

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.06

Для листування:

Вул. Гашека, 2а, м. Львів, 79031, Україна
Е-пошта: yshparyk@ukr.net

Стаття надійшла: 4.04.2020

Прийнята до друку: 8.04.2020

Опублікована онлайн: 15.04.2020



© Ярослав Шпарик, 2020

ORCID ID

Yaroslav Shparyk
<https://orcid.org/0000-0003-2074-6320>

Конфлікт інтересів: Автор декларує, що немає конфлікту інтересів.

Фінансування. Підготовка цього огляду не потребувала фінансування.

УДК 616.988:578.834]-06:616-006.6

Між Сциллою і Харибдою: COVID-19 і рак (огляд літератури)

Ярослав Шпарик

Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», Львів, Україна

Реферат. Продовжується світове поширення інфекційної хвороби COVID-19, яке спричинене SARS-CoV-2. Несприятливе протікання COVID-19 частіше спостерігається у хворих з супутньою патологією, зокрема злоякісними пухлинами. Застосування активного протипухлинного лікування (хімотерапії, імунотерапії, опромінення) може негативно вплинути на протікання COVID-19. Тому треба враховувати співвідношення ризик / користь у системному лікуванні раку. Для кожного онкологічного пацієнта кілька чинників,

враховуючи вік і супутні захворювання, навіть необхідність відвідування лікарні, можуть підвищувати цей ризик. Рекомендують враховувати кілька змінних, включаючи ступінь епідемії, можливості місцевої структури охорони здоров'я, ризик зараження особи, активність злоякісного процесу, супутні захворювання пацієнтів, вік та особливості лікування. Немає простих, універсальних рекомендацій щодо надання онкологічної допомоги під час кризи, а неможливість оцінки тривалості пандемії ускладнює проблему. В огляді літератури проаналізовано досвід онкологів різних країн щодо діагностичної та лікувальної тактики в онкологічних хворих під час пандемії. Розглянуто практичні рекомендації щодо різних типів пухлин і методів лікування, визначення пріоритетів у роботі онкологічних закладів, раціонального використання матеріальних і професійних ресурсів.

Ключові слова: COVID-19, рак, практичні рекомендації.

У ці дні перед цивілізацією стоїть величезний виклик – боротьба з украй небезпечною інфекційною хворобою, спричиненою новим коронавірусом. Станом на 9 квітня 2020 р. у світі заразилося понад 1,5 млн осіб і майже 89 тис. померло від викликаного цим вірусом хвороби. Остаточні підсумки цих темних часів з'являться ще нескоро, але вже тепер можна сказати, що ця пандемія вплине на хід історії не менше, ніж відомі пандемії чуми та іспанського грипу.

Першу офіційну згадку про нове захворювання можна датувати 31 грудня 2019 р., коли китайський офіс ВОЗ повідомив про 44 випадки пневмонії невідомого генезу у місті Ухань. Вже упродовж двох наступних тижнів з'явилося кілька повідомлень у наукових журналах, які стосувалися цієї пневмонії. Водно-

час у хворих було ідентифіковано РНК-вірус з групи коронавірусів. Спочатку його назвали 2019-nCoV, а згодом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), за аналогією з SARS-CoV (2002-2003 років) та MERS-CoV (2012 року), які викликали епідемії з високим рівнем смертності. ВОЗ назвала це захворювання COVID-19 (Coronavirus disease 2019) (код МКХ 10 - U07.1). Вже наприкінці січня 2020 р. у провідних наукових медичних журналах світу – «The Lancet» та «New England Journal of Medicine» (NEJM) – були надруковані статті, в яких аналізували перебіг захворювання у перших хворих на COVID-19 [1-3].

Майже відразу стало зрозуміло, що COVID-19 значно небезпечніша інфекція і має суттєво частіші фатальні наслідки порівняно з відомо-

UDC 616.988:578.834]-06:616-006.6

Between Scylla and Charybdis: COVID-19 and Cancer (Literature Review)

Yaroslav Shparyk

*Municipal Non-Profit Enterprise of Lviv Region Council "Lviv Regional Oncology Treatment and Diagnostic Centre",
Lviv, Ukraine*

The global spread of an infectious disease called COVID-19 which is caused by SARS-CoV-2. continues. The adverse course of COVID-19 is most often observed in patients with comorbidities, in particular malignant tumours. The application of active antineoplastic therapy (chemotherapy, immunotherapy, radiation exposure) can have a negative effect on the course of COVID-19. Therefore, systemic cancer treatment must account for the risk/benefit ratio. For each cancer patient, several factors, including age and comorbidities, and even the need to visit a hospital, may increase this risk. It is recommended to consider several variables, including the degree of the epidemic, capacities of local healthcare structures, the risk of patient's infection, the activity of malignancy, patient comorbidities, age, and treatment peculiarities. There are no simple and universal recommendations for providing cancer care during a crisis, and the inability to estimate the pandemic duration aggravates the issue. This literature review analyses the experience of oncologists from different countries concerning diagnostic and therapeutic tactics for cancer patients during the pandemic. Practical recommendations on various types of tumours and treatment methods, determining priorities in the operation of oncological facilities, and rational use of financial and professional resources are considered.

