УДК 578.834.1+616-036.21-006-085+612.017.1+615.371+614.47
DOI: 10.56871/UTJ.2025.70.12.002

ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ТЕЧЕНИЕ И ЛЕТАЛЬНОСТЬ COVID-19

© Андрей Михайлович Сарана[1, 2], Сергей Григорьевич Щербак[1, 3], Дмитрий Александрович Вологжанин[1, 3], Александр Сергеевич Голота[3], Сергей Владимирович Кадин[4], Татьяна Аскаровна Камилова[3]

[1] Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9
[2] Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга. 191011, г. Санкт-Петербург, Малая Садовая ул., д. 1
[3] Городская больница № 40 Курортного района. 197706, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б
[4] ООО «Мой медицинский центр». 191186, г. Санкт-Петербург, ул. Малая Конюшенная, д. 8, лит. А

Контактная информация: Александр Сергеевич Голота — к.м.н., доцент, начальник клинико-исследовательского сектора организационно-методического отдела по медицинской реабилитации. E-mail: golotaa@yahoo.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5632-3963 SPIN: 7234-7870

Для цитирования: Сарана А.М., Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Кадин С.В., Камилова Т.А. Влияние сопутствующих онкологических заболеваний на течение и летальность COVID-19. University Therapeutic Journal. 2025;(7)1:14–25. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.70.12.002

Поступила: 18.10.2024 ***Одобрена: 21.11.2024*** ***Принята к печати: 01.12.2024***

РЕЗЮМЕ. В период пандемии COVID-19 высокая заболеваемость оказала влияние на лечение пациентов с различными хроническими заболеваниями, такими как онкологические и другие сопутствующие заболевания, в первую очередь на пожилых людей. Во время пандемии онкологические больные сталкиваются с большими проблемами вследствие того, что в этой категории выше риск прогрессирования и тяжелого течения инфекции и, в конечном итоге, летальности. Не все типы со́лидного рака и онкогематологических заболеваний одинаково влияют на прогноз у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Полученные данные противоречивы, механизмы разнонаправленных взаимодействий практически не изучены. С одной стороны, COVID-19 отрицательно влияет на онкологических больных, так как иммунитет ослабляется, с другой — иммуносупрессивное состояние, присущее онкологическим заболеваниям, исключает цитокиновый шторм, который предопределяет полиорганную недостаточность и летальность пациентов с COVID-19. Большинство специалистов констатировали, что фактором прогрессирования COVID-19 до тяжелых форм и летального исхода является не столько сам злокачественный процесс, сколько противоопухолевая цитотоксическая химиотерапия в течение нескольких последних месяцев перед заражением коронавирусом SARS-CoV-2, которая ухудшает соматический статус пациентов, повышает восприимчивость и подавляет сопротивляемость инфекциям. Полная вакцинация против SARS-CoV-2 значимо снижает риски и увеличивает выживаемость онкологических пациентов с COVID-19, однако летальность остается высокой. Эта группа пациентов должна всегда быть в приоритете всех видов профилактической защиты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, коронавирус SARS-CoV-2, онкологические заболевания, сопутствующие заболевания, рак, иммунитет, противоопухолевая терапия, цитотоксическая химиотерапия, вакцинация против SARS-CoV-2

INFLUENCE OF CONCOMIENT ONCOLOGICAL DISEASES ON THE SEVERITY AND MORTALITY OF COVID-19

© Andrey M. Sarana[1, 2], Sergey G. Shcherbak[1, 3], Dmitry A. Vologzhanin[1, 3], Aleksandr S. Golota[3], Sergey V. Kadin[4], Tatyana A. Kamilova[3]

[1] Saint Petersburg State University. 7–9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg 199034 Russian Federation
[2] Health Committee of the Administration of Saint Petersburg. 1 Malaya Sadovaya str., Saint Petersburg 191011 Russian Federation
[3] City Hospital No. 40 of the Kurortny District. 9 Borisov str., Saint Petersburg Sestroretsk 191024 Russian Federation
[4] LLC "My medical center". 8, lit. A Malaya Konyushennaya str., Saint Petersburg 191186 Russian Federation

Contact information: Aleksandr S. Golota — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Clinical Research Sector of the Organizational and Methodological Department for Medical Rehabilitation. E-mail: golotaa@yahoo.com ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5632-3963 SPIN: 7234-7870

For citation: Sarana AM, Shcherbak SG, Vologzhanin DA, Golota AS, Kadin SV, Kamilova TA. Influence of concomient oncological diseases on the severity and mortality of COVID-19. University Therapeutic Journal**.** 2025;7(1):14–25. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.70.12.002

Received: 18.10.2024 ***Revised: 21.11.2024*** ***Accepted: 01.12.2024***

ABSTRACT. The COVID-19 pandemic has affected the entire global healthcare system. The rising incidence of COVID-19 and the shortage of medical resources and healthcare workers in hospitals have impacted the treatment of people with various chronic diseases such as cancer and other comorbidities, especially the elderly. During the COVID-19 pandemic, cancer patients face greater challenges as they have a higher risk of progression and severe infection and, ultimately, mortality. Not all types of solid cancer and hematological malignancies have the same impact on the prognosis of patients infected with the SARS-CoV-2 coronavirus. The available data are extremely contradictory; the mechanisms of multidirectional interactions are practically not studied. On the one hand, COVID-19 negatively affects cancer patients because they have a weakened immune system, and on the other hand, the immunosuppressive state inherent in cancer excludes the cytokine storm, which predetermines multiple organ failure and mortality in patients with COVID-19. Most experts have stated that the factor in the progression of COVID-19 to severe forms and death is not so much the malignant process itself, but antitumor cytotoxic chemotherapy during the last few months before infection with the SARS-CoV-2 coronavirus, which worsens the somatic status of patients, increases susceptibility and suppresses resistance to infections. Full vaccination against SARS-CoV-2 significantly reduces the risks and increases the survival rate of cancer patients with COVID-19, but mortality remains high. Therefore, this group of patients should always be the priority for all types of preventive protection.

