

## Уход за онкологическими пациентами во время пандемии COVID-19

<https://www.nature.com/articles/s41591-020-0874-8.pdf>

Нынешняя пандемия COVID-19 ставит перед онкологами задачу полной реорганизации онкологической помощи для того, чтобы максимально сократить посещаемость больниц и уменьшить число госпитализаций, а также снизить случаи иммунных осложнений, вызванных терапией, без ущерба для результатов лечения онкологии. Поскольку COVID-19 является новым заболеванием, часто наблюдается отсутствие рекомендаций, основанных на научных данных, и ключевые решения неизбежно приходится принимать на основе экспертных заключений. В этой статье мы приводим данные о том, как семь комплексных онкологических центров, объединившиеся в единую систему Cancer Core Europe, организовали свои системы здравоохранения в беспрецедентных масштабах, чтобы сформировать «ответ на пандемию». Мы выявляем и обсуждаем многие общие черты, но также и важные местные различия, а также определяем важнейшие приоритеты исследований, чтобы обеспечить научно обоснованную реорганизацию онкологической помощи во время пандемии COVID-19. Кроме того, мы обсуждаем, как нынешняя ситуация открывает уникальные возможности для оценки последствий постепенной отмены противоопухолевой терапии, что может ускорить разработку более совершенных и менее токсичных методов лечения. Делясь нашим совместным опытом, мы предлагаем стратегию для дальнейшей работы и стремимся подвигнуть мировое исследовательское сообщество к получению научных данных, которые критически необходимы для обеспечения наилучшего ухода за пациентами.

Нынешняя пандемия испытывает здравоохранение на прочность. Учитывая огромное количество инфицированных пациентов во всем мире и быстро растущее число вновь диагностированных пациентов, COVID-19 представляет собой беспрецедентную проблему для систем здравоохранения<sup>1</sup>. Однако важно также понимать, что смертность от других заболеваний, таких как рак, остается столь же высокой. Из-за кризиса COVID-19 медицинские работники сталкиваются с необходимостью полной реорганизации систем здравоохранения беспрецедентными темпами, не только для того, чтобы эффективно справиться с пандемией COVID-19, но и для того, чтобы сделать это, продолжая лечение других пациентов.

С 2014 года учреждения the Netherlands Cancer Institute, Karolinska Institute, Institute Gustave Roussy, Cambridge Cancer Center, Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, German Cancer Research Center и Vall d'Hebron Institute of Oncology тесно сотрудничают на юридической основе в рамках организации под названием Cancer Core Europe (CCE), чтобы вести максимально согласованную работу по исследованию рака<sup>2-4</sup>.

В нашей статье мы рассматриваем взрослых пациентов с онкологией, так как тяжелое течение COVID-19 у детей встречается нечасто, что говорит о том, что лечение рака у детей нуждается в особом подходе. Учитывая недостаток научной информации на данном этапе пандемии COVID-19, большинство принятых мер были сформированы на обоснованных предположениях и экспертных заключениях с учетом информации о других инфекционных заболеваниях. Поскольку онкологи привыкли принимать взвешенные решения, основанные на данных крупных клинических испытаний и продолжительных обсуждений, реальность, в которой нужно почти сразу решить, что является наиболее

важным, а что отходит на второй план, может показаться медицинской практикой из параллельной вселенной.

В данной статье обсуждается то, как семь комплексных онкологических центров Cancer Core Europe (CCE) предприняли шаги по сохранению высоких стандартов ухода за онкологическими больными, принимая меры для борьбы с нехваткой средств индивидуальной защиты, мест для размещения пациентов, недостатком персонала и многими другими сложностями. Однако крайне важно отметить, что в конкретных стратегиях каждого из учреждений наблюдаются различия, которые частично являются результатом того, что здравоохранение в этих странах организовано по-разному, а также потому, что развитие пандемии COVID-19 происходит по различным сценариям. Сейчас и в будущем ход пандемии COVID-19 будет зависеть от того, как и в какой степени необходимо реорганизовать онкологическую помощь.

#### Реструктуризация онкологической помощи во время пандемии

Существует множество аспектов, которые руководство учреждений должно учитывать, чтобы иметь возможность обеспечить преемственность в лечении рака во время пандемии: процесс оказания медицинской помощи, квалифицированный персонал, потенциал медицинских учреждений, исследовательская деятельность и региональное и/или национальное сотрудничество для совместного разделения сложностей ухода за онкологическими больными.