Keywords: COVID-19, cancer, practical guidelines.

Cite this article as: Shparyk Y. Between Scylla and Charybdis: COVID-19 and cancer (literature review). Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2020;59(1):70-80. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.06>

These days, civilization is faced with an enormous challenge - the fight against an extremely dangerous infectious disease caused by a new coronavirus. As of April 9, 2020, over 1.5 million people were infected worldwide and almost 89 thousand died from the disease caused by this virus. Ultimate consequences of these dark times will not be seen for a long time, but we can already say that this pandemic will affect the course of history no less than the well-known plague and Spanish flu pandemics.

The first official mention of the new disease goes back to December 31, 2019, when the WHO Office in China reported 44 cases of pneumonia of non-defined origin in Wuhan. Over the next two weeks, several reports concerning this

pneumonia appeared in scientific journals. Herewith, patients had an RNA virus belonging to a group of coronaviruses. It was originally named 2019-nCoV, and later renamed SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), similar to SARS-CoV (2002-2003) and MERS-CoV (2012), which caused epidemics with high mortality rates. WHO named this disease COVID-19 (Coronavirus disease 2019 with the ICD code 10-U07.1). By the end of January 2020, world-leading scientific medical journals – *The Lancet* and *New England Journal of Medicine* (NEJM) - published articles analysing the course of the disease in the first COVID-19 patients [1-3].

It was clear almost from the onset that COVID-19 is a much more dangerous infection and has

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.06

For correspondence:

Hasheka Str., 2a, Lviv, Lviv, Ukraine, 79031
E-пошта: yshparyk@ukr.net

Received: Apr, 04, 2019

Accepted: Apr, 08, 2019

Published online: Apr, 15, 2020



© Yaroslav Shparyk, 2020

ORCID ID

Yaroslav Shparyk
<https://orcid.org/0000-0003-2074-6320>

Disclosures. Author states that there is no conflict of interest

Funding. This review did not require funding.

ними раніше SARS та MERS, бо майже одночасно порушує функцію багатьох органів, а не лише дихальну недостатність [4]. Причину вбачають у тому, що функціональний рецептор для SARS-CoV-2 утворює комплекс з ангіотензинперетворюючим ферментом (АПФ) 2, а цей комплекс швидко поширюється по багатьох органах [5]. Дослідники додатково зазначали про значну обтяжуючу роль куріння, адже вживання тютюну значно збільшує експресію гена АПФ 2, що може пояснити підвищену сприйнятливості до COVID-19 у курців. Крім того, куріння сигарет є головною причиною виникнення хронічної обструктивної хвороби легень, яка була визначена як незалежний чинник ризику у важких випадках COVID-19 [6].

Загальновідомо, що хворі на рак чутливіші до інфекції через їхній системний імуносупресивний стан, спричинений самим злоякісним процесом і протипухлинними методами лікування (хімотерапія, опромінення, вресіт і хірургія, яка нерідко супроводжується гемотранфузіями). Тому логічно припустити, що онкологічні пацієнти мають вищий ризик захворіти на COVID-19 і за інших рівних умов мають гірший прогноз цього захворювання .

Уже перший досвід, отриманий у китайській провінції Хубей і місті Ухань у 18 пацієнтів з раком з 1590 інфікованих, підтвердив страхи щодо частішого інфікування онкологічних хворих (1% проти 0,29% у загальнокитайській популяції) і несприятливішого перебігу. Важкий перебіг (зокрема потреба в застосуванні апаратів керованого дихання) коронавірусної інфекції спостерігався у 9 з 18, тобто 50% хворих на рак проти 18% у пацієнтів без раку. Особливо часто – у 75% – несприятливий перебіг спостерігався у тих, хто недавно отримував хімотерапію чи опромінення. Автори запропонували три заходи щодо зменшення навантаження COVID-19 на онкологічну службу в ендемічних районах: відкладення медикаментозного (зокрема ад'ювантного) або хірургічного лікування для стабільного раку в ендемічних зонах, забезпечення інтенсивнішого особистого захисту пацієнтів і ретельніше спостереження або лікування онкологічних пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2 [7].

В іншій публікації онкологи з Уханя повідомили про 28 хворих на рак серед 1276 інфікованих (2,2%). У 53,5% протікання COVID-19 було тяжким, а погіршення стану наставало швидше, що корелювало зі стадією і наявністю цитостатичного лікування у попередні два тижні [8]. Летальність серед хворих на рак досягла 5,6% порівняно з 2,3% у загальній популяції пацієнтів з COVID-19 [9]. Серед перших 28 померлих від COVID-19 в Україні 3 (13%) хворіли на злоякісні новоутвори [10].

