

Universitatea de Medicină și Farmacie
"Iuliu Hațieganu"
Cluj-Napoca
Facultatea de Medicină

LUCRARE DE LICENȚĂ

Adresabilitatea pentru radioterapie în contextul Pandemiei COVID-19

Îndrumator:
Asist. Univ. Dr Patricia IGNAT

Absolvent:
Rareș-Andrei ȘERDEAN

2022

Cuprins

| | |
|--|----|
| Cuprins..... | 2 |
| Introducere..... | 4 |
| Partea Generală..... | 5 |
| Capitolul 1. SARS-CoV-2..... | 5 |
| 1.1 Etiologie..... | 5 |
| 1.2 Structura și infecția celulară | 7 |
| 1.3 Transmitere | 13 |
| 1.4 Manifestări clinice | 14 |
| 1.5 Diagnosticare | 14 |
| 1.6 Tratament și preventive | 16 |
| Capitolul 2. Radioterapie-noțiuni generale | 19 |
| 2.1. Introducere | 19 |
| 2.2. Clasificare..... | 20 |
| 2.3. Pașii efectuării tratamentului radioterapeutic | 23 |
| Capitolul 3. Efectele Pandemiei COVID19 asupra radioterapie..... | 29 |
| Partea Specială..... | 35 |
| Capitolul 4. Introducere..... | 35 |
| Capitolul 5. Obiective | 36 |
| Capitolul 6. Metode | 36 |
| 6.1 Criterii de includere și excludere | 36 |
| 6.2 Căutarea studiilor | 37 |

| | |
|--------------------------------|----|
| 6.3 Selectarea studiilor | 38 |
| 6.4 Colectarea Datelor | 39 |
| Capitolul 7. Rezultate | 53 |
| Capitolul 8. Discuții | 58 |
| Capitolul 9. Concluzii | 60 |
| Referințe | 61 |

Introducere

Pandemia de coronavirus 2019 (COVID-19) a schimbat rapid viața de zi cu zi în întreaga lume. Pe parcursul anului 2020, activitățile clinice medicale au fost modificate dramatic de urgența bolii coronavirus 2019 (COVID-19).^[1]

Sistemul public de asistență medicală a fost nevoit să facă față unei supraîncărcări dramatice de pacienți care aveau nevoie de spitalizare și de terapie intensivă. Activitățile spitalicești au fost reorganizate prompt și căile de asistență au fost modulate pentru a concentra eforturile de asistență medicală asupra pacienților COVID-19.^[2]

În acest context, persoanele bolnave de cancer constituie o categorie de pacienți deosebit de expusă la infecție datorită stării lor imunosupresive, care poate fi indusă atât de tumora însăși, cât și de terapia anticancerigenă adoptată.^[2]

Diferite măsuri au fost implementate în centrele de oncologie pentru a reduce impactul acestei epidemii la pacienții oncologici, cum ar fi furnizarea de instrucțiuni clare cu privire la igiena mâinilor și echipamente de protecție personală mai puternice, o supraveghere mai intensă sau un tratament mai intensiv al pacienților infectați și o analiză atentă a amânării intervențiilor chirurgicale electivă și/sau a tratamentelor programate, în special pentru tumorile cu risc scăzut de progresie.^[2]

Deși pacienții cu cancer sunt mai ușor de infectat cu COVID-19 din cauza sistemului imunitar slăbit, întârzierile sau întreruperile în tratamentul cancerului pot duce la progresia tumorii sau la o supraviețuire mai slabă. Prin urmare, echilibrarea acestor riscuri este extrem de importantă.^[3]

Partea Generală

Capitolul 1. SARS-CoV-2

1.1 Etiologie

COVID-19 este cauzat de Coronavirusul Sindromului Respirator Acut Sever 2 (SARS-CoV-2), un virus ARN, monocatenar cu sens pozitiv, care se transmite prin picături respiratorii și fomite. Virusul cauzează un spectru al bolii variind de la asimptomaticitate până la sindromul de detresă respiratorie acută sever (ARDS) și deces.^[4]

SARS-CoV-2 este un membru al ordinului Nidovirales, familia Coronaviridae, subfamilia Orthocoronavirinae, care este subdivizată în patru genuri: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus și Deltacoronavirus.^[5]

La data de 31 decembrie 2019, Comisia de sănătate din provincia Hubei, China, a declarat pentru prima dată un grup de cazuri inexplicabile de pneumonie.^[6] Pentru a identifica agentul cauzal al acestei boli, au fost efectuate un număr mare de teste, care au exclus mai mulți agenți etiologici care pot provoca simptome similare, inclusiv coronavirusul sindromului respirator acut sever (SARS-CoV), coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV) și alți agenți patogeni respiratori comuni.^[7] Un coronavirus (CoV) necunoscut anterior a fost descoperit imediat în probele prelevate de la pacienți și a fost numit de către OMS drept noul coronavirus 2019 (2019-nCoV). Ulterior, la 11 februarie 2020, OMS a anunțat oficial că noul coronavirus a fost redenumit că Coronavirusul sindromului respirator acut sever 2 (SARS-CoV-2) și a numit boala cauzată de SARS-CoV-2 drept COVID-19. La scurt timp, s-a constatat că SARS-CoV-2 era legat epidemiologic de piața Huanan din Wuhan, unde restaurantele aprovizionează animalele sălbatice și unde se vând păsări, lilieci, șerpi și alte animale sălbatice, sugerând că principală

cale de transmitere a SARS-CoV-2 ar putea fi calea zoonotică (de la animal la om).^[6]

Se pare că virusul a infectat persoane din zonele rurale din China între octombrie și decembrie 2019, dar nu a fost capabil să se răspândească eficient de la om la om. În decembrie 2019, în Wuhan, un oraș cu 11 milioane de locuitori, virusul a suferit o mutație și a devenit capabil să se răspândească cu ușurință la alte gazde umane. Pe 23 ianuarie, guvernul chinez a plasat Wuhanul în carantină, dar era prea târziu - aproximativ cinci milioane de oameni au părăsit orașul.^[8]

Până în prezent, au fost identificate șapte Coronavirusuri capabile să infecteze oamenii. Unele dintre ele au fost identificate la mijlocul anilor 1960, în timp ce altele au fost detectate abia în noul mileniu. În general, estimările sugerează că 2% din populație este purtătoare sănătoasă a unui coronavirus și că aceste virusuri sunt responsabile pentru aproximativ 5% până la 10% din infecțiile respiratorii acute.^[9]

După epidemia de SARS din 2002, s-a descoperit pentru prima dată că liliecii sunt gazde pentru coronavirusuri și a crescut interesul pentru identificarea altor potențiale gazde. Majoritatea cazurilor timpurii de SARS au apărut la pacienții care au avut un contact apropiat cu animale, inclusiv cu civetele de palmier din piață. La scurt timp după aceea, SARS-CoV a fost cultivat de la civetele de palmier din Himalaya, aflate în cuști, din piețele de animale sălbatice vii din Guangdong, China. În urma investigațiilor suplimentare, s-au descoperit mai multe coronavirusuri legate filogenetic de SARS-CoV, la liliecii din diferite provincii din China și din alte țări. Liliecii au fost considerați a fi rezervorul natural pentru SARS-CoV, iar civeta de palmier a fost considerată o posibilă gazdă intermediară. Este foarte probabil că virusul să fi suferit multiple mutații în civetele de palmier din piață înainte de a se răspândi la om. De asemenea,

se credea că lilieci sunt rezervorul natural pentru MERS-CoV, iar cămilele dromader ar putea fi gazde intermediare. De atunci, s-a descoperit că lilieci sunt gazde a cel puțin 30 de coronavirusuri cu secvențe genomice complete disponibile.^[10]

Analizele filogenetice au arătat că SARS-CoV-2, SARS-CoV și alte coronavirusuri asemănătoare izolate la lilieci aparțin unui grup diferit de cel al MERS-CoV, cu o identitate nucleotidică completă a genomului între SARS-CoV-2 și SARS-CoV de 79,5 % și între SARS-CoV-2 și coronavirusul SARS al liliecilor (SARSr-CoV-RaTG13) de 96 %.^[11] Neexistând multe teorii care susțin contaminarea directă de la lilieci la oameni, au fost efectuate investigații suplimentare. S-a raportat că Pangolinii pot fi potențiale gazde intermediare după ce au fost analizate probe de la pangolinii Malytan, o specie pe cale de dispariție traficată ilegal în sudul Chinei pentru a fi utilizată în medicina chinezească de moda veche și ca sursă de hrană. Probele prelevate de la pangolini au arătat noi genomuri de coronavirus cu o asemănare de 85,5-92,4% cu SARS-CoV-2. Mai remarcabilă a fost similitudinea de 97,4% a aminoacizilor în domeniul de legare a receptorilor (RBD) din genomurile coronavirusului de la pangolini în comparație cu SARS-CoV-2. În comparație, Băț CoV RaTG a avut doar 89,2% similitudinea aminoacizilor în RBD cu SARS-CoV-2.^[10]

Din păcate, originea exactă a SARS-CoV-2 rămâne neclară, multe teorii fiind propuse pe baza informațiilor provenite de la SARS-CoV.^[10]

1.2 Structura și infecția celulară

1.2.1 Structura

Coronavirusurile posedă un genom ARN pozitiv nesecvențial, monocatenar, nesegmentat, de aproximativ 30 kb, înconjurat de un capac 5' și de o coadă 3'-poly(A). Virionii SARS-CoV-2 au o morfologie sferică,

măsurând în medie 60-140 nm în diametru și prezintă un grad moderat de pleomorfism. Virusul este înconjurat de un înveliș care conține nucleocapsida virală. Nucleocapsidele din Coronavirusuri sunt dispuse în simetrie elicoidală, ceea ce reflectă un atribut atipic la virusurile ARN cu sens pozitiv.^[12] Genomul ARN al SARS-CoV-2 are 29,9 kb. Acesta conține 14 cadre deschise de citire (Open Reading Frames/ORF-uri), care codifică 27 de proteine. În regiunea 5'-terminală a genomului, ORF1 și ORF2 codifică 15 proteine non-structurale importante pentru multiplicarea virusului. Regiunea 3'-terminală a genomului codifică patru proteine structurale funcționale, și anume spike (S), proteina de înveliș (Envelope/E), proteina de membrană (Membrane/M) și nucleocapsida (Nucleocapsid/N), plus 8 proteine accesorii.^[11]

Glicoproteina Spike (S)

Proteina S a coronavirusului este o proteină transmembranară virală de clasă I, mare și multifuncțională. Dimensiunea acestei proteine S variază de la 1 160 de aminoacizi (IBV, virusul bronșitei infecțioase, la păsări de curte) la 1 400 de aminoacizi (FCoV, coronavirusul felin). Aceasta se află într-un trimer pe suprafața virionului, dând virionului un aspect de coroană.^[5]

Din punct de vedere funcțional, este necesară pentru intrarea particulelor infecțioase ale virionului în celulă prin interacțiunea cu diverși receptori celulari ai gazdei. Totodată, acționează ca un factor critic pentru tropismul tisular și pentru determinarea gamei de gazde. În special, proteina S este una dintre proteinele imunodominante vitale ale Coronavirusurilor capabile să inducă răspunsuri imune ale gazdei. Ectodomeniile din toate proteinele S ale Coronavirusurilor au o organizare similară a domeniilor, fiind împărțite în două subunități, S1 și S2. Prima, S1, ajută la legarea de receptorii gazdei, în timp ce a doua, S2, cauzează fuziunea.^[8]

Subunitatea S1 se clasifică în continuare în trei domenii, A, B și C. În general, domeniul A al subunității S1 prezent pe CoV-OC43 și CoV-HKU1 se leagă de receptori gazdei. Cu toate acestea, MERS-CoV utilizează atât domeniul A, cât și domeniul B pentru a intra în celulă prin legarea la receptorul DPP4 (Dipeptidil peptidaza-4), în timp ce SARS-CoV-2 și SARS-CoV intră în celula țintă utilizând doar domeniul B. Acesta, la rândul său, se atașează la receptorul enzimei de conversie a angiotensinei-2 (hACE). Este interesant faptul că structura proteinei S atât în cazul SARS-CoV, cât și în cazul noului virus SARS-CoV-2 este aproape similară, cu câteva diferențe.^[13]

Glicoproteina de membrană (M)

Glicoproteina M este cea mai abundentă dintre toate proteinele structurale ale coronavirusurilor. Ea există sub formă de molecule dimer glicozilate încorporate în învelișul viral și poate adopta fie o formă compactă, fie una alungită. Forma compactă este responsabilă pentru conferirea structurii sferice a Coronavirusurilor prin îndoirea membranei virale. Forma alungită joacă un rol central în asamblarea virală, promovând instalarea glicoproteinei S prin interacțiunea cu ribonucleocapsida. Pe lângă funcția lor structurală, proteinele M influențează, de asemenea, tropismul organismului și induc interferonul imunologic.^[14]

Glicoproteina de înveliș (E)

Proteina E este cea mai mică și cea mai eluzivă dintre proteinele structurale ale coronavirusurilor. În timpul replicării, proteina E este produsă în abundență, însă doar o mică parte este încorporată în membrana virală și, prin urmare, este prezentă doar în cantități limitate.^[14] Ea joacă un rol multifuncțional în patogeneza, asamblarea și eliberarea virusului. Este o mică polipeptidă membranară integrală care acționează ca o viroporină (canal ionic/proteina virală multifuncțională). Inactivarea

sau absența acestei proteine este legată de virulența modificată a coronavirusurilor datorită modificărilor morfologice și a tropismului.^[5]

Proteina nucleocapsidă (N)

În interiorul învelișului virionului se află nucleocapsoda care conține genomul viral. Proteina N formează o structură simetrică elicoidală cu diametrul de 9-13 nm, cu un canal central de 3-4 nm, și este legată de-a lungul ARN-ului viral, având un aspect de mărgel pe o sfoară. Împreună, proteina N și ARN-ul viral formează nucleul ribonulceoproteinei care se leagă de proteina M, stabilizând genomul. Funcția principală a proteinei N este de a stabili ARN-ul viral și de asemenea, ajută la intrarea în celula gazdă și la interacțiunea cu procesele celulare în urma fuziunii virale.^[14]

