



· 专家述评 ·



胡夕春，主任医师，教授，博士研究生导师，复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科主任。现为欧洲肿瘤内科学会（The European Society for Medical Oncology, ESMO）乳腺癌Faculty Member、ABC5 Panelist、中国抗癌协会多原发和不明原发肿瘤专业委员会主任委员、中华医学会肿瘤分会肿瘤内科专家委员会副主任委员、中国研究型医院学会乳腺专业委员会副主任委员、中国抗癌协会乳腺癌专业委员会常委兼秘书长、国家药品监督管理局审评中心审评专家等。目前担任*International Journal of Biological Markers*、*Journal of Bone Oncology*、《中华乳腺癌杂志》、《中国癌症杂志》、《临床肿瘤学杂志》编委。已在*The Lancet Oncology*、*Annals of Oncology*、*Journal of Clinical Oncology*等杂志发表论文200多篇。主编《肿瘤内科方案的药物不良反应及对策》、《肿瘤科常见诊疗问题问答—胡夕春医生查房实录》等专著。主持十三五计划“重大新药创制”科技重大专项、国家自然科学基金面上项目和上海市科委项目等，获中国抗癌协会科技奖一等奖、全国妇幼健康科学技术奖一等奖和上海市医学科技进步奖一等奖等。

新型冠状病毒肺炎与抗肿瘤药物治疗

胡夕春^{1#}，胡志皇^{2#}，王碧芸³，王佳蕾²，陶 荣⁴，张 剑⁵，郭伟剑⁶，陈 洁⁷，罗志国¹，李 婷³，黄明主⁶，邱立新⁶，桑友洲⁷

1. 复旦大学附属肿瘤医院大内科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032；
2. 复旦大学附属肿瘤医院胸部肿瘤内科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032；
3. 复旦大学附属肿瘤医院乳腺及泌尿肿瘤内科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032；
4. 复旦大学附属肿瘤医院淋巴瘤科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032；
5. 复旦大学附属肿瘤医院 I 期临床试验病房，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032；
6. 复旦大学附属肿瘤医院消化肿瘤内科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032；
7. 复旦大学附属肿瘤医院头颈及神经内分泌肿瘤内科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

[摘要] 新型冠状病毒感染的肺炎（corona virus disease 2019, COVID-19）疫情仍严重影响着世界各国的医疗卫生体系，而恶性肿瘤患者由于较低的免疫功能状态及更多的风险暴露，影响更甚。本文通过检索PubMed数据库中与本研究目的直接相关的国内外相关文献，并参考相关诊治指南，总结了国内外关于恶性肿瘤与COVID-19相关的研究数据，以论述该人群的个体防护、抗肿瘤治疗、合并感染的转归以及患者的临床管理策略。我们发现恶性肿瘤患者感染COVID-19的概率更高，临床预后更差，尤其是肺癌和血液系统肿瘤。全身化疗可能延缓人体对严重急性呼吸综合征冠状病毒2型（severe acute respiratory syndrome corona virus 2, SARS-CoV-2）的清除时间，进而对COVID-19的临床结局产生负面影响，部分内分泌治疗药物、靶向药物对其影响较小，而免疫检查点抑制剂治疗方面的证据尚不够充分。临床工作中，加强肿瘤患者的个体防护、合理调整抗肿瘤治疗方案、优化临床诊治流程具有重要价值。

[关键词] 新冠肺炎；恶性肿瘤；化疗；抗肿瘤治疗；临床结局

#：共同第一作者

第一作者兼通信作者：胡夕春（ORCID: 0000-0002-9892-699X），博士，主任医师，复旦大学附属肿瘤医院大内科主任，E-mail: xchu2009@hotmail.com

共同第一作者：胡志皇（ORCID: 0000-0002-6547-3832），博士，副主任医师，E-mail: ZhihuangHu@hotmail.com

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.06.004

中图分类号: R730.53 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)06-0499-13

COVID-19 and systemic anti-cancer therapy HU Xichun^{1#}, HU Zhihuang^{2#}, WANG Biyun³, WANG Jialei², TAO Rong⁴, ZHANG Jian⁵, GUO Weijian⁶, CHEN Jie⁷, LUO Zhiguo¹, LI Ting³, HUANG Mingzhu⁶, QIU Lixin⁶, SANG Youzhou⁷ (1. Department of Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Thoracic Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. Department of Breast and Urinary Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 4. Department of Lymphoma, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 5. Department of Phase I Clinical Trial Ward, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 6. Department of Gastroenterological Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 7. Department of Head, Neck and Neuroendocrine Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: HU Xichun E-mail: xchu2009@hotmail.com

[**Abstract**] The corona virus disease 2019 (COVID-19) pandemic continues to severely impact healthcare systems around the world, and patients with cancer are even worse affected owing to compromised immune status and greater exposure risk. In the present review, we retrieved the relevant literature including guidelines and consensuses directly related to the purpose of this study from the PubMed database, and then summarized the research data on cancer and COVID-19, aiming to discuss the personal protection, systemic anti-cancer therapy, outcome of co-infection, and the clinical management strategy in this population. We found that patients with malignant tumors had a higher chance of suffering COVID-19, co-infection of whom had an even worse clinical prognosis, especially for those with lung cancer or hematologic cancers. Systemic chemotherapy may delay the clearance of severe acute respiratory syndrome corona virus 2 (SARS-CoV-2) virus of human body, and thus have a negative impact on the clinical outcomes of COVID-19, while certain endocrine therapy and targeted drugs having limited or no impact. There has been no sufficient evidence for the impact of immune checkpoint therapy on the outcomes of COVID-19 till now. It is of great value to strengthen the personal protection of patients, adjust the anti-tumor treatments rationally and optimize the clinical management processes.

[**Key words**] COVID-19; Malignant tumors; Chemotherapy; Anti-tumor therapy; Clinical outcome

新型冠状病毒感染的肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19), 简称“新冠肺炎”, 是因人体感染新型冠状病毒严重急性呼吸综合征冠状病毒2型 (severe acute respiratory syndrome corona virus 2, SARS-CoV-2) 而引起的一种传染性疾病。自2019年底COVID-19疫情爆发后, SARS-CoV-2不断出现变异, 目前已至少发现其Alpha、Beta、Gamma、Delta和Omicron等5种主要变体。当前, 世界大部分国家仍遭受着COVID-19疫情的严重影响, 中国多地区也出现了疫情的反复, 这主要是由于Omicron变异株的快速传播和发病的相对隐匿所致。人群的大面积感染及其防控措施, 给恶性肿瘤患者的诊治

带来诸多问题。虽然中国已发布《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第9版)》, 国外也有较权威的COVID-19诊治指南, 但由于恶性肿瘤患者有其特殊性, 常规的诊疗指南难以覆盖这类人群面临的诸多临床问题^[1]。本文将聚焦于恶性肿瘤患者在疫情期间的抗肿瘤治疗及其罹患COVID-19后的临床转归等问题, 在国内外研究的基础上展开讨论, 并为相应的管理措施提供建议。

一般而言, 恶性肿瘤患者的疫苗接种率较低, 因此发生有症状和重症COVID-19的可能性相比普通人群会更大。对于接种过疫苗的患者而言, 化疗可能抑制其免疫功能, 使其无法产生

