

COVID-19, Kanker en uitgestelde behandeling

Alle Kankers: In het artikel van Dinmohamed et al., uit The Lancet Oncology staan prachtige grafieken over de verminderde diagnoses sinds de Corona uitbraak in Nederland (Dinmohamed et al., 2020).

Samengevat het percentage verminderde diagnoses:

hoofd- en nek: $\pm 35\%$;
darmkanker: $\pm 20\%$;
longkanker: $\pm 25\%$;
Borstkanker $\pm 45\%$;
Gynecologische: $\pm 30\%$;
Urologische: $\pm 18\%$;
Haematologisch: $\pm 33\%$

Kutikov et al., geven in Annals of Internal Medicine geeft een overzicht van noodzakelijkheid van behandeling bij de verschillende kankers (Kutikov et al., 2020).

Figure. Guidance on decisions about immediate cancer treatment during the COVID-19 crisis.

Decision Regarding Immediate Cancer Treatment During COVID-19 Crisis			Risk for Significant Morbidity From COVID-19 (consider delay if needed to be considered)		
			Low (<40 g/r)	Medium (40-70 g/r)	High (>70 g/r)
Risk of Progression With Cancer Care Delay	Low (safe to delay >3 mo) Surgery: Normal/melanoma skin cancer HR+, HER2-, postmenopausal non-locally advanced breast cancer (needs neoadjuvant endocrine therapy on board) Low- or intermediate-risk prostate cancer Type 1 endometrial cancer Low-grade urothelial cancer Most thyroid cancers <3-cm renal mass Stage I/II cervical cancer	Hematology/Oncology: Chronic hematologic cancer Radiation Oncology: Normal/melanoma skin cancer HR+, HER2-, postmenopausal non-locally advanced breast cancer (needs neoadjuvant endocrine therapy on board) Low- or intermediate-risk prostate cancer Low-grade lymphoma			
	Intermediate (delay of ~3 mo acceptable) Surgery: High-risk prostate cancer (consider starting androgen deprivation if significant delay) Colon cancer with low risk for imminent obstruction Stage I/II cervical cancer Low-risk melanoma	Hematology/Oncology: Chemotherapy for advanced breast, colon, lung cancer Radiation Oncology: Postresection endometrial cancer High-risk prostate cancer (start androgen deprivation)			
	High (ideally, no delay) Surgery: <2-cm lung mass Colon cancer with imminent obstruction Type 2 endometrial cancer Pancreatic mass suspicious for malignancy Ovarian masses suspicious for malignancy Uterine mass suspicious for malignancy High-risk non-muscle-invasive or muscle-invasive urothelial cancer >T1b localized kidney cancer Stage I/II cervical cancer Non-low-grade sarcomas	Hematology/Oncology: Chemotherapy for testicular, rectal, all non-low-grade hematologic cancers Non-low-grade sarcomas Small cell lung cancer Most head and neck cancers, except thyroid Radiation Oncology: Lung cancer Rectal cancer Head and neck cancers Gynecologic cancers Non-low-grade sarcomas			



Proceed with immediate treatment



Balanced risks and benefits of immediate treatment



Delay immediate treatment

Robust outcomes evidence supporting a decision to initiate or delay cancer care is often lacking. Recommendations in this figure are consensus-based and should be used as a general guideline only. Expert oncologic opinion tailored to individual patient and local health system conditions should always be obtained. COVID-19 = coronavirus 2019; HR+ = hormone receptor-positive; HER- = human epidermal growth factor receptor-negative.

Arduino et al (Italië) beschrijven in Oral Diseases de gevolgen voor mondkanker (Arduino et al., 2020). In deze periode hebben ze 6 gevallen minder dan verwacht. Vertraging in de diagnose leidt tot een slechte histologische indeling, grotere tumor, leidend tot een slechte prognose en een verhoogde sterfte speciaal bij ouderen. In een artikel, van 2008 van dezelfde auteur zijn de effecten op de tumor gepubliceerd (Arduino et al., 2008).

Bij op tijd ontdekken is de overall survival rate 76,8% na 5 jaar en 59% na 10 jaar. 10 jaars mortaliteit T1=17,7%, T2=36%, T3=65,3% en T4=73,5%

Meester et al., (USA) beschrijven de gevolgen voor dikkedarm kanker (Meester et al., 2016). Zonder follow up is de mortaliteit 34,4 per 1000 patiënten. Bij colonoscopy binnen 2 weken is er een reductie in mortaliteit tot 7,8 per 1000. Voor elke maand uitstel van colonoscopy is er een 1,4% relatief verschil met 2 weken.

