

COVID-19 У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Денисова П.В., Султангазиева Б.Б., Кузикеев М.А., Макимбетов Э.К.

Национальный центр онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru

Новый коронавирус, известный как коронавирус-2 с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), распространился по всему миру, что побудило Всемирную организацию здравоохранения объявить коронавирусную болезнь 2019 г. (COVID-19) чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. Онкологические больные считаются очень уязвимой группой населения к инфекции SARS-CoV-2 и развитию более тяжелых симптомов COVID-19, что, возможно, связано с системным иммуносупрессивным состоянием, вызванным непосредственно ростом опухоли и косвенно последствиями противоопухолевого лечения. В настоящее время много усилий было направлено на изучение патогенеза и лечения COVID-19, но профили риска, прогнозы и результаты лечения у онкологических больных остаются неясными. Основываясь на современной литературе, мы обобщаем профили риска, клинические и биохимические характеристики и результаты терапии инфекций COVID-19 у онкологических больных. Обсуждаются проблемы клинической помощи онкологическим больным с COVID-19. Для больных раком с COVID-19 ретроспективное исследование показало, что наиболее распространенными симптомами при предъявлении были лихорадка, сухой кашель и усталость. Цель этого обзора – стимулировать исследования для лучшего понимания биологического воздействия и прогнозов инфекций COVID-19 у онкологических больных, тем самым способствуя улучшению клинического ведения этих пациентов.

Ключевые слова: противовирусная терапия, противораковое лечение, COVID-19, иммунотерапия, воспаление, SARS-CoV-2.

COVID-19 IN CANCER PATIENTS

Denisova P.V., Sultangazieva B.B., Kuzikeev M.A., Makimbetov E.K.

National Center of Oncology and Hematology of the Ministry of health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru

The new coronavirus, known as severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has spread worldwide, prompting the World Health Organization to declare the 2019 coronavirus disease (COVID-19) a public health emergency of international importance. Cancer patients are considered a very vulnerable group of the population to SARS-CoV-2 infection and the development of more severe symptoms of COVID-19, which may be due to a systemic immunosuppressive condition caused directly by tumor growth and indirectly by the consequences of antitumor treatment. Currently, a lot of efforts have been directed to studying the pathogenesis and treatment of COVID-19, but the risk profiles, prognoses and treatment results in cancer patients remain unclear. Based on the current literature, we summarize the risk profiles, clinical and biochemical characteristics and results of treatment of COVID-19 infections in cancer patients. The problems in the clinical care of cancer patients with COVID-19 are discussed. For cancer patients with COVID-19, a retrospective study showed that the most common symptoms at presentation were fever, dry cough and fatigue. The purpose of this review is to stimulate research to better understand the biological effects and prognoses of COVID - 19 infections in cancer patients, thereby contributing to improving the clinical management of these patients.

Keywords: antiviral therapy, anti-cancer treatment, COVID-19, immunotherapy, inflammation, SARS-CoV-2.

Новый коронавирус, известный как SARS-CoV-2, распространился по всему миру и вызвал пандемию COVID-19 [1]. Тяжесть симптомов инфекции COVID-19, по-видимому, зависит от возраста и наличия сопутствующих патологий [2, 3]. Пожилые пациенты с хроническими сопутствующими заболеваниями, такими как рак, наиболее уязвимы [4].

В раннем исследовании были собраны и проанализированы случаи заболеваний, вызванных коронавирусной инфекцией, 2007 года из 575 больниц в 31 административном

районе провинции Китая. Среди этих пациентов у 18 в анамнезе был рак, что может отражать более высокую заболеваемость раком, чем в общей популяции Китая (0,9 % против 0,29 %). Это говорит о том, что больные раком могут быть более восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2. Хотя число больных раком COVID-19 в этой когорте было небольшим, в исследовании сообщалось о более высокой частоте неотложных состояний у этих пациентов по сравнению с пациентами с COVID-19 без рака [5]. Этот вывод подчеркивает необходимость оценки клинических исходов инфекции COVID-19 и лечения у онкологических больных. В этом обзоре основное внимание уделяется клиническим и биологическим особенностям инфекции COVID-19 у онкологических больных, чтобы стимулировать исследования и улучшить стратегии ведения онкологических больных с COVID-19.

