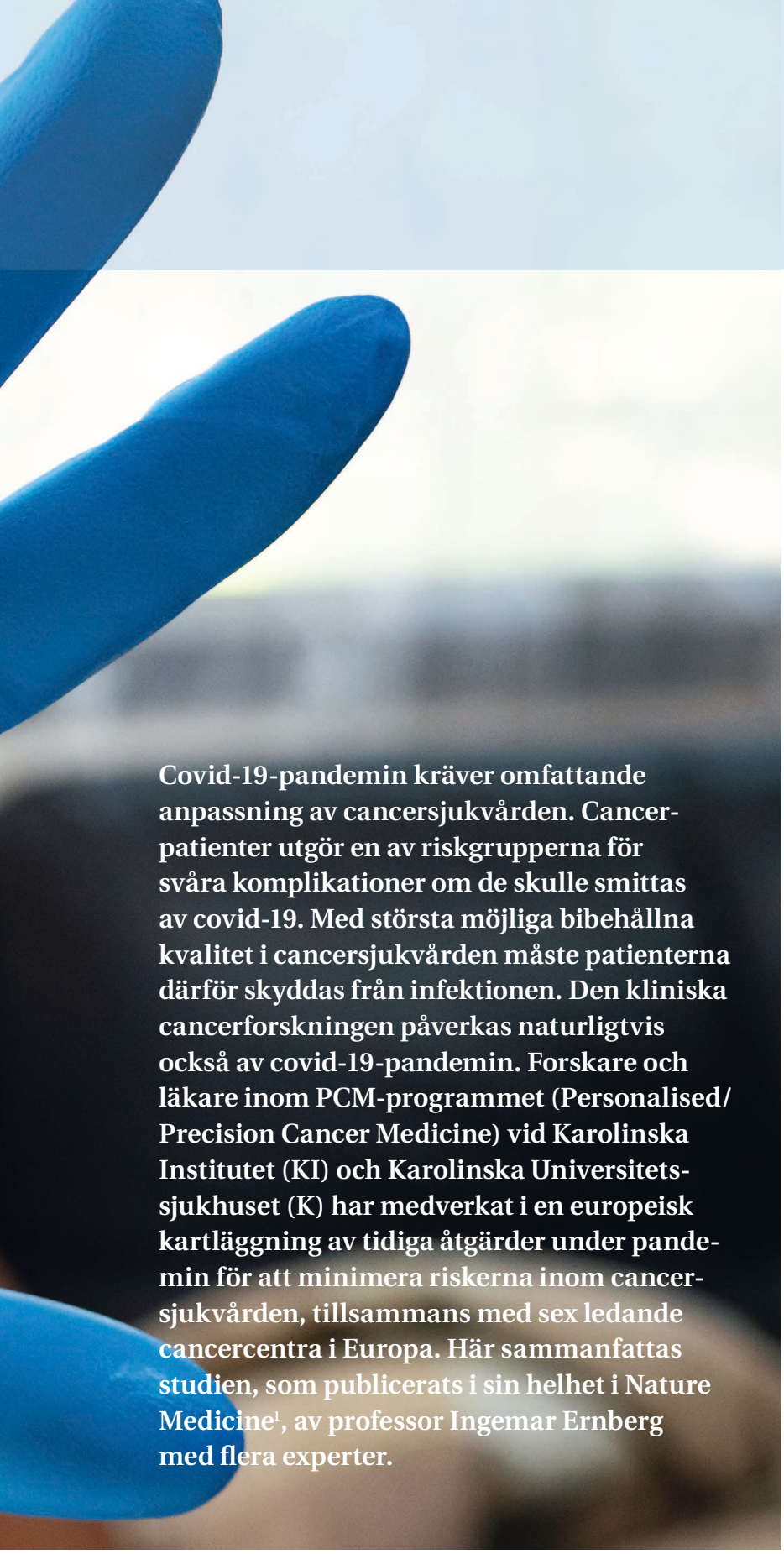
Ett europeiskt perspektiv:

