

Возможный алгоритм ведения больных раком предстательной железы в условиях пандемии коронавирусной инфекции

В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, О.П. Трофимова, С.И. Ткачёв

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19), ассоциированной с высоким риском развития тяжелых осложнений, требующих проведения интенсивной терапии. Авторами представлен возможный алгоритм выбора лечебной тактики при раке предстательной железы в период пандемии COVID-19, направленный на достижение 3 основных целей: снижение риска развития жизнеугрожающих осложнений опухолевого процесса, уменьшение риска «пересечения» профилей нежелательных явлений, обусловленных лечением злокачественной опухоли и вирусной инфекцией, а также минимизацию риска заражения COVID-19 для больных раком предстательной железы. Предлагаемый алгоритм является личным взглядом авторов и не является официальной рекомендацией.

Ключевые слова: пандемия коронавирусной инфекции, COVID-19, лечение рака предстательной железы

Для цитирования: Матвеев В.Б., Волкова М.И., Трофимова О.П., Ткачёв С.И. Возможный алгоритм ведения больных раком предстательной железы в условиях пандемии коронавирусной инфекции. Онкоурология 2020;16(1):124–8.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-124-128



Potential algorithm of prostate cancer management during the pandemic of coronavirus infection (COVID-19)

V.B. Matveev, M.I. Volkova, O.P. Trofimova, S.I. Tkachev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The World Health Organization has announced the coronavirus infection pandemic (COVID-19), associated with a high risk of severe complications requiring intensive care. The following is a possible algorithm for the choice of treatment tactics for prostate cancer during the COVID-19 pandemic, aimed at achieving 3 main goals: reducing the risk of life-threatening complications of the tumor process, minimizing the risk of “crossing” the profiles of adverse events associated with prostate cancer treatment and viral infection, and diminishing the risk of COVID-19 contamination for prostate cancer patients. The proposed algorithm is a personal view of the authors and is not an official recommendation.

Key words: coronavirus infection pandemic, COVID-19, prostate cancer treatment

For citation: Matveev V.B., Volkova M.I., Trofimova O.P., Tkachev S.I. Potential algorithm of prostate cancer management during the pandemic of coronavirus infection (COVID-19). *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(1):124–8. (In Russ.).

Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19), ассоциированной с высоким риском развития тяжелых осложнений, требующих проведения интенсивной терапии. Онкологические заболевания, включая рак предстательной железы (РПЖ), связаны с иммуносупрессией. Большинство видов лечения злокачественных опухолей приводит к угнетению иммунитета. Согласно ранее опубликованным данным из Китая у онкологических больных COVID-19 вызывал тяжелые осложнения и смерть в 3,5 раза чаще, чем у пациентов, не имеющих злокачественных опухолей [1].

Сложившаяся эпидемиологическая ситуация требует взвешенного подхода к принятию решений в отношении лечения РПЖ, одного из самых распространенных онкологических заболеваний у мужчин. Ниже представлен возможный алгоритм выбора лечебной тактики при РПЖ в период пандемии COVID-19, направленный на достижение 3 основных целей: снижение риска жизнеугрожающих осложнений опухолевого процесса, уменьшение риска «пересечения» профилей нежелательных явлений, обусловленных лечением и вирусной инфекцией, а также минимизацию риска заражения COVID-19. Предлагаемый алгоритм является

личным взглядом авторов и не является официальной рекомендацией, основан на рекомендациях и информации, опубликованных профессиональными сообществами, адаптированных для планирования помощи пациентам в период распространения COVID-19 [2, 3]. Каждое лечебное учреждение должно руководствоваться федеральными и локальными приказами и распоряжениями. Каждый врач должен руководствоваться существующими стандартами, практическими рекомендациями, а также обсуждать варианты терапии и наблюдения с пациентом.

В настоящее время пациенты с РПЖ очень низкого, низкого и промежуточного риска с благоприятным прогнозом не должны проходить дальнейшие диагностические процедуры, лечение или находиться под активным наблюдением до улучшения эпидемиологической обстановки [3].

Радикальная простатэктомия (РПЭ) – стандартный подход к лечению клинически локализованного и, у отобранных пациентов, местно-распространенного РПЖ. Хирургическое вмешательство, выполняемое в условиях комбинированного наркоза, является фактором риска тяжелых осложнений вирусной инфекции, включая респираторные. По данным ретроспективного анализа института Джона Хопкинса, отсроченная РПЭ (более 3 мес после установки диагноза) у больных групп промежуточного и высокого риска не приводила к снижению 5-летней выживаемости без биохимического прогрессирования по сравнению с пациентами, которым хирургическое лечение производилось в течение первых 3 мес после выявления РПЖ [4]. Принимая во внимание факты, приведенные выше, отсроченное выполнение РПЭ является безопасным.