Proteinele non-structurale (NSP) și proteinele accesorii

În afară de proteinele structurale importante, genomul SARS-CoV-2 conține 15 proteine non-structurale, de la nsp1 la nsp10 și de la nsp12 la nsp16, și 8 proteine accesorii (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b și ORF14). Toate aceste proteine joacă un rol specific în replicarea virală. Spre deosebire de proteinele accesorii ale SARS-CoV, SARS-CoV-2 nu conține proteina 8a și are o proteină 8b mai lungă și o proteină 3b mai scurtă.^[2]

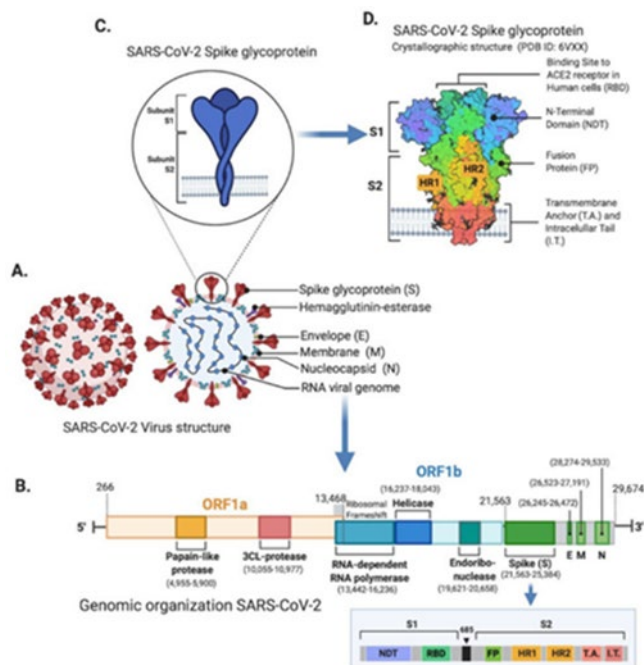


Figura 1. Structura și organizarea genomică a SARS-CoV-2. (A) Reprezentare schematică a structurii virusului SARS-CoV-2 și a pozițiilor glicoproteinei spike, hemaglutinin-esterazei, glicoproteinei E, M, N și a genomului viral ARN. (B) Organizarea genomică a SARS-CoV-2 (C) Reprezentare schematică mărită a glicoproteinei spike a SARS-CoV-2 care arată subunitățile S1 și S2. (D) Structura cristalografică a glicoproteinei spike a SARS-CoV-2.^[12]

1.2.2 Infecția celulară

SARS-CoV-2 deturnezează celulele gazdă prin endocitoză. În primul rând, proteina S se leagă de receptorul celular ACE2. Această atașare este urmată de activarea proteinei S, care inițiază fuziunea membranei virale cu membrana celulei gazdă. Această fuziune permite virusului să pătrundă în celule. SARS-CoV-2 își eliberează materialul genetic în citoplasma celulară, unde este tradus în poliproteinele replicatoare virale pp1a și 1ab. Pp1a și p1ab sunt apoi separate de proteinazele virale pentru

a forma proteine non-structurale (NSP) funcționale, cum ar fi o elicozidă (Hel) și ARN-polimeraza dependentă de ARN (RdRp), care este responsabilă de replicarea ARN-ului proteic structural. Genomul ARN cu catenă pozitivă al SARS-CoV-2 va servi la sintetizarea șabloanelor subgenomice cu catenă negativă care servesc drept șabloane pentru sinteza ARNm (ARN mesager). Proteinele structurale S1, S2, E și M sunt apoi traduse de ribozomi care sunt legați de reticulul endoplasmatic (ER). Nucleocapsidele virale (N) sunt asamblate din ARN genomic, urmate de înmugurirea în lumenul reticulului endoplasmatic (ER)-Compartimentul Intermediar Golgi (ERGIC). Nucleocapsidele fuzionează cu precursorul virionului. Virionii formați vor fi apoi transportați din ER prin aparatul Golgi la suprafața celulară prin intermediul unor vezicule mici și vor fi eliberați din celulă prin exocitoză.^[11]

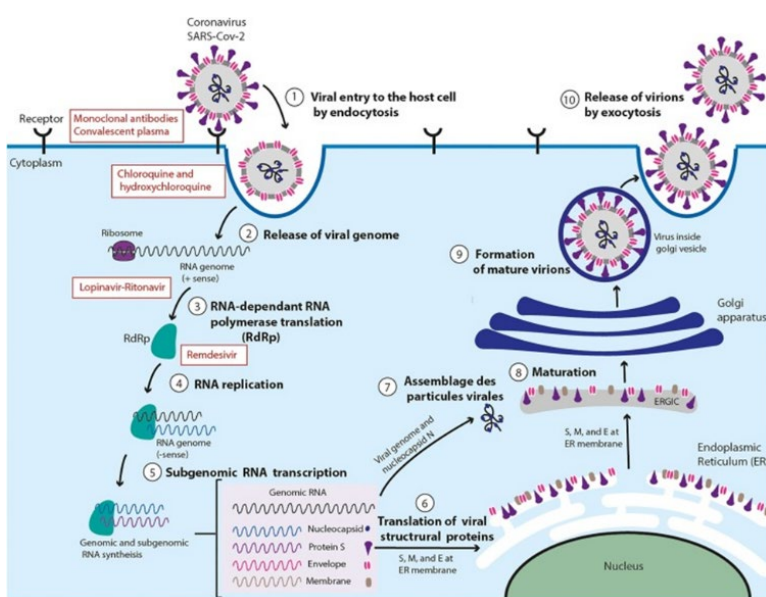


Figura 2. Ciclul de viață al SARS-CoV-2 în celulele infectate și țintele de inhibiție.^[11]

1.3 Transmitere

Conform dovezilor actuale, OMS raportează că transmiterea SARS-CoV-2 are loc prin intermediul picăturilor respiratorii și pe cale de contact. Transmiterea prin picături are loc prin contact direct, atunci când o persoană este expusă la picături respiratorii infecțioase atunci când se află la mai puțin de 1 m de o persoană cu simptome respiratorii, inclusiv tuse și strănut. Faptul că se află la această distanță expune individul la riscul că membranele mucoase, inclusiv gura, nasul și ochii, să fie expuse la picături. Transmiterea poate avea loc, de asemenea, prin contact indirect, prin intermediul fomitelor de pe suprafețele din mediul imediat din jurul persoanei infectate. Transmiterea pe cale aeriană poate fi posibilă atunci când se efectuează proceduri care generează aerosoli, inclusiv intubația endotraheală, resuscitarea cardiopulmonară, administrarea de tratamente nebulizate și altele.^[10]

Deși ARN-ul SARS-CoV-2 a fost descoperit în probe de sânge și de scaun, iar SARS-CoV-2 viu a fost cultivat din scaunul unor pacienți COVID-19, un raport comun OMS-China a indicat că calea de transmitere fecal-orală nu pare să fie un factor important în răspândirea infecției.^[15]

Trebuie menționat că un studiu efectuat pe probe de material seminal și testicular de la pacienții COVID-19 a sugerat că SARS-CoV-2 nu poate fi transmis prin contact sexual.^[15]

Oamenii sunt în general susceptibili, în special în rândul populației imunocompromise. Este cert că riscurile sunt legate de modul de expunere, de cantitatea și de durata expunerii. Persoanele în vârstă și persoanele cu boli cronice prezintă simptome mai grave, în timp ce copiii și sugarii au efecte mai ușoare. Nimeni nu este imun în mod înăscut la SARS-CoV-2, chiar și cei care au trecut prin infecție. Rămâne neclar cât de ridicat este nivelul titrului de anticorpi în stadiul final și dacă cineva are

capacitatea de a se apăra împotriva unei infecții recurente. În general, riscul de infecție recurentă este foarte scăzut, cel puțin în termen de 6 luni până la 1 an, cu susținerea anticorpilor neutralizanți.^[16]

1.4 Manifestări clinice

Cele mai frecvent raportate simptome la pacienții cu COVID-19 sunt febră sau frisoane, dureri de cap, dureri musculare sau corporale, tuse uscată, oboseală, pneumonie și dispnee complicată. Simptomele mai puțin frecvent raportate includ lipsa gustului, diaree, hemoptizie, secreții nazale, leziuni hepatice, leziuni renale, greață și vărsături.^[12]

Perioada de incubatie de la expunere până la apariția simptomelor este, în general, de 7-14 zile, cea mai scurtă este de 1 zi, iar cea mai lungă de până la 20 de zile.^[17] Simptomele tractului respirator superior, cum ar fi obstrucția nazală și rinoreea, sunt relativ rare. În general, majoritatea pacienților au un prognostic satisfăcător, câțiva dintre ei fiind în stare critică. Cazurile fatale sunt frecvent întâlnite la vârstnici și la cei cu boli cronice^[13], cum ar fi bolile cardiovasculare, afectarea rinichilor, disfuncțiile hepatice, diabetul, boala Parkinson și cancerul.^[12]

1.5 Diagnosticare

1.5.1 Testarea moleculară

Modul standard de diagnosticare constă în testarea unui tampon nazofaringian pentru detectarea acidului nucleic SARS-CoV-2 cu ajutorul unui test PCR în timp real. Testele PCR comerciale au fost validate de Food and Drug Administration (FDA) din SUA cu autorizații de utilizare în regim de urgență (EUA) pentru detectarea calitativă a acidului nucleic al SARS-CoV-2 din probele obținute din tampoane nazofaringiene, precum și din alte locuri, cum ar fi tampoane orofaringiene, tampoane nazale anterioare/mediane, aspirate nazofaringiene, lavaj bronhoalveolar (BAL)

și salivă. Recoltarea probelor de BAL ar trebui efectuată numai la pacienții ventilați mecanic, deoarece probele din tractul respirator inferior par să rămână pozitive pentru o perioadă mai îndelungată.^[9]

Testele pentru antigenul SARS-CoV-2 sunt mai puțin sensibile, dar au un timp de răspuns mai rapid în comparație cu testele PCR moleculare. Ar trebui să se ia în considerare și teste complete pentru alți agenți patogeni virali respiratori pentru pacienții corespunzători.^[9]

1.5.2 Testare serologică

Un test de anticorpi poate evalua prezența anticorpilor care apare ca urmare a unei infecții. Testele de anticorpi joacă un rol important în supravegherea pe scară largă a COVID-19 și sunt disponibile multe kituri de testare a anticorpilor în comerț pentru a evalua prezența anticorpilor împotriva SARS-CoV-2.^[9]

1.5.3 Alte evaluări de laborator

La toți pacienții spitalizați trebuie efectuată o hemoleucogramă completă (CBC), un panou metabolic complet (CMP) care include teste pentru funcția renală și hepatică și un panou de coagulare. La pacienții spitalizați se pot lua în considerare teste suplimentare, cum ar fi testarea markerilor inflamatori, precum VSH, proteina C reactivă (PCR), feritină, lactat dehidrogenază, D-dimer și procalcitonina. Cu toate acestea, semnificația lor prognostică în COVID-19 nu este clară.^[9]

1.5.4 Modalități imagistice

Radiografie toracică

Examinarea radiografică standard (radiografie) a toracelui are o sensibilitate scăzută în ceea ce privește identificarea modificărilor pulmonare timpurii, aceasta poate fi complet normală în stadiile inițiale ale

bolii. În stadiile mai avansate ale infecției, examenul radiografic toracic arată în mod obișnuit opacitate alveolară multifocală bilaterală, care tinde să duca până la opacitatea completă a plămânului. Poate arata, de asemenea, acumulare de lichid la nivel pleural.^[9]

Tomografie computerizată toracică (CT)

Colegiul American de Radiologie recomandă să nu se utilizeze în mod curent tomografia computerizată toracică ca studiu imagistic inițial sau ca screening. Având în vedere sensibilitatea sa ridicată, tomografia computerizată toracică (CT), în special CT de înaltă rezoluție (HRCT), este metoda diagnostică de elecție în evaluarea pneumoniei COVID-19, în special atunci când este asociată cu progresia bolii. Mai multe constatări nespecifice și patologice pot fi găsite la CT toracic.^[9]

Ecografie toracica

Examinarea ultrasonografică a plămânului permite evaluarea progresiei bolii, de la un model interstițial focal până la un "plămân alb" cu dovezi de consolidări subpleurale. Având în vedere natura sa neinvazivă și riscurile zero de iradiere, este o modalitate de diagnosticare utilă pentru urmărirea pacienților și ajută la stabilirea setării ventilației mecanice și a poziției în decubit ventral.^[9]

1.6 Tratament și preventive

1.6.1 Tratament

Terapii farmacologice în managementul adulților cu COVID-19

În prezent, o varietate de opțiuni terapeutice care includ medicamente antivirale, anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2 medicamente antiinflamatoare agenți imunomodulatori sunt disponibile în baza unei

autorizații de utilizare în regim de urgență(EUA) emise de FDA sau sunt în curs de evaluare în tratamentul COVID-19.^[9]

Utilitatea clinică a acestor tratamente este specifică și se bazează pe gravitatea bolii sau pe anumiți factori de risc. Evoluția clinică a bolii COVID-19 se desfășoară în 2 faze, o fază timpurie în care replicarea SARS-CoV-2 este maximă înainte sau imediat după apariția simptomelor. Medicamentele antivirale și tratamentele pe bază de anticorpi sunt probabil mai eficiente în această fază a replicării virale. Faza ulterioară a bolii este determinată de o stare hiperinflamatorie indusă de eliberarea de citokine și de activarea sistemului de coagulare care determină o stare protrombotică. Medicamentele antiinflamatorii, cum ar fi corticosteroizii, terapiile imunomodulatoare sau o combinație a acestor terapii pot ajuta la combaterea acestei stări hiperinflamatorii mai mult decât terapiile antivirale.^[9]

Managementul oxigenării și ventilației în COVID-19

Oxigenoterapia convențională

Pacienții COVID-19 cu insuficiență respiratorie asociată trebuie monitorizați îndeaproape cu pulsoximetrie continuă. Suplimentarea cu oxigen prin canulă nazală sau mască Venturi trebuie administrată pentru a menține saturația de oxigen (SpO₂) între 92 și 96% (< 88-90% dacă este vorba de BPOC).^[9]

Managementul insuficienței respiratorii acute hipoxemice la COVID-19

Insuficiența respiratorie acută hipoxemică este cea mai frecventă complicație la pacienții adulți cu COVID-19, iar oxigenoterapia convențională nu este utilă pentru a răspunde cererii de oxigen la acești pacienți. Acești pacienți ar trebui să fie gestionați cu modalități

