

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200152>

Лекция

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

Особенности ведения онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19

И.В. Поддубная¹, Г.С. Тумян^{1,2}, О.П. Трофимова¹, Л.Г. Бабичева¹, Е.А. Барях^{3,4}, А.С. Поляков⁵¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;³ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;⁵ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Москва, Россия**Ключевые слова:** COVID-19, пандемия, коронавирусная инфекция у онкогематологических пациентов.**Для цитирования:** Поддубная И.В., Тумян Г.С., Трофимова О.П. и др. Особенности ведения онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 45–58. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200152

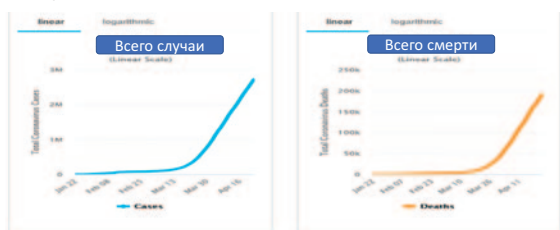
Lecture

Features of management of oncohematological patients in the context of the COVID-19 pandemic

Irina V. Poddubnaya¹, Gaiane S. Tumian^{1,2}, Oksana P. Trofimova¹, Lali G. Babicheva¹, Elena A. Bariakh^{3,4}, Aleksei S. Poliakov⁵¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;²Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;³City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;⁵Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia**Key words:** COVID-19, pandemic, coronavirus infection in oncohematological patients.**For citation:** Poddubnaya I.V., Tumian G.S., Trofimova O.P. et al. Features of management of oncohematological patients in the context of the COVID-19 pandemic. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 45–58. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200152

Пандемия COVID-19. Статус на 7 мая 2020 г.

- Подтвержденные случаи – 3 775 667
- Летальные исходы – 264 406
- Выздоровевшие пациенты – 1 253 536

<https://www.worldometers.info/coronavirus/>

www.rmapo.ru 1

Пандемия COVID-19. Статус на 23 апреля 2020 г.

№	Локация	Всего случаев	Новые случаи за сутки	Всего смертей	Новые смерти за сутки	Всего выздоровели	Активные случаи	Серьезные/критические случаи
Мир		2 723,044	+85,434	190,919	+6,618	745,413	1,786,712	58,696
1	США	886,442	+31,900	50,236	+2,342	85,922	750,284	14,997
2	Испания	213,024	+4,635	22,157	+440	89,250	101,617	7,705
3	Италия	189,973	+2,646	25,549	+464	57,576	106,848	2,267
4	Франция	158,183	+2,239	21,856	+516	42,088	94,239	5,053
5	Германия	153,129	+2,481	5,575	+260	103,300	44,254	2,908
6	Великобритания	138,078	+4,583	18,738	+638	N/A	118,996	1,559
7	Турция	101,790	+3,116	2,491	+115	18,491	80,808	1,816
8	Иран	87,026	+1,030	5,481	+90	64,843	16,702	3,105
9	Китай	82,798	+10	4,632	0	77,207	959	63
10	Россия	62,773	+4,774	555	+42	4,891	57,327	2,300

<https://www.worldometers.info/coronavirus/>

www.rmapo.ru 2

Уровень смертности в зависимости от хронических заболеваний



Источник: ВОЗ/ Власти Китая (по состоянию на февраль 2020 года)

www.rmapo.ru 3

Влияние сопутствующей патологии на тяжесть инфекции COVID-19

Коэффициент летальности у пациентов без сопутствующей патологии – 0,9%
Наличие сопутствующих заболеваний повышает риск смерти пациента от инфекции COVID-19
Проценты не суммируются до 100%, так как это не доля смертей при конкретной патологии, а риск смерти при ее наличии.

Предшествующая сопутствующая патология	Смертность Подтвержденные лабораторно случаи, %	Смертность Все случаи, расцененные как COVID-19, %
Сердечно-сосудистая патология	13,2	10,5
Диабет	9,2	7,3
Хронические болезни легких	8,0	6,3
Гипертоническая болезнь	8,4	6,0
Онкология	7,6	5,6
Нет		0,9 !!!

<https://www.worldometers.info/coronavirus/>

www.rmapo.ru 4

Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy

Коэффициент летальности в зависимости от возраста в Италии и в Китае

	Италия на 17 марта 2020 г.		Китай на 11 февраля 2020 г.	
	Умерли, n (%)	CFR (коэффициент летальности), %	Умерли, n (%)	CFR (коэффициент летальности), %
Все	1625 (100)	7,2	1023 (100)	2,3
Возрастные группы, лет				
0-9	0	0	0	0
10-19	0	0	1 (0,1)	0,2
20-29	0	0	7 (0,7)	0,2
30-39	4 (0,3)	0,3	18 (1,8)	0,2
40-49	10 (0,6)	0,4	38 (3,7)	0,4
50-59	43 (2,7)	1,0	130 (12,7)	1,3
60-69	139 (8,6)	3,5	309 (30,2)	3,6
70-79	578 (35,6)	12,8	312 (30,5)	8,0
≥80	850 (52,3)	20,2	208 (20,3)	14,8

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763667> Onder G et al. JAMA. Published online March 23, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.4683

www.rmapo.ru 5

Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy

Анализ характеристики 355 пациентов с COVID-19, умерших в Италии

- Средний возраст – 79,5 года
- Женский пол – 106 (30,0%)
- Ишемическая болезнь сердца – 117 (30%)
- Диабет – 126 (35,5%)
- Онкологическая патология – 72 (20,3%)
- Мерцательная аритмия – 87 (24,5%)
- Деменция – 24 (6,8%)
- Инсульт в анамнезе – 34 (9,6%)
- Среднее количество сопутствующих заболеваний – 2,7
- Только у 3 (0,8%) не было сопутствующей патологии
- У 89 (25,1%) – 1 сопутствующее заболевание
- У 91 (25,6%) – 2 заболевания
- У 172 (48,5%) – 3 заболевания

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763667> Onder G et al. JAMA. Published online March 23, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.4683

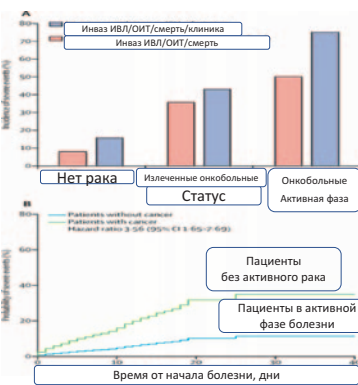
www.rmapo.ru 6

THE LANCET Oncology

Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China

Wenhua Liang, Weijie Guan, Ruchong Chen, Wei Wang, Jianfu Li, Ke Xu, Caichen Li, Qing Ai, Weixiang Lu, Hengrui Liang, Shiyue Li, Jianxing He

The Lancet Oncology
Volume 21 (Issue 3): Pages 335-337
(March 2020)
DOI: 10.1016/S1473-2045(20)30096-6



www.rmapo.ru 7

Supplementary appendix

This appendix formed part of the original submission and has been peer reviewed. We grant it as accepted by the authors.

Supplement to Liang W, Guan W, Chen S, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol 2020; published online Feb 14. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(20)30096-6)

Регрессионная модель определения риска тяжелого течения инфекции

Показатель	OR	LL	UL	p
Возраст	1,048	1,033	1,064	<0,001
Пол (жен. vs муж.)	0,613	0,409	0,918	0,018
Онкология	5,399	1,802	16,177	0,003
Гипертония	1,878	1,217	2,898	0,004
ХОБЛ	3,397	1,373	8,409	0,008
Диабет	2,206	1,331	3,656	0,002

<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-12-0-51470204520300966-mm1.pdf>

Supplement to: Liang W et al. Lancet Oncol 2020; published online Feb 14. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(20)30096-6)

OR – отношение рисков
LL – нижняя граница
UL – верхняя граница

www.rmapo.ru 8

CDC Centers for Disease Control and Prevention

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

- COVID-19 – новое заболевание, имеется немного информации о факторах риска развития тяжелого течения
- На текущий момент по имеющейся информации пожилые пациенты и люди с сопутствующими серьезными заболеваниями имеют наибольший риск развития тяжелых форм инфекции COVID-19.
- Группы риска:**
- Возраст ≥65 лет
 - Люди, проживающие в домах престарелых/домах инвалидов
- Люди любого возраста с имеющимися сопутствующими заболеваниями, особенно неконтролируемыми:
- Пациенты с хроническими болезнями легких или астмой средней/тяжелой степени
 - Пациенты с серьезными заболеваниями сердца
 - Иммунокомпрометированные пациенты
 - получающие противовосопалютельную терапию
 - курящие, после трансплантации органов/ГСК
 - иммунодефицитные состояния
 - плохо контролируемый ВИЧ, включая СПИД
 - длительно получающие кортикостероиды и другую терапию, воздействующую на иммунную систему
 - Люди с избыточной массой тела тяжелой степени (индекс массы тела >40)
 - Больные диабетом
 - Больные хроническими болезнями почек, включая пациентов на гемодиализе
 - Пациенты с болезнями печени

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>

www.rmapo.ru 9

Supplementary appendix

This appendix formed part of the original submission and has been peer reviewed. We grant it as accepted by the authors.

Supplement to Liang W, Guan W, Chen S, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol 2020; published online Feb 14. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(20)30096-6)

Основная информация о пациентах с онкопатологией – 18 случаев

ID	Область	Пол	Возраст	Сопутствующая патология	Возраст	Анамнез опухоли, годы	Тип опухоли	Фаза лечения опухоли	Тяжелое течение инфекции
NO.1	Ханьдун	2020	Муж.	Нет	47	1	Лимфома	Не проведено	Нет
NO.2	Шаньдун	2020	Муж.	Нет	47	1	Лимфома	Не проведено	Нет
NO.3	Шаньдун	2020	Муж.	Нет	47	1	Лимфома	Не проведено	Нет
NO.4	Шаньдун	2020	Муж.	Нет	47	1	Лимфома	Не проведено	Нет
NO.5	Шаньдун	2020	Муж.	Нет	47	1	Лимфома	Не проведено	Нет
NO.6	Шаньдун	2020	Муж.	Нет	47	1	Лимфома	Не проведено	Нет
NO.7	Шаньдун	2020	Муж.	Нет	47	1	Лимфома	Не проведено	Нет
NO.8	Шаньдун	2020	Муж.	Нет	47	1	Лимфома	Не проведено	Нет
NO.9	Шаньдун	2020	Муж.	Нет	47	1	Лимфома	Не проведено	Нет
NO.10	Шаньдун	2020	Муж.	Нет	47	1	Лимфома	Не проведено	Нет
NO.11	Шаньдун	2020	Муж.	Нет	47	1	Лимфома	Не проведено	Нет
NO.12	Шаньдун	2020	Муж.	Нет	47	1	Лимфома	Не проведено	Нет
NO.13	Шаньдун	2020	Муж.	Нет	47	1	Лимфома	Не проведено	Нет
NO.14	Шаньдун	2020	Муж.	Нет	47	1	Лимфома	Не проведено	Нет
NO.15	Шаньдун	2020	Муж.	Нет	47	1	Лимфома	Не проведено	Нет
NO.16	Шаньдун	2020	Муж.	Нет	47	1	Лимфома	Не проведено	Нет
NO.17	Шаньдун	2020	Муж.	Нет	47	1	Лимфома	Не проведено	Нет
NO.18	Шаньдун	2020	Муж.	Нет	47	1	Лимфома	Не проведено	Нет

Supplement to: Liang W et al. Lancet Oncol 2020; published online Feb 14. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(20)30096-6)

www.rmapo.ru 10

Как выйти из зоны риска?