KEYWORDS: COVID-19, coronavirus SARS-CoV-2, oncological diseases, concomitant diseases, cancer, immunity, antitumor therapy, cytotoxic chemotherapy, vaccination against SARS-CoV-2

ВВЕДЕНИЕ

Как показывают оценки избыточной летальности, в результате пандемии COVID-19 в мире скончалось 18,2 миллионов человек [1]. Вирус вызывает различные степени заболевания у разных групп пациентов, однако ясной картины факторов, влияющих на тяжесть COVID-19, клинические исследования не дают. Тяжесть заболевания определяется состоянием пациентов, и многие исследования подчеркивают влияние коморбидности на прогрессирование болезни и летальность [2].

Пациенты с COVID-19 и сопутствующими заболеваниями, особенно пожилого возраста, имеют более высокий риск тяжелых осложнений и летальности. Рак является одним из самых распространенных заболеваний и наиболее частой коморбидностью, связанной с тяжелым течением COVID-19 [3]. Данные показывают, что летальность от COVID-19 часто связана с раком и его лечением. В многофакторных моделях злокачественные опухоли

рассматриваются как прогностические факторы риска смерти среди пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, наряду с другими факторами (возраст, пол, отсутствие вакцинации, деменция и сердечная недостаточность) [4].

В начале пандемии исследование большой китайской когорты показало, что пациенты с уже существующими заболеваниями имели более высокий риск смерти, причем 5,6% случаев смерти приходилось на онкологию [5]. Среди первичных опухолей у пациентов с COVID-19 наиболее распространенным был рак легких, за ним следовали рак мочеполовой системы, колоректальный и гематологические опухоли. У 4,8% пациентов было диагностировано более одной опухоли [6].

ВЛИЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КОМОРБИДНОСТИ НА РАЗВИТИЕ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ COVID-19

Восприимчивость к инфекции. Иммуносупрессивное состояние, вызванное злокачественными новообразованиями и противораковыми методами лечения, определяет то, что пациенты с онкологическими заболеваниями более восприимчивы к инфекциям. Это повышает риск заражения COVID-19. По данным Национального клинического центра респираторных болезней, распространенность онкологии среди пациентов с COVID-19 составляет 1%, что выше, чем в целом в Китае [7]. Наиболее часто встречается рак легких.

25% пациентов с онкологией перенесли химиотерапию или операцию в месяц перед диагнозом COVID-19, другие находились в ремиссии после первичной резекции. Исследование показало, что у пациентов с раком риск тяжелого течения COVID-19 выше. Подобные результаты наблюдались при определении тяжелых осложнений. Пациенты, перенесшие химиотерапию или операцию в предыдущем месяце, имели больший риск клинически тяжелых событий после учета других факторов, таких как возраст и сопутствующие заболевания.

Больные раком легких не отличались по риску тяжелых осложнений от пациентов с другими типами рака. Состояние онкологических пациентов ухудшалось быстрее, чем у пациентов без рака, что указывает на необходимость жестких мер защиты для пациентов с раком и их более интенсивного наблюдения при инфицировании SARS-CoV-2, особенно у пожилых людей и тех, кто имеет сопутствующие заболевания [7].

Рак легких. Вероятность возникновения (OR) тяжелой формы COVID-19 у пациентов с раком легких составила 2,24 [8]. Частота рака легких была выше в когорте с COVID-19, чем в когорте сопоставимых по демографическим показателям здоровых людей [9]. У пациентов с COVID-19 и раком легких наблюдались значительно более высокие частоты сопутствующих заболеваний легких: астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), чем у пациентов с COVID-19 без рака легких [8]. Рак легких является потенциальным фактором риска, особенно у пожилых [10]. Американские исследователи показывают, что общий уровень внутрибольничной летальности среди 12 895 госпитализированных пациентов с COVID-19 и сопутствующими заболеваниями старше 45 лет, представленных в 9 исследованиях, составил 14%. Среди основных заболеваний значительное влияние на течение COVID-19 оказывают злокачественные новообразования грудной клетки. Летальность пациентов со злокачественными новообразованиями грудной клетки составила 27% [2].

J. Rogado и соавт. [10] ретроспективно проанализировали 1878 медицинских карт госпитализированных пациентов с COVID-19 и показали значительное увеличение летальности у больных раком легких с COVID-19 по сравнению со всеми пациентами с COVID-19. В этой группе пациентов наблюдается повышенная частота тяжелых инфекционных симптомов и летальности. 52% пациентов с раком легких умерли по сравнению с 10% пациентов без рака. Наиболее частым гистологическим диагнозом был немелкоклеточный рак легкого. Комбинированное лечение гидроксихлорохином и азитромицином улучшает исход COVID-19 у пациентов с раком легких, уменьшая количество случаев смерти пациентов, получавших это лечение, до 17% [10].

Крупнейшее исследование типа «случай–контроль» проведено для сравнения доли пациентов с раком легких в когорте COVID-19 с контрольной когортой здоровых лиц, сопоставимой по возрасту и полу. Доля больных раком легких была значительно выше в когорте пациентов с COVID-19, чем в контрольной когорте. Среди пациентов когорты с COVID-19 у больных раком легких чаще наблюдалось тяжелое течение COVID-19, которое характеризуется респираторным дистресс-синдромом, в сравнении с пациентами без рака легких. Более тяжелое клиническое течение требовало таких вариантов лече-

ния, как кислородная терапия. Летальность у больных раком легких с COVID-19 также превышает летальность пациентов без рака легких [8].

