

U

LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Risco de COVID-19 em doentes oncológicos

Adriana Rodrigues Carreira

Orientado por:

Professora Doutora Marília Cravo

JUNHO' 2021

Resumo

A COVID-19 é a doença provocada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, identificado pela primeira vez no final de 2019, na cidade chinesa de Wuhan. Esta doença, que pode causar insuficiência respiratória grave e morte, foi designada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como “pandemia” em março de 2020, tendo no início de maio de 2021 ultrapassado os 150 milhões de casos confirmados e mais de 3 milhões de mortes a nível mundial. Este aumento dos números realça a importância de se estudar o impacto desta doença nos doentes oncológicos.

Os indivíduos com cancro estão mais suscetíveis a infeções devido ao seu estado de imunossupressão sistémico causada pela neoplasia em si e pelos tratamentos, como quimioterapia, radioterapia, terapêuticas dirigidas e cirurgia. Assim, pode-se pensar que estes doentes talvez apresentem um maior risco de COVID-19 e um pior prognóstico.

Esta revisão tem como objetivo analisar o risco de COVID-19 em indivíduos com doença oncológica ativa versus doença oncológica passada e correlacionar com o estado de imunossupressão induzido pela doença maligna em si e pelas diferentes terapêuticas disponíveis, fornecendo assim uma base abrangente para compreender o conhecimento atual.

A metodologia desta revisão consiste numa pesquisa seletiva de literatura em bases de dados bibliográficas complementada por uma consulta de informação em sites como o WHO, ESMO e ASCO.

A informação disponível é variável, no entanto a maioria dos dados sugere uma maior incidência de COVID-19 em doentes oncológicos e uma maior probabilidade de desenvolver doença grave e morte por COVID-19 entre pacientes adultos com neoplasia ativa.

Palavras-chave: COVID-19, SARS-CoV-2, doença oncológica, imunossupressão, tratamento antineoplásico.

Abstract

COVID-19 is the disease caused by the new SARS-CoV-2 coronavirus, first identified in late 2019, in the Chinese city of Wuhan. This disease, which can cause severe respiratory failure and death, was designated by the World Health Organization (WHO) as a “pandemic” in March 2020, having surpassed 150 million confirmed cases and more than 3 million deaths worldwide at the beginning of May 2021. This increase in numbers highlights the importance of studying the impact of this disease on cancer patients.

Individuals with cancer are more susceptible to infections because of their systemic immunosuppression status caused by the cancer itself and by treatments such as chemotherapy, radiotherapy, targeted therapies and surgery. Thus, it can be thought that these patients may have a higher risk of COVID-19 and a worse prognosis.

This review aims to analyse the risk of COVID-19 in individuals with active cancer versus past cancer disease and to correlate it with the immunosuppression state induced by the malignancy itself and by the different therapies available, providing a comprehensive basis for understanding current knowledge.

The methodology of this review consists of a selective literature search in bibliographic databases complemented by a search for information on sites such as WHO, ESMO and ASCO.

The information available is variable, however most data suggest a higher incidence of COVID-19 in cancer patients and a higher probability of developing severe disease and death from COVID-19 among adult patients with active cancer.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, cancer disease, immunosuppression, anticancer treatment.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Índice

Introdução	5
Virologia.....	7
Risco de COVID-19 em doentes oncológicos.....	10
Mortalidade.....	12
Doença grave e complicações	13
Mortalidade e doença grave	14
Não associação de doença oncológica a risco aumentado de COVID-19.....	16
Fatores de risco associados a doença grave e mortalidade por COVID-19 em doentes oncológicos.....	18
Risco de hospitalização.....	20
Risco de ventilação mecânica.....	21
Risco de admissão em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI).....	22
Tipo de neoplasia.....	23
Neoplasia do Pulmão	23
Neoplasias Hematológicas	25
Gravidade e Complicações.....	25
Mortalidade	27
Sobreviventes de cancro	28
Terapêutica antineoplásica	32
Quimioterapia	33
Imunoterapia.....	36
Cirurgia	37
Radioterapia.....	38
Terapia Dirigida	38
Terapia Imunossupressora.....	39
Conclusão.....	40
Bibliografia.....	43

Introdução

COVID-19 é o nome atribuído pela Organização Mundial da Saúde¹ (OMS) em fevereiro de 2020 à doença provocada pelo novo coronavírus SARS-COV-2 (síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2), que pode causar infecção respiratória grave, mas também outras manifestações multiorgânicas. Este vírus foi identificado pela primeira vez em humanos, no final de 2019, na cidade chinesa de Wuhan, província de Hubei, na China, mas rapidamente se espalhou por todo o mundo

Em março de 2020, a OMS declarou o surto de COVID-19 como uma pandemia, a fim de enfatizar a gravidade da situação e motivar todos os países a agir na detecção da infecção e prevenção da propagação da mesma.

A COVID-19 causou uma pandemia sem precedentes, registrando mais de 150 milhões de casos confirmados e mais de 3 milhões de mortes no início de maio de 2021.

2

A rápida expansão da COVID-19 impactou todas as áreas da vida diária, incluindo os cuidados médicos. A principal intervenção para retardar a propagação da doença tem sido o distanciamento físico, higiene das mãos e etiqueta respiratória.

O curso da doença é fenotipicamente diverso. Os indivíduos podem ser assintomáticos, apresentar sintomas ligeiros como febre, tosse seca, dispneia, fadiga, mialgias, cefaleias, entre outros, ou na outra extremidade do espectro, desenvolver sintomas graves com desenvolvimento de insuficiência respiratória e falência multiorgânica.³

Sendo esta uma doença que está a afetar a população a nível mundial, torna-se essencial perceber quem apresenta um risco superior de ter um pior desfecho por COVID-19.

A nível mundial, há um número crescente de indivíduos com doença oncológica, representando esta, a segunda causa de morte a nível global. A 1 de janeiro de 2019 havia mais de 19 milhões de doentes oncológicos nos Estados Unidos da América e pensa-se que em 2030 haverá mais de 22 milhões.⁴

Dada a prevalência de cancro em todo o mundo e a alta transmissibilidade de COVID-19, há a necessidade de compreender os efeitos desta nova infecção e os seus resultados, potencialmente graves, em doentes oncológicos.

Assume-se que os doentes oncológicos possam apresentar imunossupressão devido à neoplasia em si e aos efeitos da terapia antineoplásica. Adicionalmente, pensa-se que estes doentes possam também apresentar uma resposta imune alterada à infeção secundária à toma de fármacos imunomoduladores.

Estes doentes apresentam geralmente um elevado contacto com instituições de saúde, através de visitas para realizar terapêutica, monitorização da resposta à mesma e evolução da doença e para cuidados de suporte, o que aumenta a exposição a este vírus e a probabilidade de contágios.

Assim, põe-se a hipótese que os doentes oncológicos possam ser particularmente vulneráveis à COVID-19 devido à imunossupressão da doença subjacente e às sequelas do tratamento.

Este trabalho tem como objetivo avaliar o risco de morte e gravidade por COVID-19 em doentes oncológicos e se este risco é influenciado pelo tipo e estado da neoplasia (ativa versus doente sobrevivente), bem como pelos diversos tratamentos antineoplásicos disponíveis.

Virologia

Os coronavírus pertencem à família Coronaviridae da ordem Nidovirales. Estes vírus apresentam “spikes”, semelhantes a coroas, na superfície externa do vírus, daí o nome “corona”. Os coronavírus têm um tamanho bastante pequeno (65-125 nm de diâmetro) e contêm um RNA de cadeia simples. Os subgrupos da família dos coronavírus são alfa, beta, gama e delta coronavírus.^{5 6}

Rapidamente se descobriu que a epidemia de COVID-19 é causada por um coronavírus que posteriormente foi denominado de “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2” (SARS-CoV-2)⁷.

O sequenciamento do genoma e a análise filogénica mostraram que este novo coronavírus é um betacoronavírus, do mesmo subgénero que o vírus Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) e do vírus Middle East Respiratory Syndrome (MERS), parecendo relacionar-se de forma mais distante com este último.^{5 8}

Uma vez que a sequência de RNA mais próxima à do SARS-CoV-2 é a destes dois coronavírus de morcego, parece provável que a fonte primária do vírus seja os morcegos, desconhecendo-se ainda se a transmissão é direta ou através de outro mecanismo, nomeadamente um hospedeiro intermediário.⁹

O SARS-CoV-2 é o sétimo coronavírus conhecido a infetar humanos, juntamente o HCoV-229E e o HCoV-NL63 (alfa coronavírus) e os HCoV-HKU1, HCoV-OC43, MERS-CoV e SARS-CoV (beta coronavírus). Enquanto os HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 e HCoV-OC43 causam apenas sintomas ligeiros de coriza, o SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2, são capazes de causar insuficiência respiratória aguda e morte.⁵

O SARS-CoV-2 usa o mesmo recetor para entrada celular que o SARS-CoV, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) (ver figura 1).¹⁰

O SARS-CoV-2 inicia o seu ciclo de vida nas células hospedeiras quando a proteína S se liga ao recetor ECA2 o que leva a uma alteração da conformação na proteína S, facilitando a fusão do envelope viral com a membrana celular por meio da via endossómica (ver figura 2). O SARS-CoV-2 liberta então o seu RNA na célula hospedeira que é traduzido em poliproteínas pela replicase viral pp1a e 1ab, que são então clivadas em pequenos produtos por proteinases virais. A polimerase produz uma série de mRNAs subgenómicos por transcrição descontínua sendo finalmente traduzida em proteínas

virais relevantes. As proteínas virais e o RNA do genoma são agregados em víriões no retículo endoplasmático (ER) e no Golgi e depois transportados por vesículas e libertados para o exterior da célula.⁵

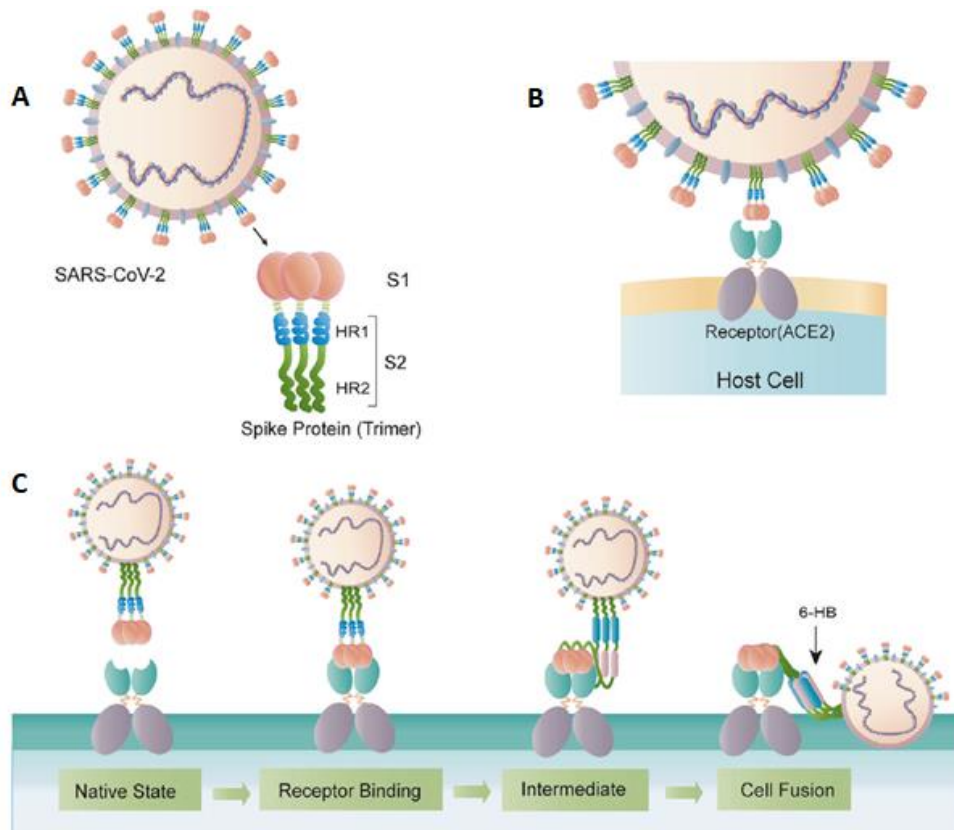


Figura nº 1 - A - Estrutura esquemática da proteína S. **B –** Ligação da proteína S ao recetor ECA2. **C -** Processo de ligação e fusão vírus-célula mediado pela proteína S. Adaptado de: Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19.¹¹

