



ARTICOL DE SINTEZĂ

## Managementul tumorilor maligne pe perioada pandemiei COVID-19: sinteză narativă de literatură

Dumitru Sofroni<sup>1†\*</sup>, Cristina Cucieru<sup>1†</sup>, Mariana Vîrlan<sup>1†</sup>, Veronica Șveț<sup>1†</sup>, Valentin Martalog<sup>1†</sup>, Nicolae Ghidirim<sup>1†</sup>, Tudor Rotaru<sup>1†</sup>, Andrei Țîbîrnă<sup>1†</sup>, Lilia Bacalîm<sup>1†</sup>, Oxana Odobescu<sup>1†</sup>, Victor Schiopu<sup>1†</sup>, Constantin Popescu<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Catedra de oncologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 03.06.2020

Data acceptării spre publicare: 15.07.2020

### Autor corespondent:

Dumitru Sofroni, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Catedra de oncologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: dimitru.sofroni@usmf.md

REVIEW ARTICLE

## Management of malignant tumors during the COVID-19 pandemic: narrative review

Dumitru Sofroni<sup>1†\*</sup>, Cristina Cucieru<sup>1†</sup>, Mariana Vîrlan<sup>1†</sup>, Veronica Svet<sup>1†</sup>, Valentin Martalog<sup>1†</sup>, Nicolae Ghidirim<sup>1†</sup>, Tudor Rotaru<sup>1†</sup>, Andrei Tibirna<sup>1†</sup>, Lilia Bacalim<sup>1†</sup>, Oxana Odobescu<sup>1†</sup>, Victor Schiopu<sup>1†</sup>, Constantin Popescu<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Department of oncology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 03.06.2020

Accepted for publication on: 15.07.2020

### Corresponding author:

Dumitru Sofroni, MD, PhD, prof.

Department of oncology

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova

e-mail: dimitru.sofroni@usmf.md

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Pacienții cu cancer sunt mai susceptibili infecției cu SARS-CoV-2 decât populația generală, din cauza imunopresiei produse de cancerul în sine, dar și de tratamentele antineoplazice. Din cauza lipsei unor criterii de diagnostic și tratament specific a pacienților oncologici cu maladia COVID-19, cât și lipsa unor protocoale clinice unanim acceptate, elaborarea măsurilor certe de triaj, diagnostic și tratament specific, este iminentă pentru a obține un prognostic cât mai favorabil.

### Ipoteza de cercetare

Expunerea unei sinteze narative a literaturii științifice contemporane, cu privire la prezentarea cât mai amplă a măsurilor de conduită diagnostică și terapeutică, *vis-a-vis* de pacientul oncologic în asociere cu COVID-19.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul prezintă o sinteză a studiilor contemporane la nivel internațional privind tabloul clinic, diagnosticul, complicațiile, tratamentul, prognosticul și evoluția patologiei oncologice și COVID-19.

### What is not known yet, about the topic

Cancer patients are more susceptible to SARS-CoV-2 infection than the general population, due to immunosuppression caused by cancer itself, but also by antineoplastic therapies. Due to the lack of specific diagnostic and treatment criteria for cancer, patients with COVID-19 disease, as well as the lack of unanimously accepted clinical protocols, it is necessary to develop clear triage, as well as specific diagnosis and treatment measures to obtain a more favorable prognosis.

### Research hypothesis

The narrative synthesis of the contemporary scientific literature, can reflect the comprehensive presentation of the diagnostic and therapeutic management of oncological patients with COVID-19.

### Article's added novelty on this scientific topic

The article presents a synthesis of contemporary international studies on the clinical picture, diagnosis, complications, treatment, prognosis and evolution of oncological disease and COVID-19.

## Rezumat

**Introducere.** COVID-19 este o boală infecțioasă cauzată de coronavirus, cunoscută prin faptul că poate provoca infecții respiratorii cu simptomele unei răceli banale, până la sindromul respirator acut sever, numit și SARS. SARS-CoV-2 rămâne în prezent o infecție necunoscută, puțin studiată și tot mai puțin este elucidat impactul acesteia asupra bolnavilor oncologici. Cercetările în această direcție, în plan de determinare a influenței acestei infecții, în special, asupra persoanelor suferinde de neoplazii maligne, stabilirea diagnosticului și a tratamentului specific pentru pacienții oncologici cu maladia COVID 19 sunt esențiale pentru a determina o evoluție favorabilă acestui contingent de bolnavi.

**Material și metode.** Din sursele *PubMed*, *Scopus*, *Protocoale clinice internaționale* au fost selectate articole publicate din perioada decembrie 2019 până în prezent, după introducerea cuvintelor cheie: „COVID-19”, „sindromul acut respirator sever”, „pneumonie atipică”, „coronavirus”, „pandemie”, „maladie oncologică”, „tratament specific oncologic”. A fost selectată și procesată informația despre epidemiologia, tabloul clinic, complicațiile, diagnosticul, diagnosticul diferențial, triajul pacienților oncologici cu COVID-19, tratamentul specific.

**Rezultate.** După procesarea informației din bazele de date *PubMed*, *Scopus* și *Protocoale clinice internaționale* conform criteriilor de căutare, au fost găsite și selectate 38 de articole privind pacienții oncologici în perioada pandemiei, infectați cu SARS-CoV-2, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

**Concluzii.** Pacienții oncologici sunt un grup specific de pacienți foarte susceptibili la orice infecție, dar în special la infecția SARS-CoV-2, ceea ce denotă importanța cunoașterii tuturor particularităților acestei infecții, necesitând un diagnostic rapid și un tratament eficient din cauza evoluției progresive a infecției.

**Cuvinte cheie:** COVID-19, SARS-CoV-2, pneumonie atipică, tratament oncologic specific.

## Introducere

COVID-19 este o boală infecțioasă cauzată de noul coronavirus, care cauzează sindromul respirator acut sever (SARS) [1]. Având în considerație răspândirea fulminantă a acestui virus, caracterizată prin virulența sa foarte înaltă, Organizația Mondială a Sănătății a fost impusă de situația de a declara stare de pandemie. În prezent, nu există careva măsuri specifice de profilaxie COVID-19, după cum nu există nici metode eficiente de tratament.

