

Л.А. Налєскіна  
Н.Ю. Лук'янова  
Л.М. Кунська  
В.Ф. Чехун

## COVID-19 ТА РАК: НАУКОВО-КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ

Інститут експериментальної  
патології, онкології  
і радіобіології  
ім. Р.Є. Кавецького  
НАН України, Київ, Україна

**Ключові слова:** SARS-CoV-2,  
COVID-19, злоякісні  
новоутворення, фактори  
ризиків, вакцини проти  
COVID-19.

*Проведено аналіз наукових публікацій щодо однієї з найбільш актуальних медико-соціальних проблем XXI ст. — захворювання населення багатьох країн світу на COVID-19, збудник якого (SARS-CoV-2) здатний до мутації та появи нових швидко розповсюджуваних вірулентних штамів. Розглянуто питання патогенетичного зв'язку між COVID-19 та раком, можливі молекулярні механізми, що зумовлюють сприйнятливість хворих зі злоякісними новоутвореннями до інфікування SARS-CoV-2. Визначено, що клінічні прояви COVID-19 мають ряд відмінностей у хворих з різними формами злоякісних новоутворень. Зокрема, акцентовано увагу на тяжкому перебігу хвороби у пацієнтів з гематологічними злоякісними новоутвореннями. Окремо розглядаються питання, пов'язані з ефективністю, безпекою, імуногенністю найбільш поширених на сьогодні у світі вакцин проти коронавірусу на підставі багатоцентрових порівняльних досліджень, проведених на великих популяціях хворих на рак і осіб без пухлинної патології. Показано, що вакцини здатні підвищувати як гуморальний, так і клітинний протівірусний імунітет у пацієнтів онкологічного профілю, і що дотримання універсальних методів профілактики і вакцинація — це єдині стратегії попередження захворювання під час пандемії COVID-19.*

Можливо, хтось вважає, що зараз, коли для світової спільноти чи не на перший план вийшли різноманітні виклики, спричинені російським вторгненням на територію України, проблема COVID-19 втратила актуальність. Проте слід зазначити, що існує ще ціла низка питань, які у зв'язку з відсутністю достатнього терміну спостереження не з'ясовані та/або можуть набути значення в будь-який час. Тому різні аспекти цієї медико-соціальної проблеми потребують поточного аналізу та подальшого дослідження.

Минуло майже 3 роки з того часу, як у Китаї було виявлено спалах спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2 атипової пневмонії, відомої нині як COVID-19. У зв'язку з надзвичайно швидким поширенням інфекції по всьому світу ВОЗ було оголошено надзвичайну ситуацію у сфері громадського здоров'я, яку на підставі 300 000 лабораторно підтверджених випадків та 946 000 смертей визначено як пандемію [1].

За даними світової геолокації пандемії COVID-19, наша країна виявилася однією з найбільш уразливих за чисельністю захворілих та кількістю померлих. У той же час існують офіційні повідомлення про те, що епідемічна ситуація з COVID-19 в Україні на сьогодні покращилася, а кількість летальних випадків зменшилася більш ніж у 4 рази [2]. Такий феномен, з одного боку, може бути пояснено набуттям колективного імунітету внаслідок вак-

цинації широких верств населення, з іншого — спадають на думку свідчення про те, що під час Другої світової війни мобілізовані військові, у яких за мирних часів відмічали часті застудні захворювання та хронічну патологію, протягом воєнних років майже не скаржилися на виникнення рецидивів. Це пов'язують з тим, що в екстремальних ситуаціях організм мобілізує захисні сили (імунну, ендокринну, нервову системи), а також включає метаболічні перебудови, що загалом сприяє опорі дії чинників, які можуть ініціювати хворобу. Однак, за оцінками фахівців, зокрема й голови комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації Михайла Радучького, Україна ще не пододала COVID-19 [3].

Аналіз проведених у різних країнах клінічних спостережень показав, що захворюваність і смертність внаслідок COVID-19 має тенденцію до зростання у літніх осіб, за наявності супутніх захворювань (зокрема цукрового діабету, ожиріння, серцево-судинної патології), а також різних форм раку. Враховуючи значну поширеність злоякісних новоутворень серед населення всіх регіонів України, одним з важливих питань, що потребують всебічного дослідження та аналізу даних, є визначення зв'язку між консеквенцією COVID-19 та раком, зокрема, з'ясування впливу вірусного захворювання на перебіг онкопатології, а також ефективність та наслідки вакцинації таких пацієнтів.

## МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ COVID-19 ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З МЕХАНІЗМАМИ ВИНИКНЕННЯ РАКУ

Встановлено, що SARS-CoV-2 отримує доступ до клітин господаря через ангіотензинперетворювальний фермент 2 (angiotensin converting enzyme 2 — ACE2), який експресується в альвеолярних клітинах легенів, що секретують сурфактант II типу. Ангіотензин II стимулює ряд проапоптотичних, запальних, фіброзних і пов'язаних із запаленням процесів в альвеолярному мікрооточенні. Патологічні зміни в легенях характеризуються капілярним витоком рідини та залученням імунзапальних лімфоцитів, нейтрофілів і макрофагів, що вказує на роль молекул адгезії, спрямованих на ендотелій судин хемокінів і цитокінів. Розглядається питання про використання для лікування пацієнтів з COVID-19 антитіл до фактора некрозу пухлин (tumor necrosis factor — TNF), які більше 20 років успішно застосовуються у клінічній практиці у тяжких випадках при аутоімунних запальних захворюваннях [4]. З урахуванням згаданого механізму можна пояснити описані окремі випадки зменшення пухлини у хворих на метастатичний колоректальний рак під час зараження SARS-CoV-2 з тяжким гострим респіраторним синдромом. Припускають, що у таких хворих кореляція між інфікуванням SARS-CoV-2 та зниженням пухлинного навантаження виникає за рахунок експресії асоційованого з пухлиною ACE2 та функціональної активності лімфоцитів [5].

Для систематизації та аналізу ролі і механізмів дії регуляторів, пов'язаних із рецепторами COVID-19, у хворих на рак було проведено оцінку геномних змін і клінічної значущості 6 білків (трансмембранна серинова протеаза 2 (transmembrane protease, serine 2 — TMPRSS2); ангіотензиноген (angiotensinogen — AGT); ангіотензинперетворювальний фермент 1 — ACE1; фактор 19 сімейства носіїв розчиненої речовини 6 (solute carrier family 6 member 19 — SLC6A19); ангіотензинперетворювальний фермент 2 — ACE2, рецептор ангіотензину II типу 2 (angiotensin II receptor type 2 — AGTR2) у широкому спектрі солідних пухлин. Також було проаналізовано такі дані, як: RNA-seq, варіація одного нуклеотиду, варіація кількості копій, метилювання та дані мережі взаємодії mRNA з Атласу геному раку (The Cancer Genome Atlas — TCGA) 33 солідних пухлин. У результаті досліджень виявлено, що існують поширені генетичні зміни регуляторів COVID-19 і рівні їх експресії суттєво корелюють з активністю шляхів, асоційованих з ознаками раку. Крім того, показано, що регулятори, пов'язані з рецепторами COVID-19, можуть використовуватися як прогностичні біомаркери [6].

Завдяки запровадженню менделівської рандомізації за двома вибірками для дослідження причинно-наслідкового зв'язку між генетичною схильністю до різних видів раку та сприйнятливості і тяжкістю перебігу COVID-19, було встановлено такий зв'язок лише щодо аденокарциноми легені. Це підтверджено під час дослідження мутаційного ландшафту та прогностичних наслідків експресії генів, пов'язаних із COVID-19. Встановлено, що експресія фактора ризику асоційованої з COVID-19 смерті (endoplasmic reticulum aminopeptidase 2 — ERAP2) посилюється при плоскоклітинному раку легені і негативно корелює з прогнозом захворювання. Отже, лікування, спрямоване на ERAP2, може одночасно знизити тяжкість захворювання на COVID-19 і стримувати прогресування раку [7].