Італійські онкологи проаналізували характеристики перших 3200 жертв COVID-19. Хворі на рак, діагностований упродовж останніх 5 років життя, становили 19,4%. Інші часті активні супутні захворювання: артеріальна гіпертензія (76,5%), ішемічна хвороба серця (37,3%), цукровий діабет (37,3%), фібриляція передсердь (26,5%) і хронічна ниркова недостатність (17,5%). Наявність двох-трьох цих супутніх захворювань була пов'язана, відповідно, з 25,7% та 47% смертей [11]. Стаття італійських онкологів з містечка Авіано поблизу Венеції (приблизно 9 тис. жителів, але онкологічний центр обслуговував понад 8 тисяч хворих на рік, де більшість з інших регіонів і країн) стосується їхньої повсякденної практики під час пандемії COVID-19. Намети перед входом до госпітала, цілодобова праця медиків, режим перепусток і т.д. Автори нарікають на своєрідне відволікання медичних ресурсів лише на боротьбу з COVID-19 і зменшення уваги до онкологічних хворих. Крім того, вони, аналізуючи досвід попередніх спалахів вірусних інфекцій, доволі песимістично оцінюють ймовірність швидкої (у межах місяців) нормалізації ситуації, високу можливість повторних спалахів тощо [12]. Опубліковано вже кілька рекомендацій щодо роботи з онкологічними пацієнтами під час пандемії COVID-19 (український переклад рекомендацій французьких онкологів невдовзі побачить світ у журналі «OncologyGroup» [13]).

Зрозуміло, що інфікування коронавірусом хворого на рак потребує дотримуватися рекомендацій щодо лікування COVID-19. Якщо ж підозри на інфікування немає, то італійські онкологи у хворих на рак, які вже отримують або яким потрібно розпочати активне протипухлинне лікування, пропонують такі заходи [14]:

significantly more frequent lethal consequences than previously known SARS and MERS, because it simultaneously disrupts the function of many organs, causing not just respiratory failure [4]. The reason is that the functional receptor for SARS-CoV-2 forms a complex with angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACE) 2, and then rapidly spreads to many organs [5]. Researchers further indicate the significant aggravating role of smoking, because tobacco use significantly increases ACE 2 gene expression, which may explain smokers' increased susceptibility to COVID-19. In addition, smoking is the main cause of chronic obstructive pulmonary disease, which has been identified as an independent risk factor in severe cases of COVID-19 [6].

It is well known that cancer patients are more susceptible to infection because of their systemic immunosuppressive state caused by both the malignant process and antitumour treatment methods (chemotherapy, radiation exposure, and even the surgery, which is often accompanied by hemotransfusions). Therefore, it is logical to assume that cancer patients are both at a higher risk of contracting COVID-19, and, with other things being equal, have a worse prognosis for the disease outcome.

Even the first experience obtained in the Chinese province of Hubei and Wuhan city shows that 18 cancer patients out of 1,590 infected people. This confirmed fears that cancer patients get infected more frequently (1% vs. 0.29% in the Chinese population) and have a less favourable course. The severe coronavirus infection course (in particular, the need for controlled breathing devices) was observed in 9 out of 18 patients, i.e. 50% of cancer patients versus 18% in patients without cancer. The unfavourable course was observed especially often - in 75% - in those who had recently received chemo or radiation therapy. Authors proposed three measures to reduce the burden of COVID-19 on cancer services in endemic areas: postponing medication (in particular adjuvant therapy) or surgical treatment for stable cancer conditions in endemic areas, providing more intensive personal protection for patients, and better monitoring or treatment of cancer patients infected with SARS-CoV-2 [7].

In another publication, oncologists from Wuhan reported 28 cases of cancer patients

out of 1,276 infected people (2.2%). In 53.5%, COVID-19 was severe, and the condition deteriorated faster, which correlated with the stage and availability of cytostatic treatment in the previous two weeks [8]. The mortality rate among cancer patients reached 5.6% compared to 2.3% among the general population of patients with COVID-19 [9]. 3 (13%) out of the first 28 people who died from COVID-19 in Ukraine, had malignant neoplasms [10].

Italian oncologists analysed the characteristics of the first 3,200 COVID-19 victims. Cancer patients diagnosed within the past 5 years accounted for 19.4%. Other common active comorbidities include hypertension (76.5%), coronary heart disease (37.3%), diabetes mellitus (37.3%), atrial fibrillation (26.5%), and chronic kidney failure (17.5%). The presence of two or three of these comorbidities was associated with 25.7% and 47% of deaths, respectively [11]. An article by Italian oncologists from Aviano town located near Venice (even though it only has about 9 thousand residents, its cancer centre serves more than 8 thousand patients a year, and most of them are from other regions and countries) tells about their daily practices during COVID-19 pandemic: tents in front of the hospital entrance, doctors working round-the-clock, pass ticket regime, etc. Authors complain about the peculiar diversion of medical resources exclusively to the fight against COVID-19 and decreased attention to cancer patients. In addition, when analysing the experience of previous viral infection outbreaks, they are quite pessimistic about the probability of an early (within months) normalization of the situation, the high possibility of repeated outbreaks, etc. [12] Several recommendations for working with cancer patients during COVID-19 pandemic have already been published (the Ukrainian translation of recommendations made by French oncologists will be published in *OncologyGroup* journal soon [13]).