保护性抗体或抗体滴度较低,因此理论上有可能使COVID-19的症状加重^[2]。此外,其他的系统性抗肿瘤治疗(systemic anti-cancer therapy, SACT)对COVID-19的影响也值得关注,包括内分泌治疗、分子靶向治疗和免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗等。本综述查阅了公开发表的相关文献,尽可能寻找循证医学的依据,旨在为临床决策提供科学依据。

本综述以COVID-19和化疗作为主要关键词,并辅以常见瘤种和其他抗肿瘤治疗方法等字段来检索相关文献,以探讨恶性肿瘤合并COVID-19患者的抗肿瘤治疗问题。截至2022年4月12日,通过PubMed数据库共检索出文献情况为COVID-19^[MeSH Major Topic] AND chemotherapy^[MeSH Major Topic],共512篇文献。扩展检索词为COVID-19 AND chemotherapy AND breast cancer,共244篇;检索词COVID-19 AND chemotherapy AND gastrointestinal cancer,共128篇;检索词COVID-19 AND chemotherapy AND lung cancer,共414篇;检索词COVID-19 AND chemotherapy AND lymphoma,共179篇;检索词COVID-19 AND chemotherapy AND head and neck cancer,共72篇;检索词COVID-19 AND chemotherapy AND neuroendocrine cancer,共8篇。

结合现有科学证据及本单位的实际经验,本综述主要探讨以下几个问题:肿瘤患者接受药物治疗的共性问题,常见恶性肿瘤治疗过程中的特殊问题,临床试验患者面临的特殊问题,以及在COVID-19疫情期间如何避免接受抗肿瘤治疗患者的感染问题。

1 肿瘤患者接受药物治疗的共性问题

1.1 化疗不良反应重,死亡率高

对感染COVID-19的恶性肿瘤患者,接受化疗可增加药物不良反应和死亡率,尤其是同时使用了抑制细胞免疫或体液免疫功能的药物的患者^[3]。因此,原则上惰性肿瘤可暂时延缓使用化疗;症状重或发展快的晚期恶性肿瘤,如果化疗敏感,可在充分知情的情况下,谨慎给予化疗。

1.2 人体病毒清除时间及其影响因素

人体感染SARS-CoV-2病毒后,会激活巨噬细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞等免疫反应,以限制病毒增殖并使其清除,从而使人体得到康复。但是,病毒能否被清除及其清除时间会受到宿主及病毒等多方面的影响^[4]。研究显示,体内存在保护性抗体、出现症状后及时救治均有助于病毒的清除,而男性患者、基线高病毒载量、淋巴细胞数减少、合并恶性肿瘤(尤其是血液系统肿瘤)等因素则不利于病毒的清除^[5-10]。此外,及时有效的抗病毒治疗会显著缩短病毒清除时间。最近有一项针对非住院的COVID-19高风险患者的RCT研究,受试者服在用5 d的paxlovid后检测病毒载量时,发现病毒的清除速度是安慰剂组受试者的10倍,并可显著降低第28天时的重症风险(下降89%)^[11]。相反,接受免疫抑制性的抗肿瘤治疗则会导致清除时间的显著延长^[8]。

以上研究表明,恶性肿瘤患者由于免疫功能受损,导致病毒清除时间延长,在罹患COVID-19后应积极主动休息,加强营养,及早启动加快患者体内病毒清除的措施。需要指出的是,虽然paxlovid已在中国获批应用,但这只是一个有条件的批准,长期的安全性数据仍然缺乏;此外,该药是CYP3A的抑制剂,可能与其他抗肿瘤药物(如多西他赛、阿帕鲁胺)存在相互干扰,临床上应予以高度重视。

1.3 确诊Omicron变异株感染患者的抗肿瘤治疗证据缺乏

抗肿瘤治疗、肿瘤类型和COVID-19之间的相互作用是复杂的,抗肿瘤治疗对COVID-19临床预后的影响可能与治疗方法、化疗强度、变异毒株、患者的身体状况等有关。临床上需要根据癌症的轻重缓急、COVID-19变异株的毒性、患者的身体状况权衡抗肿瘤治疗的利弊并确定治疗时机。美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)、美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)均已发布了合并COVID-19肿瘤患者的总体处理方法推荐,建议确诊COVID-19后暂停

抗肿瘤治疗, 从出现症状之日或首次核酸检测阳性之日起, 至少延迟抗肿瘤治疗10 d, 在症状改善后且24小时内无发热时才考虑恢复抗肿瘤治疗^[12]。

有研究显示轻中度COVID-19患者在出现症状后约10 d病毒可被清除, 但重症者需要更长的时间、可持续20余天^[13]。目前流行的Omicron变异株毒性相对低, 轻症或无症状的患者居多, 理论上化疗对其结局的影响更小; 另外Omicron变异株感染者的核酸转阴时间也缩短, 因此相对而言, 对该类患者的抗肿瘤治疗可适当放宽, 但目前尚缺乏明确的临床证据支持。

1.4 抗肿瘤药物选择

尽量选择内分泌治疗药物或不良反应小的靶向治疗药物, 禁用同时具有抑制细胞免疫和体液免疫功能的药物(如利妥昔单抗)。如选择化疗, 应选择治疗间隙时间较长的方案, 或口服化疗方案, 并密切观察, 随时调整给药方案。为安全起见, 化疗的起始剂量可降低25%, 甚至50%。当然, 具体的药物选择也需考虑其他情况, 如治疗目标、患者年龄、伴随疾病和脏器功能储备等因素。

1.5 加强患者的个体防护

由于肿瘤患者的就医较频繁, 其暴露于风险环境的机会增加, 且罹患COVID-19后的临床预后更差, 因此, 加强肿瘤患者的个体防护极为重要。来自德国的研究显示, 在COVID-19疫情期间淋巴瘤患者接受高强度化疗方案后, 通过保持社交距离和佩戴口罩可显著减少各类感染的发生率。例如, 霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)患者接受eBEACOPP方案化疗后, 在非COVID-19疫情期间, 约5.8%的治疗周期会发生感染, 占总患者数的43.2%; 而在COVID-19疫情期间, 约2.1%的治疗周期数会发生感染, 占总人数的24.1%, 这表明良好的个体防护有助于降低肿瘤患者的感染风险^[14]。

2 常见恶性肿瘤的特殊问题

2.1 肺癌

由于SARS-CoV-2主要累及患者的呼吸道, 尤其是肺部。因此, 肺癌患者对病毒的易感性、

COVID-19的严重程度、死亡率及抗肿瘤治疗对预后的影响等问题一直倍受关注。多项研究表明, COVID-19在癌症患者中更为常见, 这可能与患者的低免疫力状态、更多环境暴露及抗肿瘤治疗的并发疾病等相关^[15]。而在肺癌患者中, 同样可观察到这类现象, 肺癌患者相比其他恶性肿瘤患者的感染率显著增加(32.1% vs 19.0%, $P=0.031$)^[16], 且在感染者中肺癌的预后更差^[17]。

2.1.1 肺癌患者的COVID-19严重程度

由于吸烟史、基础疾病及肺功能储备下降, 导致肺癌会增加COVID-19的严重程度。多项研究发现, 肺部恶性肿瘤或血液系统肿瘤均会导致COVID-19的严重程度增加, 此外, 患者合并淋巴细胞减少或嗜中性粒细胞减少可使COVID-19临床结局更差^[17-19]。印度尼西亚的一项研究发现, 嗜中性粒细胞与淋巴细胞的比值(NLP)是预测晚期肺癌合并COVID-19死亡率的有效指标^[20]。个别研究也指出, 患者本身的特征才是COVID-19严重程度的最大决定因素, 而不是肿瘤相关因素^[21], 但由于样本量较小, 更多学者认为肺癌与COVID-19严重程度的相关性比较明确^[22]。