îmbunătățite de asistență respiratorie, cum ar fi canula nazală cu debit ridicat (HFNC), ventilația neinvazivă cu presiune pozitivă (NIPPV), intubația endotraheală și ventilația mecanică invazivă (IMV) sau oxigenarea cu membrană extracorporală (ECMO).^[9]

1.6.2 Prevenirea COVID-19

Strategiile de bază de prevenire a COVID-19 includ: identificarea și izolarea cazurilor infecțioase și carantina pentru cazurile suspecte și contactele apropiate; modificări ale comportamentelor individuale, inclusiv distanțarea fizică și socială, utilizarea măștilor și igiena mâinilor; măsuri de sănătate publică, cum ar fi restricțiile de călătorie, interdicțiile privind adunările în masă și închiderile localizate sau la nivel național atunci când celelalte măsuri se dovedesc inefficiente în oprirea răspândirii virusului.^[14]

Pe lângă importanța impunerii unor măsuri de sănătate publică și de control al infecțiilor pentru a preveni sau a diminua transmiterea SARS-CoV-2, cel mai important pas pentru a limita această pandemie globală este vaccinarea pentru a preveni infecția cu SARS-CoV-2 în comunitățile din întreaga lume. Eforturile extraordinare depuse de cercetătorii clinicieni din întreaga lume în timpul acestei pandemii au dus la dezvoltarea de noi vaccinuri împotriva SARS-CoV-2 cu o viteză fără precedent pentru a limita această boală virală care a devastat comunități din întreaga lume. Vaccinarea declanșează sistemul imunitar care duce la producerea de anticorpi neutralizanți împotriva SARS-CoV-2.^[9] Conform Tabloului de bord al OMS privind coronavirusul (COVID-19), peste 11. 9 miliarde de doze de doze de vaccin au fost administrate până la 21 iunie 2022, aproximativ 65,4% din populația mondială primind cel puțin o doză de vaccin.^[18]

Vaccinuri aprobate

Începând cu 23 mai 2021, patru vaccinuri COVID-19 au fost aprobate sau autorizate pentru utilizare de urgență în UE sau în SUA :

- Vaccinul BioNTech/Pfizer. Denumire comercială: Comirnaty™ (tozinameran, cunoscut anterior sub numele de BNT162b2).^[14]
- Vaccinul Moderna, cunoscut și sub numele de mRNA-1273.^[14]
- Vaccinul AstraZeneca/Universitatea din Oxford. Denumire comercială: Vaxzevria™/Covishield™ (cunoscut anterior sub numele de ChAdOx1 nCoV-19, AZD1222).^[14]
- Vaccinul Johnson & Johnson (Janssen), cunoscut și sub denumirea Ad26.COV2. S.^[14]

În afara UE și SUA, au fost aprobate alte patru vaccinuri :

- BBIBP-CorV, Sinopharm și Institutul de produse biologice din Beijing - aprobat pentru prima dată în China la 30 decembrie 2020.^[14]
- Covaxin, Bharat Biotech - aprobat pentru prima dată în India la 3 ianuarie 2021.^[14]
- Sputnik-V, Institutul de Cercetare Gamaleya - aprobat pentru prima dată în Rusia, la 28 decembrie 2020.^[14]
- Convidecia, CanSinoBIO - aprobat pentru prima dată în China, 25 februarie 2021.^[14]

Capitolul 2. Radioterapie-noțiuni generale

2.1. Introducere

Radiațiile au fost aplicate pentru prima dată într-un cadru clinic de către un student american la medicină, Emil Grubbe, la 29 ianuarie 1896.

Grubbe, fiul unor imigranți germani, a introdus termenul de "radioterapie" în 1903.^[19]

Inițial, radiul radioactiv natural a fost aplicat în orice situație în care medicina era deficitară; extractele de radiu au primit o marcă comercială și au fost vândute pe piețe. Cu toate acestea, efectele secundare grave ale utilizării lor au fost înțelese, astfel încât aplicarea radiului a fost reglementată prin norme și legi stricte. În cele din urmă, domeniile utilizării diagnostice și utilizării terapeutice a radiațiilor au fost separate, iar cel al radio-oncologiei, o ramură a medicinei interne care utilizează radiații ionizante de diferite tipuri și energii pentru tratamentul cancerului și al unor boli benigne, a fost înființat.^[19]

Radio-oncologia a utilizat mai multe modalități de tratament și aparate în perioada de început. Toate aceste noi modalități de tratament au deschis o cale în comunitatea medicală; acest proces de dezvoltare continuă și astăzi în domeniul radio-oncologiei.^[19]

2.2. Clasificare

2.2.1 Tipuri de radioterapie în funcție de scop

Radioterapia curativă - Aceasta este aplicarea radioterapiei doar pentru a vindeca.^[19]

Radioterapia paliativă - Aceasta constă în ameliorarea simptomelor cancerului prin aplicarea unor doze paliative de radiații.^[19]

Radioterapia profilactică (preventivă) - Aceasta constă în prevenirea posibilelor metastaze sau recidive prin aplicarea de radioterapie.^[19]

Iradieră totală a corpului - Aceasta este ablația măduvei osoase prin radiații pentru a suprima sistemul imunitar, a eradica celulele leucemice

și a elibera spațiu pentru celulele de transplant în timpul condiționării transplantului de măduvă osoasă.^[19]

2.2.2 Tipuri de radioterapie în funcție de timpul administrării

Radioterapie adjuvantă - Radioterapie administrată după orice tip de modalitate de tratament. ^[19]

Radioterapie neoadjuvantă - Radioterapie administrată înainte de orice tip de modalitate de tratament. ^[19]

Radiochimioterapie (chimioradioterapie) - Radioterapie administrată concomitent cu chimioterapia. ^[19]

2.2.3 Tipuri de radioterapie în funcție de modul de administrare

Radioterapie externă - Radioterapie aplicată pe corp în exterior cu ajutorul unui aparat de tratament. ^[19]

Brahiterapie - Radioterapie efectuată prin plasarea unor surse de radiații temporare sau permanente în diferite cavități ale corpului. ^[19]

Radioterapie intraoperatorie (IORT) - Radioterapie administrată în condiții intraoperatorii, de obicei prin fascicule de electroni sau raze X de joasă energie. Este administrată în patul tumoral imediat după rezecția tumorii primare, iar radioterapia externă este, în general, necesară ulterior. ^[19]

Radioterapia stereotactică (SRT) - Radioterapie administrată prin mai multe fascicule care sunt focalizate cu precizie pe o țintă localizată tridimensional. ^[19]

RT conformă tridimensională (3D-CRT) - O tehnică de radioterapie în care volumul de doză este făcut să se conformeze îndeaproape cu ținta prin utilizarea datelor anatomice 3D dobândite din modalitățile de imagistică CT sau RMN. Scopul este de a aplica doza maximă asupra țintei,

protejând în același timp cât mai mult posibil structurile învecinate, cu ajutorul unor programe și echipamente informatice avansate. [19]

Radioterapia cu intensitate modulată (IMRT) - O formă foarte dezvoltată de 3D-CRT. IMRT asigură o distribuție foarte conformă a dozei în jurul țintei prin utilizarea unor intensități neuniforme ale fasciculului. Acest lucru se realizează prin utilizarea unor segmente statice sau dinamice. [19]

Radioterapie ghidată prin imagine (IGRT) - Integrarea diferitelor tehnici de imagistică radiologică și funcțională pentru a efectua radioterapie de înaltă precizie. [19]

Tomoterapie - Există două tipuri de tomoterapie: tomoterapia serială și tomoterapia elicoidală. Tomoterapia serială utilizează un sistem colimator special numit MiMIC care este montat pe un accelerator liniar clasic. Masa are, de asemenea, un dispozitiv special numit macara care îi permite să fie deplasată cu mare precizie. IMRT este apoi efectuată în mai multe arcuri. Tomoterapia elicoidală, pe de altă parte, utilizează un aparat de tomoterapie dedicat. Acesta constă dintr-un accelerator liniar de 6 MV montat pe un CT și el furnizează IMRT cu mișcări spiralate similare cu cele din procedura CT. Simulările și IMRT sunt efectuate în cadrul aceluiași aparat. [19]

Cyberknife® - Un tip de tehnică SRT/radiochirurgie. Aceasta asigură tratamentul fără cadru al tumorilor atât la nivelul cranian, cât și extracranian și utilizează un accelerator liniar de 6 MV montat pe un braț robotic, precum și o masă robotică. Cyberknife are capacitatea de a efectua tot felul de tehnici avansate de radioterapie, inclusiv IMRT, IGRT, radioterapie sincronizată cu respirația, radioterapie cu urmărire tumorală și SRS/radioterapie. [19]

Terapia prin captare de neutroni cu bor - În acest caz, pacientului i se administrează un compus de bor care este absorbit selectiv de celulele

tumorale cerebrale. Țesuturile tumorale care absorb borul sunt apoi iradiate cu neutroni lenți. Atomii de bor reacționează cu acești neutroni pentru a genera radiații alfa, care deteriorează ADN-ul prin evenimente de ionizare. [19]

Hipertermia - Aceasta împiedică repararea tumorală prin utilizarea unui efect supraaditiv (sinergic) cu radiațiile: țesuturile tumorale se răcesc mai lent decât țesuturile normale. Hipertermia este mai eficientă în condiții hipoxice și acide. Temperatura critică pentru hipertermie este de 43°C. [19]

2.3. Pașii efectuării tratamentului radioterapeutic

2.3.1 Simulare

Simularea constă în determinarea câmpului de radioterapie cu ajutorul unui aparat cu raze X de diagnosticare cu caracteristici fizice și geometrice similare cu cele ale aparatului de teleterapie real. Pacientul este imobilizat înainte de simulare iar apoi tumora este localizată fie într-un aparat cu raze X cu scopie directă, fie în felii de CT în serie. Simularea poate fi realizată prin CT, RMN sau, mai rar, prin PET-CT. [19]

2.3.1.1 Etape simulării convenționale

Imobilizare- Pacientul trebuie să fie imobilizat în timpul terapiei. Mișcările provoacă modificări în zona de tratament și cresc efectele secundare, afectând astfel succesul tratamentului. Pacientul trebuie poziționat în modul cel mai confortabil, ușor de reprodus, care este adecvat pentru regiunea de interes iradiată. [19]

Poziționarea pacientului- Poziția de tratament a pacientului trebuie înregistrată atât pe fișa pacientului, cât și pe filmul de simulare (de exemplu, în decubit dorsal, în decubit ventral, cu mâinile în sus, cu mâinile pe o parte) . Gantry-ul este reglat în funcție de distanța sursă-axă (SAD) a aparatului de tratament real înainte de simulare. După ce pacientul a

fost poziționat pe masa, valoarea SSD dorită (de obicei 80-100 cm) este obținută prin reglarea înălțimii mesei. SSD se reduce cu jumătate din grosimea pacientului. În cele din urmă, câmpul de iradiere este determinat în funcție de tehnica aleasă (SSD fixă sau SAD fixă). ^[19]

Imagistica și localizarea tumorii- Pacientul este așezat pe masa simulatorului în poziția necesară. Masca, placa de bază, brațul T, placa de piept, suportul pentru genunchi sau orice alt dispozitiv de imobilizare similar este poziționat cu precizie. Se determină câmpurile probabile de radioterapie și se calculează SSD în funcție de grosimea pacientului. Unghiurile de gantry, dimensiunile câmpului și unghiurile colimatorului sunt aranjate de către software-ul simulatorului sub scanarea intermitentă a razelor X. ^[19]

Câmpurile de tratament și regiunile de blocare sunt marcate pe masca sau pe pielea pacientului după determinarea câmpurilor de radioterapie. Se fac apoi radiografiile de simulare, iar zonele protejate sunt marcate pe acest film, care este trimis la camera de tăiere a blocurilor. ^[19]

2.3.1.2 Simulare CT

Masca și alte echipamente necesare sunt confecționate în ziua simulării CT de către radioterapeut, sub supravegherea radio-oncologului, pentru pacientul care urmează să primească radioterapie conformațională. ^[19]

Pacientul este trimis la asistenta medicală pentru o branulă înainte de simularea CT dacă urmează să se utilizeze un material de contrast intravenos. Apoi, pacientul este poziționat pe masa de tomografie computerizată, iar masca, suportul pentru genunchi sau orice alt dispozitiv similar este montat pe masa de tomografie computerizată, dacă este necesar. ^[19]

Laserele sunt pornite și sunt poziționate pe linia mediană în funcție de regiunea de interes. Punctele de referință sunt determinate de markeri radioopaci localizați la secțiunile transversale ale laserelor. ^[19]

Toate reglajele necesare sunt efectuate de către tehnicianul CT în camera de comandă CT. Regiunea de interes este determinată de către radio-oncolog. Se determină, de asemenea, grosimea feliei. Toate aceste date sunt transferate la computerul CT. După ce regiunea de interes a fost verificată pe ecran, se achiziționează felii în serie. Aceste felii sunt trimise online în sala de planificare a tratamentului prin intermediul rețelei. ^[19]

O simulare digitală virtuală este efectuată după ce feliile CT au fost transferate în rețea. Radio-oncologul efectuează apoi conturarea pe feliile CT achiziționate. Contururile externe ale corpului sunt de obicei delimitate automat. Radio-oncologul conturează apoi GTV, CTV, PTV și organele la risc. ^[19]

Contururile sunt verificate și înregistrate cu atenție, iar apoi începe faza de planificare. Portalurile de radioterapie sunt determinate în timpul primei etape de planificare în funcție de PTV. Fasciculele sunt plasate în funcție de PTV, utilizând vederea ochiului fasciculului. ^[19]

Se realizează delimitarea colimatorului multifolie (MLC) sau a blocurilor, iar structurile critice sunt cruțate. Regiunea penumbrală trebuie să fie luată în considerare în timpul plasării MLC sau a blocurilor. ^[19]

Datele privind energia, numărul de fracții și doza, precum și aparatul de tratament sunt introduse în calculatorul de planificare. Sistemul de planificare a tratamentului (TPS) își începe calculele, iar distribuția finală a dozei și histogramele doză-volum sunt formate. ^[19]