Оказание медицинской помощи. В учреждениях, специализирующихся на оказании онкологической помощи (German Cancer Research Center, Institute Gustave Roussy, Istituto Nazionale dei Tumori di Milano и Netherlands Cancer Institute) основная политика заключается в том, чтобы попытаться не допустить распространения COVID-19 внутри учреждения и гарантировать доступность достаточного лечебного и реанимационного потенциала для проведения экстренных онкологических операций или контроля побочных эффектов системной противоопухолевой терапии. Это позволило бы местным больницам общего профиля переводить онкологических больных в центры CCE для лечения и сосредоточить свои усилия на лечении пациентов с COVID-19, помимо тех, у кого имеются другие заболевания, требующие оказания срочной помощи. Таким образом, центры CCE напрямую зависят от сотрудничества с местными больницами общего профиля и отсутствия пациентов, инфицированных COVID-19, внутри учреждения. Другим центрам CCE, расположенным в больницах общего профиля (Cambridge Cancer Center, Vall d'Hebron Institute of Oncology и Karolinska Institute), приходится контактировать с другими категориями пациентов, не болеющих раком, у которых в том числе имеется подозрение на инфицирование или подтверждено заражение COVID-19. Поэтому ограничить присутствие пациентов с COVID-19 в таких центрах невозможно и не является целью.

Учитывая высокую скорость передачи SARS-Cov-2 (возбудителя коронавируса COVID-19), все медицинские работники несут ответственность за то, чтобы пациенты не подвергались риску заражения COVID-19. Если прием пациента требует его физического присутствия в больнице для плановых консультаций или операций и этот визит можно отложить, то желательно прибегать к этому как можно чаще. Кроме того, центры часто не позволяют посетителям сопровождать своих близких, когда они поступают в больницу или приходят для проведения инфузионной или лучевой терапии, поскольку посетители, сами не зная об этом, могут быть инфицированы COVID-19. Пациентам с симптомами COVID-19 (но не требующими немедленной диагностики), рекомендуется не приходить

на прием и следовать национальным рекомендациям по изоляции и/или карантину. По состоянию на 2 апреля 2020 года общее число больных раком, посетивших большинство центров ССЕ, составило 70-80% от обычного числа пациентов.

Адаптация стандартных схем лечения. Во всех центрах стандартные схемы лечения были адаптированы к нынешней ситуации по двум основным причинам: (1) для минимизации посещений больниц и числа госпитализаций и (2) для предотвращения осложнений COVID-19, вызванных противоопухолевой терапией.

Чтобы свести к минимуму посещение больниц и число госпитализаций, многие центры приняли аналогичные меры и выпустили руководство по переводу пациентов с инфузионного лечения на схемы лечения препаратами для перорального приема или для подкожного введения, если это возможно (например, гормональные, средства направленного действия), по переводу с цитотоксической химиотерапии на менее токсичные (монотерапия) методы лечения, чтобы ограничить риск осложнений, требующих госпитализации, или по приостановке терапии после установления ровного течения заболевания (или при улучшении состояния). Сложившаяся ситуация также привела к отмене плановых операций, в том числе онкологических, или замене операций лучевой терапией.

Чтобы предотвратить вызванные противоопухолевым лечением осложнения COVID-19, большинство центров действуют в рамках парадигмы, согласно которой в случае противоопухолевой терапии положительный эффект от подавления опухоли должен быть сопоставлен с потенциальным риском осложнений и смерти от COVID-19. Например, чтобы предотвратить или сократить нейтропению и лимфопению, все центры предложили постепенно сокращать проведение цитотоксической химиотерапии или таргетной терапии. Бактериальные инфекции и реактивация вирусных инфекций являются известными осложнениями при нейтропении и лимфопении, но не до конца ясно, в какой степени это влияет на тяжесть впервые возникших вирусных инфекций.

Недавнее исследование сообщило об увеличении случаев заражения COVID-19 и частоты осложнений среди онкологических пациентов 8, но результаты были оспорены в ходе других исследований 9, 10. Отдельные данные показали относительно высокую смертность 8 из 28 (29%) госпитализированных пациентов с COVID-19, у которых ранее был диагностирован рак 11. Однако число исследуемых пациентов было очень небольшим, особенно тех, кто проходил интенсивную противоопухолевую терапию в течение предыдущих 14 дней (только химиотерапию проходили 2 пациента, таргетную терапию - 2 пациента; иммунотерапию и химиотерапию - 1 пациент, лучевую терапию - 1 пациент).

Некоторые центры ССЕ выпустили руководство по отклонению от установленных протоколов лечения методом блокады иммунных контрольных точек по соображениям безопасности. Для некоторых центров это основано на наблюдении, что у пациентов, инфицированных COVID-19, по-видимому, происходит воспалительная реакция, вызванная миелоидными клетками и лимфопенией, в то время как блокада PD-1 может спровоцировать лимфоидные реакции иммунной системы. Кроме того, вирусные инфекции могут привести к увеличению экспрессии лигандов PD-1 и PD-L1 на цитотоксических Т-клетках и других пораженных тканях, что в случае блокады PD-1 или PD-L1 может привести к серьезному повреждению здоровой ткани со стороны иммунной системы во время пандемии COVID-19. Большинство центров согласны с тем, что в отличие от схемы лечения, используемой при меланоме, блокада иммунных контрольных

точек для пациентов с раком легких должна быть продолжена (вопрос о приостановке терапии должен обсуждаться в каждом конкретном случае, с учетом длительного периода полураспада блокад иммунных контрольных точек).