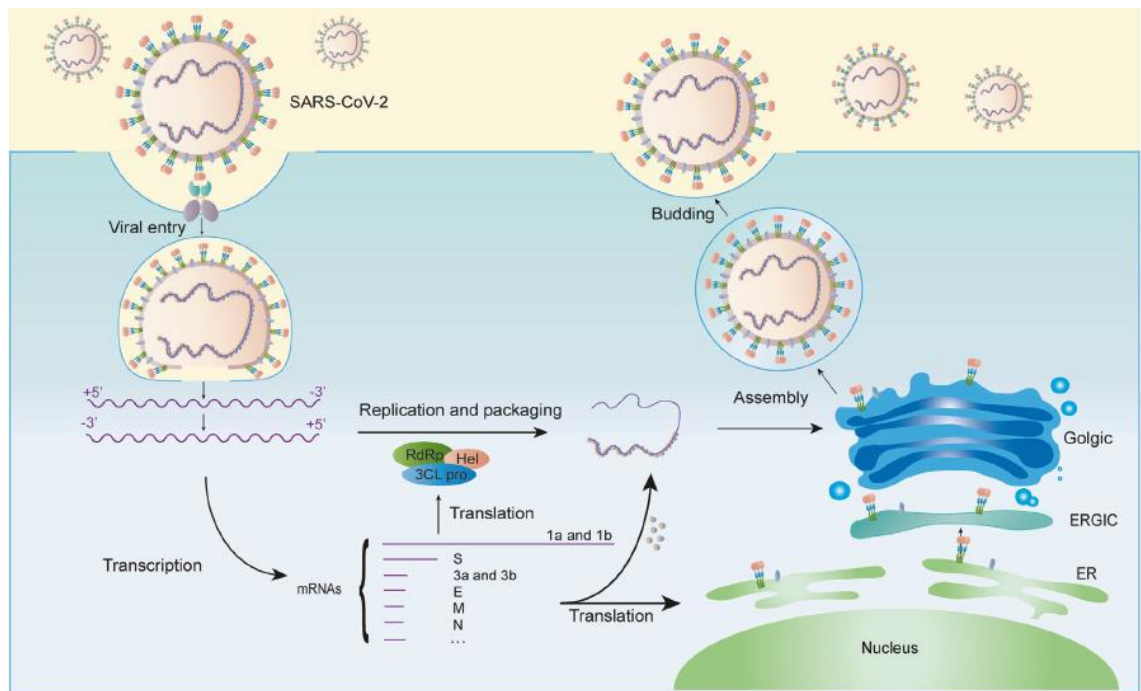


Figura nº 2 - O ciclo de vida do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras. Adaptado de: Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19.¹¹

Risco de COVID-19 em doentes oncológicos

A *European Society for Medical Oncology* (ESMO) afirma que até ao momento não há revisões sistemáticas que demonstrem uma incidência superior de infeções assintomáticas por SARS-CoV2 em doentes oncológicos. No entanto, indivíduos com doença oncológica ativa parecem ser mais vulneráveis à infeção por SARS-CoV-2. Dados limitados da China, Itália e dos EUA parecem confirmar um risco mais elevado de infeção neste grupo de doentes.¹²

Segundo a *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) a melhor evidência disponível à data sugere que os doentes oncológicos têm maior risco de doença severa e morte em comparação com os doentes não oncológicos.¹³ Por sua vez, os *United States Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) afirmam que ter doença oncológica ativa aumenta o risco de doença grave por COVID-19.¹⁴

Relatórios iniciais, originários da China, demonstraram que os doentes oncológicos pareciam ser mais suscetíveis a infeção por SARS-CoV-2 e ter um risco aumentado de desenvolver complicações severas.¹⁵⁻¹⁹

Num desses estudos, um grupo de 18 pacientes com COVID-19 tinha história de doença oncológica, entre uma coorte de 1590 doentes com COVID-19, o que corresponde a uma prevalência de 1% (intervalo de confiança (IC) de 95%, 0,61-1,65%), superior à prevalência de doença oncológica na população chinesa (0,29%).¹⁶

Num outro estudo chinês¹⁵, foi estimada a taxa de infeção por SARS-CoV-2 em doentes oncológicos numa instituição em Wuhan como sendo 0,79% (12 de 1524 pacientes; IC de 95%, 0,3% -1,2%), um valor superior à incidência cumulativa de todos os casos COVID-19 diagnosticados que foram notificados nesta cidade no mesmo período (0,37%; 41 152 de 11 081 000 casos). Assim, os doentes oncológicos no epicentro desta pandemia pareciam apresentar um risco superior de infeção por SARS-CoV-2 (OR, 2,31; IC de 95%, 1,89-3,02) em comparação com a comunidade.

Um estudo realizado na Itália²⁰ relatou que, num grupo de 355 pacientes que faleceram com COVID-19, 72 (20,3%) tinham doença oncológica ativa. Estes dados preliminares contribuíram para o estudo da correlação entre a COVID-19 e doença oncológica e aumentaram a consciencialização para a vulnerabilidade destes doentes.

Com o decorrer do tempo, foram publicados vários estudos, nomeadamente estudos coorte, que demonstraram resultados semelhantes, ou seja, uma maior taxa de doença grave e mortalidade em doentes oncológicos em comparação com doentes não oncológicos.^{21,22}

Contudo, a interpretação destes estudos deve ser cuidadosa pois muitos não foram controlados para fatores como a idade, sexo e comorbilidades, que se sabe atualmente contribuírem para um pior prognóstico da COVID-19.^{23,24} Para além disso, a heterogeneidade dos doentes oncológicos, número reduzido de doentes incluídos nos estudos e comparações limitadas com doentes sem cancro são fatores que devem ser tidos em conta aquando da análise dos resultados.²⁵

Num curto espaço de tempo foram criados vários projetos de *crowdsourcing* na área da oncologia com o intuito de avaliar, entre outros aspetos, o impacto da COVID-19 nos doentes oncológicos. Exemplos desses projetos são o COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19)²⁶, UK Coronavirus Cancer-Monitoring Project²⁷, Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration (TERAVOLT)²⁸, ASCO Survey on COVID-19 in Oncology Registry²⁹, entre outros. Em geral, estes estudos identificam a doença oncológica ativa / em progressão como fator de risco para doença grave e morte por COVID-19.

Devemos ter em atenção que a grande seleção de doentes oncológicos com COVID-19 sintomático em contexto hospitalar e a sub-representação de doentes assintomáticos e com manifestações leves podem originar um viés de seleção significativo e contribuir para uma maior probabilidade de doença grave e morte por COVID-19.

À medida que a comunidade científica navega pela evolução desta pandemia e procura respostas para as muitas questões clínicas urgentes que ela coloca, é imperativo que as decisões sejam baseadas em evidência de qualidade, estando as revisões sistemáticas com meta-análise no topo desta pirâmide de evidência.

Mortalidade

Foram realizadas diversas meta-análises de estudos de mortalidade em doentes oncológicos com COVID-19, que sugerem que estes indivíduos têm maior risco de morte em comparação com os doentes não oncológicos.^{23,24,30-33}

Estas metanálises tiveram diferentes critérios de inclusão. No entanto, os resultados foram consistentes e encontraram odds ratios estatisticamente significativos (variação de 1,66 a 3,16) para o aumento do risco de morte em doentes oncológicos com COVID-19 em relação a doentes não oncológicos, variação de 1,66 a 3,16.

Uma meta-análise³¹ envolvendo 26 estudos com um total de 181.323 pacientes, 23.736 destes com doença oncológica, avaliou o impacto da COVID-19 nos doentes oncológicos. Dez estudos, incluindo um total de 165.980 doentes, compararam a mortalidade entre os pacientes com e sem doença oncológica com COVID-19 e revelaram uma taxa combinada de mortalidade de 16,6% em doentes oncológicos e de 5,4% em doentes não oncológicos. (*odds ratio* (OR) 2,54, IC 95%: 1,47 - 4,42, I² = 92%, p = 0,00009) (ver figura 3).

Analisando a mortalidade com base na localização geográfica, na China os doentes oncológicos apresentaram uma maior mortalidade do que os doentes não oncológicos (OR 6,62, IC 95%: 2,68-16,34), sendo que esta tendência não foi observada nos Estados Unidos da América (OR 1,56, IC de 95%: 0,62-3,96) nem na Europa (OR 1,69, IC de 95%: 0,81-3,52). Assim, os autores concluíram com este estudo que os doentes oncológicos com COVID-19 têm uma maior probabilidade de morte, em comparação com os doentes não oncológicos (*odds ratio*, OR 2,54), no entanto este resultado foi em grande parte influenciado pela mortalidade dos doentes oncológicos verificada na China.

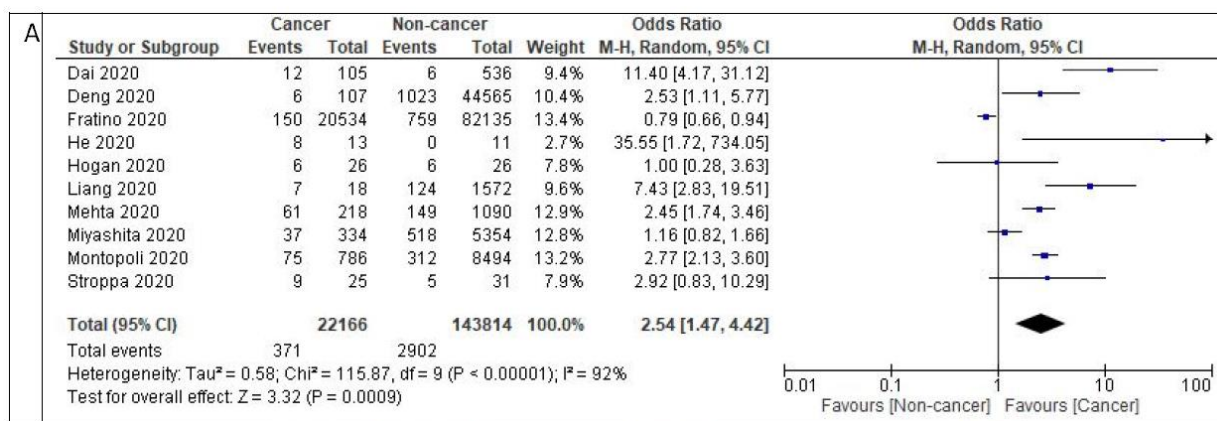


Figura nº 3 - Forest plot das taxas de mortalidade por todas as causas intra-hospitalar agrupadas entre doentes oncológicos e doentes não oncológicos. Adaptado de: Venkatesulu BP, Chandrasekar VT, Giridhar P, et al. A systematic review and meta-analysis of cancer patients affected by a novel coronavirus. *medRxiv*. Published online 2020:1-20. doi:10.1101/2020.05.27.20115303.³¹

Esta metanálise mostrou ainda que os doentes oncológicos afetados pelo COVID-19 são, em média, uma década mais velhos do que a população em geral e têm um número superior de comorbilidades.

Doença grave e complicações

Foram publicadas várias meta-análises que analisaram o risco de desenvolver doença grave e complicações por COVID-19 em doentes oncológicos em comparação com os não oncológicos que concluíram que os doentes oncológicos apresentam um risco superior.^{23,32-35}

Uma dessas metanálises³⁵ envolvendo 55 estudos independentes, avaliou o impacto da idade, sexo, comorbilidades e características clínicas na gravidade da COVID-19. Nesta meta-análise, a presença de doença oncológica aumentou significativamente a gravidade dos casos de COVID-19 (OR de 2.32, 95% CI, 1.63-3.32). (Ver figura 4).

3.1.7 Malignancy

Aggarwal S	2	8	1	8	0.2%	2.33 [0.17, 32.58]
Cai Q	2	58	2	240	0.2%	4.25 [0.59, 30.83]
Chen Q	2	43	1	102	0.2%	4.93 [0.43, 55.84]
Chen X	1	27	1	21	0.1%	0.77 [0.05, 13.07]
Colaneri M	4	17	2	27	0.3%	3.85 [0.62, 23.85]
Feng Y	7	124	5	352	0.5%	4.15 [1.29, 13.33]
Guan WJ	3	173	7	926	0.4%	2.32 [0.59, 9.05]
He R	4	69	1	135	0.2%	8.25 [0.90, 75.26]
Hong KS	1	13	3	85	0.2%	2.28 [0.22, 23.71]
Huang C	0	13	1	28	0.1%	0.68 [0.03, 17.80]
Huang R	0	23	2	179	0.1%	1.51 [0.07, 32.43]
Lei S	5	15	4	19	0.4%	1.88 [0.40, 8.74]
Li S	1	26	0	43	0.1%	5.12 [0.20, 130.38]
Li X	14	269	10	279	0.7%	1.48 [0.64, 3.38]
Liang W	7	131	11	1459	0.6%	7.43 [2.83, 19.51]
Liu J	0	13	2	27	0.1%	0.38 [0.02, 8.45]
Lodigiani C	2	61	23	327	0.4%	0.45 [0.10, 1.95]
Lv Z	0	239	2	115	0.1%	0.09 [0.00, 1.99]
Lyu P	0	39	1	12	0.1%	0.10 [0.00, 2.55]
Pan L	4	37	4	66	0.4%	1.88 [0.44, 8.00]
Pereira MR	3	27	0	63	0.1%	18.14 [0.90, 364.27]
Shi Y	2	49	3	438	0.3%	6.17 [1.01, 37.87]
Wan S	3	40	1	95	0.2%	7.62 [0.77, 75.63]
Wang D	4	36	6	102	0.4%	2.00 [0.53, 7.54]
Wu J	2	83	3	197	0.3%	1.60 [0.26, 9.74]
Xie J	1	34	0	22	0.1%	2.01 [0.08, 51.70]
Xiong F	1	30	1	101	0.1%	3.45 [0.21, 56.85]
Yang P	67	68	65	65	0.1%	0.34 [0.01, 8.59]
Yang Y	3	36	1	14	0.2%	1.18 [0.11, 12.42]
Yao Q	2	25	0	83	0.1%	17.77 [0.82, 382.97]
Zheng S	1	74	0	22	0.1%	0.92 [0.04, 23.34]
Zhou Y	0	43	1	323	0.1%	2.47 [0.10, 61.62]
Subtotal (95% CI)	1943		5975	7.5%		2.32 [1.63, 3.32]

Total events 148 164
Heterogeneity: Tau² = 0.09; Chi² = 34.10, df = 31 (P = 0.32); I² = 9%
Test for overall effect: Z = 4.64 (P < 0.00001)

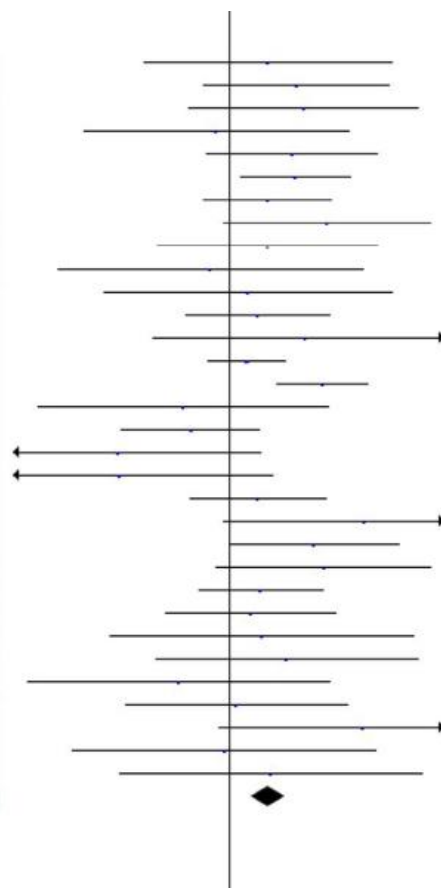


Figura nº 4 - Efeito da doença oncológica na gravidade da COVID-19. Adaptado de: Barek MA, Aziz MA, Islam MS. Impact of age, sex, comorbidities and clinical symptoms on the severity of COVID-19 cases: A meta-analysis with 55 studies and 10014 cases. *Heliyon*. 2020;6(12):1-24. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e05684.³⁵

Mortalidade e doença grave

Vários estudos avaliaram ao mesmo tempo o risco de morte e de doença grave e complicações em doentes oncológicos com COVID-19.

