

# Rizici povezani s težinom kliničke slike COVID-19 u onkoloških bolesnika

---

**Balen, Tomislav**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:027661>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-24**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Tomislav Balen**

**Rizici povezani s težinom kliničke slike**

**COVID-19 u onkoloških bolesnika**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za medicinsku statistiku, epidemiologiju i medicinsku informatiku pod vodstvom doc. dr. sc. Marija Šekerije i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## Popis kratica

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

2019-nCoV – engl. *2019 novel coronavirus* – novi koronavirus 2019

SARS-CoV-2 – engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* – Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2

COVID-19 – engl. *Coronavirus Disease 2019* – Koronavirusna bolest 2019

PCR – engl. *polimerase chain reaction* – lančana reakcija polimeraze

aOR – engl. *adjusted odds ratio* – prilagođeni omjer izgleda

CI – engl. *confidence interval* – interval pouzdanosti

RR – engl. *relative risk* – relativni rizik

OR – engl. *odds ratio* – omjer izgleda

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

HR – engl. *hazard ratio* – omjer ugroženosti

CFR – engl. *case fatality rate* – smrtnost, letalitet

## Sadržaj

Popis kratica.....	
Sažetak.....	
Summary.....	
Uvod.....	1
Cilj rada.....	6
Rizik od zaraze u onkoloških bolesnika.....	7
Tijek COVID-19 bolesti u onkoloških bolesnika.....	8
Rizici povezani s vrstom terapije.....	12
Učinci COVID-19 pandemije na osnovno liječenje raka.....	14
Zaključak.....	18
Zahvale.....	19
Literatura.....	20
Životopis.....	25

## **Sažetak**

### **„Rizici povezani s težinom kliničke slike COVID-19 u onkoloških bolesnika“**

**Tomislav Balen**

Svijet se tijekom 2020. godine našao u pandemiji koja je, gotovo preko noći, duboko promijenila sve aspekte ljudskih života, čak i u najudaljenijim dijelovima svijeta. Onkološki se bolesnici od samog početka pandemije smatraju posebno osjetljivom skupinom bolesnika, počevši od početnih izvještaja o višoj incidenciji i prevalenciji zaraze virusom, težoj kliničkoj slici i višoj smrtnosti od bolesti COVID-19 u osoba s rakom nego u općoj populaciji. S druge strane, poznata je velika opasnost koja leži čak i u kratkom odlaganju onkološkog liječenja. Tako su se onkološki bolesnici i njihovi liječnici našli u situaciji da moraju birati između Scile i Haribde, odnosno između opasnosti zaraze novim smrtonosnim virusom i dalekosežnih posljedica odgađanja liječenja i dijagnosticiranja malignih bolesti.

U ovom radu prikazani su podaci iz istraživanja dostupnih u ovom trenutku; većina rezultata odnosi se na podatke iz prvog vala pandemije, odnosno iz vremena prije rasprostranjenog cijepljenja. Mnoga su istraživanja pokazala proturječne rezultate, ali ipak većina rezultata pokazuje da su bolesnici s rakom pluća i hematološkim zloćudnim bolestima pod većim rizikom zaraze sa SARS-CoV-2 virusom, kao i pod rizikom za teži oblik bolesti. Što se tiče vrste terapije kao rizičnog čimbenika, prema dostupnim istraživanjima kemoterapija predstavlja najveći rizik za zarazu i lošiji ishod bolesti COVID-19, radioterapija nosi najmanji rizik, a dosadašnja istraživanja učinka biološke terapije na tijek bolesti COVID-19 pokazuju nedosljedne rezultate.

Ključne riječi: COVID-19, rak, onkološko liječenje

## **Summary**

### **"Risks associated with the severity of clinical presentation of COVID-19 in cancer patients"**

**Tomislav Balen**

In the year 2020, the world was suddenly engulfed in a pandemic, which has deeply affected all aspects of human life, even in the most remote parts of the globe. Cancer patients have been considered as an especially vulnerable group since the initial reports of higher incidence, prevalence, greater severity of clinical presentation and higher mortality rates when compared to the general population. On the other hand, the danger of even slight delays in cancer treatment and diagnostics is well-known. Thus, the cancer patients and their doctors were put in a position to choose between Scylla and Charybdis, or in other words to choose between the dangers of new, deadly infection and dire consequences of delays in cancer treatment and diagnostics.

This thesis presents the data from studies available at the moment; most of the results are based on the data from the first wave of the pandemic, that is from the time before widespread vaccination. Many of the studies had contradictory results, but most of them indicated that patients with lung cancer and haematological malignancies are at higher risk for SARS-CoV-2 virus infection and developing more severe COVID-19. In terms of cancer treatment types as possible risk factors, available studies show that chemotherapy is associated with the highest risk of infection and severity of COVID-19, radiotherapy presents lowest risk and studies of the effect of biological therapy on COVID-19 to this day show inconsistent results.

Key words: COVID-19, cancer, oncological treatment

## Uvod

Krajem 2019. godine u Wuhanu, kineskom gradu u pokrajini Hubei, objavljena je vijest o nekolicini slučajeva virusne upale pluća nepoznatog uzroka. Saznavši za događanja, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je 1. siječnja 2020. godine zatražila dodatne informacije od kineskih vlasti (1, 2).

Ubrzo je utvrđeno da je uzročnik neuobičajenih slučajeva novi koronavirus preliminarno nazvan 2019-nCoV (engl. *2019 novel coronavirus* - novi koronavirus 2019), prvotno bez dokaza o značajnom prijenosu s čovjeka na čovjeka (3, 4). U međuvremenu se virus širio, potvrđen je prvi smrtni slučaj (5), a 13. siječnja u Tajlandu je laboratorijski dokazan prvi slučaj zaraze izvan Kine (6). Francuske su vlasti 24. siječnja objavile da je u troje putnika iz Wuhana po prvi put u Europi dokazan novi koronavirus (7).

SZO je 30. siječnja 2020. proglasila pojavu novog koronavirusa javnozdravstvenom prijetnjom od međunarodnog značaja, što je ujedno i najviši nivo uzbune te je oformljen međunarodni odbor za hitne slučajeve (8). Međunarodni odbor za imenovanje virusa 11. veljače objavljuje da je ime novog koronavirusa SARS-CoV-2 (engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* - Teški akutni respiratorni sindrom-koronavirus-2), a bolest koju uzrokuje COVID-19 (engl. *Coronavirus disease-2019* - Koronavirusna bolest 2019), namjerno izostavljajući geografsku lokaciju i povezanost s određenim životinjama iz imena kako bi se izbjegle predrasude, netočnosti i stigma (9, 10).