Цель исследования – изучение проблемы возникновения и развития коронавирусной инфекции у онкологических больных по данным мировой литературы.

Материалы и методы исследования

Использованы поисковые системы Google Scholar, The Lancet.com, Pubmed и др. с 2018 по 2020 г. с использованием ключевых слов: COVID-19, рак, диагностика COVID-19, риск заражения COVID-19, симптомы COVID-19 при раке. При этом были систематизированы несколько проспективных и когортных метаанализов.

Результаты исследования и их обсуждение

Риск заражения SARS-CoV-2 у онкологических больных

В пандемии COVID-19 онкологические больные считаются очень уязвимой группой из-за ослабленной иммунной системы, вызванной как ростом опухоли, так и противораковым лечением. Кроме того, учитывая подтвержденную внутрибольничную передачу SARS-CoV-2 среди пациентов в медицинских подразделениях, больные раком могут быть более склонны к заражению SARS-CoV-2 из-за контакта с пациентами COVID-19 или зараженными вирусом районами, поскольку им необходимо регулярно посещать больницы для противоопухолевой терапии. В когортном исследовании 105 больных раком с COVID-19 Dai и др. сообщалось, что рак легких был наиболее частой гистологией рака у инфицированных пациентов (20,95 %), за которым следовал рак желудочно-кишечного тракта (12,38 %) и рак молочной железы (10,48 %) [6]. В другом когортном исследовании 28 больных раком COVID-19 сообщалось, что пациенты с IV стадией заболевания составляли более высокий процент инфицированных пациентов (35,7 %), что позволяет предположить, что больные раком более поздней стадии могут быть более восприимчивы к SARS-CoV-2.

В общенациональном когортном исследовании в Китае установлено, что пациенты с раком не только имели более высокий риск заражения SARS-CoV-2, но также демонстрировали повышенный риск тяжелых клинических событий (госпитализация в

отделение интенсивной терапии, необходимость инвазивной вентиляции или смерть), чем пациенты без рака. В этом исследовании у 39 % больных раком с COVID-19 развились тяжелые симптомы, по сравнению только с 8 % нераковых пациентов с COVID-19 [7]. В многоцентровом ретроспективном исследовании 105 онкологических больных с COVID-19 было установлено, что пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями и метастатическими солидными опухолями имели относительно высокий риск развития тяжелых симптомов – 66,67 и 34,29 % соответственно [8]. В другом ретроспективном исследовании сообщалось, что общая смертность среди 218 больных раком COVID-19 из одного медицинского центра в Нью-Йорке превысила 25 %, что в 2–3 раза больше, чем у их нераковых коллег, с поправкой на возраст [9]. Данные когортного исследования COVID-19 и Консорциума по раку (CCC19), в которое было включено 1018 пациентов, также сообщили, что смертность и тяжелые заболевания у больных раком COVID-19 были значительно выше, чем у общей популяции [10, 11].

Примечательно, что ретроспективное исследование 28 больных раком COVID-19 показало, что противораковое лечение в течение 14 дней до постановки диагноза COVID-19 чаще ассоциировалось с тяжелыми клиническими явлениями из-за инфекции SARS-CoV-25. Пациенты, которые прошли химиотерапию или хирургическое вмешательство в предыдущем месяце, имели значительно более высокий риск (75 %) клинически тяжелых событий, чем те, кто не получал химиотерапию или хирургическое вмешательство (43 %) [12, 13]. Аналогичным образом другое исследование 205 больных раком с COVID-19 показало, что прием химиотерапии в течение 4 недель до появления симптомов и мужской пол были факторами риска смерти [14]. Кроме того, в многоцентровом исследовании сообщалось, что у больных раком с COVID-19, получавших иммунотерапию, был более высокий процент тяжелых симптомов (66,67 %) и смерти (33,33 %). Напротив, у пациентов, получавших лучевую терапию, не наблюдалось значительного увеличения частоты тяжелых событий. Следует отметить, что у больных раком грудной клетки, получавших ингибиторы тирозинкиназы, риск госпитализации был снижен [15].