За допомогою методів біологічного розрахунку встановлено молекулярні механізми, що лежать в основі сприйнятливості пацієнтів з аденокарциномою легені до COVID-19. Ідентифіковано 257 диференційовано експресованих генів, які були пов'язані зі сплайсингом РНК, функціями мітохондрій та протеасомами. Підтверджено, що десять з них — *MEAI*, *MRPL24*, *PPIH*, *EBNA1BP2*, *MRTO4*, *RABEPK*, *TRMT112*, *PFDN2*, *PFDN6* і *NDUFS3* — є генами-концентраторами (hub-генами) сприйнятливості до COVID-19 у хворих на аденокарциному легені, і саме вони значною мірою корелювали з генами інфільтрації імунними клітинами [8]. В іншому дослідженні щодо подібних патогенетичних механізмів розвитку раку легені та COVID-19 показано існування 112 спільних диференційно експресованих генів, які були використані для побудови мережі білково-білкової взаємодії; у ході аналізу виявлено коекспресовані гени, пов'язані з біологічним процесом, молекулярною функцією, клітинним компонентом, сигнальними шляхами, конкретними органами, клітинами та патогенезом обох захворювань. Десять коекспресованих hub-генів були використані для моделювання взаємодій ген — miRNA, ген — транскрипційний фактор (transcription factor — TF) і мережі TF — miRNA. Hub-гени були значною мірою пов'язані з інфільтрацією пухлинної тканини імунними клітинами та чинниками контролю імунної відповіді. Отже, обидва дослідження, присвячені визначенню асоціативних механізмів розвитку раку легені та COVID-19, виявили спільні риси у експресії специфічних генів при цих захворюваннях [9].

Порівняльний генетичний аналіз схильності до COVID-19 майже 81 000 геномів людини, включно з дослідженням поліморфізму рецептора SARS-CoV-2 ACE2, експресія якого зростає у легеневій тканині з віком, і TMPRSS2 — фермента, який розщеплює спайк-білок SARS-CoV-2 і

спричиняє проникнення вірусу в клітини, показав асоціації поліморфізму ДНК ACE2 і TMPRSS2 зі сприйнятливістю, тяжкістю та клінічними наслідками COVID-19 [10]. Ці важливі дані вимагають подальших досліджень для боротьби з пандемією COVID-19.

Відомості про спільні молекулярні механізми розвитку раку і COVID-19 було отримано також з досліджень, у яких вивчали роль імунної системи в патогенезі обох захворювань. Потенційною мішенню для знищення імунною системою можуть бути як інфіковані SARS-CoV-2, так і злоякісно трансформовані клітини. Проте обидва типи клітин можуть уникати імунної відповіді організму, зокрема, завдяки зниженню рівнів білків головного комплексу гістосумісності, які є критичними для виявлення інфікованих вірусами або злоякісно трансформованих клітин [11–14]. Іншим механізмом, який притаманний як пухлинній хворобі, так і вірусній інфекції, є «виснаження Т-клітин», що призводить до інактивації Т-лімфоцитів з переважанням їх супресорної активності і є несприятливим для пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, а також з COVID-19. Встановлено також, що синдром вивільнення цитокінів (неконтрольована продукція запальних цитокінів і хемокинів) — серйозний стан, який загрожує життю, спостерігається у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19, а також є відомим побічним ефектом у деяких хворих на рак, які лікуються за методом CAR [15].

Уже доведено, що особи із запальними захворюваннями схильні до розвитку респіраторного дистрес-синдрому, а для пацієнтів із захворюваннями, що асоційовані з ослабленням імунітету, характерні вищі показники смертності від COVID-19. У першому випадку це опосередковується через початкову гіперстимульовану імунну відповідь, яка призводить до підвищення рівня прозапальних цитокінів і наступного «цитокінового шторму», феномену, що спостерігається, коли біологічно-активні речовини, що продукуються внаслідок імунологічних реакцій, ушкоджують здорові клітини і тканини замість (або в доповнення) боротьби з вірусом. Посилюються позитивні зворотні зв'язки, які не можуть бути збалансовані протизапальними медіаторами. Водночас підвищені рівні інтерлейкіну-1 $\beta$  (interleukin 1 $\beta$  — IL-1 $\beta$ ), NLRP3, IL-6 і TNF- $\alpha$  серед багатьох інших прозапальних речовин спричиняють прогресування різних типів раку. Зазначається, що у разі ослабленого імунітету прогресування COVID-19 пов'язане зі зменшенням кількості CD8 $^{+}$  і CD4 $^{+}$  Т-клітин і природних клітин-кілерів. У цілому залежні від COVID-19 прозапальний профіль та імуносупресія зумовлюють створення оптимального мікросередовища для пухлинного утворення, іні-

ціації та імунотолерантності злоякісних клітин, прогресування пухлини та метастазування, а також рецидиву злоякісного процесу [16].

Отже, завдяки зусиллям багатьох дослідників та застосуванню ними сучасних доказових методів з'ясовано молекулярні механізми, що забезпечують виникнення COVID-19 та є подібними для COVID-19 та для раку. Це дає підстави рекомендувати клініцистам враховувати ці факти під час розробки лікувальної тактики для осіб, хворих на рак та інфікованих SARS-CoV-2.

### ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ У ХВОРИХ НА РАК, ІНФІКОВАНИХ SARS-CoV-2

В одному зі статистичних звітів ВООЗ повідомляється, що станом на січень 2021 р. в усьому світі було зафіксовано понад 100 млн випадків COVID-19 і понад 2 млн смертей. А вже в липні 2021 р., за повідомленнями американського Університету Джонса Гопкінса (Johns Hopkins University), який відстежує поширення інфекції, підтверджено понад 192 млн випадків COVID-19 і понад 4,1 млн осіб, що померли від цього захворювання. Найбільше випадків COVID-19 було виявлено у США, Індії та Бразилії [17].

Для визначення факторів, які асоціюються з позитивним тестом на COVID-19 у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, було проведено логістичний регресійний аналіз, що охопив 2150 осіб. У 190 (9%) з них тест на SARS-CoV-2 виявився позитивним. Показано, що чоловіча стать, приналежність до негроїдної раси і гемопоетичний тип раку частіше асоціюються з COVID-19 порівняно з жіночою статтю, європейською расою та солідною онкопатологією. З підвищеним ризиком тяжкої форми COVID-19 були асоційовані чоловіча стать, азіатська етнічна приналежність та гемопоетичний тип раку [18].

Зведених офіційних доказових даних про зв'язок онкологічних захворювань зі сприйнятливістю та клінічним перебігом COVID-19 до цього часу не існує. Повідомляється, що для пацієнтів зі злоякісною гематологічною патологією можуть бути характерні найвищий ризик інфікування у зв'язку з притаманною основному захворюванню імуносупресією та проведеною імуносупресивною терапією. Це було вірогідно підтверджено визначенням абсолютної кількості CD4 $^{+}$ , CD8 $^{+}$  Т-клітин, CD19 $^{+}$  В-клітин і CD16 $^{+}$ /CD56 $^{+}$  NK-клітин [19]. Зазначають, що у зв'язку із взаємодією SARS-CoV-2 та імунної системи хазяїна особи, які хворіють на рак та отримують імунотерапію, можуть мати вищий ризик аберантної імунної відповіді у разі цієї інфекції і тому для них необхідні додаткові запобіжні заходи [20].

