УДК 616.411-003.971

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.4.2.2021.238668>

Пономарьова О.В.¹, Петельський П.В.¹, Касьяненко А.С.¹, Горбатюк Т.А.¹, Носко М.М.¹,
Банахевич Н.В.¹, Ключов А.Н.¹, Кондратенко А.В.¹, Капінос А.В.²

¹КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», м. Київ, Україна

²КНП «Київська обласна лікарня № 2», м. Київ, Україна

Нейтропенія і ведення онкологічних пацієнтів у період пандемії COVID-19

Резюме. Пандемія COVID-19 значно вплинула на ведення пацієнтів з онкопатологією. З огляду на карантинні обмеження, тією чи іншою мірою введені в усьому світі, довелося модифікувати схеми лікування шляхом зменшення кількості сеансів хіміо- і променевої терапії, а також відстрочення хірургічних втручань. Скоротилася також кількість онкоскринінгів. Усе зазначене, на нашу думку, у перспективі може не дуже сприятливо вплинути на хід лікування і прогноз перебігу онкологічних захворювань. Тому лікарі сьогодні постійно стикаються із завданням збереження ефективності терапії злоякісних новоутворень, з одного боку, і зменшення ризиків захворювання на коронавірус — з іншого, оскільки, за даними великої кількості джерел, онкопацієнти знаходяться в групі ризику несприятливого перебігу COVID-19. Особливо це може стосуватися пацієнтів із постхімотерапевтичною нейтропенією. У цій статті ми хотіли продемонструвати найсучасніші підходи до ведення онкопацієнтів у цей непростий період. Також ми розглянули можливість більш широкого застосування гранулоцитарних колонієстимулюючих чинників для запобігання нейтропенії в епоху COVID-19. Стосовно цього в медичному науковому середовищі досі ведуться суперечки. На жаль, наявних на сьогодні даних недостатньо для того, щоб робити однозначні заяви щодо тієї чи іншої обраної тактики ведення пацієнтів, однак, проаналізувавши чималу кількість публікацій за рік пандемії, а також оновлені рекомендації NCCN, ми змогли отримати відповіді на більшу частину запитань, які нас цікавлять.

Ключові слова: COVID-19; онкоскринінг; нейтропенія

Вступ

Пандемія COVID-19 істотно вплинула на лікування онкологічних захворювань в усьому світі. Відкладене лікування основного захворювання й тяжкий перебіг коронавірусної інфекції в онкологічних пацієнтів є основними викликами, із якими нам довелося зіткнутися за цей період часу. Наявність злоякісних новоутворень (ЗНУ) та їх спеціалізоване лікування збільшують імовірність зараження COVID-19. У цій статті буде розглянуто одне з найбільш грізних ускладнень хімотерапевтичного лікування ЗНУ — нейтропенія, її вплив на подальше ведення пацієнта, а також можливості профілактики цього стану.

COVID-19 і онкологія

COVID-19 — потенційно тяжка гостра респіраторна інфекція, яка викликається коронавірусом SARS-CoV-2 [1] і яка призвела в березні 2020 р. до пандемії. Вона характеризується великою кількістю різноманітних

ускладнень, що вражають різні системи й органи. Найбільш поширеними (10–15 % хворих) із них є венозна тромбоемболія, серцево-судинні патології, а також гостре ураження нирок. Трохи рідше зустрічаються ураження печінки, нервової системи й так званий постковідний синдром (або синдром тривалого COVID-19) [2].

Вплив пандемії на ведення пацієнтів із ЗНУ складно переоцінити. У першу чергу тому, що пацієнти з онкопатологією належать до групи ризику захворюваності й тяжкого перебігу COVID-19 [3]. Деякі джерела [4] наводять дуже невтішну статистику смертності серед онкопацієнтів, хворих на коронавірусну інфекцію. Цей літературний огляд оперує даними про можливий ризик летального кінця у 25 % таких пацієнтів. Однак, як стверджують самі автори, ступінь такого надмірного ризику точно не визначений, і тому є надія на те, що в реальності прогнози є більш оптимістичними.

Крім того, важливим є вплив пандемії на відстрочення лікування й діагностики, а також на модифіка-

цію стандартних схем ведення пацієнтів. Наприклад, останнє дослідження K. Banfill, G. Price, K. Wicks et al. [5] продемонструвало зміну тактики ведення пацієнтів із раком легень у Великобританії. У 14 % пацієнтів була змінена тактика діагностики, а у 37 % — лікування відповідно до стандартів, прийнятих в їх медичних центрах. Зокрема, у 19 % хворих були змінені дози або кількість фракцій променевої терапії (ПТ), у 8 % ПТ була проведена замість хірургічного лікування, у 8 % була пропущена хіміотерапія (ХТ) або зменшена кількість її курсів. Поки що рано говорити про те, як ці зміни вплинули на подальший хід лікування й життя пацієнта в цілому. Однак можна припустити, що, хоча відхилення від прийнятих стандартів, можливо, допомогло зменшити ризик зараження COVID-19, у довгостроковій перспективі відповідь на неоптимальну терапію буде гіршою.