Uma meta-análise³⁰ que acumulou dados de 32 estudos internacionais, um total de 46.499 pacientes com COVID-19 (1776 com cancro) da Ásia, Europa e Estados Unidos avaliou a mortalidade e necessidade de internamento em UCI em doentes oncológicos e não oncológicos. Os autores observaram que o desfecho era pior nos doentes oncológicos, com aumento da mortalidade (8 estudos, 37.807 pacientes; OR 1,66, IC 95% 1,33-2,07) e da necessidade de internamento em UCI (26 estudos, 15.375 pacientes; OR 1,56, IC 95% 1,31-1,87). No entanto, ao analisar os doentes com mais de

65 anos, a mortalidade por todas as causas foi comparável entre aqueles com e sem doença oncológica.

Uma revisão sistemática e meta-análise³² que analisou 38 estudos, englobando 7.094 pacientes com COVID-19 mostrou que a prevalência combinada de doença oncológica entre os doentes com COVID-19 foi estimada em 2,3% e 1,4% após a correção para viés de publicação, sendo este valor 4 vezes superior à prevalência de doença oncológica (0,26 %) nas populações em geral na China.³⁶ Para além disto, os doentes oncológicos mostraram ser mais suscetíveis à infeção por SARS-CoV-2, apresentando um maior risco de doença grave e mortalidade, em comparação com pacientes sem doença oncológica. (Ver figuras 5 e 6).

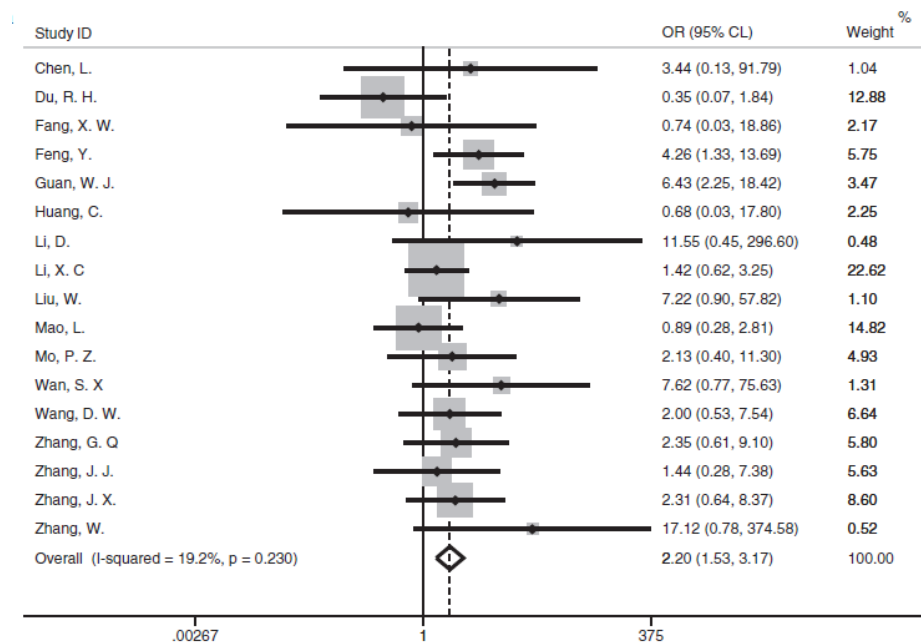


Figura nº 5 - Forest plot da metanálise da associação entre doença oncológica e COVID-19 grave. Adaptado de: Tian Y, Qiu X, Wang C, et al. Cancer associates with risk and severe events of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2021;148(2):363-374. doi:10.1002/ijc.33213.³²

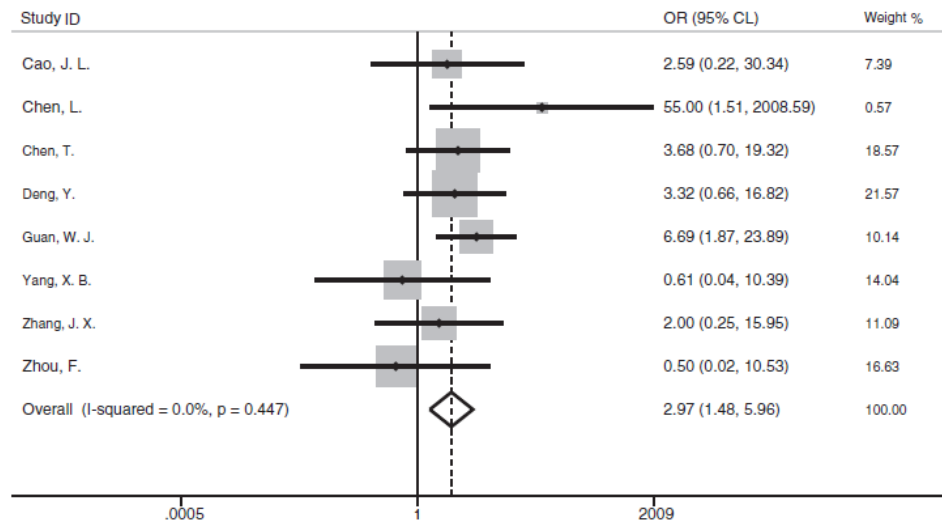


Figura nº 6 - Forest plot da metanálise da associação entre doença oncológica e mortalidade por COVID-19. Adaptado de: Tian Y, Qiu X, Wang C, et al. Cancer associates with risk and severe events of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2021;148(2):363-374. doi:10.1002/ijc.33213.³²

Não associação de doença oncológica a risco aumentado de COVID-19

Apesar de uma grande parte dos estudos indicar que os doentes oncológicos têm um risco acrescido de morte e doença grave por COVID-19, nem todos os dados são consistentes, existindo estudos que sugerem taxas comparáveis de morbilidade e mortalidade por COVID-19 entre pacientes com e sem neoplasia.^{27,37}

Numa análise²⁷ de 117 pacientes com COVID-19 e doença oncológica ativa, internados em dois hospitais de Nova York entre 3 de março e 15 de maio de 2020, cada um destes doentes foi combinado (por idade, sexo e número de comorbilidades) com 4 pacientes de controlo admitidos com COVID-19 e sem doença oncológica. Não houve diferença na morte ou no *outcome* composto (morte, intubação ou admissão na UCI) entre os indivíduos com e sem doença oncológica (ver figura 7).

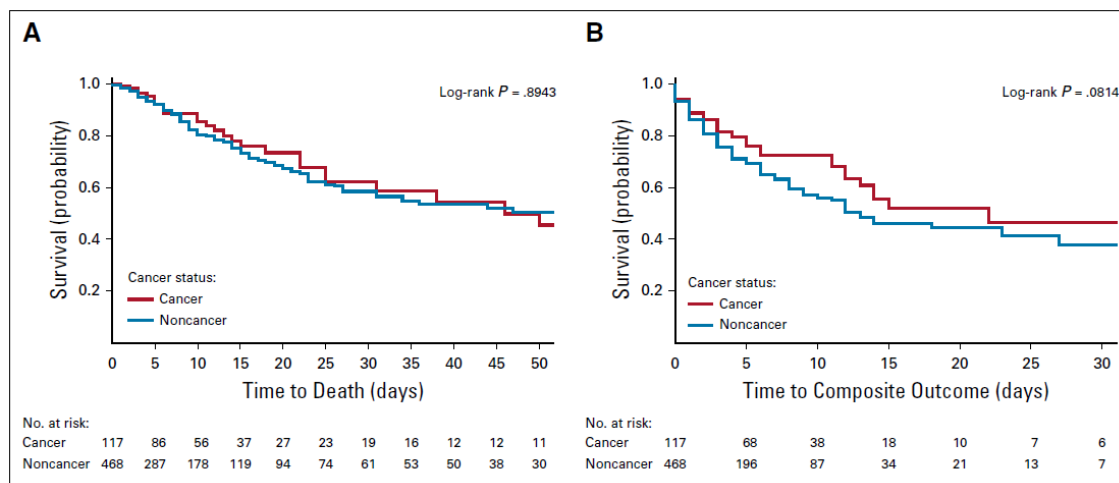


Figura nº 7 - (A) – Mortalidade em doentes oncológicos e não oncológicos. (B) – Outcome composto (morte, intubação ou admissão na UCI) em doentes oncológicos e não oncológicos. Adaptado de: Brar G, Pinheiro LC, Shusterman M, et al. COVID-19 severity and outcomes in patients with cancer: A matched cohort study. *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3914-3924. doi:10.1200/JCO.20.01580. ²⁷

Estes resultados podem refletir a adoção de medidas de proteção (como distanciamento social, lavagem das mãos, máscaras) e reconfiguração dos serviços de tratamento oncológico para maximizar a segurança do paciente, mas também o baixo número de doentes oncológicos com COVID-19 incluídos no estudo.

Esta discrepância entre resultados, uns sugerindo uma maior gravidade e mortalidade por COVID-19 em doentes oncológicos e outros sugerindo que estes doentes não têm risco acrescido pode ser, em parte, atribuída às características subjacentes das populações com cancro nesses estudos.

Fatores de risco associados a doença grave e mortalidade por COVID-19 em doentes oncológicos

Ao analisar os 232 doentes oncológicos de nove hospitais em Wuhan que desenvolveram COVID-29 grave e não grave, verificou-se que os doentes que desenvolveram doença grave tinham uma idade mais avançada e apresentavam um Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) mais alto. ³⁸

Um estudo de coorte realizado com base no banco de dados “COVID-19 e Cancer Consortium” (CCC19)²⁶ analisou 928 pacientes adultos dos EUA, Canadá e Espanha, com doença oncológica ativa ou prévia e infeção por SARS-CoV-2 entre 17 de março e 16 de abril de 2020. Na análise multivariada, parcialmente ajustada para a idade, sexo, tabagismo e obesidade, os fatores independentes associados a maior mortalidade em 30 dias incluíram idade avançada, sexo masculino, ex-fumador, duas ou mais comorbidades, ECOG de 2 ou superior (ver figura 8).

	Bivariable odds ratio	Multivariable partially adjusted odds ratio ^a		Bivariable odds ratio	Multivariable partially adjusted odds ratio ^a
Age, per 10 year [†]	1.88 (1.58-2.24)	1.84 (1.53-2.21)	Number of comorbidities		
Sex			0	1 (ref) [§]	1 (ref) [§]
Female	1 (ref)	1 (ref)	1	3.12 (0.87-11.19)	1.87 (0.51-6.85)
Male	1.94 (1.30-2.88)	1.63 (1.07-2.48)	2	9.52 (2.89-31.40)	4.50 (1.33-15.28)
Smoking status			3	11.54 (3.37-39.53)	5.04 (1.42-17.93)
Never smoked	1 (ref)	1 (ref)	≥4	8.77 (2.62-29.29)	3.55 (1.03-12.30)
Former smoker	2.35 (1.55-3.55)	1.60 (1.03-2.47)	Unknown	12.33 (2.71-56.01)	6.77 (1.42-32.33)
Current smoker	1.27 (0.47-3.39)	1.34 (0.49-3.67)	ECOG performance status		
Unknown	1.14 (0.46-2.79)	0.89 (0.34-2.27)	0 or 1	1 (ref)	1 (ref)
Obesity status			2	4.84 (2.75-8.52)	3.89 (2.11-7.18)
Not specified	1 (ref)	1 (ref)	3 or 4	7.33 (3.83-14.01)	5.66 (2.79-11.47)
Obese	0.84 (0.50-1.41)	0.99 (0.58-1.71)	Unknown	1.59 (0.93-2.73)	1.43 (0.81-2.50)

Figura nº 8 - Potenciais variáveis prognósticas associadas a mortalidade por qualquer causa em 30 dias em doentes oncológicos com COVID-19. Adaptado de: Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020;395(10241):1907-1918. doi:10.1016/S0140-6736(20)31187-9.²⁶

A partir dos registos do UK Coronavirus Cancer Monitoring Project (UKCCMP), foi realizado um estudo de coorte³⁹ onde os autores analisaram 800 doentes oncológicos com COVID-19 sintomático. 226 pacientes (28%) morreram e o risco de morte estava significativamente associado a idade avançada (OR 9.42 [IC 95% 6.56 - 10.02]; $p < 0.0001$), sexo masculino (1.67 [1.19 - 2.34]; $p = 0.003$), e a presença de outras comorbilidades, como hipertensão (1.95 [1.36 - 2.80]; $p < 0.001$) e doença cardiovascular (2.32 [1.47 - 3.64]).