Крім того, доведено, що у осіб, що хворіють на різні форми раку та інфіковані SARS-CoV-2, не завжди є можливість відокремити ключову клінічну симптоматику патологічних станів (задишка, кашель, лихоманка, втома, дисгевзія, рідше діарея і гіперзапальний синдром), які є спільними для перебігу обох захворювань. У клініцистів виникає і рентгенологічна дилема в розпізнаванні пневмонії, викликаного інгібіторами імунного контролю, та пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2. Усе це викликає занепокоєння у лікарів, пов'язане з необхідністю точного визначення наявності COVID-19 у хворих зі злоякісними новоутвореннями для надання їм належної допомоги [1].

Уже сформувалася думка, що не всі хворі на рак однаково схильні до COVID-19. Встановлено, що у пацієнтів віком від 80 років відмічають найвищу вірогідність зараження вірусом. Хворі на рак передміхурової залози (РПЗ), легені, молочної залози (РМЗ), жіночої репродуктивної системи менш схильні до зараження або смерті від цієї патології порівняно з пацієнтами з раком крові (лейкемія, лімфоми та множинна мієлома). У останніх ризик тяжкого перебігу COVID-19 є на 57% вищим; зокрема, у осіб з лейкемією вірогідність смерті від SARS-CoV-2 є вищою більш ніж у 2 рази. Пацієнти, які нещодавно пройшли хіміотерапію, також з високою вірогідністю можуть померти від COVID-19. Наведені факти пояснюються тим, що гематологічні злоякісні новоутворення призводять до суттєвих змін у кістковому мозку, що у сукупності з іншими порушеннями функціонування імунної системи поглиблює імуносупресію та погіршує захисні реакції організму [15, 21].

Спроби лікування пацієнтів з гематологічними злоякісними пухлинами (лімфома, рефрактерна множинна мієлома хвороба) при інфікуванні SARS-CoV-2 за допомогою методу химерного антигенного рецептора (chimeric antigen receptor — CAR) Т-лімфоцитів дали позитивні результати, що дозволило стверджувати про можливість успішного застосування цього терапевтичного підходу після одужання хворого від COVID-19 [22, 23].

За результатами великих когортних досліджень висловлювалися припущення, що смертність від COVID-19 у пацієнтів з онкопатологією може досягати 40%. Серед таких хворих когорта осіб зі злоякісними новоутвореннями легені характеризується високим ризиком тяжкого перебігу та смертності від COVID-19 з кількох причин. Легені є основним органом-мішенню для SARS-CoV-2, що може призвести до дихальної недостатності. До того ж хворі на рак легені мають порушення функції легень у зв'язку з хронічними обструктивними захворюваннями. Детермінантами несприятливого перебігу інфек-

ційного захворювання одностадно визнано імуносупресію, а також специфічні патофізіологічні особливості, перш за все наслідки куріння. Деякі побічні ефекти лікування з приводу раку легені, як-от пневмонії, можуть гальмувати своєчасну діагностику COVID-19, погіршуючи прогноз. Одночасно показано, що попередні торакальні операції, локальне опромінення та нещодавня системна променева терапія не впливали на тяжкість COVID-19 [24–27].

Опубліковано дані багатофакторної логістичної регресії, скоригованої на вік та стадію пухлини, 73 пацієнтів з підтвердженим COVID-19 та активними солідними пухлинами (найчастіше раком легені), що свідчать про вищий рівень госпітальної смертності, пов'язаної із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі і такими клініко-лабораторними ознаками, як задишка, високі рівні С-реактивного білка, аномальна кількість нейтрофілів, максимальні показники за шкалою Швидкої динамічної оцінки органної недостатності (Quick Sequential Organ Failure Assessment — qSOFA). Серед факторів, що ускладнювали перебіг захворювання та призводили до летальних наслідків, розглядаються також ендокардит, міокардит та менінгіальні прояви, зумовлені безпосередньо COVID-19 [28].

Наводяться дані про вплив лікування хворих на ранній або метастатичний РМЗ на перебіг COVID-19. Пацієнток з метастатичним РМЗ лікували з використанням променевої терапії, частина з них щодня приймала кортикостероїди. У однофакторному аналізі впливу різних факторів показано, що рівень смертності у хворих на РМЗ, інфікованих COVID-19, більше залежить від віку (>70 років) та супутніх захворювань (а саме артеріальної гіпертензії), ніж від попередньої променевої терапії чи поточного протипухлинного лікування [29].

Дослідження, спрямоване на прогнозування впливу COVID-19 на майбутню смертність від РМЗ (на період з 2020–2030 рр. на 3 створених моделях наслідків пандемії), показало, що він збільшиться порівняно з першими 6 міс пандемії приблизно вдвічі, якщо змодельовані наслідки, скориговані на затримку діагностичних заходів (зокрема мамографії) та проведення хіміотерапії за наявності РМЗ на ранній стадії, продовжаться на 12 міс. Проте постійні зусилля щодо швидкого повернення до звичайного алгоритму обстеження жінок можуть значною мірою пом'якшити наслідки початкових збоїв, пов'язаних з пандемією [30, 31].

Оскільки відомо, що у пацієнток, інфікованих SARS-CoV-2, може швидко виникнути ураження багатьох органів, було проведено ретроспективне когортне дослідження, спрямоване на визначення впливу COVID-19 на пухлинні маркери крові у 53 жінок віком 19–85 років. Встановлено,

що значна частина лабораторних показників виходила за межі норми, найбільш часто визначалися лейкопенія та високий рівень С-реактивного білка. У той же час не виявлено впливу на показники онкомаркерів (CA125, CA19-9, CA15-3, AFP та CEA) [32].

Щодо впливу COVID-19 на перебіг злоякісного пухлинного процесу, то в нещодавніх дослідженнях показано, що COVID-19 викликає ініціацію чинників, які можуть бути задіяні в пробудженні «сплячих» клітин PM3 (таких як позаклітинні пастки нейтрофілів (Neutrophil Extracellular Traps — NETs). Наявність NET і прозапального мікросередовища може спричинити реактивацію PM3, підвищуючи ризик метастазування в легені. Виходячи з цього, використання протизапальних засобів, що здатні перешкоджати імунітопосередкованим запальним шляхам або утворенню NET, може бути корисним для зниження ризику подальшого рецидиву злоякісного новоутворення [33].

Ретроспективне порівняльне дослідження, що охопило 286 609 пацієнтів з позитивним тестом на COVID-19 та солідними формами раку, включаючи новоутворення сечостатевої системи (зокрема РПЗ), показало, що хворі на РПЗ є більш вразливою популяцією, до того ж перебіг вірусного захворювання у них є більш агресивним [34]. З іншого боку, з'явилися обнадійливі дані, що вказують на ще один аспект можливого зв'язку між РПЗ та COVID-19. Виявлено, що андроген-деприваційна терапія, яка використовується при лікуванні пацієнтів з РПЗ, відіграє захисну роль при COVID-19 [35]. Це пов'язують зі зниженням експресії трансмембранної протеази корецептора SARS-CoV-2 TMPRSS2 [31, 36].

На сьогоднішнє до кінця не вирішено питання щодо існування асоціативного зв'язку між COVID-19, найбільш розповсюдженими гормонозалежними пухлинами (РПЗ та PM3) та кишковою мікробіотою (KM), яка здатна ініціювати як про- так і антиканцерогенні процеси. Аналіз цього питання потребує розкриття особливостей кожної з його складових. Встановлено, що SARS-CoV-2 використовує рецептори ACE2 і TMPRSS2 для праймування S-білка, який відповідає за зв'язування вірусу з клітинами людини [37]. Наведено доказові відомості про те, що для жінок характерний нижчий ризик як зараження, так і смерті від COVID-19 порівняно з чоловіками. Поясненням цього є різниця вродженого імунітету, спектру стероїдних гормонів і чинників, що пов'язані зі статевими хромосомами (зокрема з Х-хромосомою) [38, 39].