У выживших после рака, инфицированных SARS-CoV-2, также развилась повышенная тяжесть симптомов COVID-19 по сравнению с пациентами с COVID-19 без рака в анамнезе, что позволяет предположить, что механизмы иммунного надзора, возможно, не полностью восстановились у пациентов с раком в анамнезе, что приводит к ослаблению защиты от прогрессирования заболевания COVID-19. Помимо факторов, связанных с заболеванием и лечением, пожилой возраст многих онкологических больных является дополнительным фактором риска тяжелого заболевания COVID-19. В дополнение к тяжести заболевания у больных раком тяжелые симптомы COVID-19 развились быстрее, чем у пациентов без рака

(среднее время до тяжелых событий: 13 дней против 43 дней). Кроме того, у онкологических больных с COVID-19 было более длительное пребывание в больнице. В ретроспективном исследовании 35,7 % больных раком COVID-19 были выписаны через 13,5 дней, в то время как 35,7 % оставались в стационаре в течение 19 дней. Напротив, метаанализ показал, что средняя частота выписки нераковых пациентов с COVID-19 составила 52 % в течение 38-дневного периода [16]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что у больных раком может быть повышенный риск COVID-19 и более плохой прогноз.

В этих когортных исследованиях существуют ограничения. Они не были рандомизированы в перспективе и имели относительно небольшой размер выборки. Каждая когорта включала различные типы рака и стадии опухоли, а также методы лечения. Кроме того, по мере совершенствования стратегии лечения инфекции COVID-19 более старые отчеты могут утратить актуальность.

Одно исследование показало, что процент инфекций SARS-CoV-2, тяжелых событий и смертей у онкологических больных, проходящих обычное лечение SARS-CoV-2, не был выше по сравнению с общей популяцией из-за низкого процента побочных эффектов, связанных с лечением (5,5 %) [17]. Аналогичным образом, пациенты с раком молочной железы, по-видимому, не имели более высокого риска тяжелого COVID-19, чем население в целом [18]. Таким образом, необходимы более тщательно разработанные исследования, чтобы подтвердить, развиваются ли у онкологических больных более тяжелые симптомы COVID-19 при заражении SARS-CoV-2.

Клинические характеристики онкологических больных с COVID-19

Для больных раком с COVID-19 ретроспективное исследование показало, что наиболее распространенными симптомами при предъявлении были лихорадка, сухой кашель и усталость. Хотя нераковые и онкологические пациенты с COVID-19 имеют схожую клиническую картину, симптомы усталости и одышки чаще встречаются среди последних [19]. Особенно это касается пациентов COVID-19 с раком легких или метастазами в легких, было обнаружено, что у них одышка возникает намного раньше с момента постановки диагноза COVID-19, по сравнению как с нераковыми пациентами, так и с пациентами с другими типами рака. Вероятно, это было связано с тем, что пациенты с раком легких или метастазами в легких имеют худшую исходную функцию легких и выносливость, и, следовательно, более склонны к развитию тяжелой аноксии и прогрессированию COVID-19.

Помимо респираторных симптомов, у онкологических больных с COVID-19 также могут развиваться различные осложнения [20]. Наиболее частыми осложнениями и причиной смерти у этих пациентов были острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (28,6 %), за которым следовали тромбоэмболия легочной артерии (7,1 %), септический шок (3,6 %) и

острый инфаркт миокарда (ОИМ) (3,6 %). Однако другое исследование показало, что распространенными осложнениями были повреждение печени (36,5 %), ОРДС (17,3 %), сепсис (15,4 %), повреждение миокарда (15,4 %), почечная недостаточность (7,7 %) и синдром полиорганной дисфункции (5,8 %) у 52 онкологических больных с COVID-19. Учитывая, что больные раком без COVID-19 также имеют высокий риск этих осложнений, трудно отнести эти симптомы у больных раком COVID-19 исключительно к основному раку.

Рентгенологические и лабораторные данные онкологических больных с COVID-19

Как для обычных, так и для онкологических пациентов с COVID-19 наиболее частой особенностью компьютерной томографии грудной клетки была непрозрачность матового стекла, а второй – неоднородная консолидация. Примечательно, что результаты воздушной бронхограммы и интерстициальные аномалии были распространены в целом у пациентов с COVID-19, но не у больных раком. У больных раком COVID-19 был более высокий процент двустороннего поражения легких, чем у обычных пациентов [5, 20].