Еще одним предметом обсуждения является вопрос о том, следует ли рекомендовать профилактическое лечение цитокином Г-КСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) пациентам с риском развития нейтропении. Большинство центров рекомендуют использовать его в качестве первичной профилактики для терапии, вызывающей нейтропению, особенно во время пандемии COVID-19, чтобы повысить иммунитет. Однако другие опасаются, что Г-КСФ стимулирует гранулоцитарный ответ и может уменьшить лимфоцитарный ответ, тогда как последний может быть главным образом необходим для борьбы организма с COVID-19. Кроме того, сообщалось, что уровень Г-КСФ был выше у пациентов с тяжелой формой COVID-19, которым требовалось наблюдение в отделении интенсивной терапии 12. Невозможно описать в данной статье полный спектр принимаемых мер, касающихся лечения раковых опухолей в центрах CCE, но мы используем методику лечения рака молочной железы в качестве наглядного примера.

Таблица 1. Общие согласованные меры, принятые центрами CCE, во время пандемии COVID-19

Категория	Мера
Общие меры внутри учреждения	<p>Сформируйте рабочую группу, которая будет координировать действия между отделениями в соответствии с принятыми мерами.</p> <p>Попросите пациентов не приходить на прием раньше своего времени. Предложите пациентам писать им сообщение, когда Вы будете готовы принять их. Пациентам рекомендуется ждать в машине или вне здания.</p> <p>Сообщите пациентам о том, что им не следует приходить в больницу при наличии симптомов, схожих с COVID-19, за исключением случаев, когда им требуется экстренная помощь.</p> <p>За день до приема позвоните пациентам и уточните об отсутствии симптомов, схожих с COVID-19.</p> <p>При входе в учреждение проводите диагностику пациентов на наличие симптомов COVID-19 или повышенной температуры.</p> <p>Как можно быстрее разместите пациентов, инфицированных COVID-19, в специализированном отделении. Желательно транспортировать пациента в ближайшую больницу, с которой Вы сотрудничаете, если есть такая возможность.</p> <p>Максимально сократите число профилактических обследований.</p> <p>Ограничьте участие пациентов в клинических исследованиях, для которых необходимо посещать больницу. Составьте «список исключений» таких исследований с учетом вида онкологии, в которых возможно дальнейшее участие пациентов.</p> <p>Обсудите на междисциплинарном консилиуме каждый случай для определения наиболее подходящей альтернативной схемы лечения, при которой необходимо минимальное число визитов в больницу, которая наиболее целесообразна или продолжается минимум времени.</p>

	<p>Коррекция лечения (в отличие от стандартных схем лечения) должна обсуждаться в рамках междисциплинарного консилиума.</p> <p>Желательно дистанционное проведение междисциплинарного консилиума, если это возможно. Если такой возможности нет, пригласите по одному представителю каждого из направлений, чтобы уменьшить число участников.</p> <p>Предупредите пациентов о большем риске осложнений в случае инфицирования COVID-19 при проведении противоопухолевой терапии.</p> <p>Обеспечьте проведение телефонных или видеоконсультаций сотрудникам, которые вынуждены находиться на самоизоляции.</p> <p>В случае, если Вы откладываете проведение консультаций и встреч с пациентами, учитывайте степень загруженности в дальнейшем.</p> <p>Избегайте назначения кортикостероидов и противорвотных препаратов (если это возможно) и ограничьте их прием пациентам, проходящим лечение методом блокады иммунных контрольных точек, чтобы снизить риск заражения COVID-19.</p> <p>Обсудите необходимость реанимационных мероприятий для каждого пациента, чтобы иметь представление о возможной необходимости помещения пациента в отделение интенсивной терапии.</p>
Амбулаторный прием	<p>Критически оценивайте второе мнение.</p> <p>Проводите все повторные консультации по телефону (кроме тех случаев, когда необходим физический осмотр).</p> <p>По возможности сократите или отмените проведение лучевой терапии.</p> <p>Предпочтительно лечение препаратами для перорального приема или для подкожного введения в качестве замены инфузионной терапии для сокращения времени пребывания пациента в больнице.</p> <p>Проводите забор крови для анализов за пределами больницы (например, в поликлиническом отделении или на дому), если это возможно.</p> <p>Желательно организовать на дом доставку препаратов для перорального приема, поскольку тогда пациентам не придется идти в аптеку.</p>
Дневной стационар	<p>Рассмотрите возможность отмены дополнительного лечения (например, инфузионная терапия бифосфонатами, за исключением возникновения гиперкальциемии).</p> <p>Организируйте проведение инфузионной терапии на дому, если имеется возможность.</p> <p>Если возможно проведение инфузионной терапии на дому, рассмотрите вопрос о временной приостановке или сокращении внутривенного введения препаратов для видов рака, при которых реже наблюдается появление метастаз (с учетом особенностей каждого пациента).</p>
Лучевая терапия	<p>Рассмотреть проведение лучевой терапии в режиме гиперфракционирования для пациентов с ограниченным дополнительным преимуществом при обычной терапии.</p>