Numa análise multivariada de base populacional realizada em Louisiana e controlada para idade, raça, sexo e comorbilidade, o risco de mortalidade em doentes oncológicos foi superior nos indivíduos com 65 anos ou mais (OR 5,96; $P < 0,001$), história de doença renal crónica (OR, 3,84) e obesidade (OR, 1,30).⁴⁰

Podemos assim concluir que nos doentes oncológicos com COVID-19, a gravidade da doença parece ser influenciada pela idade avançada e um valor de ECOG superior, enquanto a mortalidade aparenta ser superior em doentes de idade avançada, sexo masculino, ECOG de 2 ou mais, ex-fumadores, doença renal crónica, obesidade, hipertensão, doença cardiovascular ou duas ou mais comorbilidades.^{26,39,40}

Risco de hospitalização

Numa coorte⁴¹ de 423 doentes oncológico com COVID-19, 168 (40%) foram hospitalizados e 87 (20%) desenvolveram doença respiratória grave, definida como a necessidade de suplementação de oxigénio de alto fluxo (que ocorreu em 47 doentes, 11%) ou ventilação mecânica (40 doentes, 9%). A comparação com os casos da cidade de Nova York durante o mesmo período mostra que os doentes oncológicos no Memorial Sloan Kettering na faixa etária dos 0 aos 64 anos tiveram uma maior taxa de hospitalização do que a população geral com COVID-19 da cidade de Nova York.

Neste estudo, ter uma raça que não a caucasiana foi independentemente associado a hospitalização e ter idade superior a 65 anos foi preditor de hospitalização e doença grave.⁴¹

Apesar de se acreditar que os doentes oncológicos apresentam uma taxa superior de hospitalização, numa análise multivariada de 312 doentes oncológicos no estado de Louisiana, controlada para a idade, raça, sexo e comorbilidade (abordada acima), os doentes oncológicos, uma vez admitidos em meio hospitalar, não tinham um risco de mortalidade significativamente aumentado em relação aos doentes sem cancro.⁴⁰

Risco de ventilação mecânica

Numa metanálise³¹ que incluía 3 estudos com um total de 6.353 indivíduos, que analisaram a probabilidade de intubação em doentes com e sem neoplasia, as taxas de intubação em doentes oncológicos e não oncológicos foram de 10,8% (IC de 95%: 7,9% - 13,7%) e 4,9% (IC de 95%: 2% - 7,8%), respetivamente. Estes dados sugerem que os doentes oncológicos são mais suscetíveis de necessitar de ventilação mecânica (OR 2,43, IC 95%: 1,43-3,88, I² = 19%, p = 0,0002). (Ver figura 9).

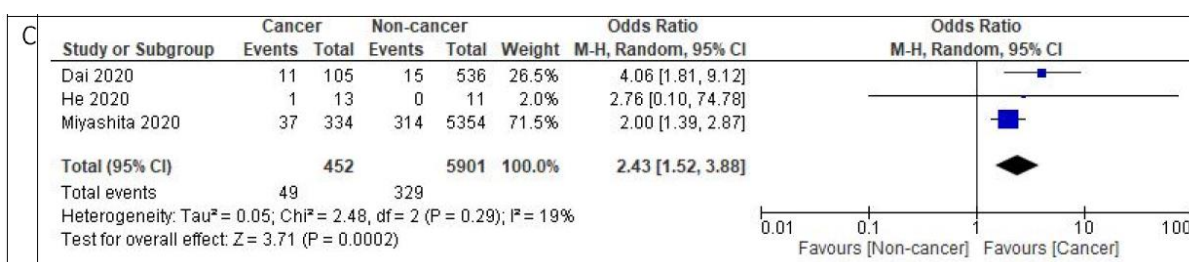


Figura nº 9 - Forest plot da taxa de intubação em doentes oncológicos e não oncológicos. Adaptado de: Venkatesulu BP, Chandrasekar VT, Giridhar P, et al. A systematic review and meta-analysis of cancer patients affected by a novel coronavirus. *medRxiv*. Published online 2020:1-20. doi:10.1101/2020.05.27.20115303.³¹

Num outro estudo, que comparou pacientes com e sem neoplasia, os doentes oncológicos eram mais propensos a receber oxigenoterapia com cânula nasal de alto fluxo (77 [33%] de 232 pacientes com cancro vs 121 [23%] de 519 pacientes sem cancro), ventilação mecânica não invasiva (62 [27%] vs 99 [19%]) e ventilação mecânica invasiva (21 [9%] vs 23 [4%]).³⁸

Segundo os dados do CCC19 (The COVID-19 and Cancer Consortium), a taxa de ventilação mecânica foi mais alta nos doentes oncológicos com status de comorbidade desconhecido e naqueles com cirurgia recente.²⁶

Risco de admissão em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI)

Numa meta-análise³¹ as taxas de admissão de indivíduos com COVID-19 em UCI foram de 12,6% (IC de 95%: 4,7% - 20,5%) em doentes oncológicos e 7,1% (IC de 95%: 5,1% - 9,1%) em doentes não oncológicos. Apesar desta diferença de percentagens, não houve diferença significativa entre os dois grupos (OR 2,18, IC 95%: 0,78 - 6,04, I² = 85%, p = 0,13), ou seja, os doentes oncológicos com COVID-19 não registaram um aumento estatisticamente significativo na taxa de admissão em UCI. (Ver figura 10).

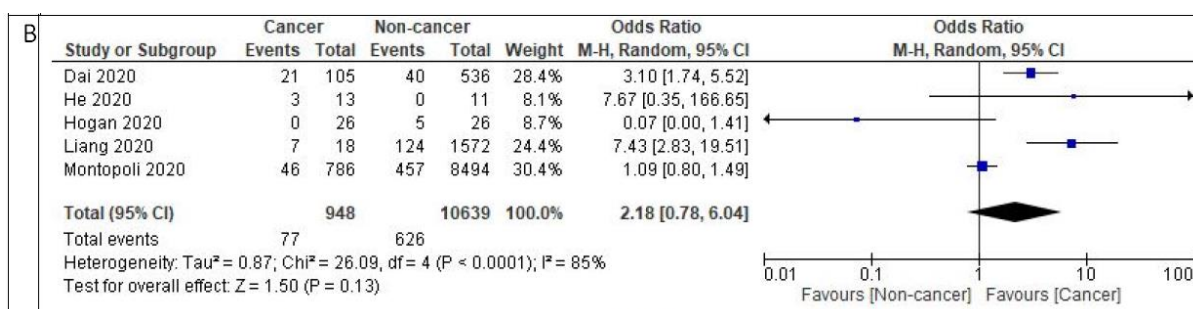


Figura nº 10 - Forest plot da taxa de admissão em UCI em doentes oncológicos e não oncológicos. Adaptado de: Venkatesulu BP, Chandrasekar VT, Giridhar P, et al. A systematic review and meta-analysis of cancer patients affected by a novel coronavirus. *medRxiv*. Published online 2020:1-20. doi:10.1101/2020.05.27.20115303.³¹

Um estudo de coorte, com base no CCC19, revelou que a taxa de admissão de doentes oncológicos em UCI foi superior em indivíduos ex-fumadores, com obesidade, quatro ou mais comorbilidades, neoplasias hematológicas, status de cancro desconhecido ou ECOG de 2.²⁶

Segundo os registos do UK Coronavirus Cancer Monitoring Project (UKCCMP)³⁹, a taxa de admissão de doentes oncológico com COVID-19 nas UCI rondou os 6%, no entanto, a taxa de mortalidade deste grupo de doentes foi de aproximadamente 28%. Esta discrepância entre a taxa de admissão em UCI e a taxa de mortalidade em doentes oncológicos com COVID-19 pode ser justificada pelas políticas de admissão em UCI, relutância em internar doentes oncológicos em UCI ou falta de camas disponíveis no Reino Unido aquando da recolha dos dados utilizados.

Tipo de neoplasia

Segundo a evidência mais recente, os doentes com COVID-19 e neoplasia hematológica e do pulmão apresentam uma maior mortalidade e probabilidade de doença grave em comparação com os indivíduos sem este tipo de neoplasias. ^{40–49}

Este aumento da gravidade e mortalidade por COVID-19 em doentes com neoplasia hematológica e do pulmão é também reconhecido pela ASCO e pela ESMO.

Num consenso de especialistas organizado pela ESMO, estes afirmaram que possivelmente o tipo de neoplasia, nomeadamente as neoplasias hematológicas e pulmonares, é fator de risco para doença grave e mortalidade por COVID-19. ⁵⁰

Assim, podemos concluir que a evidência disponível à data indica que o tipo de neoplasia parece influenciar o risco de COVID-19.

Neoplasia do Pulmão

Alguns estudos relataram altas taxas de mortalidade entre doentes com cancro de pulmão e COVID-19 confirmado. ^{42,43}

Uma revisão sistemática com metanálise, ⁴⁴ que analisou doentes oncológicos com COVID-19, verificou que os doentes com neoplasia do pulmão apresentavam uma mortalidade superior àqueles com outras neoplasias (que não do pulmão), com um OR de 1,62 (IC 95%: 1,06–2,48). Indivíduos com neoplasia do pulmão e COVID-19 também apresentaram maior gravidade da doença e maiores taxas de admissões em UCI e ventilação mecânica.

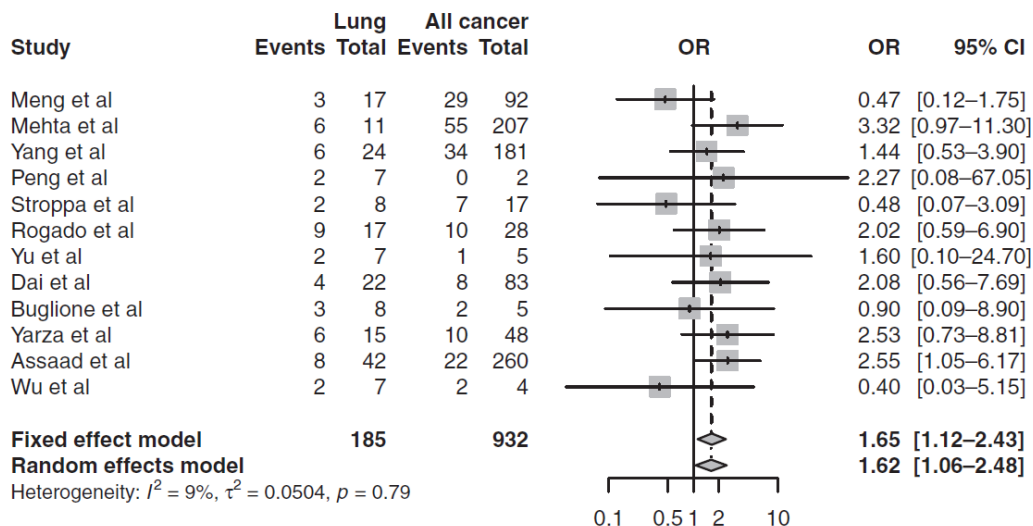


Figura nº 11 - Metanálise da mortalidade dos doentes com neoplasia do pulmão em comparação com doentes com outras neoplasias. Adaptado de: Peravali M, Joshi I, Ahn J, Kim C. A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Lung Cancer with Coronavirus Disease 2019. JTO Clin Res Reports. 2021;2(3):100141. doi:10.1016/j.jtocrr.2020.100141.⁴⁴

Jee et al⁴⁵ e Yang et al⁴⁶ verificaram que os doentes com neoplasia do pulmão apresentavam COVID-19 mais grave em comparação com aqueles sem neoplasia de pulmão (HR 2.00, 95% CI 1.20-3.30), (OR 2.24 (95% CI 1.08-4.74), respetivamente. (Ver figura 12).

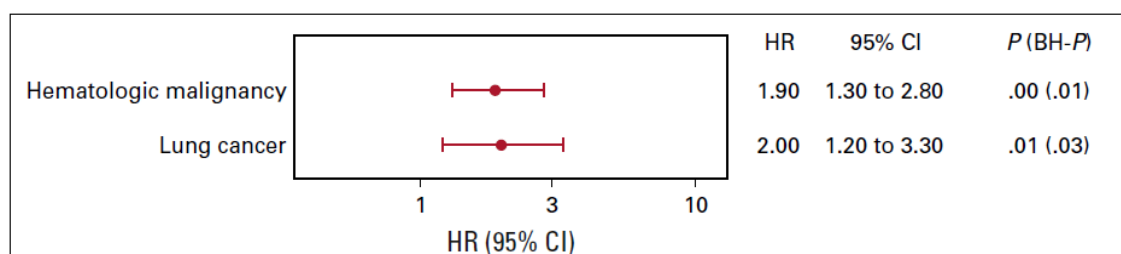


Figura nº 12 – Influência do tipo de neoplasia no risco de COVID-19 grave. Adaptado de: Jee J, Foote MB, Lumish M, Stonestrom AJ, Wills B. Chemotherapy and COVID-19 Outcomes in Patients With Cancer. 2021;38(30):3538-3547. doi:10.1200/JCO.20.01307.⁴⁵

Muitos doentes com neoplasia do pulmão têm patologia respiratória basal ou dano devido ao próprio cancro. O agravamento dos sintomas pulmonares durante a progressão do cancro do pulmão pode ser semelhante ao típico da COVID-19 e por vezes os achados imagiológicos encontrados em ambos podem ser sobreponíveis. Assim, pode ser difícil distinguir a evolução do cancro do pulmão de uma potencial infeção por SARS-CoV-2.