Слід зазначити, що статеві гормони по-різному впливають на вроджену та адаптивну імунологічну відповідь: андрогени мають протизапальну дію, а естрогени — як протизапальну, так і прозапальну [40]. Зокрема, у хворих на РПЗ

при зараженні SARS-CoV-2 естрогени пригнічують рівні прозапального IL-6, безпосередньо змінюючи експресію CD16, і можуть впливати на рівні природних клітин-кілерів [41]. У той же час у хворих на РПЗ та COVID-19 при аналізі кореляції між менструальним статусом, жіночими гормонами та цитокінами, пов'язаними з імунітетом та запаленням, а також тяжкістю та клінічними наслідками захворювання пацієнток віком <60 років, визначено негативну кореляцію з тяжкістю інфекції і доведено, що менопауза є незалежним фактором ризику при захворюванні на коронавірусну інфекцію [42].

На клінічному матеріалі 1018 осіб з лабораторно підтвердженим діагнозом COVID-19, серед яких найбільшу частку становили хворі на РПЗ (16%) та РМЗ у жінок (21%), показано, що фактором для пояснення зв'язку прогнозу COVID-19 зі статтю пацієнтів може бути КМ [43]. Дані, які накопичуються в літературі, свідчать, що склад КМ (переважання окремих видів і функцій кишкових бактерій) залежить від статевих відмінностей, частково зумовлених стероїдними гормонами. Рівні естрогенів у чоловіків і жінок у період постменопаузи безпосередньо корелюють з багатством і різноманітністю КМ, у той час як у жінок в пременопаузі такої кореляції немає [44]. Більше того, КМ, мабуть, може модулювати рівні естрогену в сироватці крові та сприяти проліферації певних видів бактерій. Визначено сукупність генів кишкових бактерій — естроболом, продукти яких здатні метаболізувати естрогени [45]. У ряді досліджень встановлено, що серед багатьох факторів ризику розвитку РМЗ значну роль відіграє складний взаємозв'язок між особливостями клінічного перебігу захворювання та естроген-залежними функціями КМ [46]. Повідомляється про зв'язок між кишковими бактеріями *Firmicutes* (як одним з представників 4 бактеріальних типів мікробіому: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Verrucomicrobia* і *Proteobacteria*) та тяжкістю перебігу COVID-19 [47–49]. Таким чином, на підставі наявних даних може обговорюватися гіпотеза про вплив естроболому та складу КМ на сприйнятливність до COVID-19 та особливості клінічного перебігу хвороби у осіб зі злоякісними новоутвореннями, зокрема РМЗ і РПЗ.

Було досліджено також особливості взаємовпливу COVID-19 та інших форм раку. У результаті когортного дослідження, що включало 80 пацієнтів з метастатичним колоректальним раком (КРР), які були інфіковані SARS-CoV-2 і у яких визначали циркуляцію в плазмі крові ДНК для ідентифікації статусу RAS-BRAF (кіназного каскаду, що відповідає за регуляцію клітинних реакцій на позаклітинні сигнали різних чинників), виявилось, що «пухлинний тягар» був значно вищим у пацієнтів, яким встановили діагноз КРР

після карантину, порівняно з тими, у кого патологію було виявлено до карантину (119,2 проти 17,3 нг/мл;  $p < 0,001$ ). Пацієнти з більшим пухлинним навантаженням мали нижчу медіану виживаності [50]. Також у ході клінічних спостережень встановлено, що пацієнти з пухлинами головного мозку (особливо зі злоякісними) вважаються групою високого ризику щодо захворювання на COVID-19, оскільки хіміотерапія та променева терапія можуть поставити під загрозу ефективність формування противірусного імунного захисту [51].

Показано також асоціативний зв'язок між COVID-19, диференційованим раком щитоподібної залози та такими факторами ризику, як ожиріння, запалення, ослаблення імунітету та оксидативний стрес [52]. Згідно з аналізом даних реєстру Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 Infected Patients (LEOSS) щодо 435 пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями та 2636 осіб без онкологічної патології, хворі на рак більш схильні до тяжкого перебігу та смерті від COVID-19, особливо враховуючи похилий вік, чоловічу стать та наявні супутні захворювання [53, 54].

У цілому дослідження щодо перебігу ускладненого COVID-19 раку показали, що не всі пацієнти зі злоякісними новоутвореннями однаково схильні до гострого респіраторного синдрому, спричиненого SARS-CoV-2. Прояви захворювання значною мірою залежали від генезу новоутворення: більш тяжкі форми зі смертельними наслідками характерні для пацієнтів з пухлинами лімфопроліферативного походження, а також для хворих на рак легені. Доведено, що хворі на рак жінки менш сприйнятливі до інфікування SARS-CoV-2, ніж чоловіки. Крім того, у осіб з різними формами злоякісних новоутворень встановлено певне коло чинників, які віддзеркалюють стан імунної системи організму і визначають сприйнятливість до розвитку COVID-19. Тому під час планування стратегії профілактичних заходів щодо розвитку COVID-19 у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями фактори ризику слід враховувати у першу чергу.

### ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ТА НАСЛІДКИ ВАКЦИНАЦІЇ ПРОТИ COVID-19 У ХВОРИХ НА РАК

Незважаючи на те що вакцини проти COVID-19 створено відносно недавно, накопичено достатню кількість інформації щодо їх ефективності та алгоритму застосування як у популяції здорових людей, так і в осіб з різними формами злоякісних новоутворень. Згідно зі спостереженнями клініцистів, хворі на рак у цілому більш вразливі та мають вищий ризик тяжкого перебігу COVID-19 порівняно з населенням загалом. Це дає підстави вважати ко-

горту людей з онкологічною патологією пріоритетною як для первинної, так і для вторинної вакцинації проти COVID-19. Встановлено, що щеплення проти коронавірусу, які проводяться відповідно до сучасних концепцій поточної первинної вакцинації, є безпечними і клінічно ефективними для хворих на рак. Проте на сьогодні ще не з'ясовано остаточно особливості імунної відповіді ні у пацієнтів з онкопатологією, ні в населення в цілому. Залишається певна невизначеність щодо ступеня прояву гуморальної та клітинної імунної відповіді у хворих на рак, а також ризику розвитку небажаних явищ, пов'язаних із самою вакциною. Вважається, що похилий вік, наявність гематологічних злоякісних новоутворень, а також побічні ефекти і ускладнення специфічного протипухлинного лікування (пригнічення кровотворення, імуносупресія) можуть призвести до менш ефективних відповідей після вакцинації. Постає питання про бустерні щеплення, що здатні забезпечити сероконверсію у тих осіб, які раніше були серонегативними після 2 доз вакцини [55]. Як з'ясувалося, якщо SARS-CoV-2 розвивається на фоні злоякісних новоутворень, то вони є однією з основних причин смертності. Показано, що пацієнти онкологічного профілю, які хворіють на COVID-19, відрізняються високими показниками тяжких ускладнень, що призводять до летальних наслідків. Тому дослідники наголошують, що необхідно ретельно реєструвати будь-які зміни клінічних параметрів або біомаркерів, пов'язаних з вакцинацією серед онкологічних хворих [56].