2.3.2 Planificarea tratamentului

2.3.2.1 Planificarea convențională

Energia este selectată în funcție de profunzimea tumorii și de țesuturile normale înconjurătoare după determinarea câmpurilor de radioterapie prin simulare. Energiile înalte sunt selectate pentru tumorile adânc înfipte, în timp ce energiile mai mici sau fasciculele de electroni sunt selectate pentru tumorile localizate superficial.^[19]

2.3.2.2 Planificarea conformala

Ideea de bază în acest caz este foarte diferită de cea a planificării convenționale. Volumul de tratament este determinat virtual după conturarea volumului țintă și a organelor la risc în felii CT în serie. Blocurile sau MLC și izodozele pot fi văzute și selectate digital în TPS.^[19]

2.3.3 Definiții ale volumului țintă

Succesul tratamentului prin radioterapie depinde de determinarea tehnicii optime pentru volumul țintă și țesuturile normale înconjurătoare, precum și de aplicarea precisă a acestei tehnici. Prin urmare, celulele care formează tumorile sunt distruse, provocând în același timp daune minime structurilor normale din jur.^[19]

Comisia Internațională pentru Unități și Măsurători de Radiație (ICRU) a publicat numeroase rapoarte care sunt utilizate pentru a determina parametrii de tratament și pentru a defini volumele țintă, astfel încât radioterapia să poată fi planificată cu precizie. Aceste rapoarte includ ICRU 50 și 62 privind energiile fotonice ale tratamentelor externe, ICRU 71 privind energiile electronice. ICRU a publicat, de asemenea, ICRU 78 privind terapia cu protoni în 2007.^[19]

2.3.3.1 Definiții ale volumului în conformitate cu ICRU 50

Volumul tumoral brut (GTV) este volumul macroscopic al tumorii. GTV definește volumul tumoral determinat prin examen clinic și prin modalitățile imagistice (vizibil, palpabil). ^[19]

Volumul țintă clinic (CTV) cuprinde posibilele regiuni în care se poate extinde boala microscopică sau regiunile cu un risc ridicat de implicare pe baza experienței clinice (tumoră invizibilă). ^[19]

Volumul țintă de planificare (PTV) definește volumul format atunci când CTV este extins din cauza mișcărilor fiziologice ale organelor sau din motive tehnice. ^[19]

Volumul de tratament (TV) este volumul, inclusiv izodosele de referință, pentru care probabilitatea este minimă de a apărea complicații. ^[19]

Volumul iradiat (IV) este volumul care primește o doză semnificativă, pe baza dozelor normale de toleranță tisulară. ^[19]

2.3.3.2 Definiții ale volumului conform ICRU 62

În plus față de volumele definite de raportul ICRU 50, au fost adăugate două noi volume denumite volumul țintă intern (ITV) și volumul organelor de planificare cu risc (PRV). ^[19] Au fost definite, de asemenea, marja internă (IM), marja de configurare (SM), organul la risc (OAR) și indicele de conformitate (CI). ^[19]

Marja internă (MI) definește mișcările fiziologice ale organelor. ^[19]

Marginea de configurare (SM) definește mișcările legate de tratament și tehnică, precum și schimbările zilnice în poziția de instalare. ^[19]

Un OAR este un organ care poate rămâne în câmpul de tratament și poate provoca modificări ale planurilor de tratament și ale dozelor (măduva spinării, inima, plămânii, rinichii, ochii etc.).^[19]

Volumul țintă intern (ITV) este volumul combinat al CTV și IM.^[19]

Volumul organului de planificare la risc (PRV) definește volumul OAR care poate să se afle în PTV în timpul tratamentului.^[19]

2.3.4 Configurație și tratament

Radio-oncologul ar trebui să asiste la primul tratament al pacientului și să vadă pacientul la intervale regulate în timpul radioterapiei. Acest lucru este valabil atât pentru radioterapiile convenționale, cât și pentru cele avansate. Aplicabilitatea unui plan de terapie bine conceput necesită o examinare meticuloasă din partea medicului.^[19]

Filmele portuare sunt utilizate pentru a controla câmpurile tratate reale dacă acestea sunt exact aceleași cu cele planificate. Aceste filme sunt realizate în mod regulat în timpul terapiei, când pacientul se află pe masa de tratament, și sunt comparate cu filmele de simulare. Poziția pacientului este apoi ajustată în consecință.^[19]

Radiografiile reconstruite digital create de TPS sunt comparate cu imaginile realizate de un dispozitiv electronic de imagistică portal în tehnici mai dezvoltate (de exemplu, RT conformă, IMRT).^[19]

2.3.5 Asigurarea calității

Asigurarea calității (QA) este absolut esențială în radioterapie. Asigurarea calității include toate aspectele terapiei, de la înregistrarea datelor pacientului până la procedurile de urmărire după tratament. O problemă în orice etapă a acestei proceduri globale afectează toate funcțiile. Prin urmare, mecanismele de control trebuie să fie standardizate și

monitorizate în permanență dacă se dorește că acestea să aibă succes.

[19]

2.3.6 Câmpuri de tratament în radioterapie

Câmpurile de tratament în radioterapie și fasciculele sunt în general clasificate în două grupe: câmpuri unice și câmpuri multiple.

Câmpuri de tratament unice- Acestea sunt utilizate în general pentru tumori localizate superficial (de exemplu, cancere de piele), regiuni limfatice superficiale (de exemplu, limfatice supraclaviculare), noduli metastatici și metastaze vertebrale. [19]

Câmpuri de tratament multiple- Acestea sunt utilizate pentru tumori adânc înfipite sau tumori mari pentru a asigura o distribuție omogenă a dozei și pentru a cruța țesuturile normale. [19]

Capitolul 3. Efectele Pandemiei COVID19 asupra radioterapie

COVID-19 a devenit o urgență de sănătate publică internațională. Încă din primele faze ale epidemiei, s-a observat că COVID-19 poate fi extrem de severă la pacienții cu risc ridicat, inclusiv la populația în vârstă și la cei cu comorbidități. Rata de mortalitate pentru pacienții chinezi cu vârste cuprinse între 70 și 79 de ani a fost raportată la 8,0% și la 14,8% pentru cei cu vârste ≥ 80 de ani. [20] În Italia, una dintre cele mai afectate țări din afara Chinei, ratele de fatalitate pentru aceleași categorii de vârstă au fost raportate la 12,8% și 20,2%. Bolnavii de cancer, fiind o populație fragilă, sunt deosebit de expuși riscului de COVID-19. Datele din Wuhan au evidențiat o rată de mortalitate a cazurilor pentru pacienții cu cancer de până la 5,6%, comparativ cu 2,1% pentru populația generală. [20] În plus, aceștia prezintă un risc relativ de 5 ori mai mare de manifestări respiratorii severe, care necesită ventilație invazivă și care, în cele din urmă, duc la deces. [20]

Radioterapia este un pilon de bază pentru tratamentul cancerului, deoarece aproximativ 50% dintre pacienții cu cancer vor avea nevoie de radiații pe parcursul bolii lor. În perioadele standard, radioterapia ar fi considerată o procedură de "salvare a vieții" și, prin urmare, ar trebui depuse eforturi pentru a asigura accesul la aceasta pentru toți pacienții cu cancer. ^[20] În timpul pandemiei, în cazul pacienților supuși sau planificați pentru radioterapie, departamentele de radio-oncologie (RO) au ajustat protocoalele de management pentru a-și menține capacitatea de a oferi îngrijire optimă tuturor pacienților lor. ^[21]

Deoarece întârzierile în îngrijirea oncologică pentru multe tumori maligne pot duce la rezultate mai proaste în ceea ce privește supraviețuirea și calitatea vieții, s-au depus eforturi pentru a tria pacienții și a le oferi îngrijiri standard atunci când este posibil. Cu toate acestea, acest lucru a trebuit să fie echilibrat cu cunoștințele că această populație de pacienți este în general mai în vârstă, poate fi imunosupresată și se confruntă cu o rată crescută de infecție cu SARS-CoV-2 și de morbiditate COVID-19. ^[22]

Într-o astfel de situație critică, așa cum este pandemia COVID-19, și având în vedere natura fracționată a tratamentelor de radioterapie, raportul risc-beneficiu poate fi diferit și ar putea fi luate decizii și acțiuni specifice, în special în cazul administrării concomitente de chimioterapie, ceea ce necesită un proces decizional comun și interdisciplinar. ^[20] Un alt aspect este povara pe care situația pandemică o poate avea asupra departamentelor de radioterapie din întreaga lume, fiind necesară o alocare diferită a resurselor, o selecție zilnică a pacienților pentru tratamente, un deficit de forță de muncă și o planificare atentă a strategiilor pentru a aborda în mod corespunzător întreruperile sau întârzierile de tratament. În cele din urmă, siguranța lucrătorilor din domeniul sănătății și a pacienților neinfecțați ar trebui să fie prioritară. ^[20]

În timpul pandemiei COVID-19, consultațiile au fost efectuate prin intermediul unor instrumente telematice, iar vizitele de monitorizare au fost amânate pentru pacienții care s-au declarat fără semne de boală oncologică, pentru a minimiza expunerea pacienților la răspândirea virală fără a compromite rezultatele oncologice. În orice caz, pandemia COVID-19 a produs anularea programărilor, amânarea procedurilor și întreruperea tratamentelor. [23]

Abordarea îngrijirii cancerului în timpul pandemiei a necesitat echilibrarea riscului de expunere la infecția cu SARS-CoV-2 și a efectelor nocive ale acesteia în raport cu beneficiile tratamentului și utilizarea optimă a resurselor sistemului de sănătate, maximizând în același timp rezultatele pacienților.[24] Câteva dintre modificările care au avut loc în departamentele de radioterapie din lume sunt descrise mai jos.

Utilizarea extinsă a telemedicinii

Pandemia a dus la o creștere fără precedent a utilizării telemedicinii. Telemedicina oferă beneficii în ceea ce privește alegerea, confortul și siguranța atât pentru pacienți, cât și pentru medici, și poate reduce discrepanțele dintre zonele rurale și urbane în ceea ce privește îngrijirea cancerului. Cu toate acestea, adoptarea telemedicinii a fost afectată de provocări administrative și de coordonare, precum și de probleme legate de software și de rețea. Telemedicina, și în special videoconferințele, poate prezenta, de asemenea, provocări unice pentru anumite grupuri de populație, cum ar fi persoanele cu nevoi diverse și persoanele cu dizabilități (inclusiv deficiențe de vedere sau de auz). [24]

Modificări ale programelor de tratament

Au fost luate în considerare îmbunătățiri ale planurilor de tratament individuale pentru a minimiza riscul de expunere a pacienților la infecția cu SARS-CoV-2 și efectele nocive ale acesteia, asigurând în același timp

cele mai bune rezultate posibile pentru pacienți. În ciuda faptului că se urmărește îmbunătățirea calității vieții și a experienței pacientului, pacienții pot experimenta anxietate sau suferință ca urmare a modificărilor tratamentului obișnuit. În plus, poate fi dificil pentru clinicieni să calculeze ecuația risc-beneficiu a modificărilor aduse planurilor de tratament. [24]

Radioterapie hipofracționată

Pentru anumite tipuri de cancer, utilizarea schemelor hipofracționate sau de scurtă durată a crescut în timpul pandemiei, diverse organizații naționale și internaționale de cancer recomandând regimuri hipofracționate atunci când este cazul. [24]

Urmărirea și îngrijirea comună post-tratament

În timpul pandemiei, unii pacienți care nu au putut sau au fost reticenți în a se deplasa la serviciul de oncologie pentru programări de urmărire au declarat că programările de urmărire au fost împărțite între medicul specialist în cancer și medicul generalist, multe dintre consultații fiind efectuate prin intermediul telemedicinii. [24] Îngrijirea partajată sprijină continuitatea îngrijirii de urmărire, ajută la reducerea la minimum a prezentărilor inutile la unitățile de îngrijire acută, sporește capacitatea specialiștilor și a spitalelor de a se concentra asupra pacienților care necesită îngrijiri urgente și permite angajamentul între pacienți și profesioniștii din domeniul sănătății din diverse locații. [24]

Îngrijire paliativă și de susținere

Pandemia a avut un impact asupra bunăstării psihice a persoanelor afectate de cancer și a celor care le îngrijesc, impactul psihosocial fiind amplificat de factori care includ o vulnerabilitate crescută la infecții, modificări ale tratamentului planificat al cancerului și politici stricte privind

vizitele în spital. Serviciile de îngrijire paliativă la domiciliu și cele virtuale au fost inițiate sau s-au extins rapid. [24] Îngrijirea paliativă și de susținere virtuală are ca scop menținerea continuității îngrijirii și ar putea avea aplicații viitoare pentru gestionarea cancerului de-a lungul întregului parcurs de îngrijire. În plus, planificarea anticipată a îngrijirii promovează coordonarea proactivă a îngrijirii și autonomia pacienților și a familiilor acestora și poate contribui la prevenirea prezentărilor de urgență și a spitalizărilor inutile. [24]

Indicații clinice la radioterapie

În timpul perioadelor standard, se presupune că oncologii se bazează pe date solide susținute de dovezi de înaltă calitate în procesul de luare a deciziilor terapeutice. Într-un astfel de cadru dramatic, așa cum este cel al pandemiei COVID-19, considerente diferite pot conduce practica clinică, cu posibilitatea de a oferi regimuri de tratament mai puțin tipice, susținute de dovezi de calitate inferioară. [20] Ar trebui să se acorde o atenție deosebită evaluării corecte a raportului risc-beneficiu, echilibrând expunerea la riscul de infecție cu potențialul beneficiu derivat din tratamentul prin radioterapie. Pentru fiecare pacient, ar trebui să se evalueze contextul clinic împreună cu scopul de a administra radioterapia (radioterapie definitivă/neoadjuvantă vs. adjuvantă vs. paliativă) . [20]

Omisiunea radioterapiei ar putea fi evaluată pentru:

(1) pacienți cu risc scăzut (exemple : (a) cancerul mamar luminal A cu risc scăzut la pacienții cu vârsta ≥ 65 -70 de ani după conservarea sânului, dacă sunt supuși unei terapii endocrine ; (b) cancerul de prostată cu risc intermediar scăzut sau favorabil care doresc să fie supuși unei supravegheri active. [20]

(2) contexte clinice cu un mic beneficiu previzibil derivat din radioterapie (exemple : (a) glioblastomul la pacienții metilati cu vârsta >60 de ani; (b) adenocarcinom pancreatic nerezecabil). [20]