Хотя новые методы лечения COVID-19 и вакцины против коронавируса SARS-CoV-2 значительно снизили заболеваемость и летальность, пациенты с торакальным раком остаются крайне уязвимыми [11]. В этой группе отмечен один из самых высоких показателей осложнений и смерти пациентов с раком и COVID-19. На ранней стадии пандемии специализированные международные регистры CCC19 (COVID-19 and Cancer Consortium Registry) и TERAVOLT (Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration) по исследованию воздействия COVID-19 на пациентов с раком и пациентов со злокачественными новообразованиями грудной клетки, соответственно, предоставили данные о прогностических факторах, связанных с тяжестью течения COVID-19 и летальностью [12]. Для изучения влияния новых видов противораковой терапии на клинический исход COVID-19 у пациентов с торакальным раком A.A. Kulkarni и соавт. [13] использовали данные Консорциума по COVID-19 и раку (CCC19) о 927 пациентах с торакальным раком и COVID-19. Многофакторный анализ установил, что применение цитотоксической химиотерапии в течение последних трех месяцев до постановки диагноза COVID-19 было единственным методом лечения, достоверно связанным с тяжестью течения, но не влияло на 30-дневную летальность. С более высокой степенью тяжести COVID-19 связаны также общесоматический статус ≥2 (OR 4,9) по шкале ECOG (пятибалльная шкала оценки общего состояния онкологического больного 0–4 Eastern Cooperative Oncology Group) и активный и прогрессирующий статус рака (OR 4,5). Авторы наблюдали высокую общую летальность среди пациентов с торакальным раком и COVID-19 на уровне 30%, сопоставимую с летальностью в других больших когортах пациентов с торакальным раком и COVID-19 [12, 14]. Результаты исследования A.A. Kulkarni и соавт. [13] согласуются с данными других исследований, в которых только недавнее применение химиотерапии, используемой отдельно или в комбинации с любым другим методом лечения, а также иммунотерапии и таргетной терапии значимо связано с повышенной тяжестью COVID-19, но не оказало заметного влияния на 30-дневную летальность COVID-19 [12, 15]. В этом контексте следует отметить, что у 80% пациентов COVID-19 диагностирован до января 2021 года, что отражает непропорционально большее влияние вируса SARS-CoV-2 на ранней стадии пандемии, а также роль последующего открытия новых методов лечения этой инфекции [13]. Об этом же свидетельствует американское исследование, опубликованное в 2020 году, показывающее, что частота рака у пациентов с COVID-19 — 5,4%, у умерших — 7,7%, у выживших — 5,2% [16]. Таким образом, соматический статус и статус рака были наиболее сильными предикторами тяжелого течения COVID-19 и 30-дневной летальности от всех причин.

Онкогематологические заболевания. Распределение случаев по типу первичной опухоли показало более высокую частоту гематологических опухолей среди онкологических пациентов с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 по сравнению с неинфицированной группой, где чаще встречался рак легких [6].

У пациентов с онкогематологическими заболеваниями сохраняется повышенный риск тяжелого течения COVID-19, несмотря на вакцинацию и ревакцинацию [17–19]. Цитотоксическая химиотерапия и иммунодепрессанты, которые используются при лечении лимфом, лейкозов и миелоидных злокачественных заболеваний, также связаны с повышенной частотой тяжелого течения COVID-19. Как показал метаанализ исследований, посвященных злокачественным новообразованиям, все типы онкогематологических заболеваний и со́лидного рака связаны с повышенным риском прорывной инфекции COVID-19. У вакцинированных пациентов с иммунодефицитом был значительно более высокий риск тяжелых исходов в сравнении с иммунокомпетентным контролем [20]. Наиболее высокая доля тяжелой прорывной инфекции COVID-19 наблюдалась у пациентов с миелодиспластическим синдромом [21].

В исследовании S.T. Anand и соавт. [22] типа «случай–контроль», включавшем 6122 вакцинированных против COVID-19 пациентов с онкогематологическими заболеваниями и инфекцией SARS-CoV-2, у 1301 пациента (21,3%) развилась тяжелая форма COVID-19. С повышенным риском развития тяжелой формы COVID-19 связаны дополнительные коморбидности, противоопухолевое лечение и возраст. Сопутствующие заболевания (OR 1,35) и лечение противоопухолевыми или иммуносупрессивными препаратами (OR 2,3)

ассоциированы с более высоким риском развития тяжелых форм COVID-19, тогда как ревакцинация играет защитную роль (OR 0,7). Тяжелая форма наблюдалась у 8% пациентов, принимавших противовирусные препараты, и у 25% без такого лечения. Пероральные противовирусные препараты стали широко применяться с марта 2022 года, в связи с чем в этот период прогрессирование до тяжелой формы COVID-19 наблюдалось только у 4% пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. Распространенность тяжелой формы COVID-19 среди пациентов с SARS-CoV-2 остается высокой у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, несмотря на вакцинацию, и связана с комбинацией факторов, ассоциированных и не ассоциированных со злокачественным процессом [22].

Кардиологические осложнения COVID-19, связанные с раком. Противоопухолевая терапия может быть рискованной и привести пациентов с вирусной инфекцией к большей склонности к кардиотоксичным побочным эффектам. A. Gupta и соавт. [3] описали возможный сценарий развития сердечно-сосудистых осложнений COVID-19 у выживших после рака как синергический провоспалительный, проапоптотический и прооксидантный эффект повреждения миокарда противораковой терапией, который делает пациентов более уязвимыми к SARS-CoV-2. В таких ситуациях противораковые терапевтические средства могут привести к кардиомиопатии и другим тяжелым осложнениям [23]. Например, комбинированная терапия с использованием специфических противоопухолевых средств и ингибиторов иммунных контрольных точек, увеличивает распространенность миокардита у онкологических больных по сравнению с монотерапией ниволумабом с 0,06 до 0,27% ($p < 0,001$) [3].

Противораковые препараты на основе платины, гормональная терапия тамоксифеном, анти-VEGF терапия, иммуномодуляторы, ингибиторы протеинкиназ, ингибиторы протеасом увеличивают риск у онкологических больных из-за усиленной коагуляции и ингибирования фибринолиза во время заражения SARS-CoV-2. Гиперактивация цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток как вторичное воспалительное состояние у пациентов с COVID-19 может вызвать развитие миокардита и венозной тромбоэмболии и привести к смерти, связанной с COVID-ассоциированным острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Противораковая терапия может усугубить повреждения, вызванные внутрисосудистым свертыванием крови у пациентов с COVID-19, тогда рекомендуют низкомолекулярные гепарины для лечения пациентов в критическом состоянии наряду с тромбопрофилактикой [24].

У пациентов с вирусной инфекцией противораковая терапия повышает риск развития аритмии, вызванной удлинением интервала *Q–T*. Помимо нарушений сердечного ритма, у онкологических больных с COVID-19 может развиться перикардит, тампонада перикарда [25]. Некоторые виды рака и противораковые препараты вызывают миоперикардит у пациентов с активным раком или получающих противораковое лечение, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, который может проявляться тампонадой перикарда [26].