## Material și metode

Pentru realizarea obiectivului trasat a fost efectuată căutarea inițială a literaturii științifice de specialitate, identificarea de motorul de căutare *Google Search* și din bazele de date *PubMed*, *Scopus*, *Protocoale clinice internaționale*. Criteriile

## Abstract

**Introduction.** COVID-19 is an infectious disease caused by coronavirus, known to cause respiratory infections, with symptoms of a common cold to severe acute respiratory syndrome, also called SARS. SARS-CoV-2 currently remains an unknown and little-studied infection and its impact on cancer patients is even less elucidated. Research on this issue, in order to determine the influence of this infection, especially on people suffering from malignant neoplasms, as well as establishing the diagnosis and specific treatment for cancer patients with COVID-19 disease, are essential to determine the favorable evolution of this contingent of patients.

**Material and methods.** Articles published from December 2019 until the present in *PubMed*, *Scopus*, and *International Clinical Protocols* have been selected, according to the keywords: “COVID-19”, “severe acute respiratory syndrome”, “atypical pneumonia”, “coronavirus”, “pandemic”, “oncological disease”, “specific oncological treatment”. The information about epidemiology, clinical picture, complications, diagnosis, differential diagnosis, triage of cancer patients with COVID-19, and specific treatment was selected and processed.

**Results.** After processing the information from the *PubMed*, *Scopus* and *International Clinical Protocols* databases according to the search criteria, 38 articles on cancer patients during the pandemic, infected with SARS-CoV-2, were found and selected, which were considered representative of the materials published on the topic of the synthesis article.

**Conclusions.** Cancer patients are a specific group of patients, susceptible to any infection, but especially to SARS-CoV-2 infection, which indicates the importance of knowledge of all the infection peculiarities, requiring rapid diagnosis and effective treatment due to the progressive evolution of the infection.

**Key words:** COVID 19, SARS-CoV-2, atypical pneumonia, specific oncological treatment.

## Introduction

COVID-19 is an infectious disease caused by new coronavirus that causes severe acute respiratory syndrome (SARS) [1]. Considering the sudden spread of this virus, characterized by an extremely high virulence, the World Health Organization, through force of circumstances, declared the state of pandemic. There are currently no specific COVID-19 prophylaxis measures, as there are no effective treatment methods.

## Material and methods

In order to achieve the objective set, the initial search of the specialized scientific literature was performed, identified by the search engine *Google Search* and *the PubMed*, *Scopus*, *International Clinical Protocols* databases. The inclusion criteria for articles were cancer patients infected with

de includere a articolelor au fost pacienții oncologici în perioada pandemiei infectați cu SARS-CoV-2, după introducerea următoarelor cuvinte cheie „COVID-19”, „sindromul acut respirator sever”, „pneumonie atipică”, „coronavirus”, „pandemie”, „maladie oncologică”, „tratament specific oncologic”.

Pentru selectarea avansată a surselor bibliografice au fost aplicate următoarele filtre: articole cu text integral, articole în limba engleză, articole publicate din luna decembrie 2019 până în prezent. După o analiză preliminară a titlurilor au fost selectate articole originale, editoriale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză, ce conțin informații relevante despre etiopatogenia, simptomele, complicațiile, diagnosticul, diagnosticul diferențial și tratamentul bolnavilor oncologici infectați cu SARS-CoV-2. A fost realizată o căutare în listele de referințe bibliografice a surselor identificate, care nu au fost găsite inițial în baza de date.

Informația din publicațiile incluse în bibliografie a fost adunată, studiată, clasificată, evaluată și sintetizată, evidențiind principalele aspecte ale viziunii contemporane asupra pacienților oncologici și infecției SARS-CoV-2.

În scopul minimalizării riscurilor de erori sistematice în studiu, au fost efectuate căutări minuțioase în baza de date, pentru identificarea unui număr maxim de publicații relevante pentru scopul acestui studiu. Au fost evaluate doar articolele ce expun asupra criteriilor de includere și utilizate criterii sigure de excludere a articolului în studiu, au fost analizate toate cercetările efectuate până în prezent.

Pentru precizarea unor noțiuni au fost consultate surse adiționale de informație, iar toate sursele care nu au corespuns criteriilor studiului, publicațiile duplicate sau articole ce nu au corespuns cu scopul studiului au fost excluse din lista publicațiilor generate de motorul de căutare.

## Rezultate

Pacienții cu cancer au o probabilitate de 4-8 ori mai mare decât populația generală de a dezvolta complicații respiratorii severe legate de COVID-19, marcate prin debut rapid și, de multe ori, fatal. Riscul este mai crescut la pacienții care sunt după tratament chirurgical, chimioterapic sau radioterapic [3].

Rata cazurilor de deces pentru pacienții cu COVID-19 în asociere cu alte patologii sunt:

- 1,4% – în lipsa patologiilor concomitente;
- 13,2% – cu boli cardiovasculare preexistente;
- 9,2% – cu diabet zaharat tip I și II;
- 8,4% – cu hipertensiune arterială;
- 8,0% – cu boli respiratorii cronice.

Rata cazurilor de deces pentru pacienții cu tumori maligne în asociere cu infecția SARS-CoV-2, confirmată prin examen de laborator, reprezintă 7,6% [3].

Printre grupele de pacienți cu risc mai înalt de infecții severe sunt cei cu: afecțiuni hematologice (leucemie, limfom), leucopenie (scăderea numărului de leucocite) produsă de neoplazie și de tratament, nivel scăzut al imunoglobulinelor, precum în mielomul multiplu, imunosupresie cronică pe fon-

COVID-19 during the pandemic, according to the following keywords “COVID-19”, “severe acute respiratory syndrome”, “atypical pneumonia”, “coronavirus”, “pandemic”, “oncological disease”, “specific oncological treatment”.

