

## Уважаемые читатели и коллеги!

Возникшая пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 ставит перед врачами – онкологами и онкогематологами новые задачи по адаптации ведения онкологических больных в этих условиях.

Перед клиницистами возникает целый ряд закономерных вопросов: чаще ли инфицируются COVID-19 онкологические пациенты, как у них развивается инфекция, есть ли показатели повышенного риска инфицирования и тяжелого течения инфекции, следует ли изменять лечебную стратегию, как и в каких клинических ситуациях это необходимо? На сегодняшний день вопросов значительно больше, чем ответов. Быстрота распространения инфекции диктует необходимость поиска правильного решения на основании накапливающегося практического опыта мировых профессиональных сообществ.

С целью своевременной информированности врачей онкологов и гематологов о существующем мировом и отечественном опыте ведения онкологических больных в условиях пандемии COVID-19 журнал публикует актуальные образовательные материалы.

*Главный редактор журнала, академик И.В. Поддубная*



<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200206>

### Материалы конференций

25 апреля 2020 г., Москва

## Экспертный совет

# Терапия лимфомы Ходжкина в России в период пандемии COVID-19. Резолюция

### Аннотация

**Актуальность.** Пандемия COVID-19 в настоящий момент оказывает существенное негативное влияние на лечение пациентов с онкологической патологией, в том числе больных классической лимфомой Ходжкина (кЛХ). Обобщенные данные по публикациям по влиянию сопутствующей патологии на тяжесть инфекции демонстрируют значимое повышение риска смерти от инфекции у пациентов мужского пола, в возрасте старше 60 лет, с наличием 3 сопутствующих заболеваний и более, среди которых особенно негативную роль играют болезни сердечно-сосудистой системы, диабет, онкология, хронические болезни легких, иммунодефицитные состояния. Особенную опасность представляет развитие инфекции COVID-19 в интервале времени менее 14 дней от проведения курса противоопухолевой терапии. В то же время пациенты с кЛХ требуют незамедлительного лечения, связанного зачастую с токсической, иммуносупрессивной терапией, нередкими визитами в клинику, госпитализациями. Международные сообщества еще не выработали четкие рекомендации по ведению пациентов с кЛХ. С учетом понимания, что циркуляция коронавирусной инфекции сохранится в популяции, проведение Совета экспертов по проблемам терапии кЛХ в условиях пандемии COVID-19 высокоактуально.

**Цель.** Изменение и адаптация текущих подходов к лечению в сложившейся эпидемиологической обстановке.

**Результаты.** Определены основные аспекты влияния пандемии COVID-19 на лечение пациентов с кЛХ; выявлены ключевые проблемы при проведении лечения кЛХ во время пандемии COVID-19 и разработаны мероприятия, направленные на снижение риска для пациентов. Адаптированы подходы к 1-й линии терапии кЛХ; терапии рецидивирующей/рефрактерной кЛХ, проведению аллогенной и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на период пандемии COVID-19.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, COVID-19, таргетная терапия, брентуксимаб ведотин.

**Для цитирования:** Поддубная И.В. и др. Терапия лимфомы Ходжкина в России в период пандемии COVID-19. Резолюция. Экспертный совет. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 52–55. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200206

## Conference Proceedings

# Therapy of Hodgkin lymphoma in Russia during the COVID-19 pandemic

## Abstract

**Relevance.** COVID-19 pandemic currently has a significant negative impact on the treatment of patients with oncological pathology, including patients with classic Hodgkin lymphoma. Generalized data on publications on the impact of concomitant pathology on the severity of infection show a significant increase in the risk of death from infection in male patients, aged >60 years, with the presence of ≥3 concomitant diseases, among which particularly negative role is played by diseases of the cardiovascular system, diabetes, oncology, chronic lung disease, immunodeficiency conditions. Particularly dangerous is the development of COVID-19 infection in an interval of less than 14 days from the course of antitumor therapy. At the same time, patients with Hodgkin lymphoma require immediate treatment, often associated with toxic, immunosuppressive therapy, frequent visits to the clinic, hospitalizations. International communities have not yet developed clear guidelines for the management of patients with Hodgkin's lymphoma. Taking into account the understanding that the circulation of coronavirus infection will continue in the population, the Advisory board on the Problems of Hodgkin Lymphoma Therapy in the COVID-19 Pandemic is highly relevant.