Hur ska cancersjukvården



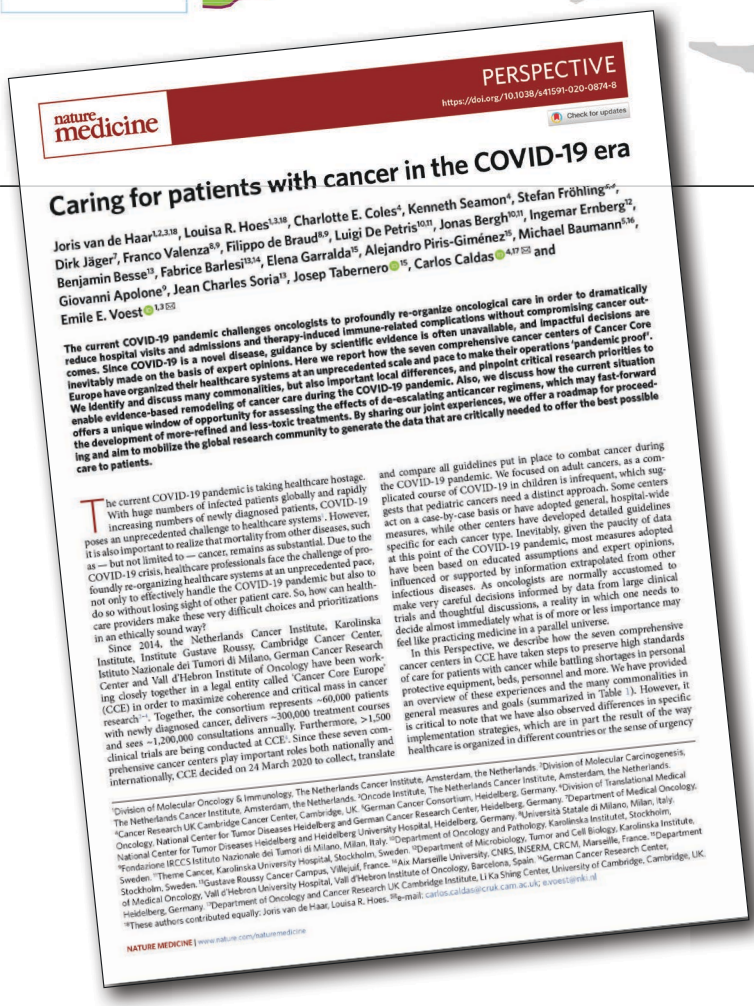
Cancer Core Europe

Covid-19-pandemin kräver omfattande anpassning av cancersjukvården. Cancerpatienter utgör en av riskgrupperna för svåra komplikationer om de skulle smittas av covid-19. Med största möjliga bibehållna kvalitet i cancersjukvården måste patienterna därför skyddas från infektionen. Den kliniska cancerforskningen påverkas naturligtvis också av covid-19-pandemin. Forskare och läkare inom PCM-programmet (Personalised/Precision Cancer Medicine) vid Karolinska Institutet (KI) och Karolinska Universitetssjukhuset (K) har medverkat i en europeisk kartläggning av tidiga åtgärder under pandemin för att minimera riskerna inom cancersjukvården, tillsammans med sex ledande cancercentra i Europa. Här sammanfattas studien, som publicerats i sin helhet i Nature Medicine[1], av professor Ingemar Ernberg med flera experter.

anpassas till pandemin?

BAKGRUND: CANCER CORE EUROPE OCH AKTUELL KARTLÄGGNING

Karolinska Institutet är ett av sju centra i Europa som bildade konsortiet Cancer Core Europe (CCE, https://www.cancercoreeurope.eu/) 2015, formaliserat som en egen legal struktur 2017[2]. Medverkande centra är Vai d´Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, Gustave Roussy (GR), Paris, Netherlands Cancer Institute (NKI), Amsterdam, Deutsche Krebforschungs Zentrum (DKFZ), Heidelberg, Cambridge Cancer Centre (CCC) och Istituto Nazionale dei Tumori (INT) i Milano. I denna kartläggning av åtgärder och consensus kring den bästa vården med hänsyn till de risker och prioriteringar som pandemin kräver medverkade dessa CCE-centra från de svårast drabbade områdena i Europa, Milano, Barcelona, Paris och Cambridge, med de än så länge mindre drabbade i Tyskland, Holland och Sverige. Cancer Core Europe representerar omfattande klinisk verksamhet och translationell cancerforskning på europeisk bas med tillsammans 1,2 miljoner patientbesök/år, cirka 60 000 nya can-