Com esta informação pode-se concluir que os pacientes com cancro do pulmão têm um maior risco de adquirir COVID-19 do que a população em geral. A doença pode ser mais grave e mais frequentemente fatal, e a infeção por SARS-CoV-2 pode interferir no diagnóstico efetivo e na gestão terapêutica deste tipo de cancro.⁵¹

Neoplasias Hematológicas

Segundo a ESMO, dentro do grupo dos doentes oncológicos, as categorias de alto risco incluem doentes com alguns tipos de neoplasias hematológicas ou do sistema linfático que prejudicam o sistema imunológico, mesmo os doentes que não tenham necessitado de tratamento, por exemplo: leucemia crónica, linfoma ou mieloma.¹²

Gravidade e Complicações

Robilotti et al⁴¹, no seu estudo com 423 pacientes com COVID-19 tratados numa instituição em Nova York, observaram que os doentes com neoplasia hematológica e COVID-19 apresentavam um risco superior de hospitalização (ver figura 13), mas não de doença grave, quando comparados com doentes com COVID-19 e neoplasia sólida não metastática.

Variable	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Predictors of hospitalization, by logistic regression (n= 411^a)				
Cancer (non-metastatic solid)	1.00 (Ref)	-	1.00 (Ref)	
Cancer (metastatic solid)	0.89 (0.53-1.50)	0.647	0.76 (0.43-1.34)	0.338
Cancer (hematologic)	2.24 (1.25-4.06)	0.007	2.49 (1.35-4.67)	0.003
Predictors of severe respiratory illness, by Cox proportional hazard (n= 423)				
Variable	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Cancer (non-metastatic solid)	1.00 (Ref)	-	1.00 (Ref)	-
Cancer (metastatic solid)	0.87 (0.48-1.59)	0.658	0.75 (0.40-1.41)	0.371
Cancer (hematologic)	1.69 (0.92-3.10)	0.092	1.79 (0.97-3.32)	0.063

Figura nº 13 - Preditores de hospitalização e doença respiratória grave por SARS-CoV-2. Adaptado de: Robilotti E V., Babady NE, Mead PA, et al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. *Nat Med.* 2020;26(8):1218-1223. doi:10.1038/s41591-020-0979-0.⁴¹

Num outro estudo⁴⁹, 740 pacientes incluídos no *Turkish Ministry of Health Registry* com neoplasia hematológica e COVID-19 foram comparados com uma coorte de pacientes com COVID-19 e sem neoplasia (controlada para a idade, sexo e comorbilidade), numa proporção de 1:1. Linfoma não-Hodgkin (30,1%), síndrome

mielodisplásica (19,7%) e neoplasia mieloproliferativa (15,7%) foram as neoplasias hematológicas mais comuns. A taxa de mortalidade foi de 13,8% em pacientes com neoplasia hematológica e de 6,8% no grupo de controlo (P = 0,001). Os resultados deste estudo indicam que há um risco aumentado de eventos graves relacionados a COVID-19 (admissão na UCI, suporte de ventilação mecânica ou morte) em pacientes com neoplasia hematológica em comparação com pacientes com COVID-19 sem neoplasia.

	Patients with hematological malignancy	Patients without cancer	P value
COVID-19 severity, n (%)			
Severe	115 (15.5)	96 (13)	.001*
Critical	98 (13.2)	49 (6.6)	
Hospital admission, n (%)	452 (61.1)	409 (55.3)	.023*
ICU admission, n (%)	140 (18.9)	85 (11.5)	.001*
MV, n (%)	102 (13.8)	53 (7.2)	.001*
Duration in hospital, d	10 (2-57)	10 (2-61)	.7
Duration in ICU, d	6 (1-37)	8 (1-57)	.3
CFR, n (%)	102 (13.8)	50 (6.8)	.001*

Abbreviations: CFR, case fatality rate; COVID-19, coronavirus disease 2019; ICU, intensive care unit; MV, mechanical ventilation.

*P ≤ .05, statistically significant.

Figura nº 14 - *Outcome* de COVID-19 em indivíduos com neoplasia hematológica e grupo de controlo. Adaptado de: Yigenoglu TN, Ata N, Altuntas F, et al. The outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancy. *J Med Virol.* 2021;93(2):1099-1104. doi:10.1002/jmv.26404.⁴⁹

Jee et al⁴⁵ ao comparar pacientes com COVID-19 e neoplasia hematológica com pacientes sem neoplasia encontraram um aumento da gravidade da doença associada a neoplasias hematológicas (HR 1,90, IC 95%, 1,30-2,80). (Ver figura 12).

Mortalidade

Uma meta-análise de Vijenthira et al⁴⁷, que inclui 34 estudos em adultos e 5 em crianças, observou que os indivíduos com COVID-19 e neoplasias hematológicas apresentam uma elevada taxa de mortalidade (34%, IC 95% 28-39%). Esta elevada taxa de mortalidade foi estatisticamente associada à idade (RR para pacientes com menos de 60 versus mais de 60 anos, 0,55; IC de 95%, 0,44-0,69).

Doentes com diagnóstico de neoplasia hematológica demonstraram ainda ter mortalidade aumentada em comparação com indivíduos com outro tipo de neoplasia (31.1% vs 18.7%; P < .001).⁴⁰

Uma análise que envolveu 536 indivíduos com neoplasia hematológica e COVID-19, internados em 66 hospitais italianos, mostrou que a mortalidade neste grupo de pacientes foi significativamente superior à mortalidade da população italiana com COVID-19. Na análise multivariada, os preditores independentes de mortalidade nos doentes com neoplasia hematológica e COVID-19 incluíram a leucemia mieloide aguda, linfoma indolente ou agressivo, neoplasia de células plasmocitárias e idade.⁴⁸

Nos indivíduos com neoplasias hematológicas é esperado haver uma imunossupressão associada à produção disfuncional de células imunes e ao tratamento utilizado nestas neoplasias. Diante um insulto adicional, neste caso, o vírus SARS-CoV-2, estes doentes podem não ter uma reserva imunológica adequada para combater a infeção, o que pode explicar uma maior mortalidade nestes doentes

Sobreviventes de cancro

Já foi abordado previamente neste trabalho que alguns doentes com doença oncológica ativa apresentam maior risco de doença grave e mortalidade por COVID-19 em comparação com a população sem doença oncológica. No entanto, ainda não está claro se os indivíduos que sobreviveram a doença oncológica, em especial, os que completaram o seu tratamento, apresentam risco aumentado para um pior desfecho por COVID-19.

Em concordância com esta afirmação, os *United States Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) referem que se desconhece se os sobreviventes de cancro apresentam maior risco de ter infeção grave por COVID-19.¹⁴

Pensa-se que o risco de morte e doença grave por COVID-19 em indivíduos que sobreviveram a doença oncológica pode ser influenciado pelo tipo de neoplasia que tiveram, terapia realizada, tempo desde o último tratamento, idade do paciente e condições médicas pré-existentes.

Num estudo⁵², 56% dos sobreviventes de cancro adultos nos Estados Unidos da América apresentavam uma ou mais condições médicas subjacentes, incluindo DPOC, doença cardíaca, diabetes, doença renal crónica ou obesidade. Estes fatores, por si só, já estão independentemente associados a um risco aumentado de COVID-19 grave.

Um aspeto que também deve ser tido em conta é os efeitos a longo prazo dos tratamentos realizados no passado, como toxicidades pulmonares ou cardíacas, alteração da função renal e imunossupressão persistente, que também podem representar um risco acrescido para estes doentes.

Um estudo de coorte²⁶ realizado com base no banco de dados “COVID-19 e Cancer Consortium” (CCC19) analisou 928 indivíduos adultos dos EUA, Canadá e Espanha, com doença oncológica e infeção por SARS-CoV-2. 422 (45%) pacientes apresentavam doença oncológica em remissão e 396 (43%) apresentavam neoplasia ativa.

Na análise multivariada, os doentes em remissão tiveram um menor risco de mortalidade por todas as causas em 30 dias do que os doentes com neoplasia ativa. (Ver figuras 15 e 16).

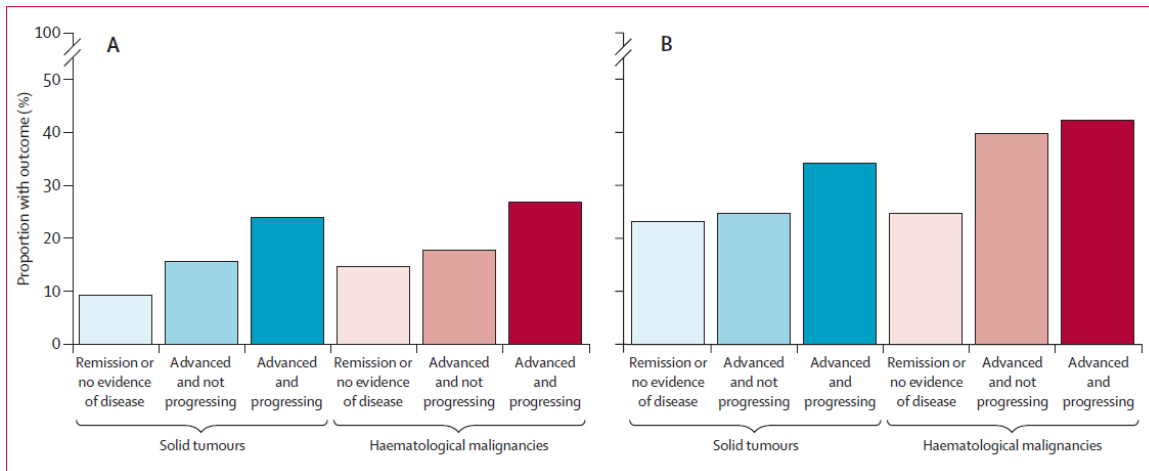


Figura nº 15 - A - Mortalidade por todas as causas dentro de 30 dias do diagnóstico de COVID-19 em função do tipo e estado da neoplasia. **B** – Outcome composto (doença grave, admissão hospitalar, admissão em UCI, ventilação mecânica e necessidade de oxigénio suplementar) em função do tipo e estado na neoplasia. Adaptado de: Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020;395(10241):1907-1918. doi:10.1016/S0140-6736(20)31187-9.²⁶

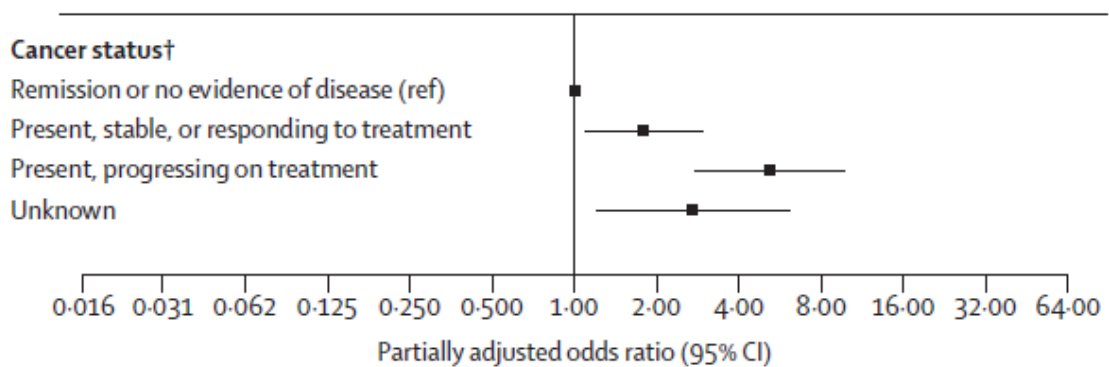


Figura nº 16 - Forest plot de fatores associados a mortalidade por todas as causas nos 30 dias após diagnóstico de COVID-19. Ajustado para idade, sexo, tabagismo e obesidade. Adaptado de: Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020;395(10241):1907-1918. doi:10.1016/S0140-6736(20)31187-9.²⁶

Informação adicional relativa aos sobreviventes de cancro pode ser encontrada num estudo de coorte realizado no Reino Unido⁵³, usando a plataforma OpenSAFELY, que incluiu registos de 17.278.392 adultos associados a 10.926 mortes por COVID-19 (ver figura 17). Na análise multivariada, ajustada para idade e sexo, os indivíduos com neoplasia diagnosticada **no ano que precedeu** a infeção por SARS CoV-2 apresentaram um risco de morte hospitalar por COVID-19 1,8 vezes superior para neoplasias não hematológicas e 4 vezes superior para neoplasias hematológicas, em comparação com doentes não oncológicos (ver figura 18).