Незважаючи на вищу уразливість до інфекцій, пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями не було включено до більшості пілотних досліджень вакцин проти SARS-CoV-2 і їх не аналізували як групу в більш пізніх випробуваннях. Однак відзначено деякі факти, які свідчать про те, що у таких пацієнтів можуть виникати непередбачувані проблеми, коли здійснюється широке впровадження вакцинації.

Найбільш вивченими є вакцини, розроблені на основі mRNA (Moderna mRNA-1273 та Pfizer BNT162b2). Вони потрапляють в організм у вигляді ліпідних наночастинок, які містять mRNA, що кодує спайковий білок коронавірусу. Як відомо, лізосомальні частинки мають тенденцію накопичуватися в солідних пухлинах, і це явище використовується під час таргетної доставки протипухлинних препаратів. Проте на сьогодні невідомо, чи можуть надходити у злоякісно трансформовані клітини також і згадані вакцини, тим самим змінюючи біологію пухлини і, можливо, непередбачуваним чином впливаючи на імунну відповідь.

Повідомляється про проспективне одноцентрове дослідження, спрямоване на оцінку імун-

ногенності вакцини Moderna mRNA-1273 після 2 доз у 131 особи, із яких у 78 було визначено солідні злоякісні пухлини. У процесі специфічного протипухлинного лікування 26 хворих отримували інгібітори циклінозалежних кіназ 4 та 6 (CDK4/6i), 20 — імунотерапію та 32 — хіміотерапію. Аналіз отриманих даних показав, що, незважаючи на таке лікування, у хворих на рак визначено гуморальну відповідь, аналогічну такій у здорових осіб контрольної групи, але більш низьку Т-клітинну [57].

Дослідження ризику раптового виникнення інфекції SARS-CoV-2 у 6860 вакцинованих осіб, у тому числі 1460 (21,3%) хворих на рак, показало, що особи із солідними пухлинами та гематологічними злоякісними новоутвореннями вирізнялися більш високим ризиком раптового інфікування SARS-CoV-2 та тяжкими наслідками хвороби порівняно з пацієнтами без онкологічних захворювань, з корекцією на вік, стать, расу/етнічну належність, статус куріння, тип вакцини та дату щеплення. У порівнянні з особами із солідними пухлинами пацієнти з гематологічними злоякісними новоутвореннями характеризувалися підвищеним ризиком раптового інфікування SARS-CoV-2 (скориговане відношення ризиків (odds ratio — OR) варіювало від 2,07 для лімфоми до 7,25 для лімфолейкозу). Ризик раптового інфікування COVID-19 був знижений після 2-ї дози для всіх видів раку (OR = 0,04; 95% довірчий інтервал (confidence interval — CI) 0,04–0,05), а також при порівнянні вакцин Moderna mRNA-1273 та Pfizer BNT162b2 (OR = 0,66; 95% CI 0,62–0,70), особливо у пацієнтів з множинною мієломою (OR = 0,35; 95% CI 0,15–0,72) [58].

Іншими спостереженнями підтверджено, що хворі на рак у порівнянні з контрольною групою мали на 58% нижчий ризик зараження вірусом після отримання 2-ї дози однієї з mRNA-вакцин проти COVID-19. Деякі дослідники вважають, що особи з ослабленим імунітетом можуть залишатися в групі ризику зараження COVID-19, незважаючи на вакцинацію, тому слід розглянути додаткові стратегії (такі як серологічне тестування відповіді на вакцину та застосування 3-ї дози вакцини) [59, 60].

Незважаючи на високу ефективність наявних вакцин проти вихідних вірусних штамів SARS-CoV-2, висловлюється занепокоєння тим, що цей вірус має тенденцію до швидкої мутації, і у зв'язку з цим можлива поява його нових варіантів. Зараз у всьому світі розповсюджується новий штам коронавірусу «омікрон», симптоми ураження яким схожі на ознаки застуди. Новий штам може спричиняти тривалі наслідки для здоров'я, госпіталізацію та летальні випадки. Тому у небезпеці перебувають ті, хто не пройшов принаймні базового курсу вакцинації проти COVID-19. У той же час вирішальне значен-

ня має проведення бустерних щеплень, особливо серед осіб зі слабким імунітетом, у тому числі хворих зі злоякісними новоутвореннями [61, 62].

Слід зазначити, що з'являються окремі публікації, автори яких, беручи до уваги особливості патогенезу раку і COVID-19 та тяжкі наслідки цих хвороб, пропонують побудову моделі контролю мутацій генів раку і вірусу SARS-CoV-2, моделі статистичної причинно-наслідкової регресії раку і навіть моделі штучного інтелекту, які можуть бути використані під час розробки відповідних ліків та вакцин [63].

Більшість дослідників розцінює вакцинацію як першу лінію захисту від SARS-CoV-2. Уже загальноновизнано, що дотримання універсальних засобів попередження і вакцинація — це єдині профілактичні стратегії під час пандемії COVID-19. Слід зазначити, що станом на червень 2021 р. з 18 створених вакцин тільки 9 отримали дозвіл на випробування (Oxford-AstraZeneca, Pfizer-BioNTech, Moderna, SputnikV, Janssen, CoronaVac, Covaxin, Convidecia, Sinopharm) за участю 330 000 осіб. Хворі на рак брали участь у 2 когортних дослідженнях. Майже 1700 (4%) осіб були залучені до випробування вакцини Pfizer, 200 (0,5%) — Janssen. Ці препарати тестувалися на імуногенність, безпеку, ефективність та тривалість захисту від вірусу. Окрім загальних рекомендацій для всієї когорти досліджених у цих плацебо-контрольованих рандомізованих випробуваннях осіб, експертами декількох онкологічних товариств було розроблено і представлені рекомендації щодо вакцинації хворих на рак, оскільки в останніх виявляють ослаблення опору організму різного ступеня у зв'язку із самим захворюванням, а також методами лікування, які здатні ще більше пригнічувати стан гуморального та клітинного імунітету. Згадані рекомендації полягають у наступному: 1) незважаючи на відсутність високовірогідних доказів, усі експерти рекомендують проводити вакцинацію хворим з активними формами раку або тим, хто знаходиться у стані ремісії; 2) запропоновано 4-етапний процес для встановлення пріоритетів вакцинації онкологічних хворих з оцінкою фази раку, загального стану пацієнтів, можливого впливу вакцини на пухлину; 3) залишається суперечливим питання оптимального часу, типу і частоти вакцинації щодо хіміотерапії, однак припускають, що пацієнти, які ще не почали свій перший цикл хіміотерапії, мають отримати щеплення принаймні за 2 тиж до її початку; 4) оскільки передбачається підвищений ризик імуногенних побічних ефектів при одночасному застосуванні хіміотерапії і вакцин, погляди на час проведення вакцинації у експертів неоднозначні, і тому його слід визначати індивідуально; 5) хірургічне лікування не має змінювати показання до вак-

цинації; однак оскільки вакцинація та хірургічне втручання часто супроводжуються гарячкою, між цими процедурами має бути забезпечено інтервал у кілька днів або тижнів; 6) не існує конкретних часових обмежень для хворих на рак, які проходять променеву терапію, тому вакцинацію слід проводити, коли це можливо [64].