nature medicine

PERSPECTIVE

https://doi.org/10.1038/s41591-020-0874-8

Check for updates

Caring for patients with cancer in the COVID-19 era

Joris van de Haar[1,2,3,18], Louisa R. Hoes[1,3,18], Charlotte E. Coles[4], Kenneth Seamon[5], Stefan Fröhling[6,7], Dirk Jäger[7], Franco Valenza[8,9], Filippo de Braud[8,9], Luigi De Petris[10,11], Jonas Bergh[10,11], Ingemar Ernberg[12], Benjamin Besse[13], Fabrice Barlesi[13,14], Elena Garralda[15], Alejandro Piris-Giménez[15], Michael Baumann[5,16], Giovanni Apolone[9], Jean Charles Soria[13], Josep Tabernero[15], Carlos Caldas[4,17] and Emile E. Voest[1,3]

The current COVID-19 pandemic challenges oncologists to profoundly re-organize oncological care in order to dramatically reduce hospital visits and admissions and therapy-induced immune-related complications without compromising cancer outcomes. Since COVID-19 is a novel disease, guidance by scientific evidence is often unavailable, and impactful decisions are inevitably made on the basis of expert opinions. Here we report how the seven comprehensive cancer centers of Cancer Core Europe have organized their healthcare systems at an unprecedented scale and pace to make their operations 'pandemic proof'. We identify and discuss many commonalities, but also important local differences, and pinpoint critical research priorities to enable evidence-based remodeling of cancer care during the COVID-19 pandemic. Also, we discuss how the current situation offers a unique window of opportunity for assessing the effects of de-escalating anticancer regimens, which may fast-forward the development of more-refined and less-toxic treatments. By sharing our joint experiences, we offer a roadmap for proceeding and aim to mobilize the global research community to generate the data that are critically needed to offer the best possible care to patients.

The current COVID-19 pandemic is taking healthcare hostage. With huge numbers of infected patients globally and rapidly increasing numbers of newly diagnosed patients, COVID-19 poses an unprecedented challenge to healthcare systems[1]. However, it is also important to realize that mortality from other diseases, such as — but not limited to — cancer, remains as substantial. Due to the COVID-19 crisis, healthcare professionals face the challenge of profoundly re-organizing healthcare systems at an unprecedented pace, not only to effectively handle the COVID-19 pandemic but also to do so without losing sight of other patient care. So, how can healthcare providers make these very difficult choices and prioritizations in an ethically sound way?

Since 2014, the Netherlands Cancer Institute, Karolinska Institute, Institute Gustave Roussy, Cambridge Cancer Center, Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, German Cancer Research Center and Vall d'Hebron Institute of Oncology have been working closely together in a legal entity called 'Cancer Core Europe' (CCE) in order to maximize coherence and critical mass in cancer research[2–4]. Together, the consortium represents ~60,000 patients with newly diagnosed cancer, delivers ~300,000 treatment courses and sees ~1,200,000 consultations annually. Furthermore, >1,500 clinical trials are being conducted at CCE[5]. Since these seven comprehensive cancer centers play important roles both nationally and internationally, CCE decided on 24 March 2020 to collect, translate and compare all guidelines put in place to combat cancer during the COVID-19 pandemic. We focused on adult cancers, as a complicated course of COVID-19 in children is infrequent, which suggests that pediatric cancers need a distinct approach. Some centers act on a case-by-case basis or have adopted general, hospital-wide measures, while other centers have developed detailed guidelines specific for each cancer type. Inevitably, given the paucity of data at this point of the COVID-19 pandemic, most measures adopted have been based on educated assumptions and expert opinions, influenced or supported by information extrapolated from other infectious diseases. As oncologists are normally accustomed to make very careful decisions informed by data from large clinical trials and thoughtful discussions, a reality in which one needs to decide almost immediately what is of more or less importance may feel like practicing medicine in a parallel universe.