Саркома мягких тканей. Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой гетерогенную группу опухолей, в которую по классификации Всемирной организации здравоохранения входят более 80 подтипов [27]. В настоящее время имеются ограниченные данные о влиянии COVID-19 на пациентов с СМТ, а также о влиянии вакцин против SARS-CoV-2 и недавней химиотерапии на заболеваемость и летальность от COVID-19 в этой популяции. Основой лечения пациентов с СМТ является мультимодальное использование хирургической, лучевой и химиотерапии. Системная химиотерапия, применяемая в лечении локализованного и распространенного СМТ, связана с нейтропенией и повышенным риском инфекции [28], повышенной заболеваемостью и летальностью COVID-19 и сниженной иммуногенностью вакцин против вируса SARS-CoV-2 [29].

Для изучения воздействия COVID-19 на пациентов с СМТ B. Vincenzi и соавт. [30] выполнили субанализ европейского реестра OnCovid (NCT04393974). В исследование были включены 97 пациентов с СМТ. Наиболее частыми первичными очагами опухолей были брюшная полость и гинекологический тракт. Средний возраст на момент постановки диагноза COVID-19 составил 56 лет, при этом 67% были в возрасте менее 65 лет. Цитотоксическую химиотерапию в течение 4 недель до заболевания COVID-19 получали 37% пациентов. Вакцинированные пациенты продемонстрировали уменьшение заболеваемости COVID-19 и летальности по сравнению с невакцинированными пациентами. Пациенты с COVID-19, получавшие химиотерапию в течение 4 недель инфекции, имели сопоста-

вимые показатели летальности, госпитализации, частоты осложнений и потребности в кислородной терапии по сравнению с теми, кто не получал противораковую терапию. Так, недавнее воздействие химиотерапии не влияет на заболеваемость и летальность от COVID-19, а вакцинация против SARS-CoV-2 обеспечивает защиту от неблагоприятных исходов COVID-19 в этой популяции пациентов. Данная когорта больных СМТ не характеризуется повышенной уязвимостью к COVID-19.

Летальность и все показатели тяжести COVID-19 продемонстрировали тенденцию к улучшению на всех этапах пандемии. Показано существенное уменьшение 28-дневной летальности, частоты госпитализации, осложнений и потребности в кислородной терапии в последовательных фазах пандемии, а также улучшение исходов COVID-19 у полностью вакцинированных пациентов. Эти результаты напоминают отчеты по другим подтипам рака об общем улучшении, наблюдаемом у всей онкологической популяции [31], и подтверждают эффективность вакцин против SARS-CoV-2 даже у пациентов с СМТ [32]. Исследование не выявило значимых взаимодействий между недавней химиотерапией и заболеваемостью и летальностью от COVID-19 в исследуемой популяции. Противораковую терапию можно безопасно назначать пациентам с СМТ [30]. Аналогичный анализ когорты пациентов с саркомой из реестра CCC-19, выполненный M.J. Wagner и соавт. [33], выдал низкую 30-дневную летальность на уровне 8%, однако авторы описали пик летальности среди пациентов с саркомой костей и выделили пожилой возраст, плохой соматический статус, недавнюю противоопухолевую терапию и наличие метастазов в легких в качестве предикторов повышенной тяжести COVID-19. Улучшение всех исходов COVID-19 с течением времени, эффективная вакцинация и отсутствие значимого влияния недавней химиотерапии на заболеваемость и летальность поддерживают безопасное возобновление непрерывного онкологического лечения пациентов с СМТ. Уровень 28-дневной летальности в 12,5%, зарегистрированный в фазе Omicron, указывает на необходимость продолжать продвижение кампании по иммунизации пациентов с СМТ [30].

Другие виды рака. Во многих странах неэкстренные хирургические процедуры для некоторых пациентов с раком, например, с раком молочной железы (РМЖ), были заменены альтернативными неоадъювантными системными методами лечения. В исследовании E. Di Lena и соавт. [34] пациентки с наиболее распространенным, но наименее агрессивным подтипом РМЖ ER+ (экспрессирующим рецептор эстрогена) получили курс лечения неоадъювантными ингибиторами ароматазы, снижающими уровень эстрогенов в организме. При применении ингибиторов ароматазы рост опухолевых клеток замедляется или останавливается. При множественном регрессионном анализе использование неоадъювантной эндокринной терапии ассоциировалось со значительно сниженным (OR 0,16) риском роста опухоли. Это подтверждает гипотезу о том, что неоадъювантная эндокринная терапия оказывает защитный эффект у пациентов, останавливая прогрессирование опухоли. Во время пандемии необходимо было выяснить, сохраняется ли этот эффект у инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2 пациенток с РМЖ, который в настоящее время является причиной самого большого числа смертей среди женщин [35].

Неоадъювантная химиотерапия является важнейшим компонентом комплексного лечения локально распространенного РМЖ, индивидуализированным в зависимости от ответа. Однако большое количество пациенток, получавших это лечение, заразились коронавирусом SARS-CoV-2. Отсутствуют международные стандарты лечения пациентов с РМЖ и рекомендации по неоадъювантной химиотерапии во время пандемии. T. Ma и соавт. [36] провели специальное исследование по сравнению результатов неоадъювантной химиотерапии у инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2 (n=119) и неинфицированных (n=236) пациенток с РМЖ. Группы не отличались по статусу вакцинации против SARS-CoV-2. Между инфицированными и неинфицированными группами больных РМЖ не выявлено значимых различий в показателях полного патологического ответа, определяемого как отсутствие инфильтрирующих опухолевых клеток в первичных очагах молочной железы и подмышечных лимфатических узлах. После полного курса неоадъювантной химиотерапии функциональная оценка терапии РМЖ ($p < 0,001$) была ниже, чем в неинфицированной. При своевременном лечении SARS-CoV-2 не влияет на эффективность неоадъювантной химиотерапии. Но SARS-CoV-2 значительно ухудшает физическое, эмоциональное и функциональное состояние пациентов, получающих неоадъювантную

химиотерапию. Именно поэтому, помимо оценки эффективности лечения, если неоадъювантная химиотерапия проводится во время пандемии, необходимо выявлять и контролировать психологические проблемы пациентов для улучшения качества жизни [36].