2.1.2 肺癌合并COVID-19的患者死亡率

多项国际性研究关注了胸部肿瘤合并COVID-19的患者死亡率问题。英国UKCCMP研究组对2 515例确诊COVID-19的患者进行分析, 发现肺癌与较高的COVID-19相关死亡率显著相关($OR=1.58$, 95% CI: 1.11~2.25)^[23]。此外, 一项国际性登记研究TERAVOLT项目发现, 胸部肿瘤患者在诊断COVID-19后死亡率显著上升, 而其接受重症监护室(intensive care unit, ICU)照护的机会却低于其他患者, 这提示肺部感染的发展进程比较快^[24]。

西班牙的GRAVID研究纳入了447例COVID-19患者, 其中85%为肺癌, 60%的患者正在接受抗肿瘤治疗, 几乎均为一线化疗。总体而言, 350例(78.3%)患者住院, 平均住院时间为13.4 d, 9例(2.0%)患者入住ICU, 146例(32.7%)患者死亡。晚期肿瘤和在住院期间使

用皮质类固醇激素治疗COVID-19是患者高死亡率的预测因素，而抗肿瘤治疗与住院或死亡风险增加无关^[25]。罗马尼亚的两项研究也发现，胸部肿瘤合并COVID-19者，比其他肿瘤的死亡率显著升高（33%），这可能与肺功能的储备不足相关，因而特别强调肺癌合并COVID-19患者的诊治流程需得到优化，尤其是晚期癌症以及接受放疗等免疫抑制治疗的患者^[26-27]。

综上，多项国际大型研究均发现，肺癌是COVID-19确诊后高死亡率的风险因素，应该对这部分患者加强防护，优化诊治流程，在条件许可的情况下，对感染者尽量不使用激素治疗，同时应加强医疗监护以免病情迅速恶化。

2.1.3 肺癌抗肿瘤治疗对COVID-19预后的影响

多项研究显示，系统性抗肿瘤治疗（SACT）增加了癌症患者在确诊COVID-19后出现严重疾病或死亡的风险，手术和靶向治疗也是如此^[28-29]。一项在圣地亚哥的单中心研究显示，在246例COVID-19阳性住院癌症患者中，全身性抗肿瘤治疗可使患者的死亡率升高至4倍（OR=4.4）^[29]；中国、英国、土耳其等国家的研究也发现了类似现象^[18, 30-31]。

然而，近来更多学者认为，抗肿瘤药物的应用对COVID-19结局的影响极其有限，其相关性更多来自于患者和疾病本身的状态。Jee等^[17]通过对MSKCC的309例患者分析，发现在COVID-19诊断前35 d内应用细胞毒性的化疗药与COVID-19的结局并无关联（OR=1.10；95% CI：0.73~1.60），而血液系统肿瘤、肺癌、淋巴细胞减少、嗜中性粒细胞减少等因素更能预测不良的临床结局。

此外，ICI的应用也未被证明为风险因素。Mandala等^[32]分析了293例肿瘤合并COVID-19的患者，发现接受ICI和化疗的患者SAE发生率较高，而在接受单纯靶向治疗的患者中未观察到SAE。通过对SAE的病因进行分析，发现其均与COVID-19相关，而不是与治疗相关。与化疗相比，ICI治疗似乎不会显著增加SAE的风险。

综上，虽然部分研究观察到抗肿瘤治疗与COVID-19不良结局存在关联，但最近的数据表

明，两者之间可能不存在明确的因果关系，尤其是肺癌的靶向治疗和免疫治疗。

2.1.4 疫情期间患者的管理

如前所述，肺癌患者由于肺功能的储备下降，在罹患COVID-19后更容易出现重症肺炎或死亡等严重结局^[22]。因此，在疫情期间需对肺癌患者的管理高度重视，做好“防筛诊治康”的全流程工作^[33]。具体建议包括：①落实好科学的个人防护措施，尤其要对伴有咳嗽、胸闷、气喘等症状的肺癌患者做好防护。②对于肺功能储备较差的患者，建议其家属或同住者增加病毒核酸检测的频次或积极开展抗原自测；对感染风险较高的患者，适当增加核酸检测的频次，以减少其隐匿性感染对其他肺癌患者的传播风险^[19]。

③肺癌患者通常会多次接受胸部CT检查，临床医师需留意影像学是否有COVID-19的可疑病变，对可疑者应开展进一步的流行病学调查并重复进行核酸检测。④肺癌的治疗药物种类较多，在COVID-19疫情期间，病情允许的情况下优先考虑单用靶向治疗或ICI治疗，该方案可能对COVID-19的临床结局影响较小，且单纯的靶向治疗可减少就诊次数和暴露风险；若病情确需化疗，尽量采用不良反应较轻的化疗方案，也可减量执行或应用长效rhG-CSF预防，以减少其对潜在感染的不良影响。⑤对于确诊COVID-19的肺癌患者，应暂停抗肿瘤治疗以保证患者及时清除体内病毒，密切观察病情变化，避免病情快速发展而错失住院或机械通气等救治的机会^[34]。⑥由于SARS-CoV-2的不断变异，其临床表现、病程及转归也有所差异。目前认为，COVID-19康复者可能有肺、神经系统等方面的后遗症^[35]，因此，对合并肺癌的康复者进行抗肿瘤治疗时，应密切复查肺功能，综合、动态地评估肿瘤病情、药物毒性及肺部功能等情况，必要时请感染科会诊。

2.2 乳腺癌

2.2.1 死亡率和高危因素

肿瘤患者对COVID-19易感，且一旦感染预后差。一项欧洲的多中心研究共纳入890例合并COVID-19的肿瘤患者，其中乳腺癌患者是占比

最大的瘤种, 该研究结果显示与其他瘤种相比, 乳腺癌合并COVID-19的死亡率最低(24/258, 15.2%), 其他影响COVID-19死亡的高危因素包括男性、高龄、多发合并症, 但化疗、靶向治疗和免疫治疗并不增加死亡风险^[36]。一项前瞻性登记研究分析表明, 合并COVID-19的乳腺癌患者的死亡率主要取决于患者的合并症, 而非既往的放射治疗或当前的抗肿瘤治疗。该研究一共纳入15 600例早期或晚期乳腺癌患者, 其中59例诊断为COVID-19患者, 其中22%(13/59)的患者需要激素治疗, 47%(28/59)需要入院治疗, 10%(6/59)为重症转入ICU治疗, 76%(45/59)的COVID-19结局为痊愈, 7%(4/59)死于COVID-19, 在单因素分析中发现高血压、年龄>70岁为合并COVID-19的乳腺癌患者转入ICU或死亡的高危因素, 因此在评估乳腺癌患者COVID-19的风险时, 必须特别注意合并症^[37]。相对于其他癌症, 乳腺癌同时罹患COVID-19患者可较为积极地选择抗肿瘤治疗。