For the advanced selection of bibliographic sources, the following filters were applied: full text articles, articles in English, articles published from December 2019 until the present. After a preliminary analysis of the titles, original articles, editorials, articles of narrative, systematic synthesis, and meta-analysis were selected, containing relevant information about etiopathogenesis, symptoms, complications, diagnosis, differential diagnosis and treatment of cancer patients infected with SARS-CoV-2. The search was performed in the reference lists of the identified sources, which were not initially found in the database.

The information from the publications included in the bibliography was gathered, studied, classified, evaluated and synthesized, highlighting the main aspects of the contemporary vision on cancer patients and SARS-CoV-2 infection.

In order to minimize the risks of systematic errors in the study, a thorough database search was performed to identify a maximum number of publications relevant to the purpose of the study. Only the articles that met the inclusion criteria were evaluated, safe exclusion criteria being used. All the researches carried out so far were analyzed.

Additional sources of information were consulted to clarify some notions. All sources that did not meet the study criteria and the purpose of the study, publications or articles generated by the search engine, were excluded from the list of publications.

## Results

Cancer patients are 4-8 times more likely than the general population to develop severe COVID-19 related respiratory complications, marked by rapid onset and being often fatal. The risk is higher in patients after surgical treatment, chemotherapy or radiotherapy [3].

The death rates for patients with COVID-19 in combination with other diseases are:

- 1.4% – in the absence of concomitant diseases;
- 13.2% – with pre-existing cardiovascular diseases;
- 9.2% – with type I and II diabetes;
- 8.4% – with hypertension;
- 8.0% – with chronic respiratory diseases.

The death rate for patients with malignancies associated with SARS-CoV-2 infection, confirmed by laboratory examination, accounts for 7.6% [3].

Among the groups of patients at higher risk of severe infections, there are subjects with the following conditions: hematological disorders (leukemia, lymphoma), leukopenia (decreased leukocyte count) caused by neoplasia and treatment, low level of immunoglobulins, as in multiple myeloma), chronic immunosuppressive therapy such as corticosteroids or monoclonal antibodies, allogeneic stem cell transplantation or other cell therapies [7].

de tratamente cu corticosteroizi sau anticorpi monoclonali, transplant alogenic de celule stem sau alte terapii celulare [7].

Se estimează că riscul de a fi internat pentru tratament este de 4 ori mai mare, iar riscul de deces este de 10 ori mai mare la un pacient oncologic cu COVID-19. Acest risc crescut pare deosebit de marcat la cei cu limfopenie sau neutropenie, caracteristică frecvent întâlnită la pacienții tratați cu chimioterapie [8].

De asemenea, pacienții diagnosticați cu COVID-19, care au urmat tratament antineoplazic cu 14 zile până la depistarea infecției, prezintă un risc majorat de apariție a complicațiilor severe. Experiența din China, recent publicată care a comparat evoluția COVID-19 dintre pacienții cu cancer și fără, a raportat un risc crescut de internare în spital, evoluție severă și deces pentru pacienții oncologici de 39%, față de 8% pentru pacienții neoncologici, precum și durată mai scurtă până la apariția complicațiilor severe de 13 zile față de 43 de zile [14].

Conform Liang W. *et al.* (2020), 1590 din pacienți testați la infecția SARS-CoV-2 pozitivi, 18 din au avut antecedente de cancer. Concluzia finală a acestui studiu a fost că pacienții oncologici au avut cel mai mare risc de infectare cu SARS-CoV-2, cu un prognostic mai nefavorabil, decât pacienții fără antecedente de cancer [4].

Zhang L. *et al.* (2020), au prezentat date conform cărora, pacienții cu COVID-19 și maladie concomitentă oncologică prezintă un prognostic mai sever decât populația generală [9].

Referitor la pacienții oncologici și COVID-19, reprezintă o dificultate obținerea rezultatelor elocvente, deoarece dimensiunea eșantioanelor studiate sunt mici, pacienții fiind diagnosticați cu diferite tipuri de cancer, cu stadii și comportamente biologice diverse. Acești pacienți pot fi supuși diferitor strategii de tratament, fie chirurgicale, chimioterapice sau radioterapice. Unii pacienți diagnosticați cu tumori maligne pot prezenta stabilizarea procesului cu lipsa recidivelor, mai mult de 4 ani, fiind clinic vindecați. Concluzia finală este că abordarea pacientului oncologic cu COVID-19 trebuie să fie foarte minuțioasă, chiar dacă este clinic vindecat nu trebuie neglijată imunosupresia specifică asociată cancerului [4, 5].

Xu Z. *et al.* (2020), au raportat că pacienții cu cancer în asociere cu COVID-19 dezvoltă forme mai severe de boală, fiind internați în terapia intensivă, necesitând ventilare invazivă [5].

Bitterman R. *et al.* (2018), într-un studiu retrospectiv efectuat în Italia care a inclus 355 de pacienți decedați de COVID-19, a raportat că 20% dintre aceștia sufereau de cancer [8]. Alarmant este faptul că pacienții oncologici infectați cu SARS-CoV-2 în China au indicat un risc de 5,3 ori mai mare în necesitatea de internare în secția de terapie intensivă, decât la celelalte persoane (39% vs 8%,  $p = 0,0003$ ). Un criteriu de prognostic important pentru riscul de a dezvolta complicații respiratorii severe a fost anamnestical de tratament specific administrat și / sau chirurgical în lunile precedente (OR = 5,34;  $p = 0,0026$ ).

It was estimated that the risk of being hospitalized for treatment is 4 times higher and the risk of death is 10 times higher in a cancer patient with COVID-19. This increased risk is particularly marked in those with lymphopenia or neutropenia, a feature commonly found in patients treated with chemotherapy [8].

Also, patients diagnosed with COVID-19, who received antineoplastic treatment for 14 days before the infection detection, have an increased risk of severe complications. The recently published experience in China, comparing the evolution of COVID-19 in patients with and without cancer, reported an increased risk of hospitalization, severe evolution and death in cancer patients – 39%, compared to 8% in non-cancer patients, as well as a shorter duration before the onset of severe complications of 13 days compared to 43 days [14].