E. Kocsmár и соавт. [6] изучали связь инфекции SARS-CoV-2 и ее осложнений с раком и роль COVID-19 в смерти онкологических пациентов в большой серии аутопсий. В ретроспективном исследовании типа «случай–контроль» они анализировали летальность двух распространенных типов злокачественных со́лидных опухолей, колоректального рака (КРР) и РМЖ с использованием анонимных медицинских данных 100 пациентов, у которых одновременно были рак и инфекция SARS-CoV-2. Течение COVID-19 было менее тяжелым у онкологических больных, включая значительно более низкую частоту вирусной и бактериальной пневмонии, которая чаще возникала как сопутствующее заболевание или как SARS-CoV-2-позитивность без вирусного заболевания. Положительный результат теста на SARS-CoV-2 чаще наблюдался в неметастатических, чем метастатических случаях рака, а также в определенных типах опухолей. COVID-19 чаще оказывался фатальным у пациентов, проходивших активную противораковую терапию. Авторы установили, что злокачественная опухоль и/или противоопухолевое лечение является более важным фактором летальности, чем вирусное заболевание. Течение COVID-19 у онкологических больных было более мягким и сбалансированным, что связано, вероятно, с относительно подавленным иммунитетом, исключающим развитие цитокинового шторма [6]. Противоречивая связь между раком и COVID-19 может быть объяснена изменениями иммунометаболических путей, которые пересекаются у пациентов с инфекционными и неопластическими заболеваниями, присутствующими одновременно. Например, активация макрофагов играет ключевую роль в прогрессировании обоих заболеваний. Однако цитокиновый шторм, наблюдаемый при COVID-19, вызывают макрофаги фенотипа M1, в то время как за противоопухолевый иммунный ответ отвечают макрофаги противовоспалительного фенотипа M2 [37].

У пациентов с раком, инфицированных SARS-CoV-2, как вирусная, так и бактериальная пневмония встречались значительно реже по сравнению со случаями без рака, и у большей доли пациентов с раком была инфекция SARS-CoV-2 без развития COVID-19. COVID-19 чаще играл прямую роль в смерти неонкологических пациентов. Отдаленные метастазы чаще наблюдались у SARS-CoV-2-отрицательных онкологических пациентов. COVID-19 не влияет на летальность онкологических пациентов с периоперационным статусом (OR 0,17). Напротив, у пациентов, проходящих противоопухолевую терапию, COVID-19 участвует в цепочке событий, ведущих к смерти (OR 4,8) [6].

Фундаментальный вывод других опубликованных исследований подтверждает, что летальность, связанная с COVID, в целом выше среди онкологических больных, чем в общей популяции соответствующего возраста [38, 39]. В канадском исследовании S.M. Hosseini-Moghaddam и коллеги наблюдали повышенный риск заражения SARS-CoV-2, госпитализации и смерти у лиц с гематологическими злокачественными новообразованиями по сравнению с общей популяцией, в то время как у пациентов с со́лидными опухолями риск заражения SARS-CoV-2 был ниже, но повышен риск госпитализации и смерти, чем у лиц с гематологическими опухолями [38]. Однако в американском исследовании, изучавшем пациентов с диагнозом COVID-19, M. Chavez-MacGregor и соавт. обнаружили, что у онкологических пациентов с недавним лечением рака и COVID-19 был повышенный риск неблагоприятных исходов, а у пациентов без недавнего лечения рака были такие же исходы, как у неонкологических пациентов [40]. Более высокий риск госпитализации и смерти наблюдался у пациентов, недавно прошедших активную противораковую терапию. Недавняя химиотерапия и химиоиммунотерапия связаны с повышенной летальностью пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [6].

Согласно данным, полученным в венгерской популяции по двум типам со́лидных опухолей, среди инфицированных женщин пациентки с РМЖ имели значительно более низкий риск смерти, чем инфицированная популяция, не страдающая РМЖ. Напротив, летальность пациентов с КРР, инфицированных SARS-CoV-2, значительно выше, чем у инфицированных пациентов без КРР [6]. По сравнению с лицами с локализованным со́лидным раком пациенты с диссеминированным заболеванием чаще нуждались в искусственной вентиляции легких и имели худшие показатели выживаемости [40]. Кроме того, E. Kocsmár и соавт. [6] не обнаружили связи между статусом распространения опухоли

и тем, способствовал ли COVID-19 смерти пациента. Таким образом, на основе популяционных данных невозможно сделать общий вывод относительно летальности пациентов с разными типами рака, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2.

ВАКЦИНАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Пациенты, пережившие рак, имели приоритет для вакцинации против COVID-19 из-за ослабления их иммунной системы, связанного с раком и/или его лечением. Национальная служба здравоохранения США собрала данные о пациентах с онкологическими заболеваниями и без них по вопросам инфицирования, симптоматики COVID-19 и вакцинации против COVID-19 [41]. Выжившие после рака с большей вероятностью получили 2 дозы вакцины или более против COVID-19 и с одинаковой вероятностью имели историю COVID-19 по сравнению со взрослыми, не имевшими рак в анамнезе. У переживших рак после заражения с большей вероятностью развивались симптомы от умеренной до тяжелой степени по сравнению со взрослыми без онкологического анамнеза. Данные 2022 года показали, что у перенесших рак чаще наблюдались длительные симптомы COVID-19, чем у лиц без онкологического анамнеза. По сравнению с 2021 годом у выживших после рака в 2022 году был более высокий уровень вакцинации, больше случаев инфекции COVID-19 и меньше случаев со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами после заражения. Наиболее высокий уровень заражения COVID-19 среди выживших после рака был у лиц с раком крови в анамнезе и диагнозом рака более чем за 5 лет до инфекции. У лиц, перенесших рак недавно, наблюдался более низкий уровень инфицирования COVID-19, чем у тех, у кого с момента диагноза рака прошло более 5 лет из-за более строгих мер профилактики и защиты или лучше восстановившегося иммунитета [42].

