

Онкологическая помощь больным гепатоцеллюлярным раком в условиях пандемии COVID-19

Обзор опубликованных исследований, рекомендаций и мнений профессиональных сообществ

В.В. Петкау¹,
e-mail: vpetkau@yandex.ru

В.В. Бредер²
Е.Н. Бессонова^{1,3}

К.К. Лактионов^{2,4}
И.С. Стилиди^{2,4}

¹ Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

³ Свердловская областная клиническая больница №1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

На 27 апреля 2020 г. пандемия COVID-19 поразила более 2,5 млн человек более чем в 200 странах и стала причиной более 185 000 смертей. Системы здравоохранения по всему миру испытывают избыточную нагрузку. В условиях пандемии COVID-19 онкологические пациенты сталкиваются одновременно с двумя угрозами: риском тяжелого течения инфекции и риском прогрессирования злокачественного новообразования (ЗН). Вынужденная коррекция существующих стандартов лечения ЗН опирается на мнение экспертов, профессиональных сообществ и ежедневно накапливаемый опыт. В статье резюмируются данные о влиянии COVID-19 на функцию печени у пациентов с хронической патологией печени и гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), даются рекомендации по ведению больных с ГЦР в условиях COVID-19 на всех этапах лечения.

Более 1,5 млн человек по всему миру страдают от патологии печени, вызванной хроническими вирусными гепатитами, алкоголем, неалкогольной жировой болезнью печени. Мягкое течение COVID-19 часто сопровождается преходящим нарушением функции печени, не требующим лечения, тяжелое – повышением аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), снижением сывороточного альбумина.

В отношении лечения пациентов с ГЦР предпочтительным является телемедицина, ограничение контактов в лечебных учреждениях, амбулаторные варианты лечения, в том числе таблетированные препараты (ингибиторы тирозинкиназ), и по возможности отсрочка инвазивных процедур за счет bridge-терапии и активного наблюдения. При отборе пациентов для хирургического лечения, абляции, трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) следует отдавать предпочтение больным с минимальным риском декомпенсации, с максимальной пользой от лечения (прогностические шкалы), без выраженной сопутствующей патологии.

Для снижения риска иммуносупрессии и выраженного пост-эмболизационного синдрома следует отдавать предпочтение селективной и суперселективной эмболизации насыщаемыми частицами, или радиоэмболизации. Целесообразно временно отложить родственную трансплантацию. В качестве альтернативы инвазивным вмешательствам следует рассмотреть таргетную терапию.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), рак печени, COVID-19, коронавирус, таргетная терапия, трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ)

Для цитирования: Петкау В.В., Бредер В.В., Бессонова Е.Н., Лактионов К.К., Стилиди И.С. Онкологическая помощь больным гепатоцеллюлярным раком в условиях пандемии COVID-19. Обзор опубликованных исследований, рекомендаций и мнений профессиональных сообществ. *Медицинский совет.* 2020;(9):226–231. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-226-231.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Oncological care for the patients with hepatocellular carcinoma in COVID-19 pandemic

Review of published studies, recommendations and opinions of professional societies.

Vladislav V. Petkau¹,
e-mail: vpetkau@yandex.ru

Valeriy V. Breder²
Elena N. Bessonova^{1,3}

Konstantin K. Laktionov^{2,4}
Ivan S. Stilidi^{2,4}

¹ Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

³ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

On April 27, 2020, COVID-19 pandemic affected more than 2,5 million of people in more than 200 countries and caused 185 000 deaths. Healthcare systems have come under enormous stress. In COVID-19 pandemic oncological patients face two serious challenges: the risk of severe infectious disease course and the risk of malignant tumor progression. Forced correction of existing oncological standards of care is based on expert and professional community opinions, and daily gaining experience. The issue

resumes the data on COVID-19 influence on liver function among the patients with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. The guidance on HCC management in COVID-19 pandemic are provided.

More than 1,5 million of people suffers from the liver pathology caused by chronic virus hepatitis, alcohol consumption, nonalcoholic fatty liver disease. Mild COVID-19 is often followed by transient liver function disorder which do not need specific treatment. Severe COVID-19 leads to the increase of aspartate aminotransferase (AST) and gamma-glutamyltransferase (GGT), to the decrease of serum albumin in most cases.