(3) contexte paliative care se pretează la opțiuni sistemice (metastaze necomplicate, metastaze dureroase gestionabile cu analgezice adaptate). [20]

Partea Specială

Capitolul 4. Introducere

La 11 martie 2020, Organizația Mondială a Sănătății a. declarat epidemia noului coronavirus 2019 (COVID-19) drept pandemie. În zilele următoare, lumea așa cum o cunoaștem s-a schimbat rapid, iar personalul medical a fost propulsat în prima linie a luptei împotriva acestei pandemii. [25]

Au fost adoptate măsuri de atenuare a răspândirii și a morbidității virusului pentru a se asigura că sistemele de sănătate au capacitatea de a furniza servicii de înaltă calitate, accesibile și durabile. Majoritatea unităților de asistență medicală au implementat servicii minime, activitatea programată fiind anulată sau suspendată. [26]

În cazul pacienților cu cancer, personalul medical a trebuit să se gândească la modul în care să echilibreze întârzierea diagnosticului sau a tratamentului cu riscul de COVID-19. Acest lucru a inclus atenuarea riscurilor de întrerupere semnificativă a îngrijirii asociate cu limitele de distanțare socială în vigoare și gestionarea alocării adecvate a resurselor de asistență medicală disponibile, implicate în diagnosticarea, tratamentul și urmărirea pacienților cu cancer, toate acestea putând avea un impact asupra prognosticului pacientului. [26] În multe țări, programele de screening și de prevenire a cancerului au fost clasificate că fiind un serviciu cu prioritate scăzută în timpul pandemiei și au fost întrerupte sau chiar suspendate complet, cu un impact semnificativ asupra depistării precoce a cancerului. [27] Datorită comportamentului de distanțare socială, mulți pacienți au fost mai puțin predispuși să se prezinte la centrele medicale pentru orice servicii care nu sunt urgente, iar medicii au evitat să trimită pacienții în spitale atunci când a fost posibil. [27]

Radioterapia, fiind una dintre disciplinele implicate în managementul cancerului, care se ocupă cu utilizarea controlată a radiațiilor pentru tratamentul diferitelor leziuni maligne și a câtorva leziuni benigne, s-a confruntat, de asemenea, cu efectele negative ale pandemiei. ^[28] Deși radioterapia poate fi întreruptă sau amânată condiționat la unii pacienți, în majoritatea cazurilor, radioterapia neîntreruptă este esențială pentru efecte optime ale tratamentului. Cu toate acestea, în timpul stării de pandemie, departamentele de radio-oncologie din întreaga lume au fost nevoite să pună în aplicare numeroase măsuri profilactice și de precauție. ^[29]

Capitolul 5. Obiective

Obiectivul principal al acestui studiu este de a evalua adresabilitatea pentru radioterapie în timpul pandemiei covid 19 prin preluarea, analizarea și centralizarea mai multor studii. Obiectivul secundar al acestei analize sistemice este de a evalua efectele Pandemiei Covid-19 în radioterapie în rândul pacienților oncologici și a personalului medical.

Capitolul 6. Metode

6.1 Criterii de includere și excludere

Metoda de alegere a studiilor a avut la baza criteriile de includere și criterii de excludere care se regăsesc în Tabelul 1.

| Criterii de includere | Criterii de excludere |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Studii de tip cohortă ➤ Studii transversale ➤ Studii publicate în limba engleza ➤ Studii publicate în perioada 01.03.2020-09.07.2022 ➤ Studii care includ pacienți care urmează tratament radioterapeutic ➤ Studii în care s-a comparat adresabilitatea pentru Radioterapie în perioada pandemiei cu cea din perioada prepandemiei ➤ Articolul trebuie să abordeze în principal efectul pandemiei Covid 19 asupra adresabilitatii radioterapiei. | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Studii care au inclus doar pacienți cu diagnostic pozitiv Covid 19 ➤ Studii care nu specifica perioada de desfășurare ➤ Studii care au inclus pacienți cu un singur tip de cancer ➤ Studii care au inclus pacienți care urmau alt tratament oncologic decât radioterapia ➤ Lipsa abstractului ➤ Analize sistemice și meta-analize ➤ Articole ale căror text integral nu este disponibil ➤ Articole cu date insuficiente sau ale căror date sunt neinterpretabile ➤ Studii care cuprind doar pacienți pediatrici ➤ Studii care includ date despre impactul Pandemiei Covid 19 doar în rândul personalului medical ➤ Review-uri ➤ Ghiduri |

Tabelul 1. Criteriile de eligibilitate

6.2 Căutarea studiilor

Căutarea a fost realizată în bazele de date electronice PubMed și PubMedCentral. Strategia de căutare a articolelor a implicat utilizarea următorilor termeni: „Radiotherapy”, „Radiation oncology”, „Radiation therapy”, „Covid-19”, „Impact”, „Covid-19 Pandemic”, „Pandemic”, „Effect”, „Addressability” și utilizarea operatorilor AND și OR. Strategia de

căutare a fost formulată inițial pe platforma PubMed cu ajutorul Generatorului de căutare avansată. Aceasta a fost aplicată pentru ambele baze de date, astfel:

PubMed

```
((radiotherapy[Title]) OR (radiation therapy[Title]) OR (radiation oncology[Title])) AND ((covid 19[Title]) OR (covid 19 pandemic[Title]) OR (pandemic[Title])) AND ((impact[Title]) OR (addressability[Title]) OR (effect[Title])) OR ((radiotherapy[Title/Abstract]) OR (radiation therapy[Title/Abstract]) OR (radiation oncology[Title/Abstract])) AND ((covid 19[Title/Abstract]) OR (covid 19 pandemic[Title/Abstract]) OR (pandemic[Title/Abstract])) AND ((impact[Title/Abstract]) OR (addressability[Title/Abstract]) OR (effect[Title/Abstract]))
```

PubMedCentral

```
(radiotherapy[Title] OR radiation therapy[Title] OR radiation oncology[Title]) AND (covid 19[Title] OR covid 19 pandemic[Title] OR pandemic[Title]) AND (impact[Title] OR addressability[Title] OR effect[Title]) OR (radiotherapy[Abstract] OR radiation therapy[Abstract] OR radiation oncology[Abstract]) AND (covid 19[Abstract] OR covid 19 pandemic[Abstract] OR pandemic[Abstract]) AND (impact[Abstract] OR addressability[Abstract] OR effect[Abstract])
```

Referințele articolelor eligibile au fost analizate, iar articolele eligibile neidentificate anterior au fost analizate. Ultima căutare a avut loc în data de 09.07.2022.

6.3 Selectarea studiilor

În urma căutării au fost identificate 259 de rezultate în baza de date digitala PubMed și 193 de rezultate în baza de date digitala PubMedCentral. Au fost analizate titlul și abstractul articolelor și s-au identificat un număr de 59 de articole cu potențial de eligibilitate în baza de date PubMed, respectiv 48 de articole în baza de date PubMedCentral.

După eliminarea duplicatelor($n=32$) au rămas un număr total de 75 de articole. Pentru aceste articole s-a obținut varianta întreagă care a fost analizată. Dintre aceste articole un număr de 24 au fost eligibile iar 11 s-au ales pentru a fi prezentate în acest studiu.

6.4 Colectarea Datelor

Din studiile selectate s-au extras următoarele date: numele primului autor și anul publicării, design-ul studiului, populația inclusă în studiu, numărul de pacienți sau unități incluse în fiecare studiu, materialele și metodele fiecărui studiu și rezultatele acestora.

Studiul transversal realizat de **Harley F. Oliveira et al. 2021** ^[30] și-a propus să estimeze efectul pandemiei COVID-19 asupra departamentelor de radioterapie din Brazilia. În aprilie 2020, Societatea Braziliana de Radioterapie SBRT a înființat Comitetul de combatere a COVID-19 (CERT) pentru a elabora acțiuni de combatere și orientări pentru departamentele de radioterapie din țară în perioada pandemiei. Printre acțiunile CERT, a fost elaborat un chestionar adresat șefilor de secții de radioterapie și trimis în format digital în luna mai către cele 284 de departamente din țară.

Chestionarul a avut 14 întrebări, întrebându-se despre numărul mediu de vizite lunare și originea pacienților, dacă aceștia aveau asigurare de sănătate publică sau privată suplimentară, efectele pandemiei asupra pacienților care urmează tratament și cauzele reducerii tratamentelor.

Analizarea datelor a fost efectuată în data de 11 iulie 2020 și a fost efectuată cu ajutorul software-ului MedCalc Statistical versiunea 16.4.3. Datele numerice au fost raportate sub formă de procentaj sau mediană cu intervale de quartile. Variabilele categoriale au fost comparate utilizând testul χ^2 cu corecția Yates.

În total, 126 de răspunsuri au venit de la 24 de unități federative din cele 5 regiuni ale Braziliei. Acestea reprezintă 44,4% din cele 284 de departamente de radio-oncologie din țară. Răspunsurile pentru volumul de pacienți tratați sunt prezentate în figura 3.

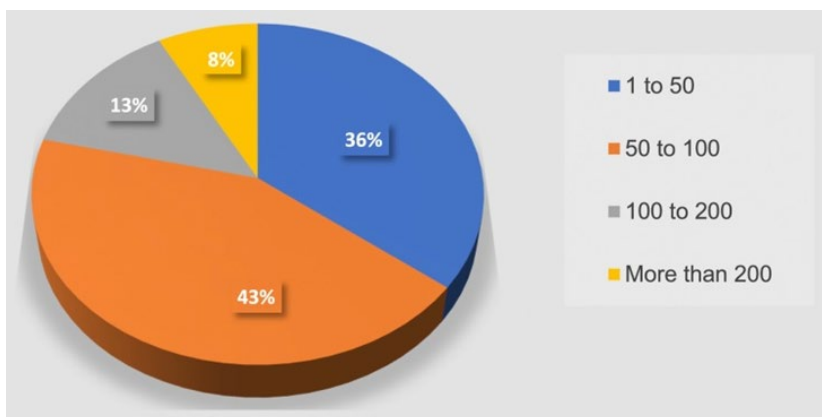


Figura 3. Capacitatea secțiilor de radioterapie și numărul de pacienți tratați pe zi în cadrul serviciului.

Ținând cont de scăderea procentuala a îngrijirii pacienților în perioada pandemiei, aproximativ 59% dintre departamente au raportat o reducere mai mare de 20%. Dintre acestea, aproximativ 14% au raportat o reducere mai mare de 50% a pacienților supuși radioterapiei, lucru care se poate observa și în Tabelul 2. Cauzele scăderii numărului de pacienți care urmează un tratament au fost în principal scăderea numărului de trimiteri (36%), teama pacientului sau a familiei (30%) și reducerea numărului de diagnostice de cancer (30%).

Studiul transversal propus de **Daniel V. Wakefield et al. 2020** ^[31] a avut ca obiectiv evaluarea impactului inițial și răspunsurile operaționale imediate la pandemie. Între 16 și 30 aprilie, Societatea americana de radio-oncologie (ASTRO) a distribuit un sondaj național liderilor unităților de practica de radio-oncologie din SUA pentru a defini public impactul

economic și clinic al pandemiei, pentru a înregistra diseminarea și implementarea măsurilor recomandate în caz de pandemie și pentru a identifica noi provocări pentru practici.

Un sondaj cu 22 de întrebări a fost trimis prin e-mail direct unui număr de 517 membri ASTRO identificați ca lideri în clinicile academice și comunitare, dintre care 222 (43%) au răspuns. Respondenții proveneau atât din clinici private, cât și din mediul academic (62% și, respectiv, 34%), din centre spitalicești și centre independente (69% și 29%), precum și din locații metropolitane și rurale (88% și 12%). Răspunsurile au fost adunate la nivel regional pentru a proteja anonimatul, acestea fiind încadrate în următoarele regiuni: Vest (20%), Vestul Mijlociu (25%), Sud (33%) și Nord-Est (21%).

Unitățile de practică au raportat tratarea unei medii de 1086 de pacienți pe an în 2019 (interval, 0-7900), cu o medie de 69,9 pacienți aflați în prezent în tratament (interval, 5-400). Respondenții au raportat o medie de 6,2 radio-oncologi pe unitate (interval, 1-55) și o medie de 15,6 radioterapeuți în personal (interval, 1-100). Toate cabinetele au raportat continuarea serviciilor de radioterapie în timpul pandemiei.

Aproape toate centrele (89%) au raportat că telemedicina a fost complet nouă pentru practica lor. La momentul raportării, 74% încorporaseră telemedicina pentru vizite de urmărire și supraveghere, iar 15% foloseau telemedicina pentru a evalua pacienții aflați sub tratament în clinică. Adoptarea utilizării telemedicinii a fost raportată în 93%, 95% și 92% din practicile din Vest, Vestul Mijlociu și, respectiv, Nord-Est, dar numai 81% în Sud. Utilizarea telemedicinii a fost solidă, dar variabilă între unitățile private și cele academice (95% vs 86%), între centrele spitalicești și cele independente (91% vs 86%) și între unitățile metropolitane și cele rurale (91% vs 74%).

Niciun centru nu a raportat un volum stabil de pacienți. Scăderi au fost raportate de către 85% dintre centre, în mare parte din cauza reducerii numărului de trimeri (81%) și a întârzierilor în începerea radioterapiei din cauza riscurilor pandemiei (82%). În medie, unitățile au raportat că au tratat 68% din volumul lor obișnuit de pacienți (intervalul: 10%-95%). Această reducere a volumului de pacienți a fost distribuită în mod egal în toate regiunile geografice, în ciuda diversității semnificative a ratei de cazuri COVID-19 în Statele Unite la momentul realizării sondajului.

Întârzierile de tratament au fost raportate de 92% dintre unități. Respondenții au raportat amânarea planificată a tratamentului pentru cancerul de prostată cu risc scăzut (88%), cancerul de sân în stadiu incipient (73%), cancerul de prostată cu risc intermediar (56%), bolile benigne (48%), gliomul de grad scăzut (33%), cazurile paliative non-emergente (39%), cancerul cutanat care nu sunt melanom (24%) și cancerul de prostată cu risc ridicat (24%). Tratamentul pentru alte tipuri de cancer a fost întârziat de mai puțin de 15% dintre unități.

