

ONCOHEMATOLOGY: A NEW REALITY. LYMPHOMA DURING THE COVID-19 PANDEMIC**Sokolov V.,***Professor, Chief of Department of radiation diagnostics, therapy and oncology,
Odessa National Medical University, Odessa***Rozhkovska G.***Assistant professor Department of radiation diagnostics, therapy and oncology,
Odessa National Medical University, Odessa***ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ: НОВАЯ РЕАЛЬНОСТЬ. ЛИМФОМЫ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19****Соколов В.Н.***д.м.н., проф., зав. каф. лучевой диагностики, терапии и онкологии
Одесского национального медицинского университета***Рожковская Г.М.***к.м.н., доцент каф. лучевой диагностики, терапии и онкологии
Одесского национального медицинского университета***Abstract**

The high morbidity and mortality rates reported in patients with hematologic malignancies underscore the vulnerability of this patient population. The risk of delaying potentially curative therapy must be weighed against the risk of an adverse outcome from SARS-CoV-2 should the patient become infected during treatment. There are also data suggesting that patients with lymphoma have an increased susceptibility to infection with SARS-CoV-2. PET-CT (positron emission tomography) is the world's "gold standard" for diagnosing and evaluating the effectiveness of lymphoma treatment. PET allows you to estimate the prevalence of the tumor; if it is not available, the CT with contrast can also help to stage the disease. For patients with a positive interim PET/CT, experts are conservative about escalation of therapy during the COVID-19 pandemic.

Аннотация

Высокие показатели заболеваемости и смертности от COVID-19, зарегистрированные у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, подчеркивают уязвимость этой группы пациентов. Риск задержки терапии должен быть оценен в сравнении с риском неблагоприятного исхода от COVID-19 в случае инфицирования пациента во время лечения. Пациенты с лимфомой имеют повышенную восприимчивость к инфекции COVID-19. ПЭТ-КТ (позитронно-эмиссионная томография) — это мировой «золотой стандарт» диагностики и оценки эффективности лечения лимфом. ПЭТ позволяет оценить распространенность опухоли; если она недоступна, то КТ с контрастом также может помочь стадировать болезнь. Для пациентов с положительным промежуточным ПЭТ/КТ эксперты прогнозируют эскалацию терапии во время пандемии COVID-19

Keywords: COVID-19; Lymphoma; PET-CT**Ключевые слова:** COVID-19; лимфомы; ПЭТ/КТ.

Каждый год 15 сентября проходит **Всемирный день осведомленности о лимфоме**. Заболеваемость опухолями гемопоэтической и лимфатической ткани неуклонно увеличивается. Лимфома Ходжкина (название введено Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) в 2001г.), синонимы: лимфогранулематоз (ЛГМ), болезнь Ходжкина (ЛХ) - злокачественное заболевание лимфатической системы, впервые описанное Томасом Ходжкиным в 1832 году. В США лимфома Ходжкина выявляется примерно у 9 000 пациентов в год (этот показатель относительно стабилен, примерно 11% - 30 % всех лимфом.). Так же выявляется 27 000 новых случаев множественной миеломы (ММ) и более 20 000 новых случаев лейкемии. Каждый год в мире диагностируется более 70 000 новых случаев неходжкинских лимфом (НХЛ). За последние несколько десятилетий этот показатель постоянно

растет и отмечается отчетливая тенденция преимущественного увеличения случаев НХЛ.

В последние годы значительно возросла эффективность лечения опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани. Клиническая медицина добилась выдающихся успехов в области лечения больных с подобными заболеваниями, однако результаты лечения в значительной мере зависят от ранней диагностики. При выявлении заболевания на ранней стадии возможно полное излечение пациента. При лимфоме Ходжкина прогноз оптимистичный даже для запущенных стадий — 80% пациентов входят в ремиссию после лечения, на ранних стадиях — больше 90%. Неходжкинские лимфомы имеют худший прогноз — от 10% до 60% пациентов могут войти в ремиссию. Опрос «**Лечение лимфом в Украине**», который провел недавно в рамках информационной кампании **проект Inspiration Family**, показал, что 44,6% пациентам диагноз был

установлен в течение месяца, 43,8% — в течение 2-6 месяцев, у остальных на это ушло от полугода до года. По данным Национального канцер-реестра, в Украине 2018-2019-м было зафиксировано 860 случаев лимфомы Ходжкина и 2380 остальных лимфом.