In this Perspective, we describe how the seven comprehensive cancer centers in CCE have taken steps to preserve high standards of care for patients with cancer while battling shortages in personal protective equipment, beds, personnel and more. We have provided an overview of these experiences and the many commonalities in general measures and goals (summarized in Table 1). However, it is critical to note that we have also observed differences in specific implementation strategies, which are in part the result of the way healthcare is organized in different countries or the sense of urgency

[1]Division of Molecular Oncology & Immunology, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, the Netherlands. [2]Division of Molecular Carcinogenesis, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, the Netherlands. [3]Oncode Institute, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, the Netherlands. [4]Cancer Research UK Cambridge Cancer Center, Cambridge, UK. [5]German Cancer Consortium, Heidelberg, Germany. [6]Division of Translational Medical Oncology, National Center for Tumor Diseases Heidelberg and German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany. [7]Department of Medical Oncology, National Center for Tumor Diseases Heidelberg and Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany. [8]Università Statale di Milano, Milan, Italy. [9]Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Milan, Italy. [10]Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. [11]Theme Cancer, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden. [12]Department of Oncology and Pathology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. [13]Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France. [14]Aix Marseille University, CNRS, INSERM, CRCM, Marseille, France. [15]Department of Medical Oncology, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain. [16]German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany. [17]Department of Oncology and Cancer Research UK Cambridge Institute, Li Ka Shing Center, University of Cambridge, Cambridge, UK. [18]These authors contributed equally: Joris van de Haar, Louisa R. Hoes. [ᴍ]e-mail: carlos.caldas@cruk.cam.ac.uk; evoest@nki.nl

NATURE MEDICINE | www.nature.com/naturemedicine

cerpatienter årligen och 300 000 behandlingar per år. CCE driver tillsammans 1 500 kliniska prövningar.

CCE beslöt sig den 24 mars 2020 för att samla in och jämföra alla rekommendationer för cancerbehandling under pandemin, som dess olika centra använder eller själva utformat. Avsikten har varit att snabbt förmedla erfarenheterna från de första månaderna av pandemin och att ge allmänna råd och riktlinjer till andra cancerkliniker. Vi befinner oss i en tidigare väsentligen okänd medicinsk och etisk verklighet som innebär att den medicinska personalen tvingas uppbåda hela sin know-how och erfarenhet för att fatta viktiga kliniska beslut. Man beslöt sig för att koncentrera sig på cancer hos vuxna. Tillgängliga data är begränsade så rekommendationerna är i huvudsak resultatet av professionella

överväganden parat med extrapolationer från hur man hanterar cancerbehandling vid andra svårare infektionssjukdomar, såsom influensa. Man har också varit helt medveten om att läget inte är stabilt och att riktlinjer snabbt kan ändras och anpassas till nya data eller erfarenheter. Resultatet publicerades som ett Perspective i Nature Medicine under april[1] och är författat av företrädare för dessa sju centra.

Pandemin påverkar en hel rad viktiga funktioner inom cancersjukvården: den kliniska verksamheten, behoven av och kraven på kvalificerad personal, patienternas psykosociala omhändertagande, servicefunktioner, forskningsverksamhet, samt samarbeten för att dela ansvaret för cancersjukvården. Här sammanfattar vi mycket kort några av de erfarenheter som gjorts och de råd som ges. För utförligare diskussion av slutsatserna hänvisas till originalpublikationen.