According to Liang W. *et al.* (2020), 1590 patients tested positive for SARS-CoV-2 infection, 18 patients had a history of cancer. The final conclusion of the study was that cancer patients had the highest risk of SARS-CoV-2 infection, with a more unfavorable prognosis than patients without a history of cancer [4].

According to Zhang L. *et al.* (2020), patients with COVID-19 and a concomitant oncological disease have a more severe prognosis than the general population [9].

In terms of cancer patients and COVID-19, it is difficult to obtain eloquent results, given the small size of the samples studied, patients being diagnosed with different types of cancer, stages and biological behaviors. These patients may undergo different treatment strategies, namely, surgery, chemotherapy or radiotherapy. Some patients diagnosed with malignant tumors may have a stabilized process with no recurrence, for more than 4 years, being clinically cured. The final conclusion is that a thorough approach to cancer patients with COVID-19 is necessary, even if they are clinically cured, the specific immunosuppression associated with cancer should not be neglected [4, 5].

Xu Z. *et al.* (2020) reported that cancer patients with COVID-19 develop more severe forms of the disease, being hospitalized in intensive care units, requiring invasive ventilation [5].

Bitterman R. *et al.* (2018), in a retrospective study conducted in Italy on 355 patients who died of COVID-19, reported that 20% of them suffered from cancer [8]. It is alarming that cancer patients infected with SARS-CoV-2 in China showed a 5.3-fold higher risk of hospitalization in the intensive care unit than other subjects (39% vs 8%,  $p = 0.0003$ ). An important prognostic criterion for the risk of developing severe respiratory complications was the anamnesis of specific treatment and / or surgery in the previous months (OR = 5.34,  $p = 0.0026$ ). Also, the rate of respiratory distress was higher in cancer patients – 13 days versus 43 days (HR = 3.56; 95CI: 1.65 to 7.69) [8, 9].

Onder G. *et al.* (2020) presented a study conducted in Italy on a group of 3000 infected people, showing that 20% of

De asemenea, rata de detresă respiratorie a fost mai înaltă la pacienții cu cancer de 13 zile față de 43 zile (HR = 3,56; 95CI: 1,65-7,69) [8, 9].

Onder G. *et al.* (2020), au prezentat un studiu efectuat în Italia pe un lot de 3000 de persoane infectate, demonstrând faptul că 20% dintre persoanele decedate în ultimele 5 luni au suferit și de o maladie oncologică (cancer esofagian, cancer al glandei mamare). În cazul pacienților cu cancer pulmonar, deseori s-a soldat cu pneumonie bilaterală rezistentă la tratament [10].

Conform aceluiași studiu, 70% dintre pacienții infectați cu SARS-CoV-2 prezintă stadiul IV. Cauzele decesului au fost: infarct miocardic acut, sindrom de detresă respiratorie acută, șoc toxico-septic și embolism pulmonar [9, 10].

Întârzierea administrării tratamentului chimioterapic adjuvant datorită infecției cu SARS-CoV-2 duce la scăderea ratei de supraviețuire în cancerul colorectal (HR = 1,14; 95CI: 1,10-1,17 la 4 săptămâni) și cancerul mamar (RR = 1,08; 95CI: 1,01-1,15 la 4 săptămâni).

În concluzie, pacienții cu cancer prezintă un risc mult mai mare de la 4 până la 5 ori de a dezvolta foarte rapid complicații respiratorii severe, inclusiv deces, îndeosebi dacă au suferit intervenții chirurgicale sau au primit chimioterapie în săptămânile precedente [13, 14].

Riscul crescut de infecție cu SARS-CoV-2 și de evoluție severă a bolii în cazul pacienților cu cancer și boli cardiovasculare a fost confirmat într-un articol publicat la 20 martie în revista *JACC Cardio Oncology*. Conform raportărilor din China, 1% din pacienții infectați cu SARS-CoV-2 prezentau cancer iar 40% din cei internați aveau boală cardiovasculară preexistentă. Datele inițiale din China indicau o fatalitate de 5,6% din cauza COVID-19 la pacienții oncologici și de 13,2% la cei cu boală cardiovasculară, comparativ cu 1% de restul pacienților infectați [14, 15].

Terapia antineoplazică, în mod special cea adjuvantă și neoadjuvantă, este recomand de a fi efectuată conform programărilor dacă starea clinico-biologică a pacienților permite acest lucru. Orice întârziere în administrarea terapiei duce la scăderea șanselor de supraviețuire a pacienților, de aceea e necesar de a găsi un compromis rezonabil între riscul de infecție cu SARS-CoV-2 și continuarea administrării terapiei oncologice. Societatea Europeană de Oncologie Medicală și Serviciul Național de Sănătate al Angliei, au aprobat acordarea ajutorului medical pacienților cu cancer în dependență de diferite priorități [15].

Conform unui nou set de recomandări din partea Colegiului American al Chirurșilor (ACS), intervențiile chirurgicale oncologice ar trebui, pe cât posibil, amânate, întrucât spitalele sunt obligate să aloce resurse din ce în ce mai mari pentru numărul în continuă creștere de pacienți cu COVID-19. Unii cercetători au clasat pacienții oncologici asociați cu infecția SARS-CoV-2 în trei grupe:

- prima grupă – pacienți primari cu diagnosticul morfologic stabilit de tumoare malignă, la care administrarea tratamentului este primordială. Inițierea tratamentului

pacienții care au murit în ultimele 5 luni, au avut și o boală oncologică (esofageal cancer, cancer de sân). În pacienții cu cancer pulmonar, aceasta a dus adesea la pneumonie bilaterală rezistentă la tratament [10].

Conform aceluiași studiu, 70% dintre pacienții infectați cu SARS-CoV-2 sunt în stadiul IV. Cauzele decesului au fost: infarct miocardic acut, sindrom de detresă respiratorie acută, șoc toxico-septic și embolism pulmonar [9, 10].