**Aim.** To change and adapt current treatment approaches in the current epidemiological environment.

**Results.** The main directions of the impact of the COVID-19 pandemic on the treatment of patients with cancer pathology, including patients with classical Hodgkin lymphoma, were determined, key problems in the treatment of LC during the COVID-19 pandemic were identified, and measures aimed at reducing the risk for patients were developed. Existing approaches to first-line, relapse/refractory cHL therapy, including salvage therapy, and auto/allo SCT during the COVID-19 pandemic, have been adapted.

**Key words:** Hodgkin lymphoma, COVID-19.

**For citation:** Poddubnaya I.V. et al. Therapy of Hodgkin lymphoma in Russia during the COVID-19 pandemic. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 52–55. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200206

## Участники экспертного совета

### Председатель:

**Поддубная Ирина Владимировна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

### Эксперты:

**Барях Елена Александровна** – д-р мед. наук, ассистент каф. гематологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, зав. отд-нием гематологии ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва)

**Воробьев Владимир Иванович** – канд. мед. наук, зав. отд-нием трансплантации костного мозга ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва)

**Демина Елена Андреевна** – д-р мед. наук, проф. каф. гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

**Жуков Николай Владимирович** – д-р мед. наук, рук. отд. междисциплинарной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» (Москва)

**Капланов Камилль Даниялович** – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии с курсом онкологии и гематологии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, зав. отд-нием гематологии

ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», главный специалист-гематолог Комитета по здравоохранению администрации Волгоградской области (Волгоград)

**Константинова Татьяна Семеновна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием гематологии ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», врач-гематолог высшей категории, глав. внештатный гематолог Уральского федерального округа и Минздрава Свердловской области (Екатеринбург)

**Моторин Дмитрий Васильевич** – канд. мед. наук, отд-ние химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга №2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

**Птушкин Вадим Вадимович** – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по гематологии, Московский городской гематологический центр ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», глав. внештатный специалист-гематолог Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва)

**Саржевский Владислав Олегович** – д-р мед. наук, проф. каф. гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

**Тумян Гаяне Сергеевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии гемобластозов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, проф. каф. онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

25 апреля 2020 г. в формате интернет-конференции состоялся Национальный совет экспертов по проблемам терапии лимфомы Ходжкина (ЛХ) в условиях пандемии COVID-19, проведенный с целью изменений и адаптации текущих подходов к лечению в сложившейся эпидемиологической обстановке.

В совещании приняли участие ведущие специалисты федеральных и региональных центров гематологии и онкологии. Основными вопросами, обсужденными в ходе Совета экспертов, стали:

- влияние пандемии COVID-19 на подходы к терапии классической ЛХ (кЛХ) в рутинной клинической практике России;
- нерешенные терапевтические проблемы при проведении лечения кЛХ во время пандемии COVID-19;
- адаптация существующих подходов к 1-й линии терапии распространенных стадий кЛХ во время пандемии COVID-19;
- адаптация существующих подходов к интенсивной терапии спасения и проведению аллогенной (аллоТТСК) и

аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении рецидивов и резистентных форм кЛХ во время пандемии COVID-19;

- эффективность и безопасность брентуксимаба ведотина при проведении лечения кЛХ во время пандемии COVID-19;
- «клинические профили» пациентов, которым назначение брентуксимаба ведотина для лечения кЛХ во время пандемии COVID-19 принесет наибольшую пользу.

