

# Терапия лимфопролиферативных заболеваний в эру COVID-19: сложности и решения

## Аннотация

Симпозиум «Терапия лимфопролиферативных заболеваний в эру COVID-19: сложности и решения», организованный Российским обществом онкогематологов, состоялся 20 января 2022 г. На симпозиуме обсуждался опыт работы гематологической службы ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» г. Москвы, а также были представлены изменения в международных клинических рекомендациях по ведению пациентов в условиях COVID-19 на основании обзора, проведенного Европейской гематологической ассоциацией (EPICOVIDEHA).

**Ключевые слова:** лимфопролиферативные заболевания, COVID-19

**Для цитирования:** Терапия лимфопролиферативных заболеваний в эру COVID-19: сложности и решения. Современная Онкология. 2022;24(1):66–72. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201441

## NEWS

# Therapy of lymphoproliferative diseases in the era of COVID-19: challenges and solutions

## Abstract

On January 20, 2022, the symposium "Therapy of lymphoproliferative diseases in the era of COVID-19: difficulties and solutions" was held. It was organized by the Russian Society of Oncohematologists. At the symposium, the experience of the hematology service of City Clinical Hospital №52 of Moscow was discussed, as well as changes in international clinical guidelines for managing patients in conditions of COVID-19 based on a review conducted by the European Hematology Association (EPICOVIDEHA).

**Keywords:** lymphoproliferative diseases, COVID-19

**For citation:** Therapy of lymphoproliferative diseases in the era of COVID-19: challenges and solutions. Journal of Modern Oncology. 2022;24(1):66–72. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201441

1

### ПРОГРАММА СИМПОЗИУМА

Председатели: *Livio Pagano, Е.Н. Мисюрина*

- 1 **Открытие симпозиума, приветственное слово**  
*Е.Н. Мисюрина, Livio Pagano*
- 2 **Применение анти-CD20-моноклональных антител (МКА) в условиях COVID-19**  
*Е.А. Барях*
- 3 **Что нового в международных рекомендациях по ведению пациентов в условиях COVID-19?**  
*Livio Pagano*

2

### Терапия лимфопролиферативных заболеваний в эру COVID-19: сложности и решения



**Мисюрина Елена Николаевна**

Канд. мед. наук, врач-гематолог высшей квалификационной категории, рук. гематологической службы ГБУЗ ГКБ №52, Москва

20 января 2022 г.  
г. Москва

3

### Общая статистика

С 2020 по 2021 г. всего госпитализированы 2490 пациентов

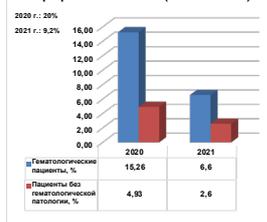


Примечание. Здесь и на слайде 4: ММ – множественная миелома, ОЛ – острый лейкоз, ЛПЗ – лимфопролиферативные заболевания, ХМПЗ – хронические миелопролиферативные заболевания, МДС – миелодиспластический синдром. Из личного архива Е.Н. Мисюриной, ГБУЗ ГКБ №52

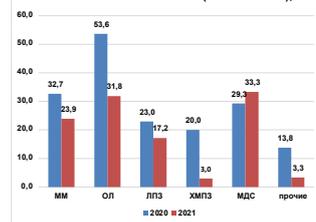
4

### Летальность

#### График летальности (2020–2021 гг.)



#### Летальность по нозологиям (2020–2021 гг.), %



Из личного архива Е.Н. Мисюриной, ГБУЗ ГКБ №52

### 5 Применение анти-CD20-МКА в условиях COVID-19



**Баря Елена Александровна**  
Д-р мед. наук, проф. каф. гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-гематолог, зав. отд. гематологии и химиотерапии ГБУЗ ГКБ №52, доц. каф. общей терапии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. И.И. Пирогова», Москва

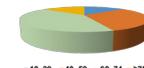
20 января 2022 г.