	Создание возможности применения лучевой терапии в качестве замещения хирургических вмешательств.
Хирургия	Рассмотреть вопрос о временной отмене хирургических вмешательств с высоким риском осложнений и высокой смертностью на время пандемии. Рассмотреть варианты других схем лечения со схожей эффективностью (например, лучевая терапия при раке простаты, химиолучевая терапия при других видах онкологии, лучевая терапия при метастазах в головном мозге).
Другое	Рассмотреть проведение инвазивных процедур (например, повторная эндоскопия) в частных клиниках.

### **Информация для пациентов и психосоциальная помощь**

Онкологические пациенты в целом понимают серьезность пандемии и ее влияние на системы здравоохранения в целом и их здоровье в частности, так они часто готовы соблюдать все предложенные профилактические меры.

Тревожность онкологических больных в настоящее время высока, при этом спрос на консультации и помощь в области психического здоровья стремительно растет. Наиболее частым вопросом обращений является риск заражения пациентов или серьезность осложнений COVID-19 из-за иммуносупрессии. К тому же, пациенты обеспокоены тем, что потенциальные проблемы со здоровьем могут помешать оптимальному лечению их заболевания. Своевременное решение проблем пациентов это еще один вызов для центров ССЕ, что требует пристального внимания для обеспечения дальнейшего качественного ухода за онкобольными. Национальная онкологическая информационная служба, учрежденная немецким центром исследования рака, например, сообщила о существенном увеличении запросов пациентов, связанных с их лечением во время пандемии. Для решения этих целей в короткий срок было увеличено количество персонала, повышена производительность IT-систем, создан защищенный онлайн-чат в дополнение к телефону и электронной почте на базе инфосистемы Infonet Cancer Немецкого центра помощи онкобольным. На сайте Немецкого центра исследования рака регулярно обновлялась секция ответов на вопросы посвященных COVID-19, добавлялись новые пресс-релизы и осуществлялось общение с населением в социальных сетях. Другие центры оказывали аналогичную поддержку пациентам.

### **Поддержка квалифицированных кадров.**

Для продолжения лечения онкологических пациентов необходимо наличие достаточного количества квалифицированного персонала.

Это включает в себя всю цепочку медицинских работников, от операционной до палаты, от стационара до отделения интенсивной терапии. Все центры ССЕ признают тот факт, что отсутствие быстрой системы диагностики на COVID-19 у лиц, осуществляющих уход, является проблемой. Это часто приводит к (необоснованной) самоизоляции профессионалов из-за характерных для COVID-19 симптомов, и еще больше сокращает количество персонала в пиковые периоды. Для системы здравоохранения отсутствие работника в течение 2-3 дней (время, необходимое в настоящий момент для получения результатов тестирования и самоизоляции) и 6-часовой перерыв (время на проведение тестирования на COVID-19, если нет более быстрого теста) – это огромные временные потери. Лица, осуществляющие уход имеют гораздо больше шансов заразиться,

следовательно, при подозрении на инфицирование значительная часть персонала будет неспособна работать, поэтому чрезвычайно быстрое тестирование медицинских работников является важной частью кризисного управления. Тем не менее, приверженность таким диагностическим инструментам может потенциально привести к появлению бессимптомных лиц, осуществляющих уход. «Ложноотрицательные» сотрудники, возвратившиеся к работе способны передать SARS-CoV-2 пациентам и другим лицам, осуществляющим уход, но следует отметить, что в настоящий момент необходимого количества доказательств для поддержания этой гипотезы нет.<sup>13</sup> Центры ССЕ выступают в поддержку и рекомендуют широко применять серологическое (иммуноглобулиновое) тестирование, направленное на выявление заболевания в прошлом (и наличие предполагаемого иммунитета), с возвратом к работе ранее инфицированных лиц, через определенное количество дней после исчезновения симптомов (при наличии), как более надежный подход к защите пациентов и персонала.