Vlada Republike Hrvatske je na priopćenju za medije Stožera civilne zaštite Republike Hrvatske 25. veljače 2020. potvrdila prvog oboljelog od novog

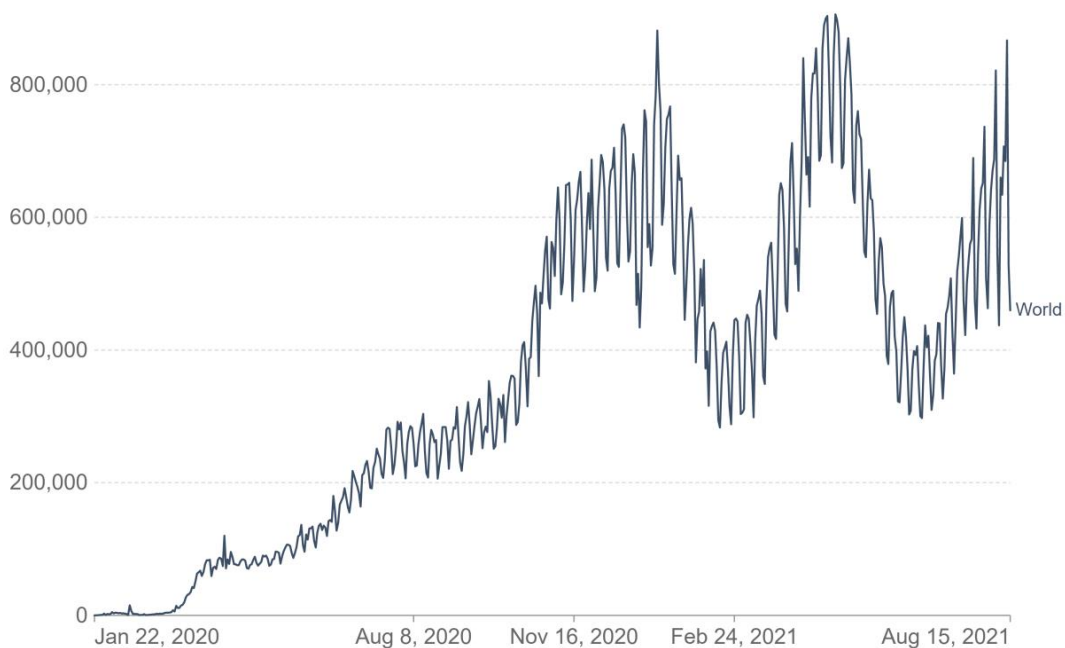


koronavirusa u Hrvatskoj. Radilo se o mlađoj odrasloj osobi, hrvatskom državljaninu, koji je od 19. do 21. veljače boravio u gradu Milanu u Italiji (11).

Zbog rastućeg broja slučajeva te kako bi naglasila ozbiljnost situacije i potaknula sve države na brzo djelovanje SZO od 11. ožujka 2020. godine situaciju s koronavirusom počinje karakterizirati kao pandemiju (12). Početkom travnja 2020., niti sto dana nakon prvih izvještaja, u svijetu je broj potvrđenih slučajeva prešao jedan milijun (13), a na snazi su bile mjere ograničenog okupljanja i kretanja, rada i školovanja od kuće poznate kao „zatvaranje“ (engl. *lockdown*). Termini kao što su fizičko (socijalno) distanciranje, nošenje maski i osobne zaštitne opreme, izolacija i samoizolacija, karantena, respiratori, PCR (engl. *polymerase chain reaction* – lančana reakcija polimeraze) i antitijela postali su dio svakodnevice.

### Daily new confirmed COVID-19 cases

The number of confirmed cases is lower than the number of actual cases; the main reason for that is limited testing.



Source: Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data

CC BY

**Slika 1** – Dnevni broj potvrđenih slučajeva COVID-19 u svijetu (15. kolovoz 2021.)

Ritchie H i sur. (14) – „Coronavirus Pandemic (COVID-19)“ [slika s Interneta] OurWorldInData.org, 2020. [pristupljeno 26.8.2021.] otvoreni pristup pod [CC BY 4.0 licencom](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), dostupno na: <https://ourworldindata.org/coronavirus> (Izvor: Johns Hopkins University CSSE COVID-19 data)

Slika 1 prikazuje dnevni broj potvrđenih slučajeva bolesti COVID-19 u svijetu od početka pandemije do 15. kolovoza 2021. godine. Slika jasno opisuje pojavnost novih slučajeva u valovima. Autori napominju da je broj potvrđenih slučajeva niži od stvarnog broja slučajeva, između ostalog zbog ograničenog testiranja.

Na slici 2 nalazi se grafički prikaz tjednog prosjeka dnevnog broja potvrđenih slučajeva bolesti COVID-19 nakon prvog potvrđenog slučaja u Hrvatskoj. Vidljiva je pojavnost novih slučajeva u valovima, s najvišim vrijednostima u prosincu 2020. i travnju 2021. godine nakon relativno malog broja slučajeva tijekom proljeća i ljeta 2020. godine. Slučajevi su ponovno u porastu tijekom ljeta 2021. godine.

### Daily new confirmed COVID-19 cases

Shown is the rolling 7-day average. The number of confirmed cases is lower than the number of actual cases; the main reason for that is limited testing.



Source: Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data

CC BY

**Slika 2** – Tjedni prosjek dnevnog broja potvrđenih slučajeva bolesti COVID-19 u Hrvatskoj do 16. kolovoza 2021. godine.

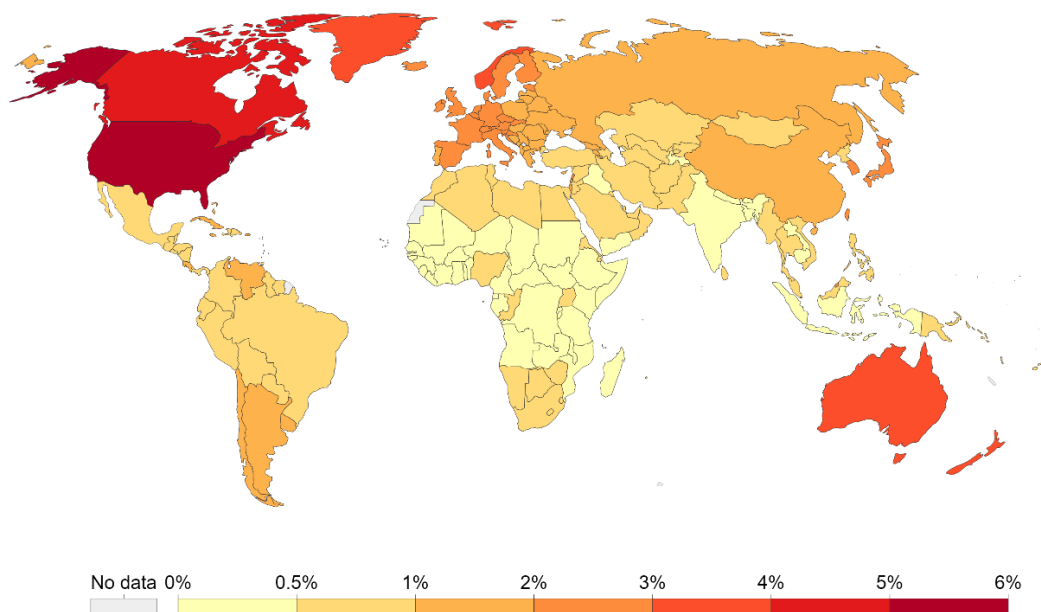
Ritchie H i sur. (14) – „Coronavirus Pandemic (COVID-19)“ [slika s Interneta] OurWorldInData.org, 2020. [pristupljeno 17.8.2021.] otvoreni pristup pod [CC BY 4.0 licencom](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), dostupno na: <https://ourworldindata.org/coronavirus>. (Izvor: Johns Hopkins University CSSE COVID-19 data)

Pandemija bolesti COVID-19 utječe na sve aspekte društva, ali od samih početaka naglašava se strahovit utjecaj na zdravstvene sustave i predviđa se problematika pružanja odgovarajuće zdravstvene skrbi, naročito za posebno ranjive društvene skupine.