Întârzierea administrării terapiei adjuvante datorită infecției cu SARS-CoV-2 duce la scăderea ratei de supraviețuire în cancerul colorectal (HR = 1,14; 95CI: 1,10-1,17 la 4 săptămâni) și cancerul mamar (RR = 1,08; 95CI: 1,01-1,15 la 4 săptămâni).

În concluzie, pacienții cu cancer prezintă un risc mult mai mare de la 4-5 ori de a dezvolta complicații respiratorii severe, inclusiv deces, îndeosebi dacă au suferit intervenții chirurgicale sau au primit chimioterapie în săptămânile precedente [13, 14].

Riscul crescut de SARS-CoV-2 infecție și de evoluție severă a bolii în cazul pacienților cu cancer și boli cardiovasculare a fost confirmat într-un articol publicat pe 20 martie în revista *JACC Cardio Oncology*. Conform rapoartelor din China, 1% din pacienții infectați cu SARS-CoV-2 au cancer, iar 40% din cei hospitalizați aveau o boală cardiovasculară preexistentă. Datele inițiale din China indicau o mortalitate de 5,6% din cauza COVID-19 la pacienții oncologici și de 13,2% la cei cu boală cardiovasculară, comparativ cu 1% de restul pacienților infectați [14, 15].

Terapia antineoplazică, în special cea adjuvantă și neoadjuvantă, trebuie să fie efectuată în funcție de starea clinică și biologică a pacienților. Orice întârziere în administrarea terapiei duce la scăderea șanselor de supraviețuire a pacienților, de aceea e necesar de a găsi un compromis rezonabil între riscul de SARS-CoV-2 infecție și continuarea terapiei oncologice. Societatea Europeană de Oncologie Medicală și Serviciul Național de Sănătate al Angliei, au aprobat acordarea ajutorului medical pacienților cu cancer în funcție de diferite priorități [15].

Conform unui nou set de recomandări ale Colegiului American al Chirurșilor (ACS), intervențiile chirurgicale oncologice ar trebui, pe cât posibil, amânate, întrucât spitalele sunt obligate să aloce resurse din ce în ce mai mari pentru numărul în continuă creștere de pacienți cu COVID-19. Unii cercetători au clasificat pacienții oncologici asociați cu SARS-CoV-2 infecție în trei grupe:

- prima grupă – pacienți primari cu diagnosticul morfologic stabilit de tumoare malignă, la care administrarea tratamentului este primordială. Inițierea tratamentului

trebuie să fie cât mai precoce, deoarece amânarea este mai periculoasă decât asocierea cu COVID-19. Tactica de tratament nu se modifică fie acesta chirurgicală, radioterapică sau chimioterapică, însă se vor respecta toate normelor de securitate. La pacienții la care a fost confirmat și nu necesită o intervenție de urgență, de exemplu stările pre-tumorale ale pielii, carcinoame bazocelulare, polipi intestinali etc. se recomandă de a aștepta sau amâna spitalizarea;

- a II-a grupă – pacienții care primesc tratament radio-terapic și / sau chimioterapic în situația de pandemie. Aici examinarea acestor cazuri trebuie să fie individuală la fiecare caz aparte, dacă este posibilitate de amânarea a tratamentului sau nu. La această categorie de bolnavi riscurile mari sunt din cauza complicațiilor ce pot apărea din cauza tratamentului agresiv oncologic. Chiar și după trei luni de administrarea a chimioterapiei pacienții sunt într-un risc major;
- a III-a grupă – bolnavii ce au fost supuși tratamentului oncologic și la moment nu sunt date de progresarea a procesului tumoral. Acești bolnavi au nevoie de examinări de control regulate la medicul oncolog, și în unele cazuri de progresarea a maladiei, continuarea tratamentului. Dacă apar unele semne de progresare trebuie să se informeze medicului oncolog [15, 18].

În perioada de pandemie ar trebui monitorizate cu atenție simptomele, precum febra și cele tipice afectării respiratorii la pacienții cu cancer pulmonar care primesc tratament anti-tumoral, pentru a evalua riscul de infectare cu SARS-CoV-2. Din punct de vedere al simptomelor clinice, bolnavii de cancer pulmonar sunt greu de diferențiat de cei cu COVID-19 [18, 19].

Scopul principal în stabilirea diagnosticului la un pacient cu cancer pulmonar pe durata pandemiei de COVID-19 este obținerea materialului biptic pentru analiza histologică, folosind cea mai puțin invazivă metodă. În cazul în care acestor pacienți li se asociază simptome respiratorii noi, cum ar fi dispneea, tusea cu / sau fără febră, este recomandată efectuarea tomografiilor computerizate a plămânilor [21].

Investigațiile radiologice se vor efectua în cazurile de suspexie la carcinom sau în cancerul pulmonar în stadiu II / III / IV. De asemenea, acestea se vor utiliza în depistarea precoce a cancerului pulmonar, a nodulilor sau tumorilor pulmonare suspecte de cancer în stadiul I, II pentru efectuarea ulterioară a biopsiei. Screeningul cancerului pulmonar prin tomografie computerizată cu doze mici poate fi amânat până când va fi „rezolvată” pandemia COVID-19 [20].

Pe durata pandemiei COVID-19, tratamentul chirurgical ce necesită a fi aplicat pacienților va fi selectat în dependență de dimensiunile tumorii. În cazul nodulilor pulmonari cu diametrul mai mic de 3 cm, suspecți a fi benigni, operațiile pot fi amânate pe un termen de 3 luni. Intervenția chirurgicală la pacienții cu un diagnostic clar de cancer pulmonar sau cu ganglioni limfatici regionali mai mari de 3 cm trebuie efectuată în termen de o lună. Orice decizie de intervenție chirurgicală trebuie luată cu atenție și individual pentru fiecare pacient [21, 22].