It is clear that when a cancer patient is infected with coronavirus, it requires adherence to the recommendations for COVID-19 treatment. If there is no suspicion of infection, then Italian oncologists suggest the following measures for cancer patients who are already receiving or who need to start receiving active antitumour treatment [14]:

- оцінити у кожному конкретному випадку співвідношення ризик / користь від затримки протипухлинного лікування;
- розпочати або продовжувати всі ад'ювантні / неоад'ювантні методи лікування (або будь-яку іншу потенційно лікувальну терапію), а також терапію першої лінії метастатичної хвороби;
- відкласти усі методи лікування, які виходять за межі терапії першої лінії з очікуваною незначною ефективністю, підтримуючу терапію та при незначному розповсюдженні хвороби і повільному прогресуванні;
- затримати планові методи візуалізації для контролю за відповіддю на лікування;
- замість ін'єкційних застосувати пероральні препарати і видати їх на кілька циклів лікування, якщо це можливо, враховуючи наявні запаси й особливості пацієнтів;
- відтермінувати заплановані візити, які не пов'язані з призначенням лікування, про що повідомити пацієнтів електронною поштою або телефоном.

Крім того, подаються рекомендації щодо відвідування онкологічних клінік (обмеження вступу супроводжуваних осіб, застосування індивідуальних засобів захисту і т.д.) [14].

Timothy P. Hanna та співавтори [15] запропонували своєрідну ієрархію пріоритетних груп хворих щодо необхідності використання променевої терапії та системного лікування в умовах обмеження ресурсів внаслідок пандемії COVID-19 (у порядку зниження пріоритетності).

- Неминучий ризик ранньої смертності.
 - Гострі лейкемії, агресивні лімфоми, метастатичні герміногенні пухлини.
- Потенційно значне погіршення якості життя.
 - Променева терапія при компресії спинного мозку або рефрактерного до опіоїдів больового кризу внаслідок метастазів у кістки.
- Методи терапії з переконливим впливом на можливістьвилікування.
 - Хіміопроменева терапія при раку голови та шиї, шийки матки або анального каналу.
- Ефективні неоад'ювантні або ад'ювантні покази.
 - Ад'ювантна хіміотерапія раку товстої кишки III стадії, хіміотерапія та / або

променева терапія раку грудної залози високого ризику.

- Неоад'ювантні або ад'ювантні покази з помірним впливом на загальну виживаність.
 - Неоад'ювантна або ад'ювантна хіміотерапія при раку сечового міхура, або ад'ювантна хіміотерапія для недрібноклітинного раку легені.
- Паліативні покази зі значною користю для виживаності.
 - Імунотерапія меланоми, системна терапія метастатичного раку грудної залози або метастатичного колоректального раку.
- Паліативні покази з незначним впливом на виживаність та / або несуттєвим контролем симптомів.
 - Паліативна хіміотерапія при раку верхньої частини шлунково-кишкового тракту, променева терапія метастазів у кістках, нечутливих до інших методів лікування.
- Існують альтернативні методи лікування або відтермінування не впливає на результати.
 - Кісткові метастази, які піддаються лікуванню за допомогою медикаментів, рак передміхурової залози, який може активно спостерігатися.
- Паліативні покази без користі з погляду загальної виживаності або контролю основних симптомів.
 - Паліативна хіміотерапія другої та третьої ліній при багатьох солідних пухлинах.

Оприлюднені та конкретні рекомендації, які стосуються окремих типів пухлин і спеціальних методів лікування. Наведемо, наприклад, рекомендації Європейського товариства онкогінекологів (ESGO) для раку яєчників [16].

- При підозрі на ранню стадію захворювання треба застосувати усі доступні методи уточнення діагнозу.
- У пацієнок із пізньою стадією потрібно розглянути біопсію тканини для підтвердження діагнозу захворювання та застосування неоад'ювантної хіміотерапії та відкладення операції до поліпшення епідеміологічної ситуації.
- У пацієнтів, які вже розпочали неоад'ювантну хіміотерапію, інтервальну циторедуктивну операцію не проводять, а продовжують лікування до шести циклів, а не трьох. Однак рішення в цих обставинах залежать від наявності ресурсів і доступу до операційної, визнаючи, що додат-

- Evaluate the risk/benefit ratio of delayed antitumour treatment on the case-by-case basis
- Start or continue all adjuvant/neoadjuvant treatment (or any other potential treatment), as well as the frontline therapy for metastatic disease
- Postpone all treatments that go beyond the front-line therapy with expected low efficacy, supportive therapy, subject to small disease spread and slow progression
- Delay planned imaging methods to monitor treatment response
- Replace injectable drugs with oral medications and give them to the patient in the amount sufficient for several treatment cycles based on the availability of stocks and patient characteristics.
- Postpone scheduled visits that are not related to treatment prescription, and communicate this to patients by email or phone

In addition, recommendations for visiting cancer clinics are provided (limiting the admission of accompanying persons, compulsory wearing of individual protective means, etc.) [14].