Академик И.В. Поддубная представила данные по текущей эпидемиологической ситуации с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в мире и России [1], публикации по влиянию сопутствующей патологии на тяжесть инфекции, рекомендации ключевых американских, европейских и российских научных сообществ по ведению пациентов с онкопатологиями на фоне пандемии [2–4]. Обобщенные данные по публикациям демонстрируют значимое повышение риска смерти от инфекции у пациентов мужского пола, в возрасте старше 60 лет, с наличием 3 сопутствующих заболеваний и более, среди которых особенно негативную роль играют болезни сердечно-сосудистой системы, диабет, онкология, хронические болезни легких, иммунодефицитные состояния. Особенную опасность представляет развитие инфекции COVID-19 в интервале времени менее 14 дней от проведения курса противоопухолевой терапии [5, 6]. В международных публикациях подчеркнута важность ограничения визитов пациентов в клиники, выделены группы пациентов, особенно нуждающихся в начале/продолжении противоопухолевой терапии [7, 8].

Далее профессор Г.С. Тумян представила обзор данных по адаптации терапии ЛХ к ситуации пандемии по информации, опубликованной на сайтах крупнейших научных обществ США (ASH) и Европы (ESMO). Основными тенденциями такой адаптации являются максимально возможный отказ от блеомицина, применения токсичных режимов терапии, требующих длительных госпитализаций и частых визитов в клиники. Вопрос о проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток (ВДХТ + аутоТТСК) остается дискуссионным. Ряд клиник США и Европы приостановили проведение данной терапевтической опции вследствие проблем с обеспечением компонентами крови и недостатком медицинского персонала, что требует альтернативных методов лечения. Проведение аллогенных трансплантаций рекомендовано остановить на время пандемии [3, 4]. Также эксперты из Италии особо подчеркнули важность крайне осторожного применения ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) в период пандемии из-за возможного риска развития тяжелого течения COVID-19. Рекомендовано откладывать лечение ИИКТ у пациентов с симптомами гриппа/ОРВИ и подозрением на COVID-19 [9].

Необходим индивидуальный подход к назначению ИИКТ пациентам с онкологическими заболеваниями с учетом их разного иммунного статуса и ограниченного доступа к высокотехнологичным медицинским сервисам в период пандемии.

Опираясь на собственный опыт и международные клинические рекомендации, эксперты, представляющие федеральные и региональные гематологические центры России, выработали консолидированное мнение экспертов и пришли к представленным ниже выводам по заявленной проблематике:

# **1. Пандемия COVID-19 в настоящий момент оказывает существенное негативное влияние на лечение пациентов с онкологической патологией, в том числе больных кЛХ:**

- Часть онкологических клиник перепрофилированы на оказание медицинской помощи пациентам с COVID-19, в том числе без онкологической патологии, в связи с чем часть врачей и медсестер командированы на борьбу против новой коронавирусной инфекции.
- Отмечается снижение доступа к диагностическим инструментальным методам, таким как позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ).
- Затруднительно всесторонне оценить риски для онкологических пациентов и рассчитать требуемые ресурсы здравоохранения для лечения онкологических больных в связи с недостаточностью информации по эпидемиоло-

гии и патогенезу SARS-CoV-2, эффективности противовирусной терапии, графику разработки вакцины, что препятствует прогнозированию сроков окончания эпидемии и возвращению к существующим стандартам лечения онкологических заболеваний. В настоящее время отсутствуют научные данные о сроках окончания пандемии.

- Наличие опухоли, требующей патогенетического противоопухолевого лечения в момент пандемии или онкологического заболевания в анамнезе, согласно мировым научным данным, представляет собой фактор риска тяжелого течения и смерти от COVID-19.