Medverkande cancercentra har ställts inför stora utmaningar under pandemin, dock med stora skillnader. Vid institutioner med enbart cancersjukvård (DKFZ, GR, INT och NKI) har policyn varit att eftersträva en covid-19-fri verksamhet, för att säkerställa att tillräcklig klinisk kapacitet och intensivvårdskapacitet kunnat avsättas för den mest nödvändiga cancerkirurgin och för omhändertagande av biverkningar under systemisk behandling. Allmänsjukhus i samma region har kunnat överföra cancerpatienter till dessa centra så att de i sin tur kunnat fokusera på att behandla patienter med covid-19, och andra diagnoser som kräver omedelbar vård. I Sverige finns inga helt specialiserade cancercentra, så liksom övriga centra i studien som är lokaliserade till större universitetssjukhus (CCC, VHIO och Karolinska) så måste våra sjukhus med onkologisk verksamhet också ta hand om patienter utan cancer inklusive de med misstänkt covid-19. Vid Karolinska Universitetssjukhuset har avdelningar för cancersjukvård omprioriterats för att disponeras för covid-sjuka utan cancer.

COVID-19-RELATERADE RISKER FÖR PATIENTER MED CANCER

Uppskattning av ökad risk vid cancerbehandling under pandemin beror på: 1) en patients risk för covid-19 under pågående cancerterapi och 2) en patients ökade risk för allvarliga komplikationer eller död, om den skulle bli smittad. För närvarande gör osäkerheten om den verkliga förekomsten av covid-19 (symptomatiska fall plus asymptomatiska fall) det omöjligt att exakt beräkna en patients risk för covid-19 inom en viss tidsram (till exempel behandlingens längd). Att bestämma förekomsten av covid-19 genom storskalig serologisk screening bör därför prioriteras.

Även om cancerbehandling i sig inte ökar risken för covid-19-smitta, är det möjligt att i synnerhet cytostatika som inducerar neutropeni och lymfopeni och riktade terapier som stör immunförsvaret (till exempel tyrosinkinasinhibitorer) och immuncheckpoint-hämmare kan förvärra covid-19-infektionens förlopp.

CANCERVÅRDENS KAPACITET

Covid-19-pandemin är minst sagt en stresstest av kapaciteten för olika behandlings- och stödfunktioner, inklusive strålbehandling, medicinsk onkologi, bildfunktion och kirurgiska åtgärder. Intensivvårdskapaciteten är den mest belastade under pandemin. Covid-19-infekterade patienter som kräver intensivvård ökar belastningen på intensivvården, och minskar tillgängligheten för icke-covid-19-patienter. Därmed minskar kapaciteten för valfria och akuta operationer. En bråkdel av patienterna som genomgår större operationer eller systemisk behandling för cancer kräver intensivvårdsstöd. Detta kräver dock ställningstagande till alternativa behandlingar som strålning och/eller systembehandlingar för cancer.

Enighet rådde i att rekommendera att högsta prioritet måste ges till neoadjuvanta terapier och kurativa operationer, när operationskapaciteten och/eller intensivvården är begränsande. Alternativt kan neoadjuvanta systembehandlingar initieras eller förlängas för att senarelägga kirurgiska ingrepp eller så kan icke-kirurgiska ingrepp övervägas. Elektiva operationer kan naturligtvis senareläggas, när det är väl motiverat på vetenskapliga grund[3].

DEN KLINISKA VERKSAMHETEN

Generellt har behandlingsregimer inom rutinsjukvården anpassats: 1) för att minimera antalet sjukhusbesök och sjukhusinläggningar och 2) för att förhindra komplikationer av covid-19-infektion som resultat av cancerbehandling.

Exempel på verksamheter som beaktats och eventuellt förändrats för att klara fortsatt god cancervård under pandemin:

- Anpassning av den kliniska verksamheten för att om möjligt hålla centrum smittfria, justering av behandlingsregimer och anpassning av protokoll av säkerhetsskäl

- Hög ambition för kommunikation och psykosocialt stöd till patienterna

- Se till att kvalificerad personal i största möjliga mån kan arbeta, genom tillgänglig och snabb covid-19-testning

- Beakta möjligheterna till alternativa behandlingar såsom strålbehandling och/eller systembehandling, senareläggning av elektiv kirurgi och påskyndande av behandlingar när möjlighet och kapacitet finns

- Utökat regionalt och nationellt samarbete för att jämna ut belastningen på cancervården