Немедленная лучевая терапия (ЛТ) после РПЭ в группе высокого риска прогрессирования, направленная на увеличение выживаемости, может быть отложена [3].

Внутриканевая ЛТ (брахитерапия) – метод радикального лечения локализованного РПЖ, дистанционная ЛТ в комбинации с андроген-депривационной терапией (АДТ) – локализованного и местно-распространенного РПЖ. Внутриканевая ЛТ проводится в условиях комбинированной анестезии и может быть отложена, как и РПЭ.

Неoadьювантная АДТ перед дистанционной ЛТ позволяет увеличить выживаемость без биохимического прогрессирования РПЖ и хорошо переносится больными. Время неoadьювантной АДТ может быть увеличено до 6–8 мес, что дает возможность отложить начало ЛТ [5]. При планировании ЛТ во время пандемии COVID-19 следует отдавать предпочтение протоколам с применением режима гипофракционирования, если данная методика не ухудшает результаты лечения. Также следует шире использовать стереотаксическую ЛТ, позволяющую провести лечение в мак-

симально короткие сроки. Поэтому у больных групп низкого/промежуточного риска РПЖ возможно проведение 3D конформной ЛТ (IMRT) в режиме 3 Гр 20 фракций ежедневно 5 дней в неделю либо стереотаксической ЛТ только на область предстательной железы в режиме 7,25–8 Гр 5 фракций ежедневно (со строгим соблюдением дозовых ограничений на нормальные ткани согласно протоколам NRGGU005, MSKCC). Для пациентов групп промежуточного/высокого риска РПЖ (T1c–3a, уровень простатического специфического антигена (ПСА) <20 нг/мл) возможно проведение ЛТ только на зону предстательной железы (3D ЛТ, IMRT) в дозе 6,1 Гр 7 фракций ежедневно 5 дней в неделю с соблюдением дозовых ограничений на прямую кишку V50 <22 %, на мочевого пузырь V60 <5 % (HYPO-RT-PC). При лечении больных РПЖ высокого риска или с метастатическим раком в возрасте старше 75 лет или старше 70 лет с сопутствующими заболеваниями возможно применение схемы ЛТ 6 Гр 6 фракций еженедельно (IMRT, СРТ) [6, 7].

У больных, подвергнутых радикальному хирургическому лечению или ЛТ, можно отложить проведение контрольного обследования до улучшения эпидемиологической ситуации. Альтернативой является выполнение анализов крови на ПСА с обсуждением результатов дистанционно.

Для лечения метастатического гормоночувствительного РПЖ в России разрешено применение АДТ без или в комбинации с доцетакселом или ингибиторами андрогенного сигнала (ИАС) (апалутамид, ожидается регистрация энзалутамида), для лечения метастатического кастрационно-резистентного РПЖ – АДТ в сочетании с химиотерапией (ХТ) (доцетаксел, кабацитаксел) или ИАС (в алфавитном порядке: абиратерон с преднизолоном, энзалутамид) [8]. Отсроченное назначение противоопухолевой терапии при метастатическом РПЖ ассоциировано с увеличением риска смерти, прогрессирования и развития осложнений опухолевого процесса [2]. Больным метастатическим РПЖ без симптомов COVID-19 и с отрицательным тестом полимеразной цепной реакции должна быть инициирована или продолжена лекарственная терапия. Стандартным режимом АДТ является применение агонистов или антагониста рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ); следует отдавать предпочтение пролонгированным депо-формам для введения 1 раз в 3 или 6 мес по сравнению с 1-месячными формами. Для снижения риска инфицирования COVID-19, иммуносупрессии и инфекционных осложнений при выборе комбинированного лечебного режима следует отдавать предпочтение пероральным препаратам, назначаемым амбулаторно, не вызывающим миелосупрессию – антиандрогенам 2-го поколения (апалутамид, энзалутамид) [9, 10]. Использование абиратерона с преднизолоном менее желательно,

Возможный алгоритм лекарственной терапии РПЖ во время пандемии COVID-19
Possible algorithm for PC therapy during the COVID-19 pandemic