Pellino et al., beschrijven de situatie voor dikkedarmkanker in Italië (Pellino & Spinelli, 2020). Bij patiënten met dikkedarmkanker de 3 en 10 jaars overleving is lager wanneer de behandeling later dan 90 dagen start na de diagnose. Gelijke data worden gerapporteerd voor andere kankers. Er wordt verwezen naar Roder et al., 2019 die de effecten van een vertraagde behandeling beschrijven voor Zuid Australië (Roder et al., 2019):

Table 4 Unadjusted analysis of percentage survival ($\pm$ SE) from colorectal cancer by time from diagnosis (days) to commencement of specified treatment: South Australian major public hospitals, diagnoses 2000–2010*

Specified treatment	Time (days)	Numbers of cases	Follow-up time from diagnosis (years)					
			1	2	3	4	5	10
Surgical treatment (surgery cases)	≤ 30	988	85.4 $\pm$ 1.2	78.2 $\pm$ 1.5	72.9 $\pm$ 1.5	69.8 $\pm$ 1.6	67.5 $\pm$ 1.7	63.3 $\pm$ 2.0
	31–60	355	93.1 $\pm$ 1.6	89.9 $\pm$ 1.9	84.7 $\pm$ 2.2	81.9 $\pm$ 2.4	79.7 $\pm$ 2.5	75.9 $\pm$ 2.9
	61–90	100	92.9 $\pm$ 3.7	84.1 $\pm$ 4.6	77.5 $\pm$ 5.3	74.6 $\pm$ 5.5	72.6 $\pm$ 5.8	57.7 $\pm$ 9.0
	>90	232	92.6 $\pm$ 2.2	82.4 $\pm$ 2.9	73.9 $\pm$ 3.2	67.4 $\pm$ 3.5	67.8 $\pm$ 3.7	50.4 $\pm$ 5.0
Radiotherapy (radiotherapy cases)	≤ 30	129	82.0 $\pm$ 4.0	70.0 $\pm$ 4.5	62.4 $\pm$ 4.7	58.0 $\pm$ 4.7	53.1 $\pm$ 4.8	44.4 $\pm$ 5.5
	31–60	233	87.0 $\pm$ 2.6	77.8 $\pm$ 3.0	68.2 $\pm$ 3.4	64.4 $\pm$ 3.5	61.3 $\pm$ 3.6	55.2 $\pm$ 4.4
	61–90	107	95.3 $\pm$ 3.2	87.5 $\pm$ 4.1	79.4 $\pm$ 4.7	73.8 $\pm$ 5.1	64.8 $\pm$ 5.5	49.0 $\pm$ 6.9
	>90	147	87.6 $\pm$ 3.3	62.6 $\pm$ 4.3	53.1 $\pm$ 4.4	42.8 $\pm$ 4.3	39.2 $\pm$ 4.3	27.3 $\pm$ 4.3
Chemotherapy (chemotherapy cases)	≤ 30	238	68.0 $\pm$ 3.3	52.8 $\pm$ 3.4	43.4 $\pm$ 3.3	40.7 $\pm$ 3.3	38.4 $\pm$ 3.3	33.1 $\pm$ 3.4
	31–60	633	87.2 $\pm$ 3.4	73.8 $\pm$ 1.8	67.9 $\pm$ 2.0	62.8 $\pm$ 2.0	59.4 $\pm$ 2.1	49.5 $\pm$ 2.5
	61–90	382	92.3 $\pm$ 1.6	78.8 $\pm$ 2.3	68.9 $\pm$ 2.6	64.5 $\pm$ 2.7	59.8 $\pm$ 2.8	56.1 $\pm$ 3.0
	>90	303	94.4 $\pm$ 1.7	78.1 $\pm$ 2.6	68.6 $\pm$ 2.9	63.2 $\pm$ 3.0	56.8 $\pm$ 3.1	45.1 $\pm$ 3.9
Any treatment (surgery cases)	≤ 30	1030	85.5 $\pm$ 1.1	78.1 $\pm$ 1.3	72.6 $\pm$ 1.4	69.4 $\pm$ 1.5	67.2 $\pm$ 1.6	63.1 $\pm$ 1.8
	31–60	428	93.4 $\pm$ 1.2	88.8 $\pm$ 1.5	83.8 $\pm$ 1.8	80.5 $\pm$ 2.0	78.0 $\pm$ 2.2	71.5 $\pm$ 2.9
	61–90	118	94.0 $\pm$ 2.2	85.9 $\pm$ 3.3	79.6 $\pm$ 3.9	74.8 $\pm$ 4.4	71.7 $\pm$ 4.7	56.6 $\pm$ 7.8
	>90	99	91.7 $\pm$ 2.8	82.2 $\pm$ 3.9	71.9 $\pm$ 4.7	63.9 $\pm$ 5.2	57.1 $\pm$ 5.6	43.8 $\pm$ 8.2