### 6 Характеристика больных ЛПЗ с COVID-19

506 Март 2020 – ноябрь 2021 г.

284 56% 222 44%

Медiana возраста 59 (18-92) лет

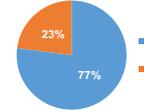


Нозологии	Число больных (n=506)	Возраст медиана, годы	Индекс коморбидности, медиана	Летальность, n=116 (23%)
ХЛЛ	179	66	6	46 (26%)
ДВКЛ	123	55	5,6	29 (24%)
ПМКЛ	17	38	5,2	3 (17%)
ЛБ	3	31	3,0	1/3
ФЛ	77	57	5,1	13 (17%)
Лимфома маргинальной зоны	23	60	5,1	3 (13%)
ЛКМЗ	38	66	5,7	10 (26%)
ПТКЛ	15	57	5,6	4 (27%)
ЛХ	28	40	5,0	6 (21%)
ВКЛ	3	54	5,0	1/3

Примечание: ХЛЛ – хронический лимфолейкоз, ДВКЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома, ПМКЛ – первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, ЛБ – лимфома Беркитта, ФЛ – фолликулярная лимфома, ЛКМЗ – лимфома из клеток маргинальной зоны, ПТКЛ – периферическая Т-клеточная лимфома, ЛХ – лимфома Ходжкина, ВКЛ – волосоклеточный лейкоз.

Из личного архива Е.А. Баря, ГБУЗ ГКБ №52

### 7 Характеристика больных ЛПЗ и летальность



**Больные ЛПЗ, госпитализированные в ГКБ №52**

- Впервые выявленное гематологическое заболевание на фоне COVID-19
- Развитие коронавирусной инфекции у пациентов онкогематологического профиля в процессе полихимиотерапии COVID-19 у больных ЛПЗ вне терапии (ремиссия, watch & wait)
- Продолжение противоопухолевой терапии после COVID-19 (персистенция ПЦР+ или витальные показания для продолжения полихимиотерапии)

Нозологии	Годы	Число больных (n=506)	Летальность
НХЛ+ЛХ	2020	192	41 (21%)
	2021	135	29 (22%)
В-ХЛЛ	2020	100	27 (27%)
	2021	79	19 (23%)

Примечание: НХЛ – неходжкинская лимфома, ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Из личного архива Е.А. Баря, ГБУЗ ГКБ №52

### 8 Особенности течения COVID-19 у больных ЛПЗ и факторы прогноза

- Длительность госпитализации: средний койко-день 14 дней (пролонгированность от 5 до 50 койко-дней)
- Высокая вероятность присоединения вторичной бактериальной и/или оппортунистической инфекции = основная причина летальности
- Увеличение сроков иммунного ответа
- Длительная персистенция вирусной инфекции

**ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА**

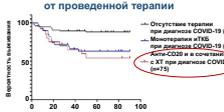
- В-ХЛЛ, агрессивные НХЛ, ПТКЛ, ЛКМЗ
- Возраст ≥80 лет
- Статус заболевания (отсутствие ремиссии)
- ≥1 линий ИХТ для ХЛЛ
- Агранулоцитоз (миелоцитарский или опухолевый)
- КТ 3-4
- Госпитализация в ОРИТ, ИВЛ
- Сепсис, септический шок

Примечание: ИХТ – иммунохимиотерапия, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, КТ – компьютерная томография, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Из личного архива Е.А. Баря, ГБУЗ ГКБ №52

### 9 Влияние применения анти-CD20 МКА у больных ЛПЗ с COVID-19

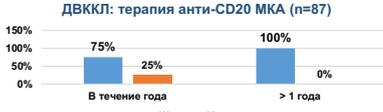
Характеристика больных по срокам получения анти-CD20 МКА	Число больных (n=210)	Выписаны из стационара	Умерли	p
Получили анти-CD20-МКА в течение 12 мес	129	94 (73%)	35 (27%)	
Получили анти-CD20-МКА больше 1 года назад	33	30 (91%)	3 (9%)	0,020
Не получали анти-CD20-МКА	48	42 (87,5%)	6 (12,5%)	



