 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. doi: 10.1186/s12941-020-00362-2.
14. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999; 17(6): 1019–1025. doi: 10.1016/s0736-4679(99)00135-3.
 15. Bolayirli M, Turna H, Orhanoglu T et al. C-reactive protein as an acute phase protein in cancer patients. *Med Oncol* 2007; 24(3): 338–344. doi: 10.1007/s12032-007-0012-1.
 16. Allin KH, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011; 48(4): 155–170. doi: 10.3109/10408363.2011.599831.
 17. Yitang S, Jingqi Z, Kaixiong Y. White blood cells and severe COVID-19: a Mendelian randomization study. *J Pers Med* 2021; 11(3): 195. doi: 10.3390/jpm11030195.
 18. Shoenfeld Y, Tal A, Berliner S et al. Leukocytosis in non-hemoduced malignancies—a possible tumor-associated marker. *J Cancer Res Clin Oncol* 1986; 111(1): 54–58. doi: 10.1007/BF00402777.
 19. Fraissé 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. doi: 10.1186/s13054-020-03025-y.
 20. Kreuziger LB, Lee AY, Garcia D et al. COVID-19 and coagulopathy: frequently asked questions. [online]. Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>.
 21. Iba T, Nisio MD, Levy JH et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open* 2017; 7: e017046. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017046.
 22. Thachil J, Tang N, Gando S et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18(5): 1023–1026. doi: 10.1111/jth.14810.
 23. Boccardi V, Ruggiero C, Mecocci P. COVID-19: a geriatric emergency. *Geriatrics (Basel)* 2020; 5(2): 24. doi: 10.1111/jth.14810.
 24. 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; 23(11): 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
 25. International Society on Thrombosis and Haemostasis Guidelines. [online]. Available from: <https://www.isth.org/page/GuidanceDocuments>.
 26. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost* 2013; 11(2): 223–233. doi: 10.1111/jth.12075.
 27. Preston T, Slater C, McMillan DC et al. Fibrinogen synthesis is elevated in fasting cancer patients with an acute phase response. *J Nutr* 1998; 128(8): 1355–1360. doi: 10.1093/jn/128.8.1355.
 28. Sporn JR, Rickles FR. Coagulation abnormalities in cancer patients: clinical relevance. *Chest* 1994; 105(6): 1639. doi: 10.1378/chest.105.6.1639.
 29. Ryan M, Levy MM. Clinical review: fever in intensive care unit patients. *Crit Care* 2003; 7(3): 221. doi: 10.1186/cc1879.
 30. Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(6): 335–349. doi: 10.1038/nri3843.
 31. 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. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
 32. Chen J, Qi T, Liu L et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect* 2020; 80(5): e1–e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.004.
 33. Zhong N, Zheng B, Li Y et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 2003; 362(9393): 1353–1358. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14630-2.
 34. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003; 361(9371): 1767–1772. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13412-5.
 35. Choi WS, Kang C-I, Kim Y et al. Korean society of infectious D. Clinical presentation and outcomes of middle east respiratory syndrome in the Republic of Korea. *Infect Chemother* 2016; 48(2): 118–126. doi: 10.3947/ic.2016.48.2.118.
 36. Lau SKP, Woo PC, Yip CC et al. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. *J Clin Microbiol* 2006; 44(6): 2063–2071. doi: 10.1128/JCM.02614-05.
 37. Lai CC, Shih TP, Ko WC et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55(3): 105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
 38. O'Shea TJ, Cryan PM, Cunningham AA et al. Bat flight and zoonotic viruses. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(5): 741–745. doi: 10.3201/eid2005.130539.
 39. Schmidt J, Rasmussen JA. The influence of environmental temperature on the course of experimental herpes simplex infection. *J Infect Dis* 1960; 107: 356–360. doi: 10.1093/infdis/107.3.356.
 40. Lwoff A. Factors influencing the evolution of viral diseases at the cellular level and in the organism. *Bacteriol Rev* 1959; 23(3): 109–124.
 41. Walker DL, Boring WD. Factors influencing host-virus interactions: III. Further studies on the alteration of coxsackie virus infection in adult mice by environmental temperature. *J Immunol* 1958; 80(1): 39–44.
 42. Bell J, Moore G. Effects of high ambient temperature on various stages of rabies virus infection in mice. *Infect Immun* 1974; 10(3): 510–515. doi: 10.1128/IAI.10.3.510-515.1974.
