

# 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](mailto: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 (Т1c–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"> <li>• Дистанционное динамическое наблюдение до 6 мес</li> <li>• Distant follow-up for up to 6 months</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дистанционное динамическое наблюдение до 6 мес</li> <li>• Distant follow-up for up to 6 months</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дистанционное динамическое наблюдение до 6 мес</li> <li>• Distant follow-up for up to 6 months</li> </ul>
Локализованный РПЖ высокого риска Localized PC, high risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рассмотреть назначение АДТ</li> <li>• Consider ADT start</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дистанционное динамическое наблюдение до 14 нед</li> <li>• Затем рассмотреть назначение АДТ</li> <li>• Distant follow-up for up to 14 weeks</li> <li>• After that consider ADT start</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не рекомендована инициация лечения до выздоровления</li> <li>• Antitumor therapy is not recommended before recovery</li> </ul>
Метастатический гормоночувствительный РПЖ Metastatic hormone-sensitive PC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Предпочтительно назначение АДТ с апалутамидом</li> <li>• Возможно назначение только АДТ при невозможности применения комбинации</li> <li>• Допустимо назначение комбинации АДТ с доцетакселом</li> <li>• ADT with enzalutamide is a preferable option</li> <li>• ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible</li> <li>• ADT with docetaxel is permitted</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Предпочтительно назначение АДТ с апалутамидом</li> <li>• Возможно назначение только АДТ при невозможности применения комбинации</li> <li>• Не рекомендовано назначение комбинации АДТ с доцетакселом</li> <li>• ADT with enzalutamide is a preferable option</li> <li>• ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible</li> <li>• ADT with docetaxel is not recommended</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отложить терапию до выздоровления</li> <li>• Предпочтительно назначение АДТ с апалутамидом</li> <li>• Возможно назначение только АДТ при невозможности применения комбинации</li> <li>• Не рекомендовано назначение комбинации АДТ с доцетакселом</li> <li>• Postpone therapy until recovery</li> <li>• ADT with apalutamide is a preferable option</li> <li>• ADT alone is an alternative option if administration of the combination is impossible</li> <li>• ADT with docetaxel is not recommended</li> </ul>
Метастатический кастрационно-резистентный РПЖ 1-я линия Metastatic castration-resistant PC 1 <sup>st</sup> line therapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Предпочтительно назначение АДТ с энзалутамидом</li> <li>• Возможно назначение АДТ с абиратероном и преднизолоном при невозможности назначить первую комбинацию</li> <li>• При отсутствии других опций допустимо назначение АДТ с доцетакселом</li> <li>• ADT with enzalutamide is a preferable option</li> <li>• ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible</li> <li>• ADT with docetaxel is permitted if administration of other combinations is impossible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Предпочтительно назначение АДТ с энзалутамидом</li> <li>• Возможно назначение АДТ с абиратероном и преднизолоном при невозможности назначить первую комбинацию</li> <li>• Не рекомендовано назначение АДТ с доцетакселом</li> <li>• ADT with enzalutamide is a preferable option</li> <li>• ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible</li> <li>• ADT with docetaxel is not recommended</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отложить терапию до выздоровления</li> <li>• Предпочтительно назначение АДТ с энзалутамидом</li> <li>• Возможно назначение АДТ с абиратероном и преднизолоном при невозможности назначить первую комбинацию</li> <li>• Не рекомендовано назначение АДТ с доцетакселом</li> <li>• Postpone therapy until recovery</li> <li>• ADT with enzalutamide is a preferable option</li> <li>• ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible</li> <li>• ADT with docetaxel is not recommended</li> </ul>

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 <sup>nd</sup> line therapy*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Предпочтительно назначение АДТ с энзалутамидом</li> <li>• Возможно назначение АДТ с абиратероном и преднизолоном при невозможности назначить первую комбинацию</li> <li>• При отсутствии других опций допустимо назначение АДТ с доцетакселом или кабазитакселом</li> <li>• ADT with enzalutamide is a preferable option</li> <li>• ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible</li> <li>• ADT with docetaxel or cabazitaxel is permitted if administration of other combinations is impossible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Предпочтительно назначение АДТ с энзалутамидом</li> <li>• Возможно назначение АДТ с абиратероном и преднизолоном при невозможности назначить первую комбинацию</li> <li>• Не рекомендовано назначение АДТ с доцетакселом или кабазитакселом</li> <li>• ADT with enzalutamide is a preferable option</li> <li>• ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible</li> <li>• ADT with docetaxel or cabazitaxel is not recommended</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отложить терапию до выздоровления</li> <li>• Предпочтительно назначение АДТ с энзалутамидом</li> <li>• Возможно назначение АДТ с абиратероном и преднизолоном при невозможности назначить первую комбинацию</li> <li>• Не рекомендовано назначение АДТ с доцетакселом или кабазитакселом</li> <li>• Postpone therapy until recovery</li> <li>• ADT with enzalutamide is a preferable option</li> <li>• ADT with abiraterone and prednisone is an alternative option if administration of the first combination is impossible</li> <li>• ADT with docetaxel or cabazitaxel is not recommended</li> </ul>

\*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](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.