**В-ХЛЛ: выживаемость в зависимости от проведенной терапии**

- Отсутствие терапии при диагнозе COVID-19 (n=35)
- Мониторинг ИТК при диагнозе COVID-19 (n=20)
- ИХТ при диагнозе COVID-19 (n=79)

**ДВКЛ: терапия анти-CD20 МКА (n=87)**

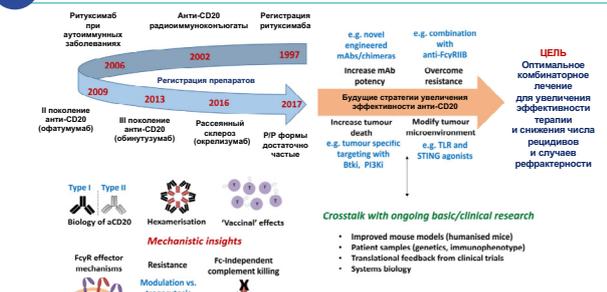


Примечание: МКА – моноклональные антитела, ИТК – ингибитор тирозинкиназы Брутона.

Из личного архива Е.А. Баря, ГБУЗ ГКБ №52

### 10 COVID-19 + анти-CD20-МКА в анамнезе: пути решения проблемы

### 11 Развитие анти-CD20 терапии



ЦЕЛЬ: Оптимизировать комбинаторное лечение для увеличения эффективности терапии и снижения числа рецидивов и случаев рефрактерности

**Crosstalk with ongoing basic/clinical research**

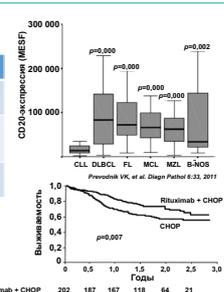
- Improved mouse models (humanised mice)
- Patient samples (genetics, immunophenotype)
- Translational feedback from clinical trials
- Systems biology

Marshall MJE, et al. Front Immunol. 2017;8:1245

### 12 Добавление МКА к химиотерапии при лимфомах

**Основные клинические исследования комбинации R-CHOP при агрессивных В-клеточных лимфомах**

Исследование	Группы пациентов	Резим	Общая выживаемость	ВВП
Coiffier, et al <sup>18</sup>	Ранне нелеченные (n=369), возраст 60-80 лет	R-CHOP vs CHOP	70% vs 57%	57% vs 38%
Pfreundschuh, et al <sup>19</sup>	Ранне нелеченные (n=824), возраст 18-80 лет	R-CHOP-подобная терапия vs CHOP-подобная терапия	83% vs 84% (p<0,0001)	79% vs 59% (p<0,0001)
Habermann, et al <sup>20</sup>	Ранне нелеченные (n=822), возраст >60 лет	R-CHOP vs CHOP	Не достигнуто	53% vs 46% (p=0,04)



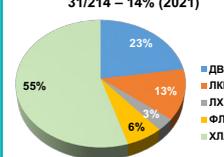
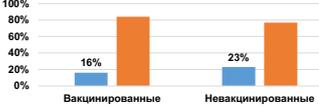
Mohammed R, et al. How the discovery of rituximab impacted the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphomas. J Blood Med. 2019;10:71-84.

### 13 Пути решения проблемы

- Вакцинация
- Ранняя этиотропная терапия
- Постконтактная профилактика (в перспективе)

### 14 Вакцинация

**Вакцинированы 31/214 – 14% (2021)**

Нозологии	Статус по вакцинации	Число больных	Летальность	p
НХЛ+ЛХ	Вакцинированные	14	1 (7%)	0,03
	Невакцинированные	121	28 (23%)	
В-ХЛЛ	Вакцинированные	17	4 (24%)	-
	Невакцинированные	62	14 (23%)	

Из личного архива Е.А. Баря, ГБУЗ ГКБ №52

### 15 Предшествующее лечение анти-CD20-антителами (АТ) снижает гуморальный ответ при вакцинации против COVID-19

Эффективность антительного ответа после вакцинации BNT162b2 в зависимости от времени проведения и вида противоопухолевой терапии при ХНЛ\*

Корреляция между уровнем циркулирующих анти-S IgG АТ и временем между последней анти-CD20-терапией и вакцинацией BNT162b2 у пациентов с лимфомой (88% НХЛ)\*

Статус терапии: Без лечения (n=61), Ранее леченые (n=51), Леченые в настоящее время (n=13). Группы: Анти-CD20, Таргетная терапия.

1. Benjamin O, et al. Haematologica. 2021;107(7):625-34. DOI:10.3324/haematol.2021.279196 [Epub ahead of print].  
2. Gurion R, et al. Haematologica. 2021;107(7):715-20. DOI:10.3324/haematol.2021.279216 [Epub ahead of print].  
Примечание. IgG – иммуноглобулин.

### 16 Бустерная вакцинация от COVID-19 пациентов с онкогематологическими заболеваниями: иммунный ответ после 2 и 3-й доз вакцины

Sean Hua Lim MChB PhD, University of Southampton  
On behalf of UK MULTICENTRE PROSECO & OCTAVE-DUO STUDY INVESTIGATORS

63rd ASH Annual Meeting and Exposition

### 17 Исследование PROSECO (Великобритания): мультицентровое проспективное наблюдательное исследование по оценке иммунного ответа после вакцинации COVID-19 при лимфомах

vs здоровые доноры

Первичная конечная точка: Оценить силу и стойкость иммунного ответа после вакцинации от COVID-19 у всех пациентов.  
Вторичная конечная точка: Определить базовые параметры, коррелирующие со сниженным иммунным ответом, путем сравнения ответов.

Lim, et al. Lancet Haematology. 2021

### 18 Базовые характеристики (457 пациентов, 29 исключены из-за анти-N-позитивности)

ЛХ	Агрессивная В-НХЛ	Индолентная В-НХЛ	Периферическая ТНК-клеточная лимфома	
Число случаев (n)	71	149	221	16
Возраст (год) (QR)	49 (28-52)	67 (58-73)	67 (58-73)	65.5 (61-69)
Статус				
DLBCL (Asia Zone), n (%)	44 (62)	83 (60)	137 (62)	8 (50)
BNT162b2 (Pre/1st, n (%))	27 (38)	66 (44)	84 (38)	8 (50)
Вид лимфомы (n случаев)	Не собрано	DLBCL (134) Transformed FL/MZL (6) PCNSL (6)	FL (93) CLL (61) MCL (21) LPL (17) MZL (21)	EATL (2) ATL (7) ALCL (2) PTCL (2)
Статус терапии, n (%)				
Нет	1 (1)	1 (1)	54 (24)	0 (0)
В ремиссии	31 (44)	100 (67)	82 (37)	11 (69)
На терапии	39 (55)	48 (32)	84 (38)	5 (31)
Статус ремиссии, n (%)				
В полной ремиссии	1 (0-4)	1 (0-4)	1 (0-4)	3 (0-4)
CD19	52 (73)	102 (68)	120 (54)	11 (69)
PD	0	19 (13)	10 (5)	0
SD	5 (7)	7 (5)	44 (20)	3 (19)
Еще не оценено	14 (20)	30 (20)	38 (17)	3 (19)

Manuscript in preparation

### 19 Текущее или недавнее системное лечение лимфомы снижает антительный ответ

	Pre-dose 1	Post-dose 1	Post-dose 2
На терапии – AZ	17 (100%)	15 (68.2%)	48 (92.7%)
Нет терапии – AZ	8 (88.9%)	1 (8.3%)	14 (81.1%)
На терапии – PF	11 (84.6%)	10 (66.7%)	39 (99.8%)
Нет терапии – PF	15 (83.8%)	4 (22.2%)	8 (68.2%)

Lim, et al. Manuscript in preparation

### 20 Пациенты с индолентными В-НХЛ могут иметь стойкое нарушение антительного ответа вне зависимости от лечения

	На терапии	Вне терапии
ЛХ	95,16 (32,44; 279,20)	502,9 (318,70; 793,10)
Агрессивная В-НХЛ	2,45 (1,21; 4,95)	539,10 (366,50; 793,10)
Индолентная В-НХЛ	2,98 (1,60; 5,54)	116,5 (72,18; 188,10)
ПТКЛ	22,90 (0,27; 199,2)	114,6 (4,92; 2668)

Lim, et al. Manuscript in preparation

### 21 Анти-CD20-терапия снижает антительный ответ, но Т-клеточный ответ при этом сохраняется

Lim, et al. Manuscript in preparation

### 22 Антительный и клеточные ответы улучшаются после окончания терапии

Lim, et al. Manuscript in preparation

### 23 Предикторы антительного ответа после 2 доз вакцины: количество В-лимфоцитов в периферической крови, анти-CD20 и статус лечения

Lim, et al. Manuscript in preparation

### 24 Мультицентровое рандомизированное исследование III фазы по сравнению стратегий SARS-CoV-2 повторной бустерной вакцинации иммунокомпромированных пациентов

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Имунокомпромированные пациенты

- Возраст ≥18 лет
- Наличие субоптимального ответа после 2 доз SARS-CoV-2 вакцины
- Оценивается продолжительность жизни от 6 мес
- 1 (или более) критерия пациента, определяемый ниже и отвечающий классификации, соответствующей заболеванию, и стадированию
- в соответствии с международными стандартами
- Только для рандомизированного субисследования: согласие пациента детального возраста использовать эффективные методы контрацепции

Забор крови (базовые характеристики)

РАНДОМИЗАЦИЯ 1:1

Аrm 1: Pfizer | Arm 2: Moderna | Arm 3: Novavax

День 21 – забор крови

Наблюдение в течение 3 мес

Для анализа:

- Возрастные силы ответа для всех участников
- Сравнение стратегий вакцинации
- Сравнение между субгруппами заболеваний

Lim, et al. Manuscript in preparation

### 25

13 августа Экспертная панель CDC по вакцинации одобрила рекомендацию FDA. Третья доза мРНК вакцины от COVID-19 рекомендована пациентам с умеренной или тяжелой иммуносупрессией. Оцените уровень тяжести COVID-19 относительно того, какие пациенты будут соответствовать этим критериям. Тем не менее мы считаем, что необходимо выделить следующие группы пациентов:

- Онкогематологические пациенты, получившие активное лечение
- Пациенты, которые до первичной вакцинации получили лечение препаратами, вызывающими длительную В-клеточную аплазию или лимфопению (CD19, CD20 AT, BTKis, алемтузумаб и др.), в период не позднее 12 мес
- ХЛЛ (независимо от лечения)
- Аспления
- SAR-T-клеточные реципиенты (в течение 2 лет)
- Реципиенты при трансплантации ГСК (в течение 2 лет). Ведутся споры о соотношении риск/польза у пациентов с активной РПТХ
- Активная или нелеченная ВИЧ-инфекция (CD4<200/uL)
- Активное использование высоких доз стероидов (эквивалент преднизона ≥20 мг в день в течение >2 нед)

Даже при использовании 3-й дозы вакцины у значительного числа пациентов может не развиться достаточный гуморальный ответ, поэтому их следует предупреждать о необходимости поддерживать социальное дистанцирование и другие меры по снижению вероятности заражения. Комиссия не уточнила, нужно ли проверять уровни антител перед назначением 3-й дозы вакцины.

<https://www.hematology.org/covid-19/sh-astct-covid-19-and-vaccines> (дата доступа: 19.01.2022) **Примечание.** ГСК – гематологические стволовые клетки.