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

- Инфекция COVID-19 протекает гораздо тяжелее у онкогематологических больных.

(в 2-3 раза чаще встречается тяжелое течение.)

- Смертность у онкогематологических больных >20%

- Пожилой возраст пациента является негативным фактором

- Инфекции COVID-19 подвержены пациенты с любыми нозологиями, несколько чаще других при наличии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и НХЛ

Пандемия COVID-19 в настоящий момент оказывает существенное негативное влияние на лечение пациентов с онкологической патологией, в том числе больных ЛХ и НХЛ.

Отмечается снижение доступа к диагностическим инструментальным методам, таким как позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). ПЭТ-КТ — это мировой «золотой стандарт» диагностики и оценки эффективности лечения лимфом, мультидисциплинарный подход к диагностике и стадированию, высший приоритет для распространенных стадий ЛХ. Метод ПЭТ стал доступен в практической медицине с 2001 г. В настоящее время ежегодное количество исследований только в странах Европейского Союза составляет около 1 млн. В среднем в Европе проводится 40-50 исследований на 1000 человек. В Украине, по данным Минздрава, проводится только три диагностические процедуры на 1000 человек. ПЭТ позволяет оценить распространенность опухоли. Если она недоступна, КТ с контрастом также может помочь стадировать болезнь.

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 смерть. Группы риска среди онкологических/ (онкогематологических) пациентов - пациенты с опухолями кроветворной ткани, даже если они не проходят лечение (хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), НХЛ, ММ). В 36 странах мира зарегистрировано 57 случаев COVID-19 на фоне ХЛЛ. Италия-17, Испания-7, Нидерланды-6, Израиль 5, Румыния 4, Польша 4, Англия 4, Хорватия 3, Греция 3, Чехия 3, Россия 2, Швейцария 2, Австралия 2, Бразилия 2, Канада 2, Германия 2, Исландия 2, в остальных по 1 случаю.

В открытом доступе сведения регистра пациентов с COVID-19 и гемобластомами Американского гематологического общества (ASH) — 64 пациента из разных регионов мира (44 из США и Канады). Пациенты были разного возраста, но 25 из 64 (39%) — старше 60 лет. Гемобласты представлены разными нозологиями, с некоторым преобладанием острых лейкозов — 20 случаев (31,2%) и неходжкинских лимфом — 14 наблюдений (21,9%). Течение инфекции было хуже, чем в популяции: более, чем у 1/3 пациентов — 44 случая (68,7%) — отмечено течение средней и тяжелой степени; тяжелое течение констатировано у 19 пациентов (29,7%). Не оптимистичны и исходы инфекции — умерло 19 из 61 больного, смертность составила 31,1%.

В перечне показанных процедур при ЛХ и НХЛ остается ПЭТ/КТ. Если выполнение ПЭТ невозможно, необходимо выполнение КТ органов грудной клетки и брюшной полости. Желательно выполнение ПЭТ-2; ПЭТ-6 для возможной дезэскалации терапии.

В период пандемии COVID-19 допустимо ограничить ряд диагностических процедур при ЛХ, в частности 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.

Интересные результаты получены при исследовании проведенном Louis Berthet и соавторами (J. Nucl. Med., 2013). У пациента с впервые диагностированной диффузной ВКЛ (волосатоклеточный лейкоз — редкое хроническое В-клеточное лимфолиферативное заболевание, поражающее костный мозг и селезенку) проведение ПЭТ-оценки костного мозга оказалось более точным и чувствительным методом чем биопсия. Точность при ПЭТ и биопсии оценивали на уровне 98 и 81%, а чувствительность — 94 и 24% соответственно. Специфичность: поражение было оценено с точностью 65% при ПЭТ и 100% — при биопсии.