### **Потенциал онкологических учреждений**

Для многих больниц пандемия COVID-19 является серьезной проверкой на прочность потенциала различных отделений, как профильных лечебных, так и связанных с ними, в том числе отделения лучевой терапии, терапевтической онкологии, рентгенодиагностического и хирургического отделений. Потенциал отделения интенсивной терапии, включая оборудование для проведения ИВЛ, вызывает наибольшее беспокойство в связи с пандемией COVID-19. Часть пациентов, перенесших серьезную хирургическую операцию или прошедших системное лечение рака, нуждаются в проведении интенсивной терапии. Наличие в отделении интенсивной терапии пациентов, инфицированных COVID-19, создает уровень риска, превышающий средние показатели, что снижает возможности получения интенсивной терапии для пациентов, у которых не наблюдается инфицирование COVID-19, и, следовательно, препятствует проведению плановых или экстренных операций. Для онкологических больных необходимо обсуждение альтернативных методов лечения, таких как лучевая и/или системная терапия.

Все руководящие принципы различных центров ССЕ единогласно поддерживают рекомендацию о том, что предпочтение следует отдавать неоадьювантной терапии и лечебным операциям, когда возможности операционной и/или отделения интенсивной терапии ограничены. В качестве альтернативы может быть начата или продлена неоадьювантная системная терапия с целью отложить проведение резекции хирургическим путем, или могут быть рассмотрены нехирургические вмешательства (например, окончательная химиолучевая терапия вместо резекции при некоторых видах рака пищевода или неоадьювантная лучевая терапия для лечения рака молочной железы, чтобы отсрочить хирургическое вмешательство или избежать операции). Кроме того, некоторые центры соглашаются с тем, что часть плановых операций может быть отложена без риска для пациента, когда это оправдано научными доказательствами. Например, 11-недельная отсрочка операции для пациентов с раком прямой кишки после уменьшения опухоли 14 считается приемлемой. Однако, если объем опухоли все еще представляет риск, следует рассмотреть вопрос о более раннем проведении плановой хирургической резекции до того, как, согласно прогнозам, начнут заполняться места в отделении интенсивной терапии, хотя подобные ситуации нелегко прогнозировать.

С увеличением тяжести пандемии системы здравоохранения становятся перегружены, поэтому в таких случаях важна расстановка приоритетов. В целях планирования и

подготовки центрами CSE были установлены правила принятия решений, систематизации и приоритетности терапии и операбельности онкологических пациентов.

Хотя детали таких решений индивидуальны для каждого центра, они сопоставимы между собой и нацелены на положительный результат лечения. Самое широко используемое руководство было разработано Национальной службой здравоохранения Англии (NHS) (табл.2-4).

**Таблица 2** | Схема NHS по определению приоритетности пациентов для проведения системной противоопухолевой терапии в зависимости от ожидаемого результата

Уровень приоритетности 1	Лечебная терапия с высокой (> 50%) эффективностью. Адьювантная (или нео) терапия, увеличивающая шансы на выздоровление не менее чем на 50% при хирургическом вмешательстве или лучевой терапии или лечении при рецидиве.
Уровень приоритетности 2	Лечебная терапия со средней эффективностью (20–50%) Адьювантная (или нео) терапия, увеличивающая шансы на выздоровление на 20–50% при хирургическом вмешательстве или лучевой терапии или лечении при рецидиве.
Уровень приоритетности 3	Лечебная терапия с низкой эффективностью(10–20%) Адьювантная (или нео) терапия, увеличивающая шансы на выздоровление на 10–20% при хирургическом вмешательстве или лучевой терапии или лечении при рецидиве.
	Нелечебная терапия с высокой (> 50%) вероятностью продления жизни сроком > 1 года
Уровень приоритетности 4	Лечебная терапия с очень низкой эффективностью(0–10%) Адьювантная (или нео) терапия, увеличивающая шансы на выздоровление на 10% и менее при хирургическом вмешательстве или лучевой терапии или лечении при рецидиве.
	Немедикаментозная терапия со средней (15- 50%) вероятностью продления жизни сроком > 1 года
Уровень приоритетности 5	Немедикаментозная терапия с высокой (>50%) вероятностью паллиативного лечения/временного контроля опухоли, но <1 года продления жизни.
Уровень приоритетности 6	Немедикаментозная терапия со средней (15-50%) вероятностью паллиативного лечения или временного контроля опухоли и < 1 года продления жизни.