Regarding the HCC treatment preference should be given to telemedicine, limitation of contacts in health-care facilities, outpatient treatment, including oral medication (tyrosine kinase inhibitors), and if possible delay of invasive procedures with the help of bridge-therapy and active monitoring. Selecting the patients for surgery, ablation or transarterial chemoembolization (TACE) patients with minimal risk of decompensation, with maximum treatment benefit (on the base of prognostic scales), with lack of comorbid should be preferred. Selective and super selective TACE with drug-eluting beads or radioembolization should be used to reduce the risk of immunosuppression and postembolic syndrome. Live organ transplantation should be considered to be postponed. Targeted therapy could be a temporarily alternative to invasive procedures.

Keywords: hepatocellular carcinoma (HCC), liver cancer, COVID-19, coronavirus, targeted therapy, transarterial chemoembolization (TACE)

For citation: Petkau V.V., Breder V.V., Bessonova E.N., Laktionov K.K., Stilidi I.S. Oncological care for the patients with hepatocellular carcinoma in COVID-19 pandemic. Review of published studies, recommendations and opinions of professional societies. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):226–231. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-226-231.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19) вызывает-ся коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2). На 27 апреля 2020 г. пандемия COVID-19 поразила более 2,5 млн человек более чем в 200 странах и стала причиной более 185 000 смертей¹. Системы здравоохранения по всему миру испытывают избыточную нагрузку в течение нескольких недель, а где-то уже и месяцев [1]. Необходимость применения экстраординарных ресурсов для борьбы с пандемией особенно влияет на оказание медицинской помощи онкологическим больным, у которых есть два жизнеугрожающих фактора риска: прогрессирование злокачественного новообразования (ЗН) и тяжелое течение COVID-19. Целью данной статьи является обобщение имеющихся на сегодня данных о влиянии SARS-CoV-2 на функцию печени у пациентов с хроническими заболеваниями печени и гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) и предложение альтернативной стратегии оказания онкологической помощи больным ГЦР с учетом факторов, обусловленных COVID-19.

COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ И ГЦР

Более 1,5 млн человек страдают от патологии печени, вызванной хроническими вирусными гепатитами, алкоголем, неалкогольной жировой болезнью печени [2, 3]. Пока нет доказательств того, что данная группа людей более подвержена заражению SARS-CoV-2. Тем не менее у них часто встречается такая сопутствующая патология, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, которые повышают риск тяжелого течения COVID-19 [4, 5].

Центры по контролю и профилактике заболеваний США сообщают, что из всех инфицированных SARS-CoV-2 больных 0,6% имели патологию печени, 22% из них были госпитализированы, а 17% получили лечение в отделениях интенсивной терапии [6]. В Китае у 2–11% больных с COVID-19 была сопутствующая патология печени [7–13]. В метаанализе, включавшем 2034 больных с COVID-19, хронические заболевания печени были у 3% [14].

Влияние COVID-19 на печень может реализовываться по одному из следующих сценариев. Во-первых, SARS-CoV-2 может быть причиной декомпенсации функции нездоровой печени. Во-вторых, иммуносупрессивный эффект SARS-CoV-2 может привести к реактивации хронических вирусных гепатитов [15, 16]. В-третьих, препараты, используемые для лечения COVID-19 и его осложнений, также обладают гепатотоксичностью.

Стала накапливаться информация о влиянии COVID-19 на пациентов, перенесших трансплантацию печени. Имеющийся опыт ведения пациентов с SARS в 2003 г. говорит о большей склонности к инфицированию и о более тяжелом течении у трансплантационных реципиентов, что может быть связано с медикаментозной иммуносупрессией [16]. Современный опыт ведения больных COVID-19, перенесших трансплантацию, не выявил каких-либо особенностей. Описаны случаи легкого и умеренно тяжелого течения инфекции и выздоровления таких пациентов [17, 18].

Согласно китайскому национальному проспективному исследованию из 1590 больных COVID-19, онкологический анамнез был у 18 (1%) [19]. Они имели более тяжелое течение и большую вероятность интенсивной терапии и летального исхода. Противоопухолевое лечение в течение 1 мес. и более также повышает риск тяжелого течения COVID-19. В ретроспективном исследовании в г. Ухань (Китай) 12 из 1524 пациентов (0,79%) имели одновременно ЗН и COVID-19 [20]. Пациенты с немелкоклеточным раком легкого старше 60 лет имели повышен-

¹ WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic 2020. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.