2.2.2 化疗对合并COVID-19的乳腺癌患者的影响

与以往的SARS-CoV-2变异株不同, 目前流行的Omicron变异株的R0远远高于既往毒株但典型的肺炎症状轻, 且其人体免疫学应答特征与2020年主要流行的毒株有显著不同。目前对于已经感染Omicron变异株且同时合并乳腺癌的患者而言, 重启抗肿瘤治疗的最佳时间、COVID-19患者化疗的安全性以及化疗是否会诱发患者二次感染未见报道, 缺乏可靠的临床数据。一项来自湖北的2020年回顾性研究共收集了45例合并COVID-19的乳腺癌患者, 其中73.3%(33/45)为非重症感染患者, 26.7%(12/45)为重症感染患者, 其中6.7%(3/45)发生死亡。单因素分析结果显示年龄>75岁、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分与COVID-19严重程度相关($P<0.05$), 多因素分析结果显示在COVID-19出现症状的前7天内使用过化疗的患者转为重症的概率显著升高($RR=13.886$, $P=0.049$; $HR=13.909$, $P=0.043$), 并伴有感染相关指标的上升, 如

LDH、CRP、PCT升高, 淋巴细胞和嗜中性粒细胞下降, 可能化疗导致免疫抑制, 使得体内病毒可以持续释放, 加重了化疗反应和感染概率^[38]。而在确诊COVID-19 4周以前接受的化疗则相对安全, 研究显示在这个时间段以前接受的化疗与死亡率不相关^[23]。该研究和其他小样本回顾性分析均基于2020年的数据, 对于感染Omicron变异株且同时合并乳腺癌的患者也只能作为参考。

2.2.3 选择性雌激素受体调节剂有可能用于治疗COVID-19

最近的基础研究表明, 治疗乳腺癌的常用内分泌治疗药物——选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM)有可能也是一种潜在治疗COVID-19的策略。SERM通过与ER相关的非经典途径抑制病毒复制。托瑞米芬是第一代非甾体SERM, 在阻断各种病毒感染方面具有潜在作用, 包括SARS-CoV、中东呼吸综合征冠状病毒和埃博拉病毒感染^[39]。既往有研究表明, 托瑞米芬可能通过抑制S糖蛋白从而抑制SARS-CoV-2复制^[40-41]。SERM凭借其抗ER和抗病毒的联合功能, 可能成为合并COVID-19的乳腺癌患者的有效治疗方法^[42], 临床试验NCT04353180正在探索使用他莫昔芬、异维A酸、甲氧苄氨嘧啶三药联合治疗COVID-19患者的疗效和安全性, 但目前该研究结果暂未公布。这些临床前的证据支持使用SERM治疗乳腺癌, 需要引起临床医师注意的是, 三苯氧胺有引起静脉血栓的风险, 而COVID-19的患者其静脉血栓风险也会增加, 因此对于使用他莫昔芬治疗COVID-19的乳腺癌患者来说, 须密切关注血栓栓塞事件。

2.2.4 乳腺癌患者在COVID-19病程期间应暂缓免疫治疗

COVID-19导致的重症肺炎与细胞因子风暴相关, 即过度不可控制的炎症因子释放至肺引发严重的肺损伤和急性呼吸窘迫综合征, 而合并COVID-19的乳腺癌患者接受免疫治疗是否会进一步诱发细胞因子风暴未见文献报道。一项意大利研究探讨了抗肿瘤治疗在合并COVID-19的

肿瘤患者中的安全性,结果显示与 SARS-CoV-2 阴性患者相比, SARS-CoV-2 阳性患者的死亡率显著升高 (8/89 vs 3/204, $P=0.004$), 且所有死亡均为 COVID-19 所致, 严重不良事件更为常见 ($P=0.0008$)。其中免疫治疗 SARS-CoV-2 阴性和阳性患者的 SAE 发生率存在差异 (3.7% vs 17.3%)^[32], 但该研究并未纳入乳腺癌患者。另一项针对意大利医师的问卷调查的研究结果显示, COVID-19 流行并不影响医师对选择免疫治疗的临床决策, 但对于已经诊断为 COVID-19 的患者仍建议先暂停使用免疫治疗, 或延长周期间隔^[43]。然而也有研究显示在确诊 COVID-19 四周以前接受免疫治疗甚至可以降低死亡风险^[23]。

2.2.5 COVID-19 病程期间的患者管理

对于已经感染 Omicron 变异株且同时合并乳腺癌的患者而言, 重启抗肿瘤治疗的最佳时间、COVID-19 患者化疗的安全性以及化疗是否会诱发患者二次感染未见报道, 缺乏可靠的临床数据。目前根据患者疾病状态, 可将这部分患者治疗的优先级别分为以下三个类别: 优先级 A: 患者病情危及生命, 临床不稳定; 优先级 B: 患者病情不严重, 但延迟治疗超过 6~8 周可能会影响总生存期; 优先级 C: 患者病情稳定, 可以在 COVID-19 大流行期间延期治疗^[44-45]。但对于复杂多变的情况, 仍强烈建议进行多学科讨论。根据既往对于感染其他病毒、细菌患者使用化疗的临床经验判断, 对于无症状感染者以及轻症感染者, 在严密监测患者的感染病程的同时, 可以考虑给予抗肿瘤治疗, 优选内分泌治疗或口服化疗药物, 次选静脉化疗药物; 优选 3 周方案, 次选每 2 周或每周方案; 优选单药治疗, 次选联合药物治疗; 对于老年患者或者有其他合并症的患者, 应平衡 3 周方案所带来的化疗毒性和来院次数; 若必须使用静脉化疗药物, 建议使用对症支持治疗, 降低化疗后带来的毒性, 如注射长效升白细胞药物预防粒细胞缺乏带来的感染风险; 对于重症感染者, 建议推迟化疗, 待患者从重症感染转为轻症感染或康复后, 可重启化疗。重启化疗可根据患者是否存在 COVID-19 后遗症

降低剂量或更换抗肿瘤治疗方案^[46]。需要强调的是, 以上这些建议并不旨在影响临床医师的治疗决策判断, 也不是治疗共识或指南。随着时间的推移, COVID-19 流行的严重程度和流行的病毒株均可能会有所不同, 这些建议应该随着 COVID-19 流行严重程度和流行的病毒株的变化而变化。同时, 需要注意这些建议应结合每个医疗机构的资源和所在地区 COVID-19 的流行情况来考虑。

2.3 消化系统恶性肿瘤

2.3.1 抗肿瘤治疗对 COVID-19 严重性及治疗结局的影响

回顾性多因素分析显示接受化疗的 COVID-19 患者更容易发生死亡事件, 国内武汉报道了对 107 例罹患 COVID-19 的肿瘤患者 (肺癌、消化系统肿瘤、泌尿生殖系统肿瘤最为常见) 的观察结果, 接受化疗的患者确诊 COVID-19 后重症率高、生存期短^[47]。

与此相反, 也有不少研究显示化疗等抗肿瘤治疗与 COVID-19 的不良结局无关。有研究分析了 2020 年 3 月 18 日—2020 年 4 月 26 日共 800 例诊断为癌症合并症状性 COVID-19 的患者 (其中包含 150 例消化系统恶性肿瘤患者), 226 例 (28%) 患者死亡, 死亡风险与患者年龄增长 [$HR=9.42$ (95% CI: 6.56~10.02), $P<0.0001$]、男性 [$HR=1.67$ (95% CI: 1.19~2.34), $P=0.003$]、存在其他合并症如高血压 [$HR=1.95$ (95% CI: 1.36~2.80), $P<0.001$] 和心血管疾病 [$HR=2.32$ (95% CI: 1.47~3.64), $P<0.05$] 显著相关。281 例 (35%) 患者在 COVID-19 检测阳性前 4 周内接受过细胞毒化学治疗。校正年龄、性别和合并症后, 与近期末接受过化疗的癌症患者相比, 过去 4 周内接受过化疗对 COVID-19 疾病死亡率无显著影响 [$HR=1.18$ (95% CI: 0.81~1.72), $P=0.380$]; 在过去 4 周内使用免疫治疗、内分泌治疗、靶向治疗、放疗对患者的死亡率也无显著影响^[48]。研究结果为合并 COVID-19 的肿瘤患者继续给予有效的抗肿瘤治疗提供了依据。