Timothy P. Hanna et al. [15] proposed a peculiar hierarchy of priority patient groups that need radiation therapy and systemic treatment under the conditions of limited resources due to COVID-19 pandemic (from higher to lower priority):

- Imminent risk of early death
 - Acute leukaemia, aggressive lymphoma, metastatic germ cell tumours
- Potentially significant deterioration in the quality of life
 - Radiation therapy for spinal cord compression or opioid-refractory pain crisis due to bone metastases.
- Therapy methods with a convincing influence on the possibility of recuperation.
 - Chemoradiotherapy for head and neck, cervical or anal cancer
- Effective neoadjuvant or adjuvant indications
 - Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer, chemotherapy and/or radiation therapy for high-risk breast cancer
- Neoadjuvant or adjuvant indications with a moderate effect on overall survival rate
 - Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy for

- bladder cancer, or adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer
- Palliative indications with significant benefits for survival
 - Melanoma immunotherapy, systemic therapy for metastatic breast cancer or metastatic colorectal cancer
- Palliative indications with little effect on survival and/or little control over symptoms
 - Palliative chemotherapy for upper gastrointestinal cancer, radiation therapy for bone metastases that are insensitive to other treatment methods
- There are alternative treatments available or postponing does not affect the outcome
 - Bone metastases that can be treated with medication, prostate cancer that can be actively observed
- Palliative indications with no benefit in terms of overall survival rate or control over major symptoms
 - Palliative chemotherapy of the second and third lines for multiple solid tumours

Specific recommendations concerning certain types of tumours and special treatment methods have also been published. For instance, recommendations of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) for ovarian cancer [16]:

- If an early stage of the disease is suspected, all available methods to clarify the diagnosis should be used
- In late-stage patients, a tissue biopsy should be considered to confirm the diagnosis and the use of neoadjuvant chemotherapy, as well as postponing surgery until the epidemiological situation improves
- In patients who have already started neoadjuvant chemotherapy, doctors shall not perform the interval cytoreductive surgery, but rather continue treatment for up to six cycles instead of three. However, the decision in these circumstances depends on the availability of resources and access to the operating room, recognizing that additional cycles of chemotherapy can deplete the bone marrow reserve and lead to greater susceptibility to infection
- In patients who received adjuvant chemotherapy based on platinum-based drugs, further treatment is not considered. Maintenance therapy requires repeated visits to assess toxicity, which can put

- кові цикли хіміотерапії можуть виснажити резерв кісткового мозку та призвести до більшої сприйнятливості до інфекції.
- У пацієнтів, які закінчили ад'ювантну хіміотерапію на основі препаратів платини, подальше лікування не розглядається. Підтримувальна терапія потребує повторних відвідувань для оцінки токсичності, що може спричинити додаткове навантаження на пацієнтів, їхні родини та медичні колективи з ризиком додаткового впливу інфекції.
 - Для пацієнтів, які подорожують на великі відстані для лікування, розглянути можливість провести терапію за місцем проживання, щоб уникнути подорожей, особливо повітряним транспортом (з нашого досвіду це актуально для хворих, які лікувалися в Ізраїлі, Німеччині), та ще більше підвищити ризик впливу та інфікування. Пропонується дистанційна оцінка токсичності за допомогою телекомунікацій.
 - Для пацієнтів, які прогресують на поточному лікуванні рецидивуючого захворювання, рішення щодо початку додаткової хіміотерапії мають базуватися на клінічних показниках, оцінці користі та шкоди від застосування наступних ліній терапії.

Опубліковані рекомендації щодо променевої терапії раку грудної залози під час пандемії COVID-19 [17]. Їхні принципи аналогічні до наведених вище – чітка оцінка показників «користь / шкода», заміна променевої терапії простішими методами лікування (наприклад, гормонотерапією у хворих віком понад 65 років з гормоночутливими пухлинами розміром <3 см після органозберігаючих операцій), по можливості обмеження контактів хворих (наприклад, зменшивши кількості фракцій опромінення вищими дозами).

Імуноterapia раку – це дуже перспективний метод лікування злоякісних пухлин, який упродовж останніх років довів свою високу ефективність у багатьох типах пухлин. Це відкриття відзначено Нобелівською премією у 2018 р. З практичного погляду складним і невирішеним питанням є можливість застосування цього методу у період вірусної пандемії.

Італійські онкологи, наприклад, повідомили про несподівано швидку смерть від COVID-19 хворого, який упродовж 4-х років отримував ефективну імуноterapia ніволу-

мабом з приводу занедбаного раку легень – останню інфузію препарату провели за 3 тижні до смерті [18].