Клиническая ситуация Clinical situation	Пациент без COVID-19 Patient without COVID-19		Пациент с COVID-19 Patient with COVID-19
	Риск инфекции (установленный контакт, факт выезда за границу России): нет Risk of infection (established contact, traveling outside the Russia): no	Риск инфекции (установленный контакт, факт выезда за границу России): есть Risk of infection (established contact, traveling outside the Russia): yes	Подтвержденный диагноз COVID-19 Confirmed COVID-19 diagnosis
Локализованный РПЖ низкого и среднего риска Localized PC, low and intermediate risk	<ul style="list-style-type: none"> • Дистанционное динамическое наблюдение до 6 мес • Distant follow-up for up to 6 months 	<ul style="list-style-type: none"> • Дистанционное динамическое наблюдение до 6 мес • Distant follow-up for up to 6 months 	<ul style="list-style-type: none"> • Дистанционное динамическое наблюдение до 6 мес • Distant follow-up for up to 6 months
Локализованный РПЖ высокого риска Localized PC, high risk	<ul style="list-style-type: none"> • Рассмотреть назначение АДТ • Consider ADT start 	<ul style="list-style-type: none"> • Дистанционное динамическое наблюдение до 14 нед • Затем рассмотреть назначение АДТ • Distant follow-up for up to 14 weeks • After that consider ADT start 	<ul style="list-style-type: none"> • Не рекомендована инициация лечения до выздоровления • Antitumor therapy is not recommended before recovery
Метастатический гормоночувствительный РПЖ Metastatic hormone-sensitive PC	<ul style="list-style-type: none"> • Предпочтительно назначение АДТ с апалутамидом • Возможно назначение только АДТ при невозможности применения комбинации • Допустимо назначение комбинации АДТ с доцетакселом • ADT with enzalutamide is a preferable option • ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible • ADT with docetaxel is permitted 	<ul style="list-style-type: none"> • Предпочтительно назначение АДТ с апалутамидом • Возможно назначение только АДТ при невозможности применения комбинации • Не рекомендовано назначение комбинации АДТ с доцетакселом • ADT with enzalutamide is a preferable option • ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible • ADT with docetaxel is not recommended 	<ul style="list-style-type: none"> • Отложить терапию до выздоровления • Предпочтительно назначение АДТ с апалутамидом • Возможно назначение только АДТ при невозможности применения комбинации • Не рекомендовано назначение комбинации АДТ с доцетакселом • Postpone therapy until recovery • ADT with apalutamide is a preferable option • ADT alone is an alternative option if administration of the combination is impossible • ADT with docetaxel is not recommended
Метастатический кастрационно-резистентный РПЖ 1-я линия Metastatic castration-resistant PC 1 st line therapy	<ul style="list-style-type: none"> • Предпочтительно назначение АДТ с энзалутамидом • Возможно назначение АДТ с абиратероном и преднизолоном при невозможности назначить первую комбинацию • При отсутствии других опций допустимо назначение АДТ с доцетакселом • ADT with enzalutamide is a preferable option • ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible • ADT with docetaxel is permitted if administration of other combinations is impossible 	<ul style="list-style-type: none"> • Предпочтительно назначение АДТ с энзалутамидом • Возможно назначение АДТ с абиратероном и преднизолоном при невозможности назначить первую комбинацию • Не рекомендовано назначение АДТ с доцетакселом • ADT with enzalutamide is a preferable option • ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible • ADT with docetaxel is not recommended 	<ul style="list-style-type: none"> • Отложить терапию до выздоровления • Предпочтительно назначение АДТ с энзалутамидом • Возможно назначение АДТ с абиратероном и преднизолоном при невозможности назначить первую комбинацию • Не рекомендовано назначение АДТ с доцетакселом • Postpone therapy until recovery • ADT with enzalutamide is a preferable option • ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible • ADT with docetaxel is not recommended

Клиническая ситуация Clinical situation	Пациент без COVID-19 Patient without COVID-19		Пациент с COVID-19 Patient with COVID-19
	Риск инфекции (установленный контакт, факт выезда за границу России): нет Risk of infection (established contact, traveling outside the Russia): no	Риск инфекции (установленный контакт, факт выезда за границу России): есть Risk of infection (established contact, traveling outside the Russia): yes	Подтвержденный диагноз COVID-19 Confirmed COVID-19 diagnosis
Метастатический кастрационно-резистентный РПЖ 2-я линия* Metastatic castration-resistant PC 2 nd line therapy*	<ul style="list-style-type: none"> Предпочтительно назначение АДТ с энзалутамидом Возможно назначение АДТ с абиратероном и преднизолоном при невозможности назначить первую комбинацию При отсутствии других опций допустимо назначение АДТ с доцетакселом или кабазитакселом ADT with enzalutamide is a preferable option ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible ADT with docetaxel or cabazitaxel is permitted if administration of other combinations is impossible 	<ul style="list-style-type: none"> Предпочтительно назначение АДТ с энзалутамидом Возможно назначение АДТ с абиратероном и преднизолоном при невозможности назначить первую комбинацию Не рекомендовано назначение АДТ с доцетакселом или кабазитакселом ADT with enzalutamide is a preferable option ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible ADT with docetaxel or cabazitaxel is not recommended 	<ul style="list-style-type: none"> Отложить терапию до выздоровления Предпочтительно назначение АДТ с энзалутамидом Возможно назначение АДТ с абиратероном и преднизолоном при невозможности назначить первую комбинацию Не рекомендовано назначение АДТ с доцетакселом или кабазитакселом Postpone therapy until recovery ADT with enzalutamide is a preferable option ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible ADT with docetaxel or cabazitaxel is not recommended

*Выбор конкретного препарата определяется предшествующей терапией.