ный риск инфицирования и симптомного течения заболевания. В другом ретроспективном китайском исследовании противоопухолевое лечение в течение 14 дней ассоциировалось с повышенной летальностью [21]. Суммарно эти данные говорят о том, что онкологические больные склонны к более тяжелому течению COVID-19, чем общая популяция. Однако выборки очень малы и разнородны как по варианту ЗН, так и по виду проводимого лечения и не содержат данных о больных ГЦР [22, 23].

ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ

Большинство случаев COVID-19 протекает мягко и достаточно быстро разрешается. Тем не менее в 14% болезнь протекает тяжело, а у 5% пациентов развиваются жизнеугрожающие осложнения [7]. Частота повреждений печени варьирует от 15 до 54%, проявляясь в основном повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) на фоне незначительного увеличения уровня билирубина [24–27]. Мягкое течение COVID-19 часто сопровождается преходящим нарушением функции печени, которое купируется самостоятельно и не требует специального лечения [25]. У больных с тяжелым течением COVID-19 повреждение печени встречается чаще и в большинстве случаев сопровождается повышением АСТ [14]. В тяжелых случаях снижается уровень сывороточного альбумина. Однако механизм этого до конца не ясен и может быть связан с системным воспалением. Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), маркер повреждения эпителия билиарного тракта, повышается у 54% пациентов, госпитализированных с COVID-19 [25]. Дополнительное негативное влияние на печень оказывают иммуноопосредованное системное воспаление, особенно цитокиновый «шторм», гипоксия вследствие пневмонии, повреждение миокарда и лекарственная токсичность.

Патогенез повреждения печени при COVID-19 пока не ясен. SARS-CoV-2 использует ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) как входной рецептор [28]. Рецепторы к АПФ2 экспрессируются как на гепатоцитах, так и в билиарном эпителии, причем в несколько раз больше на последнем, что может приводить к более выраженному поражению билиарного тракта и развитию холангита. Однако вирусные включения в тканях печени не наблюдаются [15, 24, 25]. При аутопсии умерших вследствие COVID-19 в печени выявлены микроваскулярный стеатоз и небольшие изменения долек и протоков, что может говорить о повреждении тканей как вирусом SARS-CoV-2, так и принимаемыми препаратами [15].

В настоящее время нет научно обоснованного специфического лечения COVID-19. Гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, тоцилизумаб, ремдесивир и другие препараты назначаются в рамках клинических исследований или в качестве терапии отчаяния, на основании свидетельств эффективности *in vitro* [29–31]. Проводимая терапия может оказывать негативное влияние на печень. Так лопинавир/ритонавир может вызывать повышение печеночных ферментов, терапия тоцилизумабом сопровождается ростом АСТ и АЛТ, риском развития токсического гепатита.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОНТРОЛЮ ЗА ФУНКЦИЕЙ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Рекомендуется определение у всех пациентов с COVID-19 уровня АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), альбумина, общего белка, общего билирубина, определение протромбинового времени (или международного нормализованного отношения) и сравнение полученных результатов с исходными данными до возникновения заболевания. В случае развития у больного с COVID-19 желтухи или гипербилирубинемии диагностический алгоритм для билиарной обструкции должен выстраиваться с учетом минимизации контактов между больным и медицинским персоналом. Следует учитывать, что уровни ЩФ и ГГТ при инфицировании SARS-CoV-2 повышаются непропорционально повышению АЛТ/АСТ.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ГЦР В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Ограниченность во времени лечения SARS-CoV-2-инфекции и большое количество больных, нуждающихся в госпитализации и искусственной вентиляции легких, привели к перераспределению медицинских ресурсов в ущерб другим нозологическим единицам, в том числе ЗН. Дополнительный риск инфицирования у онкологических пациентов связан с наличием ЗН, проводимым лечением и связанной с этим иммуносупрессией, возрастом, необходимостью визитов в медицинские организации. Повышенный спрос на ИВЛ у пациентов с COVID-19 ограничил возможности плановой общей анестезии и планового хирургического лечения. Медицинский персонал различных специальностей вовлечен в оказание помощи больным COVID-19, что влияет на доступность помощи онкологическим пациентам.

Все вышеуказанное делает необходимым внесение дополнительных корректировок в существующие стандарты лечения ЗН. Медицинские ассоциации, предлагающие алгоритмы ведения пациентов с ЗН в условиях COVID-19, указывают на отсутствие достаточной доказательной базы и на экспертный характер рекомендаций, которые в первую очередь направлены на то, чтобы помочь врачам принимать решения в условиях пандемии [32–34].