Studiul lui **Francesco Tramacere et al. 2021** ^[23] este un studiu observațional de cohortă și a avut ca scop evaluarea impactului fricii de pandemie sau al directivelor de limitare a răspândirii infecției SARS-CoV-2 asupra furnizării regulate de radioterapie și a rezultatelor tratamentului. Acest studiu a avut loc într-un centru de radioterapie din sudul Italiei.

A fost creat un registru pentru a înregistra pacienții care și-au anulat sau amânat programarea pentru radioterapie, încă de la începutul răspândirii rapide a COVID-19 în Italia. S-au colectat date antropometrice (sex și vârstă), informații despre cancer (momentul diagnosticului, histologie, stadiul bolii și abordarea terapeutică - multimodală sau doar radioterapie), tipul de radioterapie (radicală vs. adjuvantă vs. neoadjuvantă), asocierea cu chimioterapia, faza programului de radioterapie implicată (primul

acces și/sau simulare CT și/sau începerea Radioterapie și/sau livrarea Radioterapie), motivele amânării sau refuzului programării și momentul solicitării întârzierii.

Motivația pentru amânarea/refuzul programării pentru radioterapie a fost adunată în 3 grupe diferite: (1) amânare dispusă de radio-oncolog în conformitate cu principiile și recomandările naționale și internaționale; (2) amânare la cererea pacientului; (3) amânare sau întrerupere datorată direct sau indirect infecției cu COVID-19.

În perioada 9 martie 2020 - 29 mai 2020, un număr total de 277 de pacienți cu cancer au început radioterapia conform programării obișnuite, iar 384 de pacienți au respectat programarea pentru simularea CT, dar 60 de pacienți și-au schimbat calea terapeutică.

18(30%) dintre cei 60 de pacienți și-au anulat programarea , în timp ce 42 (70%) dintre ei au amânat radioterapia programată. Dintre cei care și-au anulat programarea, 6 (10%) pacienți au fost recrutați pentru tratament paliativ, 2 (3,3%) au fost candidați pentru radioterapie radicală și 10 (16,7%) au fost candidați pentru radioterapie adjuvantă. Vârsta medie a fost ușor mai mare în subgrupul de anulare a radioterapiei decât în grupul de amânare a radioterapiei (72 vs. 68 de ani).

Motivația 3 (întârziere sau întrerupere legată de COVID-19) s-a dovedit a fi cel mai frecvent motiv pentru amânarea sau întreruperea procedurii (27 vs. 15). În detaliu, astfel de motivații au constat în febră la punctul de triaj de la intrarea în spital, test SARS-CoV-2 pozitiv sau în curs de desfășurare pentru infecții suspecte, test serologic pozitiv pentru anticorpi SARS-CoV-2, teste pozitive la rude și carantină ulterioară.

Corinne M. Doll et al. 2022 ^[32] urmărește prin studiul sau transversal interogarea provocărilor centrelor canadiene legate de pandemia COVID-

19 și documentarea schimbărilor de la începutul pandemiei până un an mai târziu.

Au fost create doua sondaje bazate pe sondajele Societății Americane pentru Radio-oncologie (ASTRO), acestea fiind distribuite după cum urmează. Primul la data 11 mai 2020 cu închidere în 22 iunie 2020, iar cel de-al doilea la data de 27 mai 2021 cu închidere în 18 iunie 2021. Întrebările se refereau la volumul de pacienți, la întreruperile sau întârzierile serviciilor, la modificările în programarea consultațiilor și la utilizarea telemedicinei.

Sondajele au fost distribuite către 46 de șefi de secție, reprezentând 48 de centre oncologice (2 fiind șefi pentru 2 centre separate). Ratele de răspuns au fost de 18 din 46 (39,1%) pentru primul și 26 din 46 (56,5%) pentru al doilea sondaj. În primul sondaj, toate centrele au raportat că au furnizat servicii de tratament prin radioterapie pacienților iar toate centrele, cu excepția unuia, în cel de-al doilea sondaj au raportat că au continuat să furnizeze servicii de tratament prin radioterapie pacienților pe toată durata pandemiei.

În ceea ce privește programarea pacienților noi, în primul sondaj, 47,1% au raportat amânarea vizitelor pentru noi consultații (inclusiv boli benigne), în timp ce în sondajul ulterior, respondenții au raportat un procent de amânare de 7,7% lunile martie și aprilie și de 3,8% în lunile mai și iunie 2021.

În cadrul sondajului de monitorizare, care a inclus întrebări suplimentare privind efectul pandemiei asupra diferitelor aspecte, 80% dintre respondenți au menționat că mai puțini pacienți au beneficiat de screening pentru cancer și 61,5% (16 din 26) au indicat că pacienții s-au prezentat la centrul sau cabinetul lor cu o boală mai avansată în comparație cu perioada anterioară pandemiei. În primul sondaj , 70,6% dintre

respondenți au raportat o scădere a volumului de tratament al pacienților, în principal din cauza numărului mai mic de trimiteri (90% dintre răspunsuri). În cel de-al doilea sondaj, volumul de pacienți a rămas redus (57,7 % dintre răspunsuri) în 2020, comparativ cu 2019, 80 % dintre respondenți atribuind acest lucru la mai puține trimiteri și/sau întârzieri sau amânări ale tratamentului pentru anumite boli. În primul sondaj, aproape jumătate dintre respondenți au estimat o scădere de 11% până la 20% a numărului de pacienți tratați, în timp ce în cel de-al doilea sondaj cea mai frecventă estimare a scăderii volumului de pacienți a fost de 1% până la 10% (53,3% dintre răspunsuri), cu 11% până la 20% în cazul a 26,7% dintre răspunsuri.

Cele mai frecvente întârzieri ale radioterapiei în funcție de tipul de cancer au fost cancerul de sân în stadiu incipient și cancerul de prostată cu risc scăzut sau intermediar. În 2021, 57,7% (15 din 26) dintre respondenți au raportat că pacienții au suferit o întrerupere a tratamentului ca urmare a pandemiei, inclusiv din cauza îmbolnăvirii pacientului cu COVID-19 (52%, 13 din 25), a protocolului de carantină pentru personal (32%, 8 din 25) și a întârzierilor legate de reducerea capacității spitalicești (16%).

Studiul de cohorta al lui **Heloisa de Andrade Carvalho et al.2020** ^[33] a fost desfășurat în Institutul de cancer al statului São Paulo(ICESP) și în Institutul National de Radiologie(INRAD), ambele aparținând Spitalului Facultății de Medicină a Universității din São Paulo și a fost conceput pentru a evalua impactul pandemiei COVID-19 asupra prezențarii pacienților în Departamentul de Radioterapie. S-a efectuat o analiză a primei perioade de două luni (aprilie și mai 2020) după implementarea politicilor stabilite, iar această perioadă a fost comparată cu aceeași perioadă din 2019.

Au fost definite trei niveluri de prioritate pentru indicarea tratamentului și administrarea radioterapiei în timpul pandemiei COVID-19, în funcție de diagnosticul tumoral., după cum urmează: 1- Prioritate mare (Continuarea planului de Radioterapie), 2- Prioritate medie (Luarea în considerare pentru programarea simulării radioterapiei în termen de 3 luni), 3- Prioritate scăzută (Luarea în considerare pentru programarea simulării radioterapiei după 3 luni).

Un impact mai mare a fost observat în cazul bolilor benigne și al tumorilor gastro-intestinale, urmate de cancerele de cap și gât, hematologice, toracice și de piele (reducere cuprinsă între 12% și 23%). S-a observat o creștere în tratamentul cancerelor mamare, ale sistemului nervos central (SNC), urologice, sarcoamelor și tumorilor ginecologice (variind de la 3% la 73%). Tratamentul cancerelor pediatrice a rămas stabil.

Tratamentele paliative au crescut cu 11,9% în 2020 (de la 84 la 94 de cazuri), cu 2,6% în aprilie și cu 20,0% în mai, în comparație cu cele din aceeași perioadă din 2019. O scădere de 24,2% a fost observată în cazul procedurilor de brahiterapie în timp ce radioterapia stereotactică corporală (SBRT) a crescut cu 22,7%. Iradierea corporală totală (TBI) a înregistrat o reducere de 33,3% din 2019 până în 2020, 28,6% în aprilie și 50,0% în mai.

La 18 (1,7%) pacienți a fost confirmată prezența COVID-19 în timpul radioterapiei, dintre care trei au fost spitalizați și unul a decedat din cauza COVID-19. Dintre acești 18 pacienți, la 12 dintre ei tratamentul a fost întrerupt timp de cel puțin 15 zile de la apariția simptomelor.

În studiul transversal al lui **Berend J. Slotman et al. 2020** ^[21] s-a urmărit efectul pandemiei COVID 19 în practica departamentelor de radio-oncologie europene prin distribuirea unui sondaj de către Societatea European de Radioterapie și Oncologie (ESTRO). Sondajul a fost trimis

În 6 mai 2020 la 474 de membri ESTRO înregistrați că șefi de departamente de radio-oncologie din Europa, plus 26 de reprezentanți ai altor departamente care nu au un șef înregistrat. După 14 zile, s-au primit în total 139 de chestionare completate (rata de răspuns 28%) din 29 de țări diferite.

Toate departamentele au fost operaționale. În 58% dintre acestea, tratamentul unor pacienți noi a fost amânat pentru o dată ulterioară. În timpul pandemiei, numărul mediu de pacienți aflați sub tratament a fost de 100 pe zi (interval 6-440).

În 78% dintre departamente (109), a fost utilizată telemedicina, fiind introdusă acum în mod special în 83 dintre ele (76%). Telemedicina a fost utilizată pentru evaluarea clinică a pacienților aflați sub tratament în 22% dintre departamente și pentru vizite de supraveghere în timpul urmăririi în 72% dintre acestea. Au existat diferențe importante între țări, cu cea mai mare utilizare a telemedicinii în Regatul Unit și în Olanda.

În 60% dintre departamente s-a observat o scădere a volumului de pacienți. Acest lucru s-a datorat amânărilor tratamentului pentru anumite afecțiuni în 65% dintre cazuri, trimerelor reduse în 75% dintre cazuri și lipsei de personal în 15% dintre cazuri. Reducerea volumului de pacienți a fost în medie de 25% (mediana 20%). Cele mai frecvente indicații pentru amânarea tratamentului au fost cancerul de prostată (risc scăzut 62%; risc intermediar 40%, risc ridicat 20%), indicații non-maligne (38%), cancer de sân în stadiu incipient (31%), indicații paliative care nu sunt urgente (25%), tumori cutanate non-melanomice (16%), gliome de grad scăzut (16%) și SBRT pentru boala oligometastatică (10%). O reducere de personal a avut loc în 57% din departamente.

În 82% dintre secții s-a efectuat o verificare a tuturor pacienților la intrare, iar 88% dintre secții nu permiteau accesul vizitatorilor.

Curățarea/dezinfectarea sporită a dispozitivelor de imobilizare a fost realizată în 95%, iar curățarea/dezinfectarea sporită a meselor de tratament în 85%. Lipsa echipamentului de protecție personală a fost raportată de 48% dintre departamente, a dezinfectantului medical pentru mâini de 20% și a tampoanelor nazofaringiene pentru recoltarea de probe de SARS-CoV-2 în 16%.

O comparație a datelor europene cu cele din America de Nord a arătat multe asemănări. Cu toate acestea, în raportul ASTRO, 84% dintre centre au raportat o scădere a volumului de pacienți la 80% sau mai puțin în comparație cu normalul, în timp ce acest lucru s-a întâmplat doar în 38% dintre centrele europene.

Studiul de cohorta retrospectiv propus de **Jian He et al 2021** ^[34] a comparat datele de spitalizare ale pacienților cu radioterapie internați într-un singur centru oncologic (Anhui Cancer Hospital) în perioada 29 ianuarie - 11 aprilie 2020 cu aceeași perioadă din 2019 și a analizat impactul epidemiei asupra datelor clinice ale pacienților cu radioterapie pentru a oferi referințe pentru pacienții cu cancer care fac radioterapie în alte instituții medicale. S-a folosit sistemul de interogare a fișelor medicale ale spitalului pentru a colecta date de spitalizare iar grupul inclus în studiu a fost reprezentat de pacienții care au făcut radioterapie în unitate în perioada 29 ianuarie-11 aprilie 2020, acesta fiind numit grup epidemic. Datele au fost comparate cu cele ale pacienților care au urmat tratament radioterapeutic în perioada 9 februarie- 23 aprilie 2019, numit grup de control.

Grupul epidemic a fost alcătuit din 79 de pacienți, dintre care 49 (62,0%) bărbați și 30 (38,0%) femei, cu o vârstă medie de $54,81 \pm 15,25$ ani (intervalul 9-86 ani). Un total de 115 pacienți au primit radioterapie în grupul de control, dintre care 73 (63,5%) bărbați și 42 (36,5%) femei, cu

o vârstă medie de $55,91 \pm 14,92$ ani (interval 5-85 de ani). Numărul de pacienți care au urmat tratament prin radioterapie a scăzut cu 31,3% în perioada epidemiei.

În studiul de cohorta realizat de **Katie Spencer et al. 2021** ^[35] a fost analizata activitatea de radioterapie la toți cei 52 de furnizori de radioterapie din Serviciul National de Sănătate(NHS) din Anglia în anul dinaintea pandemiei și în timpul primului val de cazuri COVID-19, de la data începerii lockdown-ului în Marea Britanie, în 23 martie, până la 28 iunie 2020, utilizând setul de date național de radioterapie. Acest set de date conține informații despre mai mult de 135.000 de cursuri de radioterapie efectuate în fiecare an în cadrul NHS din Anglia.

Au fost extrase date pentru toate cursurile de radioterapie cu fascicule externe și ședințele furnizate pacienților cu cancer între 4 februarie 2019 și 28 iunie 2020. Au fost incluse toate vârstele și localizările tumorale. A fost calculata modificarea procentuală a activității pentru fiecare lună între februarie și iunie 2020, comparativ cu luna echivalentă din 2019. Au fost analizate diferențele în ceea ce privește cursurile și prezența în comparație cu 2019 în funcție de furnizor, intenția de tratament, vârstă, sex, diagnostic și regiune. Având în vedere creșterea cunoscută a riscului de rezultate adverse COVID-19 odată cu vârsta, datele au fost separte la pragul de 70 de ani.