В другом исследовании, выполненном в США, были получены аналогичные результаты [43]. Несмотря на более успешное завершение вакцинации по сравнению с лицами, не имеющими онкологического анамнеза, в случае заражения выжившие после рака с большей вероятностью испытывали симптомы COVID-19 среднетяжелой и тяжелой степени, и каждый пятый испытывал долгосрочные симптомы COVID. Авторы связывают это с ослабленной иммунной системой и высокой морбидностью, ассоциированной с анамнезом и лечением рака. В исследовании H. Dagher и соавт. [44] у 60% пациентов с раком, у которых COVID-19 был диагностирован в 2021 году, наблюдались длительные симптомы COVID-19, что значительно превышает распространенность пост-COVID синдрома в выборке выживших после рака в 2022 году. Расхождения связаны с большей доступностью и распространенностью вакцинации в 2022 году. Учитывая сохраняющийся высокий уровень инфекционности и сезонные вспышки COVID-19, рекомендации по вакцинации, особенно для уязвимых групп населения, эффективность профилактики и контроля остается приоритетом общественного здравоохранения [42].

СРАВНЕНИЕ ИСХОДОВ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ШТАММАМИ DELTA И OMICRON ВИРУСА SARS-COV-2

Наличие коморбидности, в том числе рака, является предиктором неблагоприятного течения для всех периодов пандемии, включая период распространения штамма Omicron. Причем в период Omicron, когда число случаев смерти снизилось, рак вышел на первое место среди коморбидностей, ассоциированных со смертью. Деменция, заболевания органов дыхания, печени и интерстициальной ткани легких являлись предикторами госпитализаций в стационар, количество которых также снизилось в период Omicron, помимо рака [45].

Хотя значительное улучшение возможностей систем здравоохранения, вакцинация и разработка методов лечения инфекции SARS-CoV-2 позволили постепенно возвращаться к допандемической онкологической помощи [32], показано снижение естественного иммунитета и иммуногенности вакцины против SARS-CoV-2 для пациентов с ослабленным иммунитетом, таких как больные раком [46, 47]. Распространенность лейкоза и рака была значительно меньше у пациентов, инфицированных вариантами штамма Omicron, по сравнению со штаммом Delta, но своего пагубного влияния на исходы COVID-19 полностью они не утратили [48]. У невакцинированных пациентов, диагностированных во время волны Omicron, были схожие общие показатели 28-дневной летальности и госпитализации из-за COVID-19, как и у пациентов, диагностированных во время более ранних волн Alpha-Delta [32].

Когда в конце 2022 года в Китае разразилась волна заражений штаммом Omicron BA.4/5 вируса SARS-CoV-2, пациенты с множественной миеломой (ММ) особенно страдали от ухудшения состояния и летальности от COVID-19. Чтобы провести глубокий анализ нарушения функции иммунитета, индуцированного вариантами Omicron, выполнено продольное исследование прогностических факторов и динамических гуморальных и клеточных иммунных ответов с участием 218 пациентов с ММ и 73 здоровых людей из контрольной группы без рака. Пожилой возраст, активная ММ, рецидивирующая/рефрактерная ММ (Р/РММ), иммунотерапия и другие сопутствующие заболевания стали факторами риска, связанными с госпитализацией. Тяжелые нарушения гуморального иммунитета в течение 2–4 недель наблюдались у пациентов старшего возраста, получавших иммунотерапию, имеющих Р/РММ и сопутствующие коморбидности, при этом Т-клеточный ответ был относительно сохранным. Антитела против вариантов штамма Omicron достигали эффективных уровней у пациентов с ММ через 8–10 недель, половина из них теряла гуморальную защиту через 14–16 недель. Однако у большинства серонегативных пациентов может развиться эффективный Т-клеточный ответ. Примечательно, что вакцинированные пациенты демонстрировали слабый гуморальный и клеточный иммунитет только через 2–4 недели, который позднее достигал тех же уровней, что и у пациентов контрольной группы. Эти результаты показывают, что нарушение гуморального иммунитета в острой фазе инфекции является основным фактором, коррелирующим с необходимостью госпитализации. Чтобы предотвратить тяжелую инфекцию, рекомендуется приостановить иммунотерапию на один месяц. Это указывает на необходимость дополнительной ревакцинации через 14–16 недель после заражения для пациентов ММ из группы высокого риска [49].

Значимость различий между отдельными волнами пандемии выявил многофакторный анализ заболеваемости пневмонией онкологических и неонкологических пациентов, показавший, что волны пандемии, в которых доминировал штамм Omicron, несли меньший риск развития пневмонии у онкологических больных, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, чем более ранние волны, в которых доминировали штаммы SARS-CoV-2 дикого типа, Alpha и Delta. Различия между волнами пандемии могут быть объяснены вариантами патогенности SARS-CoV-2 и меняющимся иммунологическим статусом населения. В более ранних волнах в патогенезе COVID-19 важную роль играл цитокиновый шторм, вызванные им изменения в легких, часто приводившие к повышенной летальности. Вместе с тем ослабленный иммунитет связан с более высокой летальностью. Хотя у этих больных симптомы COVID-19 более мягкие, общая летальность все равно повышена. Еще одно несоответствие отражено в том, что во второй волне доля случаев рака среди умерших инфицированных пациентов была выше, а риск развития пневмонии ниже. В этом контексте данные E. Kocsmár и соавт. [6] также подтверждают, что COVID-19 с меньшей вероятностью был причиной смерти онкологических больных, поскольку у большей доли онкологических больных была инфекция SARS-CoV-2 без заболевания COVID-19. По мнению авторов, это не противоречит более высоким показателям летальности, связанным с COVID-19 у онкологических больных, так как даже легкое дополнительное заболевание может вывести организм онкологического пациента из равновесия и привести к смерти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Онкологическая коморбидность зарегистрирована как фактор высокого риска для пациентов с COVID-19, и им необходимо уделять особое внимание. Предшествующие заболевания являются основной причиной летальности во время госпитализации. Установлено, что онкологические заболевания и их лечение могут ослаблять иммунную систему, снижая ее способность бороться с инфекциями. Масштаб проблемы варьирует в зависимости от типа рака, методов терапии и наличия других состояний.