*Kaplan-Meier product-limit estimate; date of censoring of live cases: 31 December 2012.

Table 5 Adjusted analysis of HRs (95% CLs) of deaths from colorectal cancer by time from diagnosis (days) to commencement of specified treatment: South Australians major public hospitals, diagnoses 2000–2010*

Treatment	Time	Follow-up time from diagnoses			
		≤2 years		3–10 years	
		Number of cases	HR (95% CL)s	Number of cases	HR (95% CL)s
Surgical treatment (surgery cases)	≤30	988	1.00	714	1.00
	31–60	355	0.57 (0.40 to 0.82)	302	0.92 (0.62 to 1.36)
	61–90	100	0.59 (0.35 to 1.02)	76	1.13 (0.60 to 2.10)
	>90	232	0.59 (0.41 to 0.84)	186	1.24 (0.85 to 1.83)
Radiotherapy (radiotherapy cases)	≤30	129	1.00	87	1.00
	31–60	233	0.85 (0.54 to 1.32)	173	1.00 (0.59 to 1.72)
	61–90	107	0.44 (0.23 to 0.84)	89	1.26 (0.70 to 2.27)
	>90	147	0.62 (0.40 to 0.98)	89	1.60 (0.90 to 2.85)
Chemotherapy (chemotherapy cases)	≤30	238	1.00	120	1.00
	31–60	633	0.71 (0.55 to 0.92)	459	0.98 (0.66 to 1.47)
	61–90	382	0.51 (0.38 to 0.70)	289	1.01 (0.65 to 1.55)
	>90	303	0.40 (0.30 to 0.55)	233	1.04 (0.68 to 1.59)
Any treatment (surgery cases)	≤30	1030	1.00	744	1.00
	31–60	428	0.59 (0.43 to 0.81)	361	0.94 (0.66 to 1.33)
	61–90	118	0.48 (0.43 to 0.81)	95	1.11 (0.66 to 1.89)
	>90	99	0.62 (0.37 to 1.02)	78	1.83 (1.12 to 2.98)

*Four Cox proportional hazards regression analyses (one per treatment category), adjusting for age, sex, socioeconomic status, service accessibility, local health network, subsite, stage, grade and diagnostic period (tables 2 and 3); date of censoring of live cases: 31 December 2012.

CL, confidence limit.

Williams et al., geven in een soort van literatuuroverzicht de impact VAN COVID-19 weer op de timing van inwendige bestraling (brachytherapie) en strategieën voor risicobeperking (Williams et al., 2020).

- Cervix kanker:

Het verlengen van de behandelduur kan leiden tot re-populatie van de tumor (Allam et al., 1995)(USA). Bij een gemiddelde behandeltime van 36 dagen (exclusief weekenden) leidt elke dag vertraging boven dit gemiddelde tot 1% verlies van bekkencontrole (Fyles et al., 1992). Uitgaande van een gemiddelde behandelduur van 55 dagen (inclusief weekenden) leidt een vertraagde behandeling (≥55 dagen) tot een afname van de bekkencontrole van 87% naar 72% en de 5 jaars overleving daalt van 65% naar 54% (Petereit et al., 1995)(Canada). Verschillende andere studies bevestigen dat bij een verlenging van de behandeltime naar meer dan 55 dagen elke dag verlenging leidt tot een afname van ongeveer 1% in zowel bekkencontrole als overall overleving (Girinsky et al., 1993; Lanciano et al., 1993) (Frankrijk en USA). Ook als de behandeling gecombineerd was met chemotherapie daalde bij een behandeltime van >56 dagen de bekkencontrole van 26% naar 9% (Song et al., 2013) (USA).