Melissa Bersanelli детально аналізує зв'язок імуноterapia і COVID-19 [19]. Теоретично хворі, які отримують імуноterapia інгібіторами контрольних точок (ІКТ), можуть бути більш імунокомпетентними щодо вірусних інфекцій, ніж, наприклад, хворі, які отримують цитостатики. Проте не все так просто. Клініцисти звертають увагу на два важливі аспекти. По-перше, досить частими та важкими ускладненнями імуноterapia є пульмоніти (трапляються у 3-10% пацієнтів, залежно від типу імуноterapia), а інтерстиціальна пневмонія чи не основний прояв COVID-19. Не можна виключити синергізму цих явищ. По-друге, є небезпека негативного втручання ІКТ у патогенез COVID-19 внаслідок синдрому вивільнення цитокінів (Cytokine-Release Syndrome - CRS), тобто явища імунної гіперактивації. CRS характеризується підвищеним рівнем IL-6, IFN- γ та інших цитокінів, що провокує наслідки та симптоми, пов'язані з активацією імунітету, починаючи від лихоманки, слабкості та міальгії до важкої органної токсичності, легеневої недостатності та смерті. Паралельно один з найважливіших механізмів погіршення захворювання при COVID-19 представлений штормом цитокінів, що призводить до синдрому гострого респіраторного дистресу або навіть поліорганної недостатності. На щастя, індукована ІКТ CRS досить рідкісне явище, а шторм цитокінів не є ранньою подією в патогенезі COVID-19, а характеризує пізню фазу його найважчого прояву і трапляється у незначній кількості пацієнтів. Чіткою є лише рекомендація щодо неприпустимості застосування імуноterapia в онкологічних хворих, які мають грипоподібні симптоми.

Коротко розглянемо ще один важливий з практичного погляду аспект щодо застосування імуноterapia в лікуванні COVID-19. Він стосується препарату тоцилізумаб, який зв'язує людський рецептор IL-6, гальмуючи його передачу сигналу. Знаємо, що деякі львів'яни вже придбали цей препарат «на всякий випадок». Тоцилізумаб застосовують при ревматоїдному артриті, але його ефективність була продемонстрована також проти індукованих імуноterapia побічних ефектів (у тім числі пневмонітів). Натомість

additional strain on patients, their families, and medical teams, with the risk of additional exposure to infection

- For patients who travel long distances for treatment, consider conducting therapy at their place of residence to avoid travel, especially by air (from our experience, this is relevant for patients who were treated in Israel, Germany, etc.), which may further increase the risk of exposure and infection. Remote evaluation of the toxicity using telecommunications is suggested.
- For patients who exhibit progress in the current treatment of recurrent disease, the decision to start additional chemotherapy must be based on clinical indicators and an assessment of benefits and harm from using subsequent lines of therapy.

Recommendations for radiation therapy of breast cancer during COVID-19 pandemic have been published [17]. They are similar to the above - accurate assessment of "benefit/harm" indicators, replacement of the radiation therapy with simpler treatment methods (for instance, hormonal therapy in patients over 65 years of age with hormone-sensitive tumours <3cm in size following the organ sparing surgery), restricting patient contacts, if possible (e.g., by reducing the number of radiation fractions and administering higher doses).

Cancer immunotherapy is a particularly promising treatment of malignant tumours, which has proven its high efficiency for treating multiple tumour types over the past years. This discovery was awarded the Nobel prize in 2018. From a practical point of view, the possibility of using this method during a viral pandemic is a complex and unresolved issue.

Italian oncologists, for example, reported an unexpectedly rapid death from COVID-19 of a patient who had been receiving effective immunotherapy using Nivolumab for advanced lung cancer treatment for 4 years – the last drug infusion was made 3 weeks before death [18].

Melissa Bersanelli analyses the relationship between immunotherapy and COVID-19 in detail [19]. Theoretically, patients receiving

checkpoint inhibitor immunotherapy (CII) may be more immune-competent against viral infections than, for example, patients receiving cytostatics. However, it is not that simple. Clinical physicians pay attention to two important aspects. First, relatively frequent, and severe complications of immunotherapy include pulmonitis (in 3 to 10% of patients, depending on the type of immunotherapy), while interstitial pneumonia does not constitute the main manifestation of COVID-19. The synergy of these phenomena cannot be excluded. Second, there is a risk of negative CII interference with COVID-19 pathogenesis as a result of Cytokine-Release Syndrome (CRS), i.e. the phenomenon of immune hyperactivity. CRS is characterized by elevated levels of IL-6, IFN- γ and other cytokines, which provokes consequences and symptoms associated with immunity activation, ranging from fever, weakness and myalgia to severe organ toxicity, pulmonary failure, and death. At the same time, one of the most important mechanisms of disease deterioration in case of COVID-19 is represented by a storm of cytokines, which leads to acute respiratory distress syndrome or even multiple organ failure. Fortunately, induced CRS CII is quite rare, and cytokine storm is not an early event in COVID-19 pathogenesis but characterizes the late phase of its most severe manifestation that can be found in a few patients. The only clear recommendation is that immunotherapy should not be used for cancer patients with flu-like symptoms.