Para as neoplasias diagnosticados entre **1 a 4,9 anos** antes da infeção por SARS CoV-2, o risco de morte foi menor em comparação com as neoplasias diagnosticadas no ano antes da infeção, mas ainda assim elevado em comparação com doentes não oncológicos. Com um diagnóstico de neoplasia **há mais de 5 anos**, o risco de morte por COVID-19 permanece elevado para os pacientes com neoplasias hematológicas, mas não para as neoplasias não hematológicas.

Cohort description with number of COVID-19 deaths by patient characteristics			
Characteristic	Category	Number of individuals (column %)	Number of COVID-19-related deaths (% within stratum)
Total		17,278,392 (100.0)	10,926 (0.06)
Cancer (non-haematological)	Diagnosed <1 year ago	79,964 (0.5)	220 (0.28)
	Diagnosed 1–4.9 years ago	234,186 (1.4)	449 (0.19)
	Diagnosed ≥5 years ago	542,320 (3.1)	1,125 (0.21)
Haematological malignancy	Diagnosed <1 year ago	8,704 (0.1)	43 (0.49)
	Diagnosed 1–4.9 years ago	27,742 (0.2)	120 (0.43)
	Diagnosed ≥5 years ago	63,460 (0.4)	173 (0.27)

Figura nº 17 – Número de indivíduos com COVID-19 e número de mortes por tipo de neoplasia e tempo de diagnóstico da doença oncológica em relação à infeção por SARS-CoV-2. Adaptado de: Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436. doi:10.1038/s41586-020-.⁵³

Hazard ratios and 95% confidence intervals for COVID-19-related death			
Characteristic	Category	COVID-19 death HR (95% CI)	
		Adjusted for age and sex	Fully adjusted
Cancer (non-haematological, versus none)	Diagnosed <1 year ago	1.81 (1.58–2.07)	1.72 (1.50–1.96)
	Diagnosed 1–4.9 years ago	1.20 (1.10–1.32)	1.15 (1.05–1.27)
	Diagnosed ≥5 years ago	0.99 (0.93–1.06)	0.96 (0.91–1.03)
Haematological malignancy (versus none)	Diagnosed <1 year ago	3.02 (2.24–4.08)	2.80 (2.08–3.78)
	Diagnosed 1–4.9 years ago	2.56 (2.14–3.06)	2.46 (2.06–2.95)
	Diagnosed ≥5 years ago	1.70 (1.46–1.98)	1.61 (1.39–1.87)

Figura nº 18 – Hazard ratios e intervalos de confiança de mortes relacionados com o COVID-19. Adaptado de: Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436. doi:10.1038/s41586-020-.⁵³

Numa análise⁵⁴ de 9275 pacientes com COVID-19 na região de Venero, Itália, 723 sendo doentes oncológicos e 8552 não oncológicos, indivíduos com diagnóstico de neoplasia nos dois anos anteriores à infeção por SARS-CoV-2 tiveram as maiores taxas de hospitalização e morte em comparação com os doentes não oncológicos. Os riscos continuavam elevados entre aqueles diagnosticados com neoplasia cinco ou mais anos antes da infeção. Curiosamente, neste estudo os sobreviventes com diagnóstico de neoplasia com mais de 2 e 5 anos eram mais propensos a serem hospitalizados e a falecer por COVID-19, mas menos propensos a serem admitidos numa UCI.

Num estudo de coorte incluindo todos os doentes oncológicos de nove hospitais em Wuhan, China, também se verificou que pacientes com mais tempo desde o diagnóstico de cancro (1–5 anos ou > 5 anos) tiveram menor risco de gravidade de COVID-19 e morte em comparação com pacientes com menos de 1 ano de história de neoplasia.³⁸

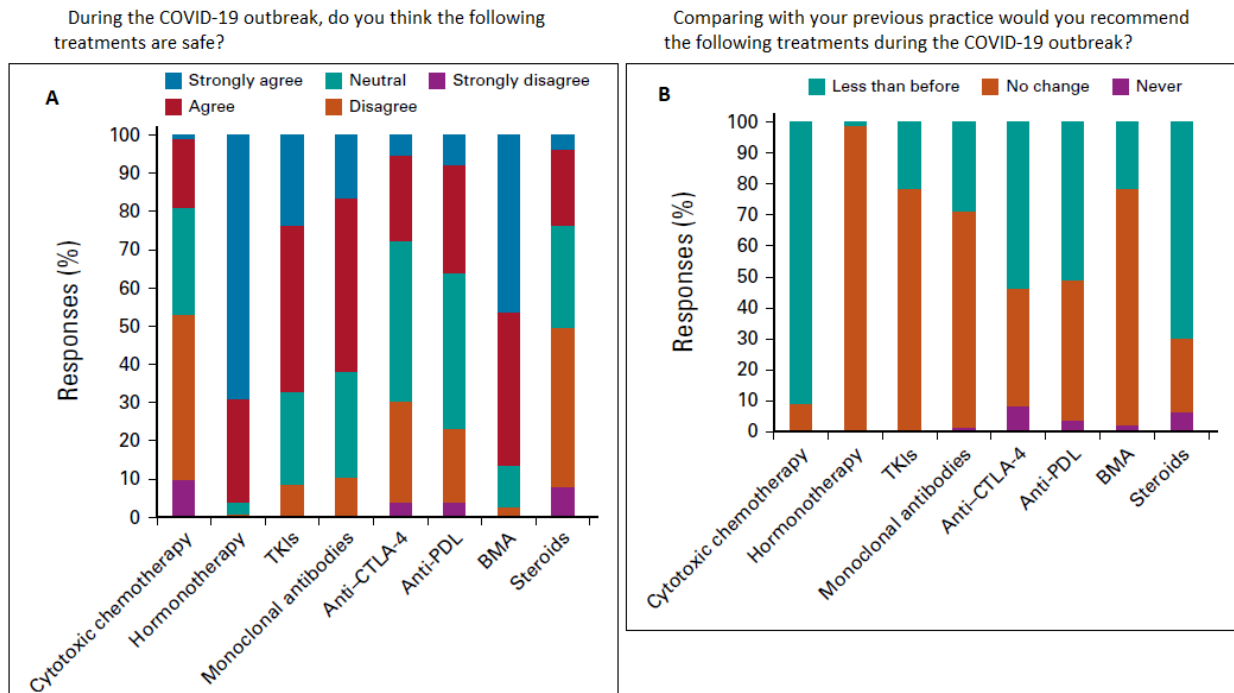
Apesar dos resultados retratados nestes estudos, são poucos os dados relativos ao impacto da COVID-19 nos doentes que sobreviveram a doença oncológica. Para além das consequências físicas que a infeção por SARS-CoV-2 pode trazer a estes doentes, é preciso ter também em conta as consequências psicológicas. Muitos destes doentes vivem em ansiedade com a incerteza de pertencerem ou não a um grupo de risco e com o medo de vir a ter um desfecho pior por terem sido doentes oncológicos no passado.⁵⁵

Terapêutica antineoplásica

A pandemia COVID-19 trouxe consigo uma grande incerteza relativa ao tratamento dos doentes oncológicos e afetou globalmente o processo de tomada de decisão dos oncologistas.

Num estudo internacional⁵⁶ baseado num questionário online envolvendo 343 oncologistas de 28 países, tentou-se entender melhor de que forma a COVID-19 afetou a tomada de decisão clínica dos oncologistas. Embora os tratamentos hormonais e os inibidores da tirosina quinase tenham sido considerados relativamente seguros pelos oncologistas inquiridos, a quimioterapia citotóxica e as terapias imunológicas foram percebidas como menos seguras ou inseguras (ver figura 19 A e B).

Quando inquiridos sobre as suas recomendações sobre a alteração de esquemas terapêuticos em tempos de COVID, a maioria referiu não alterar a terapêutica neoadjuvante e não alterar ou usar menos que anteriormente a terapêutica adjuvante e de primeira linha para a doença metastática. A maioria dos participantes afirmou ficar mais hesitante em recomendar terapias de segunda ou terceira linha na doença metastática (ver figura 19 C).



Comparing with your previous practice would you change your treatment algorithms for the following settings during the COVID-19 outbreak?

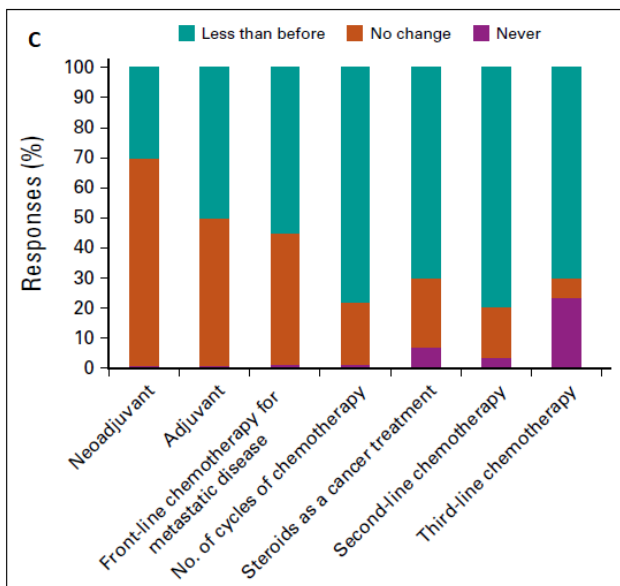


Figura nº 19 – Respostas dos oncologistas a questões relacionadas com terapias antineoplásicas. BMA (Bone-Modifying Agents); TKI (Tyrosine Kinase Inhibitor). Adaptado de: Ürün Y, Hussain SA, Bakouny Z, et al. Survey of the Impact of COVID-19 on Oncologists' Decision Making in Cancer. JCO Glob Oncol. 2020;(6):1248-1257.⁵⁶

Os dados disponíveis que relacionam a terapia oncológica recente a maior gravidade e mortalidade por COVID-19 são mistos e variam dependendo do tipo de terapia administrada.

Vários estudos^{16,21} originários da China indicaram uma associação entre a realização de terapia anticancerígena e um aumento na mortalidade e gravidade por COVID-19. Estes estudos, no entanto, utilizaram coortes de pequeno tamanho e com informação de poucos hospitais.

Quimioterapia

Sabe-se, desde há vários anos, que a quimioterapia tem um impacto negativo no sistema imunológico⁵⁷, sendo que após a mitigação do sistema imunológico pela quimioterapia, a sua recuperação pode demorar um longo período de tempo.⁵⁸ Esta disfunção do sistema imune pode nos levar a pensar que a quimioterapia predispõe a um maior risco de gravidade e morte por COVID-19.

Segundo a ESMO, os doentes oncológicos a realizar quimioterapia no momento do diagnóstico de COVID-19 ou nos últimos 3 meses, encontram-se com risco acrescido de COVID-19.¹²

Mais recentemente, uma revisão sistemática com metanálise⁵⁹ que incluiu 16 estudos e 3558 doentes oncológicos com COVID-19, concluiu que a quimioterapia ativa

está associada a um maior risco de morte em doentes oncológicos com COVID-19, em comparação com a não realização de quimioterapia, após o ajuste para variáveis de confusão (OR 1,42, IC de 95%, 1,01–2,01).

Outras duas metanálises^{60,61} demonstraram que realizar quimioterapia no último mês antes do diagnóstico de COVID-19, em comparação com a sua não realização, aumentou o risco de morte em doentes oncológicos, OR: 1,85, IC de 95%: 1,26-2,71, (ver figura 20) e OR 1.45, IC de 95%: 1.10-1.91, respetivamente, mas não foi associada a um risco aumentado de doença grave (ver figura 21).

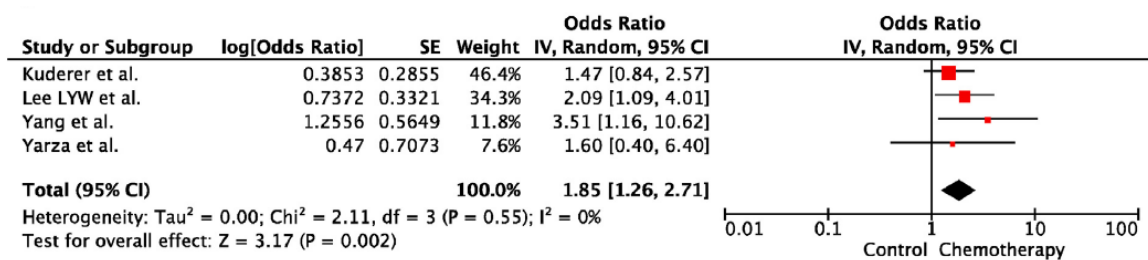


Figura nº 20 - Forest plot do risco ajustado de morte por COVID-19 em doentes a realizar quimioterapia. CI, confidence interval; IV, inverse variance; SE, standard error. Adaptado de: Yekedu E, Utkan G, Urun Y. A systematic review and meta-analysis: the effect of active cancer treatment on severity of COVID-19. 2020;(January).⁶⁰

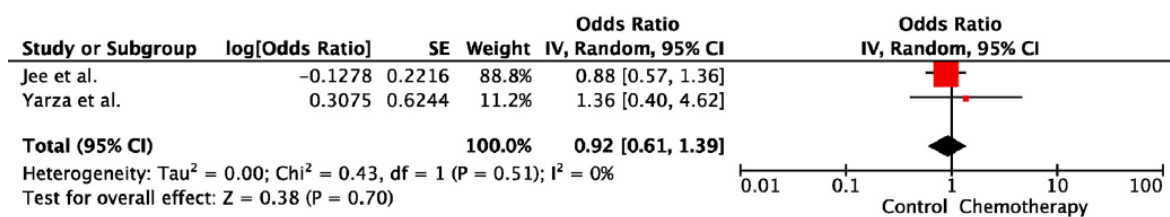


Figura nº 21 - Forest plot do risco ajustado de doença grave por SARS-CoV-2 em doentes a realizar quimioterapia. CI, confidence interval; IV, inverse variance; SE, standard error. Adaptado de: Yekedu E, Utkan G, Urun Y. A systematic review and meta-analysis: the effect of active cancer treatment on severity of COVID-19. 2020;(January).