- **Uteruskanker:**
 Fabrini et al., (Italië) vonden een significante toename van lokale recidieven bij een interval tussen chirurgie en bestraling van > 9 weken (11% vs. 0%) (Fabrini et al., 2012).
 Een vertraging in de start van bestraling na hysterectomie van meer dan 9 week is geassocieerd met een slechtere recidievrije overleving (39% vs. 90%) (Cattaneo et al., 2014) (USA).
- **Borstkanker:**
 Shurell (USA) onderzocht de associatie tussen ipsilateraal borstkanker recidief en de timing van radiotherapie bij vrouwen met een ductaal carcinoom in situ die een borstbesparende operatie hadden ondergaan (Shurell et al., 2018). Wanneer de radiotherapie startte binnen de 8 weken was de 5 jaars en 10 jaars recidief respectievelijk 5,8% en 13%. Wanneer de radiotherapie startte tussen de 8 en 12 weken was dit 3,8% en 7,6%. Bij een start van de radiotherapie na meer dan 12 weken was de 5 jaars recidief 8,8% en de 10 jaars 23%. Conclusie was dat voor bestraling veilig uitgesteld kan worden tot 12 weken na de operatie.
 Een systematisch review van Huang(Canada) laat de gepoolde data zien uit 8 studies (Huang et al., 2003). Wanneer de postoperatieve radiotherapie langer dan 8 weken duurt is de OR 1,62 (95% BI 1,21-2,16) voor het ontstaan van recidieven.
- **Prostaatkanker:**
 Het is niet waarschijnlijk dat uitstel van therapie leidt tot significant slechte ziekte uitkomsten. Deels omdat de lagere graden kanker langzaam groeien en deels omdat de hogere graad goed reageert op orale therapie (Williams, 2020).

In een rapport van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM wordt gemeld dat in de regio Midden-West in Nederland een vertraging in de borstkankerscreening is opgetreden van 4 maanden (RIVM/CvB, 2019). Met het MISCAN model is daarop een modelberekening gemaakt. Citaat uit het rapport: *'In dit model is gewerkt met 2 scenario's die zijn vergeleken met permanent blijven screenen om de 24 maanden: -heel Nederland wordt gescreend op 26 maanden -2 (grote) regio's screenen op 30 maanden en de overige 3 regio's op 26 maanden. Deze scenario's benaderen de situatie zoals die is geprognosticeerd. Dit is gedaan voor de periode 2018 tot en met 2026. De intervallen voor*

en na deze periode zijn gezet op 24 maanden. Zo is voor de hele doelgroep gemodelleerd wat het effect is van een aantal rondes vertraagd screenen op de te voorkomen sterfgevallen'.

Er is géén berekening gemaakt wat deze 4 maanden op zich tot gevolg hebben gehad voor de gezondheid. Als er in de 2 grote regio's van 2018-2026 na 30 maanden gescreend wordt en in de overige regio's om de 26 maanden dan worden er per jaar 50 minder sterfgevallen voorkomen.

In een nog niet gepubliceerd artikel geven Sud et al., (UK) aan dat het uitstel van kankerchirurgie leidt tot een gemiddeld verlies van 2,3 levensjaren per patiënt (Sud et al., 2020b).

Van dezelfde auteur, eveneens nog niet gepubliceerd, de berekening dat meer dan 20% reductie in overleving bij dikke darmkanker stadium 3 (Sud et al., 2020a).