Let us briefly consider another important practical aspect concerning the use of immunotherapy in COVID-19 treatment. It concerns Tocilizumab, which binds the human IL-6 receptor by inhibiting its signal transmission. We even know that some Lviv residents have already purchased this medicine "just in case". Tocilizumab is used to treat rheumatoid arthritis, but its efficacy against immunotherapy-induced side effects (including pulmonitis) has also been demonstrated. However, reasonable researchers warn against routine use of Tocilizumab to treat COVID-19. Clinical studies that would weigh benefits and risks (theoretically, there are many of them) of such treatment are needed [19].

тверезомислячі дослідники застерігають від рутинного застосування тоцилізумабу при COVID-19. Потрібні клінічні дослідження, щоб зважити користь і ризику (а їх теоретично також чимало) від такого лікування [19].

Багато проблем стосуються організаційних і етичних аспектів продовження онкологічних клінічних досліджень. Із щоденної практики знаємо про нові виклики, які повстали перед лікарями у цій галузі. Навіть у нашій країні, де на момент написання цієї статті, ситуація сприятливіша, ніж у багатьох країнах Західної Європи та США, маємо проблеми з транспортуванням пацієнтів до онкологічних центрів, доступності вчасного проведення деяких обстежень, логістикою міжнародних поштових зв'язків, врешті зростання дефіциту медичного персоналу. Велика редакційна стаття в «The Oncologist» виявила три важливі проблеми у цій галузі: 1) небезпеки від призупинення клінічних досліджень; 2) ступінь допустимості певних відхилень від умов протоколів у проведенні досліджень, якщо вони не впливають на безпеку хворих; 3) нагальна потреба у психоемоційній підтримці пацієнтів і лікарів-дослідників [20].

Пандемія COVID-19 загрожує серйозними наслідками не лише окремим пацієнтам, а й цілому онкологічному співтовариству. Зменшується фінансування онкологічних програм у різних країнах, призупиняються фундаментальні та клінічні дослідження, страждає спеціальна освіта, наукові конференції переносять у віртуальну реальність, що обмежує дуже важливе спілкування між онкологами віч на віч [21].

Кілька тижнів тому прийшла вістка про зміну способу проведення з'їзду Американського товариства клінічної онкології (ASCO). Щороку на початку червня в Чикаго збиралося близько 40 тисяч онкологів усіх країн, щоб обговорити останні досягнення. Цього року конференція (як і багато інших, запланованих на 2020 р.) відбудеться віртуально. Невизначеність щодо головного європейського

конгресу онкологів (ESMO), який заплановано на 18-22 вересня 2020 р. у Мадриді. Нині у місці його проведення – виставковому центрі IFEMA (Feria de Madrid) – розташований величезний госпіталь для хворих на COVID-19.

Медичні аспекти пандемії COVID-19 ставлять перед усім суспільством низку специфічних етичних питань, які у «мирний» час мають гриф своєрідного табу. Справді, наскільки суспільство готове обговорювати питання сортування хворих на COVID-19 (саме сортування є основою медичної допомоги під час активних воєнних дій)? Як вибудувати черговість надання медичної допомоги в умовах обмежених ресурсів? Кому надавати її першочергово, або гостріше – кому її вже не варто надавати? Пандемію COVID-19 можна розглядати як своєрідну «гібридну війну» (врешті Президент Франції Еммануель Макрон під час одного зі своїх виступів кілька разів вжив слово «війна» стосовно пандемії), через що принципи саме воєнної медицини можуть стати у пригоді. Те ж стосується і лікування онкологічних хворих під час пандемії. Якщо не можемо допомогти усім, то кого не маємо права позбавити надії побороти важку недугу? Де межа прагматичних рішень? З багатьох медійних повідомлень звичайних лікарів (найбільше дотепер італійських) можемо зробити висновок про надзвичайну моральну складність розв'язання цих медичних проблем. До того ж треба враховувати дуже швидке моральне вигорання лікарів, які змушені приймати такі рішення. Можна очікувати, що після подолання медичних наслідків пандемії залишаться морально-етичні. Мабуть, базові етичні принципи медицини (і окремих її галузей) також дещо зміняться.

Сьогодні лікар-онколог як той Одиссей, у якого під час виснажливої подорожі моторошна Сцилла викрала найкращих моряків, а він не може врятувати їх, бо з іншого боку на нього чатує безодня Харибди. Але Гомер залишив нам і важливе оптимістичне послання: після багатьох поневірянь Одиссей щасливо повернувся на батьківщину.

Many problems are related to the organizational and ethical aspects of continuing cancer clinical research. Our daily practice shows new challenges faced by doctors in this area. Even in our country, where at the time of writing this article, the situation is more favourable than in many Western Europe countries and the United States, there are issues related to the transportation of patients to cancer centres, the availability of timely medical examinations, logistics of international postal connections, and eventually, the growing shortage of medical staff. An extensive editorial published in *The Oncologist* points out three important issues in this area: 1) dangers of suspending clinical trials; 2) the degree of admissibility of certain deviations from protocol instructions for researches if they do not affect the patient safety; 3) the urgent need for psychoemotional support for both patients and research physicians [20].

COVID-19 pandemic threatens with serious consequences not just for individual patients, but for the entire cancer community, too. Funding for cancer programs in different countries is reduced, basic and clinical research is suspended, special education suffers, scientific conferences are moved to virtual reality, which limits critical face-to-face communication between oncologists [21].