O aumento do risco de morte em doentes oncológicos que realizaram quimioterapia no último mês antes do diagnóstico de COVID-19 pode estar relacionado com os efeitos adversos da quimioterapia, independentemente da COVID-19.

Deve-se ter em atenção que se a maioria dos doentes à qual foi administrada quimioterapia apresentar neoplasia avançada e estiver a receber quimioterapia paliativa será de esperar que a mortalidade seja superior. Este aspeto pode justificar o aumento da mortalidade nestes doentes, sem um aumento na gravidade da doença por SARS-CoV-2.

Duas revisões sistemáticas com metanálise^{62,63}, em contrapartida, não encontraram evidência que sustente que os doentes oncológicos a realizar quimioterapia tenham um risco aumentado de morte ou doença grave por COVID-19, em comparação com aqueles que não estão a realizar quimioterapia ativa.

Isto é consistente com relatórios recentes de várias coortes nacionais e internacionais, incluindo o CCC19 e o *UK Coronavirus Cancer Monitoring Project*.

Uma metanálise⁶⁴ de 29 estudos, que incluiu 5121 doentes oncológicos com COVID-19, também não verificou diferenças significativas na mortalidade entre os pacientes que receberam tratamento antineoplásico. Porém, os autores salientaram que nos indivíduos com neoplasias hematológicas, a quimioterapia pode aumentar significativamente a mortalidade (RR 2,68, IC 95%: 1,90–3,78, I² = 0%, p <0,00001). Em contrapartida, em pacientes com tumores sólidos, não foram observadas diferenças significativas na mortalidade (RR 1,16, IC 95%: 0,57–2,36, I² = 72%, p = 0,67).

Segundo a ASCO, decisões sobre a modificação ou suspensão da quimioterapia devem ser baseadas na indicação para quimioterapia de cada doente, nos objetivos do mesmo, paliativos ou curativos, bem como o momento em que o paciente está no curso de tratamento e a existência de toxicidade.

Imunoterapia

Dados preliminares de estudos de coorte (CCC19, TERA-VOLT, UK) não identificaram a imunoterapia como sendo um fator de risco de pior prognóstico de COVID-19 em doentes oncológicos.

Várias meta-análises^{59,60,62-64} não encontraram evidência que associasse a imunoterapia e o aumento da mortalidade e gravidade da COVID-19.

No entanto, uma metanálise⁶¹ demonstrou que a realização de imunoterapia nos 90 dias antes do diagnóstico de COVID-19 parece aumentar o risco de exacerbação da doença (OR 2,53, 95% 1,30–4,91, P = 0,006, valor de p = 0,170 para teste de interação). Devemos ter em atenção que a imunoterapia é mais provável de ser administrada a pacientes com cancro de pulmão, que por si só já têm um risco de infeção grave por COVID-19.

Inibidores de Checkpoint Imunológico (ICI)

Uma das principais preocupações em relação ao uso de Inibidores de Checkpoint Imunológico durante a pandemia é que a semelhança entre os achados clínicos de pneumonite devido a ICIs ou pneumonia por COVID-19 pode confundir a gestão do paciente.

Existem dados mistos relativos ao impacto dos inibidores do checkpoint imunológico (ICI) na infeção por COVID-19 em doentes oncológicos.

Num grande estudo⁶⁵ (1.545 pacientes, 20.418 controlos) relatado por Klebenov et al, ao ajustar os dados tendo em conta a demografia, comorbidades médicas e taxas de infeção locais, os ICIs não aumentaram a suscetibilidade a COVID-19.

No entanto, outros estudos de menores dimensões^{41,66-68} relataram taxas de infeção e mortalidade significativamente piores.

Na análise multivariada⁴¹ com base em 423 casos de COVID-19 sintomático diagnosticado entre 10 de Março e 7 de Maio de 2020, foram analisados os fatores de risco para hospitalização e doença respiratória grave, definida como a necessidade de suplementação de oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica. Os doentes tratados

com inibidores de checkpoint imunológico tiveram um risco quase três vezes superior de hospitalização e doença respiratória grave, que era independente da idade, tipo de neoplasia e outras comorbilidades. Este estudo está sujeito às limitações dos dados retrospectivos.

Cirurgia

Nepogodiev et al⁶⁹ observou que os doentes infetados com SARS-CoV-2 no período peri-operatório (de 7 dias antes a 30 dias depois) apresentaram mais complicações pós-operatórias (pneumonia, síndrome de insuficiência respiratória aguda e ventilação pós-operatória inesperada) e um risco superior de mortalidade.

Representando o doente oncológico um grupo de risco para infecção por SARS-CoV-2 será que a realização de cirurgia nestes doentes aumenta o risco de doença grave e morte por COVID-19?

Na fase inicial desta pandemia, a maioria dos procedimentos cirúrgicos eletivos foi adiada em todo o mundo. No entanto, várias meta-análises⁵⁹⁻⁶⁴ não encontraram evidência que associasse a realização de cirurgia e o aumento da mortalidade e gravidade da COVID-19.

Segundo as recomendações da Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁷⁰, deve-se considerar adiar as cirurgias eletivas em áreas com transmissão comunitária do SARS-CoV-2 significativa.

Em algumas situações onde a terapia neoadjuvante está disponível, mas não é rotineiramente considerada, como por exemplo na neoplasia da mama em estadio inicial, pode ser razoável considerar realizar terapia neoadjuvante em vez de cirurgia ou simplesmente adiar a cirurgia.⁷¹

Deve-se pesar o risco de progressão da neoplasia com o atraso da cirurgia definitiva e o risco de se sobrecarregar os hospitais em tempo de escassez de recursos e o aumentar a exposição do doente oncológico ao vírus SARS-CoV-2. No entanto, se a terapia neoadjuvante requer várias visitas aos cuidados de saúde ou se é imunossupressora, também vai estar associada a riscos para o paciente que também devem ser considerados.

Radioterapia

Segundo a ESMO, os doentes oncológicos a realizar radioterapia externa apresentam um risco acrescido de COVID-19.¹²

Num consenso multidisciplinar de especialistas organizado pela ESMO⁵⁰, afirmou-se que os pacientes submetidos a radioterapia pulmonar adjuvante ou definitiva apresentam um risco superior de complicações pela COVID-19. Nestes casos, o uso de radioterapia hipofracionada deve ser discutido em conselho multidisciplinar e com o paciente para equilibrar o risco-benefício da abordagem.

Segundo a ASCO, os pacientes a receber radiação para controlo dos sintomas ou que tenham baixo risco de danos se houver alteração do cronograma de visitas ao tratamento de radiação, podem ser adiados com segurança. Os pacientes devem consultar seu médico para determinar qual o curso de ação mais apropriado para o seu tratamento.⁷¹

Por outro lado, várias meta-análises⁵⁹⁻⁶⁴ não encontraram evidência que associasse a radioterapia a um aumento da mortalidade e gravidade da COVID-19.

Terapia Dirigida

As terapias dirigidas têm um efeito imunossupressor inferior ao da quimioterapia. Para além disto, as terapias dirigidas têm vários efeitos nas funções imunológicas, podendo aumentar a imunidade das células T ou suprimir o sistema imunológico.⁷²

Não houve nenhuma preocupação de segurança em relação à terapia dirigida no tratamento de doentes oncológicos durante a pandemia e a ESMO não recomendou a sua interrupção.⁵⁰

Dados preliminares de estudos de coorte (CCC19, TERAVOLT, UK) não identificaram as terapias dirigidas como sendo um fator de risco de pior prognóstico de COVID-19 em doentes oncológicos.

Para além disso, várias meta-análises⁵⁹⁻⁶⁴ não encontraram evidência que associasse a terapia dirigida e o aumento da mortalidade e gravidade da COVID-19.

Curiosamente, numa metanálise⁷², a terapia dirigida diminuiu o risco de COVID-19 grave (ver figura 22). Este aspeto necessita de mais investigação e pode estar associado ao efeito potenciador das terapias dirigidas no sistema imunológico.

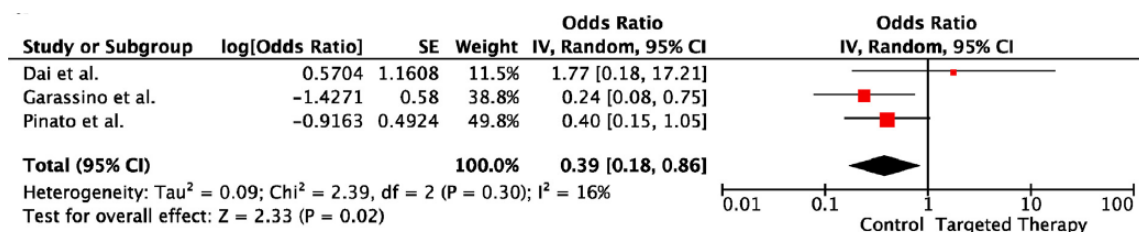


Figura nº 22 - Forest plot do risco não ajustado de doença grave por SARS CoV-2 em doentes a realizar terapia dirigida. CI, confidence interval; IV, inverse variance; SE, standard error. Adaptado de: Yekedu E, Utkan G, Urun Y. A systematic review and meta-analysis: the effect of active cancer treatment on severity of COVID-19. 2020;(January).

60

Terapia Imunossupressora

Segundo a ESMO, os doentes oncológicos a realizar medicação imunossupressora como a corticoterapia, apresentam um risco acrescido de COVID-19.¹²

Segundo a ASCO, não há evidência direta para orientar as decisões sobre a alteração ou suspensão da terapia imunossupressora em doentes oncológicos e por isso a suspensão rotineira da terapia anticancerígena crítica ou imunossupressora não é recomendada.⁷¹

Corticosteroides em altas doses podem representar um fator de risco potencial para mortalidade em doentes oncológicos com COVID-19⁵⁰, tendo o seu uso sido associado a maior risco de hospitalização.⁴¹

A ESMO e a ASCO recomendaram a continuação do tratamento do cancro, sendo que os seus riscos e benefícios devem ser discutidos caso a caso, no contexto da pandemia de COVID-19, tendo por base o prognóstico da doença, comorbilidades e preferências do paciente e probabilidade e riscos de infeção por COVID-19.^{50 12 73}

Conclusão

Desde o seu surgimento, a COVID-19 cruzou rapidamente todas as fronteiras e afetou os sistemas de saúde em todo o mundo, sobrecarregando-os e forçando uma realocação de recursos de saúde.

Esta rápida evolução da pandemia motivou uma procura incessante por respostas por parte da comunidade científica, levando ao desenvolvimento e publicação constante de um grande volume de ensaios clínicos e publicações científicas que se torna difícil de acompanhar e classificar.

Os indivíduos com neoplasias formam um grupo de doentes com características particulares e que, por norma, têm uma idade mais avançada, apresentam outras comorbilidades e estão imunocomprometidos, quer pela doença neoplasia em si, quer em consequência dos tratamentos que realizaram.

A melhor evidência disponível à data sugere que os doentes oncológicos têm maior risco de doença severa e morte por COVID-19 em comparação com os doentes não oncológicos.

Alguns estudos, menos abrangentes, observaram o contrário. Esta discrepância entre resultados pode ser atribuída às características subjacentes das populações com doença oncológica nesses estudos.

O termo “cancro” abrange um conjunto variado de doenças com diversos subtipos e estadios que afetam um grupo heterogéneo de pacientes de todas as idades e que, por isso, apresentam prognósticos e desfechos muito diferentes. Assim, é esperado que uma vez infetados com SARS-CoV-2, nem todos os doentes oncológicos apresentem o mesmo risco de mortalidade e doença grave.

Nos doentes oncológicos com COVID-19, a gravidade da doença parece ser influenciada pela idade avançada e um valor de ECOG superior³⁸, enquanto que a mortalidade aparenta ser superior em doentes de idade avançada, sexo masculino, ECOG de 2 ou mais, ex-fumadores, doença renal crónica, obesidade, hipertensão, doença cardiovascular e duas ou mais comorbilidades.^{26,39,40}

Doentes oncológicos têm uma maior taxa de hospitalização do que a população geral com COVID-19. No entanto, uma vez admitidos em meio hospitalar, não parecem ter um risco de mortalidade significativamente aumentado.⁴¹ Para além disso são mais

propensos a receber oxigenoterapia com cânula nasal de alto fluxo, ventilação mecânica não invasiva e ventilação mecânica invasiva.^{31 38}

Relativamente ao risco de admissão em UCI por COVID-19, este foi superior nos doentes oncológicos ex-fumadores, com obesidade, quatro ou mais comorbilidades, neoplasias hematológicas, status de cancro desconhecido ou ECOG de 2.²⁶

Atendendo ao tipo de neoplasia, segundo a evidência mais recente, os doentes com COVID-19 e neoplasia hematológica e do pulmão apresentam um risco superior de mortalidade e doença grave por SARS-CoV-2 em comparação com os indivíduos sem as respetivas neoplasias.⁴⁰⁻⁴⁹

São poucos os dados relativos ao impacto da COVID-19 nos doentes que sobreviveram a doença oncológica e o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) refere que se desconhece se os sobreviventes de cancro apresentam maior risco de ter infeção grave por COVID-19.¹⁴ Pensa-se que indivíduos com mais tempo desde o diagnóstico de neoplasia têm menor risco de gravidade e morte por COVID-19 em comparação com os doentes com diagnóstico de neoplasia mais recente.^{38,53}

Relativamente ao impacto da terapêutica antineoplásica no risco de COVID-19, concluiu-se que a quimioterapia ativa está associada a um maior risco de morte em doentes oncológicos com COVID-19, em especial os doentes com neoplasias hematológicas. Os dados existentes relativamente à imunoterapia, cirurgia e radioterapia são insuficientes e por vezes contraditórios, no entanto, a maioria das metanálises analisadas referem não haver evidência de que estes tratamentos aumentem o risco de gravidade e morte por COVID-19.