Slika 3 prikazuje udio stanovništva koje boluje od raka u 2017. godini (prevalencija). Podaci su standardizirani prema dobi kako bi se omogućila usporedba zemalja s različitim dobnom strukturom stanovništva. Vidljive su značajne razlike u prevalenciji raka, s najvišom učestalošću u zemljama Sjeverne Amerike, Australiji, Novom Zelandu, zapadnoj i sjevernoj Europi, Japanu i Južnoj Koreji, a najnižom u Bangladešu, Nepal, Butanu, Indiji, Indoneziji i afričkim zemljama.

### Share of population with cancer, 2017

Share of total population with any form of cancer, measured as the age-standardized percentage. This share has been age-standardized assuming a constant age structure to compare prevalence between countries and through time.



Source: IHME, Global Burden of Disease

OurWorldInData.org/cancer • CC BY

### Slika 3 – Prevalencija raka u svijetu, 2017. godina

Roser M i Ritchie H (15) – „Cancer” [slika s Interneta] OurWorldInData.org, 2019 [pristupljeno 26.8.2021.] otvoreni pristup pod [CC BY 4.0 licencom](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), dostupno na: <https://ourworldindata.org/cancer> (Izvor: Institute for Health Metrics and Evaluation, Global Burden of Disease)

Znanstvena zajednica od same pojave novog i nepoznatog virusa izražava svoju zabrinutost da će onkološki bolesnici biti pod dodatnim rizikom u usporedbi s općom populacijom, a tu zabrinutost slikovito predočuje onkolog Mark A. Lewis u svom članku iz travnja 2020. godine (16): „Moja se uznemirena savjest sada hrva s mogućnošću bimodalnog vrška smrtnosti onkoloških bolesnika: neizbježni vršak onih koji s desetkovanim imunitetom postaju žrtve bolesti COVID-19 i zakašnjeli danak za one čija su se liječenja reducirala, odgodila ili potpuno ukinula. Preživjeti SARS-CoV-2 samo kako bi se podleglo nedovoljno liječenoj zloćudnoj bolesti bila bi Pirova pobjeda. Akutnost zaraze i kronicitet zloćudnosti su Scila i Haribda između kojih onkolozi i njihovi bolesnici moraju zacrtati uistinu smotren kurs.“

## **Cilj rada**

U ovom radu prikazani su učinci koje je pandemija COVID-19 imala na sveukupnu onkološku skrb, s fokusom na bolesnike koji su već dijagnosticirani (utjecaj na dijagnosticiranje novih bolesnika zbog slabije dostupnosti medicinske skrbi kao i razloga povezanih s manjim traženjem iste zbog straha od zaraze je izvan opsega ovog rada).

Cilj rada bio je opisno prikazati pregled do sada objavljenih radova koji obrađuju tri pitanja vezana uz utjecaj COVID-19 pandemije na onkološke bolesnike:

- jesu li bolesnici s rakom pod većim rizikom da se zaraze SARS-CoV-2 virusom u odnosu na opću populaciju?
- imaju li bolesnici s rakom težu kliničku sliku, jednom kad su zaraženi, u odnosu na opću populaciju s COVID-19 bolešću?
- kako je pandemija COVID-19 i posljedična reorganizacija zdravstvenih sustava utjecala na liječenje već dijagnosticirane osnovne bolesti raka?

## Rizik od zaraze u onkoloških bolesnika

Jedno od prvih pitanja na početku pandemije bilo je imaju li onkološki bolesnici veći rizik za obolijevanje od bolesti COVID-19, odnosno zarazu SARS-CoV-2 virusom.

Istraživanje slučajeva i kontrola (17) u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) provedeno je korištenjem elektroničkih zdravstvenih podataka 73,4 milijuna bolesnika. Autori su proučavali povezanost zaraze virusom SARS-CoV-2 i dijagnoze najčešćih vrsta raka. Čimbenik rizika koji se smatrao izloženošću bio je dijagnoza određenog raka.

Recentnost dijagnoze raka (unatrag godinu dana) pokazala je najznačajniju povezanost sa zarazom virusom SARS-CoV-2 (aOR (engl. *adjusted odds ratio* – prilagođeni omjer izgleda) 7,14 [95% CI (engl. *confidence interval* – interval pouzdanosti) 6,91-7,39]). Dijagnoze leukemije (aOR 12,16 [95% CI 11,03-13,40]), ne-Hodgkinovog limfoma (aOR 8,54 [95% CI 7,80-9,36]) i raka pluća (aOR 7,66 [95% CI 7,07-8,29]) imale su najveći omjer izgleda za izloženost u zaraženih.

Analiza elektroničkih zdravstvenih kartona 23 tisuće američkih veterana s dijagnozom raka testiranih na SARS-CoV-2 virus od kojih je 1794 (7,8%) bilo pozitivno pokazala je da je prevalencija bila viša u bolesnika s hematološkim malignitetom (10,9%) nego u onih sa solidnim tumorima (7,8%) (18).

Zaključno, velika istraživanja ukazuju da je incidencija COVID-19 u populaciji oboljeloj od raka viša nego u općoj populaciji (17, 18), bar u ranoj fazi pandemije za koju su bili dostupni podaci (prije široko rasprostranjenog cijepljenja). Rak pluća, zloćudne bolesti hematološkog sustava te nedavna dijagnoza samog raka predstavljaju najveći rizik (17).

## Tijek COVID-19 bolesti u onkoloških bolesnika

Klinički simptomi povezani s bolešću COVID-19 u onkoloških bolesnika ne razlikuju se značajno od simptoma u općoj populaciji. U te simptome ubrajaju se povišena tjelesna temperatura, suhi kašalj, otežano disanje, glavobolja, grlobolja, bolovi u mišićima, gubitak okusa i mirisa, umor, zbunjenost i drugi (19).