Заслужують на увагу дані австралійських дослідників щодо особливостей впливу вакцинації у хворих на рак. Участь у випробуванні взяли 96 пацієнтів із солідними злоякісними пухлинами (у більшості з них було визначено метастатичний рак) та 19 здорових осіб. Середній вік включених у дослідження становив 62 роки, 61% були особами жіночої статі. Спочатку призначали одну з двох вакцин проти COVID-19 (AZD1222 (65%) та BNT162b2 (35%)), після чого протягом 2 тиж проводили активну терапію: 47 (62%) пацієнтів з пухлинами отримували хіміотерапію окремо або в поєднанні з іншим лікуванням з приводу раку; 8 (11%) — тільки імунотерапію; 21 (28%) — таргетну терапію. Дослідження крові проводили на вихідному рівні, до 2-ї дози вакцини, потім через 1, 3 і 6 міс після 2-ї дози. Визначали рівні антитіл до рецептора SARS-CoV-2 і антинуклеокапсидного імуноглобуліну G (IgG) за допомогою імуноферментного аналізу та калібрували за стандартом серології Національного інституту охорони здоров'я (Australian Institute of Health and Welfare). У хворих на рак рівень сероконверсії (утворення специфічних антитіл) через 3 міс після вакцинації був порівнянним з показниками контрольної групи. Виявлено, що титр anti-spike-антитіл у хворих на рак був дещо нижчим (88 од. зв'язування антитіл (BAU)/мл проти 179 BAU/мл в контрольній групі), проте різниця між показниками не була статистично значущою ( $p = 0,10$ ). Проведена специфічна протипухлинна терапія не спричинила значного впливу на відповідь на вакцину, однак рівень антитіл anti-spike був нижчим серед хворих, що отримували хіміотерапію порівняно з тими, кому призначали таргетну терапію. Пацієнти після імунотерапії мали найнижчий рівень антитіл, хоча невеликий розмір вибірки не дає підстави для остаточних висновків. Всього на дію той факт, що після 3-ї первинної дози у хворих на рак відбувалося підвищення рівня антитіл anti-spike, яке навіть перевищило їх рівні у осіб контрольної групи перед отриманням ними бустерної дози вакцини [65].

У звіті щодо ефективності вакцини Pfizer BNT162b2, яку оцінювали у 154 хворих із солідними пухлинами, що отримували протипухлинну терапію під час вакцинації та протягом 6 міс після неї, та 135 осіб контрольної групи, повідомляється, що через 6 міс після введення вакцини 122 (79%) хворих були серопозитивними порівняно зі 114 (84%) особами контрольної

групи ( $p=0,32$ ). Серологічний титр у крові на цей термін різко знизився подібним чином в обох когортах. У контрольній групі не було зафіксовано жодного випадку COVID-19, у когорті хворих на рак — 1. Побічні ефекти, зареєстровані під час специфічного лікування хворих на рак, зникли. У сукупності картина імуногенності, ефективності та безпеки Pfizer BNT162b2 у пацієнтів із солідними пухлинами через 6 міс після вакцинації нагадувала таку у загальній популяції [66].

Існують повідомлення про окремі випадки спонтанної регресії пухлини після вакцинації проти COVID-19. Одне з досліджень стосується спонтанної регресії метастатичної міоепітеліальної карциноми слинних залоз у пацієнта із системною реактогенністю III ступеня після вакцинації Moderna mRNA-1273. Регресія була підтверджена гістологічно, біохімічно, методом мультиплексної цитометрії та комп'ютерної томографії. Гістологічне та імунофенотипове дослідження поствакцинальних біоптатів легень показало масивний запальний інфільтрат з мізерними вбудованими пухлинними кластерами (<5%). Візуалізація за допомогою високої мультиплексної масцитометрії засвідчила, що вогнища метастазів у легенях після другої вакцинації мали виражену інфільтрацію імунними клітинами, включаючи CD4<sup>+</sup> і CD8<sup>+</sup> Т-клітини, природні клітини-кілери, В-клітини та дендритні, що контрастує з дуже низьким рівнем цих клітин після першої вакцинації. Зразки тканини первинної пухлини та метастазів у легені, результати комп'ютерної томографії, отримані через 3, 6 і 9 міс після другої дози вакцини, продемонстрували стійке зменшення пухлини (на 50, 67 і 73% відповідно). Наведення спостереження є свідченням того, що вакцинація (зокрема вакциною Moderna mRNA-1273) здатна стимулювати протипухлинний імунітет і як наслідок — регресію пухлини [67].

На підставі даних рандомізованих клінічних досліджень 1503 хворих на рак, які отримували 1 або 2 дози вакцини проти COVID-19 у центрі Léon Bérard (Pfizer BNT162b2, Moderna mRNA-1273 та Chadox1), фахівці рекомендують вводити пацієнтам з онкологічною патологією 2 дози вакцини з інтервалом 21–28 днів [68].

Підсумовуючи наявні на сьогодні дані щодо значення вакцинації для клінічного перебігу пухлинного процесу, у тому числі прогресування захворювання та кінцевих наслідків у хворих на рак, інфікованих SARS-CoV-2, слід зазначити, що у цілому загальноновизнані вакцини виявилися ефективними, безпечними, здатними підвищувати гуморальний та клітинний імунітет при дотриманні передбачених режимів, доз та інтервалів введення. Водночас, на жаль, що до цього часу спостерігається тенденція до від-

мови від проведення вакцинації як серед практично здорових осіб, так і хворих на рак. Перш за все це стосується використання вакцини AstraZeneca52 AZD1222 (Італійське регуляторне агентство призупинило її застосування для моніторингу безпеки, у зв'язку з чим рівень відмови від щеплень цією вакциною підвищився з 8,6 до 19,7%) [69].