Помимо рентгенологических данных существуют биохимические особенности, связанные с COVID-19. Одно исследование показало, что синдром высвобождения цитокинов может быть признаком прогрессирования заболевания [21]. Более высокие уровни IL-6 и IL-10, а также более низкие уровни CD4+ и CD8+ Т-клеток, обнаруженные у пациентов с COVID-19, коррелировали с тяжестью заболевания. У пациентов с COVID-19, не имеющих онкологических заболеваний, и у онкологических больных с COVID-19 были аналогичные изменения в показателях крови. Однако был более высокий процент больных раком COVID-19, страдающих анемией. Возможно, что анемия у больных раком COVID-19 является следствием дефицита питательных веществ и иммуносупрессивного состояния, приводящего к повышенной восприимчивости к респираторным патогенам.

Лечение COVID-19 у онкологических больных

Кислородная терапия для пациентов с COVID-19

Наиболее важным симптоматическим лечением для пациентов с COVID-19 является кислородная терапия. Для онкологических больных с COVID-19 был более высокий процент пациентов, получавших кислородную терапию. Более высокая доля больных раком COVID-19, нуждающихся в кислородной терапии и искусственной вентиляции легких, может быть связана с более тяжелым заболеванием и иммуносупрессивным состоянием у онкологических больных, которые более восприимчивы к вторичной инфекции легких другими патогенами.

Противовирусное лечение для пациентов с COVID-19

В настоящее время не существует противовирусного препарата, который был бы особенно эффективен против SARS-CoV-2. Несколько клинических исследований показали, что ремдесивир, арбидол и хлорохин могут иметь умеренные преимущества при лечении

COVID-19. Для подтверждения этих результатов необходимы более масштабные клинические исследования. Для онкологических больных с COVID-19 применение противовирусных препаратов не привело к каким-либо иным результатам по сравнению с обычными пациентами с COVID-19. Около 71,4 % онкологических больных с COVID-19 получали по крайней мере одно противовирусное средство, включая уминофеновир, лопинавир/ритонавир, ганцикловир и рибавирин, в то время как 32,1 % получали два или более противовирусных средств.

Терапия для повышения иммунитета у пациентов с COVID-19

Учитывая, что у больных раком с COVID-19 может наблюдаться системная иммуносупрессия, внутривенное введение иммуноглобулина может быть перспективным методом лечения COVID-19. Одно исследование показало, что 12 из 28 больных раком с COVID-19 получали внутривенное лечение иммуноглобулином. Однако исследование не смогло предоставить адекватную информацию об эффективности из-за ограниченного размера выборки и отсутствия рандомизированной контрольной группы.

Противовоспалительная терапия для пациентов с COVID-19

Обоснование противовоспалительной терапии основано на предпосылке, что COVID-19 вызывает цитокиновый шторм с вредным воздействием на ткани. В контролируемом открытом исследовании применение дексаметазона у госпитализированных пациентов с COVID-19 привело к снижению смертности в течение 28 дней среди тех, кто получал либо инвазивную механическую вентиляцию легких, либо только кислородную терапию [21]. Для больных раком с COVID-19 применение системных кортикостероидов остается спорным. Учитывая, что больные раком уже подвергаются более высокому риску оппортунистических инфекций, применение кортикостероидов может оказаться неэффективным для смягчения симптомов COVID-19. Действительно, одно исследование показало, что кортикостероиды не снижают частоту тяжелых событий у онкологических больных с COVID-19. Терапия по очистке крови является альтернативным методом лечения, позволяющим уменьшить цитокиновые бури и принести пользу тяжелобольным пациентам с COVID-19 [21]. В одном отчете было показано, что терапия была эффективной в лечении цитокиновых штормов и патогенных антител у трех тяжелобольных COVID-19 пациентов с выраженными воспалениями [19]. Однако больших рандомизированных данных не хватало. Кроме того, необходимы междисциплинарные усилия для повышения доступности терапии по очистке крови для больных раком с COVID-19.