Meta-analiza 32 međunarodna istraživanja iz SAD-a, Europe i Azije s ukupno 46 499 oboljelih od bolesti COVID-19 od kojih je 1776 imalo dijagnozu raka pokazuje da je sveukupni mortalitet viši u onkoloških bolesnika (8 istraživanja, 37 807 bolesnika; RR 1,66 [95% CI 1,33-2,07]) (20). Potreba za prijemom u jedinicu intenzivnog liječenja se također pokazala učestalijom u onkoloških bolesnika (26 istraživanja, 15 375 bolesnika; RR (engl. *relative risk* – relativni rizik) 1,56 [95% CI 1,31-1,87]). Recentnost dijagnoze i tip maligniteta nisu bili posebno analizirani.

Kohortno istraživanje iz Ujedinjenog Kraljevstva (21) koje se provodilo u razdoblju od 1. veljače 2020. do 6. svibnja 2020. koristilo je detaljne medicinske podatke preko 17 milijuna osoba iz primarne zdravstvene zaštite. Ti su podaci povezani s 10 926 slučajeva smrti od bolesti COVID-19 i utvrđeno je da dijagnoza nehematološkog maligniteta unutar jedne godine prije dijagnoze bolesti COVID-19 predstavlja 1,8 puta povećani rizik za smrtni ishod. Za hematološke maligne bolesti taj je rizik povećan čak četiri puta u odnosu na opću populaciju.

Rizici su bili manji za bolesnike kojima je rak dijagnosticiran godinu do pet godina prije bolesti COVID-19. Vrijeme dijagnoze raka prije više od pet godina nije predstavljalo veći rizik za smrtni ishod u odnosu na populaciju bez raka, ali je rizik nakon pet godina i dalje bio veći za bolesnike s hematološkim malignim bolestima.

Multivarijatna analiza mortaliteta od bolesti COVID-19 (22) iz SAD-a koja je uspoređivala bolesnike s i bez dijagnoze raka u Louisiani od 1. ožujka 2020. do 30. travnja 2020. (312 bolesnika s rakom uspoređeno s 4833 bolesnika bez raka) pokazala je da bolesnici s rakom imaju veći mortalitet od bolesti COVID-19. Dob iznad 65 godina (OR (engl. *odds ratio* – omjer izgleda) 5,96 [95% CI 4,71-7,54]) bila je najznačajniji rizični čimbenik, a muški spol (OR 2,15 [95% CI 1,73-2,67]), anamneza kronične bubrežne bolesti (OR 3,84 [95% CI 2,98-4,93]) i pretilost (OR 1,30 [95% CI 1,03-1,63]) su također bili povezani s većim izgledima za smrtni ishod.

U hospitaliziranih SARS-CoV-2 pozitivnih bolesnika s rakom aktivna ili progresivna bolest i nedavna terapija, lošiji vitalni parametri pri prijmu, smanjen apsolutni broj limfocita, trombocitopenija, povišeni kreatinin, laktacidoza i povišeni prokalcitonin dodatno su povećavali rizik od smrti.

Istraživanje (23) je proučavalo utjecaj infekcije virusom SARS-CoV-2 na imunološki sustav bolesnika s rakom, a njezini autori zaključuju da bolesnici sa solidnim tumorima imaju sličan imuni odgovor na izloženost virusu kao bolesnici bez raka. S druge strane, bolesnici s hematološkim malignitetima pokazuju heterogeni humoralni odgovor, iscrpljenost T-limfocita i produženo vrijeme izlučivanja virusa.

Istraživanje (24) koje je uključivalo 102 bolesnika s rakom pluća od 12. ožujka do 6. svibnja 2020. pokazuje da je klinička slika bolesti COVID-19 teža u bolesnika s rakom pluća (62% hospitaliziranih, 25% preminulih). Pokazalo se da su determinante težine kliničke slike pušački status i komorbiditet KOPB-a (kronična opstruktivna plućna bolest), a da značajke vezane za rak i njegovo liječenje, kao što su prijašnja operacija u prsnom košu, sustavna terapija i radioterapija, nisu utjecale na težinu kliničke slike.



Sustavni pregled i meta-analiza (25) 39 istraživanja (34 s odraslim bolesnicima i pet s pedijatrijskim) s ukupno 3 377 bolesnika iz Azije, Europe i Sjeverne Amerike usredotočenih na ishode bolesti COVID-19 u bolesnika s hematološkim malignitetima objavljenih do 20. kolovoza 2020. pokazuje da je smrtnost od bolesti COVID-19 u populaciji s hematološkim rakom, u uzorku većinom hospitaliziranih bolesnika, iznosila 34% ([95% CI 28-39]; N = 3240). Dob iznad 60 godina nosila je značajno veći rizik od smrti (RR 1,82; [95% CI 1,45-2,27]; N = 1169). S druge strane, smrtnost od bolesti COVID-19 u pedijatrijskoj populaciji bila je 4% ([95% CI 1-9]; N = 102). Nedavni primitak sustavne onkološke terapije nije nosio značajan rizik (RR 1,17 ([95% CI 0,83-1,64]; N = 736).

Istraživanje prevalencije čestih somatskih komorbiditeta u oboljelih od COVID-19 bolesti i njihovog utjecaja na kliničku sliku bolesnika u Hrvatskoj (26) tijekom prvog vala pandemije pokazuje da je od 2249 osoba zaraženih virusom SARS-CoV-2 njih 6,5% imalo rak kao komorbiditet. Prema navedenom istraživanju, 22,6% onkoloških bolesnika zaraženim virusom SARS-CoV-2 je preminulo.

Pregledno istraživanje nacionalnih i multinacionalnih registara objavljenih do 14. listopada 2020. godine (27) pokazuje da osim dobi, muškog spola, pušenja i drugih komorbiditeta, koji su zajednički rizični čimbenici za težinu kliničke slike bolesti COVID-19 u općoj populaciji, onkološki bolesnici imaju i druge, specifične rizične čimbenike za razvoj teže kliničke slike i smrtnog ishoda. Istraživanje navodi vrstu tumora kao važan čimbenik, naglašavajući da su bolesnici s hematološkim malignitetima, a od solidnih tumora bolesnici s tumorima u prsnom košu i rakom pluća, povezani s težom kliničkom slikom i lošijim ishodima bolesti COVID-19. Sva proučavana istraživanja pokazuju da je aktivna onkološka bolest, u usporedbi s onkološkom bolesti u remisiji, zasebni rizični čimbenik za smrtni ishod od bolesti

COVID-19, sugerirajući da je tijek onkološke bolesti i odgovor na onkološko liječenje važniji čimbenik od samog stadija bolesti.