Numărul mediu săptămânal de cursuri de radioterapie furnizate în 2019 a fost de 2570 . Acest număr a scăzut cu 502 (-19.9%) în aprilie, 2020, de la 2526 în aprilie, 2019. O scădere de 151 (-6-2%) de la 2425 a fost observată în luna mai și 307 (-11-6%) de la 2633 în iunie, 2020. Prin comparație, s-au observat reduceri mai mari pentru prezentarea la tratament în comparație cu lunile echivalente din 2019: o scădere de

10.290 (-29-1%) de la 35.332 în aprilie, 10.573 (-31-4%) de la 33.665 în mai și 11.380 (-31-5%) de la 36.130 în iunie, 2020.

Cea mai mare reducere a cursurilor în 2020 a fost observată în cazul cancerului de prostată (cu o scădere de 266 (-77%) în aprilie 2020, de la 346 în aprilie 2019) și al cancerului de piele non-melanom (o scădere de 58 (-72-4%) de la 80, pentru aceeași perioadă). Prezențele au fost afectate în mod similar, deși, în comparație cu cursurile, au fost observate reduceri relativ mai mari în cazul cancerului de sân, cancerului rectal, limfomului și al tratamentului paliativ.

Numărul mediu săptămânal de cursuri de tratament administrate pacienților cu vârsta de 70 de ani sau mai mare, a scăzut în aprilie 2020 cu 403 (-34.4%), ajungând la 768 de la 1171 în aprilie 2019. O reducere mai mică a fost observată la pacienții cu vârsta mai mică de 70 de ani, o scădere cu 99 (-7.3%) până la 1256 în aprilie, 2020, fata de 1355 în aprilie, 2019).

Studiul transversal realizat de **David Martinez et al. 2020** ^[36] a avut ca obiectiv identificarea impactului pandemiei COVID 19 asupra radioterapiei în America Latina. A fost obținut sondajul creat de ASTRO, și de asemenea folosit de ESTRO, pentru a fi distribuit și în America Latina. Au fost contactați individual președinții societăților naționale de radioterapie sau liderii de opinie din Argentina, Aruba, Bolivia, Brazilia, Chile, Columbia, Costa Rica, Republica Dominicană, Ecuador, El Salvador, Mexic, Panama, Paraguay, Peru, Uruguay și Venezuela. Aceștia au fost instruiți să distribuie sondajul exclusiv șefilor de departament sau directorilor. A fost acceptat doar 1 singur răspuns din fiecare centru.

Răspunsurile au fost înregistrate în perioada 6-30 mai 2020. Datele au fost anonimizate pentru a afișa doar țara de origine. În total, au fost contactate 229 de centre. Au fost obținute răspunsuri complete de la un

total de 115 centre (50,2% rată de răspuns) și analizate ulterior. Au fost înregistrate răspunsuri din Argentina (10,4%), Aruba (0,9%), Bolivia (1,7%), Brazilia (17,4%), Chile (6,1%), Columbia (13,0%), Costa Rica (0,9%), Republica Dominicană (2,6%), Ecuador (1,7%), El Salvador (0,9%), Mexic (26,1%), Panama (0,9%), Paraguay (0,9%), Peru (14,8%) și Venezuela (1,7%). Dintre toate centrele participante, 87,8% au tratat 2000 sau mai puțini pacienți noi în 2019, cu o mediană de 600 (24-6200).

Peste 97% dintre unități au continuat să furnizeze servicii de radioterapie în timpul pandemiei. Doar 2,6% (n = 3) dintre centrele din America Latină care au răspuns au fost închise din cauza pandemiei. Telemedicina a fost recent încorporată în 64,3% dintre centre pentru urmărirea în timpul tratamentului (29,6%) și post-tratament (34,8%). Practicile au raportat o mediană de 53 (1-490) de pacienți aflați sub tratament; cu toate acestea, 80,9% au raportat o reducere a volumului de pacienți (reducerea mediană fiind 8%; interval 1%-90%).

Principalele patologii care au suferit întârzieri de tratament sunt cancerul de sân în stadiu incipient (42,6%), gliomul de grad scăzut (24,3%), cancerul de prostată cu risc scăzut (67%), cancerul de prostată cu risc intermediar (41,7%), cancerul de prostată cu risc ridicat (13,9%), tratamentele paliative neurgente (23,5%) și afecțiunile benigne (42,6%).

Anil Tibdewal et al. 2022 ^[37] a publicat studiul de cohorta care a avut ca obiectiv principal evaluarea impactului primului val al pandemiei asupra practicilor de tratament radio-oncologic într-un centru terțiar de cancer din India.

Acest studiu a fost efectuat la departamentul de radioterapie al Spitalului Memorial Tata, Mumbai, în timpul primului val al pandemiei, de la 1 martie la 31 octombrie 2020. Toți pacienții care au vizitat departamentul de RT pentru consultații și tratament activ au fost eligibili pentru a participa la

studiu, în timp ce cei care au vizitat departamentul pentru urmărirea de rutină au fost excluși. Pentru comparație s-au selectat date anonime privind sesiunile de radioterapie și pacienții trimiși în alte centre de radioterapie, pentru aceeași perioadă (martie-octombrie) în 2019.

Aproximativ 11.000 de pacienți noi cu cancer au fost înregistrați în unitate în perioada desfășurării studiului. Această cifră a fost semnificativ (63%) mai mică în comparație cu 2019, când aproximativ 30.000 de pacienți noi cu cancer s-au înregistrat în aceeași perioadă. Un total de 4.256 din 4.580 (93%) de pacienți care au vizitat departamentul de radioterapie pentru consult în timpul perioadei de studiu în 2020 au fost de acord să participe la acest studiu. Această număr a reprezentat puțin mai mult de jumătate (55,1%) din consultațiile ($n = 8.313$) care au fost efectuate în 2019 în aceeași perioadă.

Vârsta medie a cohorței a fost de 52 de ani, sexul masculin și feminin fiind aproape egal distribuit. În timpul perioadei de studiu din 2020, aproximativ 74% dintre pacienți au fost tratați cu intenție curativă, iar restul cu intenție paliativă. Dintre aceștia, 85% au putut finaliza tratamentul, în timp ce 15% dintre pacienți nu au putut finaliza tratamentul. Principalele motive pentru care nu au finalizat tratamentul planificat au fost izolarea din cauza pozitivității COVID, teama și anxietatea de a contracta infecția, imposibilitatea de a se deplasa la spital, dificultatea de a aduce îngrijitorii și lipsa personalului de sprijin, cum ar fi asistenții sociali medicali care ajută pacienții mai slabi din punct de vedere financiar.

În total, 1.090 din cei 4.256 de pacienți din studiu (25,6%) au fost supuși testării COVID înainte de brahiterapie sau dacă au prezentat simptome asemănătoare cu cele ale COVID. Dintre cei 1.090, 146 de pacienți (13,4%) au fost testați pozitiv pentru COVID în timpul radioterapiei. Dintre

cei care au fost testați COVID-pozitiv, 30 (20,5%) nu au putut finaliza tratamentul planificat iar 5 din 146 de pacienți au murit din cauza COVID.

Capitolul 7. Rezultate

În urma căutării în bazele de date electronice PubMed și PubMedCentral a rezultat un număr de 10 studii relevante care vizează impactul pandemiei Covid 19 asupra adresabilitatii pentru radioterapie. Procesul prin care au fost selectate studiile este schematizat în figura 4



Figura 4. Procesul de selecție al studiilor

Din numărul total de 10 cercetări care evaluează adresabilitatea pentru radioterapie în perioada pandemiei Covid 19, 4 dintre acestea sunt unicentrice, în timp ce 6 dintre ele sunt multicentrice. Distribuția studiilor în funcție de numărul de unități din care au fost colectate datele este prezentată în figura 5.

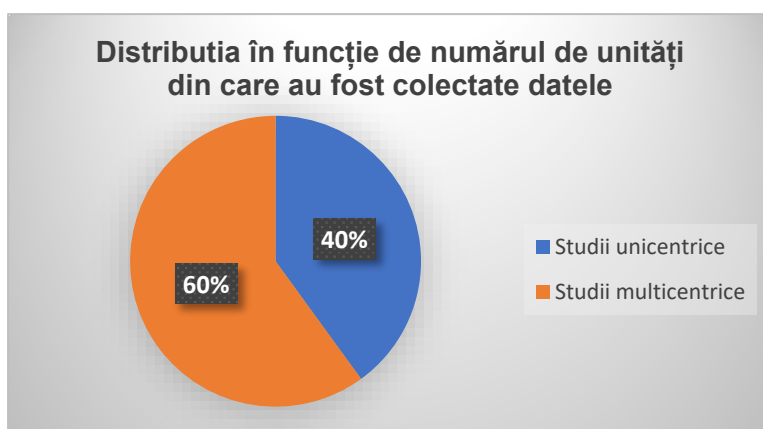


Figura 5. Distribuția în funcție de numărul de unități din care au fost colectate datele

Din cele 10 studii incluse în aceasta analiza sistemică, 5 dintre acestea sunt studii de tip cohortă iar 5 sunt studii de tip transversal. Distribuția studiilor în funcție de tipul de studiu este prezentată în figura 6.

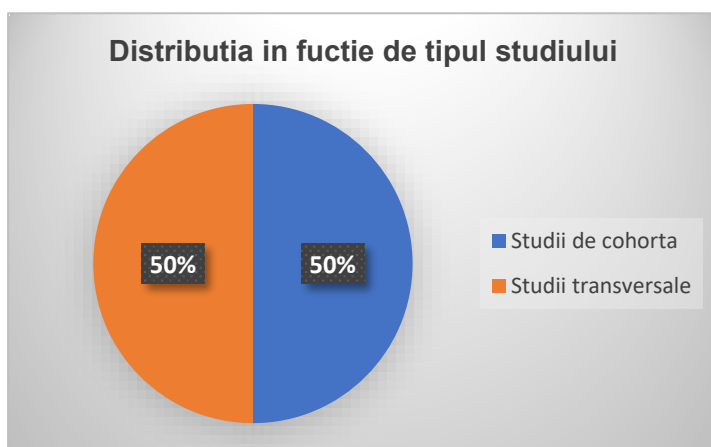


Figura 6. Distribuția în funcție de tipul studiului

Din cele 6 studii multicentrice, 5 dintre acestea prezinta procentajul centrelor care au suferit o scădere în volumul de pacienți fata de 2019. Acest procentaj este ilustrat în Figura 7.

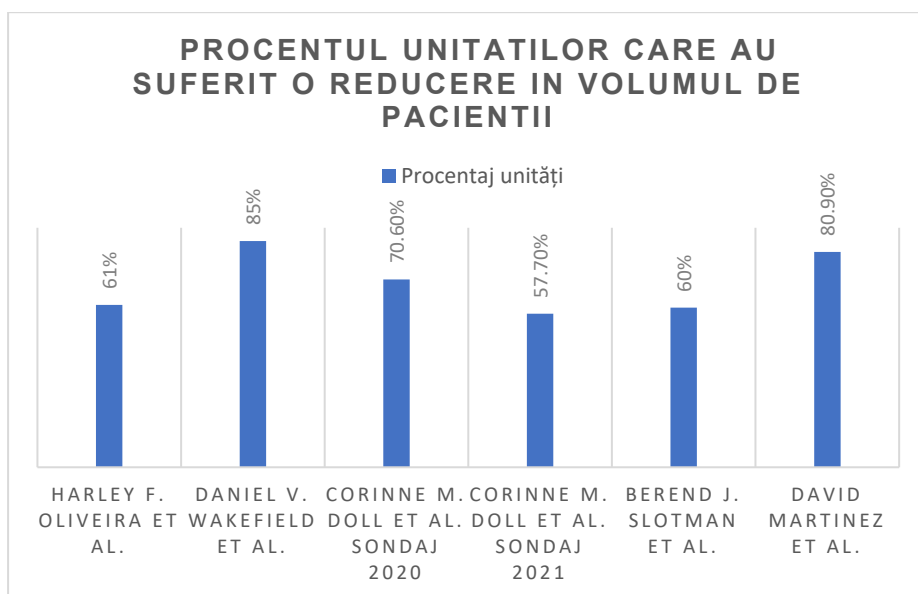


Figura 7. Procentul unităților care au suferit o reducere în volumul de pacienți.

4 din cele 10 studii prezintă cauzele pentru reducerea volumului de pacienți. Principalele cauze sunt reprezentate de către reducerea numărului de trimiteri, reducerea numărului de diagnosticări ale cancerului, întârzieri în începerea tratamentului și frica pacienților. Procentajul acestor cauze este ilustrat în Figura 8.

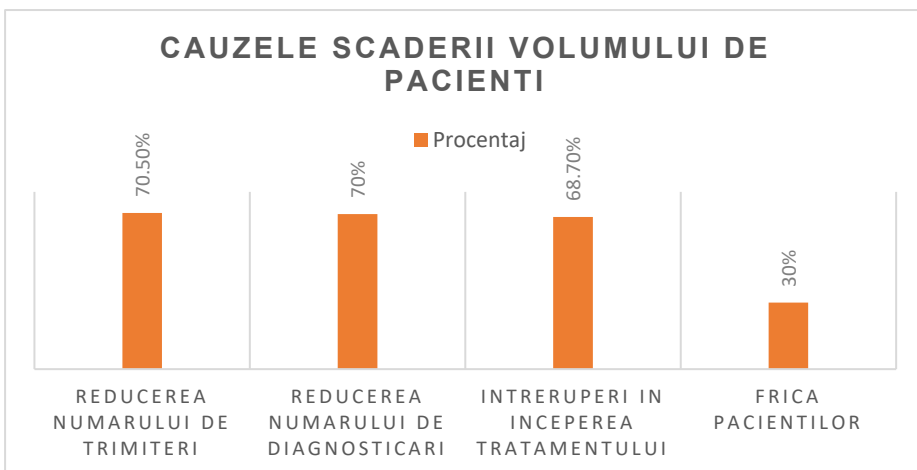


Figura 8. Procentul cauzelor scăderii volumului de pacienți în timpul Pandemiei COVID-19

Din cele 10 studii, 4 dintre acestea au prezentat numărul centrelor care au introdus telemedicina în practica lor în perioada pandemiei. Figura 9. Prezinta distribuția acestor centre, în funcție de studiu.