Högsta prioritet är att säkerställa att patienterna inte utsätts för covid-19. För CCE-centra betyder detta att personliga konsultationer som vanligen sker ansikte mot ansikte, när det är möjligt, i stället äger rum via internet eller med telefonsamtal. Man tillåter inte att anhöriga och nära och kära får följa med

när en patient läggs in på sjukhuset, ska få infusioner eller strålbehandling, eftersom synbarligen friska anhöriga kan vara (omedvetet) covid-19-positiva. Patienter med misstänkta covid-19-symtom (men som inte kräver omedelbar bedömning) avbokas för fysiska vårdmöten och uppmanas att följa nationell vägledning om isolering och/eller karantän. Vid början av april 2020 bedömdes det totala antalet patienter under behandling för cancer ha minskat vid de flesta CCE-centra med 20–30 procent jämfört med normal tillströmning.

I görligaste mån byter man intravenösa behandlingar mot orala eller subkutana regimer (till exempel hormonella eller målinriktade terapier) för att minska risk för komplikationer på grund av sjukhusinläggning eller så gör man uppehåll i behandlingen när stabil sjukdom uppnåtts.

För att förhindra komplikationer av covid-19 i samband med cancerbehandling, väger man behandlingseffekten på tumören mot den potentiella risken för covid-19-relaterad sjuklighet och dödlighet. Exempelvis kan en cancerbehandling kanske medföra kontroll av tumören, men data kan för närvarande vara för svaga för att motivera behandling med risker för covid-19-relaterad sjuklighet och dödlighet.

För att förhindra eller förkorta neutropeni och lymfopeni, har alla centra rekommenderat avtrappning av cytotoxisk kemoterapi, eller att man i vissa fall överväger att avstå från palliativ behandling.

Det finns dock ännu inga data om och i vilken utsträckning neutropeni och lymfopeni medför ett negativt resultat under covid-19.

Även om det finns data som tyder på att kemoterapibehandlade patienter med cancer riskerar allvarliga komplikationer orsakade av influensa[4,5] är det alls inte klart att detta kan generaliseras till covid-19. En ny studie har rapporterat ökad förekomst och morbiditet av covid-19 hos patienter med cancer, men dessa fynd har också motsagts av andra[6–8]. Anekdotiska data har visat på relativt hög dödlighet, 8 av 28 (29 procent) inlagda patienter med covid-19 som tidigare diagnostiserats med cancer[9]. Patientantalet var dock mycket litet, särskilt för patienter med pågående cancerbehandling under de senaste 14 dagarna. Det är också oklart i vilken utsträckning den observerade höga dödligheten var resultatet av cancerbehandlingen i sig, eller snarare beroende av andra kliniska parametrar, såsom kön, ålder, skörhet och co-morbiditeter.

FÖRBEREDELSER FÖR FRAMTIDEN

Landspecifika strategiska val för hantering av covid-19-pandemin kommer att vara avgörande för hur och i vilken omfattning cancersjukvården behöver omorganiseras. Två huvudsakliga metoder för att kontrollera covid-19 har använts: suppression (genom lock down, till exempel i Kina, Sydkorea och Tyskland) respektive försvagning (”mitigation” exempelvis i Nederländerna, Storbritannien, Spanien, Sverige och Schweiz[10].

Valet av strategi påverkar hur onkologisk vård behöver organiseras under pandemin. Den grundläggande skillnaden är att suppressionsstrategier syftar till att nå nästan fullständigt stopp på smittspridningen (och uppnå befolkningsimmunitet när ett vaccin blir tillgängligt), medan försvagningsstrategier syftar till att hålla smittan på nivåer som förhindrar att sjukvården överväldigas och att låta immuniteten hos befolkningen växa fram utan eller med vaccin.

Ur ett snävt onkologiskt perspektiv är en suppresionsstrategi att föredra, eftersom framgångsrik suppression medför att covid-19-specifika protokoll för cancervård blir överflödiga. Men många länder har föredragit försvagning framför suppression. Med tillgängliga data är det omöjligt att avgöra hur länge en sådan försvagning kommer att krävas för att uppnå tillräcklig immunitet i befolkningen. Lösningen på den nuvarande krisen kan ta lång tid och cancersjukvården behöver tillgång till data och bra modeller för att möjliggöra systematiska, evidensbaserade bedömningar av risk och nytta av cancerbehandling under pandemin.