Примечание. РПЖ – рак предстательной железы; АДТ – андроген-депривационная терапия.

*The choice of the therapeutic agent is determined according to previous therapies.

Note. PC – prostate cancer; ADT – androgen deprivation therapy.

поскольку преднизолон является иммуносупрессором. Цитотоксическая ХТ должна применяться у тщательно отобранных пациентов, у которых выигрыш от применения цитостатиков превышает риск сочетания потенциальных осложнений вирусной инфекции и гематологической токсичности: частота нейтропении III–IV степеней тяжести на фоне терапии доцетакселом и кабазитакселом при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ составляет 32 и 82 %, фебрильной нейтропении – 3 и 8 % соответственно (см. таблицу) [11, 12]. Пациентам с интенсивной болью, висцеральными метастазами и резистентностью к ИАС назначается ХТ в сочетании с профилактическим введением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [3]. Для минимизации количества визитов предпочтение следует отдавать препаратам пролонгированного действия (липэгфилграстим, эмпэгфилграстим и пэгфилграстим), которые вводятся однократно после курса ХТ.

Перед назначением ЛТ с паллиативной целью необходимо убедиться в несостоятельности ранее назначенных других вариантов лечения (например,

в случае костных метастазов с болевым синдромом – подбор дозы анальгетиков и применение бисфосфонатов). Режим облучения при лечении костных метастазов 1 фракция 8 Гр должен стать основным во время пандемии даже при компрессии спинного мозга.

Мониторинг эффективности и токсичности лекарственной терапии должен осуществляться удаленно с анализом результатов ПСА, тестостерона и других лабораторных параметров для снижения частоты визитов в клинику. В случае адекватного ПСА-ответа и отсутствия симптомов можно отложить проведение лучевой диагностики до улучшения эпидемиологической ситуации.

Больные РПЖ, инфицированные COVID-19, не должны подвергаться хирургическому лечению, ЛТ и ХТ. Возможность проведения АДТ с ИАС или без них рассматривается индивидуально. Андрогенная блокада может быть продолжена при легком течении вирусной инфекции или при осложненном течении РПЖ. При среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 следует отменить противоопухолевую терапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Liang W., Guan W., Chen R. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
- Ueda M., Martins R., Hendrie P.C. et al. Managing cancer care during the COVID-19 pandemic: agility and collaboration toward a common goal. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;1–4. DOI: 10.6004/jnccn.2020.7560.
- Care of prostate cancer patients during the COVID-19 pandemic: recommendations of the NCCN. Available at: https://www.nccn.org/covid-19/pdf/NCCN_PCa_COVID_guidelines.pdf.
- Gupta N., Bivalacqua T.J., Han M. et al. Evaluating the impact of length of time from diagnosis to surgery in patients with unfavourable intermediate-risk to very-high-risk clinically localised prostate cancer. *BJU Int* 2019;124(2):268–74. DOI: 10.1111/bju.14659.
- Denham J.W., Steigler A., Lamb D.S. et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12(5):451–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70063-8.
- Widmark A., Gunnlaugsson A., Beckman L. et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10196):385–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31131-6.
- Parker C.C., James N.D., Brawley C.D. et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;392(10162):2353–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3.
- Клинические рекомендации по лечению рака предстательной железы Ассоциации онкологов России 2019. Доступно по: <https://oncology-association.ru/new-clinical-guidelines>. [Clinical Guidelines for the treatment of prostate cancer of the Association of Oncologists of Russia 2019. Available at: <https://oncology-association.ru/new-clinical-guidelines>. (In Russ.)].
- Chi K.N., Agarwal N., Bjartell A. et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(1):13–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1903307.
- Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424–33.
- Gravis G., Fizazi K., Joly F. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.
- de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.

Вклад авторов

В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, О.П. Трофимова, С.И. Ткачёв: написание текста статьи.

Authors' contributions

V.B. Matveev, M.I. Volkova, O.P. Trofimova, S.I. Tkachev: article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

М.И. Волкова/M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

С.И. Ткачёв/S.I. Tkachev: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 10.03.2020. **Принята к публикации:** 31.03.2020.

Article submitted: 10.03.2020. **Accepted for publication:** 31.03.2020.