Насамкінець слід акцентувати увагу на тому, що, за даними ВООЗ, станом на 17 серпня 2022 р. [70] з початку пандемії у світі підтверджено 589,7 млн випадків COVID-19, понад 6,4 млн із них — смертельні. Упродовж останнього часу кількість зареєстрованих смертей від коронавірусу в усьому світі зросла на 35%. Понад 90% випадків припадає на штам «омікрон» BA.5. Така ситуація вимагає повернення до встановлених у попередній період профілактичних заходів безпеки: дотримання маскового режиму, дистанційних норм і насамперед проведення вакцинації. Особливо це стосується більш вразливих верств населення, у тому числі хворих на рак, які є менш захищеними з точки зору імунної відповіді і потребують особливої уваги та індивідуалізованого підходу щодо призначення як протипухлинного лікування, так і схем введення вакцин проти ідентифікованих штамів коронавірусу.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Šálek T, Slopovský J, Pörsök Š, *et al.* COVID-19 and oncological disease. *Klin Onkol Spring* 2021; **34** (3): 211–9. doi: 10.48095/ccko2021211.
- <https://phc.org.ua/news/rivni-epidemichnoi-nebezpeki-poshirennya-covid-19-v-ukraini-27>.
- <https://life.pravda.com.ua/health/2022/04/28/248439/>.
- Feldmann M, Maini RN, Woody JN, *et al.* Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet* 2020; **395** (10234): 1407–9. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8.
- Ottaiano A, Scala S, D'Alterio C, *et al.* Unexpected tumor reduction in metastatic colorectal cancer patients during SARS-CoV-2 infection. *Ther Adv Med Oncol* 2021; **13**: 1–5. doi: 10.1177/17588359211011455
- Zhang J, Jiang H, Du K, *et al.* Pan-cancer analysis of genomic and prognostic characteristics associated with coronavirus disease 2019 regulators. *Front Med (Lausanne)* 2021; **8**: 662460. doi: 10.3389/fmed.2021.662460.
- Zhang Y, Mao Q, Li Y, *et al.* Cancer and COVID-19 susceptibility and severity: a two-sample mendelian randomization and bioinformatic analysis. *Front Cell Dev Biol* 2022; <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.759257>.
- Gao L, Li G-S, Li J-D, *et al.* Identification of the susceptibility genes for COVID-19 in lung adenocarcinoma with global data and biological computation methods. *Comput Struct Biotechnol J* 2021; **19**: 6229–39. doi: 10.1016/j.csbj.2021.11.026.
- Liang X, Chen Y, Fan Y. Bioinformatics approach to identify common gene signatures of patients with coronavirus 2019 and lung adenocarcinoma. *Environ Sci Pollut Res Int* 2021; **1–19**. doi: 10.1007/s11356-021-17321-9.
- Hou Y, Zhao J, Martin W, *et al.* New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. *BMC Medicine* 2020; **18** (1): 216. doi: 10.1186/s12916-020-01673-z.
- Zong Z, Wei Y, Ren J, *et al.* The intersection of COVID-19 and cancer: signaling pathways and treatment implications. *Mol Cancer* 2021; **20** (1): 76. doi: 10.1186/s12943-021-01363-1.
- Goubran H, Stakiw J, Seghatchian J, *et al.* SARS-CoV-2 and cancer: the intriguing and informative cross-talk. *Transfus Apher Sci* 2022; **61** (4): 103488. doi: 10.1016/j.transci.2022.103488.
- Iovino L, Thur LA, Gnjjatic S, *et al.* Shared inflammatory pathways and therapeutic strategies in COVID-19 and cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2021; **9** (5): e002392. doi: 10.1136/jitc-2021-002392.
- Derosa L, Melenotte C, Griscelli F, *et al.* The immuno-oncological challenge of COVID-19. *Nat Cancer* 2020; **1**: 946–64. doi: 10.1038/s43018-020-00122-3.
- Study suggests blood cancer patients may have higher risk of COVID-19 infection and death. *ONCOGENOTES* <https://www.cancercenter.com/community/blog/2020/10/covid-blood-cancers>.
- du Plessis M, Fourie C, Riedemann J, *et al.* Cancer and COVID-19: collectively catastrophic. *Cytokine Growth Factor Rev* 2022; **63**: 78–89. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.10.005.
- <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- Russell B, Moss CL, Palmer K, *et al.* COVID-19 risk factors for cancer patients: a first report with comparator data from COVID-19 negative cancer patients. *Cancers (Basel)* 2021; **13** (10): 2479. doi: 10.3390/cancers13102479.
- Höllein A, Bojko P, Schulz S, *et al.* Characteristics and outcomes of patients with cancer and COVID-19: results from a cohort study. *Acta Oncologica* 2021; **60**: 24–7. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1863464>.
- Indini A, Rijavec E, Ghidini M, *et al.* Coronavirus infection and immune system: an insight of COVID-19 in cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; **153**: 103059. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103059.
- Addeo A, Friedlaender A. Cancer and COVID-19: unmasking their ties. *Cancer Treat Rev* 2020; **88**: 102041. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102041.
- Nilius-Eliliwi V, Mika T, Baraniskina A, *et al.* Successful chimeric antigen receptor (CAR) T-cell Treatment in aggressive lymphoma despite coronavirus disease 2019 (CoVID-19) and prolonged severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Front Oncol* 2021; **11**: 706431. doi: 10.3389/fonc.2021.706431.
- Madduri D, Parekh S, Campbell TB, *et al.* Anti-BCMA CAR T administration in a relapsed and refractory multiple myeloma patient after COVID-19 infection: a case report. *J Med Case Rep* 2021; **15** (1): 90. doi: 10.1186/s13256-020-02598-0.
- Kulkarni AA, Wilson G, Fujioka N, Pate MR. Mortality from COVID-19 in patients with lung cancer. *J Cancer Metastasis Treatment* 2021; **7**: covidwho-1417393. <https://jcmt-journal.com/article/view/4118>.
- Luo J, Rizvi H, Preeshagul IR, *et al.* COVID-19 in patients with lung cancer. *Ann Oncol* 2020; **31** (10): 1386–96. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.007.
- Lemos AEG, Silva GR, Gimba ERP, Matos ADR. Susceptibility of lung cancer patients to COVID-19: A review of the pandemic data from multiple nationalities. *Thorac Cancer*. 2021; **12** (20): 2637–47. doi: 10.1111/1759-7714.14067.
- Passaro A, Bestvina C, Velez Velez M, *et al.* Severity of COVID-19 in patients with lung cancer: evidence and challenges. *J Immunother Cancer*. 2021; **9** (3): e002266. doi: 10.1136/jitc-2020-002266.
- Fuentes-Antrás J, Manzano A, Marquina G, *et al.* A snapshot of COVID-19 infection in patients with solid tumors. *Int J Cancer* 2020; **148** (10): 2389–97. doi: 10.1002/ijc.33420.