Presječno istraživanje (28) procjenjivalo je utjecaj COVID-19 pandemije na pedijatrijsku onkološku skrb u svijetu pomoću upitnika sa 60 pitanja vezanih za značajke ustanove, broj bolesnika s dijagnozom COVID-19, prekid onkološke skrbi, dostupnost osobne zaštitne opreme i slično. Upitnici su poslani u razdoblju od 22. srpnja 2020. do 21. kolovoza 2020. pedijatrijskim onkološkim ustanovama u cijelom svijetu. Odgovori su pristigli iz 79 zemalja i 213 institucija, od kojih je 187 institucija (88%) bilo u mogućnosti testirati na SARS-CoV-2. U 15 centara (7%) potpuno je bila prekinuta onkološka skrb za pedijatrijske hematološke bolesnike (u trajanju od jednog do 75 dana). Novi pregledi suspektnih onkoloških bolesnika bili su potpuno zaustavljeni u 5 centara (2%), a 43% (90 od 208 preostalih centara) opisuje pad broja novodijagnosticiranih pedijatrijskih onkoloških slučajeva. Promjene u onkološkoj skrbi zahvaćale su kiruršku skrb, kemoterapiju, radioterapiju i nedostatak krvnih pripravaka. Smanjeni broj novih dijagnoza raka nije ovisio o ekonomskom statusu zemlje ( $p=0,14$ ), za razliku od nedostupnosti kemoterapeutika ( $p=0,022$ ) i prekida u radioterapiji ( $p<0,0001$ ) koji su bili češći u zemljama niskih i srednjih prihoda nego u zemljama s visokim prihodima. Broj novootkrivenih slučajeva bolesti COVID-19 u instituciji ili zemlji nije imao statistički značajan utjecaj na rezultate.

Zaključno, većina dostupnih istraživanja, kao i pregled baze podataka *UpToDate* (29), pokazuje da bolesnici sa zloćudnom bolešću imaju težu kliničku sliku bolesti COVID-19, naročito bolesnici s hematološkim malignitetom i rakom pluća, uz prisutne druge rizične čimbenike, dijelom zajedničke s općom populacijom, a dijelom specifične za sam tijek onkološke bolesti.

## **Rizici povezani s vrstom terapije**

Veliko populacijsko kohortno istraživanje (30) iz Engleske temeljeno na podacima iz 1205 ordinacija opće medicine, bolničkim statističkim podacima i registrima umrlih pokazuje da primanje kemoterapije unazad 12 mjeseci predstavlja značajan rizik za teški oblik i smrt od bolesti COVID-19.

Sustavni pregled i meta-analiza 16 istraživanja (31) objavljena 1. rujna 2020. pokazala je da je primanje kemoterapije u razdoblju unutar 30 dana prije dijagnosticiranja bolesti COVID-19 bilo povezano s većim izgledima za smrtni ishod (OR: 1,85; [95% CI: 1,26-2,71]).

S druge strane, prospektivno kohortno istraživanje (32) istraživalo je mortalitet od bolesti COVID-19 u 800 bolesnika s rakom koji se liječe kemoterapijom ili drugim oblikom onkološkog liječenja. Nakon standardizacije prema dobi, spolu i komorbiditetima, primanje kemoterapije, imunoterapije, hormonske, ciljane ili radioterapije četiri tjedna prije dijagnosticiranja zaraze virusom SARS-CoV-2 nije predstavljalo statistički značajan rizični čimbenik za smrtni ishod u usporedbi s bolesnicima koji nisu primili neki od navedenih oblika terapije (aOR 1,18, [95% CI 0,81-1,72]).

Članak (33) naglašava da je radioterapija, koja već dugi niz godina ima značajnu ulogu u kurativnoj i palijativnoj medicini, još više dobila na važnosti tijekom COVID-19 pandemije jer je korištena kao zamjena ili odgoda korištenja drugih modaliteta liječenja (34) koji su povezani s većim rizikom od zaraze virusom SARS-CoV-2. Primjerice, u bolesnika s rakom završnog crijeva (rektuma), radioterapija se koristi da bi se odgodio operativni zahvat (34).

Istraživanje (35) je pokazalo da sustavni oblici onkološkog liječenja, poput kemoterapije, izlažu bolesnike većem riziku za zarazu i lošiji ishod bolesti COVID-19. Rizici povezani s biološkom terapijom i terapijom monoklonskim protutijelima manje su jasni, a neki od njih možda nose i određene koristi djelujući na citokinsku oluju povezanu s patofiziologijom bolesti COVID-19 (33).

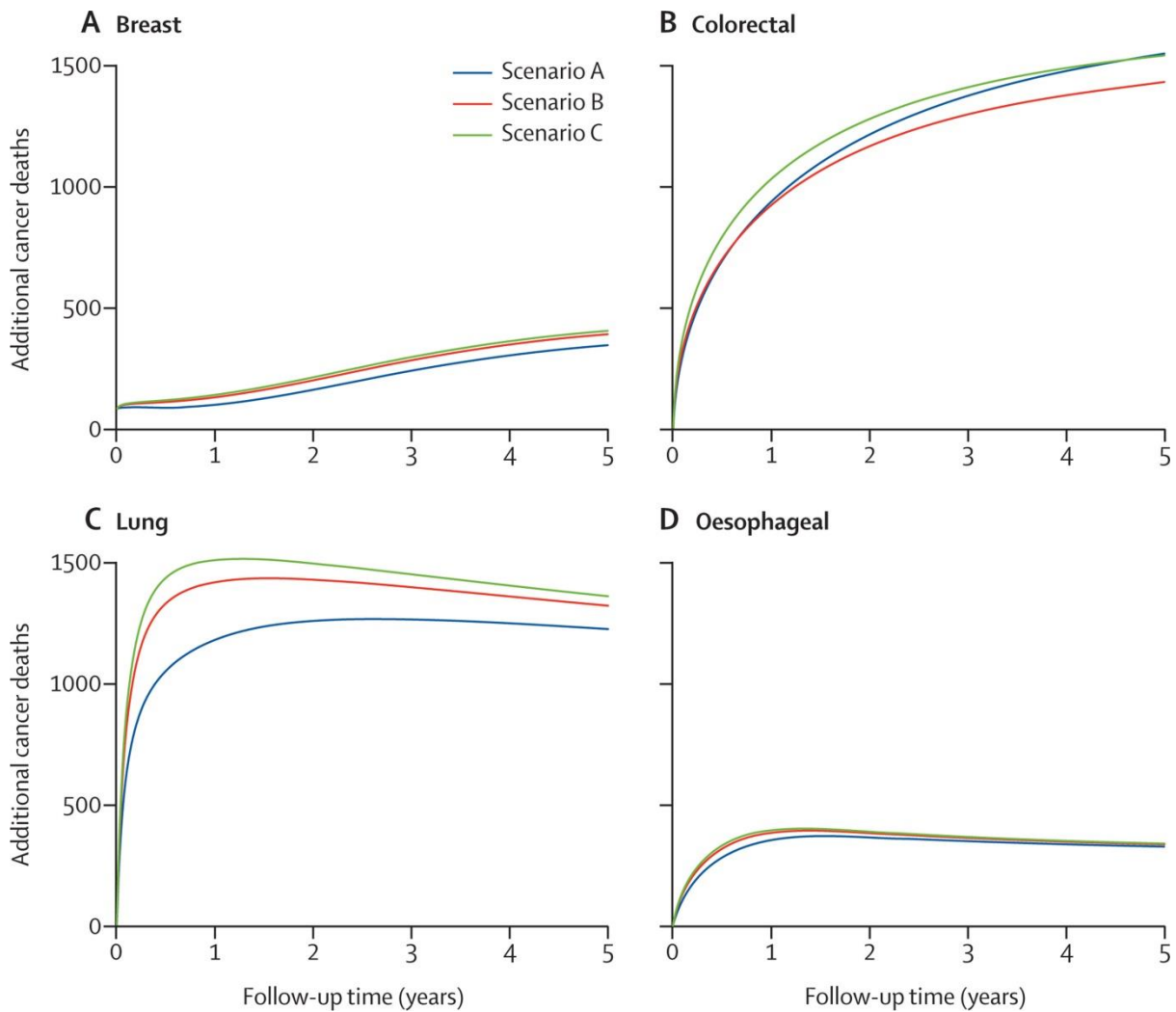
Analizirajući podatke iz smjernica Europskog društva za medicinsku onkologiju i Američkog društva kliničke onkologije, autori članka (33) zaključuju da se provedba kemoterapije treba nastaviti kada je kemoterapija povezana s dramatično boljim ishodima onkološkog liječenja, što je slučaj u velikom broju hematoloških maligniteta i sitnostaničnom karcinomu pluća, uz testiranje na virus SARS-CoV-2 prije provedbe terapije. U slučajevima kada je apsolutna korist od kemoterapije granična, primjerice u palijativnoj kemoterapiji, autori preporučuju druge, alternativne oblike sustavnog liječenja, npr. hormonsku terapiju.