На период пандемии COVID-19 рекомендовано ограничение применения лучевой терапии (ЛТ). При планировании лучевой терапии следует отдавать предпочтение протоколам с гипофракционированием, 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. У больных с распространенными стадиями и полным метаболическим ответом по результатам ПЭТ-2/ПЭТ-6 возможен отказ от лучевой терапии.

Самой значимой проблемой, с которой столкнулся врачебный персонал клиник во время пандемии, была необходимость проведения дифференциального диагноза между лекарственным пульмонитом (в т. ч. иммуноопосредованным) и пневмонией, вызванной COVID-19. Наиболее показательным в этом плане являлось клиническое наблюдение.

Дифференциальную диагностику изменений в легочной ткани у пациентов (получавших последовательно иммунотерапию PD-1-ингибиторами, циклофосфамид с целью мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и стимуляции лейкопоза) пришлось проводить между тремя клиническими ситуациями:

- 1) пневмония, вызванная COVID-19;
- 2) синдром высвобождения цитокинов с формированием лекарственного пневмонита на фоне восстановления лейкопоза;
- 3) поздний иммуноопосредованный пульмонит, как осложнение предшествующей терапии PD-1-ингибитором.

По мнению руководителя Всеукраинского центра радиохирургии Клинической больницы «Феофания» Я.В. Кметюка сегодня ПЭТ играет важную роль в планировании и контроле лечения пациентов с лимфомами и вошла в рутинную практику. Согласно современным стандартам, ПЭТ применяется при стадировании, рестадировании и выборе терапевтического плана при ряде лимфом. Ярким примером может служить стратификация пациентов на группы при ЛХ в зависимости от результатов промежуточного стадирования с использованием ПЭТ. Это позволяет у некоторых больных уменьшить объем терапии и, соответственно, снизить риск осложнений лечения. Результаты исследования можно считать корректными только в том случае, если выполнены все требования к качеству подготовки. Принципиальным является соблюдение периода голода не менее 6 ч до начала исследования, уровня глюкозы в сыворотке крови <10 ммоль/л, должен быть оценен клиренс креатинина. Доза ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы составляет 5 МБк/кг.

В перечне обязательных обследований у первичных больных ЛХ является иммуноморфологический анализ опухолевой ткани, но в сложившейся ситуации можно отдать предпочтение core-биопсиям. В перечне крайне желательных процедур при ЛХ остается ПЭТ/КТ и минимизация числа и перечня выполняемых диагностических процедур в период пандемии. ПЭТ применяется при разных типах лимфом. При этом используется современная система стадирования лимфом с учетом данных ПЭТ. В соответствие со шкалой оценки метаболической активности Deauville, принятой медицинским сообществом к рутинному использованию несколько лет назад, ПЭТ-позитивным считается исследование, при котором очаг патологической метаболической активности выше уровня накопления препарата в печени, а так же если выявлены новые очаги, которые не были диагностированы ранее. Это соответствует 4–5 баллам по шкале Deauville. Ряд факторов могут исказить результаты исследования. Например, наличие сахарного диабета, повышенная физическая активность во время обследования, короткий интервал после химиотерапии (ХТ) (2–3 нед) или ЛТ (<3 мес), а также применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора менее чем за 10 дней до проведения ПЭТ. Результаты ПЭТ используются в планировании объема ЛТ.

Программа терапии пациентов группы промежуточного риска состоит из 4 курсов полихимиотерапии (ПХТ) в режиме ABVD с последующим проведением ЛТ на вовлеченные зоны в дозе 30 Гр. Проводится большое количество исследований с использованием промежуточного ПЭТ-исследования для дальнейшей индивидуализации лечения, правильного стадирования, определения количества курсов и выбора схемы терапии, уменьшения объема ЛТ. При получении негативных результатов ПЭТ/компьютерной томографии до начала терапии биопсия костного мозга может не проводиться, а при получении ПЭТ-позитивных результатов биопсия необходима. Эти данные внесены в рекомендации NCCN и European Society for Medical Oncology (ESMO)

Разными научными коллективами уже выстраиваются принципы стратегии ведения онкологического пациента с учетом агрессивности основного заболевания в период пандемии COVID-19, этапа развития болезни, обоснованности проведения противоопухолевой и противовирусной терапии и других факторов. Они несовершенны, рекомендации носят временный характер, так как основаны на ограниченном и не всесторонне изученном материале. Итоговый ответ об оптимальном режиме ХТ и необходимости применения ЛТ, возможности стратификации лечения на основании позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) еще не получен.