29. **Vuagnat P, Frelaut M, Ramtohl T, et al.** COVID-19 in breast cancer patients: a cohort at the Institut Curie hospitals in the Paris area. *Breast Cancer Res* 2020; **22** (1): 55. doi: 10.1186/s13058-020-01293-8.
30. **Alagoz O, Lowry KP, Kurian AW, et al.** Impact of the COVID-19 pandemic on breast cancer mortality in the US: estimates from collaborative simulation modeling. *J Natl Cancer Inst* 2021; **113** (11): 1484–94. doi: 10.1093/jnci/djab097.
31. **Lasagna A, Zuccaro V, Ferraris E, et al.** COVID-19 and breast cancer: may the microbiome be the issue? *Future Oncol* 2021; **17** (2): 123–6. doi: 10.2217/fon-2020-0764.
32. **Purut YE, Giray B, Gurbuz E.** Effect of the coronavirus pandemic on tumor markers. *J Med Virol* 2021; **93** (9): 5405–8. doi: 10.1002/jmv.27057.
33. **Francescangeli F, De Angelis ML, Zeuner A.** COVID-19: a potential driver of immune-mediated breast cancer recurrence? *Breast Cancer Research* 2020; **22** (1): 117. doi: 10.1186/s13058-020-01360-0.
34. **Chakravarty D, Ratnani P, Sobotka S, et al.** Increased hospitalization and mortality from covid-19 in prostate cancer patients. *Cancers (Basel)* 2021; **13** (7): 1630. doi: 10.3390/cancers13071630.
35. **Hisham F, Bahmad & Wassim Abou-Kheir.** Crosstalk between COVID-19 and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020; **23** (4): 561–3. doi: 10.1038/s41391-020-0262-y.
36. **Schmidt AL, Tucker MD, Bakouny Z, et al.** Association between androgen deprivation therapy and mortality among patients with prostate cancer and COVID-19. *JAMA Netw Open* 2021; **4** (11): e2134330. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.34330.
37. **Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al.** SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; **181** (2): 271–280.e278. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
38. **Conti P, Younes A.** Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020; **34** (2): 339–43. doi: 10.23812/Editorial-Conti-3.
39. **Kloc M, Ghobrial RM, Kubiak JZ.** The role of genetic sex and mitochondria in response to COVID-19 infection. *Int. Arch. Allergy Immunol* 2020; **181** (8): 629–34. doi: 10.1159/000508560.
40. **Klein SL, Flanagan KL.** Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 2016; **16**(10): 626–8. doi: 10.1038/nri.2016.90.
41. **Chakravarty D, Nair SS, Hammouda N, et al.** Sex differences in SARS-CoV-2 infection rates and the potential link to prostate cancer. *Commun Biol* 2020; **3** (1): 374. doi: 10.1038/s42003-020-1088-9.
42. **Ding T, Zhang J, Wang T, et al.** Potential influence of menstrual status and sex hormones on female SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional study from multicentre in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; **72** (9): e240–e248. doi: 10.1093/cid/ciaa1022.
43. **Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al.** Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020; **395** (10241): 1907–18. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9.
44. **Vemuri R, Sylvia KE, Klein SL, et al.** The microgenderome revealed sex differences in bidirectional interactions between the microbiota, hormones, immunity and disease susceptibility. *Semin Immunopathol* 2019; **41** (2): 265–75. doi: 10.1007/s00281-018-0716-7.
45. **Kwa M, Plottel CS, Blaser MJ, Adams S.** The intestinal microbiome and estrogen receptor-positive female breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016; **108** (8): djw029. doi: 10.1093/jnci/djw029.
46. **Parida S, Sharma D.** The microbiome–estrogen connection and breast cancer risk. *Cells* 2019; **8** (12): 1642. doi: 10.3390/cells8121642.
47. **Pollet RM, D’Agostino EH, Walton WG, et al.** An atlas of  $\beta$ -glucuronidases in the human intestinal microbiome. *Structure* 2017; **25** (7): 967–77. doi: 10.1016/j.str.2017.05.003.
48. **Luu TH, Michel C, Bard JM, et al.** Intestinal proportion of *Blautia* sp. is associated with clinical stage and histoprognostic grade in patients with early-stage breast cancer. *Nutr Cancer* 2017; **69** (2): 267–75. doi: 10.1080/01635581.2017.1263750.
49. **Parida S, Sharma D.** The power of small changes: comprehensive analyses of microbial dysbiosis in breast cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2019; **1871** (2): 392–405. doi: 10.1016/j.bbcan.2019.04.001.
50. **Thierry AR, Pastor B, Pisareva E, et al.** Association of COVID-19 lockdown with the tumor burden in patients with newly diagnosed metastatic colorectal cancer. *JAMA Netw Open* 2021; **4** (9): e2124483. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.24483.
51. **COVID-19: what the brain tumor community needs to know.** National Brain Tumor Society. <https://braintumor.org/support-services/toolkit/covid-19/>.
52. **Deligiorgi MV, Siasos G, Vakkas L, Trafalis DT.** Charting the unknown association of COVID-19 with thyroid cancer, focusing on differentiated thyroid cancer: a call for caution. *Cancers (Basel)* 2021; **13** (22): 5785. doi: 10.3390/cancers13225785.
53. **Rüthrich MM, Giessen-Jung C, Borgmann S, et al.** COVID-19 in cancer patients: clinical characteristics and outcome — an analysis of the LEOSS registry. *Ann Hematol* 2021; **100**: 383–93. doi: 10.1007/s00277-020-04328-4.
54. **Pinato DJ, Patel M, Scotti L, et al.** time-dependent covid-19 mortality in patients with cancer: an updated analysis of the onCOVID registry. *JAMA Oncol* 2022; **8** (1): 114–22. doi:10.1001/jamaoncol.2021.6199.
55. **Fendler A, de Vries EGE, Geurtsvan Kessel CH, et al.** COVID-19 vaccines in patients with cancer: immunogenicity, efficacy and safety. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2022; **19** (6): 385–401. doi: 10.1038/s41571-022-00610-8.
56. **Sayed S.** COVID-19 and Malignancy: Exploration of the possible genetic and epigenetic interlinks and overview of the vaccination scenario. *Cancer Treatment and Research Communications* 2021; **28**: 100425. doi: 10.1016/j.ctarc.2021.100425.
57. **Cortés A, Casado JL, Longo F, et al.** Limited T cell response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among patients with cancer receiving different cancer treatments. *Eur J Cancer* 2022; **166**: 229–39. doi: 10.1016/j.ejca.2022.02.017.
58. **Song Q, Bates B, Shao YR, et al.** Risk and outcome of breakthrough COVID-19 infections in vaccinated patients with cancer: real-world evidence from the national COVID cohort collaborative. *J Clin Oncol* 2022; **40** (13): 1414–27. doi: 10.1200/JCO.21.02419.
59. **Wu JT, La J, Branch-Elliman W, et al.** Association of COVID-19 vaccination with SARS-CoV-2 infection in patients with cancer: a US Nationwide Veterans Affairs Study. *JAMA Oncol* 2022; **8** (2): 281–6. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.5771.
60. <https://www.aacr.org/professionals/research/aacr-covid-19-and-cancer-report-2022/understanding-the-covid-19-pandemic/>.
61. **Prasad RN, Patel M, Palmer JD.** COVID-19 booster vaccine equity for patients with cancer. *Adv Radiat Oncol* 2022; **7** (5): 100939. doi: 10.1016/j.adro.2022.100939.
62. <https://life.pravda.com.ua/health/2022/01/3/247028/>.
63. **Shun CLK.** A causal (regression) analysis for cancer formation under a corresponding virus attack. *Int J Sci Academ Research* 2021; **02** (07): 1846–8. <https://www.researchgate.net/publication/352466535>.
64. **Rajan S, Akhtar N, Sharma S, et al.** COVID-19 vaccination for cancer patients: Evidence, priority, and practice. *Vaccine* 2021; **39** (36): 5075–7. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.07.063.

65. Kanjanapan Y, Cavic G, Almonte A, *et al.* COVID-19 vaccine response in patients on cancer therapy — evidence from Australian data. [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imj.26\\_15766](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imj.26_15766).

66. Waldhorn I, Holland R, Goshen-Lago T, *et al.* Six-month efficacy and toxicity profile of BNT162b2 vaccine in cancer patients with solid tumors. *Cancer Discov* 2021; **11** (10): 2430–5. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1072>.

67. Guimaraes de Sousa L, McGrail DJ, Li K, *et al.* Spontaneous tumor regression following COVID-19 vaccination. *J Immunother Cancer* 2022; **10** (3): e004371. doi: 10.1136/jitc-2021-004371.

68. Heudel P, Favier B, Assaad S, *et al.* Reduced SARS-CoV-2 infection and death after two doses of COVID-19 vaccines in a series of 1503 cancer patients. *Ann oncol* 2021; **32** (11): 1443–4. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.012.

69. Shulman RM, Weinberg DS, Ross EA, *et al.* Adverse events reported by patients with cancer after administration of a 2-Dose mRNA COVID-19 vaccine. <https://doi.org/10.6004/jncn.2021.7113>.

70. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-covid-19-media-briefing-17-august-2022>.

## COVID-19 AND CANCER: SCIENTIFIC AND CLINICAL ASPECTS

L.A. Naleskina, N.Y. Lukianova, L.M. Kunska,  
V.F. Chekhun

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,  
Oncology and Radiobiology of NAS of Ukraine,  
Kyiv, Ukraine

**Summary.** *There were analyzed scientific publications concerning one of the most important medical and social problems of the 21<sup>st</sup> century, which afflicted the population of many countries — the COVID-19 out-*

*break caused by highly mutating and producing new rapidly spreading virulent strains SARS-CoV-2 virus. The issue of the pathogenetic relation between COVID-19 and cancer is considered, and the possible molecular mechanisms determining the predisposition of patients with malignant neoplasms to SARS-CoV-2 infection are discussed. It has been noted that the clinical manifestations of COVID-19 could be different in patients with various forms of malignant neoplasms. In particular, the severe course of the disease in patients with hematological malignancies was emphasized. In addition, the questions related to the effectiveness, safety, and immunogenicity of the most common vaccines against coronavirus is considered based on the multicenter comparative studies in large populations of patients with or without cancer. It was shown that the vaccines can enhance both humoral and cellular antiviral immunity in cancer patients, and that basic precautions and vaccination are the only preventive strategies in the COVID-19 pandemic.*

**Key words:** SARS-CoV-2, COVID-19, malignant neoplasms, risk factors, vaccines against COVID-19.

### Адреса для листування:

Налескіна Л.А.  
03022, Київ, вул. Васильківська, 45  
Інститут експериментальної патології,  
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького  
НАН України  
E-mail: naleskina@ukr.net

Одержано: 19.09.2022