Отклонения от стандартов лечения по причине COVID-19 следует принимать на виртуальном мультидисциплинарном консилиуме и документировать в соответствии с действующим законодательством.

Чтобы избежать нозокомиального инфицирования вирусом следует максимально использовать телефонные контакты, телемедицинские услуги, прибегать к доставке препаратов на дом, допустить выполнение общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи по месту жительства, отложить радиологическую оценку эффекта лечения, продолжать противоопухолевое лечение до клинического прогрессирования или непереносимости. Обязательные очные консультации пациентов должны проводиться с использованием средств индивидуальной защиты.

Пациентам, оставленным под наблюдением или получающим bridge-терапию, ожидающим радикального лечения (трансплантация, резекция, абляция), рекомендуется регулярный КТ- или МРТ-контроль и определение уровня АФП для своевременного выявления прогрессирующего.

Необходимое радикальное лечение ГЦР следует выполнять в «свободных» от COVID-19 медицинских организациях.

Там, где возможно отложить инвазивные вмешательства (трансплантация, резекция, абляция, химиоэмболизация), можно предложить активное наблюдение или консервативную лекарственную bridge-терапию. В случае выраженного ответа на bridge-терапию трансплантацию печени лучше отложить, продолжив консервативное лечение.

При отборе пациентов для хирургического лечения или абляции следует отдавать предпочтение больным с минимальным риском декомпенсации, с максимальной пользой от лечения (одиночные очаги до 3 см), без выраженной сопутствующей патологии, которая увеличивает риск тяжелого течения при потенциальном инфицировании COVID-19. Для сохранения здоровья донора и реципиента целесообразно временно отложить родственную трансплантацию.

При планировании трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) рекомендуется использовать прогностические шкалы для отбора пациентов, которые получат максимальную выгоду от ТАХЭ, например, шкалу «NAP» [35] или критерии «До семи» (Up-to-7 criteria) [36]. Для снижения риска иммуносупрессии и выраженного пост-эмболизационного синдрома следует отдавать предпочтение селективной и суперселективной эмболизации насыщаемыми частицами, или радиоэмболизации [37, 38].

В качестве альтернативы ТАХЭ следует рассмотреть возможность системного лекарственного лечения.

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ ГЦР И COVID-19

При назначении системной терапии ГЦР следует максимально учитывать возможные риски и ожидаемую пользу от лечения с учетом общего состояния пациента и сопутствующей патологии, осложнений опухолевого процесса и цирроза печени. Планируя курс терапии, необходимо предусмотреть возможность преимущественно телефонных контактов для обеспечения безопасности пациентов, по возможности увеличить интервалы между объективными обследованиями и проведением анализов крови.

С учетом того что при проведении клинических исследований частота визитов в медицинскую организацию и число контактов с медицинским персоналом возрастает, в условиях пандемии следует ориентироваться на уже существующие стандарты. При этом ингибиторы тирозинкиназы (сорафениб и ленватиниб в первой линии, регорафениб и кабозантиниб – во второй/третьей) выглядят предпочтительнее иммунотерапии с учетом пероральной формы приема и отсутствия необходимости посещать лечебное учреждение для введения препарата. Кроме

того, в настоящее время не ясно влияние иммунотерапии на течение COVID-19 [39].

В настоящее время нет данных о безопасности и эффективности одновременного лекарственного лечения ГЦР и COVID-19. Однако применяемые в клинических исследованиях против SARS-CoV-2 препараты предполагают учитывать у синхронно принимаемых препаратов гепатотоксичность и кардиотоксичность и в случаях лечения ослабленных больных превентивно временно снижать дозы (на 20–30%) препаратов [30, 39, 40]. Регорафениб, препарат второй линии при ГЦР, вызывает повышение АСТ и билирубина 3–4-й степени у 11% пациентов [41]. Необходим мониторинг показателей функции печени вне зависимости от COVID-инфекции. Сердечно-сосудистые осложнения, за исключением кровотечений, на фоне приема регорафениба встречаются не чаще, чем на фоне приема плацебо [42]. В исследованиях не было выявлено и удлинения интервала QT на ЭКГ, которое бывает при лечении COVID-19.

При выявлении у больного ГЦР COVID-19 целесообразно отложить начало противоопухолевой терапии до лабораторного подтверждения излечения от вирусной инфекции, нормализации объективного состояния и лабораторных параметров.