- the II<sup>nd</sup> group – patients receiving radiotherapy and chemotherapy in the event of a pandemic. The examination of these cases must be individual in each case, whether it is possible to postpone treatment or not. In this category of patients, high risks are due to complications that may occur due to an aggressive oncological treatment. Even after three months of receiving chemotherapy, patients are at a major risk;
- the III<sup>rd</sup> group – patients subjected to cancer treatment, who do not present the process progression. These patients need regular check-ups at the oncologist, and in some cases of disease progression, the continuation of treatment. If there are any signs of disease progression, the oncologist should be informed [15, 18].

During the pandemic, symptoms such as fever and specific respiratory manifestations should be carefully monitored in patients with lung cancer receiving anti-tumor treatment to assess the risk of SARS-CoV-2 infection. In terms of clinical symptoms, lung cancer patients are difficult to differentiate from those with COVID-19 [18, 19].

The main goal in establishing the diagnosis in a lung cancer patient during the COVID-19 pandemic is to obtain the biopsy for histological analysis, using the least invasive method. If new respiratory symptoms, such as dyspnea, cough with / or without fever, are associated with these patients – computed tomography of the lungs is recommended [21].

Radiological investigations should be performed in cases of suspected carcinoma or stage II / III / IV of lung cancer. They should also be used in the early detection of lung cancer, nodules or lung tumors suspected on stage I or II, for subsequent biopsy. Screening for lung cancer by low-dose computed tomography may be delayed until the COVID-19 pandemic is „resolved” [20].

During the COVID-19 pandemic, the surgical treatment that needs to be applied to patients will be selected depending on the tumor size. In the case of lung nodules smaller than 3 cm in diameter, suspected to be benign, operations can be postponed for 3 months. Surgery in patients with a clear diagnosis of lung cancer or regional lymph nodes larger than 3 cm should be performed within one month. Any surgical decision must be made carefully and individually for each patient [21, 22].

Radiation treatment of lung neoplasia is a priority in radiotherapy of inoperable lung cancer, stage II, III, with contraindications for chemotherapy. Palliative radiotherapy is recommended in the obstruction of the superior vena cava, pronounced hemoptysis, compression of the spinal cord, and significant bone pain. Stereotactic ablative radiotherapy is applied in stage I of bronchopulmonary cancer and prophylactic cranial irradiation (PCI) after chemotherapy in patients with limited microcellular lung cancer [21, 23].

Chemo-radiotherapy will be performed in patients with inoperable non-microcellular stage II and III cancer and in those with microcellular lung carcinoma, stage I / II and III.

Radioterapia neoplaziei pulmonare este prioritar în cazul formelor neoperabile în stadiile II-III cu contraindicații pentru chimioterapie. Radioterapia paliativă este recomandată în obstrucția venei cava superioară, hemoptizie pronunțată, compresia măduvei spinării, durere osoasă semnificativă. Radioterapia stereotactică ablativă și cea corporală se aplică în cancerul bronhopulmonar în stadiul I și iradierea craniană profilactică (PCI) după tratamentul chimioterapic la pacienții cu cancer pulmonar microcelular limitat [21, 23].

Chimioradioterapia se va efectua bolnavilor de cancer non-microcelular în stadiul II și III inoperabil și la cei cu carcinom pulmonar microcelular în stadiul I, II sau III a bolii. Chimioterapia neoadjuvantă se va efectua în caz de amânare a intervenției chirurgicale pe un termen de până la 3 luni în stadiul clinic II al tumorii. Chimioterapia adjuvantă se va aplica la pacienții cu cancer pulmonar în pandemia cu COVID-19 în T2b și T3N0 a neoplaziei sau N1-2 pentru pacienții cu vârsta de până la 65 de ani. La bolnavii cu cancer pulmonar metastatic se va lua în considerație tratamentul chimioterapic de prima linie: chimioterapia + imunoterapia, doar imunoterapia sau inhibitorii de tirozin-kinază pentru a îmbunătăți prognosticul, simptomatologia și calitatea vieții bolnavilor de cancer pulmonar [24, 28].

La pacienții la care cancerul bronhopulmonar a progresat este necesară începerea chimioterapiei și administrarea tratamentului cu inhibitori de tirozin-kinază de linia a doua sau a imunoterapiei. Trebuie luată în considerație utilizarea factorului de stimulare a coloniei granulocitelor (G-CSF) dacă, în pofida modificării optime a dozei preparatelor chimioterapice, riscul de neutropenie febrilă este >10%. Este necesar de prevăzut posibilitatea de înlocuire a chimioterapiei intravenoase (etopozid, vinorelbine) cu cea orală pentru a reduce vizitele la spital. Protecția strictă a pacienților cu cancer pulmonar este necesară pentru a evita infecția.

Per general, recomandările ESMO (Societatea Europeană pentru Oncologie Medicală) încurajează medicii oncologi să își adapteze practicile clinice obișnuite pe perioada pandemiei: pentru pacienții stabili, mai ales pentru cei care primesc terapie orală se recomandă telecomunicația, triaj telefonic cu o zi înaintea consultației pentru a identifica pacienții cu simptome sugestive de infecție SARS-CoV-2 și a putea lua măsurile necesare. Se recomandă reevaluarea regimurilor terapeutice pentru a reduce numărul de consultații medicale o dată la 2-3 săptămâni [30, 34].

ASCO (Societatea Americană pentru Oncologie Medicală) a emis un ghid de îngrijire a pacienților cu cancer în timpul pandemiei COVID-19. În primul rând, ASCO încurajează toate persoanele implicate în îngrijirea pacienților oncologici să urmeze ghidurile actuale emise de CDC (Centrul pentru Controlul și Prevenția Bolii). Pentru pacientele care administrează tratament hormonoterapic se recomandă livrarea de preparate, dacă există facilitatea administrării tratamentului. Supravegherea poate fi efectuată prin telefon, asigurând ghidajul și administrarea acestora [29, 31].