**Таблица 3** | Схема NHS по определению приоритетности пациентов для проведения операции в зависимости от ожидаемого результата

Уровень приоритетности 1a	Критический: операция необходима в течение 24 часов для спасения жизни (например, перфорация опухоли)
Уровень приоритетности 1b	Срочный: операция необходима в течение 72 часов (например, обструкция стента), в следующих случаях:
	Срочная / неотложная хирургия при угрожающих жизни



	состояниях такие как обструкция, кровотечение и местная и / или локализованная инфекция или постоянное травмирование/ клинический вред от прогрессирования таких состояний, как компрессия спинного мозга
Уровень приоритетности 2	Плановая операция с ожидаемым выздоровлением: в течение 4 недель для спасения жизни / при прогрессирующем заболевании срочность операбельности основывается на: - срочности симптомов - осложнениях, таких как компрессионные симптомы - биологическому приоритету (ожидаемая скорость роста) отдельных видов рака
	Местные осложнения могут временно контролироваться, например, при помощи стентов, если операция отложена и / или интервенционной радиологии
Уровень приоритетности 3	Плановая операция может быть отложена на 10–12 недель при отсутствии негативного прогноза

### Научно-исследовательская деятельность

Центры ССЕ представляют собой большие исследовательские центры, в которых работают тысячи ученых, проводящих доклинические испытания. Одной из первых принятых мер было сведение доклинической исследовательской деятельности к минимуму в соответствии с руководящими принципами социального дистанцирования и местной политикой самоизоляции. Приоритетные задачи заключаются в том, чтобы сосредоточиться на поддержании инфраструктуры основных объектов (например, мышинных лабораторий) и избежать срыва длительных экспериментов. Начинать новые эксперименты обычно не рекомендуется. Что касается клинических исследований, то стратегии в их отношении варьировались в зависимости от центра. Многие центры приостановили начало новых клинических испытаний, а также проведение исследований и включение пациентов в клинические испытания, которые требуют больше ресурсов, чем обычные стандарты оказания медицинской помощи, такие как дополнительные вмешательства, визуализация, контакт с участниками или приемы. Большинство ученых сейчас работают из дома, а виртуальные встречи используются для обмена идеями и планирования. Клиницисты и научные сотрудники часто возвращаются к клинической работе, чтобы поддержать свою систему здравоохранения, что является главным бонусом для центров, борющихся с нехваткой медицинского персонала. Нынешний кризис будет иметь серьезные последствия для прогресса исследований в области рака. Однако в настоящее время приоритетное внимание должно уделяться мерам общественного здравоохранения, направленным на борьбу с пандемией COVID-19, и нанесенный научным учреждениям ущерб будет со временем возмещен, если будут приняты меры предосторожности и выделены ресурсы.

### Организационная стратегия подготовки к динамичному увеличению и сокращению масштабов деятельности

Во время пандемии онкологическим центрам, возможно, потребуется быстро и динамично адаптировать свои стратегии по сокращению масштабов деятельности. С этой целью многие центры наметили поэтапные сценарии. Например, Нидерландский

Институт Рака определил четыре фазы нарастания тяжести ситуации (табл. 5). Для каждого этапа отделения определили стратегии сокращения масштабов деятельности, основанные на вышеупомянутых схемах расстановки приоритетов. В целом центры создали общепользовательские кризисные группы для централизованной координации своих ответных мер с целью предотвращения конфликтных стратегий среди отделений. Некоторые страны также создали национальные рекомендации. В Германии планирование координировалось между 18 больницами и федеральным министерством здравоохранения, чтобы предотвратить нехватку онкологических услуг. Мы отмечаем, что оптимальные стратегии сокращения масштабов зависят от возможностей и предпочтений конкретных стран и центров. Поэтому трудно предложить единое решение, которое будет наиболее эффективным для всех.