Восстановительная плазменная терапия для пациентов с COVID-19

Также была изучена терапия плазмой от выздоровевших пациентов для облегчения симптомов COVID-19. Следует отметить, что существуют некоторые потенциальные риски и этические проблемы, а также риск тромбозов. Учитывая, что у больных раком с COVID-19

может наблюдаться более быстрое прогрессирование заболевания, терапия такой плазмой может быть особенно полезной в этой популяции. На сегодняшний день нет никаких сообщений об эффективности плазмотерапии выздоравливающих в этой популяции пациентов [21].

Заключение

Инфекция COVID-19 оказывает огромное влияние на диагностику рака, прогноз и терапевтические эффекты. Новые исследования показывают худшую тенденцию среди больных раком COVID-19 по сравнению с нераковыми пациентами COVID-19. Однако другие исследования также показывают, что процент инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелых случаев у онкологических больных не выше по сравнению с общей популяцией. Поэтому необходимо продолжать исследования, чтобы лучше понять сопутствующую патологию COVID-19 и рака. Эффективность и безопасность подходов к лечению COVID-19 у онкологических больных также требуют дальнейшего изучения. Поскольку большинство отчетов, связанных с онкологическими больными COVID-19, включают когортные исследования с относительно небольшим размером выборки, ограниченной клинической информацией, высокой гетерогенностью стадий опухоли и типов рака, а также различными методами лечения, современное понимание сопутствующих заболеваний ограничено. Клинические результаты и биологическую основу сопутствующей патологии рака и COVID-19 еще предстоит исследовать. Необходимо отметить, что имеется возможность повторения COVID-19 или рецидива инфекции, что способствует оптимизации ведения и ухода за онкологическими больными с COVID-19. Большинство авторов полагают, что выводы и заключения, полученные при обзоре клинических исследований у онкологических больных с COVID-19, могут несколько устареть. Следовательно, это потребует новых научных изысканий. Поэтому внимание большинства клиницистов обращается к симптомам, прогнозам и вариантам лечения больных раком с COVID-19. Безусловно, эта проблема сложная и должна стимулировать исследования в области онкологии и сопутствующей инфекции в виде COVID-19.

Список литературы

1. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K., Caichen Li, Qing Ai, Weixiang Lu, Hengrui Liang, Shiyue Li, and Jianxing He. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020. Vol. 21. P. 335–337.
2. 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. Vol. 323. P. 1239–1242.

3. Wei-jie Guan, Zheng-yi Ni, Yu Hu, Wen-hua Liang, Chun-quan Ou, Jian-xing He, Lei Liu, Hong Shan, Chun-liang Lei, David S.C., Hui M.D., Bin Du, Lan-juan Li. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382. P. 1708–1720.

4. Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han, Yang Qiu, Jingli Wang, Ying Liu, Yuan Wei, Jia'an Xia, Ting Yu, Xinxin Zhang, Li Zhang. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 507–513.

5. Zhang L., Zhu F., Xie L., Wang C., Wang J., Chen R., Jia P., H.Q. Guan, L. Peng, Y. Chen, P. Peng, P. Zhang, Q. Chu, Q. Shen, Y. Wang, S.Y. Xu, J.P. Zhao and M. Zhou. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020. Vol. 31. P. 894–901.

6. Mengyuan Dai, Dianbo Liu, Miao Liu, Fuxiang Zhou, Guiling Li, Zhen Chen, Zhian Zhang, Hua You, Meng Wu, Qichao Zheng, Yong Xiong, Huihua Xiong, Chun Wang, Changchun Chen, Fei Xiong, Yan Zhang, Yaqin Peng, Siping Ge, Bo Zhen, Tingting Yu, Ling Wang, Hua Wang, Yu Liu, Yeshan Chen, Junhua Mei, Xiaojia Gao, Zhuyan Li, Lijuan Gan, Can He, Zhen Li, Yuying Shi, Yuwen Qi, Jing Yang, Daniel G. Tenen, Li Chai, Lorelei A. Mucci, Mauricio Santillana, and Hongbing Cai. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov*. 2020. Vol. 10. P. 783–791.

7. Sidaway P. COVID-19 and cancer: what we know so far. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020. Vol. 17. P. 336.

8. Kamboj M., Sepkowitz K.A. Nosocomial infections in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2009. Vol. 10. P. 589–597.