一项纳入 5 121 例合并 COVID-19 的癌症患者

的Meta分析显示, 接受抗肿瘤治疗的患者与未接受抗肿瘤治疗的患者之间的死亡率没有显著差异。在血液系统恶性肿瘤患者中, 化疗可能会显著增加死亡率。在实体瘤患者中, 未观察到死亡率的显著差异。此外, 抗癌治疗对新冠肺炎感染的癌症患者的ICU入院率、严重率或呼吸支持率没有影响^[49]。

最近发表的一项2 515例合并COVID-19的肿瘤患者分析, 同样没有发现在COVID-19确诊前4周内接受化疗、免疫治疗、内分泌治疗、靶向治疗与较高的死亡率之间存在关联; 而且免疫治疗还可能具有保护作用, 与较低的死亡率相关; 不同瘤种的多因素分析显示接受化疗的非结直肠癌消化系统肿瘤患者与较好的生存有关^[50]。

2.3.2 疫情期间的治疗建议

基于ASCO、NCCN发布的总体推荐, 建议确诊COVID-19后暂停抗肿瘤治疗^[51]。另基于多数较大样本的研究结果显示化疗等抗肿瘤治疗与COVID-19的不良结局无关, 而且免疫治疗、非结直肠癌消化系统肿瘤的化疗还可能有保护作用, 以及目前Omicron变异株的相对低毒性(以轻症与无症状为主), 对于一些特殊病例, 如肿瘤负荷大或发展迅速、已危及生命急需抗肿瘤治疗者, 在肿瘤内科医师与感染科医师等会诊及充分知情的前提下, 或可采用积极的抗肿瘤治疗, 尽量选择毒性低的靶向治疗、免疫治疗; 避免高强度的化疗, 因其可带来嗜中性粒细胞甚至淋巴细胞的降低, 而合并淋巴细胞减少或嗜中性粒细胞减少可使COVID-19临床结局更差^[17-19], 另外, 总共有4例肿瘤患者使用了常规剂量短效G-CSF来治疗粒细胞降低, 发生了临床病情迅速恶化, 推测可能与G-CSF带来的细胞因子风暴有关^[4], 因此如需使用G-CSF, 建议使用小剂量或长效G-CSF。

2.4 淋巴瘤

2.4.1 淋巴瘤合并COVID-19患者的生存结局较差

淋巴瘤患者如果接受了含有清除B细胞的抗体(如抗CD20单抗)的治疗, 其COVID-19的预后更差。一项基于2020年COVID-19淋巴

瘤患者化疗后合并COVID-19的研究显示, 患者死亡率增加, 无论是惰性淋巴瘤还是侵袭性淋巴瘤, 标化死亡率较普通人群或者是淋巴瘤无COVID-19合并症患者显著上升, 惰性淋巴瘤患者的死亡风险比为2.19(95% CI: 1.07~4.48), 侵袭淋巴瘤患者的死亡风险比为2.56(95% CI: 1.34~4.89)^[3]。年龄大于60岁(HR: 3.17~10.1, vs <50岁), 有2种以上基础合并症(HR=1.44), 接受含有单克隆抗体治疗(HR=2.02), 都是患者合并COVID-19后死亡率增高的预后不良因素, 而接受传统化疗的患者合并COVID-19后死亡风险临界性增高(HR=1.50)^[52]。如果患者接受抗CD20抗体的免疫治疗后合并COVID-19, 住院时间延长的风险比达到2.26(95% CI: 1.42~3.60), 死亡风险增高, HR为2.17(95% CI: 1.04~4.52), 总体预后更差, 6个月内死亡率高达31%, 疾病状态为复发/难治的患者合并COVID-19时发生中度/重症肺炎比例更高, 死亡率更高^[53]。

2.4.2 患者对疫苗接种的体液反应受损

接受靶向B细胞治疗的淋巴瘤患者对COVID-19疫苗接种的体液反应受损, 影响一些保护性抗体的产生, 例如接受含有靶向B细胞药物方案治疗后三个月内的患者接种SARS-CoV-2疫苗后抗SARS-CoV-2 IgG抗体的产生率仅为11%, 而健康人群抗体产生率达到91%~100%^[54]。化疗后COVID-19患者与实体肿瘤化疗后感染患者相比临床表现更为严重, 如在调整了年龄和性别的潜在混杂变量后, 血液系统恶性肿瘤患者需要高流量氧气吸入的可能性显著增加(OR=1.82, 95% CI: 1.11~2.94), 非有创通气(OR=2.10, 95% CI: 1.14~3.76), 重症监护病房入院(OR=2.73, 95% CI: 1.43~5.11), 严重或危重病程(OR=1.57, 95% CI: 1.15~2.15)^[48]。因此临床医师需要警惕既往接受靶向B细胞单抗治疗的患者合并Omicron感染时患者可能会有更多更严重的临床表现, 甚至会导致更差的临床结局。

2.4.3 病毒变异后的预后数据尚不够充分

COVID-19对淋巴瘤化疗患者临床表现与生

存结局影响的资料绝大多数来自于2020年的回顾性研究，需要注意的是目前流行的Omicron变异株的毒力和人体免疫学应答特征与2020年的病毒株有显著不同。国外文献回顾中并无报道淋巴瘤患者罹患COVID-19后在未康复期间接受化疗的安全性资料。目前缺少可借鉴的资料用于评估是否需要淋巴瘤患者合并Omicron感染时进行化疗。如患者提出化疗需求，建议医师根据淋巴瘤疾病风险、免疫抑制风险、当地可用的医疗资源，平衡风险与获益来做出具体决定。

2.4.4 患者管理的建议

由于淋巴瘤是一组高度异质性的疾病，相比于实体瘤，总体而言具有进展更快、化疗强度更大、化疗方案的免疫抑制作用更大、合并COVID-19的患者临床结局更差的特点，实施化疗更应该考虑患者个体的风险与获益。当淋巴瘤患者合并Omicron感染提出化疗需要时，以下意见可供临床决策时参考：

(1) 惰性淋巴瘤：初诊的惰性淋巴瘤患者临床表现为无症状，或者化疗后（非BTK抑制剂）处于无症状期，合并COVID-19时建议暂缓治疗。合并显著临床症状时，建议评估患者是否适合BTK抑制剂治疗，如果适合，应优先考虑BTK抑制剂的治疗。有研究发现BTK抑制剂可显著减少慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤（chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL），WM患者重症COVID-19肺炎的发生率和住院的需求^[55-56]。但需要注意如果临床已经表现为中/重症的患者或者合并其他感染时，BTK抑制剂具有显著的免疫抑制作用，可能对感染的恢复产生影响。BTK抑制剂维持用药的惰性淋巴瘤患者合并COVID-19临床表现为无症状/轻症时可以继续使用BTK抑制剂治疗。对于临床症状显著，不适合BTK抑制剂治疗的患者可以选择含有B细胞抗体药物的化疗方案，并建议降低化疗剂量。