### **Подготовка к будущему**

В настоящее время и в будущем стратегические решения конкретных стран в отношении контроля COVID-19 определяют (и будут определять), как и в какой степени онкологическим сообществам необходимо реорганизовать свои системы. По состоянию на 2 апреля 2020 года страны использовали два принципиально различных подхода к контролю COVID-19: подавление (например, Китай, Южная Корея и недавно Германия) и смягчение (например, Нидерланды, Великобритания, Испания, Швеция и Швейцария)<sup>16</sup>. Выбор стратегии имеет решающее значение для онкологических центров, поскольку он определяет, насколько глубоко система оказания онкологической помощи должна и будет реорганизована во время пандемии. Хотя обе стратегии используют обширные меры по снижению передачи инфекции для борьбы с COVID-19, фундаментальное различие заключается в том, что стратегии подавления направлены на достижение почти полного подавления (и установление иммунитета популяции, как только вакцина становится доступной), в то время как стратегии смягчения направлены на поддержание заболеваемости COVID-19 на уровне, приемлемом для предотвращения перегрузки систем здравоохранения и выработки иммунитета у популяции с помощью вакцины или без нее. С онкологической точки зрения предпочтительнее была бы стратегия подавления, поскольку успешное подавление может привести к тому, что специфические протоколы COVID-19 для лечения рака устареют. Однако до сих пор многие страны по-прежнему отдают предпочтение смягчению последствий, а не подавлению, и с учетом нынешних данных невозможно определить, как долго такое смягчение потребуется для выработки достаточного иммунитета у населения. В частности, поскольку число бессимптомных людей с COVID-19 все еще остается главным неизвестным фактором, истинная частота заболеваемости COVID-19 все еще неизвестна, и остается неясным, как быстро развивается иммунитет населения к SARS-CoV-2. Тем не менее, преодоление нынешнего кризиса вполне может стать длительным процессом, и онкологи срочно нуждаются в моделях и данных, с помощью которых можно было бы проводить систематические, основанные на фактических данных оценки соотношения риска и пользы противоопухолевой терапии во время пандемии COVID-19. Для достижения этой цели необходимо знать две переменные: (1) дополнительное преимущество лечения рака в нормальных условиях (в идеале как абсолютное снижение риска) и (2) дополнительный риск лечения для связанной с COVID-19 заболеваемости и смертности (в идеале как абсолютное увеличение риска). Хотя первая переменная известна для многих противоопухолевых методов лечения, есть также много случаев, когда влияние модификаций курса лечения на борьбу с раком менее ясно, и крайне важно, чтобы центры

собирали как можно больше «действительной» информации для оценки этого влияния. Однако вторая переменная представляет собой наиболее острый пробел в данных.

### **Количественная оценка рисков, связанных с COVID-19, для пациентов с онкологическими заболеваниями**

Оценка повышенного риска, связанного с противоопухолевой терапией во время пандемии COVID-19, опять же зависит от двух переменных: (1) риск заболевания пациента COVID-19 в ходе противоопухолевой терапии и (2) дополнительный риск серьезных осложнений или смерти пациента в случае инфицирования. В настоящее время неопределенность истинной частоты заболеваемости COVID-19 (симптоматические случаи плюс бессимптомные случаи) не позволяет точно рассчитать риск развития COVID-19 у пациента в течение заданного периода времени (например, продолжительности лечения). Поэтому определение частоты заболеваемости COVID-19 с помощью крупномасштабного серологического тестирования является приоритетной задачей. Как только эти данные станут доступны, эпидемиологические модели для конкретных стран или регионов могут быть использованы для расчета ожидаемой кумулятивной заболеваемости COVID-19 у больных раком в зависимости от времени. Такие модели должны учитывать не только местные масштабы пандемии и смягчающие факторы, такие как продолжающиеся меры профилактики, но и характеристики популяции больных раком, такие как возраст, слабость, мобильность, сопутствующие заболевания и, возможно, конкретные меры социальной дистанционности. Мы полагаем, что кумулятивная заболеваемость больных раком может быть независима от потенциальной иммуносупрессии противоопухолевыми препаратами, учитывая, что здоровые также не имеют эффективного иммунитета к SARS-CoV-2. Другими словами, маловероятно, что противоопухолевая терапия увеличивает частоту COVID-19 в популяции больных раком, хотя для подтверждения этого необходимы дополнительные данные. Однако противоопухолевое лечение может увеличить тяжесть течения COVID-19. В частности, предполагается, что химиотерапевтические препараты, индуцирующие нейтропению и лимфопению, таргетная терапия, которая прямо или косвенно влияет на врожденную и адаптивную иммунную систему (например, ингибиторы тирозинкиназы и ингибиторы пути PIK-mTOR), а также ингибиторы контрольных точек иммунного ответа ухудшают течение COVID-19.

### **Приоритеты при проведении исследований**

Для получения дополнительных данных для разработки стратегии по смягчению воздействия COVID-19 на уход за онкологическими пациентами, мы определили четыре приоритетных направления для исследований, которые позволят на основе фактических данных скорректировать схемы противоопухолевой терапии во время пандемии COVID-19.

1. Соберите реальные данные о влиянии модификации и снижения интенсивности терапии на исходы лечения.
2. Определите частоту симптоматической и бессимптомной заболеваемости COVID-19 с помощью крупномасштабного серологического тестирования в популяции и у больных раком, получавших химиотерапию, таргетную терапию или ингибиторы контрольных точек иммунного ответа.

3. Разработайте эпидемиологическую модель, с помощью которой можно оценить кумулятивную заболеваемость COVID-19 у больного раком в течение определенного периода времени.
4. Определите заболеваемость и смертность COVID-19 у больных раком, получающих химиотерапию, таргетную терапию, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа и/или рецептора GM-CSF. С этой целью в настоящее время осуществляется несколько проектов, таких как проект «UK Coronavirus Cancer Monitoring Project» (<https://ukcoronaviruscancermonitoring.com/>).