Серйозного удару зазнав й онкоскринінг. У США у 2020 р. порівняно з 2019 р. кількість проведених скринінгів раку молочної залози зменшилася на 85 %, легень — на 75 %, простати — на 74 % і товстої кишки — на 56 % [6]. Очевидно, що через таке істотне зниження числа діагностичних процедур певна кількість пухлин на ранніх стадіях не була виявлена.

COVID-19 і нейтропенія

Одним із досить частих і потенційно тяжких ускладнень ХТ є нейтропенія (зниження кількості нейтрофілів у крові менше за $1,5 \times 10^9/\text{л}$). Розрізняють три ступені: легкий (кількість нейтрофілів — $1\text{--}1,5 \times 10^9/\text{л}$), середній ($0,5\text{--}1 \times 10^9/\text{л}$) і тяжкий ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$).

Оскільки нейтропенія є фактором розвитку інфекційних ускладнень, дуже актуальним є питання впливу цього стану на перебіг COVID-19. Була зроблена певна кількість досліджень із цього приводу.

Наприклад, Justin Jee і співавтори зі Sloan Kettering Memorial Cancer Center досліджували 309 онкопацієнтів, хворих на COVID-19, і дійшли висновку, що у хворих із нейтропенією показник відносного ризику тяжкого перебігу коронавірусу був дуже високий — 4,20 [7].

Однак, на жаль, дані, які має світова наука, поки не можуть продемонструвати зв'язок між наявністю нейтропенії й імовірністю захворіти на COVID-19. Розуміння патологічної фізіології цього ускладнення і наявні дані щодо інших інфекційних захворювань дозволяють з упевненістю припустити збільшення ризику інфікування SARS-CoV-2 з огляду на зниження імунної відповіді організму.

У нашій клініці був зафіксований клінічний випадок повторного зараження SARS-CoV-2 на тлі нейтропенії. Пацієнтка Л., 1969 р.н., надійшла в Київський міський клінічний онкологічний центр із діагнозом: рак сечового міхура ст. 1, T1N0M0, Prolongatio morbi, рецидив після двох трансуретральних резекцій сечового міхура. За даними КТ: тотальне ураження сечового міхура. З анамнезу відомо, що пацієнтка за два місяці до госпіталізації переохворіла на COVID-19. Титр антитіл IgG зберігався на рівні 4,1. Було вирішено проводити поліхіміотерапію за схемою ddMVAC. Через сім днів після лікування пацієнтка поскаржилася на загальну слабкість, запаморо-

чення, жар. Температура тіла становила $38,5^\circ\text{C}$. Загальний аналіз крові показав рівень нейтрофілів $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Був проведений ПЛР-тест на SARS-CoV-2, що виявився позитивним. Було проведено лікування відповідно до протоколів ведення фебрильної нейтропенії: антибіотикотерапія + гранулоцитарні колонієстимулюючі фактори (Г-КСФ). Через тиждень повторний ПЛР-тест дав негативний результат. Цей випадок може продемонструвати ймовірність повторного захворювання на коронавірусну інфекцію на тлі нейтропенії, незважаючи на високий титр антитіл IgG.

На сьогодні основним засобом профілактики нейтропенії після ХТ є Г-КСФ. Була певна полеміка з приводу доцільності розширення показань до застосування цих препаратів в період пандемії. Наприклад, Angioletta Lasagna і співавт. поставили під сумнів доцільність такого підходу з огляду на відсутність інформації про вплив Г-КСФ на перебіг коронавірусної хвороби [8]. Їх підтримують А.С. Tralongo, М. Danova, посиляючись на теоретичну ймовірність погіршення прогнозу перебігу COVID-19 на тлі прийому стимуляторів лейкопоезу (різке зростання кількості нейтрофілів теоретично може призвести до погіршення респіраторної функції в пацієнтів із пневмонією) [9]. На противагу їм Т. Cooksley і співавт. стверджують, що користь від розширення показань до застосування Г-КСФ у період пандемії набагато вища за можливу шкоду [10].

На сьогодні точку в цій заочній дискусії поставила National Comprehensive Cancer Network (NCCN), яка у своїх рекомендаціях запропонувала призначати Г-КСФ для профілактики фебрильної нейтропенії пацієнтам не тільки з її високим ризиком (імовірність виникнення $> 20\%$), але також із середнім ($10\text{--}20\%$) [11].