(2) 侵袭性淋巴瘤疾病本身需要限期治疗，初发伴有显著症状，或复发/难治患者伴有症状性进展时，根据淋巴瘤病情严重程度，肿瘤进展速度与COVID-19的严重情况和康复速度进行综

合评估后决定是否可以适当推迟治疗。如推迟治疗，期间需要密切关注患者疾病进展情况，间断评估患者的进展风险，必要时给予低强度口服药物缓解肿瘤症状。如低强度化疗药物不能控制疾病进展需要限期实施化疗，临床医师决策时需要考虑是否暂时避免B细胞抗体药物的使用、化疗剂量是否可以适当下调等问题。

(3) 对于少数高度侵袭性的淋巴瘤如伯基特淋巴瘤，或者淋巴瘤合并危及生命的并发症（如噬血细胞综合征），这些患者疾病进展非常迅速，往往在数周内危及生命，疾病本身需要紧急治疗。若合并Omicron感染，疾病进展或者延缓治疗导致患者死亡的风险更大，通常需要考虑对疾病更早的治疗。

(4) 对于拟行造血干细胞移植或者CAR-T治疗的患者，这些治疗会造成患者严重的免疫受损，需要暂缓至患者COVID-19康复后再实施^[57]。

2.5 头颈及神经内分泌肿瘤

2020年发表在Lancet的研究分析了800例合并COVID-19的肿瘤患者（头颈部肿瘤占3%），其中281例患者在确诊COVID-19之前的4周内接受了化疗，与近期末接受过化疗的患者相比，化疗对COVID-19疾病的死亡率没有显著影响。此外，过去4周内使用免疫治疗、内分泌治疗、靶向治疗对患者死亡率同样没有显著影响。合并COVID-19的肿瘤患者死亡主要受年龄、性别和其他合并症（高血压、心血管疾病等）的影响^[58]。同期发表在Lancet的另一项研究（928例合并COVID-19的肿瘤患者，其中头颈部肿瘤占3%、内分泌系统肿瘤占4%）得到相似的结论^[59]。同年发表的一项研究对309例合并COVID-19肿瘤患者（头颈部肿瘤占4.5%、内分泌/神经内分泌肿瘤占0.3%）分析发现在确诊COVID-19之前的5周内接受化疗与COVID-19结局无相关性^[17]。

2022年的一项研究对2 515例合并COVID-19的肿瘤患者（头颈部肿瘤占2%）分析同样没有发现在COVID-19确诊前4周内接受化疗、免疫治疗、内分泌治疗、靶向治疗与较高的死亡率之间存在关联^[50]。综上所述，尽管合并COVID-19

的肿瘤患者预后较差,但其中与抗肿瘤治疗导致的不良预后并无明确的相关性。

3 临床试验患者的特殊问题

3.1 入组新临床试验可能性减少

文献报道2020年2月在中国开展的临床试验其新受试者数量同比下降68%,在其他受疫情影响的国家也出现了类似趋势^[60]。由于COVID-19大流行,国内外许多研究机构及申办方在疫情严重的时期采取了暂停入组等措施^[61]。美国一篇关于COVID-19流行期间结直肠癌肿瘤患者管理办法的文章也提出,建议推迟参加需要多次活检和频繁进行医疗活动的临床试验^[51]。由于各地封控或医疗挤兑,无法前往医院获得潜在的临床试验机会。进行互联网推送临床试验信息,或病史资料进行远程审查可使潜在患者得到更多治疗方案。

3.2 推迟或取消访视用药

对于已入组的临床试验患者是否能在COVID-19流行期间继续治疗也是一个需要讨论的问题。目前,美国有关乳腺肿瘤和结直肠癌肿瘤患者管理的文章均推荐已入组患者的治疗应尽量保证,尤其鼓励预后不佳的晚期肿瘤患者参加临床试验^[45, 51]。然而受疫情影响,受试者的治疗过程也会遇到重重阻碍。如受试者出行受疫情影响或研究中心出现医疗挤兑,无法按照方案进行访视。北京大学肿瘤医院对2020年2月—2020年4月所有临床试验随访者进行分析发现实际来院随访仅占比62%,而通过电话/视频与远程与研究医师进行及时沟通访视,可增加受访比例^[62]。如物流不畅导致研究药物短缺。可通过不同地区的同一临床试验的研究中心发放。对于静脉化疗药物的临床试验,也可以转到疫情控制好的研究中心接受治疗。为保障受试者权益,特殊情况下可考虑寄送试验药物给受试者,或协助受试者转诊至其他中心完成随访等^[63]。

3.3 影响不良事件监测和处理

因受疫情影响存在医疗挤兑,受试者不良反应监测和处理不同程度延迟或缺失,无法正确评估药物安全性,无法准确暂停或减少研究药物用量,可能导致严重不良事件发生。可考虑受试者

在其他地区进行检查,并将报告通过互联网传输给研究医师进行评估,并指导用药^[61]。如涉及特殊检查或评估需返院才能完成的,在研究者评估可行的前提下,应尽量指导受试者如期顺利返院随访^[63]。

3.4 影像学检查缺失或延迟

无法按方案要求及时评估药物疗效,使得更多受试者可能已经出现疾病进展而无法及时退出临床试验,开始新的抗肿瘤治疗。可通过在当地进行影像学检查,通过刻盘或远程传输,由研究医师进行评估。但需注意CT/MRI检查尽量确保在满足试验影像学手册要求的基础上,与既往影像学检查的技术参数保持一致,使前后数据具有可比性,提高研究者根据当地医院完成的影像学资料进行评估确认的准确度,并在受试者充分知情并同意后,保留沟通记录^[64]。

3.5 COVID-19患者是否可以参加抗肿瘤药物临床试验

COVID-19患者不建议参加抗肿瘤药物临床试验,可等待康复后筛选入组。原因如下:①抗肿瘤药物临床试验往往将合并COVID-19作为排除标准;②COVID-19患者使用抗肿瘤试验药物时,尤其是应用化疗试验药时,可能因抑制抗病毒免疫反应而产生COVID-19加重或器官损伤加重的安全性问题;免疫抑制剂以及其他有肺相关毒性的试验药物也为COVID-19患者带来巨大的风险^[61];③新药临床试验中采用的是未上市药物,疗效、安全性、特殊临床情况下的安全性数据均不及已上市药物,在COVID-19患者中使用的潜在风险未知。④对于任何恶性肿瘤患者来说,活动性疾病都会显著增加COVID-19发展为重症的风险^[65]。

4 互联网医院和远程诊疗模式的推广

应积极推广互联网医院和其他远程诊疗模式,以减少人员聚集,预防潜在交叉感染。医院应以接诊预约患者为主,如有特殊情况可急诊,或通过网络、电话等与主诊医师联系,尽可能限制现场挂号服务。根据当地实际,互联网医院的服务可囊括病情咨询、治疗后随访、检查预约、复诊配药等项目,有条件的医院还可开展线下转

诊、药物邮寄、诊治资料的复印与邮寄等。远程诊疗尽量在当地医务人员的协助下开展，以提高诊治工作的准确性和安全性。

需要指出的是，虽然互联网给医患带来了较大的便利，但也需要防范其医疗风险。肿瘤患者的病情发展较快，尤其是晚期恶性肿瘤，而抗肿瘤治疗又可能带来一系列不良反应，因此，在进行互联网诊疗时应详尽问诊，充分沟通，对患者的肿瘤情况、合并疾病、治疗效果、不良反应等做到心中有数，必要时建议患者转为线下诊治，就近诊治。