Procesul de decizie în vederea selectării tratamentului oportun este documentat de echipa multidisciplinară, luând

Neoadjuvant chemotherapy will be performed in case of postponement of surgery for up to 3 months in the clinical stage II of tumor. Adjuvant chemotherapy will be applied to patients with lung cancer in the COVID-19 pandemic in T2b and T3N0 of neoplasia or N1-2 for patients up to 65 years of age. In patients with metastatic lung cancer, first-line chemotherapy: chemotherapy + immunotherapy, immunotherapy or tyrosine-kinase inhibitors will be considered to improve the prognosis, symptoms and quality of life of lung cancer patients [24, 28].

In patients with bronchopulmonary cancer progression, it is necessary to start chemotherapy and second-line tyrosine-kinase inhibitors or immunotherapy. The use of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) should be considered, if, despite the optimal dose adjustment of the chemotherapeutic preparations, the risk of febrile neutropenia is >10%. It is necessary to provide for the possibility of replacing intravenous chemotherapy (etoposide, vinorelbine) with oral chemotherapy to reduce hospital visits. Strict protection of lung cancer patients is necessary to prevent infection.

In general, the recommendations of the ESMO (European Society for Medical Oncology) encourage oncologists to adapt their usual clinical practices during the pandemic: for stable patients, especially for those receiving oral therapy, telecommunication is recommended, telephone triage one day before the appointment to identify patients with symptoms suggestive of SARS-CoV-2 infection and to be able to take appropriate actions. It is recommended to re-evaluate therapeutic regimens to reduce the number of medical consultations once every 2-3 weeks [30, 34].

The ASCO (American Society for Medical Oncology) has issued a guide to caring for cancer patients during the COVID-19 pandemic. First of all, the ASCO encourages all health-care professionals involved in the care of cancer patients to follow the current guidelines issued by the CDC (Center for Disease Control and Prevention). For patients receiving hormone therapy, the delivery of preparations is recommended, if there is a facility to administer the given treatment. Surveillance can be performed by telephone, providing guidance and administration [29, 31].

The decision process, concerning the selection of the appropriate treatment, is made by the multidisciplinary team, considering the patient's condition (vulnerable people > 65 years with pre-existing cardiovascular disease, pre-existing respiratory disease), tumor stage and available hospitalization resources [27].

Patients and their family should be adequately informed of the risk / benefit ratio of each surgery and specific treatment measures, considering the national and international therapeutic or interventional guidelines or national specialist recommendations in relation to COVID-19 [25, 26 30].

In the case of gynecological malignancies, a major treatment priority is given to patients with potentially unstable tumors with clinical signs of acute abdomen, postoperative complications, complications during or after pelvic radio-

în considerare starea pacientului (persoane vulnerabile >65 de ani cu boli cardiovasculare preexistente, boli respiratorii preexistente), stadiul tumoral și resursele disponibile de spitalizare [27].

Pacienții și familiile acestora trebuie informați, în mod adecvat, cu privire la raportul risc / beneficiu al fiecărei intervenții chirurgicale și măsuri de tratament specific, luând în considerare ghidurile terapeutice sau intervenționale naționale și internaționale sau recomandările naționale de specialitate în legătură cu COVID-19 [25, 26, 30].

În cazul neoplaziilor maligne ginecologice, prioritate majoră pentru tratament o prezintă pacientele cu tumori potențial instabile cu semne clinice de abdomenului acut, complicații în perioada postoperatorie, complicații în timpul sau după radioterapia pelvină, hemoragie persistentă, anurie, simptome ale trombozei venoase profunde la pacientele cu diagnostic confirmat morfologic de cancer ginecologic [30, 31, 34].

Prioritate medie pentru asistența oncologică o au pacientele în perioada postoperatorie care nu prezintă complicații, cu diagnosticul stabilit care prezintă acuze sau semne clinice manifeste pe fond de tratament efectuat și cele care necesită *follow-up* (examen clinic și ginecologic) după efectuarea tratamentului paliativ pentru boala avansată / recurentă (amânată până la 2 luni). Prioritate joasă de asistență oncologică o au pacientele cu *follow-up* post tratament radical pentru patologii în stadii incipiente (amânată până la 6 luni) [31, 32, 33].

### Concluzii

Datorită imunosupresiei sistemice a pacienților cauzată de malignitatea și tratamentul antineoplazic, pacienții diagnosticați cu cancer sunt mai vulnerabili la infecție decât persoanele sănătoase și prezintă un risc sporit de îmbolnăvire cu COVID-19. Tratarea pacientului oncologic și protejarea față de coronavirus este o problemă destul de complexă ce necesită o abordare multilaterală. Pe plan mondial sunt depuse toate eforturile necesare în combaterea pandemiei și asigurarea la timp a serviciilor medicale oncologice specializate.

### Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Versiunea finală a fost citită și acceptată de toți autorii.

### Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

### Referințe / references

1. Surveillance case definitions for human infection with novel coronavirus (nCoV). *WHO int.* (accesat la 21.01.2020).
2. Novel coronavirus (2019-nCoV), Wuhan, China. *Cdc.gov.* (accesat la 16.01.2020).
3. Chen N., Zhou M., Dong X. *et al.* Epidemiological and clinical char-

acteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020; published online Jan 29; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7) (accesat la 16.01.2020).

therapy, persistent hemorrhage, anuria, symptoms of deep vein thrombosis in patients with a morphologically confirmed diagnosis of gynecological cancer [30, 31, 34].

Patients in the postoperative period, who do not have complications, should be given a medium priority for oncological care, given the established diagnosis and marked clinical manifestations or signs associated with the treatment performed; and those requiring follow-up (clinical and gynecological examination) after palliative treatment for advanced / recurrent disease (delayed up to 2 months). Patients with follow-up after radical treatment for diseases in early stages (delayed up to 6 months) have a low priority for oncological care [31, 32, 33].

### Conclusions

Due to the systemic immunosuppression of patients caused by malignancy and antineoplastic treatment, patients diagnosed with cancer are more vulnerable to infection than healthy people and have an increased risk of COVID-19. Treatment of cancer patients and protection against coronavirus is a rather complex issue that requires a multilateral approach. Worldwide, all necessary efforts are being made to combat the pandemic and to provide timely specialized oncological care.