A few weeks ago, a change in the way of holding the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Convention was reported. In early June of every year, about 40,000 oncologists from across the globe gather in Chicago to discuss the latest achievements. This year's conference (as well as many other events planned for 2020) will be held virtually. There is uncertainty regarding the congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO), which is scheduled for September 18-22, 2020 in Madrid. Today,

the venue of this congress - the IFEMA exhibition centre (Feria de Madrid) - hosts an enormous hospital for COVID-19 patients.

Medical aspects of COVID-19 pandemic pose a number of specific ethical questions to the entire society, which used to be taboo during "peaceful" times. Indeed, how ready is the society to discuss issues of sorting COVID-19 patients (as sorting is the basis for medical care during active military operations)? How to prioritize medical care in resource-limited settings? Who should receive medical care first, or rather - who should not receive it given the patient's condition? COVID-19 pandemic can be seen as a so-called "hybrid war" (after all, President of France Emmanuel Macron several times used the word "war" referring to the pandemic during one of his speeches), which is why principles of military medicine can come in handy. The same applies to the treatment of cancer patients during the pandemic. If we cannot help everyone, then who do we have no right to deprive of hope to overcome a serious illness? Where is the limit to pragmatic solutions? Numerous media reports from ordinary doctors (so far most of them are from Italy) allow us to conclude that it is extremely complicated from the moral point of view to solve these medical issues. Besides, fast moral burnout of doctors who are forced to make such decisions must also be accounted for. One can expect that after overcoming the medical consequences of the pandemic, moral and ethical ones will remain. It seems that basic ethical principles of medicine (and its branches) will also change to some extent.

Today, an oncologist is like Odysseus - during his gruelling journey, terrible Scylla abducted his best sailors, and he cannot save them, because the abyss of Charybdis lies in wait for him on the other side. Yet Homer also left us an important optimistic message: after many wanderings, Odysseus returned home happily.

Література/References

1. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
2. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207.
3. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
4. Wang C., Horby P.W., Hayden F.G., Gao G.F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020; published online Jan 24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9).
5. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-273.
6. Xia Y., Jin R., Zhao J., Li W., Shen H. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2020 Apr;21(4):e180.
7. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K., et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21(3): 335-337.
8. Zhang L., Zhu F., Xie L., Wang C., Wang J., Chen R., et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020 Mar 26. pii: S0923-7534(20)36383-3. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.296. [Epub ahead of print]
9. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. [Epub ahead of print]
10. <https://www.facebook.com/phc.org.ua/posts/1825959457528774>
11. Banna G., Curioni-Fontecedro A., Friedlaender A., Addeo A. How we treat patients with lung cancer during the SARS-CoV-2 pandemic: primum non nocere. *ESMO Open*. 2020 Apr;5(2). pii: e000765. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000765.
12. Cortiula F., Pettke A., Bartoletti M., Puglisi F., Helleday T. Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect. *Ann Oncol*. 2020 Mar 19. pii: S0923-7534(20)36373-0. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.286. [Epub ahead of print]
13. You B., Ravaud A., Canivet A., Ganem G., Giraud P., Guimbaud R., et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. *Lancet Oncol*. 2020 Mar 25. pii: S1470-2045(20)30204-7. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30204-7.
14. Lambertini M., Toss A., Passaro A., Criscitiello C., Cremolini C., Cardone C., et al. Cancer care during the spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy: young oncologists' perspective. *ESMO Open*. 2020 Mar;5(2). pii: e000759. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000759.
15. Hanna T.P., Evans G.A., Booth C.M. Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Apr 2. doi: 10.1038/s41571-020-0362-6. [Epub ahead of print]
16. Ramirez P.T., Chiva L., Eriksson AGZ., Frumovitz M., Fagotti A., Gonzalez Martin A., et al. COVID-19 Global Pandemic: Options for Management of Gynecologic Cancers. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Mar 27. pii: ijgc-2020-001419. doi: 10.1136/ijgc-2020-001419. [Epub ahead of print]
17. Coles C.E., Aristei C., Bliss J., Boersma L., Brunt A.M., Chatterjee S., et al. International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2020;32(5):279-281.
18. Bonomi L., Ghilardi L., Arnoldi E., Tondini C.A., Bettini A.C. A rapid fatal evolution of Coronavirus Disease-19 (COVID-19) in an advanced lung cancer patient with a long time response to nivolumab. *J Thorac Oncol*. 2020 Mar 31. pii: S1556-0864(20)30285-9. doi: 10.1016/j.jtho.2020.03.021.
19. Bersanelli M. Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy*. 2020 Mar 26. doi: 10.2217/imt-2020-0067. [Epub ahead of print]
20. Shuman A.G., Pentz R.D. Cancer Research Ethics and COVID-19. *Oncologist*. 2020 Mar 30. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0221. [Epub ahead of print]
21. The Lancet Oncology. COVID-19: global consequences for oncology. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):467.