5 总结

COVID-19是一种传染性很强的病毒性疾病，对世界各国的医疗卫生体系均造成了巨大冲击。由于中国高效的管理和防控体系，目前疫情仅在局部地区出现反复，希望在国家科学精准的防控下最大程度地减少对人民生命、生活和财产的影响。肿瘤患者往往免疫功能较低，一旦感染COVID-19，对其原发疾病的诊断和治疗都有影响，特别是造血系统肿瘤和胸部肿瘤，因此推荐多学科团队的联合诊治，既要积极清除患者体内的病毒，又要兼顾肿瘤疾病和其他伴随疾病的诊治。

在抗肿瘤药物治疗方面，目前的证据显示乳腺癌的内分泌治疗是较为安全的，尤其是SERM类药物甚至有可能用于治疗COVID-19；而肺癌方面的证据提示，靶向治疗是较为安全的；来自于淋巴瘤方面的证据则提示抑制淋巴细胞的CD20单抗存在安全隐患，需引起足够重视。免疫检查点抑制剂治疗，不建议在COVID-19患病期间使用，而在确诊COVID-19前曾使用免疫检查点抑制剂治疗的患者，其预后反而可能更好，但需要进一步的研究证实。部分研究，主要是来自于造血系统肿瘤的数据显示，全身化疗有增加重症肺炎和患者死亡的风险，建议在充分知情的前提下尽量选择口服化疗或尝试减量化疗。而对于大多数已确诊COVID-19且需要化疗的肿瘤患者来说，建议暂缓化疗和保证患者及时清除病毒或启动其他类型的抗肿瘤治疗，待疾病康复后再行化疗。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 国家卫生健康委员会办公厅，国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第九版）[EB/OL] [2022-04-20]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202203/b74ade1ba4494583805a3d2e40093d88.shtml>, 2022. General Office of the National Health Commission, Office of the State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment plan for novel coronavirus pneumonia (trial version 9) [EB/OL] [2022-04-20]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202203/b74ade1ba4494583805a3d2e40093d88.shtml>, 2022.
- [2] ZENG C, EVANS J P, REISINGER S, et al. Impaired neutralizing antibody response to COVID-19 mRNA vaccines in cancer patients [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 197.
- [3] PASSAMONTI F, CATTANEO C, ARCAINI L, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(10): e737-e745.
- [4] VAN KAMPEN J J A, VAN DE VIJVER D A M C, FRAAIJ P L A, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 267.
- [5] GOUBET A G, DUBUISSON A, GERAUD A, et al. Prolonged SARS-CoV-2 RNA virus shedding and lymphopenia are hallmarks of COVID-19 in cancer patients with poor prognosis [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(12): 3297-3315.
- [6] ROGADO J, GULLÓN P, OBISPO B, et al. Prolonged SARS-CoV-2 viral shedding in patients with solid tumours and associated factors [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 148: 58-60.
- [7] BABADY N E, COHEN B, MCCLURE T, et al. Variable duration of viral shedding in cancer patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2021: 1-3.
- [8] AYDILLO T, GONZALEZ-REICHE A S, ASLAM S, et al. Shedding of viable SARS-CoV-2 after immunosuppressive therapy for cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(26): 2586-2588.
- [9] GOYAL A, CARDOZO-OJEDA E F, SCHIFFER J T. Potency and timing of antiviral therapy as determinants of duration of SARS-CoV-2 shedding and intensity of inflammatory response [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(47): eabc7112.
- [10] LIU B, HAN J Y, CHENG X H, et al. Reduced numbers of T cells and B cells correlates with persistent SARS-CoV-2 presence in non-severe COVID-19 patients [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17718.
- [11] HAMMOND J, LEISTER-TEBBE H, GARDNER A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(15): 1397-1408.

- [12] NCCN. Management of covid-19 infection in patients with cancer [EB/OL] . https://www.nccn.org/docs/default-source/covid-19/2021-covid-infectious-disease-management.pdf?sfvrsn=63f70c30_7, 2021.
- [13] LIU Y, YAN L M, WAN L G, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19 [J] . *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(6): 656-657.
- [14] JACOB A S, KAUL H, FUCHS M, et al. Impact of the first COVID-19 lockdown in Germany on the rate of acute infections during intensive chemotherapy for Hodgkin lymphoma [J] . *Infection*, 2022: 1-8.
- [15] LIANG W H, GUAN W J, CHEN R C, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China [J] . *Lancet Oncol*, 2020, 21(3): 335-337.
- [16] AYHAN M, LAÇIN Ş, ÖZYÜKSELER D T, et al. Does systemic anti-tumor therapy increase COVID-19 risk in patients with cancer? [J] . *J Oncol Pharm Pract*, 2021, 27(6): 1461-1467.
- [17] JEE J, FOOTE M B, LUMISH M, et al. Chemotherapy and COVID-19 outcomes in patients with cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2020, 38(30): 3538-3546.
- [18] LEE A J X, PURSHOUSE K. COVID-19 and cancer registries: learning from the first peak of the SARS-CoV-2 pandemic [J] . *Br J Cancer*, 2021, 124(11): 1777-1784.
- [19] COELHO D B, SANTOS V, ARAÚJO D, et al. Management of coronavirus disease 2019 patients with lung cancer: experience from a thoracic oncology center [J] . *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 639676.
- [20] SUTANDYO N, JAYUSMAN A M, WIDJAJA L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as mortality predictor of advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC) with COVID-19 in Indonesia [J] . *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(10): 3868-3878.
- [21] LUO J, RIZVI H, PREESHAGUL I R, et al. COVID-19 in patients with lung cancer [J] . *Ann Oncol*, 2020, 31(10): 1386-1396.
- [22] PASSARO A, BESTVINA C, VELEZ VELEZ M, et al. Severity of COVID-19 in patients with lung cancer: evidence and challenges [J] . *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3): e002266.
- [23] VÁRNAI C, PALLES C, ARNOLD R, et al. Mortality among adults with cancer undergoing chemotherapy or immunotherapy and infected with COVID-19 [J] . *JAMA Netw Open*, 2022, 5(2): e220130.
- [24] GARASSINO M C, WHISENANT J G, HUANG L C, et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study [J] . *Lancet Oncol*, 2020, 21(7): 914-922.
- [25] PROVENCIO M, MAZARICO GALLEGÓ J M, CALLES A, et al. Lung cancer patients with COVID-19 in Spain: GRAVID study [J] . *Lung Cancer*, 2021, 157: 109-115.
- [26] HAINEALA B, ZGURA A, BADIU D C, et al. Lung cancer, covid-19 infections and chemotherapy [J] . *In Vivo*, 2021, 35(3): 1877-1880.
- [27] TRIFANESCU O G, GALES L, BACINSCHI X, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on treatment and oncologic outcomes for cancer patients in Romania [J] . *In Vivo*, 2022, 36(2): 934-941.
- [28] WU Q, LUO S M, XIE X H. The impact of anti-tumor approaches on the outcomes of cancer patients with COVID-19: A meta-analysis based on 52 cohorts incorporating 9 231 participants [J] . *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 241.
- [29] HERMEL D J, CHAM J, SPIERLING BAGSIC S R, et al. An observational study of hospitalized COVID-19 patients with cancer in San Diego County [J] . *Future Oncol*, 2022, 18(6): 719-725.
- [30] YANG K Y, SHENG Y H, HUANG C L, et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study [J] . *Lancet Oncol*, 2020, 21(7): 904-913.
- [31] AYHAN M, LAÇIN Ş, ÖZYÜKSELER D T, et al. Does systemic anti-tumor therapy increase COVID-19 risk in patients with cancer? [J] . *J Oncol Pharm Pract*, 2021, 27(6): 1461-1467.
- [32] MANDALA M, LORIGAN P, DE LUCA M, et al. SARS-CoV-2 infection and adverse events in patients with cancer receiving immune checkpoint inhibitors: an observational prospective study [J] . *J Immunother Cancer*, 2021, 9(2): e001694.
- [33] PASSARO A, ADDEO A, VON GARNIER C, et al. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: lung cancer [J] . *ESMO Open*, 2020, 5(Suppl 3): e000820.
- [34] GARASSINO M C, WHISENANT J G, HUANG L C, et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study [J] . *Lancet Oncol*, 2020, 21(7): 914-922.
- [35] SO M, KABATA H, FUKUNAGA K, et al. Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis [J] . *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 97.
- [36] PINATO D J, ZAMBELLI A, AGUILAR-COMPANY J, et al. Clinical portrait of the SARS-CoV-2 epidemic in European cancer patients [J] . *Cancer Discov*, 2020: CD-20-0773.
- [37] VUAGNAT P, FRELAUT M, RAMTOHUL T, et al. COVID-19 in breast cancer patients: a cohort at the Institut Curie hospitals in the Paris area [J] . *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1): 55.
- [38] WEI J L, WU M J, LIU J, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 infection in 45 patients with breast cancer: a multi-center retrospective study in Hubei, China [J] . *Breast*, 2021, 59: 102-109.
- [39] ZHOU Y D, HOU Y, SHEN J Y, et al. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2 [J] . *Cell Discov*, 2020, 6: 14.
- [40] MARTIN W R, CHENG F X. Repurposing of FDA-approved toremifene to treat COVID-19 by blocking the spike glycoprotein and NSP14 of SARS-CoV-2 [J] . *J Proteome Res*, 2020, 19(11): 4670-4677.
- [41] ZU S L, LUO D, LI L L, et al. Tamoxifen and clomiphene inhibit SARS-CoV-2 infection by suppressing viral entry [J] . *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 435.
- [42] HU S Y, YIN F Y, NIE L T, et al. Estrogen and estrogen receptor