 43. Toms GL, Davies JA, Woodward CG et al. The relation of pyrexia and nasal inflammatory response to virus levels in nasal washings of ferrets infected with influenza viruses of differing virulence. *Br J Exp Pathol* 1977; 58(4): 444–458.
 44. Earn DJ, Andrews PW, Bolker BM. Population-level effects of suppressing fever. *Proc Biol Sci* 2014; 281(1778): 20132570. doi: 10.1098/rspb.2013.2570.
 45. Graham NM, Burrell CJ, Douglas RM et al. Adverse effects of aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding, and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J Infect Dis* 1990; 162(6): 1277–1282. doi: 10.1093/infdis/162.6.1277.
 46. Doran TF, Angelis CD, Baumgardner RA et al. Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? *J Pediatr* 1989; 114(6): 1045–1048. doi: 10.1016/s0022-3476(89)80461-5.
 47. Cai Y, Huang T, Liu X et al. The effects of "Fangcang, Huoshenshan, and Leishenshan" makeshift hospitals and temperature on the mortality of COVID-19. *Peer J* 2020; 8: e9578. doi: 10.7717/peerj.9578.
 48. Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180(7): 934. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
 49. Johnson M. Neoplastic fever. *Palliat Med* 1996; 10(3): 217–224. doi: 10.1177/026921639601000306.
 50. Ogawara D, Fukuda M, Ueno S et al. Drug fever after cancer chemotherapy is most commonly observed on posttreatment days 3 and 4. *Support Care Cancer* 2016; 24(2): 615–619. doi: 10.1007/s00520-015-2820-8.
 51. Schattner A, Keshet N. Pel–Ebstein cyclic fever: not just lymphoma. *Am J Med* 2010; 123(7): e3. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.12.030.
 52. Marinella MA. Fever in patients with cancer, infectious disease and antimicrobial agents. [online]. Available from: <http://www.antimicrobe.org/e13.asp>.
 53. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. [online]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>.
 54. Miyashita H, Mikami T, Chopra N et al. Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York City. *Ann Oncol* 2020; 31(8): 1088–1089. doi: 10.1016/jannonc.2020.04.006.
 55. Mehta V, Goel S, Kabarriti R et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York hospital system. *Cancer Discov* 2020; 10(7): 935–941. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0516.
 56. 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>.
 57. 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. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
 58. 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. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
 59. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 2013; 31(23): 2849–2853. doi: 10.1200/JCO.2012.48.1911.
 60. Macarulla T, Pazo-Cid R, Guillén-Ponce C et al. Phase I/II trial to evaluate the efficacy and safety of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in combination with gemcitabine in patients with pancreatic cancer and an ECOG performance status of 2. *J Clin Oncol* 2019; 37(3): 230–238. doi: 10.1200/JCO.18.00089.
 61. Smith JC, Sheltzer JM. Cigarette smoke triggers the expansion of a subpopulation of respiratory epithelial cells that express the SARS-CoV-2 receptor ACE2. [online]. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.28.013672v1>.
 62. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 382(17): 1653–1659. doi: 10.1056/NEJMs2005760.
 63. 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. doi: 10.1056/NEJMoa030781.
 64. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181(2): 271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
 65. Lin B, Ferguson C, White JT et al. Prostate-localized and androgen-regulated expression of the membrane-bound serine protease TMPRSS2. *Cancer Res* 1999; 59(17): 4180–4184.
 66. Afar DE, Vivanco I, Hubert RS et al. Catalytic cleavage of the androgen-regulated TMPRSS2 protease results in its secretion by prostate and prostate cancer epithelia. *Cancer Res* 2001; 61(4): 1686–1692.
 67. Stopsack KH, Mucci LA, Antonarakis ES, et al. TMPRSS2 and COVID-19: serendipity or opportunity for intervention? *Cancer Discov* 2020 [in press]. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0451.
 68. COVID-19 and cancer. [online]. Available from: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer>.
 69. West HJ. Italian oncologist offers cautionary advice on COVID-19 for US Centers: I can tell you that it's really frightening. [online]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/927213>.
 70. Bar G, Pinheiro LC, Schuster M et al. COVID-19 severity and outcomes in patients with cancer: a matched cohort study. *J Clin Oncol* 2020; 38(33): 3914–3924. doi: 10.1200/JCO.20.01580.