Руководство онкологических ассоциаций рекомендует индивидуальный подход, включая продолжение жизненно необходимой терапии ЗН и возможность предоставления «терапевтических каникул» с учетом отношения «риск – польза» [32–34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях пандемии COVID-19, когда максимально задействованы ресурсы системы здравоохранения, онкологические пациенты сталкиваются одновременно с двумя проблемами: риском тяжелого течения коронавирусной инфекции и прогрессированием ЗН при ограниченной доступности специализированной помощи. Специалисты вынуждены подвергать коррекции существующие стандарты лечения ЗН. Большинство профессиональных сообществ предлагают следующий подход: максимально ограничить контакты в лечебных учреждениях, прибегая к телемедицине и амбулаторным вариантам лечения. Ингибиторы тирозинкиназы, которые принимаются внутрь, являются предпочтительным подходом. При отборе пациентов для хирургического лечения, абляции, трансартериальной химиоэмболизации следует отдавать предпочтение больным с минимальным риском декомпенсации, с максимальной пользой от лечения (основываясь на прогностических шкалах), без выраженной сопутствующей патологии. Инвазивные процедуры, в том числе родственные трансплантации, следует по возможности отсрочить за счет bridge-терапии и активного наблюдения. Индивидуальный подход с учетом отношения «риск – польза» остается решающим.



Поступила / Received 27.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 12.06.2020
Принята в печать / Accepted 14.06.2020

- Lai C.C., Wang C.Y., Wang Y.H., Hsueh S.C., Ko W.C., Hsueh P.R. Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105946. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105946.
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- Moon A.M., Singal A.G., Tapper E.B. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;S1542–3565(19):30849-3. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.060.
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 – United States, February 12 – March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(13):382–386. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2.
- 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 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.2648. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O., Gu J. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425–434. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- 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. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Xu X.W., Wu X.X., Jiang X.G., Xu K.J., Ying L.J., Ma C.L. et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020;368:m606. doi: 10.1136/bmj.m606.
- Mantovani A., Beatrice G., Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: A meta-analysis. *Liver Int*. 2020;10.1111/liv.14465. doi: 10.1111/liv.14465.
- Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Kumar D., Tellier R., Draker R., Levy G., Humar A. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in a liver transplant recipient and guidelines for donor SARS screening. *Am J Transplant*. 2003;3(8):977–981. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00197.x.
- Maggi U., De Carlis L., Yiu D., Michele C., Enrico R., Giorgio R. et al. The impact of the COVID-19 outbreak on Liver Transplantation programmes in Northern Italy. *Am J Transplant*. 2020;10.1111/ajt.15948. doi: 10.1111/ajt.15948.
- Pereira M.R., Mohan S., Cohen D.J., Husain S.A., Dube G.K., Ratner L.E. et al. COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: Initial Report from the US Epicenter. *Am J Transplant*. 2020;10.1111/ajt.15941. doi: 10.1111/ajt.15941.
- 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. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
- Yu J., Ouyang W., Chua M.L.K., Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol*. 2020;e200980. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0980.
- 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. pii: S0923-7534(20)36383-3. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.296.
- Xia Y., Jin R., Zhao J., Li W., Shen H. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):e180. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30150-9.
- Wang H., Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):e181. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30149-2.
- Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020;40(5):998–1004. doi: 10.1111/liv.14435.
- Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):428–430. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
- Feng G., Zheng K.I., Yan Q.Q., Rios R.S., Targher G., Byrne C.D. et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):18–24. doi: 10.14218/JCTH.2020.00018.
- Bangash M.N., Patel J., Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:529–530. pii: S2468-1253(20)30084-4. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30084-4.
- Dong N., Yang X., Ye L. et al. Genomic and protein structure modelling analysis depicts the origin and infectivity of 2019-nCoV, a new coronavirus which caused a pneumonia outbreak in Wuhan, China. *bioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.01.20.913368.
- Di Gennaro F., Pizzol D., Marotta C., Antunes M., Racialbuto V., Veronese N., Smith L. Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(8):2690. doi: 10.3390/ijerph17082690.
- Casadevall A., Pirofski L.A. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020;130(4):1545–1548. doi: 10.1172/JCI138003.
- Ghosh A.K., Brindisi M., Shahabi D., Chapman M.E., Mesecar A.D. Drug Development and Medicinal Chemistry Efforts Toward SARS-Coronavirus and Covid-19 Therapeutics. *ChemMedChem*. 2020. doi: 10.1002/cmdc.202000223.
- Meyer T., Chan S., Park J.W. *International Liver Cancer Association (ILCA) Guidance for Management of HCC during COVID-19 Pandemic*. 8th April 2020. Available at: <https://ilca-online.org/management-of-hcc-during-covid-19-ilca-guidance/>.
- Fix O.K., Hameed B., Fontana R.J., Kwok R.M., McGuire B.M., Mulligan D.C. et al. Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology*. 2020. doi: 10.1002/hep.31281.
- Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M.U., Maticic M., Cordero E., Cornberg M., Berg T. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep*. 2020;2(3):100113. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100113.
- Kadalayil L., Benini R., Pallan L., O'Beirne J., Marelli L., Yu D. et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(10):2565–2570. doi: 10.1093/annonc/mdt247.
- Kudo M., Ueshima K., Chan S. et al. Lenvatinib as an Initial Treatment in Patients with Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Beyond Up-To-Seven Criteria and Child-Pugh A Liver Function: A Proof-Of-Concept Study. *Cancers (Basel)*. 2019;11(8). pii: E1084. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers11081084>.
- Lammer J., Malagari K., Vogl T., Pilleul F., Denys A., Watkinson A. et al.; PRECISION V Investigators. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(1):41–52. doi: 10.1007/s00270-009-9711-7.
- Meyer T., Kirkwood A., Roughton M., Bearse S., Tsochatzis E., Yu D. et al. A randomised phase II/III trial of 3-weekly cisplatin-based sequential transarterial chemoembolisation vs embolisation alone for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2013;108(6):1252–1259. doi: 10.1038/bjc.2013.85.
- Smith T., Bushek J., LeClaire A., Prosser T. *COVID-19 Drug Therapy*. Elsevier; 2020. Available at: https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0016/1004173/COVID-19-Drug-Therapy_5.22.2020.pdf.
- Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Iarratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020;57:279–283. doi: 10.1016/j.jccr.2020.03.005.
- Bruix J., Qin S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G. et al.; RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56–66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9.
- Chen J., Wang J. Risk of regorafenib-induced cardiovascular events in patients with solid tumors. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12705. doi: 10.1097/MD.00000000000012705.