- modulators: potential therapeutic strategies for COVID-19 and breast cancer [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 829879.
- [43] OTTAVIANO M, CURVIETTO M, RESCIGNO P, et al. Impact of COVID-19 outbreak on cancer immunotherapy in Italy: a survey of young oncologists [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001154.
- [44] Recommendations for prioritization, treatment and triage of breast cancer patients during the covid-19 pandemic [EB/OL]. American College of Surgeons Available at <https://www.facs.org/qualityprograms/cancer/executive-summary>. Accessed March 26, 2020.
- [45] DE AZAMBUJA E, TRAPANI D, LOIBL S, et al. ESMO Management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: breast cancer [J]. *ESMO Open*, 2020, 5(Suppl 3): e000793.
- [46] PINATO D J, TABERNEO J, BOWER M, et al. Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(12): 1669-1680.
- [47] ZHANG H Y, WANG L W, CHEN Y Y, et al. Outcomes of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in 107 patients with cancer from Wuhan, China [J]. *Cancer*, 2020, 126(17): 4023-4031.
- [48] LEE L Y W, CAZIER J B, STARKEY T, et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): 1309-1316.
- [49] LIU H Q, YANG D, CHEN X Y, et al. The effect of anticancer treatment on cancer patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(3): 1043-1056.
- [50] VÁRNAI C, PALLES C, ARNOLD R, et al. Mortality among adults with cancer undergoing chemotherapy or immunotherapy and infected with COVID-19 [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(2): e220130.
- [51] MUKHERJI R, MARSHALL J L. Lessons learned in managing patients with colorectal cancer during the COVID-19 pandemic [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2021, 22(10): 93.
- [52] GARCÍA-SUÁREZ J, DE LA CRUZ J, CEDILLO Á, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 133.
- [53] DULÉRY R, LAMURE S, DELORD M, et al. Prolonged in-hospital stay and higher mortality after Covid-19 among patients with non-Hodgkin lymphoma treated with B-cell depleting immunotherapy [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(8): 934-944.
- [54] GHIONE P, GU J J, ATTWOOD K, et al. Impaired humoral responses to COVID-19 vaccination in patients with lymphoma receiving B-cell-directed therapies [J]. *Blood*, 2021, 138(9): 811-814.
- [55] TREON S P, CASTILLO J J, SKARBNIK A P, et al. The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19-infected patients. *Blood*. 2020; 135(21): 1912-1915 [J]. *Blood*, 2021, 137(11): 1561.
- [56] SCARFÒ L, CHATZIKONSTANTINOU T, RIGOLIN G M, et al. COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus [J]. *Leukemia*, 2020, 34(9): 2354-2363.
- [57] GIESEN N, SPRUTE R, RÜTHRICH M, et al. 2021 update of the AGIHO guideline on evidence-based management of COVID-19 in patients with cancer regarding diagnostics, viral shedding, vaccination and therapy [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 147: 154-160.
- [58] LEE L Y, CAZIER J B, ANGELIS V, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10241): 1919-1926.
- [59] KUDERER N M, CHOUËIRI T K, SHAH D P, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10241): 1907-1918.
- [60] SATHIAN B, ASIM M, BANERJEE I, et al. Impact of COVID-19 on clinical trials and clinical research: a systematic review [J]. *Nepal J Epidemiol*, 2020, 10(3): 878-887.
- [61] DE PAULA B H R, ARAÚJO I, BANDEIRA L, et al. Recommendations from national regulatory agencies for ongoing cancer trials during the COVID-19 pandemic [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(5): 624-627.
- [62] 李丹, 刘晓红, 卢冬青, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情下抗肿瘤药物临床试验受试者的随访分析 [J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(12): 1099-1102.
- LI D, LIU X H, LU D Q, et al. Analysis of follow-up for subjects of anti-cancer clinical trials under COVID-19 [J]. *Chin J New Drugs*, 2021, 30(12): 1099-1102.
- [63] 刘小保, 高素彬, 衡建福, 等. 新冠肺炎疫情下抗肿瘤药物临床试验现状与紧急应对策略 [J]. *肿瘤药学*, 2020, 10(S1): 2-10.
- LIU X B, GAO S B, HENG J F, et al. The Current situation of anti-cancer drug clinical trial during the epidemic of COVID-19 and the emergency response strategies [J]. *Anti Tumor Pharm*, 2020, 10(S1): 2-10.
- [64] 刘丹, 曾圣雅, 邓璠, 等. 临床科研项目知情同意过程存在问题及解决途径 [J]. *中国医学伦理学*, 2018, 31(6): 732-735.
- LIU D, ZENG S Y, DENG F, et al. Existing problems and solution of informed consent in clinical research [J]. *Chin Med Ethics*, 2018, 31(6): 732-735.
- [65] GIESEN N, SPRUTE R, RÜTHRICH M, et al. 2021 update of the AGIHO guideline on evidence-based management of COVID-19 in patients with cancer regarding diagnostics, viral shedding, vaccination and therapy [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 147: 154-160.

(收稿日期: 2022-05-08 修回日期: 2022-05-20)