### Сложности в будущем

В результате кризиса COVID-19 в будущем появятся две проблемы: во-первых, пациенты с менее благоприятными исходами, которые справедливо потребуют объяснения, почему их лечили иначе, и, во-вторых, переориентация здравоохранения на борьбу с пандемией приведет к увеличению пациентов в очереди на получение противоопухолевой терапии. Для того чтобы медицинские работники могли точно информировать пациентов о том, как текущие изменения в лечении повлияли на исходы, крайне важно собрать как можно больше информации. Это может не только обеспечить ретроспективное обоснование внесения изменений в протоколы лечения, которые были сделаны во время пандемии, но и предоставить ценную информацию о последствиях снижения интенсивности терапии. Другими словами, пандемия COVID-19 может предоставить уникальную возможность для ретроспективных исследований, оценивающих состоятельность сниженных схем лечения, которые могут быть трудны для выполнения в нормальных условиях по этическим причинам. Онкологическое сообщество должно тщательно продумать, как использовать эту возможность и превратить риски, на которые сегодня идут врачи, в выгоды для пациентов в будущем. Динамичные стратегии увеличения и уменьшения масштабов деятельности с общепольничной и национальной координацией могут помочь свести к минимуму потенциальные проблемы при постоянном поддержании производительности на максимальном уровне. Однако этого, вероятно, будет недостаточно, и сообщество уже должно начать разрабатывать стратегии компенсации нынешнего снижения активности. Это будет более сложной задачей в странах, в которых системы здравоохранения в нормальных условиях уже работают почти на полную мощность.

### Выводы

Центры ССЕ стремятся сохранить непрерывность оказания онкологической помощи в условиях быстро развивающейся пандемией COVID-19. Мы предоставили практические рекомендации онкологическим центрам и другим больницам по изменению режима работы. Вкратце, общепольничная кризисная группа могла бы осуществлять надзор и координацию за тем, как каждое отделение осуществляет меры, изложенные в табл. 1, и разрабатывать инструкции с использованием данных из табл. 2-5. Кроме того, координация с другими региональными или национальными больницами может помочь в разделении бремени. К сожалению, надежные научные данные часто отсутствуют, чтобы предоставить рекомендации по корректировке стандартных схем лечения. Несмотря на то, что обсуждение экспертных заключений центров ССЕ может обеспечить первоначальную дорожную карту для продолжения работы, онкологическое сообщество должно быстро ликвидировать ключевые пробелы в знаниях о распространении, заболеваемости и смертности от COVID-19 у онкологических пациентов, чтобы обеспечить проведение научно обоснованной политики во время этой пандемии.

**Таблица 4** | Схема NHS для приоритизации пациентов для прохождения лучевой терапии по ожидаемому результату

Уровень приоритетности 1	Пациенты с опухолями 1-й категории (быстро пролиферирующими), которые в настоящее время проходят радикальную (химио)лучевую терапию с лечебной целью, если возможности для компенсации задержки терапии практически отсутствуют.
	Пациенты с опухолями 1-й категории, у которых план лечения состоит из комбинированной наружной лучевой терапии (КНЛТ) и последующей брахитерапии, и КНЛТ уже проводится.
	Пациенты с опухолями 1-й категории, которые еще не начали лечение и у которых в соответствии с состоянием лечение должно быть начато в соответствии со стадией развития рака.
Уровень приоритетности 2	Срочная паллиативная лучевая терапия у больных со злокачественной компрессией спинного мозга, сохранивших неврологическую функцию.
Уровень приоритетности 3	Радикальная лучевая терапия для опухолей 2-й категории (менее агрессивных), для которых лучевая терапия является радикальным методом лечения.
	Послеоперационная лучевая терапия, когда присутствуют остаточные явления после удаления опухолей с агрессивной биологией.
Уровень приоритетности 4	Паллиативная лучевая терапия, при которой облегчение симптомов, таких как кровохарканье, уменьшило бы нагрузку на другие медицинские службы.
Уровень приоритетности 5	Адьювантная лучевая терапия, если была проведена резекция и существует <20%-ный риск рецидива через 10 лет; например, большинство ER-позитивных случаев рака молочной железы у пациентов, получающих эндокринную терапию.
	Радикальная лучевая терапия рака предстательной железы у пациентов, получающих неoadьювантную гормональную терапию

**Таблица 5** | Фазы, используемые нидерландским институтом рака для снижения масштабов производительности во время пандемии COVID-19

Фаза	Тяжесть ситуации
Фаза 0	заболеваемость сотрудников <15%
Фаза 1	заболеваемость сотрудников 15–30%
Фаза 2	заболеваемость сотрудников 30–50%
Фаза 3	заболеваемость сотрудников >50%