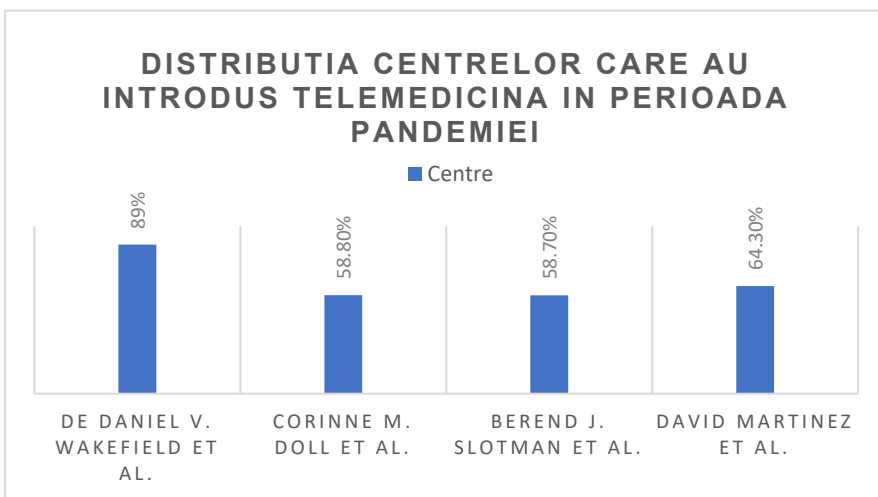


Figura 9. Distribuția centrelor care au introdus telemedicina în perioada pandemiei

Numărul unităților care au raportat amânări sau întreruperi ale tratamentului în funcție de patologie au fost prezentate în 4 studii.

Principalele patologii sunt cancerul de sân în stadiu incipient, cancerul de prostată cu risc scăzut și mediu și patologiiile benigne. Procentul unităților care au raportat amânări sau întreruperi ale tratamentului în funcție de aceste patologii este ilustrat în Figura 10.

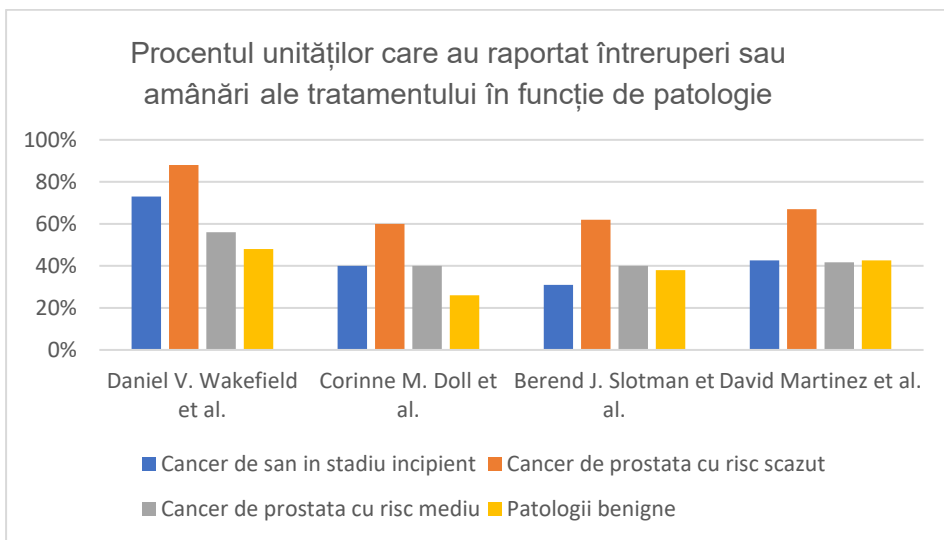


Figura 10. Procentul unităților care au raportat întreruperi sau amânări ale tratamentului în funcție de patologie

Capitolul 8. Discuții

Această analiză sistemică a analizat adresabilitatea pentru radioterapie în contextual pandemiei COVID 19 analizând 10 studii din literatură de specialitate.

Pandemia COVID 19 a avut un impact mare asupra mai multor aspecte din viața pacienților oncologici. Mulți dintre aceștia au suferit amânări sau anulari ale tratamentului, lucru care a dus la agravarea patologiei și a avut efecte asupra psihicului acestor pacienți. Pandemia a provocat presiuni considerabile asupra profesioniștilor din domeniul sănătății, iar liderii

departamentelor au raportat o preocupare extrem de mare pentru colegii lor în ceea ce privește bunăstarea, epuizarea și problemele legate de echilibrul dintre viața profesională și cea privată.

Eforturile pentru tratamentul SARS-Cov-2 au fost imense pentru personalul medical. Multe unități au devenit centre de tratament pentru COVID 19 iar numărul locurilor disponibile pentru radioterapie a scăzut. Unele centre au suferit o mare lipsa a personalului, aceștii fiind în carantina din cauza infectării cu virusul SARS-Cov-2 sau intrării în contact cu o persoană infectată.

Un număr ridicat de programări pentru control au fost anulate, tratamentele paliative au fost efectuate doar într-un număr scăzut de cazuri iar pacienții cu diferite patologii mai puțin agresive au avut parte de îngrijiri reduse.

A fost introdus triajul pacienților, al personalului medical și al aparținătorilor la fiecare vizită pentru a se preveni răspândirea virusului. Totodată, procesele de sterilizare, dezinfectare și curățare au fost îmbunătățite. Echipamentele de protecție au fost utilizate permanent iar pacienții au fost nevoiți să respecte regulile privind purtarea măștii de protecție și distanțarea socială. Carantina și izolarea au fost și ele introduse pentru a împiedica răspândirea virusului.

Au fost create diferite recomandări și ghiduri pentru departamentele de radioterapie pentru a ajuta la combaterea și minimalizarea riscului de infecție atât pentru pacienți cât și pentru personal.

Telemedicina a fost una dintre principalele modalități de contact între medici și pacienți și a ajutat mult la împiedicarea răspândirii virusului.

Rezultate studiilor transversale analizate în această analiză sistemică sunt limitate de slăbiciunile sondajului online retrospectiv care poate fi

influențat și de alte persoane din mediul persoanei care a completat acest sondaj.

Capitolul 9. Concluzii

Pandemia COVID-19 a avut numeroase efecte asupra sistemelor de sănătate, a vieții sociale și a comportamentului uman din întreaga lume. În timpul pandemiei, numărul total de pacienți care au primit radioterapie a scăzut în comparație cu aceeași perioadă a anului precedent.

Împreună cu consolidarea măsurilor normale de prevenire și control al epidemiilor, centrele de radioterapie ar trebui să efectueze în mod activ radioterapie pentru a se asigura că pacienții cu cancer primesc un tratament la timp, eficient și sigur.

Identificarea modelelor legate de răspunsul la pandemie între centrele internaționale de radioterapie este importantă și utilă pentru documentarea în vederea orientării și optimizării răspunsului pe termen lung și a recuperării în urma acestei pandemii.

Ca puncte forte ale acestei lucrări, menționez impactul mare al subiectului asupra practicii actuale și actualitatea temei iar că și puncte slabe subliniez abordarea scăzută în literatura de specialitate a acestei teme.

Referințe

1. Corrao G, Bergamaschi L, Zaffaroni M, Sarra Fiore M, Bufi G, Leonardi MC et al. COVID-19 impact in radiotherapy practice in an oncology hub: a screenshot from Lombardy, Italy. *Tumori*. 2021 Dec;107(6):498-503.
2. Lancia A, Bonzano E, Bottero M, Camici M, Catellani F, Ingrosso G. Radiotherapy in the era of COVID-19. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2020 Aug;20(8):625-627.
3. Ying X, Bi J, Ding Y, Wei X, Wei W, Xin F et al. Management and Outcomes of Patients With Radiotherapy Interruption During the COVID-19 Pandemic. *Front Oncol*. 2021 Nov 19;11:754838.
4. Mallah SI, Ghorab OK, Al-Salmi S, Abdellatif OS, Tharmaratnam T, Iskandar MA et al. COVID-19: breaking down a global health crisis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021 May 18;20(1):35.
5. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Jun 24;33(4):e00028-20.
6. Awadasseid A, Wu Y, Tanaka Y, Zhang W. Initial success in the identification and management of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) indicates human-to-human transmission in Wuhan, China. *Int J Biol Sci*. 2020 Apr 6;16(11):1846-1860.
7. Singh R, Kang A, Luo X, Jeyanathan M, Gillgrass A, Afkhami S et al. COVID-19: Current knowledge in clinical features, immunological responses, and vaccine development. *FASEB J*. 2021 Mar;35(3):e21409.

8. Carbone M, Lednicky J, Xiao SY, Venditti M, Bucci E. Coronavirus 2019 Infectious Disease Epidemic: Where We Are, What Can Be Done and Hope For. *J Thorac Oncol*. 2021 Apr;16(4):546-571.
9. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn S, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Internet] StatPearls Publishing; 2022 Jan [Updated 2022 May 04] -. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
10. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health*. 2020 Jul 29;8:383.
11. Bchetnia M, Girard C, Duchaine C, Laprise C. The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status. *J Infect Public Health*. 2020 Nov;13(11):1601-1610.
12. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*. 2021 Jan 21;10(2):206.
13. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol*. 2020 Sep 15;883:173375.
14. Kamps BS, Hoffmann C. COVID Reference. 6th ed. Steinhäuser Verlag ; 2021.
15. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta*. 2020 Sep;508:254-266.
16. Qu J, Cao B, Chen R. COVID-19: The Essentials of Prevention and Treatment. 1st ed. Elsevier; 2020. p. 1-39.
17. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F Jr. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 May;14(5):601-621.

18. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Covid19.who.int. 2022 [cited 2022 Jun 21]. Available from: <https://covid19.who.int/?mapFilter=vaccinations>
19. 5. Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. Basic Radiation Oncology. 2nd ed. Berlin, London: Springer; 2010. p. 145-173.
20. Franco P, Kochbati L, Siano M, De Bari B. Suggestions for Radiation Oncologists during the COVID-19 Pandemic. Biomed Res Int. 2020 May 26;2020:4892382.
21. Slotman BJ, Lievens Y, Poortmans P, Cremades V, Eichler T, Wakefield DV et al. Effect of COVID-19 pandemic on practice in European radiation oncology centers. Radiother Oncol. 2020 Sep;150:40-42.
22. Teckie S, Andrews JZ, Chen WC, Goenka A, Koffler D, Adair N et al. Impact of the COVID-19 Pandemic Surge on Radiation Treatment: Report From a Multicenter New York Area Institution. JCO Oncol Pract. 2021 Sep;17(9):e1270-e1277.
23. Tramacere F, Asabella AN, Portaluri M, Altini C, Ferrari C, Bardoscia L et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Radiotherapy Supply. Radiol Res Pract. 2021 May 5;2021:5550536.
24. Milch V, Wang R, Der Vartanian C, Austen M, Hector D, Anderiesz C et al. Cancer Australia consensus statement on COVID-19 and cancer care: embedding high value changes in practice. Med J Aust. 2021 Nov 15;215(10):479-484.
25. Pilar A, Gravel SB, Croke J, Soliman H, Chung P, Wong RKS. Coronavirus Disease 2019's (COVID-19's) Silver Lining-Through the Eyes of Radiation Oncology Fellows. Adv Radiat Oncol. 2021 Jan-Feb;6(1):100527.
26. Morais S, Antunes L, Rodrigues J, Fontes F, Bento MJ, Lunet N. The impact of the COVID-19 pandemic on the short-term survival of patients with cancer in Northern Portugal. Int J Cancer. 2021 Jul 15;149(2):287-296.
27. Dabkeviciene D, Vincerzevskiene I, Urbonas V, Venius J, Dulskas A, Brasiuniene B et al. The Impact of the COVID-19

- Pandemic on Cancer Patient's Management-Lithuanian Cancer Center Experience. *Healthcare (Basel)*. 2021 Nov 9;9(11):1522.
28. Vadgaonkar R, Dhar D, Viswanath V, Miriyala R, Mahantshetty U. Nationwide Study to Assess the Psychosocial, Financial, and Professional Impact of COVID-19 Pandemic on Radiation Therapy Technologists. *JCO Glob Oncol*. 2022 May;8:e2100300.
 29. Malicki J, Martenka P, Dyzmann-Sroka A, Paczkowska K, Leporowska E, Suchorska W et al. Impact of COVID-19 on the performance of a radiation oncology department at a major comprehensive cancer centre in Poland during the first ten weeks of the epidemic. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2020 Sep-Oct;25(5):820-827.
 30. Oliveira HF, Yoshinari GH Jr, Veras IM, de Almeida WJ Jr, Freitas NMA, Castilho MS et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Radiation Oncology Departments in Brazil. *Adv Radiat Oncol*. 2022 Sep-Oct;7(5):100667.
 31. Wakefield DV, Sanders T, Wilson E, Hubler A, DeWeese T, Smith BD et al. Initial Impact and Operational Responses to the COVID-19 Pandemic by American Radiation Oncology Practices. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Oct 1;108(2):356-361.
 32. Doll CM, Wakefield DV, Ringash J, Ingledew PA, Dawson LA, Eichler T et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Canadian Radiation Oncology Practices. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Jul 1;113(3):513-517.
 33. Carvalho HA, Vasconcelos KGMC, Gomes HC, Salvajoli JV. Impact of COVID-19 pandemic on a daily-based outpatient treatment routine: experience of a radiotherapy department of a tertiary public/university hospital in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020 Nov 6;75:e2298.

34. He J, Yang L, Tao Z, Yang J, Zhou Y, Wang R et al. Impact of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic on Radiotherapy-Treated Patients with Cancer: A Single-Center Descriptive Study. *Cancer Manag Res*. 2021 Jan 7;13:37-43.
35. Spencer K, Jones CM, Girdler R, Roe C, Sharpe M, Lawton S et al. The impact of the COVID-19 pandemic on radiotherapy services in England, UK: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2021 Mar;22(3):309-320.
36. Martinez D, Sarria GJ, Wakefield D, Flores C, Malhotra S, Li B et al. COVID's Impact on Radiation Oncology: A Latin American Survey Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Oct 1;108(2):374-378.
37. Tibdewal A, Pathak R, Kumar A, Anand S, Ghosh Laskar S, Sarin R et al. Impact of the First Wave of COVID-19 Pandemic on Radiotherapy Practice at Tata Memorial Centre, Mumbai: A Longitudinal Cohort Study. *JCO Glob Oncol*. 2022 Jul;8:e2100365.