Organizações como a ESMO, ASCO, *The National Comprehensive Cancer Network* e a *American Association for Cancer Research* publicaram recomendações sobre precauções e modificações a ter em conta no tratamento da doença oncológica durante a pandemia. A ESMO e a ASCO recomendaram a continuação do tratamento do cancro, sendo que os seus riscos e benefícios devem ser discutidos caso a caso, no contexto da pandemia de COVID-19, tendo por base o prognóstico da doença, comorbilidades e preferências do paciente e probabilidade e riscos de infeção por COVID-19.^{50 12 73}

A pandemia de COVID-19 causou um conjunto de dificuldades aos doentes oncológicos, nomeadamente o atraso em programas de rastreio e diagnóstico de cancro, diminuição das consultas presenciais e da disposição dos doentes oncológicos

em se dirigirem aos hospitais devido ao medo de contrair a infecção, modificação dos protocolos de tratamento e suspensão de estudos clínicos, o que limitou a disponibilidade de tratamento a uma parte dos doentes.

Posto isto, é necessário olharmos para o doente oncológico como um todo e saber avaliar as suas características e vulnerabilidades à luz da ciência, praticando assim uma medicina baseada na evidência e centrada na pessoa, de forma a podermos ajudar da melhor forma este grupo de doentes.

Bibliografia

1. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Accessed December 12, 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard - Global Situation. Accessed May 5, 2021. <https://covid19.who.int/>
3. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Accessed December 12, 2020. [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
4. Tanoue LT. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2019. *Yearb Pulm Dis.* 2019;69:103-104. doi:10.1016/j.yipdi.2013.01.043
5. Adnan M, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection : Origin , transmission , and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91-98. doi:10.1016/j.jare.2020.03.005
6. Disease C. Coronaviruses. 2021;2:1-20.
7. Ma X, Ph D, Wang D, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. Published online 2020:1-7. doi:10.1056/NEJMoa2001017
8. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Articles Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus : implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;6736(20):1-10. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
9. Perlman S, Ph D. Another Decade , Another Coronavirus. Published online 2020:2020-2022. doi:10.1056/NEJMe1917479
10. Zhou P, Yang X, Wang X, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(January). doi:10.1038/s41586-020-2012-7
11. Huang Y, Yang C, Xu X, Xu W, Liu S. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein : potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin.* 2020;(July). doi:10.1038/s41401-020-0485-4
12. Cancer Patient Management During The COVID-19 Pandemic. Accessed February 10, 2021. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic>

13. General Information about COVID-19 & Cancer. Accessed May 2, 2021. <https://www.asco.org/asco-coronavirus-resources/care-individuals-cancer-during-covid-19/general-information-about-covid-19>
14. People with Certain Medical Conditions. Accessed January 26, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html#cancer>
15. Hsu SH, Wang S. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *J Oncol Pract*. 2020;4(3):1108-1110. doi:10.1200/JOP.0838503
16. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335-337. doi:10.1016/S1470-2045(20)30096-6
17. Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. 2020;(January).
18. Sidaway P. COVID-19 and cancer: what we know so far. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(6):336. doi:10.1038/s41571-020-0366-2
19. Deng G, Yin M, Chen X, Zeng F. Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):1-3. doi:10.1186/s13054-020-02902-w
20. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(18):1775-1776. doi:10.1001/jama.2020.4683
21. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: A multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov*. 2020;10(6):783. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0422
22. 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 - J Am Med Assoc*. 2020;323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
23. Zhou Y, Yang Q, Chi J, Dong B, Lv W, Shen L. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. 2020;(January).
24. Singh AK, Gillies CL, Singh R, et al. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(10):1915-1924. doi:10.1111/dom.14124

25. Robinson AG, Gyawali B, Evans G. COVID-19 and cancer: do we really know what we think we know? *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(7):386-388. doi:10.1038/s41571-020-0394-y
26. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020;395(10241):1907-1918. doi:10.1016/S0140-6736(20)31187-9
27. Brar G, Pinheiro LC, Shusterman 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
28. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, et al. TERA-VOLT: Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration. 2020;(January):19-21.
29. ASCO Survey on COVID-19 in Oncology (ASCO) Registry. Accessed May 4, 2021. <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/coronavirus-registry>
30. Giannakoulis VG, Papoutsis E, Siempos II. Effect of Cancer on Clinical Outcomes of Patients With COVID-19: A Meta-Analysis of Patient Data. *JCO Glob Oncol*. 2020;(6):799-808. doi:10.1200/go.20.00225
31. Venkatesulu BP, Chandrasekar VT, Giridhar P, et al. A systematic review and meta-analysis of cancer patients affected by a novel coronavirus. *medRxiv*. Published online 2020:1-20. doi:10.1101/2020.05.27.20115303
32. Tian Y, Qiu X, Wang C, et al. Cancer associates with risk and severe events of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2021;148(2):363-374. doi:10.1002/ijc.33213
33. Ofori-Asenso R, Ogundipe O, Agyeman AA, et al. Cancer is associated with severe disease in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Ecancermedicalscience*. 2020;14:1-10. doi:10.3332/ECANCER.2020.1047
34. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049-6057.
35. Barek MA, Aziz MA, Islam MS. Impact of age, sex, comorbidities and clinical symptoms on the severity of COVID-19 cases: A meta-analysis with 55 studies and 10014 cases. *Heliyon*. 2020;6(12):1-24. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e05684
36. Zheng, RS; Sun, KX; Zhang, SW; Zeng, HM; Zou, XN; Chen, R; Gu, XY; Wei, WW; He J. Report of cancer epidemiology in China, 2015. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2019;41(1):19-2.
37. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369(March):1-12.

doi:10.1136/bmj.m1985

38. Tian J, Yuan X, Xiao J, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan , China : a multicentre , retrospective , cohort study. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):893-903. doi:10.1016/S1470-2045(20)30309-0
39. Lee LYW, Cazier JB, Angelis V, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: A prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10241):1919-1926. doi:10.1016/S0140-6736(20)31173-9
40. Lunski MJ, Burton J, Tawagi K, et al. Multivariate mortality analyses in COVID-19: Comparing patients with cancer and patients without cancer in Louisiana. *Cancer*. 2021;127(2):266-274. doi:10.1002/cncr.33243
41. Robilotti E V., Babady NE, Mead PA, et al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. *Nat Med*. 2020;26(8):1218-1223. doi:10.1038/s41591-020-0979-0
42. Luo J, Rizvi H, Preeshagul IR, et al. COVID-19 in patients with lung cancer. *Ann Oncol*. Published online 2020. doi:10.1016/j.annonc.2020.06.007
43. Calles A, Aparicio MI, Alva M, et al. Outcomes of COVID-19 in Patients With Lung Cancer Treated in a Tertiary Hospital in Madrid. 2020;10(September):1-12. doi:10.3389/fonc.2020.01777
44. Peravali M, Joshi I, Ahn J, Kim C. A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Lung Cancer with Coronavirus Disease 2019. *JTO Clin Res Reports*. 2021;2(3):100141. doi:10.1016/j.jtocrr.2020.100141
45. Jee J, Foote MB, Lumish M, Stonestrom AJ, Wills B. Chemotherapy and COVID-19 Outcomes in Patients With Cancer. 2021;38(30):3538-3547. doi:10.1200/JCO.20.01307
46. Researchtreatment C, Article A. Risk of Coronavirus Disease Incidence, Severe Presentation, and Mortality in Patients with Lung Cancer. Published online 2020:1-22. doi:10.4143/crt.2020.1242
47. Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood*. 2020;136(25):2881-2892. doi:10.1182/blood.2020008824
48. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol*. 2020;7(10):e737-e745. doi:10.1016/S2352-3026(20)30251-9

49. Yigenoglu TN, Ata N, Altuntas F, et al. The outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancy. *J Med Virol*. 2021;93(2):1099-1104. doi:10.1002/jmv.26404
50. Curigliano G, Banerjee S, Cervantes A, et al. Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1320-1335. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.010
51. Sonja A. Rasmussen, MD, MS JCS. Challenges in lung cancer therapy during the COVID-19 pandemic. *Ann Oncol*. 2020;(January):19-21.
52. Jiang C, Yabroff KR, Deng L, Perimbeti S, Han X. Prevalence of Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness in Adult Cancer Survivors in the United States. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2021;00(January):3-6. doi:10.1093/jnci/djab012
53. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436. doi:10.1038/s41586-020-2521-4
54. van Doesum J, Chinae A, Pagliaro M, et al. Clinical characteristics and outcome of SARS-CoV-2-infected patients with haematological diseases: a retrospective case study in four hospitals in Italy, Spain and the Netherlands. *Leukemia*. 2020;34(9):2536-2538. doi:10.1038/s41375-020-0960-4
55. Nekhlyudov L, Duijts S, Hudson S V., et al. Addressing the needs of cancer survivors during the COVID-19 pandemic. *J Cancer Surviv*. 2020;14(5):601-606. doi:10.1007/s11764-020-00884-w
56. Ürün Y, Hussain SA, Bakouny Z, et al. Survey of the Impact of COVID-19 on Oncologists' Decision Making in Cancer. *JCO Glob Oncol*. 2020;(6):1248-1257. doi:10.1200/go.20.00300
57. Gardner R V. LONG TERM HEMATOPOEITIC DAMAGE AFTER CHEMOTHERAPY AND CYTOKINE. Published online 1999:47-57.
58. Kang D-H, Weaver M, Park N-J. Significant Impairment in Immune Recovery Following Cancer Treatment. 2010;58(2):105-114. doi:10.1097/NNR.0b013e31818fceed.Significant
59. Park R, Lee SA, Kim SY, de Melo AC, Kasi A. Association of active oncologic treatment and risk of death in cancer patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of patient data. *Acta Oncol (Madr)*. 2021;60(1):13-19. doi:10.1080/0284186X.2020.1837946
60. Yekedu E, Utkan G, Urun Y. A systematic review and meta-analysis: the effect of active cancer treatment on severity of COVID-19. 2020;(January).

61. Wang B, Huang Y. Immunotherapy or other anti-cancer treatments and risk of exacerbation and mortality in cancer patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology*. 2020;9(1):1-9. doi:10.1080/2162402X.2020.1824646
62. Zhang H, Han H, He T, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19–Infected Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2021;113(4):371-380. doi:10.1093/jnci/djaa168
63. Liu Y, Lu H, Wang W, Liu Q, Zhu C. Clinical risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of recent observational studies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021;21(1):107-119. doi:10.1080/14737140.2021.1837628
64. Liu H, Yang D, Chen X, et al. The effect of anticancer treatment on cancer patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2021;10(3):1043-1056. doi:10.1002/cam4.3692
65. Klebanov N, Pahalyants V, Murphy WS, et al. Risk of COVID-19 in Patients with Cancer Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Oncologist*. 2021;26(5):e898-e901. doi:10.1002/onco.13768
66. Bersanelli M, Giannarelli D, De Giorgi U, et al. Symptomatic COVID-19 in advanced-cancer patients treated with immune-checkpoint inhibitors: prospective analysis from a multicentre observational trial by FICOG. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1-12. doi:10.1177/1758835920968463
67. Rogiers A, Da Silva IP, Tentori C, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer treated with immune checkpoint inhibition. *J Immunother Cancer*. 2021;9(1):1-11. doi:10.1136/jitc-2020-001931
68. Mandala M, Lorigan P, De Luca M, et al. SARS-CoV-2 infection and adverse events in patients with cancer receiving immune checkpoint inhibitors: An observational prospective study. *J Immunother Cancer*. 2021;9(2). doi:10.1136/jitc-2020-001694
69. Bhangu A, Nepogodiev D, Glasbey JC, et al. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative sars-cov-2 infection: An international cohort study. *Lancet*. 2020;396(10243):27-38. doi:10.1016/S0140-6736(20)31182-X
70. Framework for Healthcare Systems Providing Non-COVID-19 Clinical Care During the COVID-19 Pandemic. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/framework-non-COVID-care.html>
71. ASCO - Cancer Treatment & Supportive Care. Accessed April 30, 2021. <https://www.asco.org/asco-coronavirus-resources/care-individuals-cancer->

during-covid-19/cancer-treatment-supportive-care

72. Allegrezza MJ, Conejo-garcia JR. Targeted Therapy and Immunosuppression in the Tumor Microenvironment. *TRENDS in CANCER*. 2016;xx:1-9. doi:10.1016/j.trecan.2016.11.009
73. Society A, Oncology C. COVID ASCO-Guide-Cancer-COVID19 Updated 122020. Published online 2020. <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/2020-ASCO-Guide-Cancer-COVID19.pdf>