## Učinci COVID-19 pandemije na liječenje raka

Sustavni pregled i meta-analiza mortaliteta zbog odgode liječenja raka (36), baziran na 34 istraživanja objavljenih u razdoblju između 1. siječnja 2000. godine do 10. travnja 2020., kvantificira utjecaj odgode liječenje raka za četiri tjedna na smrtnost od raka. Uključen je 1 272 681 bolesnik s jednom od 17 indikacija za terapiju. Odgoda terapije u trajanju od četiri tjedna povezana je sa značajno povećanim mortalitetom ( $p < 0,05$ ) u 13 od 17 proučavanih indikacija za sedam sijela raka (vrat maternice, glava i vrat, pluća, dojka, kolon, rektum i mokraćni mjehur). Ovi zabrinjavajući podaci pomažu u razumijevanju trenutne situacije i naglašavaju hitnost pravovremenog nastavka pružanja odgovarajuće onkološke skrbi.

Englesko istraživanje utjecaja pandemije bolesti COVID-19 na smrtnost od raka (37) osmislilo je model za projiciranje zasnovan na dotadašnjim praćenjima oboljelih od raka dojke (N=32 583, podaci iz 2010. i 2014.), kolorektuma (N=24 975, podaci iz 2010. i 2014.), jednjaka (N=6 744 podaci iz 2010. i 2014.) i raka pluća (N=29 305, podaci iz 2012. i 2015.) Model predviđa koliko će uvođenje *lockdown-a* u Ujedinjeno Kraljevstvo u ožujku 2020. nakon što su prekinuti svi programi probira i rutinska dijagnostika raka imati utjecaj na preživljenje od raka za jednu, tri i pet godina nakon dijagnoze kroz tri scenarija koji predstavljaju najbolji, umjeren i najgori ishod. Procjenjuje se da će broj smrti od raka pluća, u odnosu na brojke prije pandemije, biti veći za 4,8 - 5,3 % (1235-1372 dodatne smrti), a za rak jednjaka procjenjuje se porast za 5,8 - 6% (330 – 342 dodatne smrti). Za rak dojke se procjenjuje da će doći do porasta smrti za 7,9 - 9,6% (281- 344 dodatne smrti), a za kolorektalni rak procjenjuje se porast smrti za 15,3 - 16,6% (1445 - 1563 dodatne smrti). Ovi se podaci prenose u ukupno 3291 - 3621 dodatne smrti ovisno o scenariju, što

odgovara brojka od 59 204 do 63 229 izgubljenih godina života. Slika 4, preuzeta iz navedenog istraživanja, grafički prikazuje navedene procjene.



**Slika 4** – Procijenjene dodatne smrti od raka za pojedini pandemijski scenarij, A - rak dojke, B - kolorektalni rak, C - rak pluća, D - rak jednjaka

Preuzeto iz: Maringe C i sur. (37) *Lancet Oncol.* 2020;21(8):1023-1034. doi:10.1016/S1470-2045(20)30388-0, izdavač Elsevier, članak s otvorenim pristupom pod [CC BY\\_NC-ND 4.0 licencom](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Istraživanje (38) je pomoću *OncCOVID* modela pokazalo da odgoda liječenja raka ima značajno varijabilan učinak na smrtnost ovisno o vrsti raka i stadiju bolesti. Primjerice, odgoda liječenja raka prostate drugog stadija nije nosila negativne posljedice na ishod bolesti (HR (engl. *Hazard ratio* – omjer ugroženosti) 1,000 po mjesecu odgode), dok je s druge strane odgoda liječenja raka glave i vrata u stadijima I, II i III povezana s lošijim ishodom (HR 1,061-1,161 po mjesecu, ovisno o stadiju bolesti).

Isto istraživanje procjenjuje smrtnost (CFR - engl. *case fatality rate* – smrtnost, letalitet) od bolesti COVID-19 prema dobi i broju komorbiditeta (uz rak). Procjena smrtnosti za bolesnike u dobnoj skupini između 40 i 50 godina bez komorbiditeta osim raka iznosi 0,4%, a za bolesnike iznad 80 godina i s dva ili više komorbiditeta uz rak iznosi 39,3%. Istraživanje ukazuje da, s obzirom na dob, tip i stadij raka, određeni bolesnik ima različite ishode povezane s odgodom liječenja i da je ta heterogenost nadalje povećana varijablama poput dobi, prisutnosti komorbiditeta, primitku kemoterapije i drugim.

Sustavni pregled (39) 62 istraživanja koja su proučavala neki od oblika odgode ili ometanja pravovremenog i adekvatnog liječenja i dijagnosticiranja raka zaključuje da su promjene u zdravstvenim sustavima u svrhu smanjivanja tereta pandemije virusa SARS-CoV-2 imale značajan učinak na zdravstvenu zaštitu bolesnika s rakom. Pregled je identificirao 38 različitih kategorija odgode, ometanja liječenja i dijagnosticiranja, no napominje da ni jedno od proučavanih istraživanja nije pokazalo visoku metodološku kvalitetu.

Retrospektivno multicentrično istraživanje iz Španjolske (40) koristilo je podatke iz 36 tercijarnih bolnica (78 onkoloških odjela) i uspoređivalo podatke iz razdoblja od

ožujka do lipnja 2020. s podacima iz istog razdoblja 2019. godine. U ožujku 2020. godine, od proučavanih odjela, 44 su implementirala prilagođene protokole, većinom trijažu na COVID-19 (n=38/44) ili su provodili PCR test na SARS-CoV-2 (n=26/44). Pomak prema telefonskim oblicima liječničkih posjeta dogodio se na 43 od 44 odjela. Uspoređujući podatke iz perioda od ožujka do lipnja 2020. s podacima iz istog perioda 2019. godine broj novih bolesnika smanjio se za 20,8%, također se smanjio sveukupni broj biopsija, broj provedenih kemoterapijskih i radioterapijskih postupaka kao i broj bolesnika uključenih u klinička istraživanja.

Istraživanje utjecaja COVID-19 epidemioloških mjera na rad hrvatskog tercijarnog centra za kolorektalni karcinom (41) je pomoću broja provedenih kolonoskopija, probirnih kolonoskopija (polipektomija i detektiranih karcinoma) i kolorektalnih kirurških zahvata iz perioda od 1. kolovoza 2019. do 31. kolovoza 2020. (otprilike 6 mjeseci prije i nakon provedbe epidemioloških mjera radi pandemije) pokazalo da je broj novootkrivenih polipa i operiranih karcinoma debelog crijeva bio stabilan, osim u travnju 2020. kada se nisu radile kolonoskopije.



## **Zaključak**

Rizik od zaraze virusom SARS-CoV-2 veći je u populaciji bolesnika oboljelih od raka nego u općoj populaciji. Rizik je različito izražen za različite vrste raka: osobe oboljele od zloćudnih bolesti hematološkog sustava i raka pluća su pod najvećim rizikom. Simptomi povezani s bolešću COVID-19 u bolesnika s rakom prema dostupnim istraživanjima većinom odgovaraju simptomima bolesti u općoj populaciji.

Viši sveukupni mortalitet, veća potreba za intenzivnim liječenjem i općenito teža klinička slika bolesti COVID-19 utvrđena je u onkoloških bolesnika, također najznačajnije u populaciji bolesnika s hematološkim malignitetom i rakom pluća. Hrvatsko istraživanje prevalencije somatskih komorbiditeta u oboljelih od bolesti COVID-19 s početka pandemije također ukazuje na veću smrtnost onkoloških bolesnika od SARS-CoV-2 virusa.

Dostupna istraživanja potvrđuju negativne učinke odgode i promjene načina liječenja raka zbog pandemije na smrtnost od raka, uz naglasak da je taj učinak različit za pojedine vrste raka, kliničke stadije bolesti, dob i druge komorbiditete. Hrvatsko istraživanje utjecaja protupandemijskih epidemioloških mjera na rad jednog centra za kolorektalni karcinom pokazuje da je broj novootkrivenih i operiranih karcinoma debelog crijeva stabilan u odnosu na prijašnje godine (osim u travnju 2020. godine).

Sumarno, uz učinak pandemije COVID-19 na smanjeno dijagnosticiranje onkoloških bolesti (koje je izvan opsega ovog rada), rizik zaraze kao i lošijeg ishoda COVID-19 bolesti čini se većim u populaciji onkoloških bolesnika, naročito za rak pluća i hematološke malignitete. Prilagodbe zdravstvenih sustava pandemiji trebaju navedeno uzeti u obzir s ciljem osiguravanja optimalnog liječenja onkoloških bolesnika.

## Zahvale

Zahvaljujem mentoru, doc. dr. sc. Mariju Šekeriji, dr. med., na pomoći, usmjeravanju, razumijevanju i strpljenju pruženom u procesu izrade ovog diplomskog rada.

## Literatura

- 1) Undiagnosed pneumonia – China (Hubei): request for information [Internet], ProMED International Society for Infectious Diseases, 2020, [pristupljeno 14.7.2021.] Dostupno na: <https://promedmail.org/promed-post/?id=6864153%20#COVID19>
- 2) Listings of WHO's response to COVID-19 [Internet], WHO, 2020, [pristupljeno 14.7.2021.] Dostupno na: <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
- 3) WHO Statement regarding cluster of pneumonia cases in Wuhan, China [Internet], WHO, 2020, [pristupljeno 14.7.2021.] Dostupno na: <https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china>
- 4) GCM teleconference – Note for the Records Date : Friday 10 January at 2pm GVA time. Subject: Pneumonia in Wuhan, China [Internet], WHO, 2020, [pristupljeno 14.7.2021.] Dostupno na: <https://www.who.int/blueprint/10-01-2020-nfr-gcm.pdf?ua=1>
- 5) China reports 1st death from new type of coronavirus [Internet], Associated Press News, 2020, [pristupljeno 14.7.2021.] Dostupno na: <https://apnews.com/article/c0e87e089a89fa5579e1c63acded7d46>
- 6) WHO statement on novel coronavirus in Thailand [Internet], WHO, 2020, [pristupljeno 14.7.2021.] Dostupno na: <https://www.who.int/news/item/13-01-2020-who-statement-on-novel-coronavirus-in-thailand>
- 7) 2019-nCoV outbreak: first cases confirmed in Europe [Internet], WHO, 2020, [pristupljeno 14.7.2021.] Dostupno na: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/pages/news/news/2020/01/2019-ncov-outbreak-first-cases-confirmed-in-europe>
- 8) WHO Director-General's statement on IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV) [Internet], WHO, 2020, [pristupljeno 14.7.2021.] Dostupno na: [https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ih-er-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ih-er-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov))

- 9) Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol [Internet]. 2020 Mar 2 [pristupljeno 14.7.2021.];5:536–44. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/s41564-020-0695-z>
- 10) Coronavirus disease named Covid-19 [Internet], BBC News, 2020, [pristupljeno 14.7.2021.] Dostupno na: <https://www.bbc.com/news/world-asia-china-51466362>
- 11) Priopćenje za medije Stožera civilne zaštite Republike Hrvatske od 25. veljače 2020. [Internet], MUP RH Ravnateljstvo civilne zaštite, 2020, [pristupljeno 14.7.2021.] Dostupno na: <https://civilna-zastita.gov.hr/vijesti/priopcenje-za-medije-stozera-civilne-zastite-republike-hrvatske-od-25-veljace-2020/2184>
- 12) WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet], WHO, 2020, [pristupljeno 14.7.2021.] Dostupno na: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- 13) Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 75 [Internet], WHO, 2020, [pristupljeno 14.7.2021.] Dostupno na: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200404-sitrep-75-covid-19.pdf?sfvrsn=99251b2b\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200404-sitrep-75-covid-19.pdf?sfvrsn=99251b2b_4)
- 14) Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E i sur. "Coronavirus Pandemic (COVID-19)" [Internet] OurWorldInData.org, 2020. [pristupljeno 17.8.2021.] dostupno na: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
- 15) Roser M i Ritchie H - "Cancer" [Internet] OurWorldInData.org, 2015 [pristupljeno 26.8.2021.] dostupno na: <https://ourworldindata.org/cancer>
- 16) Lewis MA. Between Scylla and Charybdis - Oncologic Decision Making in the Time of Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(24):2285-7.
- 17) Wang Q, Berger NA, Xu R. Analyses of Risk, Racial Disparity, and Outcomes Among US Patients With Cancer and COVID-19 Infection. JAMA Oncol. 2021;7(2):220–7.