# **2. Определены ключевые проблемы при проведении лечения кЛХ во время пандемии COVID-19 и мероприятия, направленные на снижение риска для пациентов.**

- Следует с осторожностью подходить к профилактическому назначению антибиотиков для предотвращения развития множественной лекарственной устойчивости, учитывая возможное тяжелое течение COVID-19 у онкологических пациентов, требующее длительного нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии с проведением инвазивной искусственной вентиляции легких и назначением массивной антибактериальной терапии.
- Следует с осторожностью применять колониестимулирующий фактор, так как существуют теоретические предположения о риске развития чрезмерной воспалительной реакции, которая потенциально может быть опасна для пациента с COVID-19-инфекцией. Вместе с тем наибольшую опасность во время пандемии представляют собой длительные периоды нейтропении, в связи с чем назначение колониестимулирующего фактора для профилактики данных состояний (например, после курсов интенсивной противоопухолевой терапии, ВДХТ + аутоТТСК) целесообразно.
- Эффективное противоопухолевое лечение является наиболее действенным средством восстановления иммунного статуса пациента с онкологическим заболеванием.
- В условиях пандемии и самоизоляции предлагается разделить всех больных на 3 группы:

1) пациенты, нуждающиеся в немедленном начале или продолжении лечения злокачественного заболевания (например, острый лейкоз или впервые выявленная кЛХ), поскольку риски прогрессирования или смерти от него выше риска потенциального инфицирования COVID-19;

2) пациенты, которым можно отложить начало противоопухолевой терапии (например, лица с непрерывным рецидивирующим течением ЛХ, уже получившие множество линий терапии и не имеющие клинически значимых симптомов заболевания);

3) пациенты, находящиеся под динамическим наблюдением без признаков болезни, у которых плановые обследования следует отменить в ближайшие 2–3 мес.

- К посещению стационаров во время пандемии допускаются только пациенты 1-й группы. Во всех остальных случаях, при необходимости, рекомендовано консультирование с использованием Интернета или телефонной связи.
- Минимизировать перечень и частоту выполняемых диагностических процедур в период пандемии:

– В перечне обязательных обследований у первичных больных кЛХ является иммуноморфологический анализ опухолевой ткани, для которого предпочтительна эксцизионная биопсия. В сложившейся ситуации можно отдать предпочтение проведению трепанобиопсии при условии получения количества ткани опухоли, достаточного для полноценного исследования.

– В перечне крайне желательных процедур при кЛХ остается ПЭТ/КТ. Если выполнение ПЭТ невозможно, необходимо выполнение КТ органов грудной клетки и брюшной полости.

– Возможно, ограничить ряд диагностических процедур при ЛХ, в частности допустить отказ от трепанобиопсии (для исключения поражения костного мозга), гастроскопии и бронхоскопии без явных клинических показаний. У молодых больных без предшествующего анамнеза сердечно-сосудистой патологии можно ограничиться выполнением только электрокардиографии.



### 3. Необходимо адаптировать существующие подходы к 1-й линии терапии КЛХ к новым реалиям периода пандемии COVID-19:

- Желательно выполнение ПЭТ-2 для возможной деэскалации терапии.
- Необходим максимально возможный отказ:
  - от проведения интенсивных режимов полихимиотерапии (BEACOPP-esc, BEACOPP-14);
  - от препаратов, обладающих повреждающим действием на легочную ткань (полный или частичный отказ от блеомицина);
  - ограничение применения кортикостероидов.
- Режимы выбора являются:
  - ABVD;
  - AVD (особенно для ранних стадий);
  - брентуксимаб ведотин + AVD (для распространенных стадий с учетом показаний для брентуксимаба ведотина и доступа к данному препарату);
  - для пациентов старшей возрастной группы представляется допустимым проведение монотерапии брентуксимабом ведотином\*;
  - возможно начинать лечение с монотерапии брентуксимабом ведотином\* – 2–3 цикла, далее у молодых пациентов возможен переход на AVD + брентуксимаб ведотин, а у пожилых присоединение дакарбазина – переход на брентуксимаб ведотин + дакарбазин\*;
  - EACOPP представляет собой опцию терапии для распространенных стадий, свободную от блеомицина и высоких доз кортикостероидов.
- Ограничение применения лучевой терапии. При планировании лучевой терапии следует отдавать предпочтение протоколам с гиподифракционированием, если данная методика не ухудшает результаты лечения, – для уменьшения количества сеансов облучения и, соответственно, визитов в клинику. Во время пандемии COVID-19 следует избегать использования методик активного контроля за дыханием из-за высокого риска инфицирования воздушно-капельным путем, для минимизации применения устройств, требующих дезинфекции. Рекомендуется использовать методику с задержкой дыхания на глубоком вдохе. У больных с распространенными стадиями и полным метаболическим ответом по результатам ПЭТ-2/ПЭТ-6 возможен отказ от лучевой терапии.

### 4. Необходимо адаптировать существующие подходы к терапии, рецидивирующей/рефрактерной КЛХ, включая подходы к терапии спасения, проведению ауто/аллоТГСК на период пандемии COVID-19.

- В качестве 2-й линии терапии КЛХ рекомендовано использование режимов, не ассоциированных с глубокой и длительной нейтропенией, минимизирующих длительность и необходимость в госпитализациях и визитах в клинику. Предлагаемые опции:

- GDP;
- GemOx;
- брентуксимаб ведотин + бендамустин\*;
- брентуксимаб ведотин + ниволумаб\* (с учетом доступа к препаратам и с осторожностью – см. ниже).
- Вопрос о применении ВДХТ + аутоТГСК решается индивидуально в зависимости от эпидемиологической ситуации и резервов здравоохранения. Необходимо учитывать, что в условиях пандемии адекватное обследование больного, сбор гемопоэтических стволовых клеток и проведение ВДХТ + аутоТГСК являются крайне проблематичными и высокорискованными.
- При первом рецидиве КЛХ в качестве альтернативы проведению стандартной интенсивной терапии спасения с последующей ВДХТ + аутоТГСК возможно применение монотерапии брентуксимабом ведотином\* (российское исследование фазы II BASALT, NCT03474133, спонсор – Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева [10]).
- В качестве терапии рецидивов после ВДХТ + аутоТГСК рекомендовано назначение брентуксимаба ведотина, а применение ИИКТ возможно в ситуации прогрессии/рецидива после терапии брентуксимабом ведотином (с учетом доступа к препаратам и с осторожностью – см. ниже). Возможно назначение режима брентуксимаб ведотин + бендамустин\* для достижения ответа, далее переход на монотерапию брентуксимабом ведотином до прогрессии или улучшения эпидемиологической обстановки с последующей аллоТГСК.
- В качестве терапии 2-го и последующих рецидивов у пациентов, которым невозможно проведение ВДХТ + аутоТГСК (вследствие статуса пациента или недоступности трансплантации из-за ситуации в регионе), рекомендованы:
  - монотерапия брентуксимабом ведотином;
  - брентуксимаб ведотин + бендамустин\*;
  - применение ИИКТ возможно в ситуации прогрессии/рецидива после терапии брентуксимабом ведотином.
- Необходимо остановить выполнение аллоТГСК.
- Необходимо с осторожностью назначать ИИКТ (ниволумаб, пембролизумаб), так как имеющихся научных данных недостаточно для исключения риска развития синдрома высвобождения цитокинов (CRS), синдрома «цитокинового шторма» (CSS) и легочной токсичности, ассоциированных с применением данного класса препаратов. Имеются теоретические научные данные о возможной негативной синергии между патогенозом COVID-19 и механизмом действия ингибиторов PD-1.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

1. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/>
3. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-hodgkin-lymphoma>
4. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/haematological-malignancies-hodgkin-lymphoma-in-the-covid-19-era/>
5. Liang W et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncology* 2020; 21 (3): 335–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6
6. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323 (18): 1775–6. DOI: 10.1001/jama.2020.4683
7. Lambertini M, Toss A, Passaro A et al. Cancer care during the spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy: young oncologists' perspective. *ESMO Open* 2020; 5: e000759. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000759
8. Hanna TP, Evans GA, Booth CM et al. Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. *Nat Rev Clin Oncol* 2020; 17: 268–70.
9. Bersanelli M. Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy* 2020; 0(0): imt-2020-0067. DOI: 10.2217/imt-2020-0067
10. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03474133?term=basalt&draw=2&rank=1>

\*Препарат/комбинация препаратов, применяемый не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл), назначение по решению врачебной комиссии.