Пациенты с активным раком и те, кто проходит противоопухолевую терапию, более подвержены ухудшению состояния при COVID-19 [3]. Наибольший риск заражения SARS-CoV-2 и плохой прогноз наблюдаются у следующих категорий: пациенты на активной химиотерапии, получающие протеинкиназные ингибиторы или ингибиторы поли-АДФ-рибозо-полимеразы (PARP), а также пациенты, перенесшие трансплантацию костного мозга или находящиеся на лечении иммунодепрессантами. В группе риска также находятся пациенты с лейкозом, лимфомой

или миеломой и те, кто проходит лучевую терапию по поводу рака легких [50].

Новые терапевтические стратегии снизили токсичность противораковой терапии, но пациенты с факторами риска, включая онкологические заболевания, должны соблюдать профилактические меры и быть в приоритете для вакцинации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wang H., Paulson K.R., Pease S.A. et al. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. The Lancet. 2022;399(10334):1513–1536. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02796-3.
2. Tawde P., Igburuke L., Olanipekun D., Marwaha V., Lambo J. Prognostic factors for mortality in adults hospitalized with COVID-19 infection in the Americas. Cureus. 2024;16(2):e55044. DOI: 10.7759/cureus.55044.
3. Gupta A., Marzook H., Ahmad F. Comorbidities and clinical complications associated with SARS-CoV-2 infection: an overview. Clin Exp Med. 2023;23(2):313–331. DOI: 10.1007/s10238-022-00821-4.
4. Shteinberg M., Sibila O., Stein N. et al. Risk of SARS-CoV-2 infection and disease severity among people with bronchiectasis: analysis of three population registries. Chest. 2024;165(1):79–83. DOI: 10.1016/j.chest.2023.08.007.
5. 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 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
6. Kocsmár É., Kocsmár I., Elamin F. et al. Autopsy findings in cancer patients infected with SARS-CoV-2 show a milder presentation of COVID-19 compared to non-cancer patients. Geroscience. 2024. DOI: 10.1007/s11357-024-01163-7.
7. 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):335–337. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
8. Yang B., Choi H., Lee S.K. et al. Risk of coronavirus disease occurrence, severe presentation, and mortality in patients with lung cancer. Cancer Res Treat. 2021;53(3):678–684. DOI: 10.4143/crt.2020.1242.
9. Lee H., Choi H., Yang B. et al. Interstitial lung disease increases susceptibility to and severity of COVID-19. Eur Respir J. 2021;58(6):2004125. DOI: 10.1183/13993003.04125-2020.
10. Rogado J., Pangua C., Serrano-Montero G. et al. Covid-19 and lung cancer: a greater fatality rate? Lung Cancer. 2020;146:19–22. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.05.034.
11. Bestvina C.M., Whisenant J.G., Torri V. et al. Coronavirus Disease 2019 outcomes, patient vaccination status, and cancer-related delays during the omicron wave: a brief report from the TERAVOLT analysis. JTO Clin Res reports. 2022;3(8). DOI: 10.1016/J.JTOCRR.2022.100335.
12. Whisenant J.G., Baena J., Cortellini A. et al. A definitive prognostication system for patients with thoracic malignancies diagnosed with Coronavirus Disease 2019: an update from the TERAVOLT registry. J Thorac Oncol. 2022;17(5):661–674. DOI: 10.1016/J.JTHO.2021.12.015.
13. Kulkarni A.A., Hennessy C., Wilson G. et al. Impact of anti-cancer treatments on outcomes of COVID-19 in patients with thoracic cancers: A CCC19 registry analysis. Clin Lung Cancer. 2024;25(5):e229–e237.e7. DOI: 10.1016/j.cllc.2024.04.003.
14. Provencio M., Mazarico Gallego J.M., Calles A. et al. Lung cancer patients with COVID-19 in Spain: GRAVID study. Lung Cancer. 2021;157:109–115. DOI: 10.1016/J.LUNGCAN.2021.05.014.
15. Várnai C., Palles C., Arnold R. et al. Mortality among adults with cancer undergoing chemotherapy or immunotherapy and infected with COVID-19. JAMA Netw Open. 2022;5(2):e220130. DOI: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.0130.