9. Li J-Y., Duan X-F., Wang L-P., Xu Y-J., Huang L., Zhang T-F. Selective depletion of regulatory T cell subsets by docetaxel treatment in patients with nonsmall cell lung cancer. *J Immunol Res*. 2014. Vol. 2014. P. 286170.

10. E Rebecca Longbottom, Hew D.T. Torrance, Helen C. Owen, Paraskevi C. Fragkou, Charles J. Hinds, Rupert M. Pearse, Michael J. O'Dwyer. Features of postoperative immune suppression are reversible with interferon gamma and independent of interleukin-6 pathways. *Ann Surg*. 2016. Vol. 264. P. 370–377.

11. Sica A., Massarotti M. Myeloid suppressor cells in cancer and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2017. Vol. 85. P. 117–125.

12. Mehta V., Goel S., Kabarriti R., Cole D., Goldfinger M., Acuna-Villaorduna A., et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York hospital system. *Cancer Discov*. 2020. Vol. 10. P. 935–941.

13. Nicole M. Kuderer, Toni K. Choueiri, Dimpy P. Shah, Yu Shyr, Samuel M. Rubinstein, Donna R. Rivera, Sanjay Shete, Chih-Yuan Hsu, Aakash Desai, Gilberto de Lima Lopes Jr, Petros Grivas, Corrie A. Painter, Solange Peters, Michael A. Thompson, Ziad Bakouny, Gerald Batist, Tanios Bekaii-Saab, Mehmet A. Bilen, Nathaniel Bouganim, Mateo Bover Larroya, Daniel Castellano, Salvatore A. Del Prete, Deborah B Doroshov, Pamela C. Egan, Arielle Elkief, Dimitrios Farmakiotis, Daniel Flora, Matthew D Galsky, Michael J. Glover, Elizabeth A. Griffiths, Anthony P. Gulati, Shilpa Gupta, Navid Hafez, Thorvardur R Halfdanarson, Jessica E Hawley, Emily Hsu, Anup Kasi, Ali R Khaki, Christopher A Lemmon, Colleen Lewis, Barbara Logan, Tyler Masters, Rana R. McKay, Ruben A. Mesa, Alicia K. Morgans, Mary F. Mulcahy, Orestis A Panagiotou, Prakash Peddi, Nathan A. Pennell, Kerry Reynolds, Lane R. Rosen, Rachel Rosovsky, Mary Salazar, Andrew Schmidt, Sumit A. Shah, Justin A. Shaya, John Steinharter, Keith E. Stockerl-Goldstein, Suki Subbiah, Donald C. Vinh, Firas H. Wehbe, Lisa B. Weissmann, Julie Tsu-Yu Wu, Elizabeth Wulff-Burchfield, Zhuoer Xie, Albert Yeh, Peter P. Yu, Alice Y. Zhou, Leyre Zubiri, Sanjay Mishra, Gary H. Lyman, Brian I. Rini, Jeremy L. Warner, COVID-19 and Cancer Consortium. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 1907–1918.
14. Kunyu Yang, Yuhan Sheng, Chaolin Huang, Yang Jin, Nian Xiong, Ke Jiang, Hongda Lu, Jing Liu, Jiyuan Yang, Youhong Dong, Dongfeng Pan, Chengrong Shu, Jun Li, Jieli Wei, Yu Huang, Ling Peng, Mengjiao Wu, Ruiguang Zhang, Bian Wu, Yuhui Li, Liqiong Cai, Guiling Li, Tao Zhang, Gang Wu. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020. Vol. 21. P. 904–913.
15. Marina Chiara Garassino, Jennifer G. Whisenant, Li-Ching Huang, Annalisa Trama, Valter Torri, Francesco Agustoni, Javier Baena, Giuseppe Banna, Rossana Berardi, Anna Cecilia Bettini, Emilio Bria, Matteo Brighenti, Jacques Cadranel, Alessandro De Toma, Claudio Chini, Alessio Cortellini, Enriqueta Felip, Giovanna Finocchiaro, Pilar Garrido, Carlo Genova, Raffaele Giusti, Vanesa Gregorc, Francesco Grossi, Federica Grosso, Salvatore Intagliata, Nicla La Verde, Stephen V. Liu, Julien Mazieres, Edoardo Mercadante, Olivier Michielin, Gabriele Minuti, Denis Moro-Sibilot, Giulia Pasello, Antonio Passaro, Vieri Scotti, Piergiorgio Solli, Elisa Stroppa, Marcello Tiseo, Giuseppe Viscardi, Luca Voltolini, Yi-Long Wu, Silvia Zai, Vera Pancaldi, Anne-Marie Dingemans, Jan Van Meerbeek, Fabrice Barlesi, Heather Wakelee, Solange Peters, Leora Horn. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020. Vol. 21. P. 914–922.
16. Long-Quan Li, Tian Huang, Yong-Qing Wang, Zheng-Ping Wang, Yuan Liang, Tao-Bi Huang, Hui-Yun Zhang, Weiming Sun, Yuping Wang. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J. Med. Virol*. 2020. Vol. 92. P. 577–583.