Висновки

Таким чином, питання контролю й підтримки нормального рівня нейтрофілів після проведення хіміотерапії в період COVID-19 стало ще актуальнішим. Тому варто розглядати можливість більш активного застосування Г-КСФ у клінічній практиці.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Beeching N.J., Fletcher T.E., Fowler R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *BMJ Best Practices*. BMJ Publishing Group, 2020.
2. Beeching N.J., Fletcher T.E., Fowler R. Complications. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *BMJ Best Practice*.
3. Mahumud R.A., Kamara J.K., Renzaho A.M.N. The epidemiological burden of and overall distribution of chronic comorbidities in coronavirus disease-2019 among 202,005 infected patients: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2020 Aug 19. 1–21.
4. Saini K.S., Tagliamento M., Lambertini M. et al. Mortality in patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and pooled analysis of 52 studies. *Eur. J. Cancer*. 2020. 139. 43–50. doi: 10.1016/j.ejca.2020.08.011.

5. Banfill K., Price G., Wicks K. et al. Changes in management for patients with lung cancer treated with radical radiotherapy during the first wave of the COVID-19 pandemic in the UK (COVID-RT Lung). *European Lung Cancer Virtual Congress 2021* (25–27 March).

6. Patt D., Gordan L., Diaz M., Okon T., Grady L., Harmison M., Markward N., Sullivan M., Peng J., Zhou A. Impact of COVID-19 on Cancer Care: How the Pandemic Is Delaying Cancer Diagnosis and Treatment for American Seniors. *JCO Clin. Cancer Inform.* 2020 Nov. 4. 1059–1071. doi: 10.1200/CCI.20.00134. PMID: 33253013. PMCID: PMC7713534.

7. Jee J., Foote M.B., Lumish M. et al. Chemotherapy and COVID-19 Outcomes in Patients with Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2020 Oct 20. 38(30). 3538–3546. doi: 10.1200/JCO.20.01307. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32795225. PMCID: PMC7571792.

8. Lasagna A., Zuccaro V., Ferraris E., Rizzo G., Tancredi R.J., Pedrazzoli P. How to Use Prophylactic G-CSF in the Time of COVID-19. *JCO Oncology Practice.* 2020. 16. 11. 771–772.

9. Tralongo A.C., Danova M. Granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) and Covid-19: a double-edged sword? *Infez. Med.* 2020 Sep 1. 28(3). 459–460. PMID: 32920586.

10. Cooksley T., Font C., Scotte F., Escalante C., Johnson L., Anderson R., Rapoport B. Emerging challenges in the evaluation of fever in cancer patients at risk of febrile neutropenia in the era of COVID-19: a MASCC position paper. *Support Care Cancer.* 2021 Feb. 29(2). 1129–1138. doi: 10.1007/s00520-020-05906-y. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33230644. PMCID: PMC7682766.

11. https://www.nccn.org/covid-19/pdf/HGF_COVID-19.pdf

4-15-ЗАР-ОНК-05-21

Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я

Отримано/Received 22.03.2021

Рецензовано/Revised 01.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 08.04.2021 ■

O.V. Ponomariova¹, P.V. Petelskyi¹, A.S. Kasianenko¹, T.A. Horbatiuk¹, M.M. Nosko¹, N.V. Banakhevyich¹, A.N. Kliusov¹, A.V. Kondratenko¹, A.V. Kapinos²

¹Municipal Non-Profit Enterprise "Kyiv City Clinical Oncology Center", Kyiv, Ukraine

²Municipal Non-Profit Enterprise "Kyiv Regional Hospital 2" Kyiv, Ukraine

Neutropenia and management of cancer patients during the COVID-19 pandemic

Abstract. The COVID-19 pandemic has significantly affected the management of patients with cancer. Due to the quarantine restrictions imposed to some extent around the world, it was necessary to modify treatment regimens by reducing the number of sessions of chemotherapy and radiation therapy, as well as by postponing surgery. The volume of cancer screening has also been reduced. All this, from our point of view, in the long run may not have a very positive effect on the course of treatment and prognosis of cancer. Therefore, doctors today are constantly faced with the task of maintaining the effectiveness of treatment of malignant neoplasms, on the one hand, and reducing the risk of coronavirus — on the other, because, according to many sources, cancer patients are at risk of adverse COVID-19 course. This is espe-

cially true for patients with chemotherapy-induced neutropenia. In this article we wanted to demonstrate the latest approaches to the management of cancer patients in this difficult period. We also considered the options for wider use of granulocyte colony-stimulating factors to prevent neutropenia in the COVID-19 era. It is still controversy about this in the medical scientific community. Unfortunately, the data available today are not enough to make unambiguous statements about a particular patient management, but by analyzing the large number of publications made during the pandemic year, as well as updated National Comprehensive Cancer Network guidelines, we were able to answer most of the questions that interest us.

Keywords: COVID-19; cancer screening; neutropenia