16. Yadaw A.S., Li Y.C., Bose S., Iyengar R., Bunyavanich S., Pandey G. Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model. Lancet Digit Health. 2020;2(10):e516–e525. DOI: 10.1016/S2589-7500(20)30217-X.
17. Gong I.Y., Vijenthira A., Powis M. et al. Association of COVID-19 vaccination with breakthrough infections and complications in patients with cancer. JAMA Oncol. 2023;9(3):386–394. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.6815.
18. Pagano L., Salmanton-García J., Marchesi F. et al. Breakthrough COVID-19 in vaccinated patients with hematologic malignancies: results from the EPICOVIDEHA survey. Blood. 2022;140(26):2773–2787. DOI: 10.1182/blood.2022017257.
19. Wang L., Kaelber D.C., Xu R., Berger N.A. COVID-19 breakthrough infections, hospitalizations and mortality in fully vaccinated patients with hematologic malignancies: A clarion call for maintaining mitigation and ramping-up research. Blood Rev. 2022;54:100931. DOI: 10.1016/j.blre.2022.100931.
20. Deng G., Zhou Q., Meng Y. et al. Risk and outcomes of breakthrough COVID-19 infections in vaccinated immunocompromised patients: a meta-analysis. MedComm. 2023;4(3):e307. DOI: 10.1002/mco2.307.
21. Bellusci L., Grubbs G., Srivastava P. et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron after vaccination of patients with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia. Blood. 2022;139(18):2842–2846. DOI: 10.1182/blood.2022016087.
22. Anand S.T., Vo A.D., La J., Do N.V., Fillmore N.R. et al. Severe COVID-19 in vaccinated adults with hematologic cancers in the veterans health administration. JAMA Netw Open. 2024;7(2):e240288. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.0288.
23. Lozahic C., Maddock H., Sandhu H. Anti-cancer therapy leads to increased cardiovascular susceptibility to COVID-19. Front Cardiovasc Med. 2021;8:634291. DOI: 10.3389/fcvm.2021.634291.
24. Welt FGP., Shah P.B., Aronow H.D. et al. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from the ACC's interventional council and SCAI. J Am Coll Cardiol. 2020;75(18):2372–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.021.
25. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — final report. N Engl J Med. 2020;383(19):1813–1826. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
26. Hua A., O'Gallagher K., Sado D., Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. Eur Heart J. 2020;41(22):2130. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa253.
27. Sbaraglia M., Bellan E., Dei Tos A.P. The 2020 WHO classification of soft tissue tumours: news and perspectives. Pathologica. 2021;113(2):70–84. DOI: 10.32074/1591-951X-213.
28. Willmer D., Zöllner S.K., Schaumburg F. et al. Infectious morbidity in pediatric patients receiving neoadjuvant chemotherapy for sarcoma. Cancers. 2021;13(9):1990. DOI: 10.3390/cancers13091990.
29. Grivas P., Khaki A., Wise-Draper T. et al. Association of clinical factors and recent anticancer therapy with COVID-19 severity among patients with cancer: a report from the COVID-19 and Cancer Consortium. Ann Oncol. 2021;32(6):787–800. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.02.024.
30. Vincenzi B., Cortellini A., Mazzocca A. et al. Impact of SARS-CoV-2 vaccines and recent chemotherapy on COVID-19 morbidity and mortality in patients with soft tissue sarcoma: an analysis from the OnCovid registry. Ther Adv Med Oncol. 2024;16:17588359231225028. DOI: 10.1177/17588359231225028.
31. Tagliamento M., Gennari A., Lambertini M. et al. Pandemic phase-adjusted analysis of COVID-19 outcomes reveals reduced intrinsic vulnerability and substantial vaccine protection from Se-vere Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in patients with breast cancer. J Clin Oncol. 2023;41(15):2800–2814. DOI: 10.1200/JCO.22.01667.
32. Pinato D., Aguilar-Company J., Ferrante D. et al. Outcomes of the SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant outbreak among vaccinated and unvaccinated patients with cancer in Europe: results from the retrospective, multicentre, OnCovid registry study. Lancet Oncol. 2022;23(7):865–875. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00273-X.
33. Wagner M.J., Hennessy C., Beeghly A. et al. Demographics, outcomes, and risk factors for patients with sarcoma and COVID-19: a CCC19-Registry based retrospective cohort study. Cancers (Basel). 2022;14(17):4334. DOI: 10.3390/cancers14174334.
34. Di Lena É., Hopkins B., Wong S.M., Meterissian S. Delays in operative management of early-stage, estrogen receptor-positive breast cancer during the COVID-19 pandemic: A multi-institutional matched historical cohort study. Surgery. 2022;171(3):666–672. DOI: 10.1016/j.surg.2021.10.033.
35. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin 2023;73(1):17–48. DOI: 10.3322/caac.21763.
36. Ma T., Ma T., Wang L., Wang H. Neoadjuvant chemotherapy is effective in those infected with SARS-CoV-2: the real-world experience of a large chinese breast cancer center. J Breast Cancer. 2024. DOI: 10.4048/jbc.2023.0299.
37. Sica A., Colombo M.P., Trama A. et al. Immunometabolic status of COVID-19 cancer patients. Physiol Rev. 2020;100(4):1839–50. DOI: 10.1152/physrev.00018.2020.
38. Hosseini-Moghaddam S.M., Shepherd F.A., Swayze S. et al. SARS-CoV-2 infection, hospitalization, and mortality in adults with and without cancer. JAMA Netw

Open. 2023;6(8):e2331617. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.31617.
39. Abuhelwa Z., Alsughayer A., Abuhelwa A.Y. et al. In-hospital mortality and morbidity in cancer patients with COVID-19: a nationwide analysis from the United States. Cancers. 2022;15(1):222. DOI: 10.3390/cancers15010222.
40. Chavez-MacGregor M., Lei X., Zhao H. et al. Evaluation of COVID-19 mortality and adverse outcomes in US patients with or without cancer. JAMA Oncol. 2022;8(1):69–78. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.5148.
41. 2022 National Health Interview Survey (NHIS) Survey Description. Available at: https://ftp.cdc.gov/pub/Health_Statistics/NCHS/Dataset_Documentation/NHIS/2022/srvydesc-508.pdf (accessed: 12/26/2024).
42. Yang N.N., Zhao J., Zheng Z., Yabroff K.R., Han X. COVID-19 vaccination, infection, and symptoms among cancer survivors in the United States. J Natl Cancer Inst. 2024:djae029. DOI: 10.1093/jnci/djae029.
43. Waters A.R., Anderson J.S., Mann K. et al. Drivers of COVID-19 vaccine intent among survivors of adolescent and young adult cancer: a mixed method study. J Cancer Educ. 2023;38(2):562–570. DOI: 10.1007/s13187-022-02155-x.
44. Dagher H., Chaftari A-M., Subbiah I.M. et al. Long COVID in cancer patients: preponderance of symptoms in majority of patients over long time period. Elife. 2023;12:e81182. DOI: 10.7554/eLife.81182.
45. Quintana-Lopez J.M., Rodríguez L., Portuondo J., García J., Legarreta M.J., Gascón M., Larrea N., Barrio I. COVID-Health Basque Country Research Group. Relevance of comorbidities for main outcomes during different periods of the COVID-19 pandemic. Influenza Other Respir Viruses. 2024;18(1):e13240. DOI: 10.1111/irv.13240.
46. Becerril-Gaitan A., Vaca-Cartagena B.F., Ferrigno A.S. et al. Immunogenicity and risk of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection after Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2022;160:243–260. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.10.014.
47. Ligumsky H., Safadi E., Etan T. et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine among actively treated cancer patients. J Natl Cancer Inst. 2022;114(2):203–209. DOI: 10.1093/jnci/djab174.
48. Bezzerri V., Gentili V., Api M. et al. SARS-CoV-2 viral entry and replication is impaired in Cystic Fibrosis airways due to ACE2 downregulation. Nat Commun. 2023;14(1):132. DOI: 10.1038/s41467-023-35862-0.
49. Li Z., He H., Li H. et al. Impaired acute-phase humoral immunity is the major factor predicting unfavorable outcomes in multiple myeloma patients with SARS-CoV-2 Omicron variants outbreak infection. Int J Cancer. 2024. DOI: 10.1002/ijc.35063.
50. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. JAMA. 2020;323(20):2052–9. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.