### Authors' contribution

The authors contributed equally to the elaboration and writing of the manuscript. The final version was read and accepted by all authors.

### Declaration of conflict of interest

Nothing to declare.

4. Liang W., Guan W., Chen R. *et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.*, 2020;



- published online Feb 14; [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6) (accesat la 16.01.2020).
5. Xu Z., Shi L., Wang Y. *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.*, 2020; published online Feb 18; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X) (accesat la 16.01.2020).
  6. Cai G., Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. *MedRxiv.*, 2020.
  7. Sidaway P. COVID-19 and cancer: what we know so far. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2020; 1-1. [Google Scholar] (accesat la 20.01.2020).
  8. Bitterman R., Eliakim-Raz N., Vinograd I. *et al.* Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018; (2) [Google Scholar] (accesat la 20.01.2020).
  9. Zhang L., Zhu F., Xie L. *et al.* Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Annals of Oncology*, 2020; S0923-7534(20): 36383-36393. [Google Scholar] (accesat la 20.01.2020).
  10. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 2020 [Google Scholar] (accesat la 21.01.2020).
  11. Liang W. *et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncology*, 2020; 21: 335-337.
  12. Biagi J., *et al.* Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2011; 305: 2335-2342.
  13. Raphael M. *et al.* The relationship between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2016; 160, 17-28.
  14. Onder G. *et al.* Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 2020, published online March 23; doi:10.1001/jama.2020.4683 (accesat la 05.04.2020).
  15. National Health Service England. Clinical guide for the management of noncoronavirus patients requiring acute treatment: cancer. <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/specialty-guide-acute-treatment-cancer-23-march-2020.pdf> (accesat la 05.04.2020).
  16. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID19)-SITUATION REPORT 51. Available: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf> (accesat la 05.04.2020).
  17. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Coronavirus Covid19 infectious risk: indications for oncology, 2020. Available: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/03/20200313\\_COVID19\\_indicazioni\\_AIOM-CIPO-MO-COMU.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/03/20200313_COVID19_indicazioni_AIOM-CIPO-MO-COMU.pdf) (accesat la 05.04.2020).
  18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments, 2020. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng161> (accesat la 05.04.2020).
  19. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: lung cancer. <https://esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/lungcancer-in-the-covid-19-era> (accesat la 05.04.2020).
  20. Tian S., Hu W., Niu L. *et al.* Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.*, 2020; 15: 700-704.
  21. American Society of Surgeons. 2020 COVID-19 guidelines for triage of thoracic patients. <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case/thoracic-cancer> (accesat la 05.04.2020).
  22. Suppli M., De Blanck S., Elgaard T. *et al.* Early appearance of COVID-19 associated pulmonary infiltrates during daily radiotherapy imaging for lung cancer. *J Thorac Oncol.*, 2020.
  23. Clinical guide for the management of non-coronavirus patients requiring acute treatment. *NHC*, 2020; Version 2. <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/specialty-guide-acute-treatment-cancer-23-march-2020.pdf> (accesat la 05.04.2020).
  24. Framework for care of patients with gynaecological cancer during the COVID-19 Pandemic. <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2020/03/BGCS-covid-guidance-v1.-22.03.2020.pdf> (accesat la 05.04.2020).
  25. Surgical considerations for gynecologic oncologists during the COVID-19 pandemic (March 27, 2020). <https://www.sgo.org/clinical-practice/management/covid-19-resources-for-health-care-practitioners/surgical-considerations-for-gynecologic-oncologists-during-the-covid-19-pandemic> (accesat la 05.04.2020).
  26. Ramirez P., Chiva L., Eriksson A. *et al.* COVID-19 Global pandemic: options for managements of gynaecologic cancers. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 27 March.
  27. Spanish Society Of Gynecology And Obstetrics – S.E.G.O. Recommendations of the Gynecological Oncology and Breast Disease Section of SEGO on management of gynecological tumors during the COVID-19 pandemic.
  28. Framework for care of patients with gynaecological cancer during the COVID-19 Pandemic (Final. 22/03/2020). <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2020/03/BGCS-covid-guidance-v1.-22.03.2020.pdf> (accesat la 31.03.2020).
  29. Akladios C., Azais H., Ballester M. *et al.* Recommendations for the surgical management of gynecological cancers during the COVID-19 pandemic – FRANCOGYN group for the CNGOF. *Journal Gynecol Obstet Hum Reprod.*, 2020 Apr 1; 101729.
  30. Huntsman Cancer Institute Patient Scheduling Recommendations During COVID 19 Crisis 17 March, 2020.
  31. Surgical considerations for gynecologic oncologists during the COVID-19 pandemic (March 27, 2020). <https://www.sgo.org/clinical-practice/management/covid-19-resources-for-health-care-practitioners/surgical-considerations-for-gynecologic-oncologists-during-the-covid-19-pandemic/> (accesat la 31.03.2020).
  32. Guidance on the management of clinical trials during the covid-19 (coronavirus) pandemic. Version 3, [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials\\_covid19\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf) (accesat la 28.04.2020).
  33. Recommendations of the Gynecological Oncology and Breast Disease Section of SEGO on management of gynecological tumors during the COVID-19 pandemic. <https://www.esgo.org/media/2020/03/Recommendations-of-the-Gynecological-Oncology-and-Breast-Disease-Section-of-SEGO-on-management-of-gynecological-tumors-during-the-COVID-19-pandemic.pdf> (accesat la 28.04.2020).
  34. <https://www.feam.eu/wp-content/uploads/FEAM-statement-Protection-COVID-19-7-April-2020.pdf> (accesat la 28.04.2020).
  35. <https://www.ecco-org.eu/Global/News/COVID-19/Resources> (accesat la 28.04.2020).
  36. <https://www.esmo.org/newsroom/covid-19-and-cancer/q-a-on-covid-19> (accesat la 28.04.2020).