### 26

#### Пути решения проблемы

- Вакцинация
- Ранняя этиотропная терапия
- Постконтактная профилактика

### 27

#### 9–10 суток от первых симптомов COVID-19 до госпитализации в гематологический (COVID) стационар

#### ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ

Этиотропная терапия (первые 7 дней)

- Вируснейтрализующие МКА
- Ремдесивир
- COVID-глобулин

Вторичные инфекции

Репликация

Примечание. ИЛ – интерлейкин, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, РСТ – прокальцитонин.

### 28

#### Клинические рекомендации по тактике использования МКА в эпоху COVID-19 (проект)

- Использование МКА в сочетании с химиотерапией статистически достоверно повышает эффективность противоопухолевой терапии
- В то же время терапия анти-CD20-МКА препятствует формированию полноценного противовирусного (антиковидного) иммунитета
- В период эпидемии новой коронавирусной инфекции противоопухолевая терапия проводится в полном объеме с включением в протоколы анти-CD20-МКА в соответствии с национальными клиническими рекомендациями
- Особенности терапевтической тактики включают обязательную вакцинацию пациентов и активное тестирование на SARS-CoV-2 в процессе лечения
- Предпочтение должно отдаваться протоколам с амбулаторным введением препаратов (если это возможно в соответствии с клиническими рекомендациями), максимально ограничиваются посещения клиники и активно используются телемедицинские консультации
- В случаях необходимости проведения химиотерапии по витальным показаниям на фоне COVID-19 введение анти-CD20-МКА исключают из программы на этапе острой инфекции

Иммунный статус реконвалесцента COVID-19	Тактика противоопухолевой терапии
ПЦР «+», IgG к SARS-CoV-2 отсутствуют	Анти-CD20-МКА не вводятся, химиотерапия проводится по витальным/срочным показаниям на фоне этиотропной терапии COVID-19, активный мониторинг состояния пациента
ПЦР «+», IgG к SARS-CoV-2 отсутствуют	ИХТ в полном объеме, активное тестирование на SARS-CoV-2 в процессе лечения, вакцинация
ПЦР «+», IgG к SARS-CoV-2 в достаточном титре	ИХТ в полном объеме

### 29

#### Рекомендации по вакцинации и началу терапии анти-CD20-МКА в условиях пандемии COVID-19 (проект)

Онкогематологические пациенты, которым назначена вакцинация против SARS-CoV-2, должны завершить полную схему вакцинации не менее чем за 3 нед до начала терапии анти-CD20-МКА

Если пациент уже получает или получал иммуносупрессивную терапию – рассмотреть возможность вакцинации через 3–6 мес после прекращения терапии

\*Химиотерапия может быть начата раньше по показаниям

### 30

#### Что нового в международных рекомендациях по ведению пациентов в условиях COVID-19?

**Livio Pagano**  
MD, PhD – проф. в Католическом Университете Святого Сердца и врач отделения гематологии А. Gemelli, г.Рим, Италия. Координатор эпидемиологического регистра по COVID-19 у пациентов с гематологическими ЗНО от EHA и координатор ECIL для COVID-19

20 января 2022 г.

### 31

#### COVID-19 у взрослых пациентов с гематологическими ЗНО: обзор, проведенный Европейской гематологической ассоциацией (EPICVIDEHA)

4117 случаев в 132 центрах, расположенных в 34 странах

3801 подтвержденный случай

316 случаев исключены

- Возраст <18 лет
- Клинический диагноз COVID-19
- Двойное включение
- Прочие гематологические заболевания/сопудные злокачественные опухоли после COVID-19
- Неполная информация
- Более 5 лет без терапии

Этническое происхождение	Случаев	Процент
Американские индейскокоренные жители Аляски	2	0,1%
Азиаты	83	2,2%
Негритянская раса/афроамериканцы	33	0,9%
Коренные жители Тихоокеанских островов, включая Гавайский архипелаг	0	0,0%
Европейская раса	3284	86,3%
Неизвестное	399	10,5%