Referenties

- Allam A, Perez LA, Huang P, Taghian A, Azinovic I, Freeman J, Duffy M, Efid J, Suit HD. The effect of the overall treatment time of fractionated irradiation on the tumor control probability of a human soft tissue sarcoma xenograft in nude mice. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 1995;32:105-11.
- Arduino PG, Carrozzo M, Chiecchio A, Broccoletti R, Tirone F, Borra E, Bertolusso G, Gandolfo S. Clinical and histopathologic independent prognostic factors in oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 334 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008;66:1570-9.
- Arduino PG, Conrotto D, Broccoletti R. The outbreak of Novel Coronavirus disease (COVID-19) caused a worrying delay in the diagnosis of oral cancer in north-west Italy: the Turin Metropolitan Area experience. *Oral Dis*, 2020.
- Cattaneo R, Hanna RK, Jacobsen G, Elshaikh MA. Interval Between Hysterectomy and Start of Radiation Treatment Is Predictive of Recurrence in Patients With Endometrial Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 2014;88:866-71.
- Dinmohamed AG, Visser O, Verhoeven RHA, Louwman MWJ, van Nederveen FH, Willems SM, Merks MAW, Lemmens VEPP, Nagtegaal ID, Siesling S. Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in the Netherlands. *The Lancet Oncology*, 2020.
- Fabrini MG, Gadducci A, Perrone F, La Liscia C, Cosio S, Moda S, Guerrieri ME, Grandinetti A, Greco C. Relationship between interval from surgery to radiotherapy and local recurrence rate in patients with endometrioid-type endometrial cancer: A retrospective mono-institutional Italian study. *Anticancer Research*, 2012;32:169-73.
- Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simm J. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 1992;25:273-9.
- Girinsky T, Rey A, Roche B, Haie C, Gerbaulet A, Randrianarivello H, Chassagne D. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: A critical parameter in treatment outcome. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 1993;27:1051-6.
- Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *Journal of Clinical Oncology*, 2003;21:555-63.
- Kutikov A, Weinberg DS, Edelman MJ, Horwitz EM, Uzzo RG, Fisher RI. A War on Two Fronts: Cancer Care in the Time of COVID-19. *Ann Intern Med*, 2020.
- Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, Hanks GE. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: A patterns-of-care study. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 1993;25:391-7.
- Meester RGS, Zauber AG, Doubeni CA, Jensen CD, Quinn VP, Helfand M, Dominitz JA, Levin TR, Corley DA, Lansdorp-Vogelaar I. Consequences of Increasing Time to Colonoscopy Examination After Positive Result From Fecal Colorectal Cancer Screening Test. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2016;14:1445-51.e8.
- Pellino G, Spinelli A. How COVID-19 Outbreak Is Impacting Colorectal Cancer Patients in Italy: A Long Shadow Beyond Infection. *Dis Colon Rectum*, 2020.
- Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell R, Fowler JF, Hartmann TJ, Kinsella TJ, Stitt JA, Thomadsen BR, Buchler DA. The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 1995;32:1301-7.
- RIVM/CvB. Arbeidsmarktproblematiek in het bevolkingsonderzoek borstkanker; verlate uitnodigingen. 00104/2019 CvB NvdV/PH/bk. Bilthoven: RIVM, 2019.
- Roder D, Karapetis CS, Olver I, Keefe D, Padbury R, Moore J, Joshi R, Wattchow D, Worthley DL, Miller CL, Holden C, Buckley E, Powell K, Buranyi-Trevarton D, Fusco K, Price T. Time from diagnosis to treatment of colorectal cancer in a South Australian clinical registry cohort: how it varies and relates to survival. *BMJ Open*, 2019;9:e031421.

- Shurell E, Olcese C, Patil S, McCormick B, Van Zee KJ, Pilewskie ML. Delay in radiotherapy is associated with an increased risk of disease recurrence in women with ductal carcinoma in situ. *Cancer*, 2018;124:46-54.
- Song S, Rudra S, Hasselle MD, Dorn PL, Mell LK, Mundt AJ, Yamada SD, Lee NK, Hasan Y. The effect of treatment time in locally advanced cervical cancer in the era of concurrent chemoradiotherapy. *Cancer*, 2013;119:325-31.
- Sud A, Jones M, Broggio J, Scott S, Loveday C, Torr B, Garrett A, Nicol DL, Jhanji S, Boyce SA, Williams M, Lyratzopoulos G, Barry C, Riboli E, Kipps E, McFerran E, Lawler M, Muller DC, Abulafi M, Houlston R, Turnbull CA. Quantifying and mitigating the impact of the COVID-19 pandemic on outcomes in colorectal cancer. *medRxiv*, 2020a:2020.04.28.20083170.
- Sud A, Jones ME, Broggio J, Loveday C, Torr B, Garrett A, Nicol DL, Jhanji S, Boyce SA, Ward P, Handy JM, Yousaf N, Larkin J, Suh Y-E, Scott S, Pharoah PDP, Swanton C, Abbosh C, Williams M, Lyratzopoulos G, Houlston R, Turnbull C. Collateral damage: the impact on cancer outcomes of the COVID-19 pandemic. *medRxiv*, 2020b:2020.04.21.20073833.
- Williams VM, Kahn JM, Harkenrider MM, Chino J, Chen J, Fang LC, Dunn EF, Fields E, Mayadev JS, Rengan R, Petereit D, Dyer BA. COVID-19 impact on timing of brachytherapy treatment and strategies for risk mitigation. *Brachytherapy*, 2020.