FÖRSLAG TILL PRIORITERINGAR INOM FORSKNING FÖR ATT UTVECKLA GUIDELINES

För att mildra effekterna av covid-19 på vården av cancerpatienter, har vi identifierat behov av följande fyra forskningsprioriteringar för att möjliggöra evidensbaserad justering av anticancerregimer under covid-19-pandemin.

1. Samla real-time-data om effekterna av justering och avtrappning av behandlings regimer för cancerutveckling.

2. Bestämma den symtomatiska och asymptomatiska förekomsten av covid-19 genom storskalig serologisk testning i den allmänna befolkningen och hos patienter med cancer som har behandlats med kemoterapier, målinriktade terapier eller immunkontrollhämmare.

3. Utveckla en epidemiologisk modell för att uppskatta kumulativ förekomst av covid-19 för en patient med cancer inom en viss tidsram.

4. Bestämma covid-19-sjuklighet och dödlighet hos patienter med cancer som behandlas med kemoterapi, riktad terapi,immuncheckpoint blockad och /eller G-CSF.

Cancer Core Europe

Cancer Core Europe kommer att fortsätta sammanställa och redovisa nya data om pandemins konsekvenser för cancersjukvården som grund för kvalificerade framtida vägval och avvägningar. Detta kommer att vara en dynamisk och snabbt framskridande process.

Radiumhemmets Forskningsfonder har bidragit med finansiering av PCM-programmet i Stockholm.

REFERENSER

1. van de Haar, Joris, Louisa R. Hoes, Charlotte E. Coles, Kenneth Seamon, Stefan Fröhling, Dirk Jäger, Franco Valenza, Filippo de Braud, Luigi De Petris, Jonas Bergh, Ingemar Ernberg, Benjamin Besse, Fabrice Barlesi, Elena Garralda, Alejandro Piris-Giménez, Michael Baumann, Giovanni Apolone, Jean Charles Soria, Josep Tabernero, Carlos Caldas, Emile E. Voest. Caring for patients with cancer in the COVID-19 era". Nature Medicine, online 16 april 2020, doi: 10.1038/s41591-020-0874-8.
https://doi.org/10.1038/s41591-020-0874-8

2.Eggermont, A. M. M. et al. Cancer Core Europe: a translational research infrastructure for a European mission on cancer. Mol. Oncol. 13, 521–527 (2019).

3. Lefevre, J. H. et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). J. Clin. Oncol. 34, 3773–3780 (2016).

4. Kunisaki, K. M. & Janoff, E. N. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 21, 335–337 (2020).

5. Bitterman, R. et al. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. Cochrane Database Syst. Rev. 2, CD008983 (2018).

6. Liang, W. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 21, 335–337 (2020).
7. Wang, H. & Zhang, L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. Lancet Oncol. 21, e181 (2020).

8. Xia, Y., Jin, R., Zhao, J., Li, W. & Shen, H. Risk of COVID-19 for patients with cancer. Lancet Oncol. 21, e180 (2020).

9. Zhang, L. et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. Ann. Oncol. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296 (2020).

10. Walker, P. et al. The global impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression. Imperial College London https://doi.org/10.25561/77735 (2020).

INGEMAR ERNBERG, INSTITUTIONEN FÖR MIKROBIOLOGI, TUMÖR- OCH CELLBIOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, 171 77 STOCKHOLM, INGEMAR.ERNBERG@KI.SE

CLAES KARLSSON, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH TEMA CANCER, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, 171 76 STOCKHOLM, CLAES.KARLSSON@KI.SE

JEFFREY YACHNIN, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH TEMA CANCER, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, 171 76 STOCHOLM, JEFFREY.YACHNIN@SLL.SE

GIUSEPPE MASUCCI, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH TEMA CANCER, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, 171 76 STOCKHOLM, GIUSEPPE.MASUCCI@KI.SE

LUIGI DE PETRIS, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH TEMA CANCER, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, 171 76 STOCKHOLM, LUIGI.DEPETRIS@KI.SE