Возраст, медиана (разброс)	Случаев	Процент
18–25 лет	120	3,2%
26–35 лет	643	17,2%
36–45 лет	1022	26,9%
46–55 лет	1623	42,5%
56–65 лет	1633	42,2%

Пол	Случаев	Процент
Женщины	1679	41,5%
Мужчины	2222	58,5%

### 32

#### Распределение случаев COVID-19 среди гематологических ЗНО

Миелопролиферативные заболевания

ПЛЗ 2557 (67%)

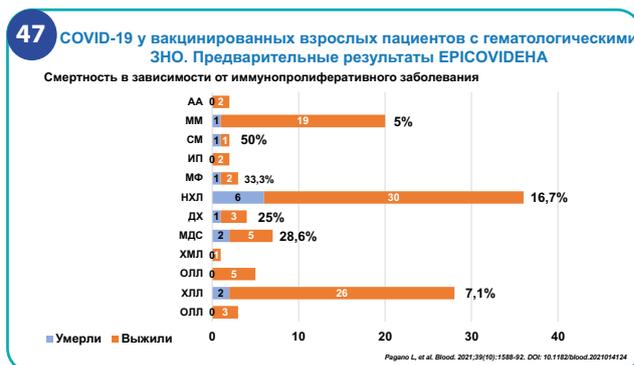
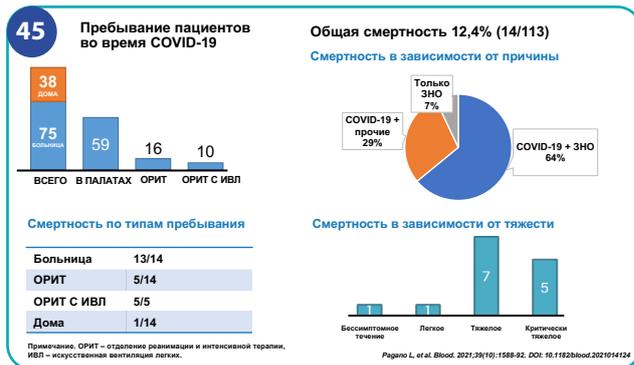
Злокачественные новообразования	Случаев
ОПЛ	169
ХЛЛ	474
МДС	497
ВКЛ	161
ЛХ	278
НХЛ	138
ЭТ	48
МФ	93
ИП	23
АЛЦ	135
АА	1694
ММ	497
СМ	516
ИЛ	71
ЭТ	69
МФ	122
ИП	70
СМ	6
ММ	684
АЛЦ	8
АА	20

### 33

#### Стратификация тяжести

Оценивалась степень тяжести COVID-19 при поступлении согласно определениям Китайского центра контроля и профилактики инфекционных заболеваний: легкое течение (без пневмонии и легкая пневмония), тяжелое течение (одышка, частота дыхания ≥30 в мин, SpO<sub>2</sub> ≤93%, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 или инфильтрация легочных полей >50%) и критическая тяжесть (дыхательная недостаточность, оптический шок либо полиорганная дисфункция или недостаточность)





## Заключение

На основании взвешенного всестороннего обсуждения проблем терапии ЛПЗ в эру COVID-19 с учетом мирового и большого отечественного опыта лечения пациентов в ГБУЗ ГКБ №52 г. Москвы клиницисты-онкогематологи располагают возможностью принятия обоснованного терапевтического решения. В период эпидемии новой коронавирусной инфекции противоопухолевая терапия проводится в полном объеме с включением в протоколы анти-CD20-МКА в

соответствии с национальными клиническими рекомендациями. В случаях необходимости проведения химиотерапии по витальным показаниям на фоне COVID-19 введение анти-CD20-МКА исключают из программы на этапе наличия острой инфекции. Особенности терапевтической тактики включают обязательную вакцинацию пациентов и активное тестирование на SARS-CoV-2 в процессе лечения.

*И.В. Поддубная*



Статья поступила в редакцию / The article received: 14.02.2022  
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2022