17. Barlesi F., Foulon S., Bayle A., Gachot B., Pommeret F., Willekens C., F. Griscelli, F. Netzer, C. Balleyguier, S. Ammari, F. André, F. Scotté, B. Besse, J-C. Soria, F. Barlesi, and L. Albiges. Outcome of cancer patients infected with COVID-19, including toxicity of cancer treatments. AACR Annual Meeting 2020 Online. 2020. Vol. 28 abstr.CT403.
18. Perrine Vuagnat, Maxime Frelaut, Toulsie Ramtohum, Clémence Basse, Sarah Diakite, Aurélien Noret, Audrey Bellesoeur, Vincent Servois, Delphine Hequet, Enora Laas, Youlia Kirova, Luc Cabel, Jean-Yves Pierga, Institut Curie Breast Cancer and COVID Group, Laurence Bozec, Xavier Paoletti, Paul Cottu & François-Clément Bidard COVID-19 in breast cancer patients: a cohort at the institute curie hospitals in the Paris area. Breast Cancer Res. 2020. Vol. 22. P. 55.
19. Yang F., Shi S., Zhu J., Shi J., Dai K., Chen X. Clinical characteristics and outcomes of cancer patients With COVID-19. J Med Virol. 2020. DOI: 10.1002/jmv.25972.
20. Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, Li Zhang, Guohui Fan, Jiuyang Xu, Xiaoying Gu, Zhenshun Cheng, Ting Yu, Jiaan Xia, Yuan Wei, Wenjuan Wu, Xuelei Xie, Wen Yin, Hui Li, Min Liu, Yan Xiao, Hong Gao, Li Guo, Jungang Xie, Guangfa Wang, Rongmeng Jiang, Zhancheng Gao, Qi Jin, Jianwei Wang, Bin Cao. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020. Vol. 395. P. 497–506.
21. Jonathan Grein, Norio Ohmagari, Daniel Shin, George Diaz, Erika Asperges, Antonella Castagna, Torsten Feldt, Gary Green, Margaret L. Green, François-Xavier Lescure, Emanuele Nicastri, Rentaro Oda, Kikuo Yo, Eugenia Quiros-Roldan, Alex Studemeister, John Redinski, Seema Ahmed, Jorge Bennett, Daniel Chelliah, Danny Chen, Shingo Chihara, Stuart H. Cohen, Jennifer Cunningham, Antonella D'Arminio Monforte, Saad Ismail, Hideaki Kato, Giuseppe Lapadula, Erwan L'Her, Toshitaka Maeno, Sumit Majumder, Marco Massari, Marta Mora-Rillo, Yoshikazu Mutoh, Duc Nguyen, Pharm.D., Ewa Verweij, Alexander Zoufaly, Anu O. Osinusi, Adam DeZure, Yang Zhao, Lijie Zhong, Anand Chokkalingam, Emon Elboudwarej, Laura Telep, Leighann Timbs, Ilana Henne, Scott Sellers, Huyen Cao, Susanna K. Tan, Lucinda Winterbourne, Polly Desai, Robertino Mera, Anuj Gaggar, Robert P. Myers, Diana M. Brainard, Richard Childs, Timothy Flanigan. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N. Engl. J. Med. 2020. Vol.10. NEJMoa2007016.