Информация об авторах:

Петкау Владислав Владимирович, к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ORCID: 0000-0002-0342-4007; РИНЦ: SPIN: 6811-8136, Author ID: 763872; e-mail: vpetkau@yandex.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапии) №17, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-6244-4294; Scopus Author ID: 8662787200; РИНЦ: SPIN: 9846-4360, Author ID: 280121; e-mail: vbreder@yandex.ru

Бессонова Елена Николаевна, д.м.н., главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Свердловской области, руководитель областного гепатологического центра, заведующая гастроэнтерологическим отделением, Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1»; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185; доцент кафедры терапии ФПК и ПП, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ORCID: 0000-0002-4223-3473; РИНЦ: Author ID: 554882; e-mail: ben@okb1.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапии) №17, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0003-4469-502X; Scopus Author ID: 6603696391; РИНЦ: SPIN: 7404-5133, Author ID: 160-970; e-mail: lkoskos@mail.ru

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0002-0493-1166; Scopus Author ID: 6602949492; РИНЦ: SPIN: 9622-7106, Author ID: 443520; e-mail: stylidi@yandex.ru

Information about the authors:

Vladislav V. Petkau, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Urals State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; ORCID: 0000-0002-0342-4007; e-mail: vpetkau@yandex.ru

Valeriy V. Breder, Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Oncology Department of Drug Treatment Methods (Chemotherapy) No. 17, Federal State Budgetary Institution "Blokhin Russian Cancer Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6244-4294; Scopus Author ID: 8662787200; e-mail: vbreder@yandex.ru

Elena N. Bessonova, Dr. of Sci. (Med.), Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Head of the Regional Hepatology Center, Head of the Gastroenterology Department, State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region "Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1"; 185, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia; Associate Professor of the Therapy Department of the Faculty of Advanced Studies and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Urals State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; ORCID: 0000-0002-4223-3473; e-mail: ben@okb1.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Oncology Department of Drug Treatment Methods (Chemotherapy) No. 17, Federal State Budgetary Institution "Blokhin Russian Cancer Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics of the Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0003-4469-502X; Scopus Author ID: 6603696391; e-mail: lkoskos@mail.ru

Ivan S. Stilidi, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, Federal State Budgetary Institution "Blokhin Russian Cancer Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Head of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics of the Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0002-0493-1166; Scopus Author ID: 6602949492; e-mail: stylidi@yandex.ru