- 18) Fillmore NR, La J, Szalat RE, Tuck DP, Nguyen V, Yildirim C, i sur. Prevalence and Outcome of COVID-19 Infection in Cancer Patients: A National Veterans Affairs Study. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(6):691-8.
- 19) Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, i sur. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One* [Internet]. 2020 Jun 23 [pristupljeno 14.7.2021.];15(6):e0234765. Dostupno na: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0234765>
- 20) Giannakoulis VG, Papoutsi E, Siempos II. Effect of Cancer on Clinical Outcomes of Patients With COVID-19: A Meta-Analysis of Patient Data. *JCO Glob Oncol* [Internet]. 2020 Jun 8 [pristupljeno 14.7.2021.];6:799-808. Dostupno na: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/GO.20.00225>
- 21) Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, i sur. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430-6.
- 22) Lunski MJ, Burton J, Tawagi K, Maslov D, Simenson V, Barr D, i sur. Multivariate mortality analyses in COVID-19: Comparing patients with cancer and patients without cancer in Louisiana. *Cancer.* 2021;127(2):266-74.
- 23) Abdul-Jawad S, Baù L, Alaguthurai T, Del Morino Del Barrio I, Laing AG, Hayday TS, i sur. Acute Immune Signatures and Their Legacies in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Infected Cancer Patients. *Cancer Cell.* 2021;39(2):257-275.e6. doi:10.1016/j.ccell.2021.01.001
- 24) Luo J, Rizvi H, Preeshagul IR, Egger JV, Hoyos D, Bandlamudi C, McCarthy CG, i sur. COVID-19 in patients with lung cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1386-96.
- 25) Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, Booth S, Cook G, Fattizzo, i sur. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood.* 2020;136(25):2881-92.
- 26) Capak K, Brkić-Biloš I, Kralj V, Poljičanin T, Šekerija M, Ivanko P, i sur. Prevalence of somatic comorbidities among coronavirus disease 2019 patients in

Croatia in the first pandemic wave: data from national public health databases. *Croat Med J.* 2020;61(6):518-24.

27) Lee, A.J.X., Purshouse, K. COVID-19 and cancer registries: learning from the first peak of the SARS-CoV-2 pandemic. *Br J Cancer.* 2021;124(11):1777–84

28) Graetz D, Agulnik A, Ranadive R, Vedaraju Y, Chen Y, Chantada G, i sur. Global effect of the COVID-19 pandemic on paediatric cancer care: a cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(5):332-340.

29) Uzzo RG, Kutikov A, Geynisman DM. COVID-19: Risks for infection, clinical presentation, testing, and approach to infected patients with cancer. U: Atkins MB, Nekhlyudov L, Larson RA, Soybel DI, Savarese DMF ur. [Internet] Waltham, MA: UpToDate Inc [pristupljeno 14.7.2021.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

30) Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Williamson E, Harrison EM, i sur. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ.* 2020 Oct 20;371:m3731. doi:10.1136/bmj.m3731

31) Yekedüz E, Utkan G, Ürün Y. A systematic review and meta-analysis: the effect of active cancer treatment on severity of COVID-19. *Eur J Cancer.* 2020;141:92-104.

32) Lee LY, Cazier JB, Angelis V, Arnold R, Bisht V, Campton NA, i sur. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study [objavljen ispravak u *Lancet* 2020;396(10250):534]. *Lancet.* 2020;395(10241):1919-26.

33) Richards M, Anderson M, Carter P, Ebert BL, Mossialos E. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer care [published online ahead of print, 2020 May 20]. *Nat Cancer.* 2020;1-3. doi:10.1038/s43018-020-0074-y

34) Marijnen CAM, Peters FP, Rödel C, Bujko K, Haustermans K, Fokas E, i sur. International expert consensus statement regarding radiotherapy treatment options for rectal cancer during the COVID 19 pandemic. *Radiother Oncol.* 2020;148:213-15.

- 35) Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, i sur. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol.* 2020;31(7):894-901.
- 36) Hanna TP, King WD, Thibodeau S, Jalink M, Paulin GA, Harvey-Jones E, i sur. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020 Nov 4;371:m4087. doi:10.1136/bmj.m4087
- 37) Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, i sur. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study [objavljen ispravak u *Lancet Oncol.* 2021 Jan;22(1):e5]. *Lancet Oncol.* 2020;21(8):1023-34.
- 38) Hartman HE, Sun Y, Devasia TP, Chase EC, Jairath NK, Dess RT, i sur. Integrated Survival Estimates for Cancer Treatment Delay Among Adults With Cancer During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Oncol.* 2020;6(12):1881–9.
- 39) Riera R, Bagattini ÂM, Pacheco RL, Pachito DV, Roitberg F, Ilbawi A. Delays and Disruptions in Cancer Health Care Due to COVID-19 Pandemic: Systematic Review. *JCO Glob Oncol* [Internet]. 2021 Feb 22 [pristupljeno 14.7.2021.];7:311-23. Dostupno na: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/GO.20.00639>
- 40) Amador M, Matias-Guiu X, Sancho-Pardo G, Contreras Martinez J, de la Torre-Moreno JC, Peñuelas Saiz A, i sur. Impact of the COVID-19 pandemic on the care of cancer patients in Spain, *ESMO Open* [Internet]. 2021 Jun 1 [pristupljeno 23.8.2021.];6(3):100157 Dostupno na: [https://www.esmopen.com/article/S2059-7029\(21\)00117-4/fulltext](https://www.esmopen.com/article/S2059-7029(21)00117-4/fulltext)
- 41) Kirac I, Misir Z, Vorih V, Ćurt L, Šekerija M, Antoljak N. The impact of COVID-19 epidemiological restriction guidelines measures in a Croatian tertiary colorectal cancer center. *Libri Oncologici* 2020;48(2-3):43-6.

## Životopis

Rođen sam 9. veljače 1996. godine u Zagrebu gdje sam završio osnovnu i srednju školu. Pohađao sam Gimnaziju Tituša Brezovačkog, maturirao sam 2014. godine, a iste sam godine upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija aktivno sam sudjelovao u radu međunarodne udruge studenata medicine CroMSIC u kojoj sam tijekom akademske godine 2019./2020. obnašao dužnost Lokalnog dužnosnika za medicinsku edukaciju, sudjelovao na međunarodnim konferencijama i studentskoj razmjeni. Demonstrator sam na kolegiju Anatomija.