Пока клиницистам-онкогематологам не удастся получить ответы на многие практически важные вопросы ведения онкогематологических больных в условиях пандемии COVID-19. Но можно констатировать следующее: инфекция COVID-19 протекает гораздо тяжелее у онкогематологических больных. Потенциальными факторами риска развития тяжелой инфекции являются вторичный глубокий иммунодефицит, лимфопения ($0.2 \times 10^9/\text{л}$), длительная нейтропения III–IV степени. Но реалии сегодняшнего дня требуют взвешенного принятия решений в разных клинических ситуациях с учетом имеющегося опыта мирового профессионального сообщества

References

1. Sokolov, V., Anischenko, L., Byanov, A. and Nikitina, O., 2020. Community acquired pneumonia. Differential diagnosis. COVID-19. *Klinical Informatics and Telemedicine*, 15(16), pp.15-27.
2. Poddubnaya, I., Baryakh, E., Vorobyev, V., Demina, E., Zhukov, N., Kaplanov, K., Konstantinova, T., Motorin, D., Ptushkin, V., Sarzhevsky, V. and Tumyan, G., 2020. Therapy of Hodgkin lymphoma in Russia during the COVID-19 pandemic. *Journal of Modern Oncology*, 22(2), pp.52-55. doi: 10.26442/18151434.2020.2.200206
3. Kushchev, E., Filonenko, E., Titorenko, I., Kadnikova, T. and Aleksik, E., 2021. VII Conference with International Participation Digest "Modern Approaches to Diagnosis and Treatment of Lymphomas." In: *Modern Approaches to Diagnosis and Treatment of Lymphomas*. [online] Kyiv: Journal of Clinical Oncology, "MORION", pp.V. 10 #3-4 (39-40). Available at:

<<https://www.clinicaloncology.com.ua/article/16478/dajdzhest-vii-konferencii-s-mezhdunarodnym-uchastiem-sovremennye-podxody-k-diaagnostike-i-lecheniyu-limfom>> [Accessed 15 June 2021].

4. Worldometers.info. 2021. COVID Live Update: 177,064,262 Cases and 3,828,583 Deaths from the Coronavirus - Worldometer. [online] Available at: <<https://www.worldometers.info/coronavirus/>> [Accessed 15 June 2021]

5. Centers for Disease Control and Prevention. 2021. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [online] Available at: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/>> [Accessed 15 June 2021].

6. Hematology.org. 2021. COVID-19 and Hodgkin Lymphoma - Hematology.org. [online] Available at: <<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-hodgkin-lymphoma>> [Accessed 15 June 2021].

7. Esmo.org. 2021. ESMO-EHA clinical practice guidelines for the management of malignant lymphoma – recommendations for the second phase of the COVID-19 pandemic: Hodgkin lymphoma. [online] Available at: <<https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/haematological-malignancies-hodgkin-lymphoma-in-the-covid-19-era/>> [Accessed 15 June 2021].

8. Liang, W., Guan, W., Chen, R., Wang, W., Li, J., Xu, K., Li, C., Ai, Q., Lu, W., Liang, H., Li, S. and He, J., 2020. Cancer patients in SARS-CoV-2 infec-

tion: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology*, 21(3), pp.335-337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6

9. 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

10. 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

11. 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.

12. 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

13. Clinicaltrials.gov. 2021. Brentuximab Vedotin as Alternative to the Autologous Stem Cell Transplantation in Relapsed and Refractory Classical Hodgkin's Lymphoma (BASALT) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [online] Available at: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03474133?term=basalt&draw=2&rank=1>> [Accessed 15 June 2021].