www.rmapo.ru 19

ESMO Cancer care during the spread of coronavirus (March 2020): 2019 COVID-19 in Italy: young oncologists' perspective

Терапия рака во время инфекции COVID-19 в Италии: взгляд «молодых» онкологов

Практические советы о том, как проводить терапию рака во время COVID-19-пандемии			
Пациенты на активном лечении/пациенты в активном лечении	Пациенты в наблюдении (в настоящее время нет активного лечения)	Привоз пациентов и опекунов в Больницу	Другие случаи регулярного взаимодействия face-to-face
<ul style="list-style-type: none"> Индивидуальная оценка риска/выгоды от надзора/применения/отмены лечения Наблюдать/продолжить все адьюв./лекарства, терапию (в случае других потенциально значимых терапий), и также перерыв линии терапии, метастатического риска Отложить все терапию на позднейшей первой линии с неопределенной эффективностью (если нет срочной необходимости), поддерживать терапию и лечение пациентов с низкой опухолевой нагрузкой и медленным прогрессом Отложить, воздерживаться для оценки ответа на лечение (если нет срочной необходимости) Начинать химиотерапию до или сразу после завершения лечения на низких дозах, если это возможно, на основе доступности персонала и характеристик пациентов Завести дистанционные посещения, не связанные с назначением терапии, на обсуждение по почте/звонок по телефону (если нет срочной необходимости) 	<ul style="list-style-type: none"> Звонки врачам для оценки клинического состояния и респираторной нагрузки в лабораторию и визуализации Разрешить визит в Больницу при поддержке на расстоянии Нужно новый рецепт на лечение Сильное желание пациентов проводить регулярные осмотры в клинике 	<ul style="list-style-type: none"> Оптимизировать допуск в клинику за всеми амбулаторными пациентами, принадлежащими к запланированному лечению, за исключением случаев документированной необходимости посещения Держать максимум один операционный кабинет для каждого стационарного больного Быстрое сортирование по клиническому состоянию до госпитализации в Больницу Доступ не только в случае экстренных случаев, но и в случае плановых операций Легитимные случаи выезда из дома с видео-мониторингом Предоставление всем пациентам на выезде в клинику Ограничение точек входа в Больницу с разделением путей для пациентов и персонала 	<ul style="list-style-type: none"> Исключить все встречи face-to-face (конгрессы, семинары и лекции) Отмена любой групповой деятельности (например, групповая терапия, развлекательные мероприятия и т.д.)

<https://esmoopen.bmi.com/content/esmoopen/5/2/e000759.full.pdf> Lambertini M et al. ESMO Open 2020; 5: e000759. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000759

www.rmapo.ru 20

Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic

Рак, COVID-19 и принцип предосторожности: расстановка приоритетов лечения во время глобальной пандемии

Низкий приоритет

- Есть альтернативное лечение, или задержка не влияет на результаты
- Успешно в кости, поддающееся пероральной терапии
- РПЖ, подходящий для активного наблюдения
- Паллиативная ХТ 2/3-й линии при многих солидных опухолях
- Паллиативные ситуации без + влияния на ОВ/симптомы
- Паллиативная ХТ (рак верх. отд. ЖКТ, ЛТ метастазов в кости)
- Паллиативные ситуации с низкой выживаемостью/поздним контролем основных симптомов
- Иммунотерапия (меланома), системная терапия метРМЖ/метКРР
- Паллиативные ситуации со значимым «+» выживаемости
- Нео/или адьюв. ХТ при РМЖ или адьюв. ХТ НМРЛ
- Нео/или адьюв. показания с небольшой пользой для ОВ
- Терапия с целью излечения ХЛТ для опухолей головы и шеи, РШМ/рак анального канала
- Потенциально тяжелое состояние/ухудшение качества жизни ЛТ при компрессии СМ или оплохондрэксентных болей при МТS в кости
- Острое лечение, агрессивное лимфомы, мет. герминогенные опухоли
- Непосредственный риск быстрого смерти

Высокий приоритет

Рак, COVID-19 и принцип предосторожности: расстановка приоритетов лечения во время глобальной пандемии

<https://www.nature.com/articles/d41571-020-0362-6.pdf>

Nature Reviews Clinical Oncology 2020; 17: 48-210

Nature Reviews Clinical Oncology

www.rmapo.ru 21

COVID-19 и онкогематология: новая реальность

- Инфекция COVID-19 протекает гораздо тяжелее у онкогематологических больных. В 2-3 раза чаще встречается тяжелое течение
- Смертность у онкогематологических больных >20%
- Пожилые возраст – негативный фактор
- Подвержены пациенты с любыми нозологиями, чаще других ОЛЛ и НХЛ

www.rmapo.ru 22

ESMO Что должны сделать клинические онкологи/гематологи?

- Тесно сотрудничать с местными органами здравоохранения для обеспечения высококачественных услуг онкологическим пациентам
- Использовать виртуальные технологии: перевести консультации стабильных пациентов в web-формат
- Пересмотреть схемы лечения с целью сокращения числа посещений
- Предпочитать пероральные или подкожные пути введения
- Обсудить ускоренные или гиподракционированные схемы ЛТ
- Взвесить риски поддерживающей терапии и варианты «терапевтических каникул» во время пандемии
- Использовать переливание компонентов крови только в случае острой необходимости

www.rmapo.ru 23

ESMO Группы риска среди онкологических/онкогематологических пациентов

- Пациенты, получающие химиотерапию и ЛТ в течение последних 3 мес
- Пациенты после ТСКК в течение последних 6 мес
- Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию
- Пациенты с опухолями кроветворной ткани, даже если они не проходят лечение (ХЛЛ, НХЛ, ММ)
- Пациенты с лейкопенией и/или низким уровнем иммуноглобулинов

www.rmapo.ru 24

COVID-19 и онкогематология: новая реальность

- Инфекция COVID-19 протекает тяжелее у онкогематологических больных (смертность примерно ~20%)
- Факторы риска тяжелого течения:
 - пожилой возраст
 - ВИД
 - лимфопения
 - нейтропения III-IV степени

Кроме общепринятых санитарно-гигиенических мер пациентам с ВИД показаны:

- гКСФ – при нейтропении
- ВВИГ – при симптоматической гипогаммаглобулинемии

www.rmapo.ru 25


Информация по ведению ХЛЛ в условиях пандемии

ЕНА | EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION

- ХЛЛ – высокий риск развития инфекционных осложнений
- Отложите начало лечения, если это возможно (в строгом соответствии с рекомендациями)
- В случае абсолютных показаний к началу терапии – предпочтение амбулаторному с возможным отказом от анти-CD20 МКА
- Для пациентов с симптоматической COVID-19 – воздержание от лечения после оценки риск/польза
- Для пациентов с асимптоматической COVID-19 – индивидуальный подход в зависимости от агрессивности ХЛЛ, коморбидности пациента, истории заболевания
- Рассмотреть ВВИГ для профилактики бактериальной суперинфекции пациентам с гипогаммаглобулинемией и тяжелыми рецидивирующими инфекциями в анамнезе
- Использование телемедицинских консультаций для пациентов W&W и получающих пероральную терапию
- Обучайте пациентов простым профилактическим мерам, принимая во внимание местную эпидемиологическую нагрузку: например, избегать контакта с людьми с симптомами ОРВИ, носить хирургическую маску, часто мыть руки, оставаться дома

Prof Gianluca Gaidano (University of Eastern Piedmont, Novara, Italy)

www.rmapo.ru 26




ASH: COVID-19 и ХЛЛ

Подход к началу терапии во время пандемии:

- предпочтение – амбулаторные условия
- избегать использование МКА (ритуксимаб, обинтузумаб)
- избегать лечение венетоклаксом, которое требует многократных и длительных визитов в клинику
- ВВИГ:** продолжать заместительную терапию ВВИГ в популяции с глубокой гипогаммаглобулинемией и развитием тяжелых рецидивирующих инфекций, то есть в случаях, когда потенциальные преимущества ВВИГ перевешивают риск инфицирования COVID-19 при посещении клиники. **Рассмотреть возможность менее частых инфузий** (например, каждые 6–8 нед)

(Версия 1.2; последнее обновление 14 апреля 2020 г.)
Mayar Shadman, John Byrd, Michael Hallek, Jennifer Brown, Peter Hillmen, Anthony Mato и Paolo Ghia.

www.mmapo.ru 27




ASH: Пациенты с COVID-19, получающие лечение по поводу ХЛЛ

- Легкое течение – не изменяем терапию
- Тяжелое течение – модификация** лечения зависит от степени агрессивности ХЛЛ и наличия частых инфекций в анамнезе в сравнении с теоретическим риском тяжелых осложнений COVID-19
- Если пациент получает ингибитор BCR (ибрутиниб, акалабрутиниб, идегалисиб, дувелисиб), прекращение терапии может привести к прогрессированию ХЛЛ и высвобождению цитокинов, которые способны имитировать некоторые симптомы COVID-19
- Возобновление терапии ингибитором BCR, как правило, приводит к разрешению этих симптомов в течение относительно короткого периода времени**

(Версия 1.2; последнее обновление 14 апреля 2020 г.)
Mayar Shadman, John Byrd, Michael Hallek, Jennifer Brown, Peter Hillmen, Anthony Mato и Paolo Ghia.

www.mmapo.ru 28

Ингибиторы ВТК могут обеспечить защиту от повреждения легких и даже улучшить легочную функцию у больных с COVID-19




Выводы: больные с ХЛЛ и МВ, которые получают ибрутиниб, должны продолжать его принимать даже при установлении COVID-19 без снижения дозы препарата


Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
Not yet recruiting	Acalabrutinib Study With Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized With COVID-19: CALAVI (Calquence Against the Virus)	COVID-19	Drug: Acalabrutinib	Research Site: Barcelona, Spain

(Версия 2.0; последнее обновление 13 апреля 2020 г.)
Ranjana Advani, Nancy Bartlett, Leo Gordon, Peter Johnson, Kerry Savage, Laurie Sehn, Jane Winter.

www.mmapo.ru 29



Prof Gianluca Gaidano (University of Eastern Piedmont, Novara, Italy)



Индолентные НХЛ

- отложите начало лечения, если это возможно
- пересмотрите пограничные показания и отложите лечение, если это возможно
- внимательно изучите соотношение риск/польза применения комбинации МКА с бендамустином
- воздержитесь от поддерживающей терапии анти-CD-20 МКА


Агрессивные НХЛ

- предпочтителен амбулаторный режим R-CHOP
- в случае необходимости госпитализации в гематологическое отделение обязательно тестирование на COVID-19
- при рецидивах аутоТСК следует сохранить как ценный вариант терапии тестирование на COVID-19 перед кондиционированием

Симптоматический COVID-19 и НХЛ: воздержаться от лечения после оценки риск/польза + рассмотреть бридж-терапию стероидами

(Версия 2.0; последнее обновление 13 апреля 2020 г.)
Ranjana Advani, Nancy Bartlett, Leo Gordon, Peter Johnson, Kerry Savage, Laurie Sehn, Jane Winter.

www.mmapo.ru 30




ASH: COVID-19 и агрессивные НХЛ

Подход к индукционной терапии

- R-CHOP продолжает оставаться стандартом при ДВКЛЛ
- R-DA-EPOCH рекомендован в центрах, имеющих возможность проводить эту терапию в амбулаторных условиях
- Для некоторых пациентов с d/hit ДВКЛЛ и ПМВКЛ режим R-CHOP (или R-CHOP-14) +/- консолидирующая лучевая терапия может стать альтернативой
- Для пожилых пациентов рекомендуется использовать R-mini-CHOP с поддержкой гКСФ**
- При ограниченных стадиях заболевания рекомендуется 4 цикла R-CHOP вместо комбинированной химиолучевой терапии
- Подкожная форма ритуксимаба является предпочтительным вариантом введения
- Ни один из экспертов еще не изменил лечения для тех, кто уже находится на лечении

(Версия 2.0; 13 апреля 2020 г.)
Ranjana Advani, Nancy Bartlett, Leo Gordon, Peter Johnson, Kerry Savage, Laurie Sehn, Jane Winter.

www.mmapo.ru 31




ASH: COVID-19 и агрессивные НХЛ

Рецидивы, рефрактерные формы аНХЛ

- Продолжать проводить ПХТ 2-й линии и аутоТСК
- Амбулаторные режимы предпочтительны
- Леналидомидсодержащая терапия или полатузумаб ведотин** (одобренный в 3-й линии) с бендамустином являются альтернативными для некоторых пациентов
- ВДХТ с аутоТСК может быть отложена** во многих случаях, при условии проведения еще одного цикла амбулаторной химиотерапии
- Программы терапии CART-T в настоящее время откладываются и продлевают терапию спасения, когда это возможно

(Версия 2.0; 13 апреля 2020 г.)
Ranjana Advani, Nancy Bartlett, Leo Gordon, Peter Johnson, Kerry Savage, Laurie Sehn, Jane Winter.

www.mmapo.ru 32




ASH: COVID-19 и индолентные НХЛ (включая МКЛ)

Инициальная терапия

- Выжидательная тактика** предпочтительна
- Лечение бессимптомных больных монотерапией ритуксимабом не рекомендуется
- При показаниях к лечению следует применять монотерапию ритуксимабом, а не иммунохимиотерапию
- Ибрутиниб продолжает назначаться при ЛМЛ/ХЛЛ и МВ и является вариантом терапии для рецидивов МКЛ и ЛМЗ
- Консолидация с использованием ВДХТ и аутоТСК при МКЛ имеет неопределенное значение и в настоящее время не рекомендуется
- Поддерживающая терапия ритуксимабом оспаривается (особенно для пожилых и у пациентов с низким уровнем иммуноглобулина)
- Для пациентов, которые уже достигли хорошего ответа на R-содержащую химиотерапию, может быть рассмотрено уменьшение количества циклов

(Версия 2.0; 13 апреля 2020 г.)
Ranjana Advani, Nancy Bartlett, Leo Gordon, Peter Johnson, Kerry Savage, Laurie Sehn, Jane Winter.

www.mmapo.ru 33




ASH: COVID-19 и индолентные НХЛ (включая МКЛ)

Сопроводительная терапия

- Поддержка гКСФ** рекомендована для пациентов, которые получают режим R-CHOP, и может быть полезна отдельным пациентам, которые получают бендамустин
- Пациенты с сопутствующими заболеваниями, недавними инфекциями и **низким уровнем IgG**, включая тех, кто получал ритуксимаб, могут получать ежемесячную заместительную терапию ВВИГ

(Версия 2.0; 13 апреля 2020 г.)
Ranjana Advani, Nancy Bartlett, Leo Gordon, Peter Johnson, Kerry Savage, Laurie Sehn, Jane Winter.

www.mmapo.ru 34



ASH: COVID-19 и индолентные НХЛ (включая МКЛ)

Рецидивы, рефрактерные формы иНХЛ

- Отложите лечение, при возможности
- При наличии показаний к лечению предпочтительны варианты, которые минимизируют посещение клиники
- Применение **бендамустина**, учитывая его иммуносупрессивные свойства, многими специалистами **не поощряется**
- Пероральные препараты, такие как **ибрутиниб** при МКЛ и режим **леналидомид + ритуксимаб**, являются приоритетными вариантами

(Версия 2.0; 13 апреля 2020 г.)
Ranjana Advani, Nancy Bartlett, Leo Gordon, Peter Johnson, Kerry Savage, Laurie Sehn, Jane Winter.


www.rmapo.ru **35**

Лимфома Ходжкина: минимизация числа и перечня выполняемых диагностических процедур в период пандемии

- В перечне **обязательных** обследований у **первичных больных ЛХ** является иммуноморфологический анализ опухолевой ткани, но в сложившейся ситуации можно отдать предпочтение **сог-биопсиям**
- В перечне **крайне желательных** процедур при ЛХ остается ПЭТ/КТ. Если выполнение ПЭТ невозможно (нет близко расположенного центра), необходимо выполнение КТ органов грудной клетки и брюшной полости
- **Возможно ограничить** ряд диагностических процедур при ЛХ, в частности отказ от трепанобиопсии, гастроскопии и бронхоскопии без явных клинических показаний, у молодых больных без предшествующей кардиальной истории возможно ограничиться выполнением только ЭКГ

http://med4share.ru/media/files/events/2020/Anon%20COVID.pdf

www.rmapo.ru **36**




ASH: COVID-19 и лимфома Ходжкина

- **Стратегия снижения риска развития блеомицинового пульмонита должна быть приоритетной при всех стадиях заболевания и в разных возрастных группах в период пандемии**
- В целом подход к лечению лимфомы Ходжкина не подвергался существенному изменению
- Однако в отдельных случаях существует несколько альтернативных вариантов лечения с различными профилями токсичности или требованиями к посещению клиник

(Версия 2.0; 13 апреля 2020 г.)
Ranjana Advani, Nancy Bartlett, Leo Gordon, Peter Johnson, Kerry Savage, Laurie Sehn, Jane Winter.

www.rmapo.ru **37**



COVID-19 and Hodgkin Lymphoma: Frequently Asked Questions

Данные с сайта ASH проверены 23 апреля 2020 г.

(Версия 2.0 last updated April 13, 2020)

1-я линия. Ранние стадии, благоприятный прогноз

ABVD+2xLT 20 Gr – остается опцией, но требует частых визитов на ЛТ. Больше, чем альтернатива, – ABVD+4 с промежуточным ПЭТ/КТ. Опубликованы рекомендации по модификации доз и графика ЛТ при пандемии COVID-19. Многие клиники уже исключили блеомицин у пациентов с ранними стадиями и ПЭТ+/-, распространение данных RATHC на популяцию пациентов с ранними стадиями и благоприятным прогнозом для уменьшения рисков. Доступность ПЭТ/КТ, однако, становится проблемой в некоторых клиниках и потребует изменений подходов к терапии

ABVD+4-6 с промежуточным ПЭТ/КТ или ABVD+4+LT. Рекомендовано исключение блеомицина после ПЭТ2+/-

Разумное применение КСФ профилактика антибиотиками также могут способствовать уменьшению ИЯ и необходимости визитов/госпитализаций

1-я линия. Распространенные стадии


- Рекомендовано назначение ABVD с отменой блеомицина при достижении ПЭТ-негативности после 2-го цикла
- Избегать режимов на основе BEACOPP из-за высокой дозы кортикостероидов
- Использовать режим BV+AVD с поддерживающей КСФ

Сопроводительная терапия

- Увеличить рутинное использование КСФ даже при режиме ABVD
- Назначение антибиотиков пациентам с нейтропенией или профилактически – пациентам с риском ее развития

https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-hodgkin-lymphoma

www.rmapo.ru **38**



COVID-19 and Hodgkin Lymphoma: Frequently Asked Questions

Данные с сайта ASH проверены 23 апреля 2020 г.

(Версия 2.0 last updated April 13, 2020)

2-я линия, рецидивы и резистентные формы лимфомы Ходжкина

- Предпочтительны амбулаторные режимы терапии «спасения» на основе **гемицитабина**
- Ряд клиник применяет (особенно при поздних рецидивах) **брентуксимаб ведотин** или ИИКТ (раз в 4 нед введение) с заменой аутоТГСК на лучевую терапию
- Ряд клиник продолжает аутоТГСК, однако надвигающийся кризис с обеспечением компонентами крови, необходимыми в рамках сопроводительной терапии после проведения ВДХТ + аутоТГСК, может остановить аутоТГСК
- аллоТГСК НЕ рекомендована в период пандемии

https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-hodgkin-lymphoma


www.rmapo.ru **39**

Ингибиторы иммунных контрольных точек при ЛХ в период пандемии COVID-19: противоречивые данные

- Применение ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) следует проводить с осторожностью, так как лечение может сопровождаться легочной токсичностью и увеличить риск тяжелой интерстициальной пневмонии, если пациент, получающий ИИКТ, заболел COVID-19
- С другой стороны, для меланомы и для почечно-клеточного рака назначение ИИКТ даже в эпидемию COVID-19 может быть оправдано (данных по ЛХ пока нет)
- ИИКТ могут приводить к активации Т-клеток, что опасно больному с COVID-19, у которого отмечается снижение CD4/CD8 Т-лимфоцитов, но их гиперактивация, что приводит к развитию синдрома высвобождения цитокинов (CRS), далее к синдрому «цитокинового шторма» (CSS) и далее к респираторному дистресс-синдрому взрослых с тяжелым повреждением легких. Таким образом, имеет место негативная синергия между механизмом действия ИИКТ и патогенезом COVID-19
- Автор отмечает, что все-таки учитывая, что индуцированный терапией ИИКТ синдром высвобождения цитокинов – это достаточно редкое явление и что «цитокиновый шторм» не ранее событие в течении инфекции COVID-19, то маловероятно, что пациент с COVID-19 будет получать еще ИИКТ в момент развития «цитокинового шторма» (отмена ИИКТ произойдет ранее)
- **Рекомендовано откладывать лечение ИИКТ у пациентов с симптомами гриппа/ОРВИ и подозрением на COVID-19**
- **Необходимо крайне индивидуальный подход к назначению ИИКТ пациентам с онкологией с учетом их разного иммунного статуса и ограниченного доступа к высокотехнологичным медицинским сервисам в период пандемии**

Milica Bernasconi M. Immunotherapy 2020 Mar; 0 (0): imt-2020-0067. Published online 2020 Mar 26. Doi: 10.2217/imt.2020.0067.

www.rmapo.ru **40**



ASH: COVID-19 и множественная миелома

- **Инициальная терапия**
- Пациенты с активной ММ нуждаются в лечении, несмотря на пандемию COVID-19
- Лечение может быть **индивидуализировано**
- Мы рекомендуем начинать терапию триплетом: бортезомиб, леналидомид и дексаметазон (VRd), 6–8 циклов с последующей поддержкой **леналидомидом**

(Версия 1.1; от 23 апреля 2020 года)
Vincent Rajkumar, Michele Cavo, Joseph Mikhal, Maria M Mateos, Graham Jackson, Philippe Moreau, Paul Richardson and Binod Thakal

www.rmapo.ru **41**



Рекомендации по ведению пожилых пациентов с ММ в условиях пандемии

- Предпочтительны **пероральные режимы**
- Например: **леналидомид + дексаметазон** с мониторингом переносимости по телефону и видео. **Дозу дексаметазона снизить** до 20 мг еженедельно
- **При хорошем ответе на леналидомид + дексаметазон в 1-й линии** отменить дексаметазон и поддерживать ответ **только леналидомидом**
- Пожилым пациентам можно начать лечение VRd или даратумумаб + Rd (DRd) в зависимости от цитогенетического риска и других характеристик, а при необходимости можно продолжить только Rd
- Пациенты, получающие бисфосфонаты, должны быть переведены на режим – зоledроновая кислота каждые 3 мес или, при возможности, от них воздержаться

Prof. Dr. Hermann Einsele (University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany).

www.rmapo.ru **42**

ASH: COVID-19 и множественная миелома

Кандидаты для аутоТСК

- Рекомендуется отложить ТСК (включая сбор и хранение) до тех пор, пока пандемия не прекратится
- В таких случаях можно рассматривать непрерывную индукцию VRD в течение 6 и до 8 циклов
- Пациенты, которые уже находятся в процессе сбора стволовых клеток, могут продолжить сбор стволовых клеток, но сама трансплантация должна быть отложена

(Версия 1.1; от 23 апреля 2020 г.)
Vincent Rajkumar, Michele Cavo, Joseph Mikhail, Maria M Mateos, Graham Jackson, Philippe Moreau, Paul Richardson and Binod Dhakal.

www.rmapo.ru **43**

ENA+ASH: COVID-19 и ХМЛ

<p>Первичный ХМЛ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Отсрочка ТК не рекомендуется, так как: неконтролируемый лейкоцитоз может усилить повреждение легких при COVID-19 • В течение первых 3 мес. лечения ТК, соблюдать крайнюю осторожность в отношении развития глубокой цитопении • У пациентов с резистентностью или непереносимостью текущего ТК не рекомендуется откладывать смену терапии 	<p>ХМЛ, ремиссия</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пациентам с ХМЛ, которые прекратили терапию ТК менее чем на 6–12 мес и нет возможности регулярного мониторинга BCR-ABL, можно возобновить лечение ТК или отсрочить прекращение ТК до конца эпидемии • Существуют легочные побочные эффекты, связанные с некоторыми ТК (дазатини), которые теоретически могут осложнить течение инфекции. Эти неблагоприятные события должны регулироваться в соответствии со стандартной практикой
---	---

При наличии нетяжелого течения COVID-19 прерывание ТК не рекомендуется. При тяжелом течении COVID-19 прерывание ТК должно обсуждаться на индивидуальной основе с учетом НЯ

(Версия 1.1; от 27 апреля 2020 г.)
Michael Mauro, Brian Brinker, Gerald Radich, Jorge Cortes, Tim H. Brimmendorf, Giuseppe Saglio, Timothy Hughes, and Delphine Rea.

www.rmapo.ru **44**

ASH: COVID-19 и миелофиброз

- Нет данных о том, что иммуносупрессивные препараты (гидроксимочевина, интерферон, анагрелид) повышают риск развития инфекции COVID-19 или тяжелого течения. Поэтому нет необходимости вносить изменения в эти методы лечения
- Влияние ингибиторов JAK на COVID-19 неизвестно, JAKi был предложен в качестве возможной терапии «цитокинового шторма» у тяжелобольных пациентов с COVID-19
- В настоящее время можно отложить терапию JAKi, если клиническая ситуация позволяет, до тех пор, пока пик пандемии не спадет
- Для пациентов, которые получают лечение с эффектом, продолжать терапию JAKi
- **Взаимодействие:** рекомендуется модификация дозы руксолитиниба, если пациент получает лопинавир/ритонавир, но резкого прекращения приема руксолитиниба следует избегать, в противном случае существует риск внезапного ухудшения состояния со стороны миелофиброза вследствие цитокиновой реакции, а также инфекции COVID-19
- Если пациент с миелопролиферативным заболеванием уже получает антикоагулянтную терапию и у него диагностируется COVID-19, переключитесь на низкомолекулярный гепарин (LMWH)

(Версия 1.0; 10 апреля 2020 г.)
Ruben Mesa, Альберто Альварес-Ларран, Валерия де Стефано, Клар Харрисон и соавт.

www.rmapo.ru **45**

ASH: COVID-19 и ОЛЛ

- Тестирование на COVID-19 для всех, независимо от симптомов заболевания
- При Rh-негативном ОЛЛ – стандартная лечебная индукционная терапия
- В группе высокого риска развития осложнений можно снизить дозу даунорубицина (50%) или пегаспаргаса (например: 1000 МЕ/м²)
- По окончании успешного индукционного курса необходимо рассмотреть возможность введения ГКСФ
- При Rh-позитивном ОЛЛ – ТК с малыми дозами стероидов предпочтительно в сравнении с агрессивной многокомпонентной индукционной химиотерапией
- Интенсивная поддерживающая терапия рекомендуется с некоторыми изменениями. Цитарабин подочно или внутривенно может вводиться в домашних условиях (например в 1–4, 8–11-й дни). Существует много споров о целесообразности ритуксимаба во время консолидации
- Рассмотреть применение Г-КСФ в конце курса консолидации для минимизации периода нейтропении
- Для пациентов с высоким риском ОЛЛ необходимо индивидуальное принятие решений относительно трансплантации, балансируя между рисками осложнений от трансплантации, ОЛЛ и COVID-19
- Если пациент COVID+, необходимо проводить поддерживающую терапию до тех пор, пока инфекция не разрешится

(Версия 1.1; от 17 апреля 2020 г.)
Wendy Stock, Asand Patel, Kristen O'Dwyer, Renato Bassan, Jianfeng Zhou, Xiao-jun Huang, Mark Litzow, Elias Jabbour, Dan DeAngelo, Selina Luger, Nicola Gokbuget, Richard Larson, Jacob Rowe.

www.rmapo.ru **46**

ASH: COVID-19 и ОМЛ

- ОМЛ считается в большинстве случаев **ургентной ситуацией**
- Рекомендуется интенсивная индукционная химиотерапия 7+3
- Если рассматривать терапию более низкой интенсивности (например, гипометилирующие агенты + вентоклакс), то некоторые врачи считают ее предпочтительной режиму 7+3, для сведения к минимуму переживания препаратов крови и использования стационарных коек
- При возможности индукционная терапия должна проводиться амбулаторно
- Рассмотрите возможность отсрочки лечения для пациентов с COVID-19
- Консолидирующая/поддерживающая терапия высокими дозами цитарабина должна по-прежнему предлагаться пациентам в полной ремиссии, но следует рассмотреть возможность уменьшения числа циклов до 3 вместо 4 и/или снижения дозы цитарабина до 1,5 г/м² вместо 3 г/м²
- Аллогенная трансплантация ограничена в настоящее время, часто используется криоконсервация донорских клеток до начала кондиционирования, что может потребовать дополнительного цикла химиотерапии
- Г-КСФ могут играть определенную роль в уменьшении продолжительности нейтропении и риска развития фебрильной нейтропении, требующей госпитализации

(Версия 1.2; от 23 апреля 2020 г.)
Martin Tallman, Christoph Rollig, Patrizia Zappasodi, Gary Schiller, Gabriel Mannis, Rebecca Olin, Selina Luger, Mary-Elizabeth Percival.

www.rmapo.ru **47**

ASH: COVID-19 и МДС

- МДС высокого риска (оценка IPSS-R>3,5) – терапия гипометилирующим агентом без задержки и без корректировки дозы
- МДС низкого риска (оценка IPSS-R) – лечение, которое может поставить под угрозу иммунную систему, может быть отложено
- Рассмотреть методы лечения, снижающие потребность в трансфузии (такие как стимуляторы эритропоэза или луспатерцепт)
- Возможность проведения аллогенной трансплантации сомнительна. Некоторым учреждениям может потребоваться отсрочить аллогенную трансплантацию из-за отсутствия свободных больничных коек, особенно в отделениях интенсивной терапии, что может повысить риск прогрессирования заболевания
- Леналидомид при МДС, например при Del 5q
- Леналидомид в настоящее время можно получить на 56 дней вместо предыдущего 28-дневного лимита, но пациенты должны продолжать ежемесячно проходить обследования

(Версия 2.0; от 22 апреля 2020 г.)
Mikhael A. Sekeres, David P. Steensma, Amy DeZern, Gail Robot, Guillermo Garcia-Manero, and Rami Komrokji.

www.rmapo.ru **48**

Трансплантация костного мозга в период пандемии COVID-19

EBMT RECOMMENDATIONS UPDATE APRIL 7, 2020

COVID-19 and EBMT

Данные с сайта EBMT проверены 23 апреля 2020 г.

Кандидаты на трансплантацию (все нозологии)

- Считается, что пациентам может вредить, если необходимая трансплантация (и другие терапевтические мероприятия) будет отложена вследствие COVID-19
- Невозможно дать ясные рекомендации относительно того, какие процедуры должны быть отложены, так как ситуация значительно отличается в разных центрах трансплантации
- До начала трансплантации следует убедиться в доступности подготовленного персонала, коек интенсивной терапии, аппаратов ИВЛ, а также доступности компонентов крови/ТСК
- В общем, следует как можно больше отложить все неэкстренные трансплантации, особенно по поводу незлокачественных заболеваний
- Для тех пациентов, у кого будут задержки в лечении, первостепенное значение имеет вовлечение в группы поддержки
- Все пациенты перед началом режима кондиционирования вне зависимости от наличия/отсутствия симптомов поражения верхних дыхательных путей должны быть тестированы на SARS-CoV-2

https://www.ebmt.org/sites/default/files/2020-04/EBMT_COVID-19_guidelines_v.6.1%282020-04-07%29.pdf

www.rmapo.ru **49**

Ресурсы для проверки лекарственных взаимодействий

- <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Раздел «Взаимодействия»

- <https://www.drugscreening.ru/index.html#screening> (на русском языке)
- <http://calculator.rusoncohem.ru/interactions> (на русском языке)
- <https://cancer-druginteractions.org/checker>
- <https://www.covid19-druginteractions.org/>
- https://www.drugs.com/drug_interactions.html
- <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

www.rmapo.ru **50**

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Нейтропения и фебрильная нейтропения

- пока не обнаружен (а не отсутствует!) очаг инфекционного процесса
- лихорадка (однократный подъем температуры [во рту!!!] $\geq 38,3^{\circ}\text{C}^{1,5}$, или $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ более 1 ч⁵, или 2 раза в течение суток¹⁻⁴)
- при нейтропении 4-й степени (абс. число нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) или ожидается (в течение 48 ч) развитие нейтропении 4-й степени^{2,3,5}
 - в клинической практике – нейтропения 3-й ($0,51,0 \times 10^9/\text{л}$) или 4-й степени ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$)¹
 - в статистических отчетах и исследованиях – только нейтропения 4-й степени ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$)²



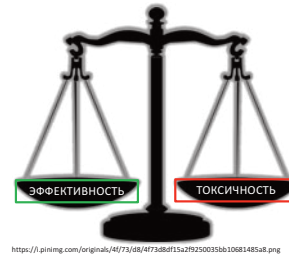
Локализованные инфекции у онкопациентов

До оценки результатов дообследования до 100% инфекционных осложнений нейтропении могут быть верифицированы только как фебрильные нейтропении (ФН)

1. Плушкин В.В., Жуков Н.В., Бориков В.И. и др. Онкогематология. 2015; 2 (10): 37–45.
 2. Younis T, Kayvan D, Jovanovic S, Skledel G. Breast Cancer Res Treat 2016.
 3. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016 / www.esmo.org
 4. Практические рекомендации RUSSCO #312. 2017; 7: 486–95. https://rosoncweb.ru
 5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 1.2018.

ФН-риск, ассоциированный с ХТ

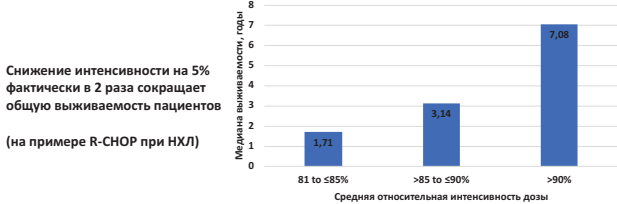
- противоопухолевая активность ХТ
- избирательность/ таргетирование ХТ
- индивидуализация и персонафикация ХТ
- и т.д. ...



- миелотоксичность и вторичная к ХТ иммуносупрессия
- болезнь-специфичная иммуносупрессия
- возраст
- коморбидность
- индивидуальные особенности распределения и метаболизма
- эпидемиология

1. Lyman GH, Abella E, Pettangeli R. Risk factors for febrile neutropenia... A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2014 Jun; 90 (3): 190–9.
 2. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016. www.esmo.org
 3. Myeloid Growth Factors. NCCN Guidelines Version 2.2020. /http://www.nccn.org

ФН, дозоинтенсивность ХТ и исходы терапии



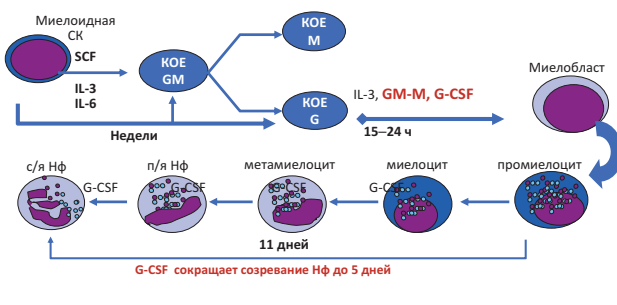
Снижение интенсивности на 5% фактически в 2 раза сокращает общую выживаемость пациентов (на примере R-СНОР при НХЛ)

Bosly et al. Ann Hematol 2008; 87: 277–83.

ФН, рискоадаптированные показания к Г-КСФ

1. Aspro MS, Bohlius J, Cameron DA et al. 2010 Update of EORTC guidelines for the use of G-CSF... Eur J Cancer 2011; 47: 8–32.
 2. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J of Cl Onc 2015 Jul 13.
 3. RUSSCO. Практические рекомендации по назначению КСФ - новую профилактику фебрильной нейтропении у онкологических больных.
 4. Myeloid Growth Factors. NCCN Guidelines Version 2.2020. /http://www.nccn.org

Активация рецептора Г-КСФ индуцирует созревание и дифференцировку нейтрофилов и укорачивает период времени до выхода зрелых гранулоцитов в кровь



ФН, цели применения Г-КСФ

После проведения ХТ и/или лучевой терапии^{1,2}:

- Снижение частоты, глубины и длительности нейтропении
- Снижение частоты и тяжести инфекционных осложнений

Возможность увеличения дозоинтенсивности терапии и/или сокращения межкурсовых периодов

До проведения ХТ и/или лучевой терапии:

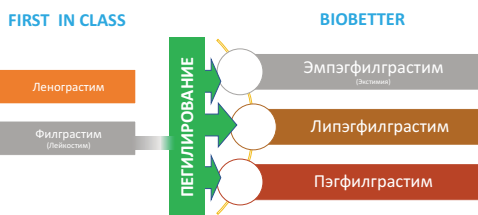
- Снижение частоты, глубины и длительности нейтропении
- Снижение частоты и тяжести инфекционных осложнений

Возможность увеличения дозоинтенсивности терапии и/или сокращения межкурсовых периодов

1. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J of Cl Onc 2015 Jul 13.
 2. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016. www.esmo.org

ФН, фармакотерапевтические возможности (Г-КСФ)

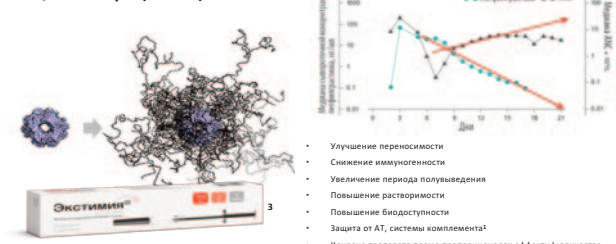
Разрешенные к применению в РФ (для профилактики ФН) Г-КСФ



1. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016. www.esmo.org
 2. Демченкова М.В., Шевчук А.В., и др. Применение липэгфилграстима... при ЛПЗ. Эффективная фармакотерапия. 2016; 8: 8–12.
 3. Инструкция по применению grifgostimzdav.ru на 20.02.2016
 4. Aspro MS, Bohlius J, Cameron DA et al. 2010 Update of EORTC guidelines. Eur J Cancer 2011; 47: 8–32.

ФН, фармакотерапевтические возможности (Г-КСФ)

Пегилирование: процесс и цели



- Улучшение переносимости
- Снижение иммуногенности
- Увеличение периода полувыведения
- Повышение растворимости
- Повышение биодоступности
- Защита от АТ, системы комплемента¹
- Клинический препарат прямо пропорциональный эффекту (количество нейтрофилов)²

1. Никитин И.Г., Стожаров Т.Н. Пегилированные лекарственные препараты: современное состояние проблемы и перспективы. Вузовские гелатинизаторы и перспективы. РГМУ. 2001; 3 (13).
 2. Адаптировано: Green M et al. Ann Oncol 2003. /http://www.neulatahpc.com на 01.03.2016

Изображения и информация о сравнительных фармакокинетических свойствах препаратов предоставлены ЗАО «Биокад»

ПЭГ/Г-КСФ: сравнение эффективности

2-центровое исследование применения эмпагфилграстима в онкогематологии

Центр 1. Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», гематологическое отделение (Барнаул) – к.м.н. Ельников И.В.

Центр 2. Кафедра и клиника факультетской терапии им. С.П. Боткина – к.м.н. Поляков А.С., студент 6-го курса Жоголев Д.К.

Цели исследования:

- Изучить эффективность и безопасность применения эмпагфилграстима в онкогематологии
- Сравнить эффективность эмпагфилграстима (n=39) и филграстима (n=32) в снижении гематологической токсичности химиопрепаратов в условиях онкогематологического стационара

Примечание. Промежуточные результаты 2-х центрального ретроспективного исследования (неопубликованные данные).

Инструкция по применению gfs.rasminidrav.ru на 20.02.2016

ФН-риск, ассоциированный с ХТ

Миелосупрессивные препараты:¹

- потенциальная миелотоксичность – любая ХТ и ИХТ
- предшествующий анамнез ХТ/ПХТ
- 3 и более компонентов ПХТ

Препараты и схемы ХТ/ПХТ по риску развития ФН²

- высокий риск (>20%)
- средний риск (10–20%)
- низкий риск (10%)

1. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014 Jun; 90 (1): 130–9.
 2. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016. www.esmo.org
 3. Myeloid Growth Factors. NCCN Guidelines Version 2.2020. http://www.nccn.org

ФН-риск, ассоциированный с ХТ

Определение степени риска ФН, ассоциированного с ХТ^{1,2}

EXAMPLES OF DISEASE SETTINGS AND CHEMOTHERAPY REGIMENS WITH AN INTERMEDIATE RISK FOR FEBRILE NEUTROPENIA (10%–20%)³

- This list is not comprehensive; there are other agents/regimens that have an intermediate risk for the development of febrile neutropenia. Regimens recommended in the NCCN Guidelines for treatment by cancer site are considered when updating this list of examples.
 - The type of chemotherapy regimen is only one component of the Risk Assessment. See Patient Risk Factors for Developing Febrile Neutropenia (MGE-2).
 - The exact risk includes agent, dose, and the treatment setting (i.e., treatment naïve vs. heavily pretreated patients). (See MGE-1)
- Occult Primary Adenocarcinomas**
- Gemcitabine/docetaxel^{1,2}
- Breast Cancer**
- Docetaxel^{1,2,4}
 - AC (doxorubicin, cyclophosphamide) + sequential docetaxel (same portion only) +5
 - FEC (fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide) + sequential docetaxel^{1,2,6}
 - Paclitaxel every 21 days^{1,7}
- Cervical Cancer**
- Cisplatin/podofilox^{1,8,9}
 - Paclitaxel/cisplatin^{1,8}
 - Topotecan¹¹
 - Irinotecan¹²
- Colorectal Cancer**
- FOLFOX¹³ (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin)¹³
- Esophageal and Gastric Cancers**
- Irinotecan/cisplatin^{4,44}
 - Epirubicin/cisplatin/fluorouracil⁴⁵
 - Epirubicin/cisplatin/capecitabine⁴⁶
- Non-Hodgkin Lymphomas**
- GDP (gemtacin, doxamethasone, cisplatin/carboplatin)^{4,48}
 - CHOP⁴⁹ (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)^{4,48} including regimens with pegylated liposomal doxorubicin^{49,50}
- Non-Small Cell Lung Cancer**
- Cisplatin/paclitaxel⁵¹
 - Cisplatin/vinorelbine⁵²
 - Cisplatin/docetaxel^{51,53}
 - Cisplatin/irinotecan⁵⁴
 - Carboplatin/paclitaxel A.4.55
 - Docetaxel⁵²
- Ovarian Cancer**
- Carboplatin/docetaxel⁵⁶
 - Paclitaxel⁵⁷
- Prostate Cancer**
- Cabazitaxel⁵⁸
- Small Cell Lung Cancer**
- Etoposide/carboplatin⁵⁹
- Testicular Cancer**
- Etoposide/cisplatin⁶⁰
 - Uterine Sarcoma⁶⁰
 - Docetaxel⁶⁰

ФН, стратификация риска по статусу опухоли и пациента

Talcott's classification (2007) – febrile neutropenia risk index¹⁻³

Group	Characteristics
Group I	На момент развития лихорадки пациент находится в стационаре
Group II	Пациент с сопутствующей патологией, требующий госпитализации
Group III	Амбулаторный пациент без сопутствующей патологии, но с неконтролируемым новообразованием
Group IV	Пациент без сопутствующей патологии и с контролируемым новообразованием

Принципы оценки:

- контроль за ЗНО
- факт нахождения в стационаре
- необходимость в госпитализации
- коморбидность

Group IV – низкий риск ФН¹⁻³

1. Talcott JA, Finberg R, Mayer RL, Goldman L. The medical course of patients with fever and neutropenia: clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2561–8.
 2. Passmans M. Risk Assessment in Adult Cancer Patients with Febrile Neutropenia: A Review of Methods and of Risk-adapted Empiric Treatments. *Support Care Cancer* 2007; 15(12): 166–78.
 3. Taplitz R et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: ASCO and Infectious Diseases of America Clinical Practice Guideline Update// *CI Onc* 36 – 2018.

ФН, стратификация риска по коморбидности

MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) 2000 – febrile neutropenia risk index¹

Характеристики	Шкала
Отсутствие или незначительные симптомы заболевания	5
Умеренные симптомы заболевания	3
Тяжелые симптомы заболевания	0
Отсутствие гипотензии (систолическое АД<90 мм рт. ст.)	5
Отсутствие хронической обструктивной патологии легких	4
ЗНО/лимфома без предшествующей грибковой инфекции	4
Нет обезвоживания	3
Сохранение амбулаторного статуса пациента при лихорадке	3
Возраст <60 лет	2

АМБУЛАТОРНО?

≥21 балла – низкий риск ФН (<5%)^{2,3}

<15 баллов – высокий риск ФН (>40%)^{2,3}

- максимальная оценка – 26 баллов (баллы при изменении тяжести симптомов не суммируются)
- прогностическая ценность – 91% специфичность – 63%, чувствительность – 71%²

1. Ann Oncol 2016 September 1; 27 (Suppl. 5): v111–v118. © 2000 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.
 2. Klatsersky J, Passmans M. The MASCC risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 2013 May; 21 (5): 1487–95.
 3. Taplitz R et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: ASCO and Infectious Diseases of America Clinical Practice Guideline Update// *CI Onc* 36 – 2018.

ФН, стратификация риска по коморбидности

CISNE (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia) 2018 – чувствительность 77,7% (vs. 34,8–MASCC), специфичность 78,4 (vs. 86,9)¹

Характеристики	Баллы
Общесоматический статус (ECOG-WHO) ≥2	2
Хронические обструктивные заболевания легких	1
Хронические заболевания сердечно-сосудистой системы	1
Мукозит <0,2x10 ⁹ /л (критерии NCICT)	1
Моноциты <0,2x10 ⁹ /л	1
Стрессиндуцированная гипергликемия	2

АМБУЛАТОРНО?

0 баллов – низкий

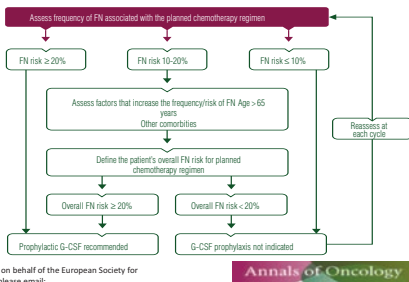
1–2 балла – промежуточный

- Дополнительно:¹**
- 24-часовая доступность стационара
 - ф/хинолон-резистентность?
 - Грам(-)?
 - риск MRSA, VRE, *Stenotrophomonas m.*?

1. Taplitz R et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: ASCO and Infectious Diseases of America Clinical Practice Guideline Update// *CI Onc* 36 – 2018.

ФН, риск-адаптированные показания к Г-КСФ

Algorithm to decide primary prophylactic granulocyte colony-stimulating factor usage, adapted from European Organisation for Research and Treatment of Cancer guidelines¹



¹ Авторский текст, без изменений: Klatsersky J et al. Ann Oncol 2016; 27: v111–v118. http://www.esmo.org/Guidelines/Supportive-Care/Management-of-Febrile-Neutropenia

© The Author 2016. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology. All rights reserved. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com

СТРОИТЕЛЬНЫЕ И САНИТАРНЫЕ НОРМЫ И ПРАВИЛА, АСЕПТИКА, АНТИСЕПТИКА, ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИЙ РЕЖИМ

Нейтропения в условиях пандемии COVID-19



Многопрофильная клиника Военно-медицинской академии включает онкологический центр (3 отделения по 20 коек)¹

Здание многопрофильной клиники Военно-медицинской академии (2015–2017 гг. постройки). Санкт-Петербург, ул. Доктора Короткова. Информация и изображения (слева) – сайт проекта: <http://www.mpkvma.ru> Фото (справа) – <http://www.vmeda.org>

www.rmapo.ru 66

Нейтропения в условиях пандемии COVID-19



Я.В. Виллие (1768–1854)

Пациенты с иммуносупрессиями в клинике факультетской терапии Военно-медицинской академии

- отделение (5, интенсивной химиотерапии онкогематологических больных и миелотрансплантации)
- гематологическое отделение (20, с палатами для интенсивной химиотерапии больных с гемобластомами)
- ревматологическое, кардиологическое, терапевтическое и др.
- кабинет биологической терапии

Здание Михайловской клинической больницы баронета Виллие (1865–1873) – кафедра факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

www.rmapo.ru 67

Гематологическая помощь в условиях COVID-19

Группа	Критерии оценки	Тактика оказания помощи
Группа А	Острые лейкозы; первичные и рецидивные агрессивные неходжкинские лимфомы, лимфома Ходжкина и другие онкогематологические и неопухолевые заболевания крови – в случаях быстрого прогрессирования, значимой опухолевой интоксикации (В-симптомы) или пролиферации (поражение 2/3 зон, bulky), сдавления органов, клинически значимых изменений состава крови, вторичных поражений жизненно важных систем, других жизнеугрожающих осложнений	Показано специализированное дробное лечение и/или инициация специфической и сопроводительной терапии (см. разъяснения в тексте)
Группа Б	Несоответствие критериям для групп А и В (см. разъяснения в тексте)	Отсроченное оказание специализированной помощи в сроки до 4–6 нед или пересмотр подходов к терапии; требуется повторная проверка критериев через 4–6 нед
Группа В	Индолентные неходжкинские лимфомы и другие медленно прогрессирующие гемобласты; достигнута полная или частичная ремиссия при гемобластазах; наследственные и приобретенные анемии, другие цитопенические синдромы, нарушения гемостаза, сублинические или умеренно выраженные изменения системы крови и кроветворных органов при ранее диагностированном хроническом гематологическом заболевании или подозрении на него; умеренно выраженные вторичные изменения крови и кроветворных органов при других заболеваниях	Отсроченное оказание помощи на срок более 4–6 нед или пересмотр подходов к терапии (см. разъяснения в тексте)

Поляков А.С., Носков Я.А., Тырченко В.В. Оказание специализированной медицинской помощи в Военно-медицинских организациях МО РФ: раздел по профилю «гематология» (рабочие документы).

www.rmapo.ru 68

Г-КСФ и ИНФЕКЦИЯ SARS-CoV-2: ТРЕВОГИ И ОПАСЕНИЯ

Г-КСФ, ограничения и осложнения: лейкозогенность «?!»

Причины настороженности по поводу «лейкозогенности» Г-КСФ

«АРГУМЕНТЫ»

- 10–20% из всех диагностированных МДС/ОМЛ и 2–4% всех ОЛЛ вторичны – развиваются у больных, получающих или завершивших терапию по поводу ЗНО (ХТ и/или лучевая терапия)¹
- Г-КСФ применяются в онкологии, и имеется корреляция между их применением и развитием МДС/ОМЛ (но не ОЛЛ), может рассматриваться как итrogenез^{2,3}

«ФАКТЫ»

- успехи в терапии ЗНО (в том числе и за счет повышения дозотоксичности терапии, благодаря возможности применения Г-КСФ) увеличивает популяцию выживших²
- имеются существенные различия по возрасту: 59,1/53,9 года (и, видимо, коморбидности), «продвинутости» стадии ЗНО, агрессивности терапии (ХТ – 6,8%, ХТ+Rad – 7,6%)²
- риск возникновения МН растет и после 5 лет после завершения терапии: в период между 5 и 10 годами риск удваивается (от 0,24 до 0,58%)²
- при обнаружении цитогенетических изменений (ТЛ, ДХА) – 66% из всех МН, значение фактора семейного онкологического анамнеза в 7 раз превосходит значение факта проведения ХТ²
- при нескольких хромосомных аномалиях корреляционная связь обнаруживается только в отношении применения некоторых химиопрепаратов (циклофосфид и антрациклины – доксо-, эпи-) ^{3,4}

1. Coffey JA, Larson SA. Therapy-related myeloid leukemia. *Semin Oncol*. 2008; 37 (6): 418–20.
2. Wolf AC, Baskin AL, Ustunbayan E et al. Risk of myeloid neoplasia after adjuvant breast cancer therapy. *J Clin Oncol* 2015; 33 (6): 340–8.
3. Park CA. Secondary leukemia induced by topoisomerase II drugs. *Breast Cancer Asia* 1998; 14(6): 230–50.
4. Pflanzl U, Pflanzl M et al. *Blood* 1995; 86 (9): 3543–52.
5. Lippman SM, Gao DC, Wolff DA et al. AMLODIPINE IN COLON CANCER WITH G-CSF: A PHASE III TRIAL. *J Clin Oncol* 2020; 38 (17): 2014–24.

www.rmapo.ru 69

Нейтропения в условиях пандемии COVID-19

Гематологические синдромы при COVID-19

1. АНЕМИЯ (нехарактерна, неспецифична): развитие «новой» анемии – признак системности процесса/полиорганнысти
2. ЛЕЙКОПЕНИЯ (специфична **ЛИМФОПЕНИЯ**) – наиболее характерный синдром^{1,2}
>70% больных – лимфопения 2–3-й степени (0,5–1,0x10⁹/л)^{1,2}
>10% больных – лимфопения 4-й степени (<0,5x10⁹/л)³ – МАРКЕР ТЯЖЕСТИ⁴
3. ЛЕЙКОЦИТОЗ (характерен **НЕЙТРОФИЛЕЗ**) – вероятный МАРКЕР ВТОРИЧНОЙ ИНФЕКЦИИ^{1,2}
лейкоцитоз >12x10⁹/л, лейкоцитоз >12x10⁹/л^{1,2}
4. **ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ** (чаще легкая) – тяжелая тромбоцитопения⁹ МАРКЕР ТЯЖЕСТИ^{1,2}
>95% больных в ОРПТ – тромбоцитопения (<100x10⁹/л)¹
среднее значение при тяжелом течении – 31 (29–35)x10⁹/л⁴

1. Huang C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 Feb 15; 395 (10223): 497–506.
2. Xu XW et al. Clinical findings in a group of patients – outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMI* 2020 Feb 19; 368.
3. Bingen E et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *DOI: 10.1002/ajh.25774*
4. Lippi G, Plebani M, et al. Thrombocytopenia is associated ... A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020 Mar 13. pii: S0009-8981(20)30124-8.

www.rmapo.ru 70

COVID-19: иммуновоспалительные аспекты и их проявления
Патогенетические фазы COVID-19 ?

• I фаза «ИНФЕКЦИОННАЯ»

- 1–3 нед
- патогенные инфекционные факторы
- неспецифический иммунный ответ
- формирование специфического ответа

• II фаза «АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ»

- от 2 нед
- формирование аутовоспаления¹⁻⁴
- гипериммунный ответ на агент¹⁻⁴
- «цитокиновый шторм»¹⁻⁴
- вторичный гемофагоцитоз^{2,1-4}

2 фазы COVID-19 или 2 разные болезни ?!

1. Mehta P, McAuley D et al. *Lancet* 2020 Mar 28; 395 (10229): 1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
2. Zhang W et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment ... (COVID-19). *Clin Immunol* 2020; 214:108393.
3. Coomes EA, Haghbaan H. Interleukin 6 in COVID-19. *MedRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.30.20048058
4. Chaturvedi R, Perlman S. Pathogenicity ... *Semin Immunopathol* 2017; 39 (5): 529–39. DOI: 10.1007/s00281-017-0629-z

www.rmapo.ru 71

COVID-19: иммуновоспалительные аспекты и их проявления

Обнаруженные цитокиновые реакции при COVID-19

- IL-1B
- IL-1RA
- IL-7
- IL-8
- IL-9
- IL-10
- fibroblast growth factor (FGF)
- **granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)**
- **IL-17**
- granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)
- interferon-γ-inducible protein (IP10)
- monocyte chemoattractant protein (MCP1)
- macrophage inflammatory protein 1 alpha (MIP1A)
- platelet derived growth factor(PDGF)
- tumor necrosis factor (TNF-α)
- vascular endothelial growth factor (VEGF)^{1,2}

Наиболее выражены у тяжелых пациентов:³

- IL-2
- IL-7
- **IL-10** ?
- G-CSF
- IP10
- MCP1
- MIP1A
- TNF-α

1. Huang C et al. Clinical features of patients ... *Lancet* 2020; 395: 497–506.
2. Conti P et al. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020; 34. DOI: 10.23812/CONTI-E
3. Zhang W et al. *Clinical Immunology* 2020; 214: 108393.

www.rmapo.ru 72

COVID-19: иммуновоспалительные аспекты и их проявления

Лабораторные маркеры осложнений COVID-19

Лабораторные маркеры тяжести

- CO2
- С-реактивный белок
- IL-6
- TNF-α
- IL-1β
- IL-8
- IL2R
- HLA-DR in CD4+ и CD8+ клетках,
- CD4 + CCR4 + CCR6 + Th17
- Perforin и Granzolysin in CD8+ Т-лимфоцитах



Клинические маркеры тяжести

- РДСВ
- гиперкоагуляция (ДВС, тромбозы, тромбоцитопения, гангрена конечностей)
- повреждение легких
- патология плода у беременных

Zhang W et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. Clinical Immunology 2020; 214: 108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393

www.rmapo.ru 73

COVID-19: иммуновоспалительные аспекты и их проявления

Вторичный гемофагоцитарный синдром

Критерии первичного ГФС (HLH-2004)	COVID-19
Выявление мутаций генов PRF1, UNC13D, Munc18-2, STX11 или выявление пяти признаков из восьми	-
1. Персистирующая лихорадка выше 38,5°C более 7 дней	-/+
2. Спленомегалия	-/+
3. Би- или панцитопения: Гб <90 г/л, Тц <100x10 ⁹ /л, Нф <1x10 ⁹ /л	+/-
4. Гипертриглицеридемия (≥3,0 ммоль/л или ≥265 мг/дл) и/или гипофибриногенемия (<1,5 г/л)	+/-
5. Морфологическая картина гемофагоцитоза в биоптатах костного мозга, печени, селезенке или лимфоузлах	?
6. Низкая или отсутствующая активность натуральных киллеров	+
7. Ферритин сыворотки >500 мг/мл	+
8. Повышение сывороточной концентрации растворимой молекулы CD25	?

Henter JL, Horne A, Arico M et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2007; 48 (2): 124–31. DOI: 10.1002/pbc.21039

www.rmapo.ru 74

COVID-19: иммуновоспалительные аспекты и их проявления

Вторичный гемофагоцитарный синдром

Параметры	Критерии диагноза ВГФС (H-Score)	COVID-19
Иммунодефицит*	0 (нет), 18 (есть)	+ (18)
Температура, °C	0 (<38,4), 33 (38,4–39,4), 49 (>39,4)	+ (33/49)
Органомегалия	0 (нет), 23 (гепато- или спленомегалия), 38 (гепато + сплену)	-/+ (0/23)
Количество угнетенных ростков кроветворения (цитопения)**	0 (1 росток), 24 (2), 34 (3)	+/- (24)
Ферритин сыворотки, мг/мл	0 (<2000), 35 (2000–6000), 50 (>6000)	+ (35)
Фибриноген плазмы крови (г/л)	0 (>2,5), 30 (<2,5)	+/- (35/0)
АСТ (МЕ/л)	0 (<30), 19 (>30)	+ (19)
Гемофагоцитоз в КМ	0 (нет), 35 (есть)	?

1. Fardet L, Galicier L, Lambotte O et al. Development and validation of the HScore, a Score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. Arthritis Rheumatol 2014; 66 (9): 2613–20. DOI: 10.1002/art.38690
2. Поталенко В.Г. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых пациентов. Анализ 91 наблюдения. 2020 (in press).

www.rmapo.ru 75

Г-КСФ, ограничения и осложнения на фоне SARS-CoV-2

Причины настороженности по поводу «цитокиногенности» Г-КСФ

«АРГУМЕНТЫ»:

- применение Г-КСФ у зараженных SAR-CoV-2 в случае манифестации COVID-19 потенциально («теоретически») может способствовать усилению цитокиновых реакций и/или опосредованно через повышения количества нейтрофилов – более тяжелым респираторным повреждениям^{1,2}

«ФАКТЫ»:

- применение Г-КСФ снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 (снижение количества обращений и времени нахождения в лечебном учреждении)
- применение Г-КСФ способствует снижению риска вторичных бактериальных инфекций на фоне COVID-19 (один из основных вариантов развития COVID-19-ассоциированной пневмонии)
- нейтрофилия у больных COVID-19 ассоциирован с присоединением вторичной бактериальной инфекции (является сильным фактором неблагоприятного прогноза)
- причинно-следственная связь выраженности гипериммунных реакций и обнаружения факта увеличения уровня эндогенного Г-КСФ не установлена

1. NCCN Guidelines Version 2.2020 Myeloid Growth Factors. Short-Term Rec. with COVID-19 (SARS-CoV-2).
2. ESMO Cancer Patient Management During COVID-19 Pandemic.
3. Mehta P, McAuley D et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020 Mar 28; 395 (10229): 1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0

www.rmapo.ru 76

Заключение

- **Нейтропения** и ассоциированные с ней инфекционные осложнения – **основной дозолимитирующий фактор**, ограничивающий возможности и эффективность противоопухолевой терапии
- Помимо агрессивности проводимой **ХТ риск инфекций** зависит от множества факторов, ключевыми из которых являются: контроль над ЭНО, общесоматический статус, возраст, коморбидность, нуждаемость в госпитализации и условия размещения в стационаре
- Первичная и вторичная **антимикробная профилактика** (антибактериальная, антимикотическая, противовирусная), будучи эффективным методом снижения риска и тяжести инфекционных осложнений, является причиной как **усложнения эпидемиологической ситуации** в клинических отделениях, так и дополнительной лекарственной **токсичности**
- Первичная, вторичная профилактика и патогенетическая терапия с применением препаратов **Г-КСФ** на современном этапе являются наиболее эффективными и безопасными методами **предупреждения и улучшения исходов нейтропении** и инфекционных осложнений, а разработка, совершенствование и повышение доступности новых форм препаратов Г-КСФ открывает новые возможности в **улучшении исходов противоопухолевой терапии**
- В реалиях критических условий функционирования специализированных гематологических отделений/учреждений на фоне пандемии COVID-19 активная профилактика нейтропении является одним из эффективных направлений **оптимизации медицинской помощи и ресурсосбережения**, во многих случаях без ухудшения исходов

www.rmapo.ru 77

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

«Чрезвычайное руководство по лучевой терапии гематологических злокачественных новообразований во время пандемии COVID-19»
ILROG (International Lymphoma Radiation Oncology Group)
апрель 2020 г.



- Лучевая терапия необходима во многих клинических ситуациях у больных злокачественными опухолями и должна быть проведена при наличии показаний даже во время пандемии
- Непредвиденные изменения в работе радиотерапевтических отделений – уменьшение времени работы отделений в связи с проведением регулярной санитарной дезинфицирующей обработки, ограничения в ресурсах оборудования, в числе сотрудников – могут привести к уменьшению числа пациентов, получающих лучевое лечение
- В рекомендациях ILROG указывается, что во время чрезвычайных ситуаций существует 3 потенциальные стратегии в планировании лучевой терапии (ЛТ) больным: отмена ЛТ, перенос сроков начала ЛТ и сокращение длительности ЛТ (режим гипофракционирования)

www.rmapo.ru 78

По мнению экспертов, можно отказаться от проведения ЛТ в ситуациях, когда риск тяжелых прогнозируемых осложнений при возможном инфицировании COVID-19 перевешивает пользу от ЛТ (возраст больных ≥60 лет и/или наличие серьезных сопутствующих заболеваний)

Это возможно в следующих ситуациях:

- Локализованные лимфомы низкой степени злокачественности после их полного удаления (например, фолликулярная лимфома, лимфома маргинальной зоны, кожная В-клеточная лимфома)
- Лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием после полного удаления
- Лучевая терапия с консолидирующей целью у больных с ДВКЛ или агрессивной неходжкинской лимфомой после завершения полного курса полихимиотерапии (ПХТ) с достижением полной ремиссии. Но необходимо помнить о том, что не всегда стоит стремиться к увеличению числа курсов ПХТ для достижения полной ремиссии опухоли, так как может привести к длительной иммуносупрессии
- Лучевая терапия с паллиативной целью может быть рекомендована только в том случае, если ранее у больного были использованы другие методы контроля симптомов заболевания
- Важно обсуждение тактики лечения каждого отдельного пациента на междисциплинарном консилиуме

www.rmapo.ru 79

Отложить начало лучевой терапии возможно в тех случаях, когда результаты лечения не ухудшатся или ухудшатся незначительно при ее ожидании

Возможно у больных:

- с бессимптомными локализованными индолентными лимфомами
- локализованными формами лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием
- паллиативным лечением индолентных лимфом у стабильных пациентов
- с выявленным COVID-19 лучевая терапия откладывается до излечения инфекции (особого рассмотрения требуют случаи с прогрессирующим опухолем в течение этого времени)

Укорочение курса ЛТ за счет использования схем гипофракционирования возможно в ситуациях, когда лучевая терапия не может быть отменена или отложена

- Предлагаемые схемы лечения рекомендованы для применения только в чрезвычайной ситуации пандемии COVID-19
- Для больных с существенной лучевой нагрузкой на сердце или легкие должно быть использовано стандартное фракционирование 2 Гр
- В таблице приведены рекомендации по возможным схемам лечения, которые могут быть использованы во время пандемии COVID-19
- Другие схемы фракционирования также могут быть применены при условии, что EQD2 эквивалентен лечебным стандартным дозам лечения

	Стандартная ЛТ		Альтернативные схемы ЛТ во время пандемии COVID-19				Биологическая эквивалентность
	Очная доза	Число фракций	Консигнация	Общая доза	Доза на фракцию	Число фракций	
ЛХ гипердифференцированный пролиферативный (сильно дифференцированный)	20 Гр	10		18 Гр	3 Гр	6	22 Гр / 10 Фр
ЛХ дифференцированное преобладание (только ЛТ)	30,6 Гр	17		27 Гр	3 Гр	9	32 Гр / 20 Фр
ЛХ лимфоцитарная	40 Гр	20		36-39 Гр	3 Гр	12-13	45-50 Гр / 22 Гр / 42 Гр
НХЛ агрессивные	30 Гр	15	Нет значительной лучевой нагрузки на сердце/легкие/органы	25 Гр	5 Гр	5	40 Гр / 32 Гр
НХЛ агрессивные, лимфоцитарные (только ЛТ)	40-50 Гр	20-25	Есть лучевая нагрузка на сердце/легкие/органы	27 Гр	3 Гр	9	32 Гр / 20 Фр
НХЛ агрессивные, лимфоцитарные (только ЛТ)	40-50 Гр	20-25	Нет значительной лучевой нагрузки на сердце/легкие/органы	30 Гр	5 Гр	6	48 Гр / 38 Гр
Повышенная инволюция (сильноинволюционная)	24 Гр	12	Нет значительной лучевой нагрузки на сердце/легкие/органы	24 Гр	4 Гр	6	48 Гр / 38 Гр
НХЛ-лимфома (сильноинволюционная)	45 Гр	25	У больных с гиперкальциемией	36 Гр	4 Гр	9	50 Гр / 42 Гр
Острая лимфоцитарная лейкемия	10-12 Гр	6-10	У больных с гиперкальциемией	6-12 Гр	4 Гр	2-3	15 Гр / 14 Гр
Скелетная метастазирование	40-45 Гр	20-25	У больных с гиперкальциемией	36 Гр	3 Гр	12	43 Гр / 39 Гр

ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ COVID-19 (ГКБ №52)

СОРТИРОВКА И ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

1. Разграничение потоков пациентов (COVID-19+ и -)
Тестирование (ПЦР и антитела): основная проблема – длительность получения результатов ПЦР
Зона ожидания пациентов с максимально возможной изоляцией или карантинное отделение с боксами
При выявлении РНК COVID-19+ обязательно КТ грудной полости, госпитализация в стационар (либо изоляция и профилактическая терапия)
2. Ограничение контактов персонала между отделениями, формирование отдельных врачебно-сестринских бригад
3. Работа в средствах индивидуальной защиты



ТЕСТИРОВАНИЕ



- Пациентов: При поступлении 1 раз в неделю По показаниям
- Сотрудников 1 раз в неделю



СРЕДСТВА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ



ЗОНИРОВАНИЕ

- Красная зона
- Шлюз
- Зеленая зона



Отдельный персонал для обслуживания чистой и грязной зоны

ЗОНИРОВАНИЕ



РЕАНИМАЦИЯ



- Отдельная реанимация для гематологических пациентов COVID+ и -
- Персонал должен работать только в одном ОРИТ и не пересекаться (включая персонал вспомогательных служб)
- Специально выделенные аппараты УЗИ, КТ, бронхоскопы и т.д.

ТРАНСФУЗИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

- Дефицит компонентов крови
- Обязательная вирусная инактивация
- Плазма реконвалесцентов



www.rmapo.ru 88

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГСК В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ

- Показания для ауто/алло-ТГСК в регионе с высоким уровнем заболеваемости должны быть редуцированы (целесообразность и польза должны существенно превышать риск)
- По возможности проведение таргетной терапии в монорежиме или в сочетании с химиотерапией, не вызывающей значимой нейтропении

www.rmapo.ru 89

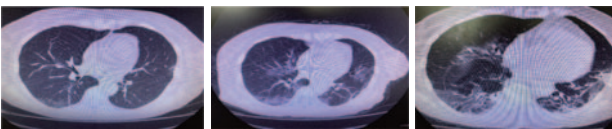
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Больная П., 66 лет

Диагноз

Основной. Множественная миелома с секрецией парапротеина G-лямбда, IIA стадия по Durie-Salmon. ОХЧР. Химиотерапия: VCD №4, VD №1. Курс химиотерапии высокими дозами циклофосфана 17.08.2019. Курс химиотерапии высокими дозами мелфалана №1 (10.2019), трансфузия ауто-ТГСК (10.2019).

Осложнения. Миелотоксический агранулоцитоз. Фебрильная нейтропения. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная (30.03.2020), тяжелая форма. Поздняя госпитальная пневмония. Дыхательная недостаточность 2-й ст. Клостридиальный колит.



09.04.2020

14.04.2020

20.04.2020

www.rmapo.ru 90

ЧТО ДЕЛАТЬ, ЕСЛИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПАЦИЕНТ ЗАБОЛЕЛ COVID-19?



Даже «легкий» КТ 1 гематологический пациент нуждается в госпитализации

www.rmapo.ru 91

ТРИАЖ-СОТИРОВКА



www.rmapo.ru 92

ТЕРАПИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ с COVID-19

- Комбинированная противовирусная терапия (лопинавир/ритонавир + гидроксихлорохин + азитромицин) + НМГ в лечебной дозе
- Прерывание химиотерапии до регресса пневмонии или значимого улучшения, ПЦР-, IgG+
- При невозможности отсрочить или прервать ПХТ – использование наименее токсичных протоколов (избегать нейтропении)
- Сокращение периода нейтропении (Г-КСФ)
- При нейтропенической лихорадке – поиск очага инфекции, посевы, эмпирическая а/б-терапия 1-й линии + лопинавир/ритонавир + гидроксихлорохин
- При КТ 1–2 барицитиниб + лопинавир/ритонавир + гидроксихлорохин + амоксициллин/сульбактам или руксолитиниб + гидроксихлорохин + амоксициллин/сульбактам
- Применение тоцилизумаба или сарилумаба у гематологических больных сопряжено с усилением иммунодефицита и риском развития сепсиса, септического шока (но часто единственный шанс при «цитокиновом шторме»). Показание – КТ 2–3 при отсутствии эффекта от противовирусной терапии, признаки «цитокинового шторма»
- Плазма реконвалесцентов

Опыт гематологической службы ГМС №52.

www.rmapo.ru 93

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Больная О., 21 год

В анамнезе: лимфома Ходжкина, ремиссия от 2018 г.

Госпитализирована по СМП с пневмонией (КТ1–2), ПЦР+

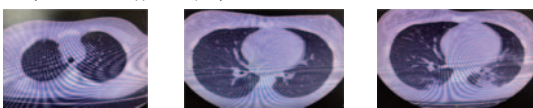
В гемограмме: лейкоциты $220 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты 17, Нб 56 г/л, бласты 86% ИФТ – ОМЛ, М2

Цитогенетическое, молекулярно-генетическое исследования в работе

Терапия: гидроксикарбонид 6000 мг/сут, лопинавир/ритонавир + азитромицин + гидроксихлорохин, заместительная терапия компонентами крови

По КТ через неделю терапии – регресс пневмонии; в гемограмме снижение лейкоцитоза до $5,2 \times 10^9/\text{л}$. ПЦР-, антитела IgM и IgG дважды отрицательны

Начата терапия малыми дозами цитарабина + венетоклакс



14.04.2020 КТ 1–2

19.04.2020 Норма

24.04.2020 КТ 2–3

www.rmapo.ru 94

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

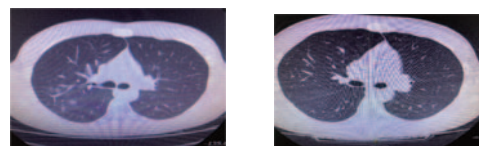
Ч., 19 лет

Госпитализирован по СМП с трехростковой цитопенией и COVID-19+ пневмонией

Диагноз: острый промиелоцитарный лейкоз, стандартный риск

Терапия: трансретиноевая кислота + триоксид мышьяка

Противовирусная терапия: лопинавир/ритонавир + азитромицин – регресс пневмонии



15.04.2020
СРБ 11, Лейк. 0,8 Лимф. 0,9

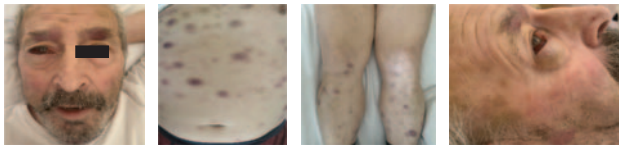
19.04.2020
СРБ 5, Лейк. 2,1 Лимф. 1,7

www.rmapo.ru 95

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 4

Бластная плазмацитоидная дендритно-клеточная неоплазия с поражением кожи верхних и нижних конечностей, волосистой части головы, спины и живота, периферических лимфоузлов, правой орбиты, небного язычка, селезенки, костного мозга (по типу лейкоемизации). Нейролейкемия (27.03.2020)
ПХТ: ОЛЛ-2016 (для пожилых)

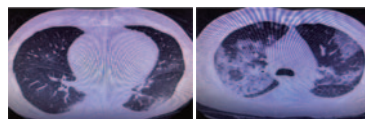
Гемограмма от 24.03.2020: лейкоц. $306 \times 10^9/\text{л}$, тр. 60, Hb 98, лимф. 94%



www.rmapo.ru 96

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 5

	16.04.2020 ПЦР*	19.04.2020 (ИВЛ)	25.04.2020 (смерть)
СРБ	48	191	84
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	0,6	0,2	8,6
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	0,3	0	1,7
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	17	29	204
Креатинин	88	93	405
Билирубин	11	68	242
Терапия	Лопинавир/ритонавир Гидроксихлорохин Меропенем, амфотерицин В		Палимискин Ванкомицин



www.rmapo.ru 97

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 6

Больная Б., 74 года

Диагноз:

Основной. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, non-GCB типа, с высокой пролиферативной активностью, коэкспрессией с МСC, BCL-2, IVB стадии с поражением стенок толстой и тонкой кишки, большого сальника, брыжейки, передней брюшной стенки, тазовых, внутрибрюшных, внутрибрюшных лимфоузлов. Асцит. Химиотерапия: 1 курс химиотерапии по протоколу R-miniCHOP, 1 курс R-CHOP (март-апрель 2020).
Конкурирующее заболевание. Рак нижне-среднеампулярного отдела прямой кишки с переходом на анальный канал CRM+EMVI + колостомия от 14.01.2020, cT3N1M0. Состояние после резекции тонкой кишки, аппендэктомии (04.02.2020).

Осложнения. Мielотоксический агранулоцитоз. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма, КТ2, двусторонняя внутрибрюшная пневмония, ДН 1. Опухолевая интоксикация.



Терапия
Цефеперазон/сульбактам
Амикацин
Лопинавир/ритонавир
Гидроксихлорохин

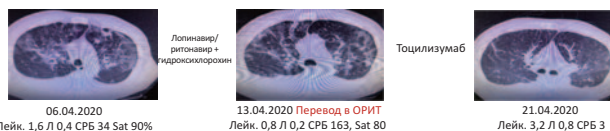
www.rmapo.ru 98

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 7

Больной С., 58 лет

Диагноз клинический

Основное заболевание. Ангиоиммунбластная Т-клеточная лимфома с вовлечением шейных, над- и подключичных, аксиллярных, паховых, медиастинальных, забрюшинных, брыжечных лимфатических узлов, печени, костного мозга, IVB-b ст., МПИ высокая группа риска (март 2020 г.). Химиотерапия: префаза, 2 курса ПХТ по программе CHOP (март-апрель 2020 г.).
Конкурирующее заболевание. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма, двусторонняя интерстициальная пневмония, КТ – COVID-19 3-й ст. ДН 2а.
Осложнения. Двусторонний гидроторакс. Гидроперикард. Гепатоспленомегалия. Гипофибриногенемия. Гипоальбуминемия. Водно-электролитные нарушения. Лейкопения 3-й ст. Анемия 4-й ст. Тромбоцитопения 3-й ст.



06.04.2020

Лейк. 1,6 Л 0,4 СРБ 34 Sat 90%

13.04.2020

Перевод в ОРПТ
Лейк. 0,8 Л 0,2 СРБ 163, Sat 80

21.04.2020

Лейк. 3,2 Л 0,8 СРБ 3

www.rmapo.ru 99

Рекомендуемая литература

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 марта 2020 г. №1984 «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19».
- Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации 28 апреля 2020 г., версия 6 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».
- Учебно-методическое пособие «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика». М., 2020.
- Постановление от 28 ноября 2013 года №64 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 1.3.118-13 "Безопасность работы с микроорганизмами I-II групп патогенности (опасности)"».
- Письмо Роспотребнадзора от 23.01.2020 №02/770-2020-02 «Об инструкции по проведению дезинфекционных мероприятий для профилактики заболеваний, вызываемых коронавирусами».
- Санитарно-эпидемиологические правила «Санитарная охрана территории Российской Федерации СП 3.4.2318-08, МУ 3.4.2552-09. Санитарная охрана территории. Организация и проведение первичных противоэпидемиологических мероприятий в случаях выявления больного (группа), подозрительного на заболевание инфекционными болезнями, вызывающими чрезвычайные ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Методические указания (утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 17.09.2009).
- Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Внебрюшная пневмония», 2018 год.
- Интернет-ресурсы:**
<https://ehaweb.org/covid-19/covid-19-recommendations/recommendations-for-specific-hematologic-malignancies/>
<https://www.hematology.org/covid-19>
www.rusoncology.ru

www.rmapo.ru 101



www.rmapo.ru 100

Информация об авторах / Information about the authors

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО.
E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Тумян Гаяне Селуговна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд-нием химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Трофимова Оксана Петровна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО

Бабичева Лали Галимовна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-8290-5564

Барях Елена Александровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием гематологии и химиотерапии ГКБ №52, доц. каф. общей терапии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им Н.И. Пирогова»

Поляков Алексей Сергеевич – канд. мед. наук, нач. гематологического отд-ния клиники каф. факультетской терапии им. С.П. Боткина ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Gaiane S. Tumian – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Oksana P. Trofimova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Lali G. Babicheva – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-8290-5564

Elena A. Bariakh – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №52, Pirogov Russian National Research